

Aus dem Institut für Allgemeinmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## DISSERTATION

Ermittlung von Prävalenzen und Prädiktoren für Polypharmazie, potentielle Arzneimittelinteraktionen (pDDI) und potentiell inadäquate Medikationen (PIM) entsprechend Beers und PRISCUS-Liste bei 288 Bewohnern ab 65 Jahren in elf Berliner Seniorenheimen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Claudia Hahn  
aus Berlin

Datum der Promotion: 09.12.2016

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>FRAGESTELLUNG</b> .....	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>METHODIK</b> .....	<b>17</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISBESCHREIBUNG</b> .....	<b>26</b>
4.1	Allgemein .....	26
4.1.1	Seniorenwohnheim (SH) .....	26
4.1.2	Geschlecht und Alter .....	27
4.1.3	Gewicht und BMI .....	27
4.1.4	Pflegestufen (PS) .....	28
4.1.5	Krankenversicherungen.....	29
4.1.6	Seniorenwohnheim-Betreiberformen .....	29
4.1.7	Verordnende Fachärzte, Anzahl der Arztkontakte, Dauerverordnung ..	29
4.1.8	Dokumentierte Diagnosen .....	31
4.2	Polypharmazie .....	33
4.2.1	Prävalenzen von Polypharmazie .....	33
4.2.2	Covariatenanalyse von Polypharmazie .....	34
4.2.3	Prädiktoren von Polypharmazie (≥5 AM tgl) .....	35
4.2.4	Prädiktoren von exzessiver Polypharmazie ≥10 AM.....	37
4.3	Potentielle Arzneimittelinteraktionen (pDDI) .....	39
4.3.1	Prävalenzen von pDDIs.....	39
4.3.2	Häufigste pDDI-Kombinationen .....	40
4.3.3	pDDIs und und verordnende Facharztgruppen .....	43
4.3.4	Dauerverordnungen für pDDIs .....	43
4.3.5	Covariatenanalyse von pDDIs .....	44
4.3.6	Prädiktoren von pDDIs .....	45
4.4	Potentiell inadäquate Medikation (PIM) .....	48
4.4.1	Prävalenz von PIMs.....	48
4.4.2	Korrelationen zwischen den PIM-Listen .....	53
4.4.3	Häufigste Wirkstoffgruppen, die an PIM <sub>PRISCUS</sub> beteiligt sind .....	53
4.4.4	PIM <sub>PRISCUS</sub> und verordnende Facharztgruppen .....	56
4.4.5	Dauerverordnungen für PIM <sub>PRISCUS</sub> .....	56
4.4.6	Covariatenanalyse PIM <sub>PRISCUS</sub> .....	56
4.4.7	Prädiktoren für PIM <sub>PRISCUS</sub> .....	58
4.5	Wirkstoffhäufigkeit und Beteiligung an pDDI und PIM .....	60
4.6	Fazit und Kernaussagen .....	62
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>65</b>
5.1	Allgemein .....	65
5.2	Polypharmazie .....	66
5.3	Potentielle Arzneimittelinteraktionen (pDDI) .....	70
5.4	Potentiell inadäquate Medikation (PIM) .....	75
5.5	Wirkstoffhäufigkeiten und Einnahmezeiträume.....	82
5.6	Limitationen .....	84
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>86</b>
<b>7</b>	<b>GLOSSAR</b> .....	<b>97</b>
	<b>LEBENSLAUF/PUBLIKATIONEN</b> .....	<b>98</b>
	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b> .....	<b>99</b>
	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>100</b>

## **ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abbildung 1: Datenerhebungsbogen .....	18
Abbildung 2: Datenerhebungsbogen in der MS-Access-Oberfläche.....	19
Abbildung 3: Säulendiagramm der Altersverteilung (geschlechtsgruppiert) .....	27
Abbildung 4: Kreisdiagramm - Häufigkeitsverteilung der BMI-Verteilung .....	28
Abbildung 5: Kreisdiagramm - Häufigkeitsverteilung der Pflegestufen .....	28
Abbildung 6: Kreisdiagramm - Häufigkeitsverteilung der Krankenversicherungen .....	29
Abbildung 7: Kreisdiagramm - Häufigkeitsverteilung der verordnenden Ärzte.....	30
Abbildung 8: Kreisdiagramm der dokumentierten Diagnosen.....	31
Abbildung 9: Übersicht der 15 häufigsten Wirkstoffgruppen .....	39
Abbildung 10: PIM-Prävalenzen in Altersquartilen für Beers und PRISCUS .....	48

## **TABELLENVERZEICHNIS**

Tabelle 1: Übersicht der teilnehmenden Senioren in den SH .....	26
Tabelle 2: Einteilung des idealen BMI nach Alter <sup>31</sup> .....	27
Tabelle 3: Übersicht der BMI-Verteilung der teilnehmenden Senioren .....	28
Tabelle 4: Übersicht der dokumentierten Diagnosen.....	31
Tabelle 5: Diagnosenübersicht der Herz-Kreislaufkrankungen.....	32
Tabelle 6: Diagnoseübersicht der psychischen Erkrankungen .....	32
Tabelle 7: Übersicht der Diagnosen, Verordnungen und Wirkstoffe je Senior .....	33
Tabelle 8: Anzahl verordneter Arzneimittel im Überblick .....	33
Tabelle 9: Anzahl eingenommener Wirkstoffe im Überblick .....	33
Tabelle 10: Polypharmazie und Covariaten .....	34
Tabelle 11: Polypharmazieprädiktoren (Demographisch/Allgemein) .....	35
Tabelle 12: Polypharmazieprädiktoren (pDDI, PIM, NFA) .....	36
Tabelle 13: Polypharmazieprädiktoren (Diagnosen).....	36
Tabelle 14: Polypharmazieprädiktoren (ATC).....	37
Tabelle 15: exzessive Polypharmazieprädiktoren (Demographisch/Allgemein).....	37
Tabelle 16: exzessive Polypharmazieprädiktoren (DDI, PIM, NFA).....	38
Tabelle 17: exzessive Polypharmazieprädiktoren (Diagnosen) .....	38
Tabelle 18: exzessive Polypharmazieprädiktoren (Verordner) .....	38
Tabelle 19: Häufigste Arzneimittelinteraktionskombinationen.....	42
Tabelle 20: Übersicht der verordnenden Fachärzte und Beteiligung an pDDIs .....	43

Tabelle 21: pDDI und Covariaten .....	45
Tabelle 22: pDDI-Prädiktoren (Demographisch/Allgemein) .....	45
Tabelle 23: pDDI-Prädiktoren (Wirkstoffe, NFA).....	46
Tabelle 24: pDDI-Prädiktoren (Diagnosen).....	46
Tabelle 25: pDDI-Prädiktoren (ATC).....	47
Tabelle 26: pDDI-Prädiktoren (Verordner).....	47
Tabelle 27: PIM-Listen im Vergleich .....	51
Tabelle 28: Überblick über die am häufigsten verwandten Arzneimittel (AM) entsprechend der PRISCUS-Liste .....	55
Tabelle 29: PIM <sub>PRISCUS</sub> und Covariaten.....	57
Tabelle 30: PIM <sub>PRISCUS</sub> -Prädiktoren (Demographisch/Allgemein) .....	58
Tabelle 31: PIM <sub>PRISCUS</sub> -Prädiktoren (DDI, NFA).....	58
Tabelle 32: PIM <sub>PRISCUS</sub> -Prädiktoren (ATC).....	59
Tabelle 33: PIM <sub>PRISCUS</sub> -Prädiktoren (Verordner) .....	59
Tabelle 34: Häufigkeitsverteilung nach ATC-Code Level 1 .....	60
Tabelle 35: Häufigkeitsverteilung nach ATC-Code Level 3 .....	61
Tabelle 36: Überblick der Prävalenzen und Prädiktoren für Polypharmazie, pDDI und PIM <sub>PRISCUS</sub> .....	62
Tabelle 37: Eingenommene Wirkstoffe im Überblick .....	66
Tabelle 38: Polypharmazie-Prädiktoren im Vergleich mit anderen Studien .....	68
Tabelle 39: pDDI-Prädiktoren im Vergleich mit anderen Studien.....	73
Tabelle 40: PIM-Prävalenzen im Vergleich mit Amann-Studie .....	78
Tabelle 41: PIM-Prädiktoren im Vergleich mit anderen Studien .....	79
Tabelle 42: Altersverteilung im Vergleich P3-Studie und Pflegestatistik 2007 .....	84

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Mit zunehmendem Alter steigen Gebrechlichkeit, Funktionseinbußen, Erkrankungen und konsekutiv das Risiko für Polypharmazie, potentielle Arzneimittelinteraktionen (pDDIs) und potentiell-inadäquate-Medikationen (PIMs). Ziel dieser Arbeit war die Ermittlung von Prävalenzen und Prädiktoren für Polypharmazie, pDDIs und PIMs.

**Methode:** In elf Berliner Seniorenheimen wurden in den Jahren 2006-2007 Daten von 288 Bewohnern ab 65 Jahren erhoben. Polypharmazie wurde definiert als regelmäßige Einnahme  $\geq 5$  Arzneimittel. pDDIs wurden unter Nutzung der RpDoc®- und Scholz-Datenbank (ABDA-basierend) und PIMs entsprechend der Beers-Liste (2003) und PRISCUS-Liste (2010) analysiert. Prädiktoren wurden mit Hilfe einer binär logistischen Regression ermittelt.

**Ergebnisse:** Polypharmazie-Prävalenzen bestanden bei 71,5% für tägliche, 63,9% für rezeptpflichtige und 12,8% für apothekenpflichtige Arzneimittel.

Polypharmazie begünstigende Prädiktoren sind eine niedrige Pflegestufe (OR 2,57; KI<sub>95%</sub> 1,27-5,23), Diagnosen-Anzahl (OR 1,12; KI<sub>95%</sub> 1,03-1,21), arterielle Hypertonie (OR 2,67; KI<sub>95%</sub> 1,53-4,67), Herzinsuffizienz (OR 2,11; KI<sub>95%</sub> 1,13-3,97), pDDI (OR 3,17; KI<sub>95%</sub> 1,91-5,26) und PIM<sub>PRISCUS</sub> (OR 1,79; KI<sub>95%</sub> 1,13-2,85).

Die Diagnose einer demenziellen Erkrankung (OR 0,41; KI<sub>95%</sub> 0,24-0,72) reduzierte eine Polypharmaziewahrscheinlichkeit.

pDDI-Prädiktoren sind eine niedrige Pflegestufe (OR 3,70; KI<sub>95%</sub> 1,83-7,45), Polypharmazie (OR 1,89; KI<sub>95%</sub> 1,61-2,22), Herz-Kreislauf- (OR 1,30; KI<sub>95%</sub> 1,10-1,51), neurologische- Erkrankungen (OR 1,45; KI<sub>95%</sub> 1,04-2,03), Anzahl verordnender Fachärzte (OR 1,44; KI<sub>95%</sub> 1,04-1,98), Neurologen-Verordnungen (OR 1,39; KI<sub>95%</sub> 1,03-1,88), Heimarzt-Verordnungen (OR 1,29; KI<sub>95%</sub> 1,19-1,40) und Einnahme von Arzneimitteln der ATC-Klassen-A (OR 1,43; KI<sub>95%</sub> 1,19-1,73), -C (OR 2,04; KI<sub>95%</sub> 1,66-2,51) und -M (OR 2,62; KI<sub>95%</sub> 1,52-4,53) begünstigten pDDIs.

Das pDDI-Risiko verringerte sich bei Senioren mit einer PEG (OR 0,19; KI<sub>95%</sub> 0,04-0,91) und Diagnose einer demenziellen Erkrankung (OR 0,57; KI<sub>95%</sub> 0,38-0,86).

41,3% erhielten mindestens eine PIM entsprechend der PRISCUS-Liste (PIM<sub>PRISCUS</sub>) und 39,9% entsprechend der Beers-Liste (PIM<sub>Beers-2003</sub>). PIM<sub>PRISCUS</sub>-Prädiktoren waren Polypharmazie (OR 5,26; KI<sub>95%</sub> 2,74-10,06), pDDI (OR 1,33; KI<sub>95%</sub> 1,09-1,62), Neurologen-Verordnungen (OR 1,35; KI<sub>95%</sub> 1,04-1,75), Heimarzt-Verordnungen (OR

## Zusammenfassung

1,19; KI<sub>95%</sub> 1,11-1,28) und Arzneimittel der ATC-Klassen-N05/06 (OR 2,46; KI<sub>95%</sub> 1,87-3,23), -C (OR 1,34; KI<sub>95%</sub> 1,13-1,58) und -M (OR 1,70; KI<sub>95%</sub> 1,05-2,76).

**Fazit:** Gehäuft an pDDI-Kombinationen beteiligt sind Diuretika (24,4%, besonders mit Digitalisglykosiden),  $\beta$ -Blocker (20,2%), NSAR (16,1%), Antipsychotika (9,5%) und Antidepressiva (7,0%).

Die häufigsten PIM<sub>PRISCUS</sub> waren Sedativa/Anxiolytika (22,0%, bes. langwirksame Benzodiazepine), Antidepressiva (18,6%, bes. Amitriptylin), Herz-Kreislaufmedikamente (16,1%, bes. kurzwirksames Nifedipin) und Neuroleptika (11,0%, bes. Haloperidol).

Verordnungen durch Neurologen (Art der Verordnung) und Hausärzte (hohe Quantität der Gesamtverordnungen) sind gehäuft an pDDIs und PIMs beteiligt. Dem Hausarzt obliegt hier eine enorme Verantwortung in der Koordination aller Facharztverordnungen unter patienten-individueller Nutzen-Risikoabwägung.

**Schlüsselwörter:** Polypharmazie, potentielle Arzneimittelinteraktion, potentiell inadäquate Medikation, Seniorenheim, Senioren, Querschnittsstudie.

## Abstract

**Introduction:** With aging frailty, functional losses and morbidity increase and thus the risk for polypharmacy, potential drug-drug-interactions (pDDIs) and potentially-inappropriate-medication (PIMs). Objective of this study was the identification of prevalences and predictors for polypharmacy, pDDIs und PIMs.

**Methods:** In eleven retirement-homes in Berlin (2006-2007) data were collected of 288 seniors over 65-years. Polypharmacy was defined as regular intake of  $\geq 5$  medical drugs. pDDIs were analysed using RpDoc®- und Scholz-Databases (ABDA-based) and PIMs using the Beers-list (2003) und PRISCUS-list (2010). Predictors were detected by binary logistic regression analysis using covariates.

**Results:** Polypharmacy prevalences were seen 71,5% for daily, 63,9% for prescribed and 12,8% for over-the-counter drugs.

Polypharmacy likelihood increasing predictors are low care levels (OR 2,57; KI<sub>95%</sub> 1,27-5,23), diagnosis-quantity (OR 1,12; KI<sub>95%</sub> 1,03-1,21), arterial hypertension (OR 2,67; KI<sub>95%</sub> 1,53-4,67), heart-failure (OR 2,11; KI<sub>95%</sub> 1,13-3,97), pDDI (OR 3,17; KI<sub>95%</sub> 1,91-5,26) and PIM<sub>PRISCUS</sub> (OR 1,79; KI<sub>95%</sub> 1,13-2,85).

## Zusammenfassung

A diagnosis of dementia (OR 0,41; KI<sub>95%</sub> 0,24-0,72) reduced the likelihood of polypharmacy.

pDDI likelihood increasing predictors are low care levels (OR 3,70; KI<sub>95%</sub> 1,83-7,45), polypharmacy (OR 1,89; KI<sub>95%</sub> 1,61-2,22), cardiovascular (OR 1,30; KI<sub>95%</sub> 1,10-1,51), neurological diseases (OR 1,45; KI<sub>95%</sub> 1,04-2,03), number of prescribing specialists (OR 1,44; KI<sub>95%</sub> 1,04-1,98), neurologist prescriptions (OR 1,39; KI<sub>95%</sub> 1,03-1,88), general practitioner prescriptions (OR 1,29; KI<sub>95%</sub> 1,19-1,40) and drugs of ATC-Code-A (OR 1,43; KI<sub>95%</sub> 1,19-1,73), -C (OR 2,04; KI<sub>95%</sub> 1,66-2,51) and -M (OR 2,62; KI<sub>95%</sub> 1,52-4,53).

pDDI likelihood decreasing predictors are a PEG (OR 0,19; KI<sub>95%</sub> 0,04-0,91) and a diagnosis of dementia (OR 0,57; KI<sub>95%</sub> 0,38-0,86).

41,3% received at least one PIM according to the PRISCUS-list (PIM<sub>PRISCUS</sub>) and 39,9% according to the Beers-list (PIM<sub>Beers-2003</sub>).

PIM<sub>PRISCUS</sub> likelihood increasing predictors were polypharmacy (OR 5,26; KI<sub>95%</sub> 2,74-10,06), pDDI (OR 1,33; KI<sub>95%</sub> 1,09-1,62), neurologist prescriptions (OR 1,35; KI<sub>95%</sub> 1,04-1,75), general practitioner prescriptions (OR 1,19; KI<sub>95%</sub> 1,11-1,28) and drugs of ATC-Code-N05/06 (OR 2,46; KI<sub>95%</sub> 1,87-3,23), -C (OR 1,34; KI<sub>95%</sub> 1,13-1,58) and -M (OR 1,70; KI<sub>95%</sub> 1,05-2,76).

**Conclusion:** Cumulatively involved in pDDI-combinations are diuretics (24,4%, especially with digitals glycosides), betablockers (20,2%), NSAR (16,1%), antipsychotics (9,5%) und antidepressants (7,0%).

The most frequently PIM<sub>PRISCUS</sub> were 22,0% sedatives/anxiolytics (esp. long-acting benzodiazepines), 18,6% antidepressants (esp. amitriptylines), 16,1% cardiovascular drugs (esp. short-acting nifedipine) und 11,0% neuroleptics (esp. haloperidol).

Prescriptions from neurologists (ATC-code N drugs) and general practitioner (high quantity of all prescriptions) are cumulatively involved in pDDIs und PIMs. Thus the general practitioner has a tremendous responsibility in the coordination of all specialist prescriptions in respect of patient-individualized risk-benefit considerations.

**Keywords:** Polypharmacy, potential drug-drug interactions (pDDI), potentially inappropriate medication (PIM), retirement home, seniors, cross-sectional study.

## 1 EINLEITUNG

Die Lebenserwartung in Deutschland ist in den letzten Jahrzehnten durchweg gestiegen. Das statistische Bundesamt geht bei sinkender Gesamtbevölkerungszahl von einem deutlichen Bevölkerungszuwachs der über 60-Jährigen von 24% im Jahr 2001 auf 37% im Jahre 2050 aus<sup>14 144</sup>.

Entsprechend der Sterbetafeln von 2009/2011 des statistischen Bundesamtes wird in Deutschland jeder zweite Mann mindestens 80 und jede zweite Frau mindestens 85 Jahre alt, bzw. liegt die weitere Lebenserwartung der 65-jährigen Männer derzeit bei über 17 und der 65-jährigen Frauen bei über 20 Jahren<sup>135</sup>.

Im Berichtszeitraum 1871-1881 lag die durchschnittliche Lebenserwartung für neugeborene Jungen bei 35 Jahren und 7 Monaten und für Mädchen bei 38 Jahre und 5 Monaten, 2010 waren es für Jungen 77 Jahre und 6 Monate und für Mädchen 82 Jahre und 7 Monate. Die Lebenserwartung hat sich in den letzten 130 Jahren also mehr als verdoppelt. Anfang des 20. Jahrhunderts trug vor allem die Reduktion der Kindersterblichkeit, in den letzten Jahrzehnten die Reduktion der Sterblichkeit im höheren Lebensalter dazu bei<sup>118</sup>.

Alterungsprozesse sind sehr komplex und interindividuell äußerst variabel. Mit zunehmendem Alter ändern sich die Pharmakodynamik und –kinetik maßgeblich<sup>80 144 145</sup>; körperliche und geistige Fähigkeiten erfahren zunehmend Einschränkungen<sup>41</sup>. Symptome zeigen sich, die nicht einem spezifischen Organ oder Organsystem zuzuordnen sind, dem sogenannten geriatrischen Syndrom<sup>84 140 42</sup>. Es nehmen chronische Erkrankungen und Co- bzw. Multimorbidität zu. Multimorbidität ist dabei das Auftreten mehrerer quasi unabhängiger Erkrankungen nebeneinander<sup>136</sup>; Co-Morbidität die Erkrankung in Zusammenhang mit einer Grunderkrankung<sup>4</sup>.

Jede Erkrankung hat dabei Auswirkungen auf die eigene Psyche, aber auch auf das soziale Umfeld. Multimorbidität ist oft Ursache für vermehrten Bedarf an sozialer, pflegerischer und ärztlicher Zuwendung<sup>3</sup>. Die ökonomische Belastung der medikationsassoziierten Morbidität und Mortalität wurde dabei in den USA in den 90ern auf ca. 130 Milliarden US-\$ jährlich geschätzt<sup>147 72 35</sup>.

Die Unfallgefährdung sei an dieser Stelle exkursionsartig erwähnt, die durch Einnahme bestimmter Medikamente (z.B. psychoaktive Medikamente, Antipsychotika, Antidepressiva, Hypnotika) steigen kann<sup>11</sup>. Immerhin stürzen ca. ein Drittel der >65 Jährigen mindestens einmal jährlich. Dies verursacht Verunsicherungen, kann die



## 1 Einleitung

Selbständigkeit einschränken und letztlich bis zu Hospitalisierung und dauernder Pflegebedürftigkeit führen<sup>19 105</sup>.

Das Bestehen psychischer Beschwerden, wie z.B. demenzieller oder depressiver Krankheitsbilder, können die Diagnosefindung somatischer Erkrankungen und die Compliance in notwendigen Therapien erschweren, bzw. den Bedarf an medizinischen und pflegerischen Behandlungsressourcen beträchtlich erhöhen<sup>144</sup>.

Bei etlichen Erkrankungen profitieren Patienten durch Pharmakotherapien und Therapiekombinationen, wie auch die deutlich angestiegenen Lebenserwartungen zeigen, wobei jedoch nicht immer Heilung oder Lebensverlängerung das primäre Ziel sind, sondern genauso auch die Linderung von Symptomen und/oder der Erhalt der Lebensqualität.

Derzeit können in Deutschland 65jährige Frauen noch durchschnittlich 86,9% ihrer verbleibenden Zeit ohne Pflegebedürftigkeit verbringen, Männer 91,4%<sup>15</sup>. Senioren leben in Seniorenwohnheimen (SH) dann letztlich meist aufgrund maßgeblicher physischer, sensorischer, kognitiver und/oder sozialer Einschränkungen, durch die sich die Betroffenen nicht mehr selbständig im eigenen Heim versorgen können.

Steigende Lebenserwartungen bedeuten zunehmende Co- und Multimorbiditäten der Einzelnen mit entsprechenden Einschränkungen der individuellen Lebensqualität und Selbständigkeit. Entsprechend der Multimorbidität nimmt konsekutiv oft die Notwendigkeit der Anzahl einzunehmender Arzneimittel (AM) zu und damit der möglichen Polypharmazie; ebenso steigt mit der Anzahl verordneter AM die Gefahr für potentiell inadäquate Medikationen (PIM) und für potentielle Arzneimittelinteraktionen (pDDI)<sup>96</sup>.

Nicht nur für die behandelnden Ärzte bedeutet dies eine große Verantwortung in der bedarfsgerechten Arzneimittelversorgung. Eine adäquate, qualitativ hochwertige therapeutische Begleitung ist eine interdisziplinäre Herausforderung und erfordert eine stete Anpassung entsprechend der aktuellen und individuellen Lebens- und Erkrankungsumstände unter Beachtung u.a. der aktuellsten wissenschaftlichen und ethischen Aspekte.

### **1.1 Polypharmazie**

Der Begriff Polypharmazie oder auch Polymedikation, Multimedikation (seltener Polypragmasie) wird oft benutzt in der Bedeutung einer gleichzeitigen Einnahme vieler

## 1 Einleitung

Pharmaka, bzw. AM eines Patienten pro Tag. Dabei ist jedoch nach wie vor nicht einheitlich definiert, ob sich die Polypharmazie nur qualitativ oder auch quantitativ darstellen lässt<sup>20</sup>. Einige sprechen bei Einnahme von  $\geq 5$  oder  $\geq 7$  AM von Polypharmazie; andere beziehen es auf die Gabe von mehr AM als durch die Erkrankungen indiziert<sup>43</sup>; bzw. mindestens einem nicht indizierten AM<sup>97</sup>. Einige beziehen es auf die Einnahme mehrerer AM gleichzeitig über einen längeren Zeitraum hinweg<sup>37 142</sup>. Oftmals akzeptiert ist in Deutschland die Definition, nach der eine Polypharmazie bei gleichzeitiger Einnahme von mind. 5 Medikamenten besteht<sup>97 122 54</sup>.

Studien in den USA und Kanada ermittelten Prävalenzen der Polypharmazie bei Seniorenheimbewohnern zwischen 15-40%<sup>17 33</sup>. In einer europäischen Studie lag in Westeuropa bei  $\geq 65$ -Jährigen die Prävalenz von Polypharmazie ( $\geq 5$  Medikamente) bei  $> 50\%$  und einer potentiell inadäquaten Medikation (PIM) bei ca. 20%<sup>37</sup>. Die Shelter-Studie in Europa zeigte Prävalenzen von Polypharmazie (5-9 AM) von fast 50% und exzessiver Polypharmazie ( $\geq 10$  AM) von fast 25%<sup>111</sup>.

Für die Jahre 2000 und 2009 sind Fallzahlen für die stationäre Versorgung ausgewählter chronischer Erkrankungen unter Berücksichtigung des Einflusses der demographischen Alterung untersucht worden. Die Analyse erfolgte für die fallzahlstärksten Diagnosegruppen bösartiger Neubildungen, Herz-Kreislauf-erkrankungen und Krankheiten des Muskel-Skelettsystems und Bindegewebes. Die demographische Alterung zeigte besonders starke Effekte bei den Diagnosegruppen Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Prostatakarzinom. Des Weiteren ergaben sich absolute Fallzahlerhöhungen besonders stark bei den Krankheiten der Wirbelsäule, des Rückens und der Arthrose<sup>106</sup>.

In der Berliner Altersstudie BASE fanden sich bei 96% aller Studienteilnehmer (Alter $>70$ ) mindestens eine und bei 30% fünf oder mehr behandlungsbedürftige Erkrankungen<sup>137</sup>. Häufige Erkrankungen des Alters sind dabei vor allem Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, aber auch psychiatrische Krankheitsbilder wie Demenz und schmerzhaftes muskuloskeletale Erkrankungen. Als geriatrisches Syndrom werden oft altersassoziierte Symptome aufgeführt wie kognitive Einbußen, Urininkontinenz, Fallneigung, Schwindel, geringer BMI, Seh- und Hörminderung<sup>148 23 84</sup>. Werden für jede der oben genannten chronischen Erkrankungen ein bis zwei AM verordnet, so nimmt der Senior automatisch schon  $\geq 5$  AM ein. Dabei sind nicht alle AM rezeptpflichtig, wie z.B. Acetylsalicylsäure, Paracetamol oder

Ibuprofen bis 400 mg. Aber gerade NSAR, wie u.a. ASS ( $\geq 500$  mg) oder Ibuprofen können für Arzneimittelinteraktionen verantwortlich sein<sup>60 99 32</sup>, ebenso wie Phytotherapeutika und Mineralien<sup>91 149</sup>, weshalb sie ebenso in den Analysen berücksichtigt werden sollten. In einer retrospektiven Beobachtungsstudie wurden Daten aller Versicherten einer Betriebskrankenkasse in Berlin ausgewertet, die 1999 durchgehend in dieser Kasse versichert und  $>60$  Jahre alt waren. Es fand ein Vergleich zwischen Heimbewohnern, ambulant Pflegebedürftigen und nicht pflegebedürftigen Senioren statt. Dabei konnten allerdings nur verschreibungspflichtige AM erfasst werden, nicht jedoch die verschreibungsfreien Medikamente. Es bekamen 4% der Bewohner von Senioren- und Pflegeheimen  $\geq 7$  AM pro Tag; 15% erhielten Verordnungen von Notärzten, die oft als Dauertherapie beibehalten wurden<sup>117</sup>.

Entstehende Kosten für Polypharmazie wurden in den USA mit ca. 50 Milliarden US-\$ jährlich angegeben<sup>20</sup>. Publikationen für Deutschland besagen, dass AM im Wert von ca. 20 Milliarden Euro pro Jahr verkauft werden. Über 60-Jährige werden dabei im Schnitt mit 3 AM dauertherapiert, verbrauchen 54% der AM insgesamt, obwohl sie nur ca. 22% der Bevölkerung ausmachen<sup>144</sup>.

### 1.2 Arzneimittelinteraktion (DDI)

Arzneimittelinteraktionen (Drug-Drug Interaction – DDI) können definiert werden als zwei oder mehr AM, die miteinander interagieren, wodurch die Effektivität oder Toxizität eines oder mehrerer der beteiligten AM verändert wird<sup>58</sup>. Potentielle DDIs (pDDIs) sollten grundsätzlich Beachtung finden, da sie vorhersagbar und damit auch potentiell vermeidbar sind<sup>7 75</sup>.

Studien legen nahe, dass bis zu 11% der Symptome, die Patienten beklagen, durch DDIs verursacht werden, DDIs zu ca. 2,8% für Krankenhausaufnahmen verantwortlich<sup>51 70</sup> und mit einem erhöhten medizinischen Versorgungsbedarf assoziiert sind<sup>56 70</sup>.

Es gibt viele ermittelte, diskutierte und in Interaktionskompendien dokumentierte DDIs<sup>1</sup>, die teilweise in Praxissoftware umgesetzt wurden<sup>59</sup>. Jedoch sind nicht alle Interaktionen gleich gefährlich. Es ist wichtig, die klinisch relevanten DDIs zu ermitteln, die im Verordnungsprozess und Praxisalltag Beachtung finden sollten. Die Arbeitsgruppe um Malone hat sich genau damit beschäftigt und 25 klinisch relevante DDIs ermittelt, die mit hoher Wahrscheinlichkeit für den Patienten gefährlich werden

können. Diese Kriterien wurden unter Nutzung von Interaktionskompendien, Literaturreviews und mit dem modifizierten Delphiverfahren in einem fünfköpfigen Expertengremium entwickelt<sup>94</sup>.

Einige Studien haben die klinische Relevanz von DDIs im ambulanten Bereich untersucht<sup>113 133 94 95 152 82</sup>, bzw. Risikofaktoren für DDIs ermittelt<sup>44 67</sup>. So fand die Arbeitsgruppe um Solberg heraus, dass 2,3% aller Adulten einer US- Gesundheitsorganisation in 2001 einer potenziellen DDI ausgesetzt waren<sup>133</sup>. Malones Arbeitsgruppe ermittelte eine Prävalenz von ca. 0,81% klinisch relevanten potentiellen DDIs in seiner Stichprobe (USA)<sup>94</sup>.

Es wird vermutet, dass in Deutschland ca. 20.000 Menschen jährlich durch Pharmakaeinnahmen sterben, bzw. 7% der Todesfälle in kausalem Zusammenhang mit der Arzneimitteleinnahme stehen und fast ein Viertel aller Krankenhausaufnahmen auf Arzneimittelnebenwirkungen beruhen<sup>144</sup>.

### **1.3 Potentiell inadäquate Medikation (PIM)**

Arzneimittel werden meist an jungen und gesunden Probanden getestet. Dosierungsanweisungen und mögliche unerwünschte Wirkungen werden dann entsprechend dieser Probandengruppe angegeben. Doch über die Hälfte aller AM (54%) werden Senioren ab 60 Jahren verschrieben, die bisher knapp ein Viertel der Bevölkerung ausmachen<sup>144</sup>.

In Deutschland waren in der Arzneimittelzulassung bis vor kurzem keine eigenen klinischen Studien mit geriatrischen Patienten vorgesehen; ausgenommen, die Anwendung war explizit für Senioren vorgesehen<sup>49</sup>. Zunehmend sind Studien auch in dieser Alterspopulation vorgesehen. Senioren und besonders Seniorinnen waren in klinischen Studien bisher meist unterrepräsentiert oder ausgeschlossen<sup>52 85 102 100</sup>.

Senioren mit chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparates erhalten oft nicht-steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika (NSAR). Jedoch waren in den entsprechenden klinischen Studien nur ca. 2% der Probanden über 65 und nicht mal 0,1% über 75 Jahre alt<sup>49</sup>. Dosierungsanweisungen und potentiell unangemessene AM sollten daher für Senioren, ebenso wie für Kinder, zusätzlich studiert und dokumentiert sein<sup>36</sup>, evtl. sogar unter Berücksichtigung zusätzlicher Faktoren wie z.B. des Körpergewichts und der aktuellen Leber- und Nierenparameter.

## 1 Einleitung

In den USA haben 1991 Beers und Kollegen von der Universität Georgia mit Experten aus der Geriatrie, Pharmako- und Psychopharmakologie nach der Delphi-Methode „Explicit Criteria“ bzw. „Expert Panel Criteria“ herausgearbeitet. Dabei werden AM für Senioren als potentiell inadäquat definiert, wenn es keinen Beweis für deren Nützlichkeit gibt, die adversen Arzneimitteleffekte die möglichen therapeutischen Effekte überwiegen oder es eine sicherere Alternative gibt<sup>11 10</sup>. Eine Überarbeitung dieser Liste wurde 2003 von Fick und Kollegen herausgegeben<sup>38</sup>, die neben den zu vermeidenden Wirkstoffen unabhängig von einer Diagnose auch AM aufführt, die bei bestimmten Erkrankungen oder Diagnosen vermieden werden sollten. Eine weitere Aktualisierung der Beers-Kriterien wurde 2012 publiziert<sup>6</sup>. Die Beers-Kriterien werden häufig zitiert bzw. für Studien verwandt. Allerdings basiert die Beers-Liste auf AM, die für den US-amerikanischen Markt lizenziert sind. Im weiteren Verlauf wurden daher ähnliche Kriterien 1997 für Kanada von McLeod et al<sup>98</sup>, 2007 für Frankreich die French-Consensuslist von Laroche et al<sup>83</sup> und 2011 für den deutschsprachigen Raum die PRISCUS-Liste von Holt et al<sup>66</sup> publiziert. In Deutschland wurden die Beers-Kriterien zunächst 2005 unkommentiert und gekürzt im Arzneimittelbrief<sup>141</sup> veröffentlicht. Der Projektverbund PRISCUS erstellte eine für den deutschsprachigen Raum adaptierte Liste mit 83 Wirkstoffen, die bei älteren Menschen vermieden werden sollten<sup>65 66</sup>.

In einer Studie wurde in acht europäischen Ländern anhand der Kriterien von Beers und McLeod nach potentiell unangemessenen Medikationen gesucht und die Ergebnisse 2005 publiziert. Ein Studienzentrum in Deutschland war vorgesehen, konnte jedoch nicht initiiert werden, wodurch letztlich keine Daten aus Deutschland in diese Studie einfließen. Insgesamt zeigte sich bei knapp 20% aller Patienten mindestens eine unangemessene Medikation (mit einer Rangierbreite von 40 % in Ost- und 15 % in Westeuropa)<sup>37</sup>. In einer Publikation von Hosia-Randell 2008, in der PIMs entsprechend der French-Consensuslist in deutschen SH analysiert wurden, nahmen 21,9% der Senioren mindestens eine PIM ein<sup>67</sup>.

SH-Bewohner sind oft pflegebedürftig aufgrund multipler, chronischer und funktionseinschränkender Beschwerden und Erkrankungen und scheinen daher besonders disponiert für Polypharmazie, PIMs<sup>101</sup> und DDIs.

Im deutschsprachigen Raum gibt es bislang noch vergleichsweise wenige Untersuchungen zu Prädiktoren bezüglich PIMs entsprechend der PRISCUS-Liste und potentiellen Arzneimittelinteraktionen in SH.

## 2 FRAGESTELLUNG

In SH leben in der Regel Senioren im höheren Lebensalter mit erhöhtem Pflegebedarf und meist mehreren gesundheitlichen Einschränkungen, die auch pharmakologisch therapiert werden. Es muss hier nicht nur eine hohe Qualität in der pflegerischen Betreuung, sondern auch in der Arzneimittelverordnung angestrebt werden. Im Bereich der Arzneimittelversorgung sind dabei nicht nur Qualitätsmaßnahmen zum korrekten Stellen der AM wichtig, sondern auch die medizinische Sensibilisierung auf Polypharmazie, potentielle (klinisch relevante) Arzneimittelinteraktionen (pDDI) und potentiell inadäquate Medikationen (PIM) für Senioren ab 65 Jahren.

Bei ständig neu auf den Markt strebenden Präparaten ist es ohne automatisierte Verordnungshilfen fast unmöglich, alle AM und deren Kontraindikationen bzw. Wechselwirkungen mit anderen Präparaten auswendig zu wissen. Allerdings dürfen die unterstützenden Verordnungssysteme nicht zu häufig für quasi klinisch irrelevante DDIs alarmieren, da sonst eine Abstumpfung gegenüber den Alarmen entsteht mit der Gefahr, dass sie nicht adäquat beachtet werden<sup>69 87 112</sup>.

Senioren, die dauerhaft in SH leben, wurden als Studienpopulation gewählt, da hier alle verabreichten (verschreibungs- und nicht verschreibungspflichtigen) AM dokumentiert werden. Wegen des Stellens der AM durch das Pflegepersonal kann von einer höheren Einnahmehäufigkeit der dokumentiert verordneten AM ausgegangen werden; gerade bei Senioren mit kognitiven Einbußen. Weiterhin kann in SH auf die Dokumentationen als Informationsquelle für alle erhobenen Daten wie Diagnosen, Arztkontakte, verordnende Fachärzte, Verordnungsdauern, etc. zurückgegriffen werden, wodurch die Senioren während der Datenerhebung nicht zusätzlich beansprucht werden müssen. Außerdem sind SH-Bewohner oft pflegebedürftig mit multiplen chronischen Beschwerden und Erkrankungen und damit besonders disponiert für Polypharmazie, PIMs und DDIs.

Im Berliner Raum gibt es eine weitere Besonderheit bei SH, das Berliner Modell (BM); ein Projekt, das am 26.03.1998 startete. In diesen SH sind Ärzte fest angestellt oder es gibt mit niedergelassenen Ärzten Kooperationsverträge, wodurch eine hausärztliche Versorgung rund um die Uhr, Regelvisiten und Fallbesprechungen gewährleistet werden sollen. Getragen und finanziert wird das Projekt Berliner Modell von verschiedenen Krankenkassen, dem Senat, der Kassenärztlichen Vereinigung und der Berliner Krankenhausgesellschaft. Von den ca. 280 SH Berlins nehmen 38 am Projekt teil<sup>128</sup>.

Mit der vorliegenden P3-Studie sollen Prävalenzen und mögliche Prädiktoren von Polypharmazie, pDDIs und PIMs ermittelt werden. Während bei potentiellen pDDIs die Kombinationen bestimmter AM ausschlaggebend sind (unabhängig von Alter und Rezeptpflichtigkeit eines AMs), so wird bei PIMs hauptsächlich von AM ausgegangen, die Senioren ab 65 Jahren nicht mehr einnehmen sollten. Dies geschieht mittels einer einmaligen Datenerhebung in Berliner SH bei Bewohnern ab 65 Jahren unter Berücksichtigung weiterer erhobener Covariaten wie dokumentierten Diagnosen, Alter, Geschlecht, Pflegestufe, SH-Betreiberform. Dabei werden die jeweils häufigsten involvierten AM aufgeführt.

**Ziel der Studie** sind die Ermittlung der Prävalenz und möglicher Prädiktoren für:

- **Polypharmazie** (regelmäßige Einnahme von  $\geq 5$  Arzneimitteln)
- **potentielle Arzneimittelinteraktionen** (pDDI - Drug-Drug Interaction)
- **potentiell inadäquate Medikationen** (PIM) - unabhängig von der Diagnose

### 2.1 Polypharmazie

Ein wesentliches Ziel der Studie ist die Ermittlung der Prävalenz und möglicher Prädiktoren für Polypharmazie (hierbei definiert als die regelmäßige Einnahme von  $\geq 5$  AM täglich). Prädiktoren sind mögliche Vorhersagewerte, ermittelt über die parallel erhobenen Covariaten.

Weitere Einnahmehäufigkeiten werden dargestellt unter Berücksichtigung der AM, die täglich und bei Bedarf eingenommen werden, bzw. rezeptpflichtiger und nicht rezeptpflichtiger (OTC – Over The Counter) AM.

Es werden die häufigsten verordneten AM aufgelistet und einzelne exemplarisch auf die Verordnungsdauer untersucht.

### 2.2 Arzneimittelinteraktion (DDI)

In der Studie werden die potentiellen Arzneimittelinteraktionen (pDDIs) analysiert als relevante pDDIs entsprechend der RpDoc®- und als schwerwiegende pDDIs entsprechend der Scholz-Datenbank (DB). Die häufigsten pDDI-Kombinationen werden aufgelistet, gegenübergestellt und mögliche Prädiktoren für pDDIs gesamt ermittelt.

### **2.3 Potentiell inadäquate Medikation (PIM)**

In dieser Studie werden potentiell inadäquate Medikationen (PIMs) unabhängig von der Diagnose entsprechend der überarbeiteten amerikanischen Beers-Liste von 2003 (PIM<sub>Beers\_2003</sub>) bzw. der deutschen Übersetzung von 2005 (PIM<sub>Beers\_ger\_2005</sub>) und der PRISCUS-Liste (PIM<sub>PRISCUS</sub>) für den deutschsprachigen Raum vergleichend betrachtet. Prädiktoren werden ermittelt für die PRISCUS-Liste, da diese für den deutschsprachigen Raum entwickelt und konsentiert wurde und zur jetzigen Zeit die aktuellste Auflistung darstellt.

Es soll letztlich ein Verständnis dafür entstehen, welche AM am häufigsten verordnet werden, bzw. am häufigsten an pDDIs und PIMs beteiligt sind. Prädiktoren sind in dieser Studie Variablen, die als erhobene Covariaten mit dokumentiert und analysiert wurden und eine signifikante Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Polypharmazie, pDDI oder PIM haben.



### **3 METHODIK**

#### **3.1 Studienplanung und -design**

Da in Seniorenheim alle rezept- und apothekenpflichtigen Verordnungen und gestellten Medikamente dokumentiert werden, bietet sich besonders hier eine Datenerhebung an. Die dokumentierten Daten können vor allem im Kontext zu weiteren Informationen wie z.B. verordnende Fachärzte, Verordnungszeiträume, Diagnosen, etc. vollständig und zeiteffektiv erhoben werden. Dabei müssen die Senioren ihr Einverständnis erklären, jedoch während der Datenerhebung selbst nicht behelligt werden.

Die biometrische Planung erfolgte unter Beratung durch den Bereich Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité, Universtitätsmedizin Berlin. Primär wurde eine Stichprobe von 350 Datensätzen angestrebt.

#### **Studienprotokoll, Ethikvotum, Rekrutierung**

Vor Studienbeginn wurde das Studienprotokoll Anfang 2006 der Ethikkommission Charité Berlin zur Beratung vorgelegt. Zeitgleich zur Erstellung des Studienprotokolls und des Informationsmaterials wurden die Adressen der aktuellen Berliner SH recherchiert, die nach positivem Ethikvotum mittels Serienbriefen angeschrieben wurden. Insgesamt konnten 266 SH angeschrieben, informiert und eingeladen werden, an der Studie teilzunehmen. Letztlich fanden sich nach zwei Rekrutierungswellen 11 SH bereit, die Studie zu unterstützen. Die Bewohner wurden mit der monatlichen Rechnung mittels Informationsschreibens über die Studie informiert zur Sicherstellung, dass die Briefe die Senioren bzw. deren Betreuer erreichte. Weiterhin wurde damit verdeutlicht, dass die Studie im Sinne des SH war und vom Heim unterstützt wurde. Die interessierten Senioren und Betreuer meldeten und informierten sich bei Fragen bei der Studienärztin postalisch, telefonisch oder per eMail. Die unterschriebenen Einverständniserklärungen wurden im eigenen SH abgegeben und gesammelt. Weder die teilnehmenden SH, noch die Senioren selbst erhielten eine Aufwandsentschädigung. Die Studie wurde von der Studienärztin allein und ohne Sponsoren durchgeführt.



Be:  textId:  Seniorenheim Name:

Bewohner:  Pflegende:  pro Bewohner:  Anzahl Heimarzt/Station:  Aerzte Pro Bewohner:

Heimarzt:  Angestellt im Heim  Praxis im Haus  Praxis außerhalb

**Soziodemografische Angaben:**  
 Geschlecht:  männlich  weiblich geburtsjahr:   
 Pflegestufe:  keine  I  II  III  IV  unbekannt  
 Krankenversicherung bei:   
 Zusatz Versicherung:  ja  nein  unbekannt

**Klinische Angaben:**  
 Gewicht:  Alterzdemenz:  ja  nein  unbekannt Groesse:   
 Serum-Kreatinin: mg  zuletzt bestimmt am   
 GFR: ml  zuletzt errechnet am   
 PEG:  ja  nein  unbekannt  
 Anzahl der Arztkontakte im letzten Quartal:

**Substanzen**  
 SubstanzName:   
 Tgl./ b. Bed:  tgl  b. bed  
 Dosierung:  x   
 Rezeptpflichtig:   
 Primär verordnet von:   
 verordnet am:

Diagnosen:   
 Datensatz:  von 13

Abbildung 2: Datenerhebungsbogen in der MS-Access-Oberfläche

### Datenerhebung

Eine individuell angefertigte Microsoft Access-Datenbank diente der digitalen Speicherung der erhobenen Daten in den SH. Die SH stellten die Dokumentationsakten der Senioren zur Verfügung, die eingewilligt hatten, an der Studie teilzunehmen.

Es wurden folgende Daten erfasst (s. Abbildung 1 und 2: Datenerhebungsbogen):

- Parameter zum Profil des Seniorenheimes (Größe, Betreiberart [Berliner Modell])
- Parameter zur Demographie des Bewohners (Alter, Geschlecht, Pflegestufe, etc)
- Klinische Parameter (Serum-Kreatinin)
- Dokumentierte Diagnosen
- Aufführung der Medikamente nach
  - o Wirkstoff-, Substanzname
  - o Einnahme tgl. (bzw. regelmäßig) oder bei Bedarf
  - o Dosierung
  - o Rezeptpflichtigkeit
  - o Primär verordnender Arzt
  - o Datum der primären Verordnung

## 3.2 Datenmanagement

Die Daten wurden vor Ort im SH pseudonymisiert in die MS-Access-Datenbank eingepflegt. Die Patienteneinwilligungen mit Code-Schlüssel verbleiben für mind. 10 Jahre in den jeweiligen SH, damit nur die SH selbst bei Übermittlung einer Bewohner-ID

auf den Senior zurückschließen können. Die SH erhielten nach der Datenerhebung die Interaktionsmeldungen, Arzneimitteldopplungen und Dosierungshinweise unter Nennung der Bewohner-ID und die Ergebnisse des Hauses, die beschrieb, wie viele AM die Bewohner im Mittel, täglich bzw. bei Bedarf erhielten. Die Datenerhebungsbögen werden als MS-Access-Datenbank im Institut für Allgemeinmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, ebenfalls für mind. 10 Jahre archiviert.

### **ICD-10 für Diagnosen**

Die Diagnosen wurden in den SH größtenteils handschriftlich dokumentiert ohne Nutzung des ICD 10-Codes. Um die Diagnosen in der Studie vergleichen zu können, wurden sie nachträglich entsprechend der ICD-10-Klassifizierung für die jeweiligen Erkrankungsbereiche geclustert. ICD steht für 'Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme' (engl.: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Es wird von der WHO (World Health Organisation) herausgegeben und ist ein international anerkanntes Diagnoseklassifikations- und Verschlüsselungssystem.

### **ATC-Code für Wirkstoffe**

Die Wirkstoffe wurden entsprechend ihrer Indikation dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystem (ATC-Code) für AM zugeordnet. Die amtliche Fassung des ATC-Codes wird für Deutschland jährlich durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) herausgegeben<sup>30</sup>.

Die Klassifikation enthält fünf Ebenen.

Die erste Ebene (**Buchstabe**) umfasst 14 anatomische Hauptgruppen (nach der die AM in der Studie gehäuft gruppiert wurden):

- ATC **A** – Alimentäres System und Stoffwechsel
- ATC **B** – Blut und blutbildende Organe
- ATC **C** – Cardiovasculäres System
- ATC **D** – Dermatika
- ATC **G** – Urogenitalsystem und Sexualhormone
- ATC **H** – Hormone, systemisch (ohne Sexualhormone)
- ATC **J** – Antiinfektiva für systemische Gabe
- ATC **L** – Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen
- ATC **M** – Muskel- und Skelettsystem
- ATC **N** – Nervensystem
- ATC **P** – Antiparasitäre Substanzen, Insektizide, Repellenzien

ATC <b>Q</b>	–	Veterinärmedizinische Arzneimittel
ATC <b>R</b>	–	Respirationstrakt
ATC <b>S</b>	–	Sinnesorgane
ATC <b>V</b>	–	Verschiedene

Die zweite (2 Ziffern) und dritte Ebene (Buchstabe) strukturieren nach Therapiegruppen.

Die vierte (Buchstabe) und fünfte (2 Ziffern) Ebene sind nach der chemischen Struktur geordnet.

Meistens haben Wirkstoffe genau einen ATC-Code, es sei denn, die Wirkstoffe haben unterschiedliche Wirkungsweisen entsprechend ihrer Formulierung oder Dosierung und werden für unterschiedliche Indikationen genutzt.

Dagegen benennt der ATC-Code immer genau einen Wirkstoff.

Darstellung der Kennzeichnung am Beispiel der Acetylsalicylsäure:

**Bsp: Aspirin mit der Indikation als Thrombozytenaggregationshemmer: B01AC06**

1. Ebene (anatomisch): **B** = Blut und blutbildende Organe
2. Ebene (therapeutisch): **01** = Antithrombotische Arzneimittel
3. Ebene (therapeutisch): **A** = Antithrombotische Arzneimittel
4. Ebene (chemisch): **C** = Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin
5. Ebene (chemisch): **06** = Acetylsalicylsäure

**Bsp: Aspirin mit Indikation als Schmerzmittel: N02BA01**

1. Ebene (anatomisch): **N** = Nervensystem
2. Ebene (therapeutisch): **02** = Analgetika
3. Ebene (therapeutisch): **B** = Andere Analgetika und Antipyretika
4. Ebene (chemisch): **A** = Salicylsäure und Derivate
5. Ebene (chemisch): **01** = Acetylsalicylsäure

### 3.3 Ermittlung der Polypharmazie

#### Verordnungen (verordnete AM)

Verordnungen werden verwandt bei der Ermittlung der Anzahl täglich und bei Bedarf eingenommener AM. Wird das gleiche Präparat verordnet zur Einnahme täglich und bei Bedarf, dann sind das zwei eigenständige Verordnungen im Patientenblatt. Bei dem Begriff ‚Verordnung‘ gelten Kombinationspräparate als eine Verordnung, auch wenn mehrere Wirkstoffe enthalten sind.

### **Wirkstoffe**

Gleiche Wirkstoffe zählen pro Senior nur einmal als täglicher Wirkstoff, auch wenn sie zusätzlich bei Bedarf verordnet werden. In Kombinationspräparaten zählen die Wirkstoffe als die Anzahl der beinhaltenden Wirkstoffe, sobald diese auch einzeln zu beziehen wären.

Beispiele einiger Kombinationspräparate, die nicht getrennt verschrieben werden können und daher als ein verordnetes AM bzw. ein Wirkstoff zählen:

- Salben (oft Gemische)
- Levodopa + Benserazid (z.B. Levodopa comp. B)

Beispiele einiger Präparate, die getrennt verschrieben werden können und daher als zwei Wirkstoffe bei einer Verordnung zählen:

- Calcium + Colecalciferol (z.B. Calcivit D®)
- HCT + Valsartan (z.B. Valsartan/HCT)

### **Apothekenpflichtige Arzneimittel (OTC)**

Apothekenpflichtige AM, in der angelsächsischen Literatur 'Over The Counter' (OTC) genannt, sind nur in der Apotheke, jedoch rezeptfrei, erhältlich. Beispiele sind: ACC, ASS, Laxantien. Weiterhin gibt es einige AM, die sowohl rezept- als auch apothekenpflichtig sein können, wie z.B. Loperamid oder Ibuprofen (< 400 bzw. > 400 mg). Da Loperamid, Ibuprofen auch rezeptfrei als OTC (Over The Counter)-Präparate erhältlich sind, zählen sie in dieser Arbeit als nicht rezeptpflichtig. Zu den OTC-Präparaten zählen auch die Phytopharmaka (z.B. Ginkgo, Aloe) und Mineralstoffe.

## **3.4 Ermittlung der pDDI mittels RpDoc®/Scholz-Datenbank**

pDDIs wurden in dieser Studie ermittelt unter Nutzung von RpDoc® 2.0 (2007), einer Software zur elektronischen Verordnungsunterstützung, basierend auf der ABDA-Datenbank (DB) der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände [ursprünglich **Arbeitsgemeinschaft der Berufsvertretungen Deutscher Apotheker**]<sup>2 151 50 150</sup>. Der ABDA-Artikelstamm (Lauer-Steuer, Große Deutsche Spezialitätentaxe) enthält die Daten aller bei der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA, Frankfurt am Main) gemeldeten Fertigarzneimittel, Medizinprodukte und apothekenüblichen Waren, die in Deutschland für den Handel zugelassen sind.

Das Konzept, die Funktionalität und die Inhalte von RpDoc® wurden zusammen mit einem Beirat definiert, der von Prof. Dr. D. Grandt geleitet wird. Wichtige Impulse erhielt

das Projekt durch die Zusammenarbeit mit Experten aus den USA, die auf diesem Gebiet international führend sind. RpDoc<sup>®</sup> ermittelt dabei klinisch relevante DDIs, die in einem Konsensusverfahren eines Beirates erarbeitet und stetig ergänzt und aktualisiert werden (<http://www.rpdoc.de>). Zusätzlich werden Interaktionen gesondert auf Grundlage der Scholz-Datenbank angezeigt, ebenfalls ein professionelles Expertensystem zur Sicherung der Arzneimitteltherapie (<http://www.scholz-datenbank.de>). RpDoc<sup>®</sup> überprüft Verordnungen sowohl nach klinisch relevanten Interaktionen (unter Dosis-Berücksichtigung) als auch Kontraindikationen, Nebenwirkungen, indikationsspezifischen Dosierungen und Applikationsfrequenzen. Dabei werden Dosisanpassungen nach Alter, Geschlecht, Nierenfunktion und Anwendbarkeiten in Schwangerschaft und Stillzeit berücksichtigt.

In der Studie wurden die klinisch relevanten und möglicherweise lebensbedrohenden pDDIs nach RpDoc<sup>®</sup> und die schwerwiegenden pDDIs entsprechend der Scholz-Datenbank ermittelt.

### **3.5 Ermittlung potentiell inadäquater Medikationen (PIM) mittels Beers- und PRISCUS-Liste**

In dieser Studie wurden die überarbeitete 2003 Beers-Liste (PIM<sub>Beers-2003</sub>), die 2005 für den deutschsprachigen Raum publizierte Beers-Liste aus dem Arzneimittelbrief (PIM<sub>Beers-ger-2005</sub>) und die PRISCUS Liste von 2010 (PIM<sub>PRISCUS</sub>) gegenübergestellt mit PIMs, die unabhängig von einer Diagnose ab 65 Jahren vermieden werden sollten. In die Analyse flossen ebenfalls nur die AM, die zum Erhebungszeitpunkt in Deutschland auch zugelassen waren.

### **3.6 Statistische Verfahren**

Die Dateneingabe und –auswertung erfolgte unter Nutzung der Programme MS-Access, Excel und SPSS. Die Daten- und Subgruppenanalyse erfolgte explorativ. Zunächst wurden Prävalenzen von verordneten Arzneimittel und Wirkstoffen entsprechend einfacher Häufigkeitsverteilungen ermittelt, die an pDDIs und PIMs beteiligt sind.

#### **Stichprobenvergleich mittels nichtparametrischer Tests**

Zur Signifikanzberechnung von zwei unabhängigen Stichproben wurde der U-Test nach Mann und Whitney oder bei Vorliegen von mehr als zwei unabhängigen Stichproben der H-Test nach Kruskal und Wallis genutzt.

### **Prädiktorenermittlung mittels binärer logistischer Regression<sup>40 18</sup>**

Als Methode zur Prädiktorenermittlung wurde die binäre logistische Regression gewählt, bei der Gruppenzugehörigkeitswahrscheinlichkeiten<sup>40</sup> prognostiziert werden. Dabei soll das zu untersuchende Kriterium in Form einer dichotomen abhängigen Variablen (z.B. Polypharmazie: ja - nein) aus den Werten anderer unabhängiger Variablen, den Prädiktoren (Bsp: Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie etc.), vorhergesagt werden.

Die Wahrscheinlichkeit, dass das Ereignis beobachtet wird, wird anhand einer logistischen Funktion definiert, die nach Sabine Fromm meist besser als eine lineare Funktion geeignet sei, da eine Veränderung der unabhängigen Variable nicht immer eine proportionale Veränderung der abhängigen Variablen bewirke<sup>40</sup>.

Die Stärke der Odds Ratio (OR) des jeweiligen Prädiktors (der unabhängigen Variablen, z.B. Alter) kann mittels des sog. Effekt-Koeffizienten (Exp (B)) ermessen werden, der Werte zwischen größer 0 und  $+\infty$  annehmen kann. Werte  $>1$  erhöhen, Werte  $<1$  verringern die Wahrscheinlichkeit, dass das untersuchte Kriterium (die abhängige Variable, z.B. Polypharmazie) auftritt. Beim 95%-Konfidenzintervall (KI<sub>95%</sub>) für Exp(B)) sollten bei einem gut erklärenden Prädiktor (der unabhängigen Variable) beide Grenzen  $>1$  oder  $<1$  liegen, um in die gleiche Richtung zu weisen<sup>40</sup>. Exp (B) der logistischen Regression beschreibt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des untersuchten Kriteriums (z.B. Polypharmazie). Der Regressionskoeffizient B (Koeff B) selbst gibt einen Hinweis auf die Einflussrichtung; ein negatives Vorzeichen bedeutet, dass mit steigendem Wert des Prädiktors (z.B. Alter) die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Kriteriums (z.B. Polypharmazie) verringert und bei positivem Vorzeichen die Wahrscheinlichkeit erhöht wird<sup>18 40</sup>.

Zur Beurteilung der Modellgüte werden u.a. die Steigerung der Vorhersagewahrscheinlichkeit, die Wald-Statistik, der Hosmer-Lemeshow-Test und Nagelkerkes R-Quadrat genutzt. Die Wald-Statistik ist der quadrierte Quotient aus dem zugehörigen Koeffizienten und Standardfehler (SF). Wenn das Testergebnis der Wald-Statistik signifikant ist (p), hat der ausgewählte Prädiktor Einfluss auf das Kriterium (z.B. Polypharmazie). Der Hosmer-Lemeshow-Test überprüft die Differenzen zwischen beobachteten und erwarteten Werten; je geringer die Differenz, desto besser; p soll nicht signifikant sein. Nagelkerkes R<sup>2</sup> ist ein Bestimmtheitsmaß und gibt eine Varianzaufklärung (in %) an<sup>18 40</sup>.



### **3.7 Kreatininwerte und eGFR**

Die verordneten AM sollten auch in Zusammenhang mit der errechneten Glomerulären Filtrationsrate (eGFR) nach der Cockcroft-Gault Formel beurteilt werden. Daher mussten bei den SH, die keine angestellten Ärzte haben, die behandelnden Hausärzte der teilnehmenden Senioren angeschrieben, über die Studie informiert und gebeten werden, die jüngsten vorhandenen Serum-Kreatininwerte an die Studienärztin zu schicken. Die Senioren hatten dafür eigens in der Studieneinwilligung unterschrieben, damit diese Daten vom Hausarzt herausgegeben werden durften.

eGFR-Werte unter 50, 25 und 10ml wurden hier besonders beachtet, entsprechend der Hinweise der RpDoc-Datenbank zur Anpassung der Dosierung bei bestimmten nierenfunktionsabhängigen Arzneimitteln (NFA).

## 4 ERGEBNISBESCHREIBUNG

### 4.1 Allgemein

#### 4.1.1 Seniorenwohnheim (SH)

Von 266 angeschriebenen SH innerhalb Berlins erklärten sich 4,14% (11) aus den Bezirken Friedrichshain-Kreuzberg, Lichtenberg, Pankow, Reinickendorf, Spandau, Steglitz-Zehlendorf und Tempelhof-Schöneberg bereit, unentgeltlich an der Studie teilzunehmen. In den SH selbst nahmen im Mittel 24,17% (Range: 13,3-44,3%) der Senioren mit einer Rangierbreite von 10-41 erhobenen Datensätzen pro SH an der Studie teil. Im Zeitraum vom 30.03.2006 bis zum 22.05.2007 wurden insgesamt 296 Datensätze als Querschnittsstudie erhoben, wovon sieben Datensätze ausgeschlossen werden mussten, da die Senioren bei der Datenerhebung noch nicht 65 Jahre alt waren; somit wurden 288 Datensätze analysiert.

SH	Bewohner (Bew)	Teilnehmer (TN)	Ratio	Besonderheiten
	n	n	TN/Bew	
1	70	31	0,44	Rein handschriftlich geführte Dokumentation
2	108	28	0,26	
3	130	20	0,15	Häufig Arztkontakte per Telefon
4	120	16	0,13	
5	60	10	0,17	
6	100	25	0,25	Bis 2005 Berliner Modell, auch 2006 noch ein Haus-/Heimarzt für fast alle Senioren
7	100	31	0,31	
8	175	38	0,21	
9	111	25	0,26	Standardbedarfsmedikation von 4 AM
10	133	41	0,31	Berliner Modell
11	120	23	0,19	Berliner Modell (häufig gleiche Bedarfsmedikation)
Sum		288		
Ø	111,5	26,18	0,24	

Tabelle 1: Übersicht der teilnehmenden Senioren in den SH und beobachtete Besonderheiten

In der Übersichtstabelle sind die Anzahlen (n) der bewohnenden Senioren des jeweiligen SH (Bew), der teilnehmenden Senioren (TN) und einige Besonderheiten aufgeführt, die während der Datenerhebung rein subjektiv auffielen.

Die Dokumentation in den SH war sehr heterogen und rangierte von rein handschriftlich geführten, bis hin zu fast ausschließlich digitalisierten Akten.

Zwei SH arbeiteten nach dem ‚Berliner Modell‘ (BM). Ein SH arbeitete bis ein Jahr vor der Datenerhebung nach dem Berliner Modell (exBM).

#### 4.1.2 Geschlecht und Alter

Die Geschlechtsverteilung lag bei 82,6% (238) Frauen und 17,4% (50) Männern.

Das Alter der Senioren betrug im Mittel  $85,2 \pm 8,3$  Jahre (Median 86) mit einer Rangierbreite von 65-104 Jahren.

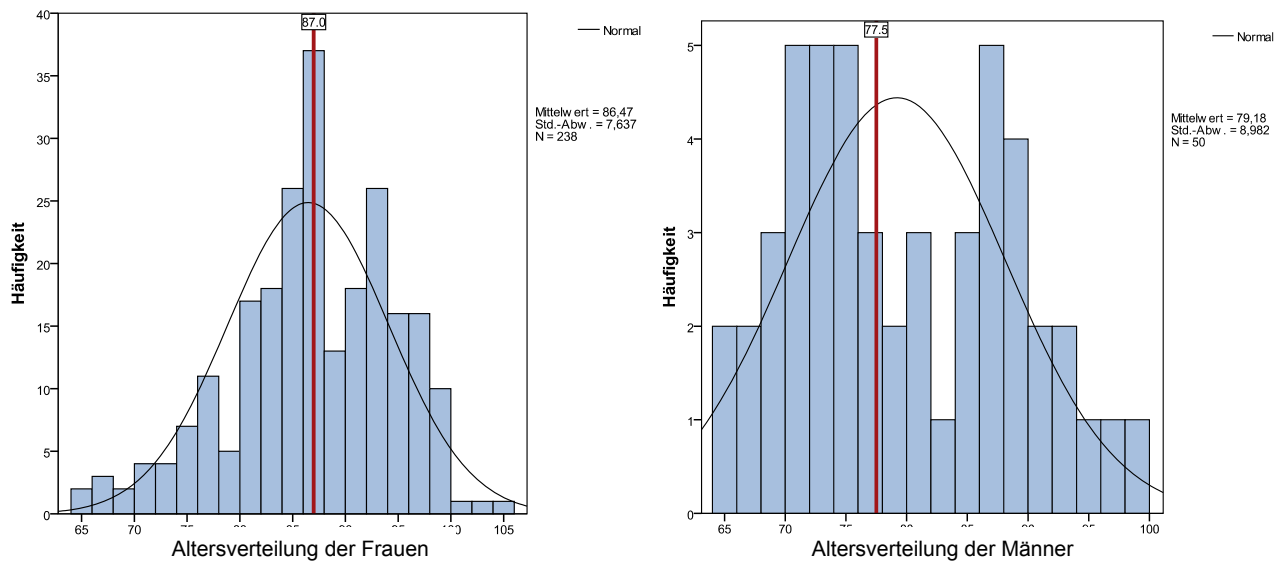


Abbildung 3: Säulendiagramm der Altersverteilung (geschlechtsgruppiert)

Männer waren im Mittel  $79,7 \pm 9,0$  Jahre alt (Median 77,5; Range 65-98) und Frauen  $87,0 \pm 7,6$  (Median 87,0; Range 65-104). Der gruppierte Median für das Alter in Jahren war bei den Männern mit  $x_{\text{grupMed}}=77,7$  Jahren gut 9 Jahre geringer als bei den Frauen mit  $x_{\text{grupMed}}=86,7$  Jahren. Diese Abweichungen waren mit  $p < 0,001$  höchst signifikant im nichtparametrischen U-Test nach Mann und Whitney.

#### 4.1.3 Gewicht und BMI

Das Gewicht aller teilnehmenden Bewohner rangierte zwischen 32,9-110,4 kg, wobei 10% der Bewohner unter 45 kg wogen. Der Median und Mittelwert fanden sich bei gut 60 kg. 10% der Senioren wogen über 80 kg. Der wünschenswerte Body Mass Index (BMI in  $\text{kg/m}^2$ ) nimmt mit dem Alter leicht zu und liegt bei Senioren bei 24-29. Folgende Tabelle zeigt die wünschenswerten BMI-Werte für verschiedene Altersgruppen:

Alter (Jahre)	19 - 24	25 - 34	35 - 44	45 - 54	55 - 64	Ab 64
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	19 - 24	20 - 25	21 - 26	22 - 27	23 - 28	24 - 29

Tabelle 2: Einteilung des idealen BMI nach Alter<sup>31</sup> (Quelle: National Research Council USA, 1989)

Bei 275 der 288 Senioren konnte ein BMI errechnet werden. 56,7% der Senioren lagen mit ihrem Gewicht unter dem wünschenswerten Bereich, wovon 10,2% untergewichtig (BMI <18,5) waren und 46,5% ein Risiko für Mangelernährung (BMI <24) hatten.

BMI Einteilung	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Männer		Frauen		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
Untergewicht	< 18,5	3	6,1	25	11,1	28	10,2
Risiko für Mangelernährung wünschenswert	18,5 – < 24	27	55,1	101	44,7	128	46,5
adipös	24 – < 29	16	32,7	74	32,7	90	32,7
stark adipös	29 – < 35	3	6,1	24	10,6	27	9,8
	> 35	0	-	2	0,9	2	0,7
gesamt		49	100,0	226	100,0	275	100,0

Tabelle 3: Übersicht der BMI-Verteilung der teilnehmenden Senioren

Ein knappes Drittel (32,7%) der Senioren lag mit einem BMI zwischen 24-29 im wünschenswerten Bereich. 10,5% lagen mit dem Gewicht über dem wünschenswerten Bereich, wovon 9,8% adipös (BMI 29-<35) und 0,7% stark adipös (BMI >35) waren.

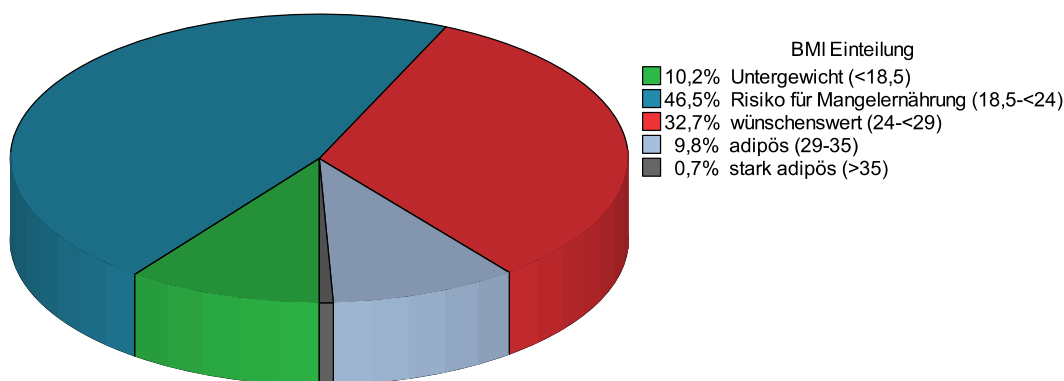


Abbildung 4: Kreisdiagramm - Häufigkeitsverteilung der BMI-Verteilung

Der niedrigste BMI lag bei 12,08 (32,9 kg), der höchste bei 37,42 (110,4 kg).

#### 4.1.4 Pflegestufen (PS)

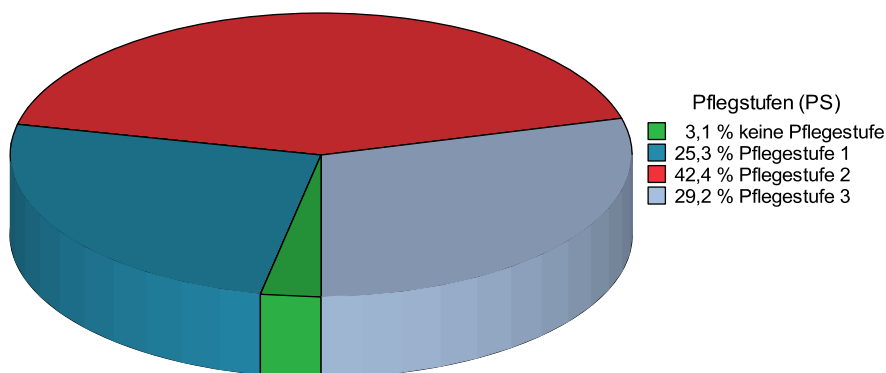


Abbildung 5: Kreisdiagramm - Häufigkeitsverteilung der Pflegestufen

3,1% (9) der Senioren leben im SH ohne eine Pflegestufe (PS). 25,3% (73) der Senioren haben die PS 1, 42,4% (122) die PS 2 und 29,2 % (84) die PS 3.

8% der Männer und 2,1% der Frauen haben keine Pflegestufe.

#### 4.1.5 Krankenversicherungen

Die Senioren waren zu 94,4% gesetzlich und zu 4,2% privat (PKV) versichert.

In den gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) waren die Senioren mit 61,1% am häufigsten bei der AOK versichert, gefolgt von den Ersatz- (18,8%) und Betriebskrankenkassen (13,5 %).

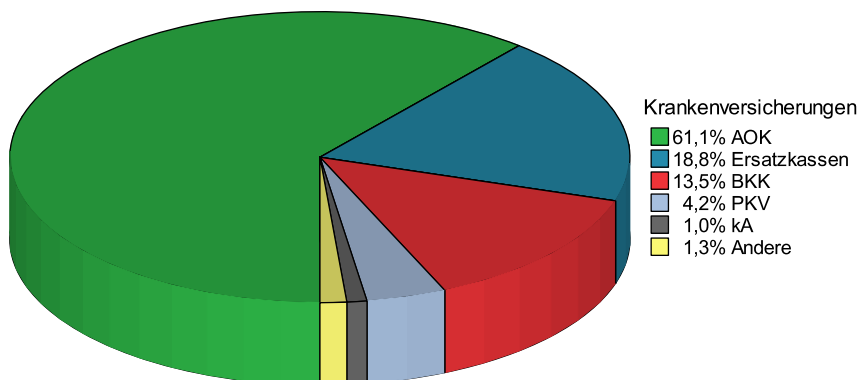


Abbildung 6: Kreisdiagramm - Häufigkeitsverteilung der Krankenversicherungen

#### 4.1.6 Seniorenwohnheim-Betreiberformen

Von den elf teilnehmenden SH arbeiteten zwei nach dem Berliner Modell (BM). Hierbei sind Ärzte als Angestellte tätig und betreuen alle Senioren des Hauses als Haus-/Heimarzt. Zusätzlich sind ambulante Fachärzte für die Senioren verantwortlich. In diesen beiden SH wurden 22,2% (64) der Datensätze erhoben. Ein SH arbeitete bis ein Jahr vor der Datenerhebung nach dem Berliner Modell. In diesem SH wurden 8,7% (25) der Datensätze erhoben. In den übrigen acht SH betreuten verschiedene ambulante Haus- und Fachärzte die Senioren, die nach Bedarf gerufen wurden (keinBM). In Berlin arbeiteten 38 von ca. 280 SH in Form des BM.

#### 4.1.7 Verordnende Fachärzte, Anzahl der Arztkontakte, Dauerverordnung

Die 2373 verordneten AM wurden zu 75,7% (1796) von Haus-/Heimärzten verschrieben. 6,6% (157) der Medikamente wurden von Neurologen verschrieben, 3,3% (78) von Augenärzten und 2,2% (52) von Krankenhausärzten. Andere verschreibende Fachärzte waren Dermatologen (0,8% [19]), Psychiater (0,7% [20]) und

in weiteren Fällen Urologen, Chirurgen, Notärzte, Orthopäden, Gynäkologen, Onkologen, Pulmologen und HNO-Ärzte (1,3% (31)).

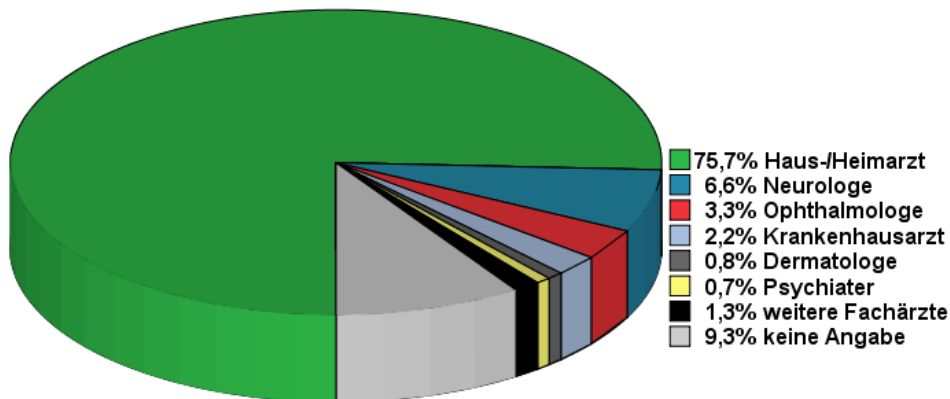


Abbildung 7: Kreisdiagramm - Häufigkeitsverteilung der verordnenden Ärzte

Im Durchschnitt wurden die Senioren von  $3,34 \pm 1,27$  verschiedenen Ärzten (Median 3,0; Range 1-7) betreut. Bei 83 Senioren fehlten Angaben zu der Anzahl der betreuenden Ärzte. Der gruppierte Median beträgt für SH, die nach dem BM arbeiteten,  $x_{\text{grupMed}}=2,76$ , für den SH, der bis vor einem Jahr nach dem Berliner Modell arbeitete,  $x_{\text{grupMed}}=2,81$  und für die übrigen SH  $x_{\text{grupMed}}=3,5$  verschiedene Fachärzte pro Bewohner. Dies ist signifikant mit  $p=0,04$  im nichtparametrischen H-Test nach Kruskal und Wallis.

In SH, die nach dem Berliner Modell arbeiten, betreuen weniger verschiedene Fachärzte die Senioren.

Jeweils in den letzten drei Monaten vor der Datenerhebung hatten die Senioren durchschnittlich  $6,67 \pm 5,28$  Arztkontakte (Median 5,0; Range 0-25). Bei 4 Senioren fanden sich keine Angaben zu Arztkontakten. Der gruppierte Median beträgt für SH, die nach dem ‚Berliner Modell‘ arbeiteten,  $x_{\text{grupMed}}=10,25$  Arztkontakte pro Senior; für das SH, das bis vor einem Jahr nach dem Berliner Modell arbeitete,  $x_{\text{grupMed}}=13,67$  und für die übrigen SH  $x_{\text{grupMed}}=3,98$  Arztkontakte pro Senior in den letzten drei Monaten. Dies ist höchst signifikant mit  $p<0,001$  im nichtparametrischen H-Test nach Kruskal und Wallis. In SH, die nicht nach dem Berliner Modell betrieben wurden, fanden deutlich weniger Arztkontakte statt.

Die Rangierbreite des Einnahmezeitraumes betrug zum Zeitpunkt der Datenerhebung für alle Verordnungen insgesamt 0,0 bis 102,0 Monate (0-8 Jahre und 6 Monate). Der Mittelwert liegt dabei bei  $14,0 \pm 14,8$  und der Median bei 9,0 Monaten. Für 41,0% der verordneten pDDI betrug die Einnahmedauer  $\geq 12$  Monate.

### 4.1.8 Dokumentierte Diagnosen

Die Diagnosen wurden von Ärzten freitextlich ohne Berücksichtigung von ICD-Codes bzw. anderer Standards dokumentiert. In den Akten der 288 Senioren wurden insgesamt 2034 Diagnosen dokumentiert mit einem Mittelwert von  $7,06 \pm 3,72$  (Median 6,0; Range 0-20) Diagnosen je Senior.

Um einen besseren Überblick zu erhalten, wurden die Diagnosen in Anlehnung an die ICD-10 Klassifizierung eingeteilt.

Dokumentierte Diagnosen	Diagnosen		Senioren	
	n	%	n	%
Herz-Kreislaufkrankungen	593	29,2	213	74,0
Psychische- und Verhaltensstörungen	260	12,8	196	68,1
Muskuloskeletale Erkrankungen	259	12,7	153	53,1
Endokr./Ernährungs-/Stoffwechselkrankheiten	198	9,7	147	51,0
Gastrointestinale Erkrankungen	147	7,2	99	34,4
Urogenitale Erkrankungen	119	5,9	94	32,6
Neurologische Erkrankungen	117	5,8	80	27,8
Varia	341	16,8	-	-
<b>Gesamt</b>	<b>2034</b>	<b>100</b>	<b>288</b>	<b>100</b>

Tabelle 4: Übersicht der dokumentierten Diagnosen (geclustert in Anlehnung an ICD-10)

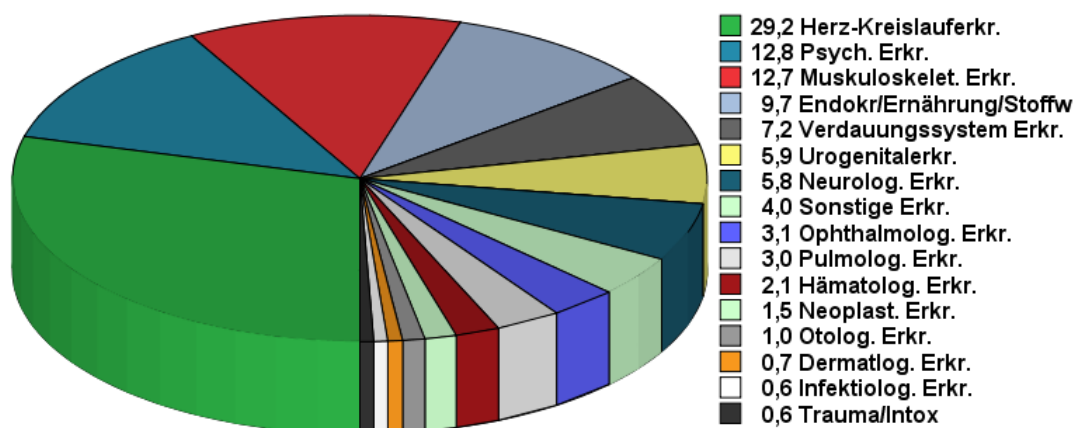


Abbildung 8: Kreisdiagramm der dokumentierten Diagnosen (geclustert in Anlehnung an ICD-10)

### Herz-Kreislaufkrankungen

Von den 2034 dokumentierten Diagnosen waren die Herz-Kreislaufkrankung mit 29,2% (593) der stärkste Diagnose-Cluster und wurden bei 74,0% (213) der Senioren dokumentiert. Dabei rangierten die Diagnosen von einer bis sechs Herz-Kreislaufkrankungen je Senior. Bei jedem zweiten Senior (50,4%) wurde eine

arterielle Hypertonie, bei jedem Dritten (33,0%) eine Herzinsuffizienz als Diagnose dokumentiert.

Herz-Kreislaferkrankungen	Diagnosen		Senioren	
	n	%	n	%
Arterielle Hypertonie	155	26,1	145	50,4
Herzinsuffizienz	101	17,0	95	33,0
Periphere Gefäßerkrankungen	91	15,3	77	26,7
Herzrhythmusstörung	73	12,3	65	22,6
Koronare Herzerkrankung (+ Z.n. Myokardinfarkt)	64 (+ 15)	10,8 (+ 2,5)	63 (+ 15)	21,9 (+ 5,2)
Zerebrovaskuläre Erkrankungen (Apoplex)	62	10,5	59	20,5
Übrige Kardiovaskuläre Erkrankungen	32	5,5	27	9,4
Kardiovaskuläre Erkrankungen ges	593	100,0	213	73,96

Tabelle 5: Diagnosenübersicht der Herz-Kreislaferkrankungen

### Psychische Erkrankungen

Neben den Diagnosen rund um demenzielle Erkrankungen und Depressionen umfassten die übrigen psychischen Erkrankungen u.a. Alkoholabusus/Korsakow-Syndrom (11), Psychosen (9), Schizophrenie (8) und Bipolare Störungen (4).

Psychische Erkrankungen	Diagnosen		Senioren	
	n	%	n	%
Demenzielle Erkrankung	174	66,9	157	54,5
Depression	43	16,5	43	14,9
Übrige Psych. Erkrankungen	43	16,5	36	12,5
Psychische Erkr. gesamt	260	100,0	196	68,1

Tabelle 6: Diagnoseübersicht der psychischen Erkrankungen

Die demenziellen Erkrankungen umfassten hier kognitive Störungen im Rahmen von zerebrovaskulären und degenerativen Prozessen und machten 12,8% aller Diagnosen aus. Die meisten wurden dokumentiert als Demenz (senil, vaskulär, Alzheimer) oder demenzielles Syndrom. Insgesamt hatten 54,5% (157) der Senioren eine Diagnose aus der Gruppe der demenziellen Erkrankungen.



## 4.2 Polypharmazie

### 4.2.1 Prävalenzen von Polypharmazie

Bei den 288 Senioren wurden insgesamt 2034 Diagnosen dokumentiert und mit 2393 Verordnungen (V) bzw. 2373 Wirkstoffen (W) behandelt.

	n	Mittelwert	SD	Median	Range
Diagnosen	2034	7,07	± 3,7	7	0-20
Verordnungen ( $V_{ges}$ )	2393	8,33	± 3,7	8	0-20
Wirkstoffe ( $W_{ges}$ )	2373	8,23	± 3,7	8	0-21

Tabelle 7: Übersicht der Diagnosen, Verordnungen und Wirkstoffe je Senior

Im Mittel wurden pro Senior  $7,07 \pm 3,7$  Diagnosen dokumentiert, die mit  $8,33 \pm 3,7$  Verordnungen bzw.  $8,23 \pm 3,7$  verschiedenen Wirkstoffen behandelt wurden. Dabei erhielten 85,4% (246) der Senioren  $\geq 5$  Verordnungen gesamt ( $V_{ges}$ ); bzw. 71,5% (206) täglich ( $V_{tgl}$ ) und 69,8% (201)  $\geq 5$  rezeptpflichtig ( $V_{rzp}$ ).

Verordnete AM	$\geq 5$		$\geq 8$		$\geq 10$		$\geq 12$		Mittelwert	SD	Median	Range
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)				
$V_{ges}$	246	85,4	157	54,5	103	35,8	37	12,8	8,33	3,70	8	0-20
$V_{tgl}$	206	71,5	91	31,6	38	13,2	11	3,8	6,09	2,99	6	0-16
$V_{bB}$	30	10,4	1	0,3	-	-	-	-	2,25	1,75	2	0-9
$V_{rzp}$	201	69,8	80	27,8	29	10,1	13	4,5	5,92	2,96	6	0-17

Tabelle 8: Anzahl verordneter Arzneimittel im Überblick

V: verordnete Arzneimittel;  $V_{ges}$ : V-gesamt;  $V_{tgl}$ : V-täglich;  $V_{bB}$ : V-bei Bedarf;  $V_{rzp}$ : V-rezeptpflichtig;

Die Senioren erhielten  $\geq 10$  Verordnungen zu 35,8% (103) gesamt ( $V_{ges}$ ), bzw. zu 13,2% (38) täglich ( $V_{tgl}$ ) und zu 10,1% (29) rezeptpflichtig ( $V_{rzp}$ ).

Wirkstoffe	$\geq 5$		$\geq 8$		$\geq 10$		$\geq 12$		Mittelwert	SD	Median	Range
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)				
$W_{ges}$	245	85,1	156	54,2	100	34,7	51	17,7	8,23	3,71	8	0-21
$W_{tgl}$	206	71,5	94	32,6	42	14,6	13	4,5	6,20	3,07	6	0-17
$W_{bB}$	35	12,2	1	0,3	-	-	-	-	2,28	1,79	2	0-10
$W_{rzp}$	184	63,9	74	25,7	31	10,8	9	3,1	5,80	2,89	6	0-17
$W_{OTC}$	37	12,8	4	1,4	-	-	-	-	2,43	1,75	2	0-8

Tabelle 9: Anzahl eingenommener Wirkstoffe im Überblick

W: Wirkstoffe;  $W_{ges}$ : -gesamt;  $W_{tgl}$ : -täglich;  $W_{bB}$ : -bei Bedarf;  $W_{rzp}$ : -rezeptpflichtig;  $W_{otc}$ : -apothekenpflichtig;

Von den Wirkstoffen nahmen die Senioren im Mittel  $6,2 \pm 3,1$  täglich, bzw.  $5,8 \pm 2,9$  rezeptpflichtig und  $2,43 \pm 1,8$  rezeptfrei ein.

Genderspezifische Unterschiede waren im nichtparametrischen U-Test nach Mann und Whitney nicht signifikant.

## 4.2.2 Covariatenanalyse von Polypharmazie

Covariaten Polypharmazie	0-4 AM <sup>a</sup> (n=82)	≥ 5 AM <sup>a</sup> (n=206)	ges <sup>a</sup> (n=288)	KI <sub>95%</sub>	p
<b>Demographisch/Allg</b>					
Alter	84,00	85,69	86,07	0,075; 0,147	0,115
Gender (0=m; 1=w)	0,78	0,84	0,83	0,168; 0,263	0,195
BMI	23,07	23,81	23,06	0,117; 0,202	0,147
SH_Betreiberform	1,49	1,55	1,53	0,439; 0,554	0,458
Pflegestufe 1-3	2,16	1,95	2,01	0,024; 0,073	0,032
PEG	0,12	0,05	0,07	0,037; 0,095	0,044
nDiagnosen	6,11	7,45	7,07	0,000; 0,017	0,008
<b>DDI-PIM-NFA</b>					
pDDI <sub>ges</sub>	0,21	0,57	0,47	0,000; 0,010	<0,001
PIM <sub>PRISCUS</sub>	0,23	0,49	0,41	0,000; 0,010	<0,001
NFA <sub>GFR&lt;50</sub>	0,76	0,91	0,87	0,000; 0,010	<0,001
<b>Diagnose(-gruppen)</b>					
D_Herz-Kreislauf	0,70	0,86	0,81	0,000; 0,010	0,001
D_Herzinsuffizienz	0,21	0,38	0,33	0,000; 0,010	0,005
D_art HTN	0,32	0,57	0,50	0,000; 0,010	<0,001
D_Psychisch	0,79	0,64	0,68	0,000; 0,010	0,010
D_Demenz	0,66	0,45	0,51	0,000; 0,010	0,002
D_Neurologie	0,23	0,30	0,28	0,276; 0,384	0,272
D_Endokrinologie	0,40	0,55	0,51	0,009; 0,047	0,021
D_Gastrointestinal	0,32	0,35	0,34	0,623; 0,731	0,548
D_Muskuloskeletal	0,50	0,54	0,53	0,541; 0,654	0,503
D_Urogenital	0,35	0,32	0,33	0,516; 0,630	0,534
<b>ATC(-Gruppen)</b>					
ATC_A	0,71	0,88	0,83	0,000; 0,010	<0,001
ATC_C	0,23	0,54	0,45	0,000; 0,010	<0,001
ATC_B	0,48	0,90	0,78	0,000; 0,010	<0,001
ATC_M	0,05	0,33	0,25	0,000; 0,010	<0,001
ATC_N	0,77	0,93	0,88	0,000; 0,010	<0,001
ATC_N02	0,50	0,69	0,64	0,000; 0,010	0,003
ATC_N05-07	0,57	0,71	0,67	0,014; 0,056	0,027
ATC_R	0,07	0,25	0,20	0,000; 0,010	0,001
ATC_S	0,13	0,27	0,23	0,002; 0,032	0,016
<b>Verordner</b>					
nVerordnendeFÄ	1,57	1,73	1,68	0,130; 0,217	0,159
nArztkontakte	6,16	6,87	6,67	0,213; 0,315	0,242
V_Heimarzt	0,94	0,99	0,97	0,029; 0,082	0,031
V_Krankenhausarzt	0,06	0,04	0,05	0,495; 0,610	0,539
V_Neurologe	0,33	0,29	0,30	0,488; 0,603	0,527
V_Psychologe	0,01	0,03	0,03	0,394; 0,509	0,311

Tabelle 10: Polypharmazie und Covariaten

<sup>a</sup> Angaben als Mittelwerte, bei binären Werten 0=Nichtvorhandensein und 1=Vorhandensein der Covariate

**SH-Betreiberform:** 1=keinBM; 2=exBM; 3=BM; **PEG:** perkutane endoskopische Gastrostomie; **nDiagnosen:** Anzahl dokumentierter Diagnosen; **pDDI:** Senior erhält mindestens eine Kombination mit potentieller Drug-Drug Interaktion (0=keine pDDI; 1=pDDI); **NFA<sub>GFR<50</sub>:** Senior erhält mindestens ein nierenfunktionsabhängiges Arzneimittel, das ab einer GFR<50ml in seiner Maximaldosierung reduziert werden sollte (1=NFA); **PIM<sub>PRISCUS</sub>:** Senior erhält mindestens eine potentiell inadäquate Medikation entspr. der PRISCUS-Liste (1=PIM); **D<sub>x</sub>:** Dokumentation mindestens einer der Diagnosen; **D\_HerzKreisl:** Herz-Kreislaferkrankung; **D\_HI:** Herzinsuffizienz; **D\_artHTN:** arterielle Hypertonie; **D\_Psych:** Psychische Erkrankung; **D\_Neuro:** Neurologische Erkrankung; **D\_Endokr:** Endokrinologische Erkrankung; **D\_GIT:** Gastrointestinale Erkrankung; **D\_MuskSkel:** Muskuloskeletale Erkrankung; **D\_UroGenit:** Urogenitale Erkrankung; **nVerordnendeFÄ:** Anzahl der verschiedenen verordnenden Fachärzte; **nArztkontakte:** Anzahl der Arztkontakte in letzten 3 Monaten; **V\_Arzt:** Verordnungen durch jeweiligen Facharzt

Es sind die Prävalenzen verschiedener unabhängiger Variablen als Covariaten in den beiden Gruppen 0-4 AM (keine Polypharmazie) und  $\geq 5$  AM (Polypharmazie) für die täglichen (bzw. regelmäßig) eingenommenen AM mit Hilfe nichtparametrischer U-Tests nach Mann und Whitney analysiert worden. Dabei wurden für die Covariaten die Mittelwerte angegeben; bei binären Werten ist dabei das Nichtvorhandensein der Variablen =0 und das Vorhandensein =1 gesetzt.

In der Gruppe der Senioren, die  $\geq 5$  AM täglich einnahmen, war die Pflegestufe niedriger, hatten weniger Senioren eine PEG und die Anzahl der dokumentierten Diagnosen war höher. In dieser Gruppe kam signifikant häufiger mindestens eine pDDI oder PIM vor; es wurden häufiger nierenfunktionsabhängige AM eingenommen, die ab einer GFR<50 ml in ihrer Maximaldosierung reduziert werden sollten.

Diagnosen aus dem Bereich der Herz-Kreislauf-erkrankungen (Herzinsuffizienz und arterielle Hypertonie) und endokrinologischer Erkrankungen kamen häufiger und aus dem Bereich psychischer Erkrankungen (demenzielle Erkrankungen) seltener vor.

#### 4.2.3 Prädiktoren von Polypharmazie ( $\geq 5$ AM tgl)

Die Ermittlung möglicher Prädiktoren einer Polypharmazie erfolgte mittels binär logistischer Regression. Die Prädiktoren sind innerhalb einzelner Gruppen (Demographisch/Allgemein; pDDI-PIM-NFA; Diagnosen; ATC-Gruppen; Verordner) vorwärts logistisch analysiert worden. Die abhängige Variable ist Polypharmazie der täglich (tgl) bzw. regelmäßig eingenommenen AM mit dem Wert 0=keine Polypharmazie (<5 AM tgl) und dem Wert 1=Polypharmazie ( $\geq 5$  AM tgl). Das Konfidenzintervall (KI) liegt bei 95% und die unabhängigen Variablen (Prädiktoren) wurden in das Modell aufgenommen bei  $p_{in} < 0,5$  und ausgeschlossen bei  $p_{out} > 1,0$ .

Polypharmazie Prädiktoren	KoeffB	SF	Wald	p	OR	KI <sub>95%</sub>	
<b>Demographisch/Allg</b>							
PS			8,362	0,015			
PS 0 + 1	0,945	0,362	6,804	0,009	2,572	1,265	5,230
PS 2	0,741	0,321	5,322	0,021	2,098	1,118	3,937
nDiagnosen	0,109	0,042	6,782	0,009	1,115	1,027	1,210
Konstante	-0,307	0,357	0,738	0,390	0,736		

**Tabelle 11: Polypharmazieprädiktoren (Demographisch/Allgemein)**

**KoeffB:** Regressionskoeffizient B; **SF:** Standardfehler; **Wald:** Waldstatistik; **p:** Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss  
**OR:** Odds Ratio - Effektkoeffizient Exp(B); **KI<sub>95%</sub>:** Konfidenzintervall 95% für Exp(B) mit Unter-, Obergrenze;

**PS:** Pflegestufe;

275 von 288 Fällen eingeschlossen; **Hosmer-Lemeshow-Test:** Chi-Quadrat 6,42; p=0,600

Vorhersagewahrscheinlichkeit von 72,2 auf 71,6% erniedrigend; Varianzaufklärung **Nagelkerke R-Quadrat:**7,8%

Das Vorliegen einer niedrigen Pflegestufe (bes. 0+1) erhöhte die Wahrscheinlichkeit für eine Polypharmazie (OR 2,57; KI<sub>95%</sub> 1,27-5,23); ebenso die zunehmende Anzahl dokumentierter Diagnosen (OR 1,12; KI<sub>95%</sub> 1,03-1,21).

Polypharmazie Prädiktoren	KoeffB	SF	Wald	p	OR	KI <sub>95%</sub>	
<b>DDI-PIM-NFA</b>							
pDDI	1,154	,258	19,997	0,000	3,170	1,912	5,255
NFA <sub>GFR&lt;50</sub>	0,648	0,140	21,308	0,000	1,911	1,452	2,517
PIM <sub>PRISCUS</sub>	0,583	0,236	6,083	0,014	1,791	1,127	2,847
Konstante	-1,029	0,299	11,834	0,001	0,358		

**Tabelle 12: Polypharmazieprädiktoren (pDDI, PIM, NFA)**

**KoeffB:** Regressionskoeffizient B; **SF:** Standardfehler; **Wald:** Waldstatistik; **p:** Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss

**OR:** Odds Ratio - Effektkoeffizient Exp(B); **KI<sub>95%</sub>:** Konfidenzintervall 95% für Exp(B) mit Unter-, Obergrenze;

**pDDI:** Senior hat mindestens eine Kombination mit potentieller Drug-Drug-Interaktion; **NFA<sub>GFR<50</sub>:** Senior erhält mindestens ein nierenfunktionsabhängiges Arzneimittel, das ab einer GFR<50ml in seiner Maximaldosierung reduziert werden sollte; **PIM<sub>PRISCUS</sub>:** Senior erhält mindestens eine potentiell inadäquate Medikation entsprechend der PRISCUS-Liste

288 von 288 Fällen eingeschlossen; **Hosmer-Lemeshow-Test:** Chi-Quadrat 10,02; p=0,260

Vorhersagewahrscheinlichkeit von 71,5 auf 76,7% erhöhend; Varianzaufklärung **Nagelkerke R-Quadrat:** 34,1%

Die Einnahme mindestens eines nierenfunktionsabhängigen AM, das ab einer GFR<50ml/min in der Maximaldosierung reduziert werden sollte (OR 1,91; KI<sub>95%</sub> 1,45-2,52), das Vorliegen mindestens einer pDDI (OR 3,17; KI<sub>95%</sub> 1,91-5,26) oder einer PIM<sub>PRISCUS</sub> (OR 1,79; KI<sub>95%</sub> 1,13-2,85) erhöhten das Risiko für Polypharmazie.

Polypharmazie Prädiktoren	KoeffB	SF	Wald	p	OR	KI <sub>95%</sub>	
<b>Diagnose(-gruppen)</b>							
D_artHTN	0,983	0,285	11,909	0,001	2,672	1,529	4,669
D_Demenz	-0,883	0,282	9,782	0,002	0,414	0,238	0,719
D_HI	0,749	0,321	5,447	0,020	2,114	1,127	3,965
Konstante	0,762	0,248	9,443	0,002	2,142		

**Tabelle 13: Polypharmazieprädiktoren (Diagnosen)**

**KoeffB:** Regressionskoeffizient B; **SF:** Standardfehler; **Wald:** Waldstatistik; **p:** Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss

**OR:** Odds Ratio - Effektkoeffizient Exp(B); **KI<sub>95%</sub>:** Konfidenzintervall 95% für Exp(B) mit Unter-, Obergrenze;

**D\_artHTN:** Diagnose arterielle Hypertonie; **D\_HI:** Herzinsuffizienz;

288 von 288 Fällen eingeschlossen; **Hosmer-Lemeshow-Test:** Chi-Quadrat 0,65; p=0,996

Vorhersagewahrscheinlichkeit von 71,5 auf 73,3% erhöhend; Varianzaufklärung **Nagelkerke R-Quadrat:** 14,8%

Bei Vorliegen der Diagnose arterielle Hypertonie (OR 2,67; KI<sub>95%</sub> 1,53-4,67) oder Herzinsuffizienz (OR 2,11; KI<sub>95%</sub> 1,13-3,97) erhöhte sich die Vorhersagewahrscheinlichkeit für Polypharmazie, bei der Diagnose Demenz (OR 0,41; KI<sub>95%</sub> 0,24-0,72) reduzierte sie sich.

Die Einnahme mindestens eines AM aus den ATC-Klassen **C** (Cardiovasculäres System – Bsp.: Herzglykoside, Diuretika, Metoprolol, Enalapril) und **M** (Muskel- und Skelettsystem – Bsp.: Ibuprofen, Diclofenac, Allopurinol) trugen als Prädiktoren am meisten zur erhöhten Vorhersagewahrscheinlichkeit für Polypharmazie bei; gefolgt von

Arzneimittel aus den ATC-Klassen **B** (Blut und blutbildende Organe – Bsp.: ASS 100 – 375mg, Marcumar, Folsäure), **N** (Neurologisches System – Bsp.: Nichtopioid-Analgetika, Antipsychotika, Anxiolytika, Hypnotika/Sedativa) und gering auch **A** (Alimentäres System und Stoffwechsel – Bsp.: Laxantien, Omeprazol, Buscopan) und **R** (Respiratorisches System – Bsp.: Inhalative Sympathomimetika, Expektorantien).

Polypharmazie Prädiktoren	KoeffB	SF	Wald	p	OR	KI <sub>95%</sub>	
<b>ATC(-Gruppen)</b>							
ATC_C	2,597	0,417	38,699	0,000	13,423	5,923	30,424
ATC_M	2,927	0,660	19,687	0,000	18,680	5,126	68,076
ATC_B	1,685	0,395	18,177	0,000	5,392	2,485	11,700
ATC_N	1,782	0,517	11,866	0,001	5,943	2,156	16,381
ATC_A	1,398	0,445	9,881	0,002	4,048	1,693	9,681
ATC_R	1,417	0,584	5,899	0,015	4,126	1,315	12,951
Konstante	-4,858	0,792	37,662	0,000	0,008		

**Tabelle 14: Polypharmazieprädiktoren (ATC)**

**KoeffB:** Regressionskoeffizient B; **SF:** Standardfehler; **Wald:** Waldstatistik; **p:** Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss  
**OR:** Odds Ratio - Effektkoeffizient Exp(B); **KI<sub>95%</sub>:** Konfidenzintervall 95% für Exp(B) mit Unter-, Obergrenze;  
**ATC\_C/M/B/N/A/R:** Senior erhält mind ein AM aus der jeweiligen ATC-Gruppe  
n = 288 von 288 Fällen eingeschlossen; **Hosmer-Lemeshow-Test:** Chi-Quadrat 2,99; p=0,89  
Vorhersagewahrscheinlichkeit von 71,5 auf 84,7% erhöhend; Varianzaufklärung **Nagelkerke R-Quadrat:** 54,4%

### Anzahl verordnender Fachärzte, Arztkontakte

Die Anzahl verschiedener verordnender Fachärzte und die Anzahl der Arztkontakte in den jeweils letzten drei Monaten waren in der P3-Studie keine signifikanten Prädiktoren für eine Polypharmazie

### 4.2.4 Prädiktoren von exzessiver Polypharmazie $\geq 10$ AM

In Analogie zur Polypharmazie wurden Prädiktoren für die exzessive Polypharmazie ( $\geq 10$  AM) ermittelt.

Polypharmazie Prädiktoren	KoeffB	SF	Wald	p	OR	KI <sub>95%</sub>	
<b>Demographisch/Allg</b>							
BMI	,080	,037	4,719	,030	1,083	1,008	1,164
Konstante	-3,672	,925	15,758	,000	,025		

**Tabelle 15: exzessive Polypharmazieprädiktoren (Demographisch/Allgemein)**

**KoeffB:** Regressionskoeffizient B; **SF:** Standardfehler; **Wald:** Waldstatistik; **p:** Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss  
**OR:** Odds Ratio - Effektkoeffizient Exp(B); **KI<sub>95%</sub>:** Konfidenzintervall 95% für Exp(B) mit Unter-, Obergrenze;  
**BMI:** Body Mass Index  
n=275 von 288 Fällen eingeschlossen; Hosmer-Lemeshow-Test: Chi-Quadrat 4,80; p=0,78  
Vorhersagewahrscheinlichkeit von 85,1 auf 85,1 % erhöhend; Varianzaufklärung **Nagelkerkes R-Quadrat:** 3,0%

Mit zunehmendem BMI stieg das Risiko (OR 1,08; KI<sub>95%</sub> 1,01-1,16) für eine exzessive Polypharmazie.

Polypharmazie Prädiktoren	KoeffB	SF	Wald	p	OR	KL <sub>95%</sub>
<b>DDI-PIM-NFA</b>						
pDDI	1,812	,416	18,945	0,000	6,120	2,707 - 13,837
NFA <sub>GFR&lt;50</sub>	1,937	1,038	3,483	0,062	6,941	0,907 - 53,100
Konstante	-4,698	1,074	19,153	0,000	,009	

**Tabelle 16: exzessive Polypharmazieprädiktoren (DDI, PIM, NFA)**

**KoeffB:** Regressionskoeffizient B; **SF:** Standardfehler; **Wald:** Waldstatistik; **p:** Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss  
**OR:** Odds Ratio - Effektkoeffizient  $\text{Exp}(B)$ ; **KL<sub>95%</sub>:** Konfidenzintervall 95% für  $\text{Exp}(B)$  mit Unter-, Obergrenze;  
**pDDI:** Senior erhält mindestens eine Kombination mit potentieller Drug-Drug-Interaktion; **NFA<sub>GFR<50</sub>:** Senior erhält mindestens ein nierenfunktionsabhängiges Arzneimittel, das ab einer GFR<50ml in seiner Maximaldosierung reduziert werden sollte

n = 288 von 288 Fällen eingeschlossen; **Hosmer-Lemeshow-Test:** Chi-Quadrat 0,28; p=0,87

Vorhersagewahrscheinlichkeit von **85,4** auf **85,4%** erhöhend; Varianzaufklärung **Nagelkerkes R-Quadrat:**17,9%

Das Vorliegen mindestens einer pDDI (OR 6,12; KL<sub>95%</sub> 2,71-13,84) erhöhte das Risiko für eine exzessive Polypharmazie. Die Einnahme mindestens eines nierenfunktionsabhängigen AM, das ab einer GFR<50ml/min in der Maximaldosierung reduziert werden sollte (OR 6,94; KL<sub>95%</sub> 0,91-53,10), erhöht ebenfalls das Risiko, allerdings ist das Konfidenzintervall sehr weit und die beiden Grenzwerte liegen unter und über 1. Damit ist dieser Prädiktor fraglich.

Polypharmazie Prädiktoren	KoeffB	SF	Wald	p	OR	KL <sub>95%</sub>
<b>Diagnose(-gruppen)</b>						
D_artHTN	0,685	0,346	3,915	0,048	1,985	1,006 - 3,913
Konstante	-2,152	0,273	62,217	0,000	0,116	

**Tabelle 17: exzessive Polypharmazieprädiktoren (Diagnosen)**

**KoeffB:** Regressionskoeffizient B; **SF:** Standardfehler; **Wald:** Waldstatistik; **p:** Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss  
**OR:** Odds Ratio - Effektkoeffizient  $\text{Exp}(B)$ ; **KL<sub>95%</sub>:** Konfidenzintervall 95% für  $\text{Exp}(B)$  mit Unter-, Obergrenze;

D\_artHTN: Diagnose arterielle Hypertonie

n = 288 von 288 Fällen eingeschlossen; **Hosmer-Lemeshow-Test:** Chi-Quadrat 0,00;

Vorhersagewahrscheinlichkeit von **85,4** auf **85,4%** erhöhend; Varianzaufklärung **Nagelkerkes R-Quadrat:**2,5%

Bei Vorliegen der Diagnose arterielle Hypertonie (OR 1,99; KL<sub>95%</sub> 1,01-3,91) war das Risiko für eine exzessive Polypharmazie erhöht.

Polypharmazie Prädiktoren	KoeffB	SF	Wald	p	OR	KL <sub>95%</sub>
<b>Verordner</b>						
nVerordner	,608	,216	7,894	,005	1,836	1,202 - 2,806
Konstante	-2,840	,445	40,691	,000	,058	

**Tabelle 18: exzessive Polypharmazieprädiktoren (Verordner)**

**KoeffB:** Regressionskoeffizient B; **SF:** Standardfehler; **Wald:** Waldstatistik; **p:** Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss  
**OR:** Odds Ratio - Effektkoeffizient  $\text{Exp}(B)$ ; **KL<sub>95%</sub>:** Konfidenzintervall 95% für  $\text{Exp}(B)$  mit Unter-, Obergrenze;

**nVerordner:** Anzahl verordnender Fachärzte; **V\_Arzt:** Verordnungen durch jeweiligen Facharzt

n = 288 von 288 Fällen eingeschlossen; **Hosmer-Lemeshow-Test:** Chi-Quadrat 0,31; p=0,86

Vorhersagewahrscheinlichkeit von **85,2** auf **85,2%** erhöhend; Varianzaufklärung **Nagelkerkes R-Quadrat:**4,8%

Mit Zunahme der Anzahl verordnender Fachärzte (OR 1,84; KL<sub>95%</sub> 1,20-2,81) erhöhte sich das Risiko für eine exzessive Polypharmazie.



### 4.3 Potentielle Arzneimittelinteraktionen (pDDI)

In der vorliegenden Studie wurden potentielle Arzneimittelinteraktionen (pDDI) analysiert, wobei die klinisch relevanten und schwerwiegenden pDDIs nach RpDoc® und die relevant bis schwerwiegenden pDDIs entsprechend der Scholz-Datenbank berücksichtigt wurden.

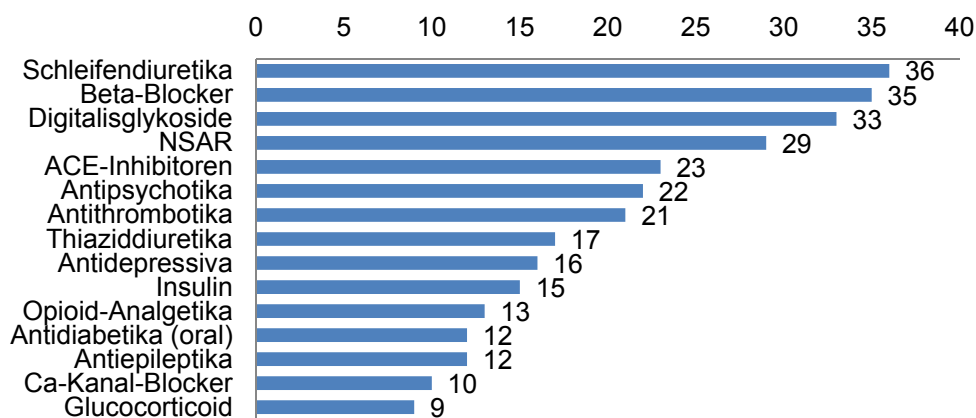
Bei 44,4% (128) der Senioren wurde mindestens eine pDDI<sub>ges</sub> (entsprechend RpDoc® u/o Scholz-Datenbank) gemeldet. Diese 128 Senioren hatten im Mittel  $1,89 \pm 1,46$  pDDIs<sub>ges</sub>, wobei 51,6% (66) eine, 28,9% (37) zwei und 10,9% (14) drei pDDI<sub>ges</sub> hatten. Die Rangierbreite insgesamt erstreckte sich über 1-11 pDDI<sub>ges</sub>.

Entsprechend der RpDoc®-Datenbank hatten 25,7% (74) der Senioren pDDIs (Mittelwert  $1,53 \pm 0,80$ ; Rangierbreite 1-4) und entsprechend der Scholz-DB 29,9% (86) Senioren (Mittelwert  $1,53 \pm 1,16$ ; Rangierbreite 1-8).

Von RpDoc® wurden 53 verschiedene Kombinationen bei 112 pDDIs (Ampel gelb: n=111, rot: n=1 [Losartan+Spironolacton]) und von der Scholz-Datenbank 72 verschiedene Kombinationen bei 132 pDDIs (Ampel rot: n=132) gemeldet. Insgesamt waren es 123 verschiedene Kombinationen bei 242 pDDIs. Beide Datenbanken benennen fast komplementär pDDIs mit zwei identischen Kombinationen.

#### 4.3.1 Prävalenzen von pDDIs

Von allen Wirkstoffen waren 16,3% (387 von 2373) an pDDI<sub>ges</sub> beteiligt mit 94 verschiedenen Wirkstoffen. 44,4% (128) der Senioren erhalten mind. eine pDDI<sub>ges</sub>.



**Abbildung 9: Übersicht der 15 häufigsten Wirkstoffgruppen, die 78,3% der an pDDIs beteiligten Wirkstoffe entsprechen.**

Die 15 Wirkstoffgruppen, die am häufigsten an pDDIs beteiligt waren, ergeben 78,3%

aller an pDDIs beteiligten Wirkstoffe. Dabei waren die vier häufigsten Wirkstoffe (Metoprolol 8,2%, Digitoxin 6,4%, Furosemid 5,2 % und ASS100 4,4%) AM mit Indikation aus dem kardiovaskulären Erkrankungskreis und machten fast ein Viertel (24,2%) der an pDDIs beteiligten Wirkstoffe aus.

### 4.3.2 Häufigste pDDI-Kombinationen

Die nachfolgende Tabelle sortiert die häufigsten pDDI-Kombinationen nach Wirkstoffgruppen in abnehmender Häufigkeit unter Nennung der Bedenken. Die Texte der Bedenken sind jeweils der RpDoc®- und Scholz-Datenbank entnommen.

pDDI-Kombinationen	n	%	ATC	Bedenken <sup>1</sup>
<b>Diuretika</b>	59	24,4	C03A-D	
<b>+ Digitalisglykoside:</b>				Diuretika können durch Elektrolytdysbalancen (bes. Kalium/Magnesium) schwere Herzrhythmusstörungen unter bestehender Therapie mit Herzglykosiden induzieren.
Furosemid + Digitoxin	11			(1) Hollifield JW, Am J Med 80(4A):8, 1986
Furosemid + Acetyldigoxin	3			(2) Cohen L et al., JAMA 249:2808, 1983
Torasemid + Digitoxin	7			Unter Kombinationstherapie (bes. bei bestehender Niereninsuffizienz) sind engmaschige laborchemische (Serumelektrolyt- und Herzglykosidspiegel) und elektrokardiographische Verlaufskontrollen angezeigt. Gegebenenfalls kann ein Elektrolytausgleich durch Substitution, diätetische Maßnahmen bzw. den begleitenden Einsatz Kaliumsparender Diuretika notwendig sein.
+ Acetyldigoxin + Digoxin	1			<u>K-sparende Diuretika + Digitalisglykoside:</u>
Piretanid + Acetyldigoxin	1			Hyperkaliämie, Glykosidwirkung vermindert, AV-Block verstärkt. Kalium-Spiegel regelmäßig kontrollieren. Bei Hyperkaliaemie kaliumretinierende Diuretika absetzen, niedriger dosieren oder evtl. mit kaliuretischen Diuretika wie Hydrochloro-thiazid oder Furosemid kombinieren. Digoxin-Dosis bei Komb. mit Spironolacton ggf. um 1/4 bis 1/3 reduzieren.
HCT + Digitoxin	6			Besondere Vorsicht ist bei Niereninsuffizienz geboten: Digoxin-Dosis ggf. reduzieren, kaliumretinierende Diuretika, insbesondere Triamteren und Amilorid, möglichst absetzen.
HCT + Acetyldigoxin	2			
Bemetizid + Digoxin	1			
Triamteren + Digitoxin	2			
+ Acetyldigoxin	1			
Spironolacton + Digitoxin	1			
<b>+ Diuretikum:</b>				Unter Kombinationstherapie von Thiazid- mit Schleifendiuretika können durch synergetische Effekte schwere Dehydratationen sowie Elektrolytentgleisungen auftreten.
Torasemid + HCT	8			(1) Wollam GL et al., Am J Med 72:929, 1982
Furosemid + HCT	4			(2) Dormans TPJ et al., Eur Heart J 17:1867, 1996
<b>+ ACE/AT1</b>				Die Kombination von best. Diuretika mit ACE-Hemmern bzw. AT1-Rezeptorantagonisten kann lebensbedrohliche Hyperkaliämien und Nierenversagen erzeugen. Eine eingeschränkte Nierenfunktion erhöht dieses Risiko deutlich. Kombination kontraindiziert. Sofern kaliumsparendes Diuretikum erforderlich, sollte wegen der besser untersuchten Dosis-Wirkungsbeziehung Spironolacton in einer Dosis von 25 mg bis zu max. 50 mg täglich eingesetzt werden.
Triamteren + Enalapril (RS)	3			
Spironolacton + Losartan	1			
Triamteren + Valsartan	1			
<b>+ andere</b>				Furosemid verstärkt die Theophyllin-Wirkung.
Furosemid + Theophyllin	3			Die Kombination von Aminoglykosiden mit Schleifendiuretika kann durch synergetische Effekte das ototoxische Potential beider Substanzgruppen (dosisabhängig) verstärken.
Torasemid + Gentamycin	1			
+ Kanamycin	1			
<b>Digitalisglykoside</b>	52	21,5	C01A	
<b>+ Diuretika:</b>	37	s.o.		
<b>+ <math>\beta</math>-Blocker:</b>				Warnhinweis: AV-Block, Bradykardie; Digitalisglykoside und Beta-Rezeptorenblocker bei geringgradigem AV-Block oder Neigung zur Bradykardie möglichst nicht kombinieren; bei Glykosidintoxikation mit Tachyarrhythmie besser Phenytoin oder Lidocain geben.
Digitoxin + Metoprolol	6			Angina pectoris: Nifedipin, Molsidomin, Nitrate geben.
+ Bisoprolol	1			Hypertonie: Kaliumneutrale Diuretika (Dytide H, Aldactone-Saltucin), Nifedipin, Prazosin oder Captopril geben.
+ Nebivolol	1			
Acetyldigoxin + Metoprolol	1			
<b>+ Ca-Antagonisten: (Verapamiltyp)</b>				Unter Kombinationstherapie kann Verapamil (dosisabhängig) die Serumkonzentration und damit die pharmakologische Potenz von verschiedenen Herzglykosiden (bes. Digoxin) erhöhen. Toxische Wirkstoffspiegel sind möglich. Kombination vermeiden. Diltiazem erhöht ebenfalls Digitalisspiegel, aber geringer.
Digitoxin + Verapamil	3			(1) Pedersen KE et al., Clin Pharmacol Ther 30:311, 1981
Acetyldigoxin + Verapamil	2			(2) Gordon M et al. Am J Geriatr Soc 34:659, 1986
				(3) Kuhlmann J et al., Clin Pharmacol Ther 38:667, 1985
				Calciumantagonisten ohne antiarrhythmische Wirkung (z.B.: Felodipin, Amlodipin, Nifedipin, Nicardipin) bieten keine Interaktion mit Herzglykosiden und stellen damit eine therapeutische Alternative zu Verapamil dar.
<b>+ andere:</b>				
Digitoxin + Natrium	1			



<b>β-Blocker</b>	49	20,2	C07A
<b>+ Antidiabetika:</b> Metoprolol + Insulin Bisoprolol + Insulin Metoprolol + Glimpirid Metoprolol + Glibenclamid Nebivolol + Glibenclamid	12 1 3 2 1		<p><i>Cave: Hypoglykämie, Symptommaskierung</i></p> <p>Bei Komb. mit einem Beta-Blocker Blutzucker öfter kontrollieren, Antidiabetikum-Dosis ggf. anpassen; Patient über Symptommaskierung aufklären und auf vermehrte Blutzucker-Selbstkontrolle hinweisen. Komb. bei "labilem" Diabetes mit Neigung zur Hypoglykämie (Typ-I-Diabetes), sowie bei nachlassenden oder fehlenden Warnsymptomen einer Hypoglykämie bei langjährigem Diabetes und/oder ausgeprägter vegetativer Neuropathie möglichst meiden. Alternativen sind bei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypertonie: Prazosin, Clonidin, Dihydralazin, Spironolacton (Aldactone), (Lasix), Etozolin (Elkapin), Indapamid (Natrlix), evtl. Thiaziddiuretika (Esidrix, Dytide H, niedrig dosiert);</li> <li>- Angina pectoris: Nitrate, Calcium-Antagonisten (Isoptin), Molsidomin;</li> <li>- Arrhythmie: Calcium-Antagonisten wie z. B. Verapamil (Isoptin).</li> </ul> <p>Unter der Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoffen und Betablockern sind verstärkte und verlängerte Hypoglykämien theoretisch möglich. Die reflektorische Tachykardie als vegetative Begleitkomponente der Hypoglykämie kann insbesondere durch nicht-selektive Betablocker vermindert oder aufgehoben sein.</p> <p>(1) De Divitiis O et al., Lancet 1 :749, 1968 (2) Scandellari C et al., Diabetologia 15 :297, 1978 (3) Ostman J, Acta Med Scand 672 :69, 1983</p> <p>Eine 1997 vorgestellte Studie zeigte über einen Beobachtungszeitraum von 20.774 Patientenjahren kein erhöhtes Risiko hypoglykämischer Entgleisungen unter der Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoffen mit Betablockern. Trotz allem sind insbesondere in der Initialphase der Kombinationstherapie regelmäßige BZ-Kontrollen zu empfehlen.</p> <p>(1) Shorr RI et al., JAMA 278:40, 1997</p>
<b>+ Digitalisglykoside:</b>	9		s.o.
<b>+ NSAR:</b>	9		s.u.
<b>+ Ca-Antagonisten: (Verapamiltyp)</b> <u>Metoprolol + Diltiazem (RS)</u> Metoprolol + Verapamil	1 1		<p>Die Kombination von Verapamil oder Diltiazem mit Betablockern kann neben additiver Blutdrucksenkung zu ausgeprägter Bradykardie und Herzinsuffizienz führen.</p> <p>Verapamil und Diltiazem erhöhen die Serumkonzentrationen von Propranolol, und Metoprolol um bis zu 50%. Engmaschige klinische und EKG-Kontrolle bei kombinierter Gabe. Pharmakokinetische Interaktion mit Atenolol bei Verapamil gering.</p> <p>(1) Tateishi T et al., Eur J Clin Pharmacol 36:67-70, 1989. (2) McLean AJ et al., Am J Cardiol 55:1628-9, 1985.</p>
<b>+ andere:</b> Metoprolol + Theophyllin Metoprolol + Clonidin Metoprolol + Donepezil Metoprolol + Fluoxetin Bisoprolol + Paroxetin Metoprolol + Primidon	3 2 2 1 1 1 1		<p><b>Metoprolol + Theophyllin:</b> Antagonismus bezgl. Herzfrequenz und Atemwegswiderstand</p> <p><b>Metoprolol + Clonidin:</b> Die Kombination von ausgesuchten Betablockern mit Clonidin kann zu vital bedrohlichen hypertensiven Krisen führen. Todesfälle sind beschrieben. Kombination kontraindiziert.</p> <p>(1) Bailey RR et al., BMJ 1 :942, 1976 (2) Bruse DL et al., Anesthesiology 51 :90, 1979</p> <p>Falls Kombinationstherapie unvermeidbar (Indikation kritisch prüfen) sind engmaschige Blutdruckkontrollen angezeigt. Besondere Vorsicht ist bei Einleitung oder Beendigung einer der Wirkstoffgruppen geboten. Schrittweise Dosisreduktion; primäres Ausschleichen des Betablockers empfohlen.</p> <p><b>β-Blocker + SSRI:</b> s.u. Antidepressiva +</p>
<b>NSAR</b>	39	16,1	M01A
<b>+ ACE-Hemmer/AT1-Ant:</b> Ibuprofen + Enalapril + Ramipril + Captopril Diclofenac + Enalapril + Ramipril + Captopril + Fosinopril + Lisinopril Meloxicam + Enalapril Indometacin + Irbesatan	3 3 2 2 1 1 1 1 1 1		<p>NSAR führen zur Natrium- und Wasserretention und können die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern / AT1 Rezeptorantagonisten abschwächen.</p> <p>Besonders hohes Risiko eines akuten Nierenversagens bei älteren Patienten insbesondere bei Kombination der beiden Medikamente mit einem Schleifendiuretikum!</p> <p>(1) Epstein M, J Hypertens Suppl; 20:S17-S23, 2002. (2) Adhiyaman V et al., J R Soc Med; 94:512-514, 2001.</p> <p>Kombination insbesondere bei älteren Patienten vermeiden: ACE Hemmer durch anderes Antihypertensivum ersetzen, oder andere entzündungshemmende Substanz wählen.</p>
<b>+ β-Blocker:</b> Ibuprofen + Metoprolol Indometacin + Metoprolol	8 1		<p>Ausgesuchte NSAR-Präparate können die antihypertensive Wirkung verschiedener Betablocker verringern. Kombination vermeiden.</p> <p>(1) Duaro V et al., Lancet 2:1005, 1977 (2) Salvetti A et al., Eur J Clin Pharmacol 22 :197, 1982</p> <p>Falls Kombinationstherapie unvermeidbar (Indikation kritisch prüfen), Behandlungsdauer mit NSAR minimieren. Kurzwirksame NSAR (z.B. Sulindac) bevorzugen. Ggf. auf alternative Antihypertensiva ausweichen.</p> <p>(1) Abate MA et al., Br J Clin Pharmacol 31:363, 1991</p>
<b>+ ASS: (Antithrombotikum)</b> Ibuprofen + ASS	8		<p>Ibuprofen hemmt die therapeutische Wirkung von ASS auf die Aggregation der Thrombozyten</p> <p>(1). Kombination vermeiden.</p> <p>Catella-Lawson F et al., N Engl J Med, 34:1809-1817, 2001.</p>
<b>+ Aminoglykosid:</b> Ibuprofen + Gentamicin Diclofenac + Kanamycin	1 1 1		<p>NSAR + Gentamycin/Kanamycin: NSAR können die Serumkonzentration erhöhen und damit die pharmakologische Potenz und das Nebenwirkungspotential von Aminoglykosiden verstärken. Besondere Vorsicht ist bei bestehender Niereninsuffizienz geboten; Kombination vermeiden.</p> <p>(1) Zarkin Y et al., J Pediatr 106 :511, 1985</p>

	1	(2)	Kovesi TA et al., N Engl J Med 338 :65, 1998
<b>+ andere:</b>			
Ibuprofen + Triamteren	1		
Diclofenac + Alendronsäure	1		
Diclofenac + Prednisolon	1		
<b>Antipsychotika</b>	<b>23</b>	<b>9,5</b>	<b>N05A</b>
<b>+ Opioidanalgetika:</b>			
Haloperidol + Tramadol	5		Krampfschwelle erniedrigt
Melperon + Tramadol	2		
Levomepromazin + Tramadol	1		
<b>+ Antiepileptika:</b>			
Haloperidol + Carbamazepin	2		Unter Kombinationstherapie kann durch gegenseitige Interaktion beider Substanzgruppen die pharmakologische Wirkung von Haloperidol vermindert und von Carba-mazepin erhöht werden. (1) Iwahashi K et al., Clin Neuropharmacol 18 :233, 1995 (2) Arana GW et al., Am J Psychiatry 143 :117, 1986
Haloperidol + Valproinsäure	1		Antipsychotikum + Valproinsäure: Psychotrope Wirkung verstärkt. Valproinsäure und Neuroleptika bei Kombinationsbeginn vorsichtig dosieren und entsprechend klinischem Bild Dosisanpassung vornehmen.
Melperon + Valproinsäure	1		
Pipamperon + Valproinsäure	1		
Levomepromazin + Valproinsäure	1		
<b>+ Biperiden: (Antiparkinson – anticholinerg)</b>			
Haloperidol + Biperiden	2		Anticholinergika können die Serumkonzentration und damit die pharmakologische Potenz von Haloperidol verringern. Eine Symptomverschlechterung der behandelten Psychose ist damit möglich. Desweiteren sind unter Kombinationstherapie ausgeprägte anticholinerge Reaktionen (insbes. Ileussyndromatik) möglich. Kombination vermeiden. (1) Schaffer CB et al., Am J Psychiatry 138:833, 1981 Risiko der Spätdyskinesie erhöht, anticholinerge Wirkungen verstärkt. Gabe von Anticholinergika auf die Therapie von Frühdyskinesien und von Parkinsonismus beschränken; antipsychotische Wirkung langfristig mit möglichst niedriger Dosis (Kontrolle der Feinmotorik bzw. Handschrift) erreichen. Alternatives Spasmolytikum ist Papaverin.
Pipamperon + Biperiden	2		
Melperon + Biperiden	1		
<b>+ andere:</b>			
Haloperidol + Metoclopramid	3		Extrapyramidale Symptome verstärkt; Risiko der Spätdyskinesie erhöht. Alternativ als Antiemetika (insbesondere bei Bewegungskrankheit) Dimenhydrinat (Dramamine, Novomina, siehe aber Antihistaminika), Meclozin oder auch den peripheren Dopamin-Antagonisten Domperidon (Motilium) geben.
Melperon + Zolpidem	1		
<b>Antidepressiva</b>	<b>17</b>	<b>7,0</b>	<b>N06A</b>
<b>+ Opioidanalgetika:</b>			
Amitriptylin + Tramadol	2		Krampfschwelle erniedrigt, Tramadol-Abbau gehemmt am CYP2D6
Sertralin + Tramadol	2		
Trimipramin + Tramadol	1		
Citalopram + Tramadol	1		
<b>+ Anxiolytika:</b>			
Amitriptylin + Lorazepam	2		Zentraldaempfung verstärkt
Amitriptylin + Oxazepam	2		
<b>+ Hypnotika- Sedativa:</b>			
Mirtazapin + Brotizolam	1		Zentraldaempfung verstärkt Mirtazapin beeinträchtigt nicht die Resorption von Alkohol, jedoch wird die ZNS-depressive Wirkung verstärkt. Der Hersteller von Mirtazapin weist darauf hin, dass der gleichzeitige Alkoholkonsum vermieden werden sollte. Für Diazepam und seine Verwandten gilt ähnliches. Die sedativen Effekte werden verstärkt. Für MAO-Hemmer wurde bisher keine Wechselwirkung beschrieben, jedoch weist der Hersteller darauf hin, dass eine 2-wöchige Auswaschphase für MAOHs eingehalten werden sollte, bevor Mirtazapin gegeben wird.
Trimipramin + Zolpidem	1		
<b>+ Antiepileptika:</b>			
Amitriptylin + Valproinsäure	1		Valproinsäure kann die Serumkonzentration und damit die pharmakologische Potenz und das Nebenwirkungspotential trizyklischer Antidepressiva erhöhen. Komplexe Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Tachykardien, Torsades des pointes) sowie zentral-nervöse Begleitreaktionen sind möglich. (1) Wong SL et al., Clin Pharmacol Ther 60 :48, 1996 (2) DeToledo JC et al., Ther Drug Monit 19:71, 1997
Doxepin + Valproinsäure	1		
<b>+ <math>\beta</math>-Blocker:</b>			
Fluoxetin + Metoprolol	1		Verschiedene <b>SSRI</b> (Serotoninwiederaufnahmehemmer) können die Serumkonzentration und damit die pharmakologische Potenz und das Nebenwirkungspotential ausgesuchter Betablocker erhöhen. Bradykardien sowie hypotensive Kreislaufreaktionen sind möglich. (1) Walley T et al., Lancet 341:967, 1993 (2) Hemeryck A et al., Clin Pharmacol Ther 67 :283, 2000 (3) Graff DW et al., J Clin Pharmacol 41 :97, 2001-
Paroxetin + Bisoprolol	1		
<b>+ Biperiden: (Antiparkinson – anticholinerg)</b>			
Clomipramin + Biperiden	1		Anticholinerge Wirkung verstärkt Erregung, Verwirrtheit und Halluzination. Nebenwirkungsärmer diesbezüglich sind die Antidepressiva Viloxazin und Trazodon; Mianserin hat keine anticholinergen Eigenschaften. Alternatives Spasmolytikum ist Papaverin. Cholinergikum ist ggf. Carbachol.
<b>gesamt</b>	<b>242</b>	<b>100</b>	

Tabelle 19: Häufigste Arzneimittelinteraktionskombinationen

<sup>1</sup> Bedenken wörtlich aus den pDDI-Datenbanken (RpDoc [schwarz] und Scholz [blau, kursiv]) entnommen

**Diuretika** waren zu fast einem Viertel (24,4%) an den verschiedenen pDDI Kombinationen beteiligt, besonders häufig mit Digitalisglykosiden.

**β-Blocker** waren zu einem Fünftel (20,2%) an den pDDI beteiligt. Hier kamen besonders häufig Interaktionen mit Insulin und Sulfonylharnstoffen (Glimepirid, Glibenclamid) vor, gefolgt von Interaktionen mit Digitalisglykosiden und nichtsteroidalen Antiphlogistika und Antirheumatika (NSAR).

**Antipsychotika** (9,5%) und **Antidepressiva** (7,0%) waren zusammengenommen zu 16,5% an Interaktionen beteiligt. In beiden Wirkstoffgruppen waren die Interaktionen mit dem Opioid-Analgetikum Tramadol am häufigsten.

**NSAR** waren zu 16,1% an den Interaktionen beteiligt. Hier herrschten vor allem die Interaktionen mit ACE-Hemmern bzw. AT1-Rezeptorantagonisten vor.

#### 4.3.3 pDDIs und und verordnende Facharztgruppen

Verordnungen Fachärzte	ges.		Beteiligung an pDDI Bezogen auf Verordnungen ges (n 2373)	
	n <sub>ges</sub>	%	n <sub>DDI</sub>	% (n <sub>DDI</sub> x 100 / n <sub>ges</sub> )
Heim-/Hausarzt	1796	75,7	305	17,0
Neurologe	157	6,6	37	23,6
Augenarzt	78	3,3	4	5,1
Krankenhausarzt	52	2,2	3	5,8
Weitere Fachärzte	67	2,5	6	9,0
Keine Angabe	221	9,3	32	14,5
gesamt	2373	100	387	16,3

Tabelle 20: Übersicht der verordnenden Fachärzte und Beteiligung an pDDIs

Die AM wurden zu 75,7% (1796) durch Heimärzte verordnet, wovon 17,0% (305) an pDDIs beteiligt waren. Insgesamt waren 16,3% (387) aller verordneten AM an pDDIs<sub>ges</sub> beteiligt.

Der gruppierte Median für die Beteiligung der Verordnungen an den Interaktionen insgesamt war bei den Neurologen 23,6% (37 von 157 Verordnungen an pDDIs beteiligt) mit  $x_{\text{grupMed}}=0,25$  (25%) und den Heimärzten 17,0% (305 von 1796) mit  $x_{\text{grupMed}}=0,18$  (18%) am höchsten. Diese Abweichungen waren im Vergleich aller Facharztgruppen nach Kruskal und Wallis mit  $p=0,001$  sehr signifikant.

#### 4.3.4 Dauerverordnungen für pDDIs

Verordnungen für die an pDDIs beteiligten Wirkstoffe liefen teilweise über Jahre hinweg. Dabei war hier jedoch nicht für die Kombinationsdauer selbst das Datum ermittelt

worden, sondern von den Einzelwirkstoffen. Die Rangierbreite des Einnahmezeitraumes betrug zum Zeitpunkt der Datenerhebung 0,0 bis 83,0 Monate (0–6 Jahre und 11 Monate). Der Mittelwert liegt dabei bei 14,3 ( $\pm 15,8$ ) und der Median bei 8,0 Monaten. Für 39,8% der verordneten pDDI betrug die Einnahmedauer  $\geq 12$  Monate.

#### 4.3.5 Covariatenanalyse von pDDIs

Es wurden die Prävalenzen verschiedener unabhängiger Variablen als Covariaten in den beiden Gruppen 0 = keine pDDI und 1 = Vorhandensein mindestens einer pDDI mittels des nichtparametrischen U-Tests nach Mann und Whitney analysiert. Dabei wurden in den Gruppen die Mittelwerte angegeben; bei binären Werten wurde das Fehlen der Variablen = 0 und das Vorhandensein = 1 gesetzt.

Covariaten	Keine pDDI <sup>a</sup> (n=154)	pDDI <sup>a</sup> (n=134)	ges <sup>a</sup> (n=288)	KI <sub>95%</sub>	p
<b>Demographisch/Allg</b>					
Alter	84,80	85,68	85,21	0,200; 0,300	0,260
Gender (0=m; 1=w)	0,81	0,85	0,83	0,309; 0,420	0,310
BMI	23,37	23,89	23,60	0,292; 0,402	0,371
SH_Betreiberform	1,54	1,52	1,53	0,752; 0,845	0,831
Pflegestufe 1-3	2,18	1,81	2,01	0,000; 0,010	<b>&lt;0,001</b>
PEG	0,11	0,03	0,07	0,000 ; 0,017	0,009
nDiagnosen	6,73	7,46	7,07	0,072; 0,143	0,124
<b>AM-DDI-PIM-NFA</b>					
Wirkst_all	6,64	10,06	8,23	0,000; 0,010	<b>&lt;0,001</b>
Wirkst_tgl	4,92	7,66	6,20	0,000; 0,010	<b>&lt;0,001</b>
Wirkst_bB	1,97	2,63	2,28	0,000; 0,010	0,004
Wirkst_rzp	4,48	7,32	5,80	0,000; 0,010	<b>&lt;0,001</b>
Wirkst_OTC	2,16	2,74	2,43	0,000; 0,010	0,010
PIM <sub>PRISCUS</sub>	0,40	0,75	0,57	0,000; 0,010	<b>&lt;0,001</b>
NFA <sub>GFR&lt;50</sub>	1,78	2,11	1,93	0,009; 0,047	0,042
<b>Diagnose(-gruppen)</b>					
D_HerzKreisl	1,79	2,37	2,06	0,000; 0,010	0,001
D_HI	0,28	0,39	0,33	0,035; 0,090	0,050
D_artHTN	0,45	0,55	0,50	0,087; 0,163	0,099
D_Psych	0,99	0,81	0,90	0,009; 0,047	0,030
D_Demenz	0,57	0,44	0,51	0,009; 0,047	0,027
D_Neuro	0,29	0,54	0,41	0,011; 0,051	0,034
D_Endokr	0,62	0,77	0,69	0,032; 0,086	0,057
D_GIT	0,53	0,49	0,51	0,498; 0,613	0,559
D_MuskSkel	0,94	0,86	0,90	0,798; 0,883	0,833
D_UroGenit	0,36	0,47	0,41	0,117; 0,202	0,130
D_NI	0,10	0,16	0,13	0,108; 0,190	0,158
<b>ATC(-Gruppen)</b>					
ATC_A	1,66	2,46	2,03	0,000; 0,010	<b>&lt;0,001</b>
ATC_B	0,43	0,57	0,50	0,014; 0,056	0,035
ATC_C	1,34	2,88	2,06	0,000; 0,010	<b>&lt;0,001</b>
ATC_M	0,17	0,43	0,29	0,000; 0,010	<b>&lt;0,001</b>
ATC_N	2,07	2,40	2,23	0,037; 0,095	0,049

ATC_N02	0,85	0,91	0,88	0,526; 0,640	0,563
ATC_N05-07	1,08	1,24	1,15	0,146; 0,236	0,191
ATC_R	0,23	0,43	0,32	0,152; 0,244	0,179
ATC_S	0,33	0,27	0,30	0,367; 0,481	0,389
<b>Verordner</b>					
nVerordnendeFÄ	1,59	1,79	1,68	0,000; 0,010	0,027
nArztkontakte	6,53	6,82	6,67	0,783; 0,870	0,789
V_Heimarzt	5,05	7,62	6,25	0,000; 0,010	<b>&lt;0,001</b>
V_Krankenhausarzt	0,19	0,16	0,18	0,495; 0,610	0,423
V_Neurologe	0,45	0,65	0,55	0,037; 0,095	0,060
V_Psychologe	0,05	0,07	0,06	0,411; 0,526	0,374

Tabelle 21: pDDI und Covariaten

<sup>a</sup> Angaben als Mittelwerte, bei binären Werten 0=Fehlen und 1=Vorhandensein der Covariate

**SH-Betreiberform: 1=keinBM; 2=exBM; 3=BM; PEG:** perkutane endoskopische Gastrostomie; **nDiagnosen:** Anzahl dokumentierter Diagnosen; **pDDI:** Senior erhält mindestens eine Kombination mit potentieller Drug-Drug Interaktion (0=keine pDDI; 1=pDDI); **NFA<sub>GFR<50</sub>:** Senior erhält mindestens ein nierenfunktionsabhängiges Arzneimittel, das ab einer GFR<50ml in seiner Maximaldosierung reduziert werden sollte (1=NFA); **PIM<sub>PRISCUS</sub>:** Senior erhält mindestens eine potentiell inadäquate Medikation entspr. der PRISCUS-Liste (1=PIM); **D<sub>x</sub>:** Dokumentation mindestens einer der Diagnosen; **D\_HerzKreisl:** Diagnose aus dem Bereich einer Herz-Kreislauferkrankung; **D\_HI:** Herzinsuffizienz; **D\_artHTN:** arterielle Hypertonie; **D\_Psych:** Psychische Erkrankung; **D\_Neuro:** Neurologische Erkrankung; **D\_Endokr:** Endokrinologische Erkrankung; **D\_GIT:** Gastrointestinale Erkrankung; **D\_MuskSkel:** Muskuloskeletale Erkrankung; **D\_UroGenit:** Urogenitale Erkrankung; **nVerordnendeFÄ:** Anzahl der verschiedenen verordnenden Fachärzte; **nArztkontakte:** Anzahl der Arztkontakte in letzten 3 Monaten; **V\_Arzt:** Verordnungen durch jeweiligen Facharzt

In der Gruppe der Senioren mit mindestens einer pDDI waren signifikant die Pflegestufeneingruppierungen niedriger, wurden mehr AM eingenommen, kamen PIM<sub>PRISCUS</sub>, Diagnosen aus dem Bereich der Herz-Kreislauferkrankungen (Herzinsuffizienz und arterielle Hypertonie) und Wirkstoffe aus den ATC-Bereichen –A, -C, -M gehäuft vor. Weiterhin waren die Verordnungen durch Heimärzte erhöht.

### 4.3.6 Prädiktoren von pDDIs

Die Ermittlung möglicher Prädiktoren für potentielle Arzneimittelinteraktionen (pDDI) erfolgte mittels binär logistischer Regression. Die Prädiktoren wurden innerhalb der einzelnen Gruppen (Demographisch/Allgemein; DDI-PIM-NFA; Diagnosen; ATC-Gruppen; Verordner) vorwärts logistisch analysiert.

pDDI Prädiktoren	KoeffB	SF	Wald	p	OR	KI 95%
<b>Demographisch/Allg</b>						
exBM	1,499	0,500	8,976	0,003	4,479	1,680; 11,946
PS 0+1	1,307	0,358	13,335	0,000	3,694	1,832; 7,450
PEG	-1,674	0,803	4,344	0,037	0,188	0,039; 0,905
Konstante	-0,809	0,277	8,522	0,004	0,445	

Tabelle 22: pDDI-Prädiktoren (Demographisch/Allgemein)

**KoeffB:** Regressionskoeffizient B; **SF:** Standardfehler; **Wald:** Waldstatistik; **p:** Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss; **OR:** Odds Ratio - Effektkoeffizient  $\exp(B)$ ; **KI<sub>95%</sub>:** Konfidenzintervall 95% für  $\exp(B)$  mit Unter-, Obergrenze; **exBM:** Berliner Modell SH bis vor einem Jahr; **PS:** Pflegestufe; **PEG:** perkutane endoskopische Gastrostomie n=275 von 288 Fällen eingeschlossen; **Hosmer-Lemeshow-Test:** Chi-Quadrat 3,54; p=0,74  
Vorhersagewahrscheinlichkeit von 54,9 auf 65,5% erhöhend; Varianzaufklärung **Nagelkerke R-Quadrat:** 16,3%



Die abhängige Variable ist pDDI mit dem Wert 0 = keine pDDI und dem Wert 1 = pDDI. Das Konfidenzintervall (KI) liegt bei 95% und die unabhängigen Variablen (Prädiktoren) wurden in das Modell aufgenommen bei  $p_{in} < 0,5$  und ausgeschlossen bei  $p_{out} > 1,0$ . Das Vorliegen einer niedrigen Pflegestufe (bes. 0+1) erhöhte die Wahrscheinlichkeit für eine pDDI (OR 3,70; KI<sub>95%</sub> 1,83-7,45); ebenso die Zugehörigkeit zum SH, das bis vor einem Jahr vor Datenerhebung nach dem Berliner Modell arbeitete und sich in der Umstellungsphase befand (OR 4,48; KI<sub>95%</sub> 1,68-11,95). Senioren mit einer PEG hatten eine reduzierte Wahrscheinlichkeit für eine pDDI (OR 0,19; KI<sub>95%</sub> 0,04-0,91).

pDDI Prädiktoren	KoeffB	SF	Wald	p	OR	KI <sub>95%</sub>
<b>DDI-PIM-NFA</b>						
Wirkst <sub>tzp</sub>	0,636	0,083	59,364	0,000	1,889	1,607 - 2,220
NFA <sub>GFR&lt;50</sub>	-0,486	0,138	12,339	0,000	0,615	0,469 - 0,807
Konstante	-2,917	0,408	51,123	0,000	0,054	

**Tabelle 23: pDDI-Prädiktoren (Wirkstoffe, NFA)**

**KoeffB:** Regressionskoeffizient B; **SF:** Standardfehler; **Wald:** Waldstatistik; **p:** Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss  
**OR:** Odds Ratio - Effektkoeffizient Exp(B); **KI<sub>95%</sub>:** Konfidenzintervall 95% für Exp(B) mit Unter-, Obergrenze;  
**Wirkst<sub>tzp</sub>:** Einnahme rezeptpflichtiger Wirkstoffe; **NFA<sub>GFR<50</sub>:** Senior erhält mindestens ein nierenfunktionsabhängiges Arzneimittel, das ab einer GFR<50ml in seiner Maximaldosierung reduziert werden sollte  
n = 288 von 288 Fällen eingeschlossen; **Hosmer-Lemeshow-Test:** Chi-Quadrat 4,14; p=0,76  
Vorhersagewahrscheinlichkeit von 54,2 auf 72,6% erhöhend; Varianzaufklärung **Nagelkerke R-Quadrat:** 39,0%

Mit Zunahme der Einnahme rezeptpflichtiger AM erhöhte sich das Risiko für eine pDDI (OR 1,89; KI<sub>95%</sub> 1,61-2,22). Dagegen war bei Einnahme nierenfunktionsabhängiger AM, die ab einer GFR<50ml/min in der Maximaldosierung reduziert werden sollten, das Risiko für eine pDDI erniedrigt (OR 0,62; KI<sub>95%</sub> 0,47-0,81).

pDDI Prädiktoren	KoeffB	SF	Wald	p	OR	KI <sub>95%</sub>
<b>Diagnose(-gruppen)</b>						
D_HerzKreisl	0,254	0,083	9,430	0,002	1,290	1,096 - 1,517
D_Demenz	-0,567	0,211	7,209	0,007	0,567	0,375 - 0,858
D_Neuro	0,374	0,171	4,819	0,028	1,454	1,041 - 2,032
Konstante	-0,506	0,233	4,741	0,029	0,603	

**Tabelle 24: pDDI-Prädiktoren (Diagnosen)**

**KoeffB:** Regressionskoeffizient B; **SF:** Standardfehler; **Wald:** Waldstatistik; **p:** Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss  
**OR:** Odds Ratio - Effektkoeffizient Exp(B); **KI<sub>95%</sub>:** Konfidenzintervall 95% für Exp(B) mit Unter-, Obergrenze;  
**D\_HerzKreisl:** Diagnose Herz-, Kreislauferkrankungen; **D\_Neuro:** Neurologische Erkrankungen  
n = 288 von 288 Fällen eingeschlossen; **Hosmer-Lemeshow-Test:** Chi-Quadrat 11,85; p=0,16  
Vorhersagewahrscheinlichkeit von 54,2 auf 65,6% erhöhend; Varianzaufklärung **Nagelkerke R-Quadrat:** 10,3%

Bei Vorliegen von Diagnosen zu Herz-, Kreislauferkrankungen (OR 1,30; KI<sub>95%</sub> 1,10-1,51) oder neurologischen Erkrankungen (OR 1,45; KI<sub>95%</sub> 1,04-2,03) erhöhte sich, bei der Diagnose Demenz (OR 0,57; KI<sub>95%</sub> 0,38-0,86) reduzierte sich die Vorhersagewahrscheinlichkeit für eine pDDI.

pDDI Prädiktoren	KoeffB	SF	Wald	p	OR	KI 95%	
<b>ATC(-Gruppen)</b>							
ATC_A	0,359	0,096	14,050	0,000	1,432	1,187 - 1,728	
ATC_C	0,714	0,106	45,761	0,000	2,042	1,660 - 2,511	
ATC_M	0,966	0,278	12,042	0,001	2,626	1,522 - 4,531	
Konstante	-2,656	0,354	56,214	0,000	0,070		

Tabelle 25: pDDI-Prädiktoren (ATC)

**KoeffB:** Regressionskoeffizient B; **SF:** Standardfehler; **Wald:** Waldstatistik; **p:** Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss

**OR:** Odds Ratio - Effektkoeffizient  $\text{Exp}(B)$ ; **KI<sub>95%</sub>:** Konfidenzintervall 95% für  $\text{Exp}(B)$  mit Unter-, Obergrenze;

**ATC\_A/C/M:** Senior erhält AM aus der jeweiligen ATC-Gruppe

n = 288 von 288 Fällen eingeschlossen; **Hosmer-Lemeshow-Test:** Chi-Quadrat 4,98; p=0,76

Vorhersagewahrscheinlichkeit von **54,2** auf **72,9%** erhöhend; Varianzaufklärung Nagelkerke R-Quadrat: 39,2%

Mit Zunahme der eingenommenen AM aus den ATC-Klassen **-A** (Alimentäres System und Stoffwechsel – Bsp.: Insulin, Glibenclamid, Glimepirid) (OR 1,43; KI<sub>95%</sub> 1,19-1,73), **-C** (Cardiovasculäres System – Bsp.: Herzglykoside, Diuretika,  $\beta$ -, Calcium-kanal-Blocker, ACE-Hemmer) (OR 2,04; KI<sub>95%</sub> 1,66-2,51) und **-M** (Muskel- und Skelettsystem – Bsp.: NSAR, Alendronsäure) (OR 2,62; KI<sub>95%</sub> 1,52-4,53) erhöhte sich das Risiko für eine pDDI.

pDDI Prädiktoren	KoeffB	SF	Wald	p	OR	KI <sub>95%</sub>	
<b>Verordner</b>							
nVerordnFÄ	,362	,165	4,816	,028	1,436	1,039 - 1,984	
Konstante	-,778	,303	6,584	,010	,459		
V_Heimarzt	,251	,041	37,131	,000	1,286	1,186 - 1,394	
V_Neurologe	,329	,155	4,535	,033	1,390	1,027 - 1,882	
Konstante	-2,377	,454	27,413	,000	,093		

Tabelle 26: pDDI-Prädiktoren (Verordner)

**KoeffB:** Regressionskoeffizient B; **SF:** Standardfehler; **Wald:** Waldstatistik; **p:** Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss

**OR:** Odds Ratio - Effektkoeffizient  $\text{Exp}(B)$ ; **KI<sub>95%</sub>:** Konfidenzintervall 95% für  $\text{Exp}(B)$  mit Unter-, Obergrenze;

**nVerordnendeFÄ:** Anzahl der verschiedenen verordnenden Fachärzte; **V\_Arzt:** Verordnungen durch jeweiligen Facharzt

n = 284 von 288 Fällen eingeschlossen; **Hosmer-Lemeshow-Test:** Chi-Quadrat 6,96; p=0,54

Vorhersagewahrscheinlichkeit von **54,2** auf **67,7%** erhöhend; Varianzaufklärung Nagelkerke R-Quadrat: 22,0%

Mit Zunahme der Anzahl verschiedener verordnender Fachärzte (OR 1,44; KI<sub>95%</sub> 1,04-1,98) stieg das Risiko für eine pDDI, wobei besonders die Zunahme von Verordnungen durch Hausärzte (OR 1,29; KI<sub>95%</sub> 1,19-1,40) und Neurologen (OR 1,39; KI<sub>95%</sub> 1,03-1,88) das Risiko für eine pDDI erhöhte.

#### 4.4 Potentiell inadäquate Medikation (PIM)

In diesem Kapitel werden PIMs entsprechend der überarbeiteten Beers-Liste von 2003 ( $PIM_{\text{Beers}_{2003}}$ ) bzw. der deutschen Übersetzung von 2005 ( $PIM_{\text{Beers}_{\text{ger}}}$ ) und der PRISCUS-Liste ( $PIM_{\text{PRISCUS}}$ ) von 2010 für den deutschsprachigen Raum betrachtet. Prädiktoren wurden ermittelt für die PRISCUS-Liste, da diese für den deutschsprachigen Raum entwickelt und konsentiert wurde und zum Zeitpunkt der Analyse die aktuellste Auflistung war.

##### 4.4.1 Prävalenz von PIMs

Von den 2373 Wirkstoffen wurden 6,83% (162) aus 28 verschiedenen Wirkstoffen als  $PIM_{\text{Beers}_{2003}}$  und 6,87% (163) aus 38 verschiedenen Wirkstoffen als  $PIM_{\text{PRISCUS}}$  identifiziert.

Über die gesamte Stichprobe gesehen nahmen 41,3% (119) der Senioren entsprechend der PRISCUS-Liste ( $PIM_{\text{PRISCUS}}$ ) bzw. 39,9% (115) entsprechend der Beers-Liste von 2003 ( $PIM_{\text{Beers}_{2003}}$ ) mind. ein potentiell inadäquates Medikament ein. Die  $PIM_{\text{Beers}_{2003}}$  betrachtend, nahmen von den teilnehmenden Senioren 28,3% (81) ein, 9,0% (26) zwei, 1,7% (5) drei, 0,7 (2) vier und 0,3% (1) sechs PIMs ein. Entsprechend der  $PIM_{\text{PRISCUS}}$  nahmen von den teilnehmenden Senioren 29,3% (86) ein, 8,7% (25) zwei, 2,1% (6) vier und 0,3% (1) fünf PIMs ein.

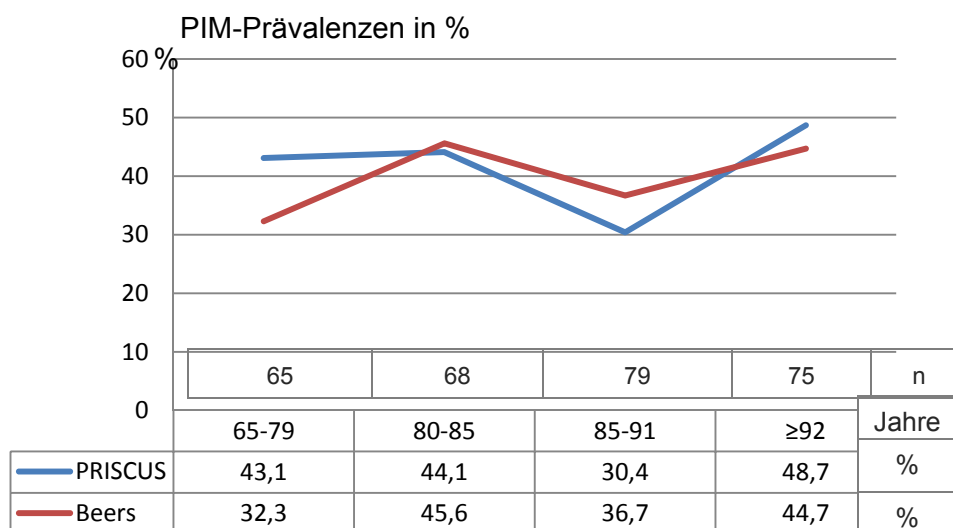


Abbildung 10: PIM-Prävalenzen in Altersquartilen für Beers und PRISCUS

Dies variiert in den Altersquartilen (jahresabhängig vier ungefähr gleich große Stichproben), wobei im dritten Altersquartil der 86-<92-Jährigen eher weniger



PIM<sub>PRISCUS</sub> vorkamen als in den Quartilen davor und danach. Unterschiede in den Stichproben konnten in der Überprüfung nach Kruskall und Wallis nur hinweisend für die PIM<sub>PRISCUS</sub> ( $p=0,054$ ) bestätigt werden.

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Auflistung der PIM bei Senioren >65 Jahren unabhängig von einer Diagnose wieder. Die Medikationen werden (alphabetisch sortiert) in Wirkstoffgruppen gegenübergestellt für die originäre Beers-Liste (PIM<sub>Beers-2003</sub>), die deutsche Übersetzung der Beers-Liste (PIM<sub>Beers-ger</sub>) und die PRISCUS-Liste (PIM<sub>PRISCUS</sub>) inkl. deren Relevanzbewertung (Bew) und Häufigkeit des Vorkommens (n).

PIM Wirkstoffgruppe	Beers-2003 <sup>a</sup>	Beers-ger-2005	Bew	n	PRISCUS	Bew	n
<b>Anabolika</b>	Methyltestosteron	Methyltestosteron	##				
<b>Analgetika</b> (NSAR)					Acemetacin	1,78	
		Etoricoxib	##	1	Etoricoxib	2,38	1
	Indometacin	Indometacin	##	2	Indometacin	1,35	2
					Ketoprofen	2,24	
	Ketorolac						
		Meloxicam	##	1	Meloxicam	2,11	1
	Naproxen	Naproxen	##				
	Oxaprozin						
		Phenylbutazon	##		Phenylbutazon	1,2	
<b>Analgetika</b> (Opioid-Analg.)	Piroxicam	Piroxicam	##		Piroxicam	1,89	
	Pentazocin	(Pentazocin)	##				
<b>Anorektika</b>	Pethidin (Meperidin)				Pethidin	1,63	
<b>Anti- arrhythmika</b>	Anorektika						
	Amiodaron	Amiodaron	##				
					Chinidin	1,39	1
	Digoxin (> 0,125 mg/d)	Digoxin (> 0,125 mg/d)	#	7	Digoxin (>0,125 mg/d)	2,5	7
	Disopyramid	Disopyramid	##				
<b>Antibiotika</b>					Flecainid	2,18	
					Sotalol	2,41	
	Nitrofurantoin	Nitrofurantoin	##	1	Nitrofurantoin	1,9	1
<b>Anticholin- ergika</b>	Dicycloverin	Dicycloverin					
<b>Anticholin- ergika</b> (urolog. Spasmolytika)	Oxybutynin	Oxybutynin	##		Oxybutynin	2,2- 2,41	
		Solifenanin	##		Solifenanin	2,38	
		Tolterodin	##		Tolterodin	2,11	
<b>Antidementiva</b>	Cyclandelat	Cyclandelat	#				
					Naftidrofuryl	1,64	2
					Nicergolin	1,69	
					Pentoxifyllin	1,53	
					Piracetam	1,73	1
<b>Antidepressiva</b> (klassisch)	Amitriptylin	Amitriptylin	##	13	Amitriptylin	2,12	13
					Clomipramin	2,18	1
	Doxepin	Doxepin	##	1	Doxepin	2,17	1
					Imipramin	2,12	
					Maprotilin	2,47	1
<b>Antidepressiva</b> (MAO-Hemmer)					Trimipramin	2,44	5
					Tranlycypromin	2,06	

<b>Antidepressiva</b> (SSRI)	Fluoxetin	Fluoxetin	##	1	Fluoxetin	2,33	1
<b>Antidiabetika</b>	Chlorpropamid						
<b>Antiemetika</b>					Dimenhydrinat	2	1
	Trimethobenzamid						
<b>Antiepileptika</b>	Barbiturate	Barbiturate	##	2			
<b>Antihista- minika</b>	Cimetidin	Cimetidin	#				
<b>Antihista- minika</b> (Anticholinergika)	Chlorpheniramin	Chlorpheniramin	##		Chlorpheniramin	1,88	
		Clemastin	##	4	Clemastin	1,71	4
	Cyproheptadin	Cyproheptadin	##				
	Dexchlorpheniramin	Dexchlorpheniramin	##				
		Dimetinden	##		Dimetinden	1,71	
	Hydroxyzin	Hydroxyzin	##	5	Hydroxyzin	1,71	5
	Promethazin	Promethazin	##	24			
	Tripelennamin	Tripelennamin	##				
		Tripolidin	##		Tripolidin	1,88	
<b>Antihyper- tonika</b>	Guanadrel						
	Guanethidin						
<b>Anxiolytikum</b>	Meprobamat	Meprobamat	##				
<b>Barbiturate</b> (Antiepileptika)	Alle Barbiturate (außer Phenobarbital), wenn nicht zur Kontrolle einer Epilepsie	Alle Barbiturate (außer Phenobarbital), wenn nicht zur Kontrolle einer Epilepsie	##	2	Phenobarbital	2,25	
<b>Ergotamin</b> (-Derivate)	Ergotamin(-derivate)	Ergotamin(-derivate)	##	1	Ergotamin(-derivate)	1,64 1,15	1
<b>kardiovask</b> (alpha-Blocker)	Clonidin	Clonidin	#	1	Clonidin	2,28	1
	Doxazosin	Doxazosin	#		Doxazosin	2,27	
	Methyldopa	Methyldopa	##		Methyldopa	1,29	
					Prazosin	1,93	
	Reserpin	Reserpin	##		Reserpin	1,44	
					Terazosin	2,2	
<b>kardiovask</b> (Ca-Kanal-Blocker)	Nifedipin	Nifedipin	##	18	Nifedipin	2,17	18
<b>Laxantien</b> (stimulierend)	Bisacodyl	Bisacodyl	##	15			
	Cascara sagrada	Cascara sagrada	##				
	Paraffin	Paraffin	##	2	Paraffin	2,06	2
	Aloe	Aloe	##	3			
	Natriumpicosulfat	Natriumpicosulfat	##	12			
	Neoloid						
	Senna	Senna	##	2			
<b>Laxantien</b> (weitere)		Klysma		14			
		Lactulose		92			
		Macrogol		63			
		Natriumhydrogencarbonat, -phosphat		10			
<b>Muskel- relaxantien</b>					Baclofen	2,38	6
					Tetrazepam (Benzodiaz.)	2,19	2
	Orphenadrin (Sedativ,Anticholinerg)	Orphenadrin	##				
<b>Neuroleptika</b>					Clozapin	2,52	2
					Fluphenacin	1,89	
					Haloperidol (>2mg/d)	2,43	7
					Levomeprazin	1,94	3
	Mesoridazin						
					Olanzapin (> 10 mg/d)	2,43	1
	Perphenazin				Perphenazin	2,18	
	Thioridazin				Thioridazin	1,58	

<b>Schilddrüsenhormon</b>	Thyroidextrakt						
<b>Schleifendiuret.</b>	Ethacrynsäure	Ethacrynsäure	#				
<b>Sedativa</b> (andere)				Chloralhydrat	2	1	
				Doxylamin	2		
<b>Sedativa</b> (andere) Antihistamin.,-cholinerg	Diphenhydramin	Diphenhydramin	##	Diphenhydramin	1,82		
<b>Sedativa</b> (Benzodiazepine langwirksam)		Bromazepam	##	3	Bromazepam	1,75	3
	Chlordiazepoxid	Chlordiazepoxid	##		Chlordiazepoxid	1,65	
		Clobazam	##		Clobazam	1,71	
		Clonazepam	##	1			
	Diazepam	Diazepam	##	7	Diazepam	2,22	7
	Dikaliumclorazepat	Dikaliumclorazepat	##		Dikaliumclorazepat	1,65	
		Flunitrazepam	##		Flunitrazepam	1,25	
	Flurazepam	Flurazepam	##	1	Flurazepam	1,41	1
	Halazepam						
		Medazepam	##		Medazepam	1,67	
		Nitrazepam	##	4	Nitrazepam	1,53	4
		Prazepam	##		Prazepam	1,65	
	Quazepam						
<b>Sedativa</b> (Benzodiazepine kurzwirksam)	Alprazolam(> 2 mg/d)	Alprazolam(> 2 mg/d)	##		Alprazolam(> 2 mg/d)	2,33	
		Brotizolam (> 0,125 mg/d)	##	2	Brotizolam (> 0,125 mg/d)	1,88	2
	Lorazepam(> 2 mg/d)	Lorazepam(> 2 mg/d)	##		Lorazepam(> 2 mg/d)	1,95	
		Lormetazepam(> 0,5mg/d)	##	3	Lormetazepam(> 0,5mg/d)	1,72	3
	Oxazepam(>60mg/d)	Oxazepam (>60mg/d)	##		Oxazepam (>60mg/d)	1,76	
	Temazepam(> 15 mg/d)	Temazepam (> 15 mg/d)	##		Temazepam (> 15 mg/d)	2,31	
	Triazolam (> 0,25 mg/d)	Triazolam (> 0,25 mg/d)	##		Triazolam (> 0,25 mg/d)	2,19	
<b>Sedativa</b> (Z-Substanzen)					Zaleplon (> 5 mg/d)	2,13	
					Zolpidem (> 5 mg/d)	2,24	3
					Zopiclon (> 3,75 mg/d)	2,33	2
<b>Spasmolytika</b> (Anticholinergika)	Belladonna-Alkaloide	Belladonna-Alkaloide	##	15			
		Butylscopolamin	##	3			
	Carisoprodol	Carisoprodol	##				
	Chlorzoxazon	Chlorzoxazon	##				
	Cyclobenzaprin	Cyclobenzaprin	##				
	Metaxalon	Metaxalon					
	Methocarbamol	Methocarbamol					
	Propanthelin	Propanthelin	##				
		Atropin					
	Hyoscyamin	Hyoscyamin	##				
<b>Spurenelement</b>	Eisen-(II)-sulfat						
<b>Steroidhormon</b>	Estrogen	Estrogen	#	2			
<b>Sympathomim.</b>	Amphetamin	Amphetamin	##				
<b>Thrombozytenaggregationshemmer</b>	Dipyridamol	Dipyridamol	#				
					Prasugrel	2,38	
	Ticlopidin	Ticlopidin	##	1	Ticlopidin	1,29	1
<b>Vasodilatator</b>	Isoxsuprin						
<b>Summe</b>		135		156 (335)			119

**Tabelle 27: PIM-Listen im Vergleich mit Signifikanzbewertungen und Vorkommenshäufigkeit**

**Beers-2003:** Beers-Liste 2003; **Beers-ger-2005:** deutsche Übersetzung der Beers-Liste; **PRISCUS:** PRISCUS-Liste Signifikanzbewertung (Bew) Beers: High = ##, Low = # und PRISCUS: 1 = Arzneistoff ist sicher inadäquat für ältere Menschen, 2 = Arzneistoff ist potentiell inadäquat für ältere Menschen; Häufigkeit des Vorkommens (n)

<sup>a</sup>: PIM<sub>Beers-2003</sub>: Arzneimittel, die zum Erhebungszeitraum in Deutschland nicht vertrieben wurden: Chlordiazepoxid-amitriptyline, Chlorpropamid, Clidiniumbromid – Chlordiazepoxid, Guanadrel, Guanethidin, Halazepam, Isoxsuprin, Ketorolac, Mesoridazin, Neoloid, Oxaprozin, Pentazocin, Quazepam, Trimethobenzamid

**Gemeinsamkeiten in den gegenübergestellten Listen:**

- **Benzodiazepine**

Alle Listen führen Benzodiazepine mit langer Halbwertszeit (HWZ) und kurz wirksame Benzodiazepine in hoher Dosierung (über längeren Zeitraum) als abzulehnend auf.

**Unterschiede in den gegenübergestellten Listen:**

- **Anticholinergika**

In der PIM<sub>Beers-2003</sub>- und PIM<sub>Beers-ger-2005</sub>-Liste werden generell starke Anticholinergika und Antihistaminika als abzulehnend aufgeführt. Die PIM<sub>PRISCUS</sub>-Liste führt insgesamt weniger Anticholinergika und Antihistaminika auf. Neben Oxybutynin werden zusätzliche urologische Spasmolytika wie Solifenanin und Tolterodin in der PIM<sub>PRISCUS</sub>-Liste als abzulehnend genannt; übrige Spasmolytika wie Belladonna-Alkaloide, Butylscopolamin, Atropin etc. dagegen nicht.

- **Barbiturate**

Die Beers-Listen benennen außer Phenobarbital alle weiteren Barbiturate als abzulehnend; es sei denn, sie werden zur Kontrolle einer Epilepsie eingesetzt.

Die PIM<sub>PRISCUS</sub>-Liste benennt Phenobarbital als abzulehnend.

- **Laxantien**

Hierbei fällt auf, dass in der übersetzten PIM<sub>Beers-ger-2005</sub>-Liste alle Laxantien, die über einen längeren Zeitraum verabreicht werden, vermieden werden sollten. In der PIM<sub>Beers-2003</sub>-Liste werden nur die stimulierenden Laxantien in der Langzeitnutzung als zu vermeiden aufgeführt und die PIM<sub>PRISCUS</sub>-Liste benennt lediglich dickflüssiges Paraffin wegen der Aspirationsgefahr.

- **Neuroleptika**

In der PIM<sub>PRISCUS</sub>-Liste werden sieben Neuroleptika (z.T. dosisabhängig) als zu vermeiden aufgeführt, in der PIM<sub>Beers-2003</sub>-Liste drei (zwei davon identisch mit PIM<sub>PRISCUS</sub>-Liste) und in der PIM<sub>Beers-ger-2005</sub>-Liste wird kein Neuroleptikum genannt.

- **Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika – NSAR**

Auch bei der Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika und Antirheumatika gibt es deutliche Unterschiede. Die PIM<sub>Beers-2003</sub>-Liste führt alle Nicht-COX-selektiven NSAR mit längerer HWZ, die hochdosiert über einen längeren Zeitraum hinweg eingenommen werden, als zu vermeiden auf wie auch die PIM<sub>Beers-ger-2005</sub>-Liste alle NSAR mit längerer

HWZ, eingenommen über einen längeren Zeitraum. Die PIM<sub>PRISCUS</sub>-Liste führt zusätzlich Acemetacin und Ketoprofen als abzulehnend auf.

#### 4.4.2 Korrelationen zwischen den PIM-Listen

Zwischen den Listen bestehen Korrelationen mit höchster Signifikanz ( $p < 0,001$ ) mit  $r = 0,743$  zwischen PIM<sub>Beers-2003</sub> und PIM<sub>Beers-ger-2005</sub>,  $r = 0,565$  zwischen PIM<sub>Beers-2003</sub> und PIM<sub>PRISCUS</sub> bzw.  $r = 0,552$  zwischen PIM<sub>Beers-ger-2005</sub> und PIM<sub>PRISCUS</sub>.

#### 4.4.3 Häufigste Wirkstoffgruppen, die an PIM<sub>PRISCUS</sub> beteiligt sind

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die abnehmende Häufigkeit der Wirkstoffgruppen, die in der vorliegenden Studie vorkamen entsprechend der PRISCUS-Liste (nicht primär analog zur ATC-Klassifizierung) unter Nennung der Bedenken der jeweiligen Wirkstoffe.

PIM <sub>PRISCUS</sub> Wirkstoff(-gruppe)	n	% PIM	% Sen	ATC	Bedenken <sup>1</sup>
<b>Sedativa/ Hypnotika</b>	<b>26</b>	<b>22,0</b>	<b>9,0</b>	N05B/C	
Benzodiazepine	20	16,9	6,9		
<b>Langwirksam</b>	<b>15</b>	<b>12,7</b>	<b>5,2</b>		
Diazepam	7	5,9	2,4		Vorsicht Sturzgefahr wegen ausgeprägter muskelrelaxierender Wirkung. Es besteht das Risiko der Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens, ebenso eines möglichen Auftretens psychiatrischer und paradoxer Reaktionen wie Unruhe, Reizbarkeit, Aggressivität, Verknennung, Wut, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen bei älteren Patienten. Die Medikation ist in diesem Fall zu beenden.
Nitrazepam	4	3,4	1,4		
Bromazepam	3	2,5	1,0		
Flurazepam	1	0,8	0,3		
<b>Kurzwirksam</b>	<b>5</b>	<b>4,2</b>	<b>1,7</b>		
Lormetazepam ( $> 0,5$ mg/d)	3	2,5	1,0		Es können psychiatrische und paradoxe Reaktionen wie Unruhe, Reizbarkeit, Aggressivität, Verknennung, Wut, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen bei älteren Patienten auftreten. Die Medikation ist in diesem Fall zu beenden. Es besteht erhöhte Sturzgefahr.
Brotizolam ( $> 0,125$ mg/d)	2	1,7	0,7		
<b>Z-Substanzen</b>	<b>5</b>	<b>4,2</b>	<b>1,7</b>		
Zolpidem ( $> 5$ mg/d)	3	2,5	1,0		Zolpidem-Gebrauch steht bei älteren Patienten im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Hüftfrakturen (Wang et al. 2001).
Zopiclon ( $> 3,75$ mg/d)	2	1,7	0,7		
<b>andere</b>	<b>1</b>	<b>0,8</b>	<b>0,3</b>		
Chloralhydrat	1	0,8	0,3		
<b>Antidepressiva</b>	<b>22</b>	<b>18,6</b>	<b>7,6</b>	N06A	
klassisch	21	17,8	7,3		
Amitriptylin	13	11,0	4,5		Bei älteren Patienten erhöhtes Risiko für: - delirante Syndrome (Fachinformation) - Hüftfrakturen (Ray et al. 1987). - anticholinerge Nebenwirkungen, auch im Vergleich zu SSRI (Hutchinson et al. 1990, Kyle et al. 1998) - venöse Thromboembolien (Risiko mit zunehmender Dosis ansteigend) (Jick et al 2008).
Trimipramin	5	4,2	1,7		Herzrhythmus- und Reizleitungsstörungen sind möglich, auch die Provokation eines pharmakogenen Delirs (Fachinformation).

Maprotilin	1	0,8	0,3	Maprotilin, which has a long half-life and causes sedation, may not be appropriate for use in elderly patients. Maprotilin is considered as effective as the standard tricyclics, including amitriptyline and imipramine. Once touted for increased safety compared with the tricyclic antidepressants (TCAs), maprotilin has not met this claim and has been associated with cardiac arrhythmias, seizures, blood dyscrasias, and adverse skin reactions. Regarding other adverse effects, this agent is indistinguishable from the TCAs except for a lower incidence of anticholinergic effects. Maprotilin, which has a long half-life and causes sedation, may not be appropriate for use in elderly patients.
Clomipramin	1	0,8	0,3	Bei älteren Patienten häufiger orthostatische Dysregulation und anticholinerge Nebenwirkungen möglich (Fachinformation, Stage et al. 2002).
Doxepin	1	0,8	0,3	Es besteht für ältere Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von deliranten Syndromen (Fachinformation). Doxepin steht bei älteren Patienten im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Hüftfrakturen (Ray et al. 1987). Doxepin (TCAs) hat eine erhöhte Prävalenz von Nebenwirkungen, wie Mundtrockenheit, Benommenheit, Schwindel und Lethargie im Vergleich zu SSRIs (Wilson et al 2004).
SSRI	1	0,8	0,3	
Fluoxetin	1	0,8	0,3	Hyponatriämie meist als Nebenwirkung bei älteren Patienten (Fachinformation). Weitere Nebenwirkungen sind u.a. Übelkeit und Schlafstörungen (Beasley et al. 1993 und 2000).
<b>Antihypertensiva Kardiovasc AM</b>	<b>19</b>	<b>16,1</b>	<b>6,6</b>	<b>C08C</b>
Nifedipin (C08C) (Ca-Kanal-Blocker)	18	15,3	6,3	Die Anwendung von kurzwirksamen Nifedipin steht im Zusammenhang mit verringertem Überleben älterer hypertensiver Patienten im Vergleich zu Beta-Blockern (Pahor et al. 1995).
Clonidin (C02A) (Alpha-Blocker)	1	0,8	0,3	Clonidin hat negative Auswirkungen auf die Kognition (Gray et al. 1999).
<b>Neuroleptika</b>	<b>13</b>	<b>11,0</b>	<b>4,5</b>	<b>N05A</b>
Haloperidol (>2mg/d)	7	5,9	2,4	Bei älteren Patienten besteht eine erhöhte Empfindlichkeit und stärker ausgeprägte anticholinerge Nebenwirkungen. Die Häufigkeit von Spätdyskinesien ist erhöht, die sedierende Wirkung stärker ausgeprägt und es kommt zu häufigerem Auftreten von Hypotonien. Besonders ältere Frauen sind für Spätdyskinesien prädisponiert (Fachinformation). Haloperidol-Nutzer haben ein erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen (Ray et al. 1987). Haloperidol steht im Zusammenhang mit einer hohen Prävalenz an extrapyramidalen Nebenwirkungen (auch schon bei geringer Dosierung), diese Symptome sind häufiger bei älteren Patienten (Neil et al. 2003).
Levomeprazin	3	2,5	1,0	Verstärktes Auftreten von Nebenwirkungen möglich (Fachinformation).
Clozapin	2	1,7	0,7	Erhöhtes Agranulozytose- und Myokarditis-Risiko. Ältere Patienten sind empfindlicher für mögliche anticholinerge Nebenwirkungen, orthostatische Hypotensionen und Tachykardien (Fachinformation).
Olanzapin	1	0,8	0,3	Bei Patienten über 65 Jahren erhöhtes Sterblichkeitsrisiko. Bei älteren Demenzpatienten > 75 Jahre besteht eine erhöhte Inzidenz an Todesfällen und zerebrovaskulären Ereignissen (Fachinformation).
<b>Antihistaminika (Anticholinergika)</b>	<b>9</b>	<b>7,6</b>	<b>3,1</b>	
Hydroxyzin (N05B)	5	4,2	1,7	Anticholinergic or antispasmodic drugs may worsen cognitive and behavioural function, may cause agitation, delirium and impaired cognition.
Clemastin (R06A)	4	3,4	1,4	Anticholinerg wirksame Antihistaminika wie Hydroxyzin stehen im Zusammenhang mit geringerer kognitiver Leistung bei älteren Patienten (Lechevallier-Michel et al. 2004)
<b>Antiarrhythmika</b>	<b>8</b>	<b>6,8</b>	<b>2,8</b>	
Digoxin (C01A) (> 0,125 mg/d)	7	5,9	2,4	Im Alter erhöhte Glykosid-Empfindlichkeit (Fachinformation). Digoxin steht im Zusammenhang mit Stürzen bei älteren Personen (Leipzig et al. 1999). Das Risiko einer Digitalis-Intoxikation steigt mit dem Alter an und ist bei Frauen größer als bei Männern (Warren et al 1994). Digoxin ist mit einer höheren Toxizitätsrate verbunden als Digitoxin (Roever et al. 2000).
Chinidin	1	0,8	0,3	Ältere Patienten scheinen bei Anwendung von Chinidin anfälliger für ZNS-UAWs wie Agitation, Depression und Halluzinationen, zu sein
<b>Muskel- Relaxantien</b>	<b>8</b>	<b>6,8</b>	<b>2,8</b>	<b>M03B</b>

Baclofen	6	5,1	2,1	Drowsiness, amnesia, fall; Most muscle relaxants and antispasmodic drugs are poorly tolerated by elderly patients, since these cause anticholinergic adverse effects, sedation, and weakness. Additionally, their effectiveness at doses tolerated by elderly patients is questionable. Whenever possible, they should not to be used by the elderly. AM in der Fachinformation.
Tetrazepam	2	1,7	0,7	
<b>Analgetika/ Antiphlogistika</b>	<b>4</b>	<b>3,4</b>	<b>1,4</b>	M01A
Etoricoxib	1	0,8	0,3	erhöhtes Risiko für GI-Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, (z.T. renale UAWs, mögliches kardiovaskuläres Risiko, insbesondere bei Vorliegen von Risikofaktoren wie Bluthochdruck)
Indometacin	2	1,7	0,7	
Meloxicam	1	0,8	0,3	
<b>Antidementiva Vasodilatoren</b>	<b>3</b>	<b>2,5</b>	<b>1,0</b>	
Naftidrofuryl (N06B)	2	1,7	0,7	keine Empfehlung zulässig für die Therapie der vaskulären Demenz (KV Hessen - Leitlinie Geriatrie).
Piracetam	1	0,8	0,3	Aufgrund der Studienlage wird von Nutzung abgeraten (KV Hessen - Leitlinie Geriatrie). Es besteht keine signifikante Verbesserung der Kognition bei Patienten mit Demenz oder kognitiven Beeinträchtigungen bei Behandlung mit Piracetam. Die vorhandene Evidenz empfiehlt nicht die Gabe von Piracetam zur Behandlung von Patienten mit Demenz oder kognitiven Beeinträchtigungen (Flicker et al. 2004).
<b>Varia</b>	<b>5</b>	<b>4,2</b>	<b>1,7</b>	
Nitrofurantoin (Antibiotika)	1	0,8	0,3	Nicht bei älteren Patienten anwenden, da stets mit eingeschränkter Nierenfunktion gerechnet werden muss (Fachinformation). Allerdings wird Nitrofurantoin unter anderem in der DEGAM-Leitlinie "Brennen beim Wasserlassen" für die Therapie des unkomplizierten Harnwegsinfektes über 3-5 Tage empfohlen! Es wird über pulmonale UAWs und Leberschädigungen im Zusammenhang mit Nitrofurantoin gesprochen, meist beim Langzeitgebrauch. Das Risiko steigt mit zunehmendem Alter an. (Holmberg et al 1980 und 1981, Mendez et al. 2005)
Dimenhydrinat (Antiemetika)	1	0,8	0,3	Anticholinergic or antispasmodic drugs may worsen cognitive and behavioural function, may cause agitation, delirium and impaired cognition.
Ergotamin (-derivate)	1	0,8	0,3	Nicht anwenden bei Patienten über 65 Jahren (keine ausreichende Erfahrungen über Sicherheit und Wirksamkeit) (Fachinformation).
Paraffin (A06) (Laxantien)	2	1,7	0,7	Beim Gebrauch von dickflüssigem Paraffin als Laxans kann eine Lipid-Pneumonie als Nebenwirkung auftreten, häufiger auch bei älteren Patienten, die ein Aspirationsrisiko aufweisen (Meltzer et al. 2006).
Ticlopidin	1	0,8	0,3	Has been shown to be not better than aspirin in preventing clotting and may be considerably more toxic. Safer, more effective alternatives exist. Avoid in the elderly <sup>1,2</sup> . Blood and liver adverse effects 4.

**Tabelle 28: Überblick über die am häufigsten verwandten Arzneimittel (AM) entsprechend der PRISCUS-Liste, aufgelistet nach Wirkstoffgruppen und den Bedenken**

<sup>1</sup>Die Texte der Bedenken sind der PRISCUS-Liste in der jeweiligen Sprachfassung entnommen worden<sup>65 66</sup>

### Die häufigsten potentiell inadäquaten Medikationen (PIM) entsprechend der PRISCUS-Liste waren:

1. Anxiolytika/Sedativa: 9% der Sen.; 22,0% der PIMs (bes. langwirk. **Benzodiazepine**)
2. Antidepressiva: 7,6 der Senioren; 18,6% der PIMs (bes. **Amitriptylin**)
3. kardiovaskuläre AM: 6,6% der Senioren; 16,1% der PIMs (bes. **Nifedipin**)
4. Neuroleptika: 4,5% der Senioren; 11,0% der PIMs (bes. **Haloperidol >2mg**)

Diese vier Wirkstoffgruppen machten 67,7% der gesamten potentiell inadäquaten Medikationen (PIM) aus.

#### 4.4.4 PIM<sub>PRISCUS</sub> und verordnende Facharztgruppen

Der gruppierte Median für die Beteiligung der Verordnungen, die entsprechend der PRISCUS-Liste (PIM<sub>PRISCUS</sub>) als zu vermeiden aufgeführt wurden, war bei den Neurologen (157 Verordnungen) mit  $x_{\text{grupMed}}=0,24$  (24%), den Hausärzten (1796 Verordnungen) mit  $x_{\text{grupMed}}=0,06$  (6%) und den Psychiatern (17 Verordnungen) mit  $x_{\text{grupMed}}=0,06$  (6%) am höchsten. Diese Abweichungen waren im Vergleich aller Facharztgruppen nach Kruskal und Wallis mit  $p<0,001$  höchst signifikant.

#### 4.4.5 Dauerverordnungen für PIM<sub>PRISCUS</sub>

Die Verordnungen für PIMs liefen häufig über Jahre hinweg und wurden zu einem erheblichen Anteil täglich verabreicht. Die älteste dokumentierte Erstverordnung lag 7 Jahre und 5 Monate zurück. Die Rangierbreite des Einnahmezeitraumes betrug zum Zeitpunkt der Datenerhebung 0,0 bis 89,0 Monate (0-7,4 Jahre). Der Mittelwert lag bei  $16,5\pm 19,6$  und der Median bei 9,0 Monaten. Für 38,8 % der verordneten PIMs betrug die Einnahmedauer >12 Monate.

#### 4.4.6 Covariatenanalyse PIM<sub>PRISCUS</sub>

Es sind die Prävalenzen verschiedener unabhängiger Variablen als Covariaten in den beiden Gruppen 0 = keine PIM und 1 = Vorhandensein mindestens einer PIM entsprechend der PRISCUS-Liste mittels des nichtparametrischen U-Tests nach Mann und Whitney analysiert worden. Dabei sind bei den Covariaten meist die Mittelwerte<sup>(a)</sup> angegeben; bei binären Werten ist dabei das Fehlen der Variablen = 0 und das Vorhandensein = 1 gesetzt.

In der Gruppe der Senioren mit mindestens einer PIM zeigte sich signifikant ein Einfluss der SH-Betreiberform; Senioren aus (ex)BM-SH und mit vielen Diagnosen hatten häufiger eine PIM. In dieser Gruppe wurden auch vergleichsweise mehr AM eingenommen, besonders aus den ATC-Klassen N 05/06 (Psycholeptika, -analeptika), und es kam häufiger mindestens eine pDDI vor.

Ausgewählte Diagnosegruppen und die Anzahl verschiedener verordnender Fachärzte zeigten keinen signifikanten Einfluss (siehe nachfolgende Tabelle).



Covariaten	Keine PIM <sup>a</sup> (n=169)	PIM <sup>a</sup> (n=119)	ges <sup>a</sup> (n=288)	KI <sub>95%</sub>	p
<b>Demographisch/Allg</b>					
Alter	85,04	85,45	85,21	0,649; 0,754	0,732
Gender (0=m; 1=w)	,82	,84	,83	0,591; 0,701	0,601
BMI	23,68	23,50	23,60	0,667; 0,771	0,720
SH-Betreiberform	1,36	1,77	1,53	0,000; 0,010	<b>&lt;0,001</b>
Pflegestufe 1-3	1,95	2,09	2,01	0,078; 0,151	0,110
PEG	,05	,10	,07	0,099; 0,179	0,127
nDiagnosen	6,46	7,93	7,07	0,000; 0,010	<b>0,001</b>
<b>AM-DDI-PIM-NFA</b>					
Wirkst <sub>ges</sub>	7,12	9,81	8,23	0,000; 0,010	<b>&lt;0,001</b>
Wirkst <sub>tgl</sub>	5,45	7,26	6,20	0,000; 0,010	<b>&lt;0,001</b>
Wirkst <sub>bB</sub>	1,93	2,77	2,28	0,000; 0,010	<b>&lt;0,001</b>
Wirkst <sub>rzp</sub>	5,01	6,92	5,80	0,000; 0,010	<b>&lt;0,001</b>
Wirkst <sub>OTC</sub>	2,11	2,88	2,43	0,000; 0,010	<b>&lt;0,001</b>
pDDI <sub>ges</sub>	1,90	1,98	1,93	0,000; 0,010	<b>&lt;0,001</b>
NFA <sub>GFR&lt;50</sub>	,88	1,34	1,07	0,336; 0,449	0,397
<b>Diagnose(-gruppen)</b>					
D_HerzKreislauf	1,93	2,24	2,06	0,060; 0,127	0,099
D_Herzinsuffizienz	,30	,38	,33	0,133; 0,221	0,144
D_art. Hypertonie	,49	,51	,50	0,749; 0,842	0,720
D_Psychisch	,83	1,00	,90	0,046; 0,107	0,101
D_Demenz	,51	,51	,51	0,990; 1,000	0,950
D_Neurologisch	,35	,49	,41	0,155; 0,248	0,231
D_Endokrinologisch	,65	,74	,69	0,210; 0,311	0,240
D_Gastrointestinal	,49	,55	,51	0,783; 0,870	0,816
D_Muskuloskeletal	,86	,95	,90	0,262; 0,370	0,280
D_Urogenital	,36	,50	,41	0,093; 0,171	0,126
D_Niereninsuffizienz	,11	,15	,13	0,220; 0,322	0,259
<b>ATC(-Gruppen)</b>					
ATC_A	1,85	2,29	2,03	0,004; 0,037	0,018
ATC_B	,49	,50	,50	0,990; 1,000	0,990
ATC_C	1,79	2,45	2,06	0,000; 0,010	0,002
ATC_M	,24	,36	,29	0,037; 0,095	0,057
ATC_N	1,77	2,87	2,23	0,000; 0,010	<b>&lt;0,001</b>
ATC_N02	,80	,99	,88	0,035; 0,090	0,044
ATC_N05-06	,79	1,67	1,15	0,000; 0,010	<b>&lt;0,001</b>
ATC_R	,25	,43	,32	0,035; 0,090	0,055
ATC_S	,29	,32	,30	0,477; 0,592	0,532
<b>Verordner</b>					
nVerordnendeFÄ	1,64	1,75	1,68	0,367; 0,481	0,427
nArztkontakte	6,28	7,22	6,67	0,096; 0,175	0,131
V_Heimarzt	5,38	7,48	6,25	0,000; 0,010	<b>&lt;0,001</b>
V_Krankenhausarzt	,21	,14	,18	0,353; 0,467	0,331
V_Neurologe	,47	,65	,55	0,370; 0,484	0,431
V_Psychiater	,06	,06	,06	0,949; 0,989	0,832

Tabelle 29: PIM<sub>PRISCUS</sub> und Covariaten

<sup>a</sup> Angaben als Mittelwerte, bei binären Werten 0=Nichtvorhandensein und 1=Vorhandensein der Covariate

**SH-Betreiberform:** 1=keinBM; 2=exBM; 3=BM; **PEG:** perkutane endoskopische Gastrostomie; **nDiagnosen:** Anzahl dokumentierter Diagnosen; **pDDI:** Senior erhält mindestens eine Kombination mit potentieller Drug-Drug Interaktion (0=keine pDDI; 1=pDDI); **NFA<sub>GFR<50</sub>:** Senior erhält mindestens ein nierenfunktionsabhängiges Arzneimittel, das ab einer GFR<50ml in seiner Maximaldosierung reduziert werden sollte (1=NFA); **PIM<sub>PRISCUS</sub>:** Senior erhält mindestens eine potentiell inadäquate Medikation entspr. der PRISCUS-Liste (1=PIM); **D\_x:** Dokumentation mindestens einer der Diagnosen; **D\_HerzKreisl:** Diagnose aus dem Bereich einer Herz-Kreislaferkrankung; **D\_HI:** Herzinsuffizienz; **D\_artHTN:** arterielle Hypertonie; **D\_Psych:** Psychische Erkrankung; **D\_Neuro:** Neurologische Erkrankung; **D\_Endokr:** Endokrinologische Erkrankung; **D\_GIT:** Gastrointestinale Erkrankung; **D\_MuskSkel:** Muskuloskeletale Erkrankung; **D\_UroGenit:** Urogenitale Erkrankung; **nVerordnendeFÄ:** Anzahl der verschiedenen verordnenden Fachärzte; **nArztkontakte:** Anzahl der Arztkontakte in letzten 3 Monaten; **V\_Arzt:** Verordnungen durch jeweiligen Facharzt

#### 4.4.7 Prädiktoren für PIM<sub>PRISCUS</sub>

Die Ermittlung möglicher Prädiktoren für eine potentiell inadäquate Medikation erfolgte mittels binär logistischer Regression. Die Prädiktoren sind innerhalb der einzelnen Gruppen (Demographisch/Allgemein; DDI-PIM-NFA; Diagnosen; ATC-Gruppen; Verordner) vorwärts logistisch analysiert worden.

Die abhängige Variable ist PIM mit dem Wert 0 = keine PIM und dem Wert 1 = PIM. Das Konfidenzintervall (KI) liegt bei 95% und die unabhängigen Variablen (Prädiktoren) wurden in das Modell aufgenommen bei  $p_{in} < 0,5$  und ausgeschlossen bei  $p_{out} > 1,0$ .

PIM-Prädiktoren	KoeffB	SF	Wald	p	OR	KI 95%	
<b>Demographisch/Allg</b>							
SH			16,355	0,000			
BM	1,189	0,299	15,853	0,000	3,284	1,829	5,896
Konstante	-0,678	0,150	20,436	0,000	0,508		

**Tabelle 30: PIM<sub>PRISCUS</sub>-Prädiktoren (Demographisch/Allgemein)**

**KoeffB:** Regressionskoeffizient B; **SF:** Standardfehler; **Wald:** Waldstatistik; **p:** Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss

**OR:** Odds Ratio - Effektkoeffizient  $\text{Exp}(B)$ ; **KI<sub>95%</sub>:** Konfidenzintervall 95% für  $\text{Exp}(B)$  mit Unter-, Obergrenze;

**SH:** Seniorenheimbetreiberform; **BM:** Berliner Modell

$n=288$  von 288 Fällen eingeschlossen; **Hosmer-Lemeshow-Test:** Chi-Quadrat 0,00;  $p=1,00$

Vorhersagewahrscheinlichkeit von 58,7 auf 64,4% erhöhend; Varianzaufklärung **Nagelkerke R-Quadrat:** 7,7%

Die Zugehörigkeit zum SH, das nach dem Berliner Modell arbeitete, erhöhte die Wahrscheinlichkeit für eine Verordnung einer PIM (OR 3,28; KI<sub>95%</sub> 1,83-5,90).

PIM-Prädiktoren	KoeffB	SF	Wald	p	OR	KI <sub>95%</sub>	
<b>DDI-NFA</b>							
pDDI <sub>ges_bin</sub>	,283	,101	7,822	,005	1,326	1,088	1,617
Konstante	-,599	,149	16,129	,000	,549		
PoPh <sub>Wirkst_rzp</sub>	1,659	,331	25,057	,000	5,255	2,744	10,062
NFA <sub>GFR&lt;50</sub>	-,216	,107	4,067	,044	,805	,653	,994
Konstante	-1,152	,271	18,019	,000	,316		

**Tabelle 31: PIM<sub>PRISCUS</sub>-Prädiktoren (DDI, NFA)**

**KoeffB:** Regressionskoeffizient B; **SF:** Standardfehler; **Wald:** Waldstatistik; **p:** Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss **OR:** Odds Ratio - Effektkoeffizient  $\text{Exp}(B)$ ; **KI<sub>95%</sub>:** Konfidenzintervall 95% für  $\text{Exp}(B)$  mit Unter-, Obergrenze;

**pDDI:** Vorhandensein mind einer pDDI; **PoPh<sub>Wirkst\_rzp</sub>:** Polypharmazien ( $\geq 5AM$ ) rezeptpflichtiger Wirkstoffe; **NFA<sub>GFR<50</sub>:** Senior erhält nierenfunktionsabhängige Arzneimittel, die ab einer GFR<50ml in ihrer Maximaldosierung reduziert werden sollten;

$n=288$  von 288 Fällen eingeschlossen; **Hosmer-Lemeshow-Test:** Chi-Quadrat 5,13;  $p=0,64$

Vorhersagewahrscheinlichkeit von 58,7 auf 64,9% erhöhend; Varianzaufklärung **Nagelkerke R-Quadrat:** 16,2%

Die Einnahme mindestens einer pDDI (OR 1,33; KI<sub>95%</sub> 1,09-1,62) und Polypharmazie (>5) rezeptpflichtiger AM (OR 5,26; KI<sub>95%</sub> 2,74-10,06) erhöhten die Vorhersagewahrscheinlichkeit für ein PIM<sub>PRISCUS</sub>.

Dagegen reduzierte die Einnahme nierenfunktionsabhängiger AM, die ab einer GFR<50ml/min in der Maximaldosierung reduziert werden sollten, das Risiko für eine PIM<sub>PRISCUS</sub> (OR 0,81; KI<sub>95%</sub> 0,65-0,99).

**Diagnosen:** Unter den ausgewählten Diagnosegruppen gab es keine signifikanten Prädiktoren für eine PIM.

PIM-Prädiktoren	KoeffB	SF	Wald	p	OR	KI <sub>95%</sub>	
<b>ATC(-Gruppen)</b>							
ATC_N_05/06	,900	,139	41,691	,000	2,459	1,871	3,231
ATC_C	,289	,084	11,740	,001	1,335	1,132	1,575
ATC_M	,531	,247	4,640	,031	1,701	1,049	2,759
Konstante	-2,188	,313	48,827	,000	,112		

**Tabelle 32: PIM<sub>PRISCUS</sub>-Prädiktoren (ATC)**

**KoeffB:** Regressionskoeffizient B; **SF:** Standardfehler; **Wald:** Waldstatistik; **p:** Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss

**OR:** Odds Ratio - Effektkoeffizient Exp(B); **KI<sub>95%</sub>:** Konfidenzintervall 95% für Exp(B) mit Unter-, Obergrenze;

**ATC\_N05/06/C/M:** Senior erhält AM aus der jeweiligen ATC-Gruppe

n = 288 von 288 Fällen eingeschlossen; **Hosmer-Lemeshow-Test:** Chi-Quadrat 13,31; p=0,10

Vorhersagewahrscheinlichkeit von **53,5** auf **71,9%** erhöhend; Varianzaufklärung Nagelkerke R-Quadrat: 27,6%

Mit Zunahme der Einnahme von Arzneimittel aus den ATC-Klassen **N05/06** (Neurologisches System\_Psycho[ana]leptika – Bsp.: Sedativa/Anxiolytika, Antidepressiva) (OR 2,46; KI<sub>95%</sub> 1,87-3,23), **C** (Cardiovasculäres System – Bsp.: Nifedipin, Clonidin, Herzglykoside) (OR 1,34; KI<sub>95%</sub> 1,13-1,58) und **M** (Muskel- und Skelettsystem – Bsp.: Etoricoxib, Meloxicam) (OR 1,70; KI<sub>95%</sub> 1,05-2,76) erhöhte sich das Risiko für eine PIM.

PIM-Prädiktoren	KoeffB	SF	Wald	p	OR	KI <sub>95%</sub>	
<b>Verordner</b>							
V_Heimarzt	,175	,037	22,412	,000	1,191	1,108	1,280
V_Neuro	,301	,131	5,229	,022	1,351	1,044	1,748
Konstante	-1,623	,294	30,536	,000	,197		

**Tabelle 33: PIM<sub>PRISCUS</sub>-Prädiktoren (Verordner)**

**KoeffB:** Regressionskoeffizient B; **SF:** Standardfehler; **Wald:** Waldstatistik; **p:** Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss

**OR:** Odds Ratio - Effektkoeffizient Exp(B); **KI<sub>95%</sub>:** Konfidenzintervall 95% für Exp(B) mit Unter-, Obergrenze;

**V\_Arzt:** Verordnungen durch jeweiligen Facharzt

n = 284 von 288 Fällen eingeschlossen; **Hosmer-Lemeshow-Test:** Chi-Quadrat 8,64; p=0,37

Vorhersagewahrscheinlichkeit von **53,5** auf **60,6%** erhöhend; Varianzaufklärung Nagelkerke R-Quadrat: 12,4%

Mit Zunahme von Verordnungen durch Neurologen (OR 1,35; KI<sub>95%</sub> 1,04-1,75) und Hausärzte (OR 1,19; KI<sub>95%</sub> 1,11-1,28) erhöhte sich das Risiko für eine PIM.

## 4.5 Wirkstoffhäufigkeit und Beteiligung an pDDI und PIM

288 Senioren erhielten insgesamt 2373 Wirkstoffe, kombiniert aus 300 verschiedenen Wirkstoffen.

### 4.5.1 Häufigkeitsverteilung nach ATC-Code Level 1 (anatomische Gruppierung)

ATC-Code Therapeutische/ pharmakologische Untergruppe	Wirkstoffe (2373)		Senioren (288)		Beteiligung			
	n	%	n	%	pDDI <sub>ges</sub>		PIM <sub>PRISCUS</sub>	
					n	% <sup>1</sup>	n	% <sup>1</sup>
<b>A</b> Alimentäres System und Stoffwechsel	<b>586</b>	<b>24,7</b>	239	83,0	46	7,8	3	0,5
<b>B</b> Blut und blutbildende Organe	143	6,0	130	45,1	32	22,4	1	0,7
<b>C</b> Cardiovasculäres System	<b>595</b>	<b>25,1</b>	226	78,5	<b>180</b>	<b>30,3</b>	<b>28</b>	4,7
<b>D</b> Dermatika	57	2,4	49	17,0	2	3,5	1	1,8
<b>G</b> Urogenitalsystem und Sexualhormone	19	0,8	18	6,3	1	5,3	-	-
<b>H</b> Hormone, systemisch (ohne Sexualhormone)	49	2,1	47	16,3	8	16,3	-	-
<b>J</b> Antiinfektiva für systemische Gabe	8	0,3	8	2,8	-	-	1	12,5
<b>L</b> Antineoplastische und immunomodulierende Substanzen	6	0,3	6	2,1	2	33,3	-	-
<b>M</b> Muskel- und Skelettsystem	82	3,5	73	25,3	35	<b>42,7</b>	12	<b>14,6</b>
<b>N</b> Nervensystem	<b>643</b>	<b>27,1</b>	255	88,5	<b>93</b>	14,5	<b>68</b>	<b>10,6</b>
<b>R</b> Respirationstrakt	93	3,9	58	20,1	8	8,6	4	4,3
<b>S</b> Sinnesorgane	87	3,7	66	22,9	4	4,6	-	-
<b>V</b> Verschiedene	4	0,2	4	1,4	-	-	-	-
fehlend	2	0,1	2	0,7	-	-	-	-
<b>ges</b>	2373	100,0	288	100,0	482	20,3	118	5,0

**Tabelle 34: Häufigkeitsverteilung nach ATC-Code Level 1 (anatomische Gruppierung)**

pDDI<sub>ges</sub>: n beschreibt die Anzahl, wie viele Wirkstoffe selbst an einer pDDI beteiligt waren.

1% - Beteiligung bezogen auf Untergruppe selbst, Bsp ATC-A: Hier sind 46 Wirkstoffe an pDDIs beteiligt, das sind 7,8% bezogen auf die 586 Wirkstoffe aus der Gruppe ATC-A

Unter Betrachtung der absoluten Häufigkeiten, wurden Wirkstoffe entsprechend des ATC-Codes (Level1) aus den Klassen A (24,7%), C (25,1%) und N (27,1%) am häufigsten verabreicht und machten über drei Viertel der gesamten verabreichten Wirkstoffe aus.

Bezogen auf die jeweilige anatomische Gruppierung des ATC-Codes selbst waren im Verhältnis der Verordnungen in dieser Gruppierung relativ am häufigsten Verordnungen zum muskuloskeletalen System (ATC-M, 42,7%) an pDDIs beteiligt, d.h. 35 der 82 verordneten ATC-M Wirkstoffe waren an pDDIs beteiligt; gefolgt von Verordnungen zum cardiovasculären System (ATC-C, 30,3% [180 der 595 Wirkstoffe]), ATC-B 22,4%, ATC-H 16,3% und ATC-N 14,5%.

Bezogen auf alle Verordnungen insgesamt waren absolut am häufigsten Wirkstoffe aus den Gruppen ATC-C (n=180) und ATC-N (93) an pDDIs beteiligt.

PIMs waren absolut am häufigsten bei ATC-N (n=68), -C (28) und -M (12). Wirkstoffe für das cardiovasculäre-, muskuloskeletale- und Nervensystem zeigten Häufungen sowohl bei pDDIs als auch PIMs!

#### 4.5.2 Häufigkeitsverteilung nach ATC-Code Level 3

(Therapeutische/pharmakologische Untergruppe)

ATC-Code Therapeutische/ pharmakologische Untergruppe		Wirkstoffe (2373)		Senioren (288)		Beteiligung % bezogen auf jeweilige Untergruppe			
						pDDI <sub>ges</sub>		PIM <sub>PRISCUS</sub>	
		n	%	n	%	n	%	n	%
<b>A06A</b>	Laxantien	213	9,0	160	55,6	2 (2)	0,9	2	0,9
<b>N02B</b>	Nichtopioid-Analgetika	197	8,3	163	56,6	17 (17)	8,6	-	-
<b>N05A</b>	Antipsychotika	142	6,0	106	36,8	22 (24)	15,5	13	9,2
<b>B01A</b>	Antithrombotika	124	5,2	120	41,7	31 (40)	25,0	1	0,8
<b>C03C</b>	Schleifendiuretika	118	5,0	112	38,9	36 (41)	30,5	-	-
<b>C09A</b>	ACE-Hemmer	103	4,3	99	34,4	26 (31)	25,2	-	-
<b>C01D</b>	Vasodilatoren (bei card Erkrankung)	84	3,5	69	24,0	-	-	-	-
<b>C07A</b>	β-Blocker	77	3,2	76	26,4	35 (49)	45,5	-	-
<b>A02B</b>	Antacida (gg Reflux und Ulcera)	75	3,2	74	25,7	1 (1)	1,3	-	-
<b>N06A</b>	Antidepressiva	68	2,9	68	23,6	16 (17)	23,5	22	<b>32,4</b>
<b>C08C</b>	Ca-Kanalblocker (Nifedipintyp)	63	2,7	55	19,1	2(2)	3,2	18	<b>26,6</b>
<b>A03F</b>	Prokinetika	61	2,6	61	21,2	7 (7)	11,5	-	-
<b>N02A</b>	Opioid-Analgetika	56	2,4	53	18,4	13 (16)	23,3	-	-
<b>N05C</b>	Hypnotika-Sedativa	52	2,2	48	16,7	6 (7)	11,5	16	<b>30,8</b>
<b>C03A</b>	Thiaziddiuretika	50	2,1	45	15,6	17(22)	34,0	-	-
<b>A10A</b>	Insulin	45	1,9	34	11,8	15 (17)	33,3	-	-
<b>M01A</b>	NSAR	44	1,9	42	14,6	29 (39)	<b>65,9</b>	4	9,1
<b>N05B</b>	Anxiolytika	43	1,8	39	13,5	5 (5)	11,6	15	34,9
<b>C01A</b>	Digitalisglykoside	40	1,7	40	13,9	35 (65)	<b>87,5</b>	7	17,5

**Tabelle 35: Häufigkeitsverteilung nach ATC-Code Level 3** (therapeutische/pharmakologische Untergruppe)

pDDI<sub>ges</sub>: n beschreibt die Anzahl, wie viele Wirkstoffe selbst an einer pDDI beteiligt waren. Die Zahl in Klammern gibt die Beteiligung an, wie oft dieses Arzneimittel an pDDIs insgesamt beteiligt war. Bsp: Ein Senior erhält ein Thiaziddiuretikum, Torasemid und Digoxin, dann ist die pDDI 1 (2): das Thiaziddiuretikum ist bei dem Senior an pDDIs (1) beteiligt und zwar sowohl interagierend mit Torasemid als auch mit Digoxin ((2)).

Bezogen auf die jeweilige therapeutisch/pharmakologische Untergruppierung des ATC-Codes Level 3 selbst waren im Verhältnis der Verordnungen in dieser Gruppierung relativ am häufigsten Herzglykoside (C01A, 87,5%) an pDDIs beteiligt; dabei waren 35 der 40 verordneten Herzglykoside an insgesamt 65 pDDIs mit anderen AM beteiligt. Dies wird gefolgt von NSAR (M01A, 65,9% [29 von 44 NSAR an 39 pDDIs beteiligt]), β-Blocker

(C07A, 46,1%), Thiaziddiuretika (C03A, 34,0%), Schleifendiuretika (C03C, 30,5%) und Antipsychotika (N05A, 16,3%).

#### 4.5.3 Wirkstoffhäufigkeiten der NFA<sub>GFR≤50</sub>

Die häufigsten nierenfunktionsabhängigen AM, die ab einer GFR<50 in der Dosierung reduziert werden sollen (NFA<sub>GFR≤50</sub>) waren MCP (n=61, 21,18% der Senioren), Melperon (n=48, 16,67%), Ramipril (47, 15,98%) und Tramadol (27, 9,37%).

## 4.6 Fazit und Kernaussagen

Prädiktoren	Polypharmazie ≥ 5 AM <sub>tgl</sub>	Polypharmazie ≥ 10 AM <sub>tgl</sub>	pDDI <sub>ges</sub>	PIM <sub>PRISCUS</sub>
<b>Prävalenz</b>				
n (ges 288 Senioren)	206	42	128	119
%	71,5	14,6	44,4	41,3
Beteiligung (Range)	-	-	0-11	0-5
n (ges 2373 Wirkst)	-	-	387	163
%	-	-	16,3	6,87
<b>Demographisch/Allg</b>				
Alter	(↑)(86-92)			(↓) (86-92) (↑) (>92)
BMI		↑		
exBerlinerModell			↑	↑
BerlinerModell				↑
PS 0-1	↑		↑	
PEG	(↓)		↓	
nDiagnosen	↑			(↑)(>7)
<b>Poly-DDI-PIM-NFA</b>				
PoPh	-	-	↑	↑
pDDI	↑	↑	-	↑
PIM <sub>PRISCUS</sub>	↑			-
NFA <sub>GFR&lt;50</sub>	↑	↑	↑	
<b>Diagnosen</b>				
D_HerzKreislauf			↑	
D_artHTN	↑	↑		
D_Herzinsuff	↑			
D_Demenz	↓		↓	
D_Neuro			↑	
<b>ATC(-Gruppen)</b>				
ATC_A	↑		↑	
ATC_B	↑			
ATC_C	↑		↑	↑
ATC_M	↑		↑	↑
ATC_N05-07				↑
<b>Verordner</b>				
nFachärzte		↑	↑	
V_Heimarzt	(↑)		↑	↑
V_Neurologe			↑	↑

Tabelle 36: Überblick der Prävalenzen und Prädiktoren für Polypharmazie, pDDI und PIM<sub>PRISCUS</sub> P3-Studie (Ergebnisse ↑:logistische Regression; (↑): nichtparametrischer Test nach Kruskal-Wallis)

Die vorangestellte Tabelle zeigt eine Übersicht der Prävalenzen und Prädiktoren für Polypharmazie, pDDI, PIM<sub>PRISCUS</sub>. Jeder zweite Senior nahm täglich  $\geq 6$  AM ein und mit der Polypharmazie stiegen die Risiken für pDDIs und PIMs. Jeweils über 40% der Senioren erhielten mindestens eine pDDI oder PIM.

Dabei waren AM aus den ATC-Klassen C (Cardiovaskulär) und M (Muskulär) Prädiktoren sowohl für Polypharmazie, als auch pDDI und PIM. AM aus der ATC-Klasse N05-07 (Sedativa/Anxiolytika, Antidepressiva) waren Prädiktoren für PIMs.

Verordnungen von Neurologen und Hausärzten erhöhten das Risiko für pDDIs und PIMs. Es ist anzunehmen, dass Neurologen im SH meist die Erstverordnung neurologischer AM initiieren und die regelmäßigen Folgeverordnungen dann die Hausärzte übernehmen. Damit ist es nicht verwunderlich, dass auch Verordnungen des Hausarztes, der Dreiviertel aller AM verordnet, das Risiko für pDDIs und PIMs erhöhen. Hausärzte stehen daher in hoher Verantwortung der Beachtung möglicher Risiken! Gerade bei den PIMs handelt es sich nicht um absolute Kontraindikationen, sondern es sollte individuell eine Nutzen-Risiko-Abwägung stattfinden.

Bei stetig hinzukommenden neuen AM kann ein Arzt im Praxisalltag kaum den Überblick über alle möglichen Interaktionen behalten. Hinzu kommt, dass keine Einigkeit darüber besteht, welche pDDIs klinisch relevant sind und in welcher Priorität Beachtung finden sollten.

Die PRISCUS-Liste bietet dagegen eine fast überschaubare Anzahl von 83 Wirkstoffen möglichst zu vermeidender AM (ab 65 Jahren), jedoch auch hier gibt es nicht immer adäquate Alternativen zu den PIMs. Sedativa/Anxiolytika und Antidepressiva sind die häufigsten verordneten PIMs. Allerdings zeigte sich gerade bei den Sedativa/Anxiolytika, die aufgrund der Sturzgefahr (besonders in den ersten Wochen) vermieden werden sollten, dass diese eher über Monate eingesetzt werden und dann die Sturzgefahr nicht mehr den Hauptvermeidungsfaktor darstellt.

Letztlich sind es die Haus-/Hausärzte, die situativ immer wieder neu die Verantwortung übernehmen und entscheiden müssen, welche AM dem Senior mehr Nutzen als Risiken bringen.

Weiterer Forschungsbedarf besteht besonders in der Ermittlung der klinischen Relevanz der pDDIs und auch PIMs mit möglichen Priorisierungen der Nutzen, Risiken und Alternativen. Hier wären lernende IT-Systeme wünschenswert, die die individuellen Patientendaten nutzen, um die Nutzen-Risiko-Abwägungen dann patientenzentriert und individuell ausrichten zu können.

### 4.6.1 Kernaussagen

#### Allgemein

- 54,5% (157) der Senioren haben eine Diagnose aus der Gruppe der demenziellen Erkrankungen.
- Für ca. 40% der pDDIs und PIMs betrug die Verordnungsdauer  $\geq 12$  Monate.
- Die Verordnungszeiträume für Anxiolytika und Hypnotika/Sedativa betragen im Mittel  $6,5 \pm 22,5$  Monate mit einem Median von 16,5 Monaten (Range 1-89 Monate).
- Verordnungen durch Neurologen sind am häufigsten an pDDIs und PIMs beteiligt, gefolgt von Verordnungen durch Hausärzte.
- Wirkstoffe für das kardiovaskuläre-, muskuloskeletale- und Nervensystem zeigten Häufungen sowohl bei pDDIs als auch PIMs.

#### Prävalenzen

- **Polypharmazie:** 71,5% (63,9%) nehmen  $\geq 5$  AM täglich (*rezeptpflichtig*) und 14,6% (10,8%)  $\geq 10$  AM täglich (*rezeptpflichtig*)  
Jeder zweite Senior nimmt  $\geq 6$  AM täglich (*rezeptpflichtig*) und  $\geq 2$  AM apothekenpflichtig ein.
- **pDDI:** 44,4% (128) der Senioren erhalten mind. eine pDDI<sub>ges</sub>
- **PIM:** 41,3% (119) der Senioren erhalten mind. eine PIM<sub>PRISCUS</sub>

#### Prädiktoren

- **Polypharmazie:**
  - Risikoerhöhung: niedrige PS; viele Diagnosen; art HTN; Herzinsuffizienz; pDDI; PIM<sub>PRISCUS</sub> und NFA<sub>GFR $\leq$ 50</sub>
  - Risikoreduktion: Diagnose Demenz
- **pDDI:**
  - Risikoerhöhung: niedrige PS; exBM-SH; Polypharmazie; dokumentierte Herz-Kreislauf-, neurologische Erkrankung; Anzahl verordnende Fachärzte; Verordnung Neurologe (Hausarzt); AM aus ATC-Klassen A, -C, -M
  - Risikoreduktion: Diagnose Demenz, PEG und NFA<sub>GFR $\leq$ 50</sub>
- **PIM:**
  - Risikoerhöhung: (ex)BM-SH, Polypharmazie, pDDI, AM aus ATC-Klassen C, -M, -N05/06, Verordnungen Neurologe (Hausarzt)
  - Risikoreduktion: NFA<sub>GFR $\leq$ 50</sub>



## 5 DISKUSSION

### 5.1 Allgemein

Ziel der Studie war die Ermittlung von Prävalenzen und Prädiktoren für Polypharmazie ( $\geq 5$  AM täglich), moderate bis schwerwiegende potentielle Arzneimittelinteraktionen (pDDI) und potentiell inadäquate Medikationen entsprechend der PRISCUS-Liste (PIM<sub>PRISCUS</sub>). Es fanden sich nur wenige Studien zu Prävalenzen für PIM<sub>PRISCUS</sub><sup>101 88 129</sup>, noch weniger für Prädiktoren<sup>101 129</sup> und keine explizit für SH.

Bei den teilnehmenden Senioren der Berliner SH betrug das Alter  $85,20 \pm 8,3$  Jahre (Median 86); 82,6% waren Frauen. Die Alters- und Geschlechtsverteilung ist vergleichbar mit anderen Studien in deutschen SH<sup>111 79 90 67 68</sup>. Über die Hälfte der Senioren lag mit dem BMI unter dem wünschenswerten (BMI < 24), ein knappes Drittel im wünschenswerten Bereich (BMI 24-29)<sup>71 120</sup>.

In SH, die nicht nach dem Berliner Modell betrieben wurden, betreuten mehr Fachärzte (ca. 3,5) die Senioren mit knapp 4 Arztkontakten je Quartal; im Vergleich dazu in BM-SH ca. 2,8 verschiedene Fachärzte mit gut 10 Arztkontakten. In einer schwedischen Studie wurden SH-Bewohner von  $3,9 \pm 2,0$  (Range 1-16) verschiedenen Fachärzten betreut<sup>13</sup>. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen der SH, die nicht nach dem Berliner Modell betrieben wurden.

Dabei wurden im Mittel 7,06 Diagnosen pro Senior dokumentiert; am häufigsten aus den Bereichen der Herz-Kreislaufkrankungen (74,4% der Senioren), der psychischen- bzw. Verhaltensstörungen (68,1%) und den muskuloskeletalen Erkrankungen (53,1%)<sup>137</sup>. 54,5% der Senioren hatten die Diagnose einer demenziellen Erkrankung und 50,4% einer arteriellen Hypertonie (art. HTN). Dies ist vergleichbar mit anderen durchgeführten Datenerhebungen in SH<sup>104 67</sup>.

Die Senioren nahmen im Mittel  $6,20 \pm 3,1$  Wirkstoffe täglich bzw.  $5,8 \pm 2,9$  rezeptpflichtig und  $2,43 \pm 1,8$  apothekenpflichtig ein. Lediglich zwei der 288 Senioren nahmen keine AM ein.

Die Heim-/Hausärzte waren mit 75,7% (1796) für den Hauptteil der Verordnungen verantwortlich. Verordnungen durch Neurologen sind am häufigsten an pDDIs und PIMs beteiligt, gefolgt von Verordnungen durch Hausärzte.

## 5.2 Polypharmazie

Es gibt keine einheitliche Begriffsdefinition für Polypharmazie. In dieser Studie wurde die in Deutschland oft genutzte Definition mit der regelmäßigen Einnahme von  $\geq 5$  AM genutzt<sup>54 89 73 123 94</sup>

Studien für Polypharmazie können aufgrund der nicht einheitlichen Definition nur schwer verglichen werden. Unter anderem ist nicht eindeutig, welche AM mit in die Untersuchungen eingeschlossen werden. Sollen die rezeptpflichtigen oder die täglich verabreichten, inklusive oder exklusive der Bedarfsmedikation und OTC-AM analysiert werden? Nicht rezeptpflichtige Substanzen wie Mineralien (Calcium), pflanzliche Heilmittel (Aloe, Ginkgo, Ginseng) und weitere OTCs (wie z.B. NSAR) sind ebenso an klinisch relevanten DDIs beteiligt wie rezeptpflichtige AM<sup>149</sup>. Daher sollten alle AM, die mit einer bestimmten medizinischen Indikation verordnet und eingenommen werden, Beachtung in der Analyse finden.

### 5.2.1 Prävalenzen von Polypharmazie

Bei Festlegung einer Polypharmazie als Einnahme von  $\geq 5$  AM besteht diese bei 71,5% der Senioren für täglich eingenommene, bei 63,9% für rezeptpflichtige und bei 12,8% für OTC-AM. Dies ist vergleichbar mit anderen Datenerhebungen in SH<sup>111 79 62</sup>.

Wirkstoffe	$\geq 5$		$\geq 8$		$\geq 10$		$\geq 12$		Mittelwert	SD	Median	Range
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)				
<b>W<sub>ges</sub></b>	245	85,1	156	54,2	100	34,7	51	17,7	8,23	3,71	8	0-21
<b>W<sub>tgl</sub></b>	206	71,5	94	32,6	42	14,6	13	4,5	6,20	3,07	6	0-17
<b>W<sub>rzp</sub></b>	184	63,9	74	25,7	31	10,8	9	3,1	5,80	2,89	6	0-17

**Tabelle 37: Eingenommene Wirkstoffe im Überblick**

Von den Wirkstoffen nahm ca. jeder zweite Senior  $\geq 6$  täglich bzw.  $\geq 6$  rezeptpflichtig und  $\geq 2$  apothekenpflichtig ein. Fast zwei Drittel der Senioren nahmen  $\geq 5$  und jeder 10te Senior  $\geq 10$  rezeptpflichtige AM ein. Werden die verordneten AM insgesamt betrachtet, also rezeptpflichtige und OTC-AM, die täglich und bei Bedarf eingenommen werden, so sind es sogar gut 85% der Senioren, die  $\geq 5$  AM und über ein Drittel, die  $\geq 10$  AM einnahmen. Die Prävalenz von Polypharmazie in der vorliegenden Studie war höher als in Studien, in denen Senioren in ambulanten Einrichtungen untersucht wurden<sup>76 74 77</sup>, jedoch vergleichbar mit Studien, in denen Daten von SH-Bewohnern analysiert wurden<sup>111 17 33</sup>.

Eine Erklärung der höheren Prävalenz von Polypharmazie in SH mag in der erhöhten (Co)Morbidity und auch Gebrechlichkeit der Senioren liegen. Die meisten Senioren entschließen sich erst dann für ein Leben im SH, wenn sie sich nicht mehr selbständig zu Hause versorgen können, z.B. aufgrund zunehmender Funktionseinschränkungen. In einer österreichischen Untersuchung bei Senioren über 75 Jahre, die internistisch aufgenommen wurden, war u.a. ein hoher Punktwert auf der Charlson Komorbiditätsskala ein Prädiktor für Polypharmazie (>6 AM)<sup>130</sup>.

### 5.2.2 Prädiktoren von Polypharmazie

Eine niedrige Pflegestufe (OR 2,57; KI<sub>95%</sub> 1,27-5,23), viele Diagnosen (OR 1,12; KI<sub>95%</sub> 1,03-1,21), das Vorliegen mindestens einer pDDI (OR 3,17; KI<sub>95%</sub> 1,91-5,26), einer PIM<sub>PRISCUS</sub> (OR 1,79; KI<sub>95%</sub> 1,13-2,85) oder die Einnahme nierenfunktionsabhängiger AM, die ab einer GFR <50 ml/min in der Maximaldosierung reduziert werden müssen (OR 1,91; KI<sub>95%</sub> 1,45-2,52), begünstigen eine Polypharmazie

Ebenso ist bei den Diagnosen einer arteriellen Hypertonie (OR 2,67; KI<sub>95%</sub> 1,53-4,67) und Herzinsuffizienz (OR 2,11; KI<sub>95%</sub> 1,13-3,97) eher mit einer Polypharmazie zu rechnen. Dagegen verhält sich die Diagnose einer demenziellen Erkrankung (OR 0,41; KI<sub>95%</sub> 0,24-0,72) reziprok und reduziert die Vorhersagewahrscheinlichkeit für eine Polypharmazie. Polypharmazie war bei Senioren mit einer demenziellen Erkrankung zu 2/3 (66,24%) und bei den übrigen Senioren zu über 3/4 (77,86%) nachweisbar, wobei demenzerkrankte Senioren mehr Antipsychotika und Anxiolytika und nicht demenziell erkrankte Senioren mehr Schleifendiuretika und NSARs erhielten.

Bei den einzelnen Wirkstoffgruppen trugen AM aus den ATC-Klassen -C (Cardiovaskulär), -M (Muskel- und Skelettsystem), -B (Blut und blutbildende Organe), -N (Nervensystem), -A (Alimentäres System und Stoffwechsel) und -R (Respirationstrakt) am ehesten zu einer erhöhten Polypharmazie bei. Allerdings sind die Konfidenzintervalle sehr weit und es besteht natürlich eine positive Korrelation zwischen der Zunahme eingenommener AM und dem Vorliegen einer Polypharmazie mit  $\geq 5$  AM. Die genannten ATC-Klassen sollten daher eher als Richtungsweiser gesehen werden und nicht als Prädiktoren. Diese ATC-Klassen waren auch im nichtparametrischen U-Test nach Mann und Whitney hochsignifikant ( $p \leq 0,001$ ) assoziiert mit Polypharmazie.

Prädiktoren Polypharmazie	P3		Hosia Randell ≥9 AM	Junius Walker	Hajjar	Shelter Onder (p≤0,1)	Beloos- esky
	≥5 AM	≥10 AM					
<b>Demographisch/Allg</b>							
Alter	(↑) (86-92)				↑(höheres Alter)	↓	↑ (>75)
BMI		↑					
Untergewicht (BMI < 18,5)	(↓)		↓(Poor nutritional assessment)				
Pflegestufe 0+1	↑					↑ (less disability)	
PEG	(↓)						↑
nDiagnosen	↑					↑ (concomit- tant diseases)	
Langzeitbewohner							↑
<b>Poly-DDI-PIM-NFA</b>							
pDDI <sub>ges</sub>	↑	↑					
PIM <sub>PRISCUS</sub>	↑						
NFA <sub>GFR≤50</sub>	↑	↑					
<b>Diagnosen</b>							
D_artHTN	↑	↑		↑	↑	↑	
D_HI	↑					↑	
D_Dememz	↓		↓			↓(cognitive impairment)	
D_Endokr. Erkrkg	(↑)					↑ (Diabetes)	
D_Z.n. Schlaganf.			↑			↑	
D_Depression			↑		↑	↑	
<b>ATC(-Gruppen)</b>							
ATC_A	↑						
ATC_B	↑						
ATC_C	↑						
ATC_M	↑						
Psychotrope AM			↑				
<b>Verordner</b>							
n Fachärzte		↑					
V_Heimarzt	(↑)						

**Tabelle 38: Polypharmazie-Prädiktoren im Vergleich mit anderen Studien**

(leere Felder: Variablen, die in der jeweiligen Studie nicht untersucht wurden)

P3-Studie (vorliegende Studie, ↑: logistische Regression; (↑):nichtparametrischer Test nach Kruskal-Wallis)

Hosia-Randell (2008, Senioren in Finnland, Polypharmazie ≥ 9 AM)<sup>67</sup>

Junius-Walker (2006, Senioren in Deutschland, ambulant, verordnete AM, rezeptpflichtig und OTC)<sup>74</sup>

Hajjar (2007, Review; Polypharmazie, wenn mehr AM einnehmend als klinisch indiziert)<sup>55</sup>

Onder (2012, SHELTER-Studie, SH-Senioren in Europa, Prädiktoren berücksichtigt mit p≤0,1)<sup>111</sup>

Beloosesky (2013, Senioren in Israel in SH, häufigste AM: ATC-A, -N, -C)<sup>12</sup>

Mit Zunahme des BMI (OR 1,08; KI<sub>95%</sub> 1,01-1,16), des Vorliegens der Diagnose arterielle Hypertonie (OR 1,08; KI<sub>95%</sub> 1,01-1,16), der Einnahme mindestens eines nierenfunktionsabhängigen AM, das ab einer GFR<50ml/min in der Maximaldosierung reduziert werden sollte (OR 6,94; KI<sub>95%</sub> 0,91-53,10), dem Vorliegen mindestens einer erkannten Arzneimittelinteraktion (OR 6,12; KI<sub>95%</sub> 2,71-13,84) und der Zunahme der

Anzahl verordnender Fachärzte (OR 1, 84; KI<sub>95%</sub> 1,20-2,81) erhöhte sich das Risiko für eine exzessive Polypharmazie ( $\geq 10$  AM).

Das Alter ergab in anderen Studien kontroverse Ergebnisse, wobei es in einigen Studien gar nicht<sup>67 74</sup>, in weiteren Studien mit einem höheren Risiko<sup>55 12</sup> und in der SHELTER-Studie mit einem niedrigeren Risiko für Polypharmazie assoziiert war<sup>111</sup>. In der vorliegenden Studie erhöhte sich in der Altersgruppe der 86- < 92-jährigen die Wahrscheinlichkeit für eine Polypharmazie (nichtparametrischer Test nach Kruskal-Wallis,  $p=0,052$ ).

Zu vielen Prädiktoren fanden sich in anderen Studien analoge und übereinstimmende Ergebnisse. Pflegestufen (PS) werden bei zunehmender Funktionseinschränkung hochgestuft; dies bedeutet im Umkehrschluss, dass eine geringe PS mit geringerer Funktionseinschränkung (less disability, s. SHELTER-Studie<sup>111</sup>) einhergeht und ein vergleichbarer Prädiktor für Polypharmazie ist.

Ein hoher BMI ist in dieser Studie ein Prädiktor für exzessive Polypharmazie ( $\geq 10$  AM). Hier liegt gedanklich als Ursache das metabolische Syndrom nahe. Dafür spräche, dass auch die arterielle Hypertonie ein Risikofaktor für exzessive Polypharmazie ist, jedoch sind in der vorliegenden Studie endokrinologische Erkrankungen kein Prädiktor. Diese sind als Cluster evtl. zu weit gefasst. In der Shelter-Studie wurde D.m. II als Prädiktor für Polypharmazie beschrieben<sup>111</sup>.

Ein niedriger BMI  $< 18,5$  (Untergewicht) ist dagegen assoziiert mit einem niedrigeren Risiko für Polypharmazie, ebenso wie ein ‚poor nutritional assessment‘ in der Studie von Hosia-Randell<sup>67</sup>.

Demenzielle Erkrankungen gehen mit kognitiven Einbußen einher (cognitive impairment, s. SHELTER-Studie<sup>111</sup>) und sind assoziiert mit einem geringeren Risiko für Polypharmazie. Hier ist die Frage, ob Senioren mit kognitiven Einbußen zunehmend weniger individuelle Bedürfnisse aussprechen können und die Medikation überwiegend anhand rein klinischer Symptome verordnet wird, wodurch letztlich weniger AM verordnet werden<sup>110</sup>. Auch kann im Endstadium demenzieller Erkrankungen die Nahrungsaufnahme und damit die Verabreichung oraler Medikationen aufgrund zunehmender neurologischer Ausfälle und Krämpfe komplizierter werden<sup>111 16</sup>. In der Studie von Hosia-Randell war PIM ein Prädiktor für DDIs, nicht jedoch für Polypharmazie, allerdings definierte Hosia-Randell Polypharmazie mit  $\geq 9$  AM. In der

vorliegenden P3-Studie war PIM<sub>PRISCUS</sub> ein Prädiktor für Polypharmazie ( $\geq 5$  AM), jedoch ebenfalls nicht für exzessive Polypharmazie ( $\geq 10$  AM).

NFA<sub>GFR $\leq 50$</sub>  sind nierenfunktionsabhängig ausgeschiedene AM, die ab einer GFR $\leq 50$  ml/min in ihrer möglichen Maximaldosierung reduziert werden sollten. Diese waren in der vorliegenden P3-Studie assoziiert mit einem höheren Risiko für Polypharmazie und exzessiver Polypharmazie. Hierzu fanden sich keine vergleichbaren Studien. Allerdings werden aktuell Dosisanpassungen in der Regel für GFR-Werte  $< 60$ ,  $< 30$  und  $< 15$  ml/min angegeben. Wichtig ist insgesamt, dass ein Bewusstsein dafür entsteht, einzelne AM der aktuellen Nierenfunktion anzupassen.

### 5.3 Potentielle Arzneimittelinteraktionen (pDDI)

Bekannte deutsche Arzneimittelverzeichnisse sind u.a. die Rote- und Gelbe Liste und für Arzneimittelinteraktionen die ABDA-Datenbank<sup>127 48 2</sup>. Datenbanken zu pDDIs basieren u.a. auf verschiedensten Expertensystemen und/oder Kompendien<sup>24 138 57</sup>, die landesspezifisch erstellt werden, da auch landesspezifisch unterschiedliche AM zugelassen sind. Jedoch endet nicht jede pDDI automatisch in einer adversen Reaktion. Hier ist die Schwierigkeit welche pDDIs klinisch relevant bzw. inwieweit auch multifaktoriell abhängig von weiteren Einflüssen sind.

Für den deutschsprachigen Raum sind nur wenige Studien zu Prävalenzen und Prädiktoren von pDDIs bekannt<sup>62</sup>, noch weniger für SH. In der vorliegenden P3-Studie hatte fast jeder zweite Senior (44,4%) eine pDDI-Meldung entsprechend der RpDoc<sup>®</sup>- und Scholz-Datenbank, die als klinisch relevant oder schwerwiegend ausgegeben wurde. In einer deutschen Studie im Rahmen des AGnES-Projektes, in der ambulante Patienten analysiert und ebenfalls die ABDA-Datenbank als Interaktionskompendium genutzt wurde, zeigten 58,3% der Patienten eine pDDI mit moderater Signifikanz<sup>62</sup>.

Die beiden Datenbanken in der vorliegenden Studie benannten fast komplementär pDDIs, d.h. lediglich 2 pDDIs waren identisch. Die Rp-Doc-Datenbank nutzt neben der eigenen auch die Scholz-Datenbank und man kann entscheiden, ob über beide oder nur die Rp-Doc-Datenbank gesucht werden soll. Eine geringe Korrelation zeigte sich ebenfalls in einer Beobachtungsstudie, in der vier verschiedene Interaktionsprogramme und -kompendien analysiert wurden und nur 2,2% der Interaktionen übereinstimmten<sup>115</sup>.

Insgesamt wurden hier 123 verschiedene Kombinationen bei 242 Interaktionen

gemeldet und von den 2373 Wirkstoffen waren 16,3% (387) an pDDIs beteiligt. Dies ist etwas geringer als in der österreichischen Studie von Schuler, in der 22,6% von allen AM an einer pDDI beteiligt waren bei 65,8% der Patienten<sup>130</sup>. Allerdings sind die Zahlen auch nur bedingt vergleichbar, da sie sich nicht auf analoge Interaktionsdatenbanken beziehen.

Die vier häufigsten beteiligten einzelnen Wirkstoffe waren hier Metoprolol 8,2% (32), Digitoxin 6,4% (25), Furosemid 5,2 % (20) und ASS100 4,4% (17), also AM mit Indikationen aus dem kardiovaskulären Erkrankungskreis und bis auf ASS rezeptpflichtig. Diese vier Wirkstoffe machten fast ein Viertel (24,2%) der an pDDIs beteiligten Wirkstoffe aus.

#### **Die häufigsten Wirkstoffklassen:**

**Diuretika** waren zu fast einem Viertel (24,4%) an den verschiedenen Interaktionskombinationen beteiligt (besonders häufig mit Digitalisglykosiden); **β-Blocker** zu einem Fünftel (20,2%); **NSAR** zu 16,1% und **Antipsychotika** und **Antidepressiva** jeweils zu weniger als 10% (9,5%; 7,0%).

Analog waren in der deutschen Studie im Rahmen des AGnES-Projektes die häufigsten beteiligten Wirkstoffgruppen ebenfalls Diuretika, β-Blocker und NSAR. Dort fanden sich die häufigsten moderaten pDDI bei Schleifen- und Thiaziddiuretika (meist in Kombination mit NSAR) und die häufigsten schwerwiegenden pDDIs als Kombinationen von β-Blockern + β-Sympathomimetika (n=4), Phenprocoumon + hochdosiertes ASS (n=4), Theophyllin + β-Blocker (n=2) und β-Blocker + trizyklischem Antidepressivum (n=1)<sup>62</sup>.

In der vorliegenden P3-Studie kamen Theophyllin + β-Blocker als Kombination dreimal und β-Blocker + trizyklischem Antidepressivum zweimal vor. Phenprocoumon (ein Cumarinderivat, das in Deutschland anstelle Warfarin verordnet wird) nahmen lediglich 2,1% (6 der 288) Senioren ein, wobei es dann bei zwei dieser Senioren an insgesamt vier verschiedenen pDDIs beteiligt war. Keiner der Senioren aus der P3-Studie erhielt ASS höher als 300 mg täglich.

Eine italienische Studie nutzte 2007 das Interaktionskompendium von Malone et al<sup>94</sup> mit klinisch relevanten pDDIs, erarbeitet durch ein Expertengremium. Diese Studie nutzte Verordnungsdaten des gesamten Jahres 2004 aller Einwohner der Region Emilia-Romagna. Die häufigsten Interaktionen betrafen **Warfarin** in Kombination mit

NSAR, Barbituraten und Fibraten, **Theophyllin** in Kombination mit Ciprofloxacin (Fluorchinolon Antibiotikum), bzw. Fluvoxamin (SSRI)<sup>44</sup>.

Eine finnische Querschnittsstudie nutzte die Interaktionsdatenbank SFINX (Swedish, Finnish INteractionX-referencing) mit den häufigsten pDDIs: **Kalium** in Kombination mit Amilorid oder Spironolaktone; **Carbamazepin** in Kombination mit Risperidon oder Östrogenen und vereinzelt **Warfarin** mit NSAR<sup>67</sup>.

In der italienischen Studie, die über 12 Monate Daten auswertete, sind Antibiotika (Ciprofloxacin in Kombination mit Theophyllin) nennenswert häufig<sup>44</sup>. Die vorliegende P3-Studie ist eine Querschnittsstudie mit einem einzelnen Erhebungszeitpunkt, in der Antibiotika nur eine untergeordnete Rolle spielten. Auch die finnische Querschnittsstudie benennt nicht nennenswert Antibiotika<sup>67</sup>.

### 5.3.1 Prädiktoren von pDDIs

Wie zu erwarten, gab es zwischen den Studien kaum Übereinstimmungen der Prädiktoren. Alle Studien haben unterschiedliche pDDIs bewertet. Die einzige Übereinstimmung bei allen Studien war, dass das Risiko für eine pDDI bei Zunahme der eingenommenen AM (Polypharmazie) zunimmt. Hier liegt evtl. eher eine Korrelation zwischen Zunahme eingenommener AM und Zunahme der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer pDDI zugrunde.

Am ehesten hätte ein Vergleich mit der deutschen Studie, die ebenfalls die ABDA-Datenbank nutzte, stattfinden können. Allerdings sind gänzlich unterschiedliche Prädiktoren untersucht worden bis auf den Prädiktor Polypharmazie, der übereinstimmende Ergebnisse lieferte.

Prädiktoren für pDDIs entsprechend der Scholz- und RpDoc<sup>®</sup>-Datenbank:

In der vorliegenden P3-Studie erhöhte sich für Senioren ohne bzw. mit niedriger Pflegestufe (OR 3,70; KI<sub>95%</sub> 1,83-7,45), für Senioren aus dem exBM-SH (OR 4,48; KI<sub>95%</sub> 1,68-11,95) und bei Polypharmazie (OR 1,89; KI<sub>95%</sub> 1,61-2,22) das Risiko für eine pDDI.

Besonders die Einnahme von Arzneimittel aus den ATC-Klassen A (Alimentäres System und Stoffwechsel) (OR 1,43; KI<sub>95%</sub> 1,19-1,73), C (cardiovasculäres System) (OR 2,04; KI<sub>95%</sub> 1,66-2,51) und M (Muskel- und Skelettsystem) (OR 2,62; KI<sub>95%</sub> 1,52-4,53) trugen als Prädiktoren zur erhöhten Vorhersagewahrscheinlichkeit für pDDIs bei. Bei Senioren mit dokumentierten Herz-Kreislauf- (OR 1,30; KI<sub>95%</sub> 1,10-1,51) und



neurologischen Erkrankungen (OR 1,45; KI<sub>95%</sub> 1,04-2,03) erhöhte sich ebenfalls das Risiko für eine pDDI. Das Risiko nimmt auch zu, je mehr unterschiedliche Fachärzte bei einem Senior verordneten (OR 1,44; KI<sub>95%</sub> 1,04-1,98), bzw. bei Verordnungen durch Neurologen (OR 1,39; KI<sub>95%</sub> 1,03-1,88) und Heimärzte (OR 1,29; KI<sub>95%</sub> 1,19-1,40).

Prädiktoren pDDI	P3	Hosia Randell	Gagne	Hoffmann (AGnES)	Obreli Neto
<b>Demographisch/Allg</b>					
Zunehmendes Alter		↓	↑		↑(>75a)
Geschlecht			Männer ↑		Frauen ↑
Pflegestufe 0+1	↑	↓			
PEG	↓				
ex Berliner Modell	↑				
n chronische Erkrankung			↑		
<b>Poly-DDI-PIM-NFA</b>					
Polypharmazie	↑	↑(>9AM)	↑	↑	
PIM <sub>PRISCUS</sub>					
NFA <sub>GFR≤50</sub>	↓				
<b>Diagnosen</b>					
D_HerzKreislauf	↑				art. HTN ↑
D_Dememz	↓				
D_Neuro	↑				
D_Z.n. Schlaganfall		↑			
D_Endokrinolog Erkrkg				↑	
D_Muskel-Skelett				↑	
D_Infektionserkr				↓	
D_Magen-Darmerkr				↓	
≥ 3 Diagnosen					↑
<b>ATC(-Gruppen)</b>					
ATC_A	↑				
ATC_B					↑
ATC_C	↑				↑
ATC_M	↑				
Psychotropische AM		↑			
≥ 2 ATC-Codes					↑
≥ 2 cytochr. P450					↑
<b>Verordner</b>					
nFachärzte	↑				↑ (≥ 2)
V_Heimarzt	↑				
V_Neurologe	↑				

**Tabelle 39: pDDI-Prädiktoren im Vergleich mit anderen Studien**  
 (leere Felder: Variablen, die nicht in der jeweiligen Studie nicht untersucht wurden)  
 P3-Studie (vorliegende Studie, SH, RpDoc®, Scholz-DB [basierend auf ABDA])  
 Hosia-Randell (2008, Senioren in Finnland, SFINX-DB)<sup>67</sup>  
 Gagne (2008, Italien, ambulant, Malone-Liste, 12 Monate)<sup>44</sup>  
 Hoffmann (2011, Deutschland, AGnES, ambulant, ABDA)<sup>62</sup>  
 Obreli Neto (2012, Brasilien, ambulant, 4 verschiedene DDI-Programme)<sup>108</sup>

Dagegen verringerte sich die OR für pDDIs bei Senioren mit einer PEG (OR 0,19; KI<sub>95%</sub> 0,04-0,91), Einnahmen von NFA<sub>GFR≤50</sub> (nierenfunktionsabhängiger AM, die ab einer GFR<50 in der Maximaldosierung reduziert werden sollten) (OR 0,62; KI<sub>95%</sub> 0,47-0,81) und Senioren mit demenzieller Erkrankung (OR 0,57; KI<sub>95%</sub> 0,38-0,86).

Demenz erkrankte Senioren bekamen die vier häufigsten Wirkstoffgruppen (Schleifendiuretika, Digitalisglykoside,  $\beta$ -Blocker, NSAR), die an pDDI beteiligt waren, seltener verordnet. Dies könnte eine Erklärung sein, warum demenz erkrankte Senioren hier weniger oft pDDIs aufweisen, selbst wenn sie öfter Antipsychotika und Antidepressiva erhielten.

Schleifendiuretika sind am häufigsten an pDDIs beteiligt. Diese erhielten Senioren mit einer PEG prozentual mit 5,33% etwas häufiger als Senioren ohne PEG (4,94%). Die übrigen Wirkstoffgruppen, die am häufigsten an pDDIs beteiligt sind (Digitalisglykoside,  $\beta$ -Blocker, NSAR, Antipsychotika und Antidepressiva) erhielten Senioren mit einer PEG jedoch seltener. Dies könnte eine Erklärung sein, warum das Vorhandensein einer PEG mit einer geringeren Vorhersagewahrscheinlichkeit für pDDIs assoziiert ist.

Alter, Geschlecht, BMI und Häufigkeit der Arztkontakte waren in der vorliegenden Studie keine Prädiktoren mit signifikanten Vorhersagewerten für eine pDDI.

Nach dem jetzigen Wissensstand hat die vorliegende P3-Studie erstmals Prävalenzen und Prädiktoren in Berliner SH für pDDIs mittels RpDoc- und Scholz-DB (ABDA-basierend) ermittelt. Da nach dem gleichen Verfahren wie bei der Polypharmazie (dort mit großteils übereinstimmenden Ergebnissen im Vergleich zu anderen Studien) analysiert wurde, ist davon auszugehen, dass die Prädiktoren zumindest für diese pDDIs entsprechend der Scholz- und RpDoc<sup>®</sup>-Datenbank und diese SH-Population anwendbar sind.

Aufgrund von DDIs kommt es immer wieder zu Krankenhausaufenthalten mit einem relevanten wirtschaftlichen Faktor<sup>27 114</sup> und so besteht das Bestreben, potentielle Arzneimittelinteraktionen zunehmend durch integrierte Computerprogramme zu detektieren<sup>78 131 114</sup>. Hier ist die Schwierigkeit welche pDDIs klinisch relevant sind und wie diese zu bewerten sind unter Berücksichtigung weiterer Faktoren wie Alter, CoMorbiditäten etc. Es wird sich zeigen, ob sich diese vielschichtigen Faktoren zunehmend in elektronische Entscheidungssysteme einbinden lassen<sup>132 92</sup>, um individualisierend jeden Patienten und seine Begleitumstände in die

Entscheidungsprozesse zu integrieren. Allein schon bei der Vielzahl der oft länderspezifischen und teilweise eher komplementären Kriterien wird deutlich, dass es noch keine einheitliche Softwarelösung geben kann. Hier besteht nach wie vor erheblicher Forschungs- und Optimierungsbedarf<sup>134</sup>.

Und dann gibt es auch noch für PIMs, Verordnungen, Underuse etc. viele weitere Listen/Kriterien wie z.B. die amerikanische Beers-Liste<sup>6</sup>, die deutsche PRISCUS-Liste<sup>66</sup>, die ebenfalls deutsche Liste **Fit for the Aged (FORTA)**<sup>81</sup> oder die angelsächsischen Hilfsmittel mit dem **Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions (STOPP)**<sup>47</sup> und dem **Screening Tool to Alert Doctors to the Right Treatment (START)**<sup>8</sup>. Die START-Kriterien sollen dabei auf Versäumnisse wirksamer medikamentöser Therapien aufmerksam machen wie z.B. das Fehlen von Statinen bei bekannter arteriosklerotischer Erkrankung oder das Fehlen einer Antikoagulation bei Vorhofflimmern<sup>8</sup>. Bei all der Diskussion um Polypharmazie und Co muss andersherum ebenso darauf geachtet werden, Senioren keine nutzbringenden Therapien vorzuenthalten oder in zu geringer Dosis zu verabreichen.

All diese Hilfsmittel und softwaretechnischen Lösungen dürfen jedoch auch nicht zu oft Warnungen im Verlauf der Verordnungen melden, da sonst die Ärzte einem 'alert fatigue' unterliegen und Warnungen nicht mehr differenziert genug wahrnehmen können<sup>34 139</sup>. Also was genau ist klinisch relevant? Sollten die häufigsten, die kostenintensivsten, die gesundheitlich bedrohlichsten DDIs gesucht werden? Wie können Risiken vs Nutzen analysiert werden? Welche zusätzlichen Faktoren spielen in das klinische Kritischwerden einer DDI mit hinein? Insgesamt ergeben sich hier weitaus mehr Fragen als Antworten und damit auch viele Fragestellungen für weitere Studien.

## 5.4 Potentiell inadäquate Medikation (PIM)

In Form der PRISCUS-Liste erschien 2012 erstmalig für den deutschsprachigen Raum eine systematische Zusammenstellung potentiell inadäquater Medikationen für Senioren ab 65 Jahren<sup>5 65 66</sup>. Sie wurde nach qualitativer Analyse internationaler PIM-Listen und strukturierter Expertenbefragung entwickelt<sup>5</sup>. Für die PRISCUS-Liste liegen bisher nur wenige Daten zur Prävalenz<sup>88 5</sup> und noch weniger für Prädiktoren vor<sup>101 129</sup>. In der vorliegenden Studie sind Daten im Vergleich der Beers (2003)- und PRISCUS-Liste erhoben worden.

Von den 2373 Wirkstoffen wurden 163 (6,87%) als PIM<sub>PRISCUS</sub> und 162 (6,83%) als PIM<sub>Beers-2003</sub> identifiziert. In anderen Studien lagen diese PIM-Prävalenzen bezogen auf alle verabreichten Wirkstoffe zwischen 4,3 und 8,2%<sup>79 130 9</sup>.

Es nahmen insgesamt 41,3% (119) der Senioren mindestens eine PIM entsprechend der PRISCUS-Liste (PIM<sub>PRISCUS</sub>) und 39,9% (115) entsprechend der Beers-Liste von 2003 (PIM<sub>Beers-2003</sub>). Die Prävalenz der PIM<sub>Beers-2003</sub> ist vergleichbar mit Ergebnissen anderer Studien, die die Beers-Kriterien in SH analysierten<sup>107 67 39 119 124 125</sup>. Die PIM-Prävalenzen in Studien mit Studienpopulationen aus dem ambulanten Bereich waren meist geringer zwischen 22-35%<sup>129 5 47 116</sup>, jedoch rangierten PIM-Prävalenzen auch bis gut 40%<sup>146 39</sup>. Eine davon ist eine europäische Studie, die PIM-Prävalenzen in osteuropäischen Ländern bis 41,1% (Tschechische Republik) ermittelte und in westeuropäischen Ländern von 5,8% in Dänemark bis 26,5% in Italien<sup>37</sup>. Beers- Prävalenzen wurden in Europa oftmals niedriger analysiert als in den USA. Ein Grund könnten die unterschiedlichen AM-Zulassungen der verschiedenen Länder sein. Der Prozentanteil aller auf der Beers-Liste aufgeführten AM, die in Europa zugelassen sind, ist beispielhaft: für Norwegen 31,6%, Niederlande 48,1%, Island 50,6%, Dänemark 51,9%, Großbritannien und Finnland 55,7% und Italien 70,9%. Deutschland ist nicht erwähnt, da diese vorgenannten Daten im Rahmen der o.g. europäischen Studie erhoben wurden, an der Deutschland nicht teilnahm<sup>37</sup>.

In der vorliegenden Studie variierten die PIM-Prävalenzen innerhalb der Altersgruppen mit Spitzen bei den 80-85- und  $\geq 92$ -Jährigen, jedoch ohne signifikante Ergebnisse im Stichgruppenvergleich nach Kruskal-Wallis. Bei den Altersgruppierungen in 5-Jahresabständen ergaben sich sehr heterogene Stichprobenumfänge (n zwischen 14-80), wodurch diese nicht als valide, sondern maximal als hinweisgebend angesehen werden sollten. Hier gab es bei den PIMs zwei Tiefs in den Altersgruppen der 65-69- und 85-89-Jährigen. Die Ergebnisse sind jedoch nicht eindeutig. Das Alter als Prädiktor ergab in den unterschiedlichen Studien ebenfalls kontroverse Ergebnisse (s. Tabelle 41: PIM-Prädiktoren im Vergleich mit anderen Studien).

Die häufigsten PIMs entsprechend der PRISCUS-Liste waren in der vorliegenden P3-Studie Anxiolytika und Hypnotika/Sedativa (N05B/C, Psycholeptika) (9% der Senioren; 22,0% der PIMs; bes. langwirks. **Benzodiazepine**), Antidepressiva (N06A, Psychoanaleptika) (7,6 der Senioren; 18,6% der PIMs; bes. **Amitriptylin**),

kardiovaskuläre AM (6,6% der Senioren; 16,1% der PIMs; bes. kurzwirksames **Nifedipin**) und Neuroleptika (N05A, Psycholeptika) (4,5% der Senioren; 11,0% der PIMs; bes. **Haloperidol >2mg/d**), die 67,7% der gesamten PIMs ausmachten. Diese Ergebnisse, insbesondere bezogen auf Benzodiazepine und Amitriptyllin, finden sich vergleichbar auch in anderen Studien<sup>129 5 67</sup>. Bei Studien, die Beers(basierte)-Listen zur Analyse nutzten, war zusätzlich Promethazin eines der am häufigsten genutzten AM. In der PRISCUS-Liste wird Promethazin allerdings nicht als ein zu vermeidendes Anithistaminikum (Anticholinergikum) aufgeführt. In der P3-Studie nahmen 24 Senioren Promethazin ein, was 14,8% aller PIM<sub>Beers-2003</sub> ausmachte. Auch wurden in anderen Studien Antibiotika (wie z.B. Nitrofurantoin) mit Prävalenzen zwischen gut 3 und 6% beschrieben<sup>79 67</sup>, die in der vorliegenden Studie eine untergeordnete Rolle spielten (=0,8% der PIMs). Dies mag daran liegen, dass anderen Studien eine Datenerhebung über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr zugrunde liegen, der vorliegenden P3-Studie jedoch eine einmalige Datenerhebung. Antibiotika werden in der Regel nicht als Dauermedikation, sondern über Tage bis Wochen hinweg verabreicht. Bei longitudinalen Datenerhebungen ist die Wahrscheinlichkeit entsprechend höher für einen mit Antibiotika therapierten Infekt, der dann auch in die Analyse mit einfließt.

Die 2012 publizierte Amann-Studie<sup>5</sup> analysierte einen pseudonymisierten Abrechnungsdatensatz dreier gesetzlicher Krankenkassen aus dem Jahr 2007 von 800.000 Versicherten ab 65 Jahren auf Prävalenzen für PIMs entsprechend der PRISCUS-Liste. Die Einteilung der Wirkstoffklassen erfolgte hier mittels des drei- und vierstelligen ATC-Codes<sup>5</sup>. Die Studienpopulation ist nicht genau vergleichbar, da alle versicherten Senioren eingeschlossen wurden und nicht nur SH-Bewohner. Weiterhin wurden nur die in der Apotheke eingelösten Rezepte analysiert ohne Kenntnis der Tagesdosen und fraglicher Berücksichtigung der OTC-AM. Dafür besteht der Vorteil hoher Fallzahlen. Das mittlere Alter der Amann-Studienpopulation war erwartungsgemäß jünger und betrug 71,6±6,1 Jahre (in der P3-Studie 85,2±8,3 Jahre). Psycholeptika und Psychoanaleptika sind in beiden Studien die häufigsten Wirkstoffgruppen. Unter Psycholeptika verbergen sich Antipsychotika (u.a. Haloperidol, Melperon), Anxiolytika (u.a. Benzodiazepine) und Hypnotika/Sedativa (u.a. Zopiclon, Zolpidem); hinter Psychoanaleptika verbergen sich Antidepressiva und Antidementiva.

Die nachfolgende Tabelle zeigt einen Vergleich der Verteilung der Wirkstoffhäufigkeiten beider Studien bezogen auf den dreistelligen ATC-Code.

Wirkstoffklasse	ATC-Code	P3 (%)	Amann et al (%) <sup>5</sup>
Psycholeptika	N05	<b>30,90</b>	10,92
Psychoanaleptika	N06	7,99	6,56
Calciumkanalblocker	C08	6,25	1,17
Muskelrelaxanzien	M03	2,78	2,28
Herztherapie	C01	2,43	3,33
Antiphlogistika/Antirheumatika	M01	1,39	3,40
Antihistaminika (systemisch)	R06	1,39	0,28
Laxantien	A06	0,69	-
Periphere Vasodilatoren	C04	0,69	1,61
Antiemetika	A04	0,35	0,12
Antithrombotika	B01	0,35	0,10
Antihypertonika	C02	0,35	2,05
Ergotaminpräparate	N02/4	0,35	0,13
Schilddrüsentherapie	H03	0,35	-
Antibiotika (systemisch)	J01	0,35	1,0
Urologika	G04	-	<b>2,16</b>
Antiepileptika	N03	-	0,02
Opioide	N02A	-	0,01

Tabelle 40: PIM-Prävalenzen im Vergleich mit Amann-Studie<sup>5</sup>

Über die Hälfte der in den SH lebenden Senioren hat eine demenzielle Erkrankung, mit gehäuftem Einsatz von Psycholeptika<sup>93 121</sup>, wodurch diese sehr abweichenden Werte erklärbar sind. Ansonsten sind die Häufigkeiten in einer gewissen Annäherung vergleichbar. Die Unterschiede bei den Antihypertonika, Schilddrüsentherapeutika und Urologika könnten evtl. genderspezifisch sein, da in SH der Anteil der Frauen stark überwiegt.

#### 5.4.1 Prädiktoren von PIMs

In der vorliegenden Studie erhöhte die Zugehörigkeit zum SH, das nach dem Berliner Modell arbeitete (OR 3,28; KI<sub>95%</sub> 1,83-5,90), die Einnahme mindestens einer pDDI (OR 1,33; KI<sub>95%</sub> 1,09-1,62), Polypharmazie (≥5) rezeptpflichtiger AM (OR 5,26; KI<sub>95%</sub> 2,74-10,06), Einnahme von Arzneimittel aus den ATC-Klassen **N05/06** (OR 2,46; KI<sub>95%</sub> 1,87-3,23), **C** (OR 1,34; KI<sub>95%</sub> 1,13-1,58) und **M** (OR 1,70; KI<sub>95%</sub> 1,05-2,76), Verordnungen durch Neurologen (OR 1,35; KI<sub>95%</sub> 1,04-1,75) und Hausärzte (OR 1,19; KI<sub>95%</sub> 1,11-1,28) die Vorhersagewahrscheinlichkeit für eine PIM<sub>PRISCUS</sub>.

Dagegen reduzierte die Einnahme nierenfunktionsabhängiger AM, die ab einer GFR<50ml/min in der Maximaldosierung reduziert werden sollten, das Risiko für eine PIM<sub>PRISCUS</sub> (OR 0,81; KI<sub>95%</sub> 0,65-0,99).

Prädiktoren PIM	P3 (PRISCUS)	Hosia Randell (Beers)	Chen (Beers + STOPP)	Kölzsch (French)	Nyborg (NORGEP)	Fialová (Beers + McLeod)	Amann (PRISCUS)	Schubert (PRISCUS)
<b>Demographisch/Allg</b>								
Alter	(↓) (86-92) (↑) (>92)			↓		↑(ältere Frauen)	↓(>85)	↑(90-94)
Geschlecht								↑(Frauen)
Armut							↑	
exBM/BM	↑							
Aufenthaltsjahre in SH			↑					
>7 Diagnosen	(↑)					↑(≥4 Co-morbidität)		
<b>AM-DDI-PIM-NFA</b>								
Polypharmazie	↑	↑(>9AM)	↑		↑(>10AM)			↑(>10AM)
pDDI	↑							
NFA <sub>GFR≤50</sub>	↓							
<b>Diagnose(-gruppen)</b>								
D_artHTN			↓					
D_Dememz		↓						
D_Depression						↑		
<b>ATC(-Gruppen)</b>								
ATC_C	↑							
ATC_M	↑							
ATC_N_05/06	↑	↑(Psychotrope AM)			↑	↑(Anxiolytika)		
<b>Verordner</b>								
nVerordnende FÄ					↑			
V_Heimarzt	↑							
V_Neurologe	↑							

**Tabelle 41: PIM-Prädiktoren im Vergleich mit anderen Studien**

(leere Felder: Variablen, die in der jeweiligen Studie nicht untersucht wurden)

P3-Studie (vorliegende Studie, PRISCUS, ↑: logistische Regression; (↑): nichtparametr Test nach Kruskal-Wallis)

Hosia-Randell (2008, Senioren in Finnland, Beers-Kriterien)<sup>67</sup>

Chen (2012, Malaysia, SH, Beers- und STOPP-Kriterien)<sup>22</sup>

Kölzsch (2011, Deutsche BKK-Versicherte, SH, French-Consensus-List<sup>83</sup> [auf Beers basierend, für Frankreich adaptiert, für Senioren ≥ 75 Jahre])<sup>79</sup>

Nyborg(2012, Norwegen, SH 2008, NORGEP-Kriterien [auf Beers basierend, für Frankreich adaptiert])<sup>107</sup>

Fialová (2005, Europa, zu Hause lebende Senioren mit Pflegestufe, Beers- und McLeod [Kanada]-Kriterien)<sup>37</sup>

Amann(2012, Deutsche Versicherte, PRISCUS)<sup>5</sup>

Schubert (2013, Deutsche AOK-Versicherte, PRISCUS)<sup>129</sup>

In der vorliegenden Studie erhöhte die Zugehörigkeit zum SH, das nach dem Berliner Modell arbeitete (OR 3,28; KI<sub>95%</sub> 1,83-5,90), die Einnahme mindestens einer pDDI (OR 1,33; KI<sub>95%</sub> 1,09-1,62), Polypharmazie (≥5) rezeptpflichtiger AM (OR 5,26; KI<sub>95%</sub> 2,74-10,06), Einnahme von Arzneimittel aus den ATC-Klassen **N05/06** (OR 2,46; KI<sub>95%</sub> 1,87-3,23), **C** (OR 1,34; KI<sub>95%</sub> 1,13-1,58) und **M** (OR 1,70; KI<sub>95%</sub> 1,05-2,76), Verordnungen

durch Neurologen (OR 1,35; KI<sub>95%</sub> 1,04-1,75) und Hausärzten (OR 1,19; KI<sub>95%</sub> 1,11-1,28) die Vorhersagewahrscheinlichkeit für eine PIM<sub>PRISCUS</sub>.

Dagegen reduzierte die Einnahme nierenfunktionsabhängiger AM, die ab einer GFR<50ml/min in der Maximaldosierung reduziert werden sollten, das Risiko für eine PIM<sub>PRISCUS</sub> (OR 0,81; KI<sub>95%</sub> 0,65-0,99).

Die Beers-Kriterien und das Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions (STOPP) sind die weltweit am meisten eingesetzten Methoden/Kriterien zur Identifikation von PIMs<sup>47 38</sup>. In Studien erwies sich STOPP sensitiver als die Beers-Kriterien in der Detektion von PIMs bei Senioren<sup>109 25 46</sup>. Die originären Beers-Kriterien sind unter Beachtung der länderspezifischen AM-Zulassungen geeignet für einen internationalen Vergleich der PIM-Prävalenzen, aber nicht unbedingt zur Ermittlung der Verschreibungsqualität. Viele der national angepassten PIM-Listen basieren zumindest teilweise auf den Beers-Listen, wie z.B. die NORGEP-Kriterien, angepasst an die norwegischen pharmazeutischen Gegebenheiten<sup>126</sup>; die French-Konsensus-Liste<sup>83</sup> und auch die deutsche PRISCUS-Liste<sup>66</sup>. Die Beers-Kriterien wurden 2012 in einer aktualisierten Fassung veröffentlicht, die in dieser Studie allerdings nicht mehr berücksichtigt wurde<sup>6</sup>.

Allen Kriterien gemein ist eine Betonung von Psycholeptika/-analeptika als PIMs; konsekutiv ist die Einnahme solcher AM auch mit dem Risiko einer PIM assoziiert und wird von mehreren Studien als Prädiktor genannt<sup>107 5 79 37</sup>. Alle PIM-Listen führen Benzodiazepine mit langer Halbwertszeit (HWZ) und kurz wirksame Benzodiazepine in hoher Dosierung (verordnet über längeren Zeitraum) als abzulehnend auf, u.a. wegen der Gefahr von Stürzen (Hüftfrakturen), Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens, aber auch wegen der Gefahr paradoxer Reaktionen und Abhängigkeiten<sup>65</sup>. Entsprechend der pharmakologischen Angaben sollte die Behandlungsdauer der Anxiolytika und Hypnotika/Sedativa vier Wochen nicht überschreiten (Rote und Gelbe Liste)<sup>127 48</sup>. In der P3-Studie betrug die Verordnungszeiträume für Anxiolytika und Hypnotika/Sedativa allerdings im Mittel 6,5±22,5 Monate mit einem Median von 16,5 Monaten (Range 1-89 Monate). Diese Beobachtung wird auch in wenigen anderen Studien bestätigt<sup>45 63</sup>.

Verordnungen durch Neurologen sind am häufigsten an PIMs beteiligt, gefolgt von Verordnungen durch Hausärzten. Hierzu wurden keine vergleichbaren Studien gefunden. Haus-, Hausärzten sind für über drei Viertel der gesamten (Folge-)Verordnungen



verantwortlich, Neurologen für 7,1%. Die neurologischen Verordnungen bedingen allerdings einen Großteil der PIMs, sodass als erster Schritt bei Neurologen eine erhöhte Sensibilisierung für diesen Umstand geschaffen werden sollte.

Eine norwegische Publikation von Nyborg et al<sup>107</sup> und eine amerikanische von Holmes et al<sup>64</sup> führen die zunehmende Anzahl verordnender Fachärzte als einen Prädiktor auf, was in der vorliegenden Studie nicht der Fall war. Allerdings muss hier die regionale Besonderheit des Berliner Modells beachtet werden, in dem angestellte Ärzte in SH arbeiten. In diesen SH erfolgten mehr Heimarztkontakte pro Senior bei weniger verschiedenen Fachärzten. In der vorliegenden P3-Studie hatten die Senioren in den (ex)Berliner Modell-SH ein erhöhtes Risiko für PIMs. Es kann hier nur spekuliert werden, ob die Ärzte in diesen Einrichtungen bewusst mehr PIMs verordneten mit dem Wissen, dass bei einer adversen Reaktion zeitnah reagiert werden kann. Eine andere Überlegung könnte sein, dass sich Senioren mit stärkeren Funktionseinschränkungen bzw. deren Angehörige bewusst für ein BM-SH entscheiden wegen eines täglich vor Ort anwesenden Arztes, wodurch in diesen Einrichtungen auch mehr Senioren mit neurologischen/demenziellen Einschränkungen leben. Unterstützt wird diese Annahme, da in den (ex)BM-SH 65,2% der Senioren eine demenzielle Erkrankung hatten und im Vergleich dazu in den Nicht-BM-SH nur 44,7%. Bei den neurologischen Erkrankungen fand sich ein Verhältnis von 43,8% der Senioren in BM-SH zu 20,6% der Senioren in den Nicht-BM-SH. Hier müsste allerdings noch einmal genauer geklärt werden, ob diese Unterschiede evtl. auch auf eine intensivere Dokumentation in den BM-SH zurückzuführen wären.

In aktuellen Publikationen wird an vielen Stellen auf Arzneimitteltherapiesicherheit bei Senioren aufmerksam gemacht<sup>54 34</sup>, wodurch die Problematik hoffentlich zunehmend im Bewusstsein der Beteiligten ankommt, auch durch Aktionspläne und -bündnisse zu Arzneimitteltherapiesicherheit im Gesundheitswesen (Aktionsbündnis 2011, Aktionsplan 2010-2012). Erste Studien scheinen einen Rückgang in der Prävalenz von PIMs<sup>26 53 88</sup> zu zeigen, wobei in einer schwedischen Studie die PIMs 2007 bis 2013 von 44% auf 26% sanken<sup>53</sup>. In einer deutschen Untersuchung, basierend auf eingelöste Rezepte von Versicherten der Techniker Krankenkasse sanken PIM<sub>PRISCUS</sub> 2008 bis 2012 von 21,7% auf 18,9%, allerdings nicht bei den über 65-jährigen<sup>88</sup>.

Letztlich sollte die Medikation individuell an den einzelnen Patienten und seine aktuelle Lebensphase angepasst und immer wieder neu bewertet werden, auch in der Dosierung.

Hierbei sind auch der Patientenwunsch selbst und dessen Lebensqualität mit einzubeziehen. Vielleicht gilt auch hier - wie so oft - das Prinzip der 'Goldenen Mitte' in Bezug auf Über-/Untermedikation und unter Beachtung von PIMs.

Die Nierenfunktion nimmt mit dem Alter zunehmend ab und häufig auch der BMI, hier sind schon zwei relevante Faktoren, die in der Medikationsanpassung Berücksichtigung finden müssen, um versehentliche Überdosierungen zu vermeiden<sup>86</sup>.

## 5.5 Wirkstoffhäufigkeiten und Einnahmezeiträume

Unter Betrachtung der absoluten Häufigkeiten wurden Wirkstoffe entsprechend des ATC-Codes (Level1, s.S. 20) aus den Klassen A<sub>Alimentär</sub> (24,7%), C<sub>Cardiovaskulär</sub> (25,1%) und N<sub>Nervensystem</sub> (27,1%) am häufigsten verabreicht und machten über drei Viertel aller verabreichten Wirkstoffe aus; dies ist ähnlich zu den Ergebnissen anderer Studien<sup>21 12</sup>.

An pDDIs (bezogen auf den ATC-Code Level 3) waren zahlenmäßig absolut am häufigsten Schleifen- und Thiaziddiuretika (ATC-C) beteiligt, gefolgt von Digitalisglykosiden (ATC-C), Antithrombotika (ATC-B),  $\beta$ -Blockern (ATC-C) und NSAR (ATC-M). Diese Wirkstoffgruppen waren in der AGnES-Studie ebenfalls an den häufigsten moderaten und schwerwiegenden pDDIs beteiligt, wenn oft auch in anderen Kombinationen als in der P3-Studie<sup>62</sup>.

In Relation zur Häufigkeit der verabreichten Wirkstoffe und der daraus entstandenen Beteiligung an pDDIs waren in der vorliegenden Studie am häufigsten Digitalisglykoside mit 35 der 40 (87,5%) verordneten Herzglykoside an insgesamt 65 pDDIs beteiligt. Gefolgt wurde dies von NSAR, bei denen 29 der 44 (65,9%) AM an 39 pDDIs und  $\beta$ -Blocker, bei denen 35 der 77 (45,5%) AM an 49 pDDIs beteiligt waren. Hierzu fanden sich keine Studien zum Vergleich.

Bereinigte Einnahmezeiträume für die an pDDIs beteiligten Schleifen- und Thiaziddiuretika (d.h. es wurden immer die Zeiträume genommen, seitdem die pDDI in Kombination bestand) betragen im Mittel  $13,25 \pm 16,0$  Monate mit einem Median von 7,0 und einer Rangierbreite von 0-71 Monaten (=5 Jahre 11 Monate).

Für 38,3 % der verordneten pDDIs betrug die Einnahmedauer  $\geq 12$  Monate. Hierzu fanden sich ebenfalls keine vergleichbaren Untersuchungen in der Literatur.

An PIMs sind besonders oft Antidepressiva, Hypnotika, Anxiolytika und Antipsychotika (alle ATC-N) beteiligt, gefolgt von Ca-Kanalblockern (Nifedipintyp, ATC-C) und ebenfalls Digitalisglykoside (ATC-C). Die Verordnungen laufen dabei ebenfalls häufig über Jahre

hinweg und werden in der Regel täglich verabreicht. Die älteste dokumentierte Erstverordnung lag 7 Jahre und 5 Monate zurück. Die Rangierbreite des Einnahmezeitraumes betrug zum Zeitpunkt der Datenerhebung 0,0 bis 89,0 Monate (0-7,4 Jahre). Der Mittelwert liegt dabei bei  $16,5 \pm 19,6$  und der Median bei 9,0 Monaten. Für 38,8 % der verordneten PIMs betrug die Einnahmedauer  $\geq 12$  Monate. In der Studie von Amann et al wurde hierzu der Hinweis gegeben, dass 8,8% der Senioren die PIM-Wirkstoffe viermal und mehr verordnet bekamen und dies somit ein Hinweis auf eine Dauerbehandlung sei. Interessanter ist jedoch der gezogene Schluss daraus, dass dies ein Hinweis sein kann, dass die Senioren diese AM vertrugen<sup>5</sup>. Diese Aussage unterstützend zeigen einige Studien, dass das Frakturrisiko zu Beginn einer Benzodiazepinbehandlung, besonders in den ersten Tagen bis Wochen, stark erhöht ist (vermutlich aufgrund adverser Reaktionen, Aufmerksamkeitseinschränkungen und Gangunsicherheiten) und anschließend deutlich absinkt<sup>61 143</sup>.

Dauertherapien dürfen nicht grundsätzlich als etwas Schlechtes angesehen werden. Ein Senior mit einer Herzinsuffizienz wird mit den Jahren eher zunehmend schlechtere Funktionswerte des Herzens entwickeln und nicht wieder ein jugendliches Herz erhalten. Hier sollten also AM, die der Senior gut verträgt und das Herz-Kreislaufsystem unterstützen, so lang als möglich verabreicht werden. Wichtig ist letztlich, dass sich der therapierende Arzt die verordneten AM und deren Indikation immer wieder bewusst macht und in der Notwendigkeit und Dosierung überprüft. Bei all der Betonung von Polypharmazie, möglichen klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen und möglichen inadäquaten Medikationen bei Senioren sollte dabei nicht außer Acht gelassen werden, dass eine Unterversorgung der Senioren ebenso kritisch zu sehen ist.

Behandelnde Ärzte können nicht alle neu auf den Markt drängenden AM, deren Kontraindikationen und mögliche Interaktionen mit anderen AM auswendig wissen. Allein im Jahr 2007 sind in Deutschland 31 AM neu zugelassen worden, von denen 17 eine neuartige Struktur oder ein neuartiges Wirkprinzip hatten<sup>103</sup>. Hier sind unterstützende Systeme natürlich hilfreich und notwendig. Allerdings zeigen die in ihrer klinischen Relevanz sehr unterschiedlich bewerteten pDDIs deutlich, dass es hier keine Einigkeit unter den Experten gibt; nicht national und erst recht nicht international.

## 5.6 Limitationen

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine deskriptive Querschnittsstudie. Von den 266 angeschriebenen Berliner SH erklärten sich 4,14% (11) bereit, an der Studie teilzunehmen. Dies ist relativ gering, auch im Vergleich mit sehr geringen Rücklaufquoten postalischer Befragungen freiwillig Teilnehmender, also ohne Einsatz weiterer, z.B. monetärer Anreize. Die Studienpopulation ist sicherlich nicht repräsentativ. Es konnten nicht aus allen Bezirken SH angeworben werden. Des Weiteren war die Teilnahme der Senioren freiwillig, wodurch evtl. Senioren mit einem Problembewusstsein für Medikationen gehäuft teilgenommen haben und die angestrebte Teilnehmerzahl von 350 konnte nicht erreicht werden.

Es ist zu beachten, dass diese Studie nur Berliner SH einschließt. Im städtischen Bereich besteht eine sehr hohe Ärztedichte und der ärztliche Bereitschaftsdienst ist 24h am Tag erreichbar. Im schon wenige Kilometer entfernten benachbarten ländlichen Brandenburg sieht dies bereits ganz anders aus. Dort ist nicht nur die Ärztedichte sehr viel geringer, sondern tagsüber können ausschließlich Hausärzte zu einem Besuch gerufen werden. Der ärztliche Bereitschaftsdienst wird wochentags in der Regel erst nach 18:00 Uhr tätig. Es bleibt zu klären, ob und wie sich diese Umstände auf die Polypharmazie, pDDI und PIM auswirken.

Alter	P3 (n=288 in %)	Pflegestatistik 2007 (n= 659.765,00 in %)
65 - 69	4,9	5.3
70 - 74	8,0	7.9
75 - 79	9,7	12.9
80 - 84	16,3	22.4
85 - 89	27,8	27.1
90 - 94	21,2	24.4
≥ 95	12,2	

**Tabelle 42: Altersverteilung im Vergleich P3-Studie und Pflegestatistik 2007<sup>28</sup>**

Im Vergleich zur Pflegestatistik 2007 des Statistischen Bundesamtes für Senioren in Pflegeheimen war das Alter der an der P3-Studie teilnehmenden Senioren besonders in der Altersgruppe der ≥90-Jährigen erhöht. Allerdings wurden bei der Pflegestatistik auch Senioren der Kurzzeit-, Tages- und/oder Nachtpflege in die Berechnung eingeschlossen. In die P3-Studie wurden nur Senioren eingeschlossen, die dauerhaft in SH leben. Insgesamt zeigen die Ergebnisse doch große Übereinstimmung, was zumindest bezüglich des Alters für eine repräsentative Stichprobe spricht.

Die erhobenen Daten lassen eine explorative Analyse zu. Signifikante Ergebnisse geben keinen sicheren Hinweis auf Kausalität und sollten daher eher als

Richtungsweiser gesehen werden. Es konnten nur 288 von 350 geplanten Datensätzen erhoben werden. Entsprechend sind erst recht alle Aussagen zu weiteren Subgruppenanalysen wie z.B. den BM-SH sehr vorsichtig zu interpretieren. Von den 11 teilnehmenden SH wurden nur zwei nach dem BM betrieben, in denen 22,2% (64) der Datensätze erhoben wurden. Ein SH war bis vor einem Jahr vor Datenerhebung nach dem BM (exBM) geführt worden und machte 8,7% (25) der erhobenen Datensätze aus. Dennoch ist es interessant, dass bei diesem exBM-SH die meisten AM verordnet wurden und auch die pDDI deutlich höher lagen als bei den beiden anderen SH.

Die dokumentierten Diagnosen konnten nicht immer sicher in Abhängigkeit zu den Verordnungen analysiert werden. Auch besteht keine Sicherheit, dass alle Erkrankungen dokumentiert wurden. Dies wurde besonders offensichtlich bei den Diagnosen zur Niereninsuffizienz und Obstipation. Von den Senioren mit einem eGFR-Wert haben 62,1% eine eGFR<50 ml/min und 12,4% <25 ml/min, jedoch nur bei 12,5% der Senioren wurde eine Niereninsuffizienz dokumentiert. 9,5% (228) aller verordneten AM sind Laxantien, die von 55,56% (160) der Senioren eingenommen wurden. Allerdings wurde nur bei 1,1 % (22) der Senioren Obstipation als Diagnose dokumentiert, von denen dann 6 Senioren wiederum kein Laxans erhielten.

Die Studie ermöglichte nicht, die nierenfunktionsabhängigen AM in der Dosierung über die gesamte Studienpopulation zu analysieren, da die Kreatininwerte nur bei den BM-SH regelmäßig dokumentiert waren und bei den übrigen SH schriftlich bei den behandelnden Hausärzten erfragt werden mussten. Auch hier war der Rücklauf nur mäßig.

Aufgrund des Umfangs der vorliegenden Arbeit sind im Anhang weder das Studienprotokoll, das Informationsschreiben an die SH und die Senioren selbst, die Einverständniserklärung noch Interaktionshinweise an die SH exemplarisch aufgeführt. Bei Interesse werden diese gern zugeschickt.

Bitte Anfragen senden an: **capo.hahn@t-online.de**

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Abarca J, Malone DC, Armstrong EP, et al. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2004;44(2):136-141.
2. ABDA-Interaktionen.  
[http://www.dimdi.de/static/de/db/dbinfo/ai00.htm\\_945116164.htm](http://www.dimdi.de/static/de/db/dbinfo/ai00.htm_945116164.htm). Accessed July 20, 2012.
3. Akker M vd, Buntinx F, Metsemakers JFM, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in General Practice: Prevalence, Incidence, and Determinants of Co-Occurring Chronic and Recurrent Diseases. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1998;51(5):367-375. doi:10.1016/S0895-4356(97)00306-5.
4. Akker M vd. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature. *Eur J Gen Pract*. 1996;(2):65-70.
5. Amann U, Schmedt N, Garbe E. Prescribing of potentially inappropriate medications for the elderly: an analysis based on the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(5):69-75. doi:10.3238/arztebl.2012.0069.
6. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):616-631. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x.
7. Aparasu R, Baer R, Aparasu A. Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings. *Res Social Adm Pharm*. 2007;3(4):426-437. doi:10.1016/j.sapharm.2006.12.002.
8. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)--an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing*. 2007;36(6):632-638. doi:10.1093/ageing/afm118.
9. Barry PJ, O'Keefe N, O'Connor KA, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly: a comparison of the Beers criteria and the improved prescribing in the elderly tool (IPET) in acutely ill elderly hospitalized patients. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31(6):617-626. doi:10.1111/j.1365-2710.2006.00783.x.
10. Beers MH. Explicit Criteria for Determining Potentially Inappropriate Medication Use by the Elderly: An Update. *Archives of Internal Medicine*. 1997;157(14):1531-1536. doi:10.1001/archinte.1997.00440350031003.
11. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents. *Archives of Internal Medicine*. 1991;151(9):1825-1832. doi:10.1001/archinte.1991.00400090107019.
12. Beloosesky Y, Nenaydenko O, Gross Nevo RF, Adunsky A, Weiss A. Rates, variability, and associated factors of polypharmacy in nursing home patients. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1585-1590. doi:10.2147/CIA.S52698.

13. Bergman A, Olsson J, Carlsten A, Waern M, Fastbom J. Evaluation of the quality of drug therapy among elderly patients in nursing homes. *Scand J Prim Health Care*. 2007;25(1):9-14. doi:10.1080/02813430600991980.
14. Bevölkerung Deutschlands bis 2050 – Ergebnisse der 10. koordinierten Bevölkerungsvorausrechnung. 2003. [www.destatis.de](http://www.destatis.de).
15. Bickel H. Lebenserwartung und Pflegebedürftigkeit in Deutschland. *Gesundheitswesen*. 2001;63:9-14.
16. Brauner DJ, Muir JC, Sachs GA. Treating nondementia illnesses in patients with dementia. *JAMA*. 2000;283(24):3230-3235.
17. Bronskill SE, Gill SS, Paterson JM, Bell CM, Anderson GM, Rochon PA. Exploring variation in rates of polypharmacy across long term care homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(3):309.e15-e21. doi:10.1016/j.jamda.2011.07.001.
18. Bühl A. *SPSS Version 16: Einführung in Die Moderne Datenanalyse*. 11., aktualisierte Auflage. Pearson Studium; 2008.
19. Bürge M, Gerber-Glur, Chappuis C. Stürze und Sturzgefährdung. *Schweiz Med Forum*. 2002;6:121-124.
20. Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):383-389.
21. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DSH, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988-2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. March 2015. doi:10.1093/gerona/glv013.
22. Chen LL, Tangiisuran B, Shafie AA, Hassali MAA. Evaluation of potentially inappropriate medications among older residents of Malaysian nursing homes. *International journal of clinical pharmacy*. May 2012. doi:10.1007/s11096-012-9651-1.
23. Cigolle CT, Langa KM, Kabeto MU, Tian Z, Blaum CS. Geriatric conditions and disability: the Health and Retirement Study. *Ann Intern Med*. 2007;147(3):156-164.
24. Committee JF. *British National Formulary (BNF) 64*. 64th ed. Pharmaceutical Press; 2012.
25. Conejos Miquel MD, Sánchez Cuervo M, Delgado Silveira E, et al. Potentially inappropriate drug prescription in older subjects across health care settings. *European Geriatric Medicine*. 2010;1(1):9-14. doi:10.1016/j.eurger.2009.12.002.
26. Davidoff AJ, Miller GE, Sarpong EM, Yang E, Brandt N, Fick DM. Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Using the 2012 Beers Criteria. *J Am Geriatr Soc*. March 2015. doi:10.1111/jgs.13320.
27. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(5):489-497. doi:10.1002/pds.3592.
28. destatis Pflegestatistik - Pflege im Rahmen der Pflegeversicherung - Deutschlandergebnisse - Ältere Ausgaben. <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichungen/Sozialleistungen/AlteAusgaben/PflegeDeutschlandergeb>

isseAlt,templateId=renderPrint.psml. Published July 18, 2005. Accessed January 6, 2012.

29. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M. *Harrisons Innere Medizin: Deutsche Ausgabe. In Zusammenarbeit Mit Der Charité, 3 Bände Inkl. Registerband.* 17. Auflage. ABW Wissenschaftsverlag; 2008.

30. DIMDI - ATC/DDD Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit definierten Tagesdosen. <http://www.dimdi.de/static/de/amg/atcddd/>. Accessed December 22, 2015.

31. Dittrich K. Was heißt hier zu dick? *UGB-Forum Spezial.* 2010;6-8.

32. Dunn SP, Macaulay TE. Drug-Drug Interactions Associated with Antiplatelet Therapy. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* October 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22023536>. Accessed February 4, 2012.

33. Dwyer LL, Han B, Woodwell DA, Rechtsteiner EA. Polypharmacy in nursing home residents in the United States: results of the 2004 National Nursing Home Survey. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8(1):63-72. doi:10.1016/j.amjopharm.2010.01.001.

34. Eckardt R, Steinhagen-Thiessen E, Kämpfe S, Buchmann N. [Polypharmacy and drug prescription in the elderly. Strategies for optimization]. *Z Gerontol Geriatr.* 2014;47(4):293-301. doi:10.1007/s00391-013-0562-0.

35. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc (Wash).* 2001;41(2):192-199.

36. Evans WJ. Drug discovery and development for ageing: opportunities and challenges. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci.* 2011;366(1561):113-119. doi:10.1098/rstb.2010.0287.

37. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA.* 2005;293(11):1348-1358. doi:10.1001/jama.293.11.1348.

38. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: Results of a US Consensus Panel of Experts. *Arch Intern Med.* 2003;163(22):2716-2724. doi:10.1001/archinte.163.22.2716.

39. Fick DM, Mion LC, Beers MH, L Waller J. Health outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Res Nurs Health.* 2008;31(1):42-51. doi:10.1002/nur.20232.

40. Fromm S. Binäre logistische Regressionsanalyse. Eine Einführung für Sozialwissenschaftler mit SPSS für Windows. 2005;11.

41. Fuller-Thomson E, Yu B, Nuru-Jeter A, Guralnik JM, Minkler M. Basic ADL disability and functional limitation rates among older AMERICANS from 2000-2005: the end of the decline? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(12):1333-1336. doi:10.1093/gerona/glp130.

42. Fulop T, Larbi A, Witkowski JM, et al. Aging, frailty and age-related diseases. *Biogerontology.* 2010;11(5):547-563. doi:10.1007/s10522-010-9287-2.



43. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract.* 2005;17(4):123-132. doi:10.1111/j.1041-2972.2005.0020.x.
44. Gagne JJ, Maio V, Rabinowitz C. Prevalence and predictors of potential drug–drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 2008;33(2):141-151. doi:10.1111/j.1365-2710.2007.00891.x.
45. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32(2):113-121. doi:10.1111/j.1365-2710.2007.00793.x.
46. Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, Hartigan I, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. *Age Ageing.* 2008;37(1):96-101. doi:10.1093/ageing/afm116.
47. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing.* 2008;37(6):673-679. doi:10.1093/ageing/afn197.
48. *Gelbe Liste Pharmindex 2010.* 2010th ed.
49. Gericke C, Busse R. Gesundheitsökonomische Aspekte der Pharmakotherapie älterer Menschen. In: *PMS-Symposium: Pharmakotherapie im Alter: Anspruch und Wirklichkeit.* Vol Drug Res. 53. No. 12. Mainz: ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany); 2003:918-921. <http://www.paul-martini-stiftung.de/de/publikationen/03-03.pdf>. Accessed July 16, 2012.
50. Griesse N, Schulz M, Schneider J. Der Interaktions-Check in der Apotheke. *Pharmazeutische Zeitung* online: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=1059>. Published 2006. Accessed July 20, 2012.
51. Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, Aoki FY, Montgomery PR. Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *J Am Geriatr Soc.* 1988;36(12):1092-1098.
52. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and Preventability of Adverse Drug Events Among Older Persons in the Ambulatory Setting. *JAMA.* 2003;289(9):1107-1116. doi:10.1001/jama.289.9.1107.
53. Gustafsson M, Sandman P-O, Karlsson S, et al. Reduction in the use of potentially inappropriate drugs among old people living in geriatric care units between 2007 and 2013. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(4):507-515. doi:10.1007/s00228-015-1825-z.
54. Haefeli W. Polypharmazie und Arzneimitteltherapie im Alter – Eine Balance zwischen Einsetzen, Anpassen und Absetzen von Medikamenten. *Der Klinikarzt.* 2014;43(09):406-411. doi:10.1055/s-0034-1394470.
55. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007;5(4):345-351. doi:10.1016/j.amjopharm.2007.12.002.
56. Hamilton RA, Briceland LL, Andritz MH. Frequency of hospitalization after exposure to known drug-drug interactions in a Medicaid population. *Pharmacotherapy.* 1998;18(5):1112-1120.
57. Hansten PD, Horn JR. *Drug Interactions Analysis and Management 2012.* Seventh. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
58. Hartshorn EA. *Leitfaden Der Arzneimittel-Wechselwirkungen.* Hans Marseille Verlag; 1973.

59. Hazlet TK, Lee TA, Hansten PD, Horn JR. Performance of community pharmacy drug interaction software. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2001;41(2):200-204.
60. Hersh EV, Pinto A, Moore PA. Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents. *Clin Ther*. 2007;29 Suppl:2477-2497. doi:10.1016/j.clinthera.2007.12.003.
61. Hoffmann F, Glaeske G. [New use of benzodiazepines and the risk of hip fracture: A case-crossover study]. *Z Gerontol Geriatr*. 2006;39(2):143-148. doi:10.1007/s00391-006-0337-y.
62. Hoffmann W, van den Berg N, Thyrian JR, Fiss T. Frequency and determinants of potential drug-drug interactions in an elderly population receiving regular home visits by GPs--results of the home medication review in the AGnES-studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(12):1311-1318. doi:10.1002/pds.2224.
63. Holden JD, Hughes IM, Tree A. Benzodiazepine prescribing and withdrawal for 3234 patients in 15 general practices. *Fam Pract*. 1994;11(4):358-362.
64. Holmes HM, Luo R, Kuo Y-F, Baillargeon J, Goodwin JS. Association of potentially inappropriate medication use with patient and prescriber characteristics in Medicare Part D. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(7):728-734. doi:10.1002/pds.3431.
65. Holt S, Schmiedl S, Thürmann P A. Gesundheit im Alter 2007 - Priscus\_Liste. Multimorbidität und Polypharmakotherapie: Analyse von Interaktionen, inadäquater Medikation und Nebenwirkungen. <http://priscus.net/content.php?menuid=43&pos=7&sid=6b767430363735333337303031333432383031383630&kvt0675337001342801860=1d19510dd18f756b09728e3512d54e97>. Published 2011. Accessed July 20, 2012.
66. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(31-32):543-551. doi:10.3238/arztebl.2010.0543.
67. Hosia-Randell HMV, Muurinen SM, Pitkälä KH. Exposure to potentially inappropriate drugs and drug-drug interactions in elderly nursing home residents in Helsinki, Finland: a cross-sectional study. *Drugs Aging*. 2008;25(8):683-692.
68. Hosia-Randell H, Suominen M, Muurinen S, Pitkälä KH. Use of laxatives among older nursing home residents in Helsinki, Finland. *Drugs Aging*. 2007;24(2):147-154.
69. Isaac T, Weissman JS, Davis RB, et al. Overrides of medication alerts in ambulatory care. *Arch Intern Med*. 2009;169(3):305-311. doi:10.1001/archinternmed.2008.551.
70. Jankel CA, Fitterman LK. Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. *Drug Saf*. 1993;9(1):51-59.
71. Jesus P, Desport JC, Massoulard A, et al. Nutritional assessment and follow-up of residents with and without dementia in nursing homes in the limousin region of France: a health network initiative. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(5):504-508.
72. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med*. 1995;155(18):1949-1956.

73. Jørgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, Wallander MA, Svärdsudd K. Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. *Ann Pharmacother.* 2001;35(9):1004-1009.
74. 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):14-19. doi:10.1093/fampra/cml067.
75. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA.* 2003;289(13):1652-1658. doi:10.1001/jama.289.13.1652.
76. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons: results of the Kuopio 75+ study: a cross-sectional analysis. *Drugs Aging.* 2009;26(6):493-503. doi:10.2165/00002512-200926060-00006.
77. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent Patterns of Medication Use in the Ambulatory Adult Population of the United States: The Slone Survey. *JAMA.* 2002;287(3):337-344. doi:10.1001/jama.287.3.337.
78. Kim S, Liu H, Yeganova L, Wilbur WJ. Extracting drug-drug interactions from literature using a rich feature-based linear kernel approach. *J Biomed Inform.* March 2015. doi:10.1016/j.jbi.2015.03.002.
79. Kölzsch M, Kopke K, Fischer T, et al. Prescribing of inappropriate medication in nursing home residents in Germany according to a French consensus list: a cross-sectional cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(1):12-19. doi:10.1002/pds.2005.
80. Krähenbühl S, Follath F. Pharmakotherapie im Alter. In: *Grundlagen Der Arzneimitteltherapie.* Basel: Documed AG; 2001:235-241.
81. Kuhn-Thiel AM, Weiß C, Wehling M, FORTA authors/expert panel members. Consensus validation of the FORTA (Fit fOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging.* 2014;31(2):131-140. doi:10.1007/s40266-013-0146-0.
82. Lafata JE, Schultz L, Simpkins J, et al. Potential drug-drug interactions in the outpatient setting. *Med Care.* 2006;44(6):534-541. doi:10.1097/01.mlr.0000215807.91798.25.
83. Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. [Potentially inappropriate medications in the elderly: a list adapted to French medical practice]. *Rev Med Interne.* 2009;30(7):592-601. doi:10.1016/j.revmed.2008.08.010.
84. Lee PG, Cigolle C, Blaum C. The co-occurrence of chronic diseases and geriatric syndromes: the health and retirement study. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(3):511-516. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.02150.x.
85. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA.* 2001;286(6):708-713.

86. Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA*. 1997;277(4):312-317. doi:10.1001/jama.1997.03540280050033.
87. Lin C-P, Payne TH, Nichol WP, Hoey PJ, Anderson CL, Gennari JH. Evaluating clinical decision support systems: monitoring CPOE order check override rates in the Department of Veterans Affairs' Computerized Patient Record System. *J Am Med Inform Assoc*. 2008;15(5):620-626. doi:10.1197/jamia.M2453.
88. Linder R, Schneider U, Köthemann M, Verheyen F. [Physicians' prescription behavior of potentially inappropriate medications for elderly people: an analysis using the PRISCUS list based on TK routine data]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014;139(19):983-989. doi:10.1055/s-0034-1369948.
89. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivelä S-L, Isoaho R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(8):809-817.
90. Lochner S, Kirch W, Schindler C. Managing hypertension among nursing-home residents and community-dwelling elderly in Germany: a comparative pharmacoepidemiological study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. December 2011. doi:10.1007/s00228-011-1195-0.
91. Loya AM, González-Stuart A, Rivera JO. Prevalence of polypharmacy, polyherbacy, nutritional supplement use and potential product interactions among older adults living on the United States-Mexico border: a descriptive, questionnaire-based study. *Drugs Aging*. 2009;26(5):423-436.
92. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(1):83-94. doi:10.1517/14740338.2012.631910.
93. Majic T, Pluta J-P, Mell T, et al. The pharmacotherapy of neuropsychiatric symptoms of dementia: a cross-sectional study in 18 homes for the elderly in Berlin. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(18):320-327. doi:10.3238/arztebl.2010.0320.
94. Malone DC, Abarca J, Hansten PD, et al. Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2004;44(2):142-151.
95. Malone DC, Hutchins DS, Hauptert H, et al. Assessment of potential drug-drug interactions with a prescription claims database. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(19):1983-1991. doi:10.2146/ajhp040567.
96. Mamun K, Lien CTC, Goh-Tan CYE, Ang WST. Polypharmacy and inappropriate medication use in Singapore nursing homes. *Ann Acad Med Singap*. 2004;33(1):49-52.
97. Maywald U, Hach I. Polypharmazie bei älteren Patienten in Sachsen. *Ärzteblatt Sachsen*. 2005;10(2005):95.
98. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ*. 1997;156(3):385-391.
99. Mirosevic Skvrce N, Macolic Sarinic V, Mucalo I, Krnic D, Bozina N, Tomic S. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for

Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. *Croat Med J.* 2011;52(5):604-614.

100. Mitchell SL, Sullivan EA, Lipsitz LA. Exclusion of elderly subjects from clinical trials for Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1997;54(11):1393-1398.

101. Morin L, Fastbom J, Laroche M-L, Johnell K. Potentially inappropriate drug use in older people: a nationwide comparison of different explicit criteria for population-based estimates. *Br J Clin Pharmacol.* February 2015. doi:10.1111/bcp.12615.

102. Morse AN, Labin LC, Young SB, Aronson MP, Gurwitz JH. Exclusion of elderly women from published randomized trials of stress incontinence surgery. *Obstet Gynecol.* 2004;104(3):498-503. doi:10.1097/01.AOG.0000136484.37027.79.

103. Neue Arzneimittel 2007. *Arzneimittelbrief, AMB 2009.* 2009;43(01). <http://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?J=2009&S=01>. Accessed July 22, 2012.

104. Nijk RM, Zuidema SU, Koopmans RTCM. Prevalence and correlates of psychotropic drug use in Dutch nursing-home patients with dementia. *Int Psychogeriatr.* 2009;21(3):485-493. doi:10.1017/S1041610209008916.

105. Nikolaus T. Stürze und Folgen. In: *Basiswissen Medizin des Alterns und des alten Menschen.* Springer-Lehrbuch. Springer Berlin Heidelberg; 2013:113-127. [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-28905-7\\_7](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-28905-7_7). Accessed April 11, 2015.

106. Nowossadeck E. Population aging and hospitalization for chronic disease in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(9):151-157. doi:10.3238/arztebl.2012.0151.

107. Nyborg G, Straand J, Brekke M. Inappropriate prescribing for the elderly—a modern epidemic? *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(7):1085-1094. doi:10.1007/s00228-012-1223-8.

108. Obreli Neto PR, Nobili A, Marusic S, et al. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in the elderly: a cross-sectional study in the Brazilian primary public health system. *J Pharm Pharm Sci.* 2012;15(2):344-354.

109. O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, et al. STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *European Geriatric Medicine.* 2010;1(1):45-51. doi:10.1016/j.eurger.2010.01.007.

110. Onder G, Gambassi G, Scales CJ, et al. Adverse drug reactions and cognitive function among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58(5):371-377. doi:10.1007/s00228-002-0493-y.

111. Onder G, Liperoti R, Fialova D, et al. Polypharmacy in Nursing Home in Europe: Results From the SHELTER Study. *The Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences.* January 2012. doi:10.1093/gerona/qlr233.

112. Payne TH, Nichol WP, Hoey P, Savarino J. Characteristics and override rates of order checks in a practitioner order entry system. *Proc AMIA Symp.* 2002:602-606.

113. Peng CC, Glassman PA, Marks IR, Fowler C, Castiglione B, Good CB. Retrospective drug utilization review: incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory population. *J Manag Care Pharm.* 2003;9(6):513-522.

114. Percha B, Altman RB. Informatics confronts drug-drug interactions. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(3):178-184. doi:10.1016/j.tips.2013.01.006.
115. Pham PA. Drug-drug interaction programs in clinical practice. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(3):396-398. doi:10.1038/sj.clpt.6100504.
116. Piccoro LT, Browning SR, Prince TS, Ranz TT, Scutchfield FD. A database analysis of potentially inappropriate drug use in an elderly medicaid population. *Pharmacotherapy.* 2000;20(2):221-228.
117. Pittrow D, Krappweis J, Kirch W. [Use of drugs in residents of homes for the elderly and nursing homes in comparison with patients in ambulatory care or without need of care]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2002;127(39):1995-2000. doi:10.1055/s-2002-34355.
118. Pressemitteilungen - Statistisches Bundesamt (Destatis) - Lebenserwartung in Deutschland erneut leicht gestiegen- Statistisches Bundesamt (Destatis). [https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2011/09/PD11\\_343\\_12621.html](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2011/09/PD11_343_12621.html). Accessed July 17, 2012.
119. Raivio MM, Laurila JV, Strandberg TE, Tilvis RS, Pitkälä KH. Use of inappropriate medications and their prognostic significance among in-hospital and nursing home patients with and without dementia in Finland. *Drugs Aging.* 2006;23(4):333-343.
120. Ranhoff AH, Gjøen AU, Mowé M. Screening for malnutrition in elderly acute medical patients: the usefulness of MNA-SF. *J Nutr Health Aging.* 2005;9(4):221-225.
121. Rapp MA, Majic T, Pluta J-P, et al. [Pharmacotherapy of neuropsychiatric symptoms in dementia in nursing homes: a comparison of service provision by psychiatric outpatient clinics and primary care psychiatrists]. *Psychiatr Prax.* 2010;37(4):196-198. doi:10.1055/s-0029-1223475.
122. Renteln-Kruse v W renteln-K. Multimedikation bei älteren Patienten. Indikator für Risiken. *Der Hausarzt.* 2002;8(8):61-62.
123. von Renteln-Kruse W. [Epidemiological aspects of morbidity in the elderly]. *Z Gerontol Geriatr.* 2001;34 Suppl 1:10-15.
124. Rigler SK, Jachna CM, Perera S, Shireman TI, Eng ML. Patterns of potentially inappropriate medication use across three cohorts of older Medicaid recipients. *Ann Pharmacother.* 2005;39(7-8):1175-1181. doi:10.1345/aph.1E581.
125. Rigler SK, Perera S, Jachna C, Shireman TI, Eng M. Comparison of the association between disease burden and inappropriate medication use across three cohorts of older adults. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2004;2(4):239-247.
126. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J. The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. *Scand J Prim Health Care.* 2009;27(3):153-159. doi:10.1080/02813430902992215.
127. *Rote Liste 2012.* Rote Liste Service; 2012.
128. Schlitt R. Berliner Modellprojekt: Die Pflege mit dem Plus. [http://www.kvberlin.de/40presse/30kvblatt/2007/10/30\\_titelthema/kvbi.html](http://www.kvberlin.de/40presse/30kvblatt/2007/10/30_titelthema/kvbi.html). Published 2007. Accessed July 17, 2012.

129. Schubert I, Küpper-Nybelen J, Ihle P, Thürmann P. Prescribing potentially inappropriate medication (PIM) in Germany's elderly as indicated by the PRISCUS list. An analysis based on regional claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(7):719-727. doi:10.1002/pds.3429.
130. Schuler J, Dückelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr.* 2008;120(23-24):733-741. doi:10.1007/s00508-008-1089-z.
131. Shoshi A, Hoppe T, Kormeier B, Ogultarhan V, Hofestädt R. GraphSAW: A web-based system for graphical analysis of drug interactions and side effects using pharmaceutical and molecular data. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2015;15(1):139. doi:10.1186/s12911-015-0139-5.
132. Smithburger PL, Buckley MS, Bejian S, Burenheide K, Kane-Gill SL. A critical evaluation of clinical decision support for the detection of drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(6):871-882. doi:10.1517/14740338.2011.583916.
133. Solberg LI, Hurley JS, Roberts MH, et al. Measuring patient safety in ambulatory care: potential for identifying medical group drug-drug interaction rates using claims data. *Am J Manag Care.* 2004;10(11 Pt 1):753-759.
134. Spina JR, Glassman PA, Simon B, et al. Potential safety gaps in order entry and automated drug alerts: a nationwide survey of VA physician self-reported practices with computerized order entry. *Med Care.* 2011;49(10):904-910. doi:10.1097/MLR.0b013e318222a6f5.
135. Staat & Gesellschaft - Sterbefälle - Sterbetafel 2009/11 - Statistisches Bundesamt (Destatis).  
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Sterbefaelle/Tabellen/SterbetafelDeutschland.html>. Accessed April 11, 2015.
136. Starfield B. Threads and yarns: weaving the tapestry of comorbidity. *Ann Fam Med.* 2006;4(2):101-103. doi:10.1370/afm.524.
137. Steinhagen-Thiessen E, Borchelt M. Morbidität, Medikation und Funktionalität im Alter. In: *Die Berliner Altersstudie*. Berlin: Akademie-Verlag; 1996:151-184.
138. Tatro DS. *Drug Interaction Facts 2013: The Authority on Drug Interactions*. Revised edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
139. Taylor LK, Tamblyn R. Reasons for physician non-adherence to electronic drug alerts. *Stud Health Technol Inform.* 2004;107(Pt 2):1101-1105.
140. Topinková E. Aging, disability and frailty. *Ann Nutr Metab.* 2008;52 Suppl 1:6-11. doi:10.1159/000115340.
141. Unangemessene Medikamente bei älteren Patienten: Die Beers-Liste. *AMB.* 2005;39:44.
142. Veehof L, Stewart R, Haaijer-Ruskamp F, Jong BM. The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Fam Pract.* 2000;17(3):261-267.
143. Wagner AK, Zhang F, Soumerai SB, et al. Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly: who is at greatest risk? *Arch Intern Med.* 2004;164(14):1567-1572. doi:10.1001/archinte.164.14.1567.

144. Wehling M. Klinisch-pharmakologisch wichtige, altersabhängige Veränderungen: Dimensionierung der Probleme der Pharmakotherapie im Alter. In: *PMS-Symposium: Pharmakotherapie im Alter: Anspruch und Wirklichkeit*. Vol Drug Res. 53. No. 12. Mainz: ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany); 2003:894-895. <http://www.paul-martini-stiftung.de/de/publikationen/03-03.pdf>. Accessed July 16, 2012.
145. Wehling M, Peiter A. [Drug therapy of elderly patients from the viewpoint of the clinical pharmacologist]. *Internist (Berl)*. 2003;44(8):1003-1009.
146. Wessell AM, Nietert PJ, Jenkins RG, Nemeth LS, Ornstein SM. Inappropriate medication use in the elderly: results from a quality improvement project in 99 primary care practices. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2008;6(1):21-27. doi:10.1016/j.amjopharm.2008.02.001.
147. White TJ, Arakelian A, Rho JP. Counting the costs of drug-related adverse events. *Pharmacoeconomics*. 1999;15(5):445-458.
148. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med*. 2002;162(20):2269-2276.
149. Yoon SL, Schaffer SD. Herbal, prescribed, and over-the-counter drug use in older women: prevalence of drug interactions. *Geriatr Nurs*. 2006;27(2):118-129. doi:10.1016/j.gerinurse.2006.02.014.
150. Zagermann-Muncke P. ABDA-Datenbank - Welche Interaktionen werden aufgenommen? Pharmazeutische Zeitung online: [http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=pharm4\\_01\\_2003](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=pharm4_01_2003). Published 2003. Accessed July 20, 2012.
151. Zagermann-Muncke P. Neue Interaktionsklassifikation: ABDA-Datenbank als Wegweiser im Wechselwirkungsdschungel. *Pharm Ztg*. 2009;1:26-28.
152. Zhan C, Correa-de-Araujo R, Bierman AS, et al. Suboptimal prescribing in elderly outpatients: potentially harmful drug-drug and drug-disease combinations. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(2):262-267. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53112.x.



## 7 GLOSSAR

ABDA-DB	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ursprünglich Arbeitsgemeinschaft der Berufsvertretungen Deutscher Apotheker)
AM	Arzneimittel
AM <sub>ges</sub>	Alle verordneten Arzneimittel
AM <sub>tgl</sub>	Täglich/regelmäßig eingenommene Arzneimittel
AM <sub>Bd</sub>	Arzneimittel bei Bedarf
AM <sub>rzp</sub>	rezeptpflichtige Arzneimittel
ATC-Klassifikation	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation, s.S. 20
Bewohner	Bewohner eines Seniorenheimes
BM	Berliner Modell (Besonderheit der SH-Betreiberform - angestellte Ärzte)
BMI	Body Mass Index in kg/m <sup>2</sup>
CRF	Clinical Research Form (Dokumentationsformular)
DB	Datenbank
DDI	Drug-Drug-Interaction, Interaktion zwischen zwei AM
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DS	Datensatz
GFR, eGFR	Glomeruläre Filtrationsrate, bzw. estimated GFR (hier nach Cockcroft-Gault-Formel)
GCP	Good Clinical Practice
HA	Hausarzt
HWZ	Halbwertszeit
ICH	International Conference on Harmonisation
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten, Frankfurt am Main
KI	Konfidenzintervall
n	Anzahl
NFA <sub>GFR≤50</sub>	Nierenfunktionsabhängige AM (sollte ab einer GFR<50ml/min in der Maximaldosierung reduziert werden)
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika und Antiphlogistika
OR	Odds Ratio
OTC	Over the Counter (rezeptfreie Arzneimittel)
P3-Studie	Vorliegende Studie zu Polypharmazie, PIM und pDDI
pDDI	Potentielle Arzneimittelinteraktion (Drug-Drug-Interaction)
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PIM	Potentiell inadäquate Medikation (für Senioren ab 65 Jahre)
PS	Pflegestufe
SD	Standarddeviation, Standardabweichung
Sen	Senior
SH	Seniorenwohnheim
TN	Teilnehmer

## LEBENS LAUF

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

## PUBLIKATIONEN

- Sostmann K., Brauns T., Hahn C., Höcker B., Schnabel K., Köpf, S., et, A.: CBT im Problemorientierten Lernen (POL) des Reformstudiengangs Medizin. D.G. f. Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS), 48. Jahrestagung, Münster. 2003. Poster
- Hahn C., Fix T. Gross M., Schwantes U.: ELWIS-MED – elearning knowledge transfer in medicine: online course development based on students' and teachers' requirements, represented by the interdisciplinary examination course. Association for Medical Education in Europe (AMEE), 6th Conference, Genoa. 2006. Poster
- Schrader T., Niepage S., Hahn C., "OpEN.SC - The Open European Nephrology Science Center," 21st European Congress of Pathology (ECP), 2007.
- Schrader T., Zhou Y., Hahn C., Keune D., Wetzel T., Weckend T., Schaaf T., Hanß S., The Problem of data quality in medical research science centers, 17th International Conference on Concurrency, Specification and Programming, Groß Väter See, 2008.
- Schrader T., Hahn C., Hanß S., Niepage S., Keune D., Zhou Y., Lindemann G. Schmidt D., Medizinisches Forschungsdatenmanagement im Open European Nephrology Science Center – OpEN.SC, 2008.
- Kuehn U., Hahn C., Niepage S., Zhou Y., Keune D., Hanß S., Weckend T., Schmidt G., Schrader T., The integration of whole slide images as research data in the scientific metadata repository of the Open European Nephrology Science Center, 9th European Congress on Telepathology and 3rd International Congress on Virtual Microscopy, Toledo, Spain, 2008.
- Hanß S., Schaaf T., Wetzel T., Hahn C., Schrader T., Tolxdorff T., Integration of decentralized clinical data in a data-warehouse, Methods of Information in Medicine 2009, Schattauer, Stuttgart, 2009.
- Becks T., Budyk K., Carius-Düssel C., Dehm J, Hahn C, Helms T., Lee S., Pelleter J, Schultz C, Schultz M., Innovationsarbeit im Telemonitoring zur Überwindung von Barrieren, In: Heike Jakobsen, Burkhard Schallock (Hrsg.): Innovationsstrategien jenseits traditionellen Managements - Beiträge zur Ersten Tagung des Förderschwerpunkts des BMBF, 8.-9. Oktober 2009, Berlin, Fraunhofer Verlag, Stuttgart, 2010.
- Streit B., Hanß S., Hahn C., Schrader T., Evaluation und Optimierung verschiedener Information Retrieval in OpEN.SC. 56. GMDS-Jahrestagung, 2011.
- Schrader T., Hanß S., Hahn C., Niepage S., Krüger M., Blank E., Das Problem der Bildqualität als Teil von Datenqualität - Benchmarking Bildqualität in der Strahlentherapie. 56. GMDS-Jahrestagung, 2011.
- Bruun A., Hahn C., Voight B., Schultz M., Digging Wide and Narrow: An Exploratory Study of Senior and Younger Users' Strategies for Retrieving Information from a Healthcare Portal. International Conference on Information Communication Technologies in Health. INEAG, 2012.

## **EIDESSTÄTLICHE VERSICHERUNG**

„Ich, Claudia Hahn, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Ermittlung von Prävalenzen und Prädiktoren für Polypharmazie, potentielle Arzneimittelinteraktionen (pDDI) und potentiell inadäquate Medikationen (PIM) entsprechend Beers und PRISCUS-Liste bei 288 Bewohnern ab 65 Jahren in elf Berliner Seniorenheimen‘ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **DANKSAGUNG**

Prof. Dr. med. Ulrich Schwantes, meinem Doktorvater für die Ermutigungen. Ohne ihn hätte ich keine Dissertation mehr begonnen.

Christoph Heintze und Justus Welke, meinen Kollegen des Institutes für Allgemeinmedizin, die mir immer wieder mit Rat und Tat zur Seite standen und Zeit für Diskussionen fanden.

Prof. Dr. Grandt, der mir nicht nur RpDoc® im Rahmen der Dissertation kostenlos zur Verfügung stellte, sondern auch beim Studienprotokoll wertvolle Hinweise und Anregungen einfließen ließ.

Und letztlich ganz besonders meiner Familie:

Meinen Eltern, die mich unermüdlich in allen erdenklichen Ebenen unterstützten und immer an mich glaubten.

Meinem Onkel, dem ich beim Korrekturlesen eine hypertensive Krise bescherte. Meinem Austauschschüler Zach Smith aus Colorado, der mir den größten Teil der MS-Access Datenbank programmierte.

Und natürlich meinen großartigen Söhnen, Jeronimo, Iron und Delorean, die unendlich Geduld mit mir bewiesen und mich immer wieder mit Wort und Tat motivierten.