Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten

Eine retrospektive Erhebung zur Bedeutung potentiell inadäquater Medikation (PIM) mit dem Ziel ein alltagstaugliches Tool „GERAS“ zur Minimierung des Einsatzes von PIM zu entwickeln

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
an der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften
Fachbereich Chemie – Institut für Pharmazie

der Universität Hamburg

vorgelegt von

Beate Tina Wickop

Hamburg 2014

Gutachter/in: 1. PD Dr. Claudia Langebrake

2. Prof. Dr. Elke Oetjen

Datum der Disputation: 14.11.2014

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von August 2011 bis August 2014 am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg und am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf unter der Leitung von

Frau PD Dr. Claudia Langebrake.

Ihr möchte ich besonders danken für die engagierte, harmonische und ermutigende Betreuung, die sehr viel Freude bereitet hat.

Frau Prof. Dr. Elke Oetjen danke ich herzlich für die Übernahme der Co-Betreuung und des Zweitgutachtens.

Ein besonderer Dank gilt **Herrn Dr. Michael Baehr**, dem Chefapotheker der Apotheke des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, für die Möglichkeit die Promotion durchzuführen.

Meinem Kollegen **Herrn Dr. Steffen Härterich** danke ich für die ausgezeichnete und geduldige Betreuung und Unterstützung in allen EDV-Belangen. **Herrn Christian Sommer** möchte ich für die Teilnahme bei der Bewertung der sekundären Studienziele sowie die stets angenehme Arbeitsatmosphäre im Büro danken. Allen weiteren **Kollegen, insbesondere meinen Co-Doktoranden,** danke ich für das unübertreffbar gute Arbeitsklima in der Apotheke – ein angenehmeres Arbeitsumfeld kann man sich nicht wünschen.

Frau Anne Daubmann danke ich für die Betreuung bei allen Fragen auf dem Gebiet der Statistik.

Mein abschließender Dank gilt **meinen Freunden und meiner Familie**, besonders meinen Eltern, die mich in allen meinen Vorhaben stets unterstützen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis IV

1 Einleitung 1

1.1 Demographische Entwicklung in Deutschland 2

1.2 Multimorbidität und Polymedikation im Alter 3

1.3 Veränderte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik im Alter 5

1.4 Leitliniengerechte Therapie im Alter 7

1.5 Potentiell inadäquate Medikation für Ältere (PIM) 8

1.6 Bestehende PIM-Listen ausgehend von der amerikanischen Beers-Liste 9

1.7 FORTA-Einteilung 10

1.8 PRISCUS-Liste 10

1.9 START/STOPP-Kriterien 11

1.10 Bisherige Studienlage/Untersuchungen 12

2 Fragestellung und Ziele der Studie 13

3 Material und Methoden 14

3.1 Studienentwicklung 14

3.1.1 Studiendesign und Fallzahlplanung 14

3.2 Datenbankplanung 16

3.3 Ethikkommissionsvotum 17

3.4 Studiendurchführung 17

3.5 Datenauswertung 20

3.5.1 Auswertung der primären Studienziele 20

3.5.2 Auswertung der sekundären Studienziele 21

3.6 Toolentwicklung 23

4 Ergebnisse ... 24
4.1 Studienpopulation ... 24
4.2 Ergebnisse zu den primären Studienzielen ... 28
4.2.1 Welche PIM werden wie häufig angewendet? ... 28
4.2.2 Was passiert während des stationären Aufenthaltes mit den PIM? Ist eine Zu- oder Abnahme der Anzahl der PIM von Aufnahme zu Entlassung zu beobachten? ... 37
4.2.3 Subgruppenanalysen ... 51
4.3 Ergebnisse zu den sekundären Studienzielen ... 54
4.3.1 Ist ein Zusammenhang zwischen den PIM nach FORTA, PRISCUS oder STOPP und dem Grund für die Krankenhausaufnahme bzw. der Hauptdiagnose zu vermuten? ... 54
4.3.2 Welche PIM haben schwerwiegende Auswirkungen? ... 55
4.4 Das Tool ... 58
4.4.1 Entwicklung des Tools ... 58
4.4.2 Das Tool GERAS ... 60

5 Diskussion ... 62
5.1 Studiendesign ... 62
5.2 Studienergebnisse ... 64
5.2.1 Studienpopulation ... 64
5.2.2 Primäre Studienziele ... 65
5.2.3 Sekundäre Studienziele ... 69
5.2.4 Vergleich von FORTA, PRISCUS und STOPP untereinander ... 72
5.2.5 Das Tool GERAS ... 73
5.3 Ausblick ... 78

6 Zusammenfassung ... 80

7 Summary ... 82

8 Literatur ... 84

Anhang:

Abbildungsverzeichnis 96

Tabellenverzeichnis 97

Anlage A: STOPP-Kriterien (modifiziert für die Studie) 99

Anlage B: Votum der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg 104

Anlage C: Vorkommenshäufigkeit der Hauptdiagnosen (vereinfacht) nach ICD-10-GM 2012 105

Anlage D: Übersicht über insgesamt verordnete PIM 108

Anlage E: Übersicht insgesamt verordneter PIM nach Level 3 ATC-Codes 109

Anlage F: Übersicht insgesamt verordneter PIM nach Level 4 ATC-Codes 110

Anlage G: Zusammenhang zwischen PIM und Hauptdiagnose bzw. Aufnahmegrund gemäß WHO-Schema 112

Anlage H: Hintergrundinformationen zum Tool 119

Lebenslauf 129

Veröffentlichungen 130

Auflistung der verwendeten Gefahrstoffe nach GHS 132

Eidesstattliche Versicherung und Erklärung über frühere Promotionsversuche 133

Abkürzungsverzeichnis

AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
Anz.	Anzahl
ARS	Anticholinergic Risk Scale
ASS	Acetylsalicylsäure
AT_1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1(-Antagonisten; Sartane)
ATC	Anatomisch Therapeutisch Chemisch
Aufn.	Aufnahme
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAG	Bundesarbeitsgemeinschaft geriatrischer Einrichtungen
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DBI	Drug Burden Index
DDD	Defined Daily Doses
DGG	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
Entl.	Entlassung
FORTA	Fit fOR The Aged (Bewertungssystem, welches Arzneimittel von A - D einteilt)
(G-)DRG	(German) Diagnosis Related Groups
GERAS	GERiatrische ArzneimitteltherapieSicherheit (Das UKE-PIM-Tool)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GHS	Globally Harmonized System (Global harmonisiertes System)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HD	Hauptdiagnose
ICD-10-GM 2012	Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, German Modification Version 2012
i.v.	intravenös
MAI	Medication Appropriateness Index
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
n.s.	nicht signifikant
NSAR	Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika (engl. NSAID)
NW	Nebenwirkung
Pat.	Patient

PIM	Potentiell Inadäquate Medikation
PK	Pharmakokinetisch
PPA	Punktprävalenzanalyse
PPI	Protonenpumpenhemmer
PRISCUS	Lateinisch: altehrwürdig (für den deutschen Raum gültige PIM-Liste)
QS	Qualitätssicherung
SAS	Statistical Analysis System
START	Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment
Stat.	Stationär
STOPP	Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions (Bewertungskriterien für potentiell inadäquate Verordnung)
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	Unerwünschtes Ereignis
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Verord.	Verordnungen
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WS	Wirkstoff
ZNA	Zentrale Notaufnahme

Anmerkung: Zur Vereinfachung der Lesbarkeit werden in der vorliegenden Arbeit nur männliche Endungen verwendet. Dies schließt in jedem Fall die weibliche Form mit ein.

1 Einleitung

„Es ist schön, dass wir immer älter werden … Aber älter zu werden ist nicht immer schön."

www.priscus.net

Altern ist charakterisiert durch Veränderungen der physiologischen Organfunktionen und regulatorischer Prozesse. Dabei ist Altern ein sehr individueller Prozess und die Gruppe der älteren Patienten dadurch sehr heterogen [1]. Man findet über 70-jährige Patienten, die keinerlei funktionelle Defizite aufweisen und auch nicht an mehreren chronischen Erkrankungen leiden, neben multimorbiden gleichaltrigen Patienten, die ihre Selbsthilfefähigkeit bereits weitgehend verloren haben [2]. Gemäß den Funktionseinschränkungen, Kompensationsmöglichkeiten und Begleiterkrankungen können Patienten in der Geriatrie stark vereinfacht in drei Kategorien eingeteilt werden: „go-go's", „slow-go's" und „no-go's" – die jungen, fitten, unabhängig lebenden und nur kalendarisch alten Senioren, die hilfsbedürftigen Senioren mit leichten Beeinträchtigungen und die pflegebedürftigen Senioren mit schweren Beeinträchtigungen [3].

Ein weiteres Kriterium zur differenzierten Betrachtung älterer Menschen ist das Frailty-Syndrom (englisch für Gebrechlichkeit). Es wurde 2001 von *Fried et al.* beschrieben [4]. Durch Frailty wird eine vulnerable Subpopulation, die mindestens drei der Kriterien Gewichtsabnahme, frühzeitige Erschöpfbarkeit, verminderte Muskelkraft, verringerte Ganggeschwindigkeit und verringerte körperliche Aktivität erfüllt, beschrieben. Diese Subgruppe gilt als besonders sturzgefährdet und hat ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW).

Als geriatrische Patienten werden ältere Menschen bezeichnet, die in der Regel an mehreren, meist chronischen Krankheiten leiden, die sich wechselseitig beeinflussen und die Selbstständigkeit bedrohen [5]. Nach der gemeinsamen Definition von der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG) und der Bundesarbeitsgemeinschaft geriatrischer Einrichtungen (BAG) sind geriatrische Patienten definiert durch die geriatrietypische Multimorbidität und höheres Lebensalter (70 Jahre oder älter) oder durch ein Alter von ≥ 80 Jahren und alterstypisch erhöhte Vulnerabilität (Frailty) [6].

Der Begriff Geriatrie selbst wurde 1909 von Ignatz Leo Nascher aus den griechischen Wörtern „*iatros*" (Arzt, Heiler) und „*geros*" (alter Mann) in Analogie zur Pädiatrie geprägt [7].

1.1 Demographische Entwicklung in Deutschland

In Deutschland vollzieht sich ein bedeutender demographischer Wandel. Die Bevölkerung nimmt seit dem Jahr 2003 ab und der Altersaufbau der Bevölkerung verschiebt sich. Nach den Modellberechnungen des Statistischen Bundesamtes wird die Bevölkerung von 80,8 Millionen Einwohnern Ende 2013 bis 2060 auf 65 bis 70 Millionen Menschen zurückgehen. Während die Gesamtbevölkerung abnimmt, nimmt der Anteil älterer Menschen zu und wird bereits in den kommenden beiden Jahrzehnten deutlich ansteigen. Im Jahr 2030 werden die 65-Jährigen und Älteren bereits etwa 29 % der Bevölkerung ausmachen [8]. Im Jahr 2060 wird bereits jeder Dritte (34 %) mindestens 65 Jahre alt sein und es werden doppelt so viele 70-Jährige leben, wie Kinder geboren werden. Insbesondere die Zahl der Hochbetagten wird steigen: Es ist damit zu rechnen, dass in fünfzig Jahren etwa 14 % der Bevölkerung 80 Jahre oder älter sein wird [9].

Die Alterung der Bevölkerung hat zwei Ursachen: geringe Geburtenzahlen und eine Steigerung der Lebenserwartung um knapp drei Monate pro Jahr.

Langfristig wird die immer weiter aufgehende Schere zwischen der Zahl der Neugeborenen und der Verstorbenen nicht durch Zuwanderung zu schließen sein, dazu wären weit höhere Zuwanderungsüberschüsse nötig als dies in der Vergangenheit der Fall war [10].

Besonders deutlich veranschaulichen den Altersaufbau die sogenannten „Bevölkerungspyramiden“ (siehe Abbildung 1-1).

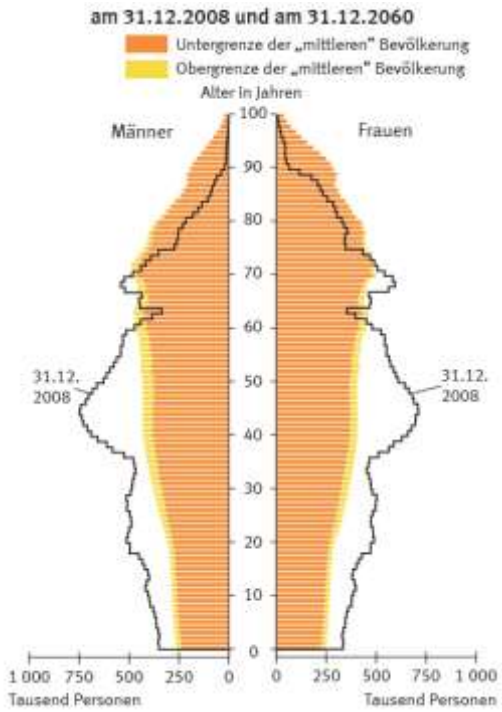


Abbildung 1-1: Altersaufbau der Bevölkerung in Deutschland (aus: Bevölkerung Deutschlands bis 2060, Statistisches Bundesamt 2009 [9])

Immer mehr Menschen erreichen bei stetig besserer geistiger und körperlicher Leistungsfähigkeit ein hohes Alter. Die gewonnenen Lebensjahre gehen jedoch nicht nur mit gesunden Lebensphasen einher. Bei einem wachsenden Anteil älterer und hochbetagter Menschen wird das Gesundheitssystem durch den zunehmenden Bedarf an Gesundheitsleistungen künftig mit steigenden Ausgaben konfrontiert. Ursächlich für den Ausgabenanstieg in der Gesundheitsversorgung ist der zunehmende Bedarf an Gesundheitsleistungen, gerade auch bei Älteren. Hinzu kommt der medizinisch-technische Fortschritt, der ebenfalls steigende Ausgaben mit sich bringen wird [8].

Patienten ab einem Alter von 65 Jahren sind die bedeutendste Zielgruppe der Pharmakotherapie: Im Jahr 2011 entfielen laut Arzneimittelverordnungsreport 2012 44 % des gesamten Arzneimittelumsatzes der gesetzlich Krankenversicherten ((GKV)-Arzneimittelumsatz) auf Versicherte ab 65 Jahren, die bisher lediglich 22 % der Bevölkerung ausmachen [11].

1.2 Multimorbidität und Polymedikation im Alter

Dass ein so großer Teil der Arzneimittel für ältere Patienten rezeptiert wird, hat einen Grund: Multimorbidität stellt ein typisches Charakteristikum vieler älterer Patienten dar. Im Alter vorliegende Krankheiten sind zudem oft chronisch und irreversibel. Sie bestehen nicht unabhängig voneinander – vielmehr greifen Krankheitsfolgen, damit verbundene Funktionseinschränkungen und erforderliche Arzneimitteltherapien in komplexer Weise ineinander. Es kommt zu einer durch Multimorbidität bedingten Polymedikation [12].

Zimmermann et al. [13] konnten mit im Rahmen der AgeCoDe-Studie (German Study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients) erhobenen Daten zeigen, dass sich die Zahl der Arzneistoffe pro Patient in vier Jahren fast verdoppelt. Die mittlere Einnahme rezeptpflichtiger Arzneistoffe erhöhte sich von durchschnittlich 3,4 auf 4,8 pro Patient. Anfänglich nahmen 95,0 % der Patienten mindestens ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel, nach 4,5 Jahren stieg der Anteil auf 97,7 %. Der Anteil derjenigen, die zur Baseline fünf und mehr Arzneimittel einnahmen, stieg von 26,1 % der Population auf 47,8 %. In der Studie wurden Hausarztpatienten im Alter von 75 bis 89 Jahren detailliert im Abstand von 18 Monaten nach Arzneimitteln befragt, die sie regelmäßig oder bei Bedarf einnehmen. Wesentliche Ursache für die Zunahme der Medikation war die steigende Zahl der Diagnosen [14].

Qato et al. [15] konnten mit Daten des National Social life, Health and Aging Project (NSHAP) in einer Studie an 3005 ambulanten Patienten zwischen 57 und 85 Jahren zeigen, dass in den USA 81 % der Patienten mindestens ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel einnahmen. 29 % nahmen mindestens fünf verschiedene Arzneimittel gleichzeitig ein, bei den 75- bis 85-Jährigen waren es sogar 37,1 % der Männer und 36 % der Frauen.

Es existiert kein anerkannter Grenzwert, ab wann eine Polymedikation bedenklich wird, meist wird aber eine Verordnung von fünf und mehr Wirkstoffen gleichzeitig für problematisch erachtet [16]. In einem Review der Literatur von Studien zwischen 1986 und 2007 fanden *Hajjar et* al. [17], dass Polymedikation bei älteren Patienten einen Risikofaktor für Morbidität und Mortalität darstellt. Die negativen Auswirkungen von Polymedikation konnten kürzlich in einem weiteren Review von Studien zwischen 1986 und 2013 bestätigt werden [18].

Durch Interaktionen oder Fehlanwendungen steigen die Risiken für unerwünschte Effekte exponentiell [19]. Somit stellt die Polymedikation erhöhte Anforderungen an Ärzte, Apotheker und Patienten. Eine aufgrund der Erkrankungen des Patienten notwendige Polymedikation ist von einer unerwünschten Polymedikation zu unterscheiden. Letztere hat vielfältige Ursachen, unter anderem unkoordinierte Therapie verschiedener Behandler, Selbstmedikation, unnötiges Weiterführen von Akutbehandlungen und nichterkannte Verordnungskaskaden (siehe Abbildung 1-2). Hier finden sich Ansatzpunkte für eine Reduktion der Zahl der Arzneimittel [20].

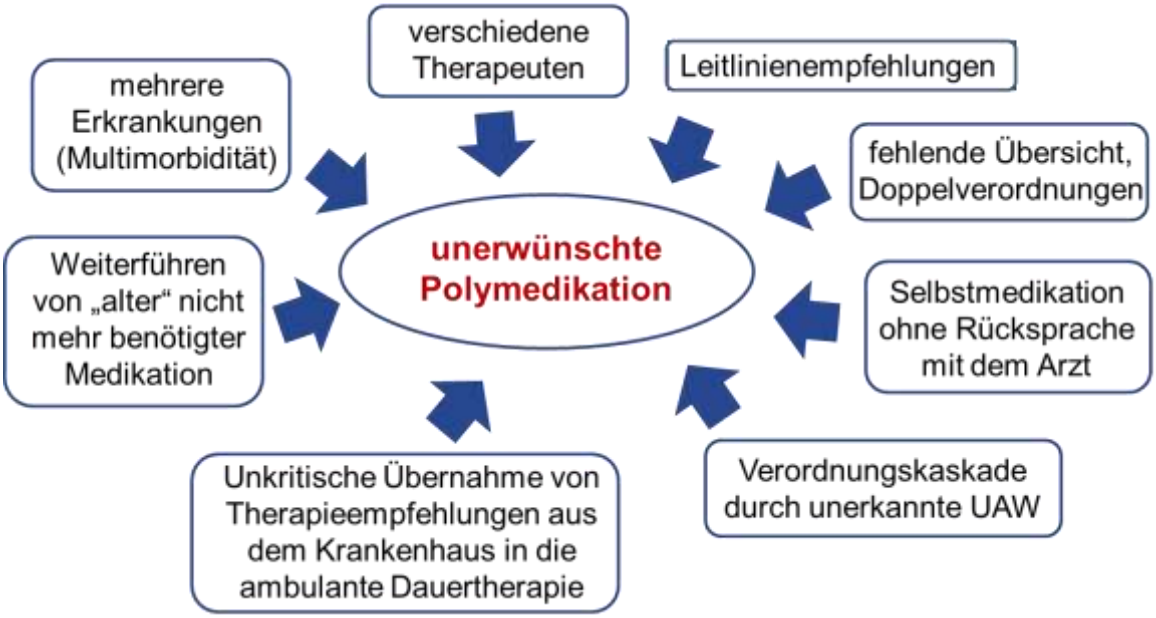


Abbildung 1-2: Mögliche Risikofaktoren für eine unerwünschte Polymedikation

Dennoch gilt trotz der möglichen Gefahren einer Polymedikation gemäß einer Studie von *Payne et al.* [21]: Solange für jedes Arzneimittel eine Indikation vorliegt, schadet es dem Patienten nicht, sondern hilft ihm. So konnten sie in einer Studie an 180.000 Patienten zeigen, dass bei Patienten mit mehreren Erkrankungen Polymedikation nicht per se häufiger zu Klinikeinweisungen als „keine Therapie“ führte. Andererseits konnten *Budnitz et al.* [22] zeigen, dass das Risiko für stationäre Notfalleinweisungen durch UAW mit dem Alter der Patienten und der Zahl der Arzneimittel, die sie einnehmen, steigt. Sie sehen Potential, durch eine Verbesserung der antithrombotischen und antidiabetischen Therapie die Notfalleinwei-

sungen aufgrund von UAW zu reduzieren. Die Bewertung und Optimierung von Arzneimitteltherapien ist folglich von zentraler Bedeutung für die Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten.

1.3 Veränderte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik im Alter

Altern ist ein sehr individueller Prozess und die Gruppe der älteren Patienten dadurch sehr heterogen [1]. Alt ist also nicht gleich alt. Dennoch kommt es mit dem Altern zu pharmakokinetischen (PK) Veränderungen, wenngleich diese immer individuell in unterschiedlichem Ausmaß stattfinden. Typische pharmakokinetische Veränderungen des Organismus bezüglich Absorption, Distribution, Metabolismus und Elimination von Arzneistoffen sind in Tabelle 1-1 dargestellt.

PK-Prozess	Physiologische Veränderungen	PK-Veränderungen und therapeutische Auswirkung
A: Absorption	• erhöhter Magen-pH durch verringerte Produktion von Salzsäure • Reduktion der Magen-Darm-Motilität • verzögerte Magenentleerung	• langsamere Absorption • Reduktion aktiver Transportprozesse • Ausmaß der Absorption annähernd unverändert
D: Distribution	• Veränderung der Körperzusammensetzung: Abnahme des Körperwasseranteils und Zunahme des Körperfettanteils • nachlassende Albuminproduktion der Leber	• Akkumulation von lipophilen Wirkstoffen: (oft) verlängerte Halbwertszeit und erhöhte Gefahr von UAW, eventuell verzögerter Wirkeintritt • Verstärkte Wirksamkeit hydrophiler Substanzen durch Abnahme des Anteils wässriger Kompartimente
M: Metabolismus	• reduziertes Herzminutenvolumen • verminderte Leberdurchblutung • verminderte Wirksamkeit der mikrosomalen Leberenzyme • reduzierter First-Pass-Metabolismus bei geringerer Lebermasse	• Reduktion der hepatischen Metabolisierung bei „high extraction drugs“; vor allem Phase-I-Reaktionen sind reduziert • Akkumulation hepatisch eliminierter Wirkstoffe: erhöhte Gefahr für UAW
E: Exkretion	• fortschreitende Einschränkung der Nierenfunktion • verminderte Herzleistung, dadurch Minderdurchblutung der Niere • Reduktion von Anzahl und Größe der Nephrone	• Akkumulation renal eliminierter Wirkstoffe: erhöhte Gefahr für UAW

Tabelle 1-1: Altersbedingte Einflüsse auf pharmakokinetische (PK) Eigenschaften von Arzneimitteln und therapeutische Auswirkungen (gemäß [16,23])

Besonders bedeutsam ist, dass die Nierenfunktion bei den meisten hochbetagten Patienten sowohl auf glomerulärem als auch tubulärem Niveau eingeschränkt ist. Dies verursacht eine verminderte renale Eliminationsleistung. Die Nierenfunktion kann in Form der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ohne aufwändige Parameter beispielsweise durch die MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) von *Levey et al.* [24] abgeschätzt werden. Auch mit der Cockcroft-Gault-Formel [25] lässt sich die Nierenfunktion abschätzen. Die Formel von *Cockcroft* war lange Zeit die am häufigsten verwendete Formel zum Abschätzen der GFR und findet sich auch heute noch in den Verordnungsinformationen wie beispielsweise den Fachinformationen [26]. Es ist zu beachten, dass sowohl die MDRD-Formel als auch die Cockcroft-Gault die Nierenfunktion überschätzen. Insbesondere bei älteren stationären Patienten besteht deswegen ein Risiko der Überdosierung von Arzneimitteln [27]. Etwas genauer bezüglich der GFR-Schätzung insbesondere im Grenzbereich von gesunder Nierenfunktion und beginnender Niereninsuffizienz erwies sich die Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Formel [28], diese wurde 2009 veröffentlicht und 2012 überarbeitet.

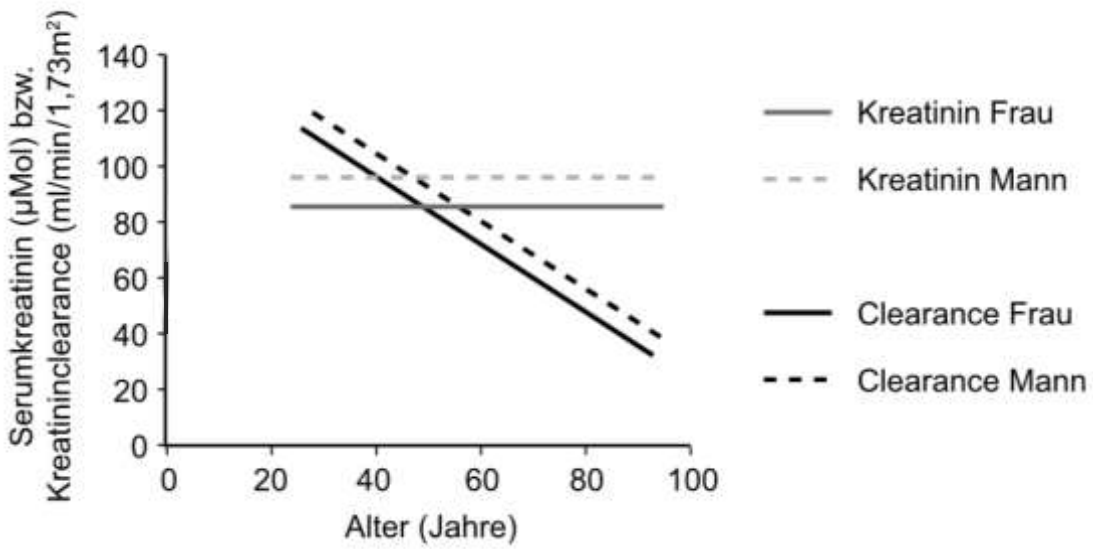


Abbildung 1-3: Schematischer Verlauf von Serumkreatinin und Kreatininclearance bei Frau und Mann in Abhängigkeit vom Lebensalter (modifiziert nach [2])

Es ist wichtig, die Kreatininclearance bei älteren Patienten zu berechnen, da das Serumkreatinin häufig noch normwertig ist, auch wenn die Nierenfunktion schon eingeschränkt ist. Im Alter ist die Kreatininproduktion in der Skelettmuskulatur bedingt durch die Sarkopenie reduziert, wodurch die ebenfalls reduzierte Nierenfunktion scheinbar ausgeglichen wird (siehe Abbildung 1-3). Ein als „normal“ angesehenes Serumkreatinin von 1,0 mg/dl kann so bei älteren Patienten schon durchaus eine relevante Einschränkung der Nierenfunktion bedeuten, welche eine Dosisreduktion von primär renal eliminierten Arzneistoffen notwendig machen kann [16].

Während die Pharmakokinetik die Gesamtheit der Prozesse beschreibt, denen ein Wirkstoff im Körper unterliegt, stellt die Pharmakodynamik die klinischen Effekte eines Arzneistoffs dar. Viele Arzneistoffe wirken über Rezeptoren. Die Empfindlichkeit der Rezeptoren für Arzneistoffwirkungen kann im Alter zu- oder abnehmen. So kommt es mit zunehmendem Alter häufig zu einem Nachlassen der Wirksamkeit von β-Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten. Eine Bedeutung für die klinische Praxis konnte allerdings bisher z.B. in Bezug auf eine Betablockertherapie nicht nachgewiesen werden [16,29].

Größere klinische Relevanz hat die im Alter verstärkte Sensitivität gegenüber zentralnervös wirksamen Substanzen. So tritt eine Sedierung mit beispielsweise Diazepam schon bei niedrigeren Dosierungen und bei niedrigeren Plasmakonzentrationen als beim jungen Menschen auf. Der genaue Mechanismus, der für diese erhöhte Sensitivität gegenüber Benzodiazepinen im Alter verantwortlich ist, konnte jedoch noch nicht nachgewiesen werden [1]. Auch paradoxe Reaktionen wie beispielsweise eine Erregung durch Benzodiazepine können auftreten. Zudem sind gestörte Kompensationsmechanismen zu beachten, die z.B. eine orthostatische Dysregulation durch Antihypertensiva oder eine Dehydratation durch Diuretika begünstigen.

Aus diesen Fakten leitet sich die grundsätzliche Empfehlung zur Pharmakotherapie im Alter ab: „Start low, go slow“. Es sollte stets mit einer niedrigen Einstiegsdosis begonnen und dann nach langsamen Herantasten meist doch im Verlauf die volle Enddosis gegeben werden, sofern sie toleriert wird [16].

1.4 Leitliniengerechte Therapie im Alter

1996 formulierten *Sackett et al.* [30]: „Evidenzbasierte Medizin zu praktizieren bedeutet, die individuelle klinische Erfahrung mit den besten zur Verfügung stehenden externen Nachweisen aus der systematischen Forschung zu verbinden.“ Dies bedeutet, dass eine auf Leitlinien basierende Therapie anzustreben ist, welche bei älteren, multimorbiden Patienten jedoch nur schwer umsetzbar und auch teilweise kritisch zu sehen ist. Es gibt bisher kaum Leitlinien für ältere Patienten, unter anderem da Patienten ab 65 Jahre aus klinischen Studien aufgrund der Multimorbiditätsproblematik häufig ausgeschlossen werden, obwohl sie die Hauptanwendergruppe von Arzneistoffen sind. Eine individuelle Anpassung und Priorisierung scheint aufgrund der Evidenzlücke unumgänglich. Wenn man die Leitlinien strikt befolgte, würden ältere multimorbide Patienten eine Vielzahl an Arzneimitteln erhalten, die teilweise auch miteinander interagieren könnten [16,31].

2013 wurde die Hausärztliche Leitlinie „Multimedikation“ von der Leitliniengruppe Hessen veröffentlicht [20]. Sie bietet eine Hilfestellung dafür, was zu beachten ist, wenn Patienten multimorbide sind und mehrere Arzneimittel gleichzeitig einnehmen. Durch die Umsetzung der Empfehlungen sollen die bei Polymedikation auftretenden Probleme einer Über-, Unter- und Fehlversorgung erkannt, vermieden bzw. korrigiert werden. Dazu können z.B. eine Priorisierung der einzelnen Arzneistoffe und der Medication Appropriateness Index (MAI) [32] hilfreich sein. Der MAI umfasst zehn Fragen, die zu jedem Arzneimittel jeweils neu überdacht werden sollen:

1. Gibt es eine Indikation für das Arzneimittel?
2. Ist das Arzneimittel wirksam für die verordnete Indikation?
3. Stimmt die Dosierung?
4. Sind die Einnahmevorschriften korrekt?
   (Applikationsmodus, Einnahmefrequenz, Einnahmezeit, Relation zu den Mahlzeiten)
5. Gibt es klinisch relevante Interaktionen mit anderen Arzneimitteln?
6. Gibt es klinisch relevante Interaktionen mit anderen Krankheiten/Zuständen?
7. Sind die Anwendungsvorschriften für den Patienten praktikabel?
8. Wurden unnötige Doppelverordnungen vermieden?
9. Ist die Dauer der medikamentösen Therapie (seit wann verordnet) adäquat?
10. Wurde die kostengünstigste Alternative vergleichbarer Präparate ausgewählt?

Der Bewertung der Medikation sollte stets eine vollständige Arzneimittelanamnese vorausgehen. *De Winter et al.* konnten in einer großen prospektiven Studie zeigen, dass die Arzneimittelanamnese in der Notaufnahme häufig unvollständig ist [33]. Ein strukturiertes und standardisiertes Vorgehen im Sinne der „Medication Reconciliation“ wäre hilfreich, um die Güte der Arzneimittelanamnese zu verbessern. „Medication Reconciliation“ bezeichnet die systematische Kontrolle der Arzneimittelverordnung, bei der die bestehende Medikation des Patienten mit der im Rahmen der Behandlung verordneten Medikation abgeglichen und Abweichungen in Rücksprache mit dem Verordner geklärt werden.

1.5 Potentiell inadäquate Medikation für Ältere (PIM)

Als potentiell inadäquate Medikation (PIM) für Ältere gelten Arzneimittel bei deren Anwendung ein hohes Risiko für UAW besteht und für die es gleichzeitig eine sicherere Alternative gibt. Auch Arzneimittel mit einem schlechten Nutzen-Risiko-Verhältnis, unsicheren therapeutischen Effekten bzw. einem Überwiegen der UAW gegenüber dem klinischen Benefit gelten als PIM. Außerdem können Arzneimittel bei bestimmten Erkrankungen sowie in bestimmten Dosierungen im Alter potentiell inadäquat sein [34–36].

Der Terminus „potentiell“ wird gebraucht, da es bedingt durch den bereits erwähnten häufigen Ausschluss aus Studien nur wenig Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien für die Einstufung der Arzneimittel als inadäquate Medikation gibt. So werden PIM häufig aufgrund epidemiologischer Studien, pharmakologischer Überlegungen sowie klinischer Erfahrung eingestuft [37]. Zudem können PIM bei bestimmten Patienten und in bestimmten Situationen auch adäquat sein.

1.6 Bestehende PIM-Listen ausgehend von der amerikanischen Beers-Liste

1991 erstellte der amerikanische Geriater Mark Beers die viel zitierte Beers-Liste, eine Negativliste, mithilfe derer Arzneimittel identifiziert werden können, welche im Alter nicht angewendet werden sollten [38,39].
In den folgenden Jahren wurden auch in Kanada, Frankreich und Norwegen Bemühungen unternommen, innerhalb der dort verfügbaren Arzneistoffe potentiell inadäquate zu identifizieren (siehe Tabelle 1-2).

Autor	Land	Jahr
Beers et al. [38]	USA	1991
McLeod et al. [40]	Kanada	1997
Fick et al. [39]	USA	2003 (Update Beers-Liste)
Laroche et al. [41]	Frankreich	2007
Rognstad et al. [42]	Norwegen	2009
American Geriatrics Society [43]	USA	2012 (2. Update Beers-Liste)

Tabelle 1-2: Übersicht über internationale Listen potentiell inadäquater Medikation

Diese internationalen Medikationsempfehlungen für multimorbide, ältere Patienten sind allerdings, bedingt durch unterschiedliche Marktgegebenheiten und Verordnungspraktiken, lediglich begrenzt auf Deutschland übertragbar [35].
Mit der FORTA-Einteilung, der PRISCUS-Liste und den STOPP-Kriterien stehen jedoch auch für den deutschen, sowie allgemein für den europäischen Raum, drei Kriterien-Kataloge zum Bewerten von PIM zur Verfügung, die verschiedene Entstehungsgeschichten und Schwerpunkte haben. Diese Kriterien-Kataloge wurden für die vorliegende Studie zur Identifikation von PIM festgelegt und werden im Folgenden näher erläutert.

1.7 FORTA-Einteilung

Die FORTA-Einteilung (fit for the aged) ist ein von *Wehling et al.* [16] 2011 veröffentlichtes Bewertungssystem, welches die Arzneimittel in vier Gruppen von A bis D einteilt.

Kategorie A (A-bsolutely): Arzneimittel schon geprüft an älteren Patienten in größeren Studien, Nutzenbewertung eindeutig positiv.
Kategorie B (B-eneficial): Wirksamkeit bei älteren Patienten nachgewiesen, aber Einschränkungen bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit.
Kategorie C (C-areful): ungünstige Nutzen-Risiko-Relation für ältere Patienten. Erfordern genaue Beobachtung von Wirkungen und Nebenwirkungen, sind nur ausnahmsweise erfolgreich. Bei > 3 Arzneimitteln gleichzeitig als erste weglassen, Alternativen suchen.
Kategorie D (D-on't): Diese Arzneimittel sollten fast immer vermieden werden, Alternativen finden.

Die Grundidee von FORTA ist die kritische Suche nach vorhandener Evidenz als Begründung für eine medikamentöse Behandlung. Die Gruppeneinteilung der Arzneistoffe hinsichtlich ihrer Alterstauglichkeit erfolgt anhand der verfügbaren Evidenz und von Expertenmeinungen (bei fehlender Evidenz). Ein wichtiger weiterer Bestandteil ist die Verbindung von Erkrankungen und geeigneter Pharmakotherapie. Damit erweitert FORTA das Konzept der alleinigen Verwendung von Negativlisten und ermöglicht auch die Aufdeckung von Über- und Untertherapie. FORTA bewertet zurzeit die zugelassene Medikation für die Krankheitsbilder arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Vorhofflimmern, obstruktive Lungenerkrankungen, Osteoporose, Diabetes mellitus, Demenz, Morbus Parkinson, Depression, Schlafstörungen und chronische Schmerzen [16,44].

Die 190 Items umfassende FORTA-Liste wurde 2013 in einem zweistufigen Delphi-Prozess durch 20 Experten für geriatrische Pharmakotherapie (17 Geriater und drei geriatrische Psychiater) mit der Delphi-Methode validiert [45]. Seit Anfang 2014 ist die validierte FORTA-Liste auch auf der Website der Universität Heidelberg frei zugänglich [46].

1.8 PRISCUS-Liste

Die PRISCUS-Liste (lateinisch: priscus, zu Deutsch: altehrwürdig) wurde 2010 von *Holt et al.* [35] veröffentlicht und ist eine speziell für den deutschen Raum gültige Liste. Sie stuft 83 Arzneistoffe – teilweise dosisabhängig – als PIM ein, benennt Therapiealternativen und beinhaltet Empfehlungen bzw. Monitoringhinweise für den Fall des medizinisch alternativlosen Einsatzes von PIM. Die 83 Arzneistoffe entstammen 18 verschiedenen Arzneistoffklassen aus einem breiten Spektrum an Indikationsgebieten.

Die PRISCUS-Liste wurde in den folgenden vier Schritten entwickelt:

1) Qualitative Analyse einer Auswahl internationaler PIM-Listen für ältere Menschen
2) Literaturrecherche zu bereits bekannten altersspezifischen Medikationsempfehlungen und arzneimittelbezogenen Problemen für häufig genutzte Arzneimittel im Alter
3) Erstellung einer vorläufigen, an den deutschen Arzneimittelmarkt angepassten Liste potentiell inadäquater Arzneimittel für ältere Menschen mit 131 Arzneistoffen aus 24 verschiedenen Arzneistoffklassen
4) Erstellung der finalen PRISCUS-Liste mittels Expertenbefragung
   Dazu wurde in einer modifizierten Delphi-Methode, die zwei Befragungsrunden umfasste, die Bewertung durch die Experten anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala vorgenommen.

Die PRISCUS-Liste beruht also auf Expertenkonsens von 25 (in der ersten Befragungsrunde) bzw. 26 (in der zweiten Befragungsrunde) Experten aus acht verschiedenen Fachrichtungen (Geriatrie, Klinische Pharmakologie, Allgemeinmedizin, Innere Medizin, Schmerztherapie, Neurologie und Psychiatrie sowie Pharmazie), die nach zwei Befragungsrunden 83 Arzneistoffe als potentiell inadäquat einstuften; weitere 47 Arzneistoffe konnten nicht eindeutig eingestuft werden.

1.9 START/STOPP-Kriterien

Die STOPP-Kriterien (Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions) wurden 2007 von *Gallagher und O'Mahony* [36] veröffentlicht. STOPP beinhaltet 65 klinisch signifikante Kriterien für potentiell inadäquate Verordnung, wobei jedem Kriterium eine genaue Begründung folgt. Es kann in Zusammenhang mit START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) genutzt werden. START besteht aus 22 evidenzbasierten Verordnungsindikatoren für Krankheiten, die im Alter häufig sind.

STOPP wurde durch 18 Experten für geriatrische Pharmakotherapie aus verschiedenen Fachrichtungen (neun Geriater, drei klinische Pharmakologen, drei klinische Pharmazeuten, zwei Allgemeinärzte und ein erfahrener Psychiater) mit der Delphi-Methode validiert. In einem zweistufigen Prozess wurden 65 von 68 Kriterien mit großer Übereinstimmung als STOPP-Kriterien festgelegt.

Die STOPP-Kriterien sind nach physiologischen Systemen geordnet und gehen neben Arzneimittelinteraktionen auch auf Interaktionen von Arzneimitteln und Komorbiditäten ein. Sie sind also diagnoseabhängig. Auch Doppelverordnungen werden negativ bewertet.

STOPP wurde in Irland entwickelt und validiert und eignet sich für den europäischen Arzneimittelmarkt [36,47–49].

1.10 Bisherige Studienlage/Untersuchungen

In bisherigen Studien, in denen nach den Kriterien-Katalogen FORTA, PRISCUS oder STOPP die Bedeutung von PIM untersucht wurde, wurden diese meistens einzeln an einem Patientenkollektiv angewendet: Mit Hilfe der PRISCUS-Liste wurden bereits Analysen von Versichertendaten bezüglich der Häufigkeit von PIM-Verordnungen in Deutschland vorgenommen, beispielsweise von *Amann et al.* [50]. *Gallagher et al.* konnten zeigen, dass unerwünschte Polymedikation, der Einsatz falscher Dosierungen und mögliche Wechselwirkungen durch den Einsatz von STOPP reduziert werden können und die Verordnungspraxis folglich verbessert werden kann [51]. *Frohnhofen et al.* konnten in einer unkontrollierten Pilotstudie zeigen, dass durch den Einsatz von FORTA die Qualität der Pharmakotherapie und ihrer Änderungen im Verlauf eines Aufenthaltes in einer geriatrischen Klinik plausibel beschrieben werden [44].

Nur in wenigen Studien wurden bisher die verschiedenen Kriterien-Kataloge vergleichend angewandt. Einige Studien vergleichen die Beers-Liste und die STOPP-Kriterien. In den in Europa durchgeführten Studien erwiesen sich die STOPP-Kriterien gegenüber der Beers-Liste bezüglich PIM-Detektion als überlegen [47,52–54]. *Siebert et al.* untersuchten die Praktikabilität der PRISCUS-Liste im Vergleich zu der Beers-Liste und den START/STOPP-Kriterien im klinischen Alltag an einer Klinik für Geriatrische Rehabilitation [49].

Ein Zusammenhang zwischen PIM und der Hauptdiagnose, also dem Grund für die Krankenhausaufnahme, wurde bisher von *Gallagher et al.* [47] mit den STOPP-Kriterien und der Beers-Liste untersucht. STOPP-PIM trugen hier zu mehr Aufnahmen bei, als Beers-PIM. *Dalleur et al.* [55] fanden in ihrer Untersuchung mit den START/STOPP-Kriterien einen Zusammenhang von PIM zu Krankenhausaufnahme in 27 % der Fälle. *Price et al.* führten eine Untersuchung mit der Beers-Liste durch und konnten zeigen, dass der Einsatz von PIM das Risiko für ungeplante stationäre Aufnahmen erhöht [56]. Eine Untersuchung des Zusammenhanges zwischen PIM und unerwünschten Ereignissen wurde von *Dormann et al.* mit PRISCUS [57] und von *McMahon et al.* [53] sowie *Hamilton et al.* [54] mit der Beers-Liste und STOPP durchgeführt. *Tosato et al.* führte eine Untersuchung mit STOPP und dem Update der Beers-Kriterien 2012 durch [58]. Für FORTA sind bisher keine Studien veröffentlicht, die einen solchen Zusammenhang untersuchen.

Bisher gibt es noch keine Untersuchung, in der FORTA, PRISCUS und STOPP im stationären Bereich an einem Universitätsklinikum in Deutschland vergleichend angewendet wurden. Auch der Zusammenhang von PIM nach FORTA, PRISCUS und STOPP und dem Grund für die Krankenhausaufnahme wurde in einem solchen Setting noch nicht untersucht.

2 Fragestellung und Ziele der Studie

In diesem Forschungsvorhaben soll die Medikation von Patienten, die im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) stationär behandelt werden, bei Aufnahme und bei Entlassung sowie während des stationären Aufenthaltes anhand von FORTA-Einteilung, PRISCUS-Liste sowie den STOPP-Kriterien bewertet werden.

Teil 1: Ermittlung von primären und sekundären Studienzielen

Primäre Studienziele:

- Welche PIM werden wie häufig angewendet?
- Was passiert während des stationären Aufenthaltes mit den PIM?
  Ist eine Zu- oder Abnahme der Anzahl der PIM von Aufnahme zu Entlassung zu beobachten?

Sekundäre Studienziele:

- Ist ein Zusammenhang zwischen den PIM nach FORTA, PRISCUS oder STOPP und dem Grund für die Krankenhausaufnahme bzw. der Hauptdiagnose zu vermuten?
- Welche PIM haben schwerwiegende Auswirkungen?

Teil 2: Entwicklung eines alltagstauglichen Tools zur Reduzierung von PIM am UKE

Anhand von Erkenntnissen aus der Studie soll ein übersichtliches Medikations-Tool entwickelt werden.
Dieses Tool soll ein praxisbezogenes, für den klinischen Alltag brauchbares Instrument sein, mit dem der Einsatz von PIM während des stationären Aufenthaltes am UKE minimiert und so die Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten erhöht werden kann.

3 Material und Methoden

3.1 Studienentwicklung

Nach Abschluss einer ausführlichen Literaturrecherche wurden die Messinstrumente bzw. Bewertungskataloge und primäre sowie sekundäre Studienziele für die vorliegende Studie festgelegt.

Der Literaturrecherche und weitergehenden Überlegungen folgend wurden die FORTA-Einteilung, die PRISCUS-Liste und die STOPP-Kriterien als für den deutschen Arzneimittelmarkt geeignete Kataloge zur Identifikation von PIM ausgewählt (siehe Einleitung, Kapitel 1). Für die vorliegende Studie wurden einige Anpassungen an den STOPP-Kriterien vorgenommen. So wurde beispielsweise Warfarin dem in Deutschland üblicherweise eingesetztem Phenprocoumon gleichgesetzt (siehe Anlage A).

Die Bewertungskataloge und die Studienziele sowie die Durchführung und Auswertung der Studie wurden in einem Studienprotokoll festgehalten.

3.1.1 Studiendesign und Fallzahlplanung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv in Form von Punktprävalenzanalysen. Um einen möglichen Bias (Verzerrung) durch saisonale Effekte zu minimieren, wurde ein Design aus mehreren Punktprävalenzanalysen gewählt, die über das Jahr verteilt wurden. Ursprünglich waren drei Punktprävalenzanalysen geplant, so dass die Stichtage im September, Januar und Mai gewählt wurden. Da nach diesen drei Punktprävalenzanalysen noch keine 200 Patienten, wie im Studienprotokoll festgelegt, in die Untersuchung eingeschlossen waren, wurde ein vierter Stichtag im Juli gewählt.

In vorangegangenen Untersuchungen wurden sehr unterschiedliche PIM-Prävalenzen zwischen 16,0 % von *Egger et al.* [59], 18,0 % von *Fiss et al.* [60], 19,8 % von *Fialóva et al.* [61], 30,1 % von *Schuler et al.* [62], 51,3 % von *Gallagher et al.* [52], bis hin zu 65 % von *Steinman et al.* [63] publiziert. Um eine sinnvolle Auswertung vornehmen zu können, sollten mindestens 50 Patienten PIM bei Aufnahme oder Entlassung verordnet bekommen haben. Bei 200 Patienten sollten gemäß den vorangegangenen Untersuchungen 32 bis 130 Patienten PIM einnehmen. Um eine ausreichende Anzahl an „PIM-Patienten“ für die Auswertung sicherzustellen, wurde außerdem festgelegt, dass die Datenerhebung erst dann als abgeschlossen gilt, wenn mindestens 50 der eingeschlossenen Patienten ein PIM bei Aufnahme oder Entlassung verordnet bekommen haben.

Um zu beurteilen, ob der Einsatz von PIM schwerwiegende Auswirkungen hat, wurde festgelegt, dass die PIM mit der Hauptdiagnose korreliert werden sollten. Die Hauptdiagnose ist gemäß den Deutschen Kodierrichtlinien [64], die Diagnose, die nach Analyse als diejenige festgestellt wurde, die hauptsächlich für die Veranlassung des stationären Krankenhausaufenthaltes des Patienten verantwortlich ist.

Ein Beispiel soll dieses Vorgehen verdeutlichen:

Ein Patient wird aufgrund eines gastroduodenalen Ulkus in ein Krankenhaus eingewiesen. Bei der Durchsicht und Bewertung seiner Medikation fällt Diclofenac auf. Diclofenac ist ein PIM welches ein höheres Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang hat. Das Risiko ist bei älteren Patienten laut Fachinformation besonders hoch [65]. Dieser Zusammenhang wurde auch in mehreren Studien nachgewiesen [66,67]. In diesem Fall wäre also ein Zusammenhang zwischen PIM und Aufnahmegrund, also der Hauptdiagnose, möglich.

Außerdem wurden stationär aufgetretene dokumentierte unerwünschte Ereignisse, wie z.B. Stürze nach der Einnahme von Hypnotika, bei der Datenerhebung einbezogen, um mögliche schwerwiegende Auswirkungen der PIM auszuwerten.

Es wurde folgendes Ablaufschema (Abbildung 3-1) entwickelt:

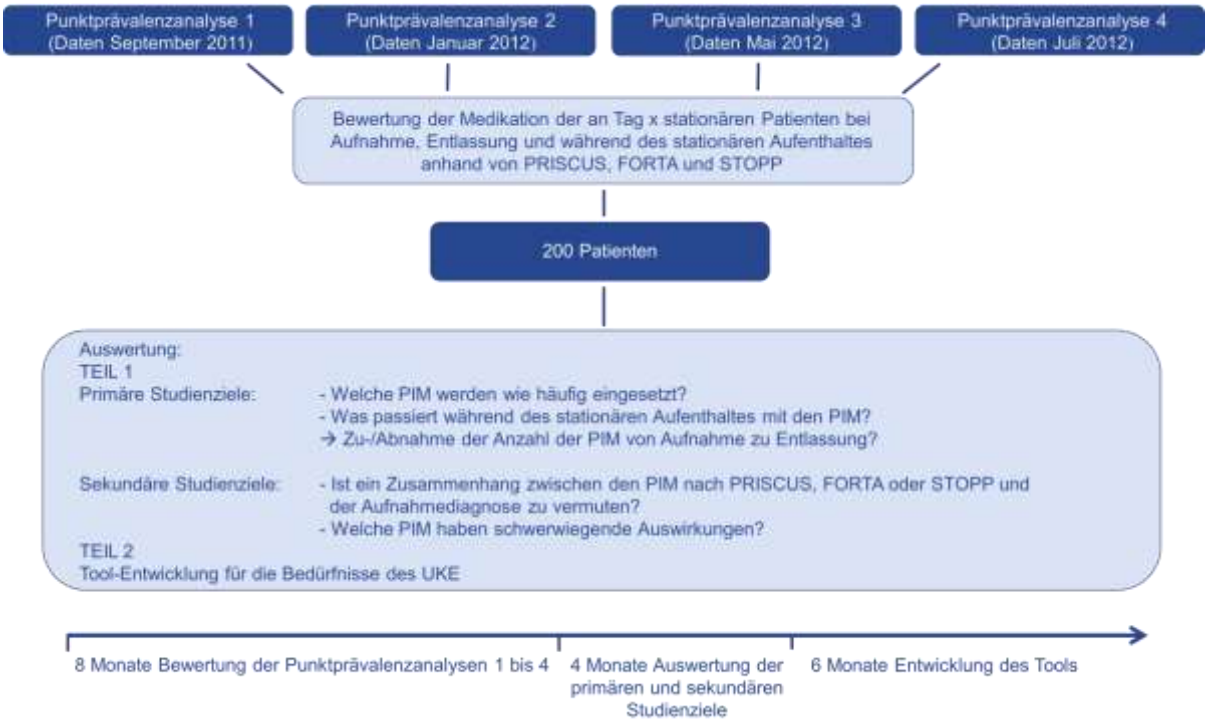


Abbildung 3-1: Ablaufschema/Studiendesign

Einschlusskriterien:

- Aufnahme über die zentrale Notaufnahme (ZNA)
- Stationärer Aufenthalt auf den internistischen, neurologischen, neurochirurgischen, urologischen, unfallchirurgischen, allgemeinchirurgischen, Mund-Kiefer-Gesichts- und Hals-Nasen-Ohren- sowie den kardiologischen Stationen des UKE
- Alter ≥ 65 Jahre
- Mindestens fünf verschiedene Wirkstoffe bei Aufnahme (Polymedikation)
- Aufenthaltsdauer zwischen drei und 28 Tagen

Ausschlusskriterien:

- Elektive Aufnahme
- Aufnahmegrund: Behandlung einer bestehenden malignen Erkrankung bzw. deren Komplikation
- Patienten nach Organ- oder Stammzelltransplantation
- Fehlen essentieller Daten (siehe Absatz 3.4)

3.2 Datenbankplanung

Die Erhebung und Dokumentation in einer Excel-Tabelle (Microsoft® Office Excel 2003) wäre zu umfangreich und nicht praktikabel gewesen, sodass eine Access-Datenbank für die Erfassung der Daten geplant und entwickelt wurde (Abbildung 3-2).

Die Access-Datenbank wurde nach folgendem Schema aufgebaut:

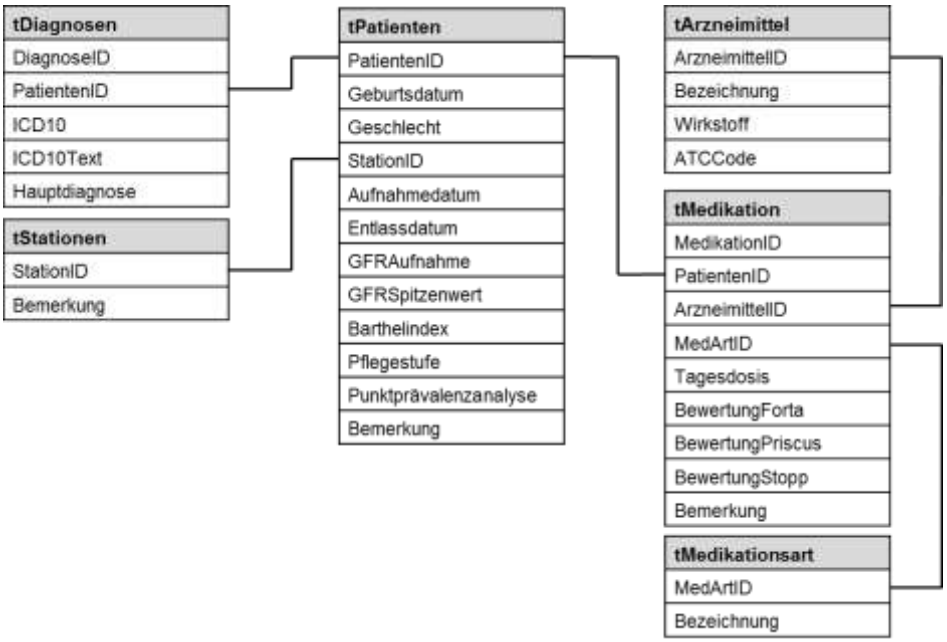


Abbildung 3-2: Datenbank-Schema

Die Eingabe der Daten erfolgte in dem unten stehenden Formular (Abbildung 3-3).

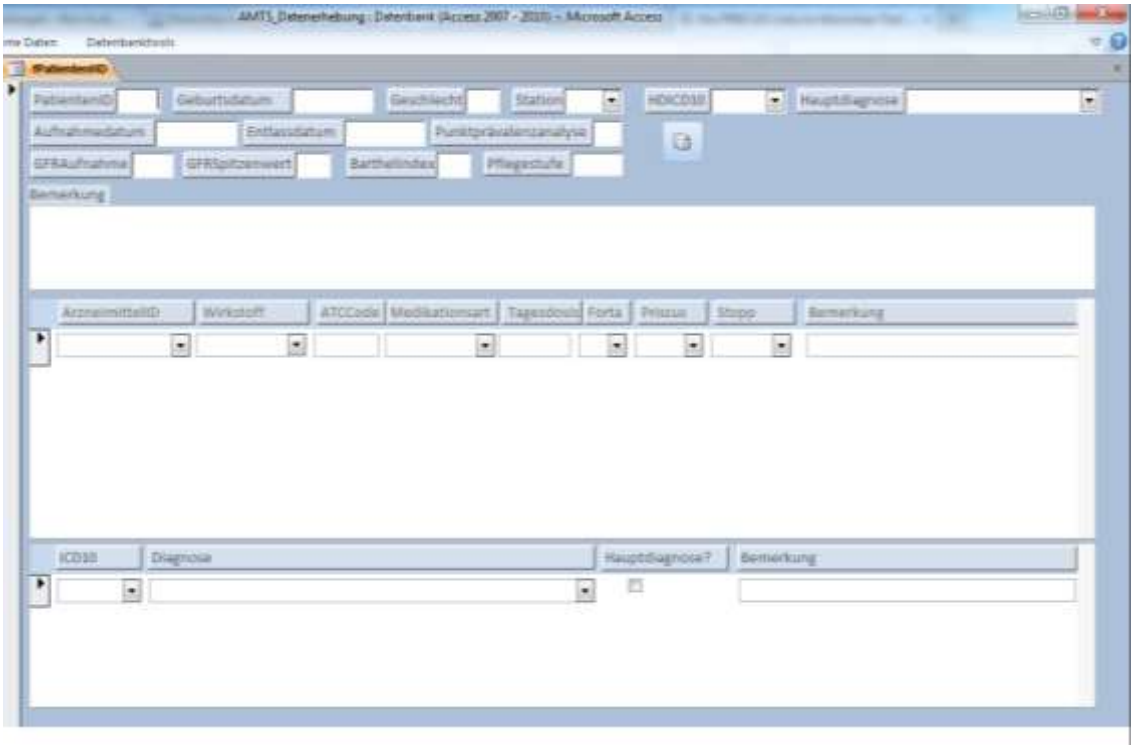


Abbildung 3-3: Formular zum Eintragen der Daten in die Access-Datenbank

3.3 Ethikkommissionsvotum

Klinische Studienvorhaben werden vor Beginn von einer unabhängigen Ethikkommission geprüft. Hierbei werden Forschungsinteressen aber auch Interessen des Patienten hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bewertet. Für die vorliegende Arbeit wurde das endgültige positive Votum am 09.02.2012 unter der Bearbeitungsnummer WF-068/11 von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg erteilt (siehe Anlage B).

3.4 Studiendurchführung

Die Datenerhebung wurde am 10.02.2012 begonnen und am 22.01.2013 abgeschlossen.

Aus der am UKE verwendeten Verordnungssoftware ATCHost® (Firma Baxter) sowie der elektronischen Patientenakte Soarian® Clinicals (Firma Siemens) wurden folgende Daten pseudonymisiert in der zuvor beschriebenen Access-Datenbank erfasst:

Patienten-ID, Geburtsdatum, Geschlecht, Station, Aufnahmedatum, Entlassungsdatum, Nierenfunktion (in Form von GFR bei Aufnahme und der niedrigsten GFR während des stationären Aufenthaltes, berechnet mit der MDRD-Formel), Barthel-Index (ein Verfahren zur Erfassung grundlegender Alltagsfunktionen), bisherige Wohnsituation, Medikation bei Aufnahme,

bei Entlassung sowie während des stationären Aufenthaltes, Aufnahmegrund bzw. Hauptdiagnose sowie alle Nebendiagnosen.

Die Medikation wurde jeweils in einzelnen Wirkstoffen in Form von ATC-Codes dargestellt. Die amtliche Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD, Defined Daily Doses) wird vom DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) herausgegeben. Die ATC-Klassifikation gruppiert Wirkstoffe nach dem Organ oder Organsystem, auf das sie einwirken, und nach ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften [68].

Die DRG-Hauptdiagnose sowie alle Nebendiagnosen wurden durch die ICD-10-GM Version 2012 (Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, German Modification) codiert. Der ICD-10 wird vom DIMDI auf seinen Internetseiten veröffentlicht. In der neuen Version wurden knapp 80 Vorschläge aus Fachgesellschaften und von Fachleuten aus Ärzteschaft, Krankenkassen und Kliniken sowie Änderungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) berücksichtigt. Die Klassifikation bildet die Basis für das pauschalierende Vergütungssystem G-DRG (German Diagnosis Related Groups) [68].

Die Medikation bei Aufnahme wurde aus dem Aufnahme-, Arzneimittelanamnese- oder Notfallbogen entnommen. War die Medikation dort nicht vermerkt, wurde die Medikation am ersten stationären Tag abzüglich von Akutmedikation wie Antibiotika und Analgetika als Aufnahmemedikation gewertet. Die Medikation bei Entlassung wurde dem Entlassungsbrief entnommen. Alle Arzneistoffe, die während des stationären Aufenthaltes auf peripheren Stationen eingenommen wurden, konnten der elektronischen Patientenakte entnommen werden.

Die Medikation wurde anhand von FORTA-Einteilung, PRISCUS-Liste und den STOPP-Kriterien bewertet.

Bei FORTA wurden die Arzneistoffe gemäß der Einteilung mit A, B, C, D oder, wenn keine Einstufung möglich war, mit „Z“ (= nicht sinnvoll bewertbar) bewertet.

Bei PRISCUS wurden die Arzneistoffe mit negativ bewertet, wenn sie auf der PRISCUS-Liste stehen, mit positiv, wenn sie dort nicht gelistet sind. War keine sinnvolle Bewertung möglich, wurde auch hier mit „Z“ bewertet. Des Weiteren wurde mit „grau“ bewertet, wenn die Substanzen auf der Liste der 46 Arzneistoffe standen, für die die Experten nach dem Delphi-Prozess keine eindeutige Entscheidung gefällt hatten [35].

Bei STOPP wurden die Arzneistoffe mit positiv oder negativ bewertet, je nachdem ob sie die STOPP-Kriterien erfüllten, oder nicht. War keine sinnvolle Bewertung möglich, wurde auch hier mit „Z“ bewertet. Bezüglich der durch STOPP negativ bewerteten Doppelverordnungen

wurde folgendermaßen vorgegangen: Es wurde immer nur die zweite (doppelte) Substanz als PIM bewertet. Furosemid vereinzelt i.v. zu Torasemid oral wurde nicht negativ bewertet. Auch Einzelgaben von unterschiedlichen Benzodiazepinen oder Z-Substanzen wurden ebenfalls nicht negativ bewertet.

Aus Datenschutzgründen wurden die Patienten-ID mit der jeweiligen Patientennummer und Fallnummer in einer gesonderten, passwortgeschützten Tabelle geführt und nicht in der Access-Datenbank hinterlegt.

In den Punktprävalenzanalysen eins bis drei wurden alle am entsprechenden Stichtag (siehe Tabelle 3-1) stationären Patienten aus der ATCHost® History ausgelesen. Diese wurden gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt und dementsprechend in die Studie aufgenommen.

PPA	Stichtag	Daten aus der ATCHost® History ausgelesen am
1	Mittwoch 28.09.2011	10.02.2012
2	Mittwoch 25.01.2012	22.05.2012
3	Mittwoch 16.05.2012	10.10.2012
4	Mittwoch 18.07.2012	15.11.2012

Tabelle 3-1: Punktprävalenzanalysen-Stichtage und Auslese-Daten

In den Punktprävalenzanalysen eins bis drei wurden insgesamt 166 Patientenfälle in die Studie eingeschlossen. Im Studienprotokoll wurde festgelegt, dass 200 Patienten in die Studie eingeschlossen werden sollen. Deswegen wurde in der Punktprävalenzanalyse vier die Datenerhebung nach Einschluss von 34 Patienten und nach Ausschluss von 199 Patienten beendet.

Die Patienten der Punktprävalenzanalyse vier wählte ein Zufallsgenerator aus: Mit Microsoft® Office Excel 2003 wurde durch den Code *=RUNDEN(ZUFALLSZAHL()*396;0)* eine Tabelle mit zu bearbeitenden Patienten der Punktprävalenzanalyse vier erstellt. Es wurden dabei so viele Zufallszahlen erzeugt und damit zufällig Patienten ausgewählt, bis 34 Patienten der Punktprävalenzanalyse vier in die Studie eingeschlossen waren.

Die Auswahl der Patienten durch einen Zufallsgenerator wurde dem Bearbeiten einer nicht sortierten Tabelle vorgezogen, da eine komplett unsortierte Tabelle zu erstellen nicht möglich ist. Schon aus Gründen der Praktikabilität müssen die Datensätze eines Patienten zusammengefasst werden. Eine Sortierung nach HistoryID, Patientennummer, Fallnummer oder Aufnahme- oder Entlassungsdatum hätte zu einem zeitlichen selection Bias (Stichproben-

verzerrung) geführt. Auch die Sortierung nach Station, Geschlecht oder Geburtsdatum hätte einen solchen Bias nach sich gezogen.

Mit der Auswahl der Patienten durch den Zufallsgenerator kann dieser Bias weitgehend minimiert werden.

Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die Daten auf Vollständigkeit, Plausibilität und Kontinuität geprüft. Insbesondere die Bewertung durch FORTA, PRISCUS und STOPP wurde noch einmal überprüft und verifiziert.

3.5 Datenauswertung

Die statistische Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme der Programme Microsoft® Office Access 2010 und Microsoft® Office Excel 2010 sowie SAS (Statistical Analysis System) Version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Das statistische Signifikanzniveau wurde auf 5 % ($p \leq 0{,}05$) festgelegt.

3.5.1 Auswertung der primären Studienziele

Die primären Studienziele

- Welche PIM werden wie häufig angewendet?
- Was passiert während des stationären Aufenthaltes mit den PIM?
  Ist eine Zu- oder Abnahme der Anzahl der PIM von Aufnahme zu Entlassung zu beobachten?

wurden jeweils auf Patienten- und Wirkstoffebene ausgewertet.

Dazu wurden die Daten aus Access in Excel übertragen und mit Hilfe von Pivot-Tabellen ausgewertet. Um zu prüfen, ob ein signifikanter Unterschied der Anzahl verordneter PIM zwischen Aufnahme und stationärem Aufenthalt bzw. stationärem Aufenthalt und Entlassung besteht, wurden eine logistische Regression zur Prüfung auf Patientenebene und eine Poisson-Regression zur Prüfung auf Wirkstoffebene mit SAS gerechnet. Es wurden PIM im Allgemeinen und getrennt nach FORTA, PRISCUS und STOPP untersucht.

Um zu prüfen, ob signifikante Unterschiede zwischen der durch FORTA, PRISCUS bzw. STOPP gefundenen Anzahl PIM bei Aufnahme, während des stationären Aufenthaltes und bei Entlassung bestehen, wurden ebenfalls für die Auswertung auf Patientenebene eine logistische Regression und auf Wirkstoffebene eine Poisson-Regression durchgeführt.

Des Weiteren wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt, um mögliche Unterschiede und Einflüsse aufzudecken:

- Alter

  Es wurden zwei Subgruppen gebildet: 65 - 79 Jahre und ≥ 80 Jahre.
- Geschlecht

  Es wurde zwischen weiblichen und männlichen Patienten unterschieden.
- Bisherige Wohnsituation

  Es wurde zwischen Patienten, die bisher zu Hause gewohnt haben und solchen, die bisher in einem Pflege- oder Altenheim gewohnt haben, unterschieden.
- Anzahl an verordneten Wirkstoffen

  Es wurden zwei Subgruppen gebildet: unter/gleich der durchschnittlichen Wirkstoffanzahl (Median) und über der durchschnittlichen Wirkstoffanzahl.
- Stationäre Aufenthaltsdauer

  Es wurden zwei Subgruppen gebildet: unter/gleich der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer (Median) und über der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer.
- Stationärer Aufenthalt auf einer chirurgischen oder internistischen Station

  Die Stationen wurden dazu jeweils der Gruppe chirurgisch oder internistisch zugeteilt.

Für jede Subgruppenanalyse wurde mit SAS eine logistische Regression gerechnet, um zu untersuchen, ob ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der verordneten PIM besteht.

Für alle Auswertungen auf Wirkstoffebene wurde nach ATC-Code gruppiert.

3.5.2 Auswertung der sekundären Studienziele

Bei der Auswertung der sekundären Studienziele

- Welche PIM haben schwerwiegende Auswirkungen?
- Ist ein Zusammenhang zwischen den PIM nach FORTA, PRISCUS oder STOPP und dem Grund für die Krankenhausaufnahme bzw. der Hauptdiagnose zu vermuten?

wurde folgendermaßen vorgegangen:

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen PIM und Hauptdiagnose zu untersuchen, wurden die 200 Hauptdiagnosen zunächst geclustert. Es wurden beispielsweise alle Frakturen wie die des Orbitabodens, des Os sacrum und des Os pubis zu der übergeordneten Hauptdiagnose Fraktur zusammengefasst. Eine genaue Auflistung findet sich in Anlage C.

Es wurden alle PIM, die bei Aufnahme durch einen der Bewertungskataloge mindestens bei drei Patienten negativ bewertet worden waren, in einer Tabelle mit den geclusterten Hauptdiagnosen aufgeführt. Der Cut wurde gemäß statistischer Beratung bei drei Patienten gesetzt, um Zufallsbefunden bei z.B. nur einmaligem Auftreten einer PIM vorzubeugen. PIM, die durch einen Bewertungskatalog mindestens dreimal negativ bewertet wurden, wurden

auch bei den anderen Bewertungskatalogen berücksichtigt, auch wenn sie dort nicht mindestens dreimal negativ bewertet worden waren. Zur Bewertung, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen PIM und Hauptdiagnose besteht, wurde nach dem WHO-Schema zur Kausalitätsbewertung vorgegangen. Es handelt sich dabei um ein Bewertungssystem des WHO-Uppsala Monitoring Centre [69]. Das WHO-Schema sieht sechs mögliche Antworten auf die Frage nach der Kausalität vor:

1. Certain = sicher
2. Probable/likely = wahrscheinlich
3. Possible = möglich
4. Unlikely = unwahrscheinlich
5. Conditional/unclassified = nicht bewertet
6. Unassessable/unclassifiable = nicht bewertbar

Ein Zusammenhang zwischen PIM und Hauptdiagnose wurde immer dann als möglich, also WHO „3“ bewertet, wenn in der Fachinformation des jeweiligen Originalpräparates des verordneten PIM, die Hauptdiagnose oder eine möglicherweise zur Hauptdiagnose führende unerwünschte Wirkung als Nebenwirkung aufgeführt war.

Ein Beispiel soll dies verdeutlichen:

Bei dem PIM Amlodipin sind in der Fachinformation des Originalpräparates Norvasc® als Nebenwirkungen unter anderem aufgeführt: Schwindel, Synkope und hypotone Kreislaufreaktion. Diese Nebenwirkungen können ein Sturzereignis und damit eine mögliche Fraktur begünstigen, sodass zwischen Amlodipin und der Hauptdiagnose Fraktur ein möglicher Zusammenhang gesehen werden kann. Die Bewertung nach WHO-Schema wurde deswegen mit „3“, also möglich, festgelegt.

Die Kausalitätsbewertung wurde mithilfe der Fachinformationen zunächst von der die Studie durchführenden Apothekerin vorgenommen. Anschließend wurde die erstellte Kausalitätsbewertung von zwei erfahrenen klinischen Pharmazeuten überprüft. Traten Unterschiede in der Kausalitätsbewertung auf, wurden diese besprochen und Für und Wider gegeneinander abgewogen, bis ein Konsens gefunden war.

Um die Auswirkungen der PIM im stationären Bereich besonders zu berücksichtigen, wurden alle Wirkstoffe, die stationär durch einen Bewertungskatalog bei mindestens zehn Patienten negativ bewertet wurden (Cut-Setzung gemäß statistischer Beratung), tabellarisch aufgeführt. Es wurden alle klinischen Notizen in den Patientenakten der entsprechenden Patienten hinsichtlich dokumentierter Auffälligkeiten, Stürze und weiterer unerwünschter Ereignisse durchgesehen. Außerdem wurden Sturzprotokolle aus der Patientenakte berücksichtigt.

Analog der Auswertung „Zusammenhang mit der Hauptdiagnose“ wurden hier die PIM, die durch einen Bewertungskatalog mindestens zehnmal negativ bewertet wurden, auch bei den anderen Bewertungskatalogen berücksichtigt, auch wenn sie dort nicht mindestens zehnmal negativ bewertet worden waren.

3.6 Toolentwicklung

Um alle relevanten PIM bei der Toolentwicklung zu berücksichtigen, wurden zunächst drei Übersichten erstellt. Eine über die insgesamt sowie stationär am häufigsten verordneten PIM, eine über die mit der Hauptdiagnose in Zusammenhang stehenden PIM und eine über die PIM, welche schwerwiegende Auswirkungen im stationären Bereich gezeigt haben.

Für die beiden letzteren Übersichten wurde jeweils eine qualitative Skala angelegt, nach der in sehr häufig (≥ 67 %), häufig (≤ 66 % - ≥ 34 %), gelegentlich (≤ 33 % - ≥ 1 %) und nie (0 %) in Bezug auf den Zusammenhang eines PIM mit der Hauptdiagnose respektive einer schweren Auswirkung während des stationären Aufenthaltes eingeteilt wurde.

Durch diese Vorgehensweise wurden die TOP-5-PIM eruiert.

Daran anschließend wurden weitere PIM-Studien und einschlägige Literatur zum Vergleich herangezogen.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Es wurden insgesamt 1252 Patienten hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet. Davon wurden 200 Patienten in die Studie eingeschlossen. Abbildung 4-1 verdeutlicht in einer schematischen Darstellung den Ablauf der Datenerhebung sowie die zum Ausschluss aus der Studie führenden Gründe. Ein Ausschluss war dabei auch aus mehreren Gründen möglich. 241 Patienten wurden aufgrund eines zu kurzen oder zu langen Krankenhausaufenthaltes ausgeschlossen, 657 Patienten weil sie elektiv aufgenommen wurden, 179 Patienten, da sie wegen einer malignen Erkrankung aufgenommen wurden, 21 Patienten, da sie sich einer Organ- oder Stammzellentransplantation unterzogen hatten, 362 Patienten, da sie keine fünf verschiedenen Arzneistoffe bei Aufnahme einnahmen und 114 Patienten, da für die Studie essentielle Daten fehlten.
Einen Überblick darüber, wie viele Patienten pro Punktprävalenzanalyse eingeschlossen wurden, gibt Tabelle 4-1.

	PPA 1	**PPA 2**	**PPA 3**	**PPA 4**	**gesamt**
Anzahl gesamt	329	331	359	233	1252
Anz. eingeschlossen	51	56	59	34	200
Davon männlich	20	20	28	11	79
Davon weiblich	31	36	31	23	121

Tabelle 4-1: Übersicht über die pro Punktprävalenzanalyse (PPA) in die Studie eingeschlossenen Patienten und Verteilung nach Geschlecht

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 4-2 dargestellt. 60,5 % der Patienten waren weiblich, das Durchschnittsalter lag bei 78,8 Jahren (± 7,5 Jahre).

Häufigster Grund für die Krankenhausaufnahme waren Fraktur (n = 35), Hirninfarkt (n = 12), Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden in Ruhe (n = 11) und sekundäre Rechtsherzinsuffizienz (n = 10).
Eine vollständige Aufstellung aller Hauptdiagnosen findet sich in Anlage C.

129 Patienten waren auf internistischen Stationen stationär, 71 auf chirurgischen.

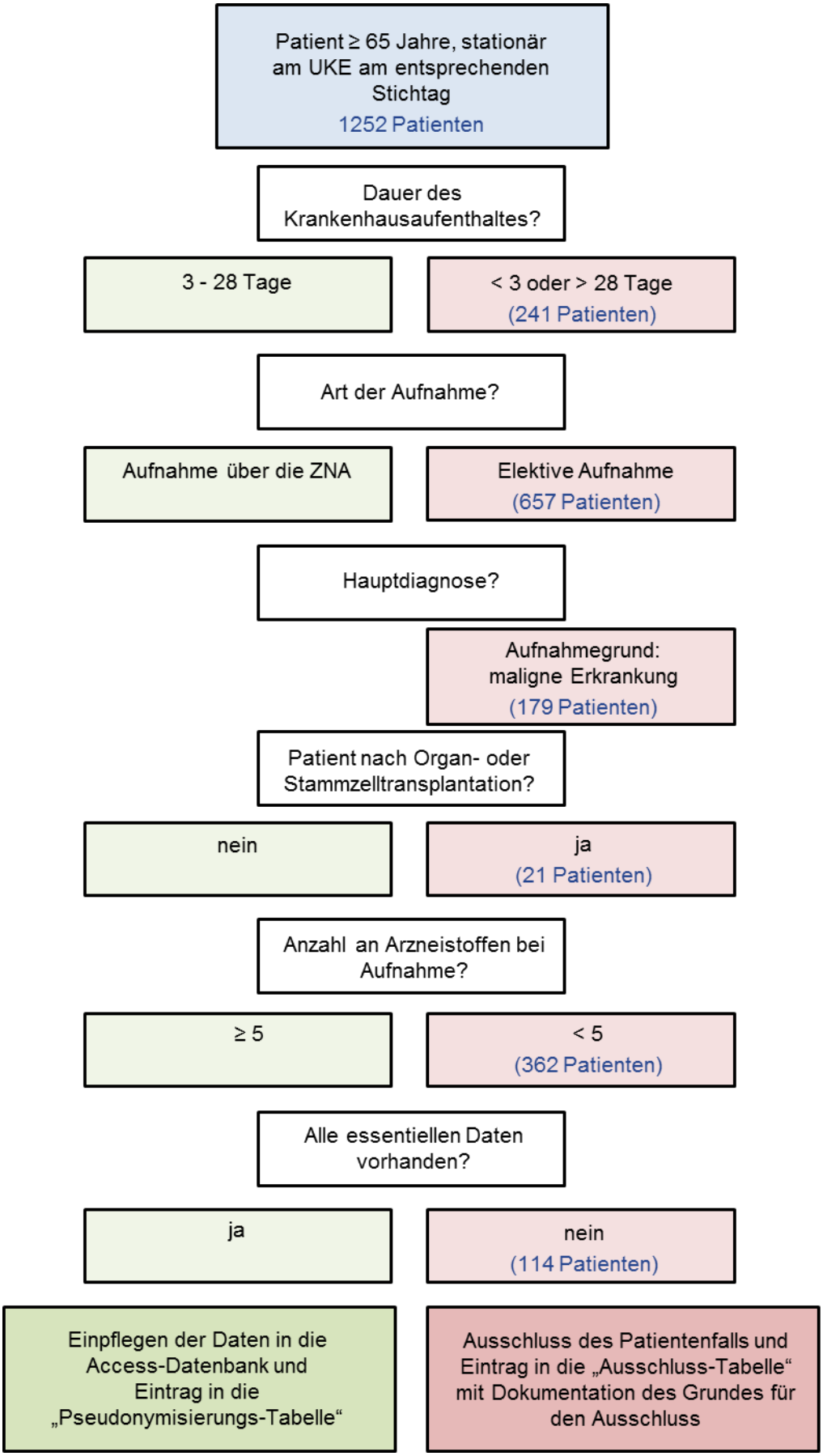


Abbildung 4-1: Ablauf des Ein- und Ausschlussprozesses bei der Datenerhebung; in Klammern in blau ist die Anzahl an Patienten aufgeführt, die aus dem jeweiligen Grund ausgeschlossen wurde; ein Ausschluss war auch aus mehreren Gründen möglich

Patientencharakteristika				
Geschlecht	weiblich	121		
	männlich	79		
Alter [Jahre]	Median	79,0	Range	65 - 96
	Mittelwert	78,8	Standardabweichung	± 7,5
Aufenthaltsdauer [Tage]	Median	12	Range	3 - 28
	Mittelwert	13,1	Standardabweichung	± 6,2
Wirkstoffe pro Patient	Median	18	Range	8 - 35
	Mittelwert	18,6	Standardabweichung	± 5,5
Anzahl PIM pro Patient (gesamt)	Median	4	Range	0 - 8
	Mittelwert	2,3	Standardabweichung	± 1,8
Anzahl PIM nach FORTA pro Patient	Median	2,5	Range	0 - 5
	Mittelwert	1,0	Standardabweichung	± 1,1
Anzahl PIM nach PRISCUS pro Patient	Median	2,5	Range	0 - 6
	Mittelwert	1,1	Standardabweichung	± 1,0
Anzahl PIM nach STOPP pro Patient	Median	3	Range	0 - 6
	Mittelwert	1,4	Standardabweichung	± 1,4

Tabelle 4-2: Patientencharakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten

Eine genaue Übersicht darüber, wie viele PIM die Patienten jeweils erhalten haben, gibt Tabelle 4-3. Zwei Patienten erhielten im Verlauf insgesamt acht PIM. Getrennt nach den einzelnen Bewertungskatalogen war das Maximum nach FORTA fünf PIM (n = 1), nach PRISCUS (n = 6) und STOPP (n = 2) je sechs PIM. Der Großteil der Patienten erhielt ein bis zwei PIM, sowohl insgesamt gesehen, als auch getrennt nach Aufnahme/stationär/ Entlassung sowie nach den einzelnen Bewertungskatalogen.

PIM pro Patient									
	1 PIM	**2 PIM**	**3 PIM**	**4 PIM**	**5 PIM**	**6 PIM**	**7 PIM**	**8 PIM**	**Patienten gesamt**
gesamt	55	44	30	26	8	7	4	2	176
Aufnahme	63	41	13	7	1	1	0	0	126
stationär	67	37	28	19	7	9	1	0	168
Entlassung	69	35	12	8	2	0	0	0	126
FORTA	71	29	9	7	1	0	0	0	117
PRISCUS	67	26	12	6	0	6	0	0	111
STOPP	61	44	18	7	7	2	0	0	139

Tabelle 4-3: Anzahl PIM pro Patient

Abbildung 4-2 verdeutlicht in einem Venn-Diagramm wie viele der 176 Patienten, die im Verlauf mindestens ein PIM erhielten, FORTA-PIM, PRISCUS-PIM, STOPP-PIM, oder PIM nach zwei Bewertungskatalogen bzw. PIM nach allen drei angewendeten Bewertungskatalogen bekamen.

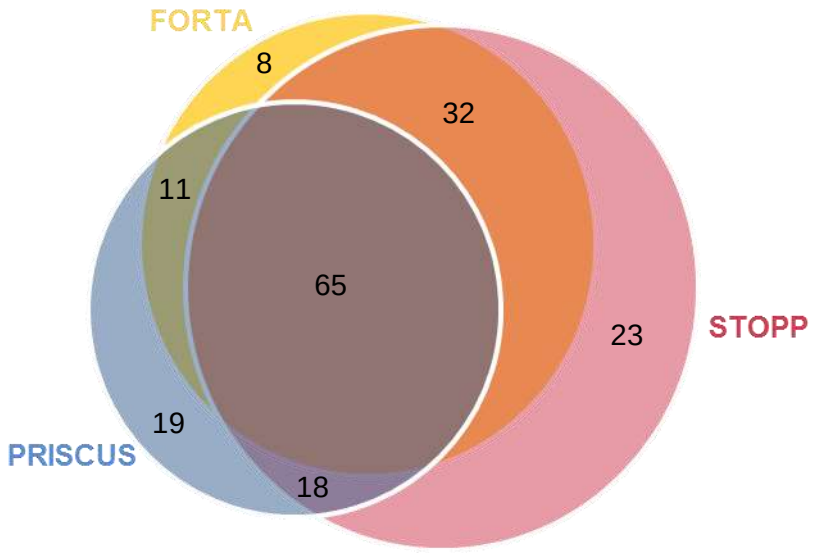


Abbildung 4-2: Verteilung der Patienten mit FORTA-PIM (n = 117), PRISCUS-PIM (n = 111) und STOPP-PIM (n = 139) und der entsprechenden Teil- und Schnittmengen: nur-FORTA: n = 8, nur-PRISCUS n = 19, nur-STOPP n = 23, FORTA+PRISCUS: n = 11, FORTA+STOPP n = 32, PRISCUS+STOPP n = 18 und FORTA+ PRISCUS+STOPP n = 65

4.2 Ergebnisse zu den primären Studienzielen

4.2.1 Welche PIM werden wie häufig angewendet?

Die PIM werden durch die drei Bewertungskataloge FORTA, PRISCUS und STOPP unterschiedlich bewertet. Im Folgenden gibt Abbildung 4-3 zunächst einen Überblick über die insgesamt am häufigsten verordneten PIM, ungeachtet der unterschiedlichen Bewertung durch die drei Kataloge. Eine Übersicht über alle insgesamt verordneten PIM findet sich in Anlage D. Des Weiteren wird die PIM-Verteilung gruppiert nach Level 3 und Level 4 ATC-Codes in den Anlagen E und F dargestellt. Der Level 3 ATC-Code stellt die therapeutische/pharmakologische Untergruppe dar, der Level 4 ATC-Code die chemische/ therapeutische/pharmakologische Untergruppe.

Abbildung 4-3 ist zu entnehmen, dass Zopiclon (n = 63) das mit Abstand am häufigsten verordnete PIM ist, gefolgt von Acetylsalicylsäure (n = 23), Lorazepam (n = 22), Amlodipin (n = 21) und Ibuprofen (n = 20).

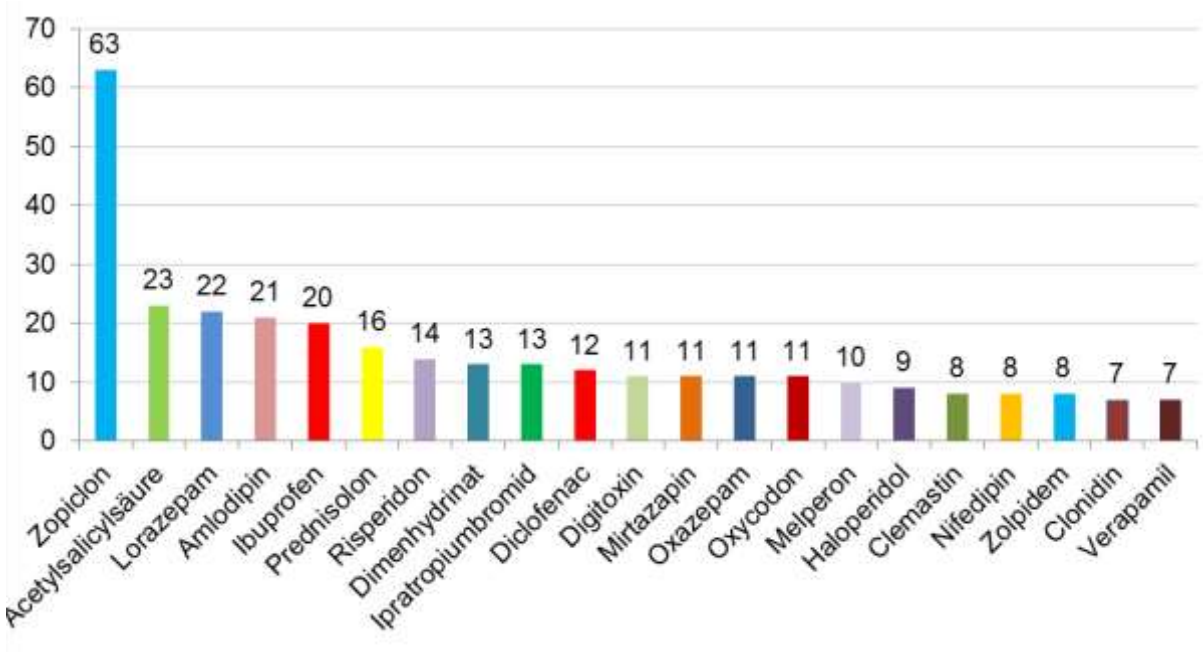


Abbildung 4-3: Die Top-20-PIM, die insgesamt am häufigsten verordnet wurden

Die hier verwendeten Farben finden sich auch in den folgenden Abbildungen wieder, in denen die Verteilung der PIM auf die Wirkstoffgruppen nach Level 3 ATC-Codes dargestellt ist. In hellblau sind beispielsweise immer die Hypnotika und Sedativa dargestellt (Leitsubstanz Zopiclon) und in hellgrün die antithrombotischen Mittel (Leitsubstanz Acetylsalicylsäure).

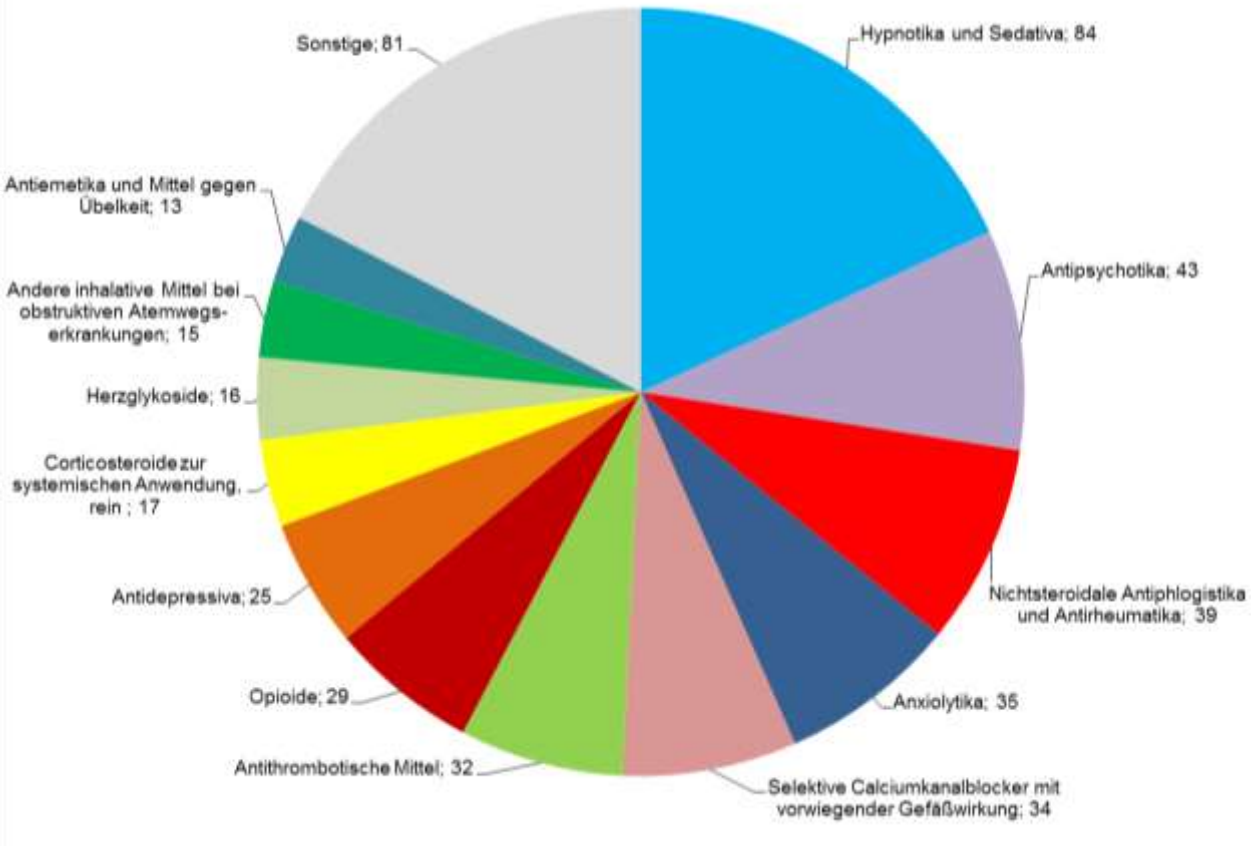


Abbildung 4-4: Verteilung der PIM auf die Wirkstoffgruppen nach Level 3 ATC-Code

Bei der Auswertung nach Level 3 und Level 4 ATC-Code nehmen die Hypnotika und Sedativa (n = 84) respektive die Benzodiazepin-verwandten Mittel (n = 71) und die Benzodiazepin-Derivate (n = 45) die ersten Plätze ein (siehe Abbildung 4-4 sowie Anlagen E und F).

Da die Bewertungskataloge die PIM, wie bereits erwähnt, unterschiedlich bewerten, folgt nun die Darstellung der PIM getrennt nach FORTA, PRISCUS und STOPP. Es werden jeweils die einzelnen PIM sowie die Wirkstoffgruppen nach Level 3 ATC-Code dargestellt.

FORTA:

FORTA-PIM	Verordnungen
Lorazepam	21
Ibuprofen	19
Risperidon	14
Diclofenac	12
Prednisolon	12
Oxazepam	11
Mirtazapin	11
Digitoxin	11
Haloperidol	9
Melperon	7
Nitrazepam	6
Clonidin	6
Verapamil	6
Tetrazepam	6
Amitriptylin	6
Flurazepam	4
Etoricoxib	3
Quetiapin	3
Flecainid	2
Dimetinden	2
Clemastin	2
Temazepam	2
Pethidin	2
Celecoxib	2
Cetirizin	1
Hydroxyzin	1
Opipramol	1
Doxepin	1
Naproxen	1
Carbamazepin	1
Trimipramin	1
Diazepam	1
Methylprednisolon	1
Indometacin	1
Summe	189

Tabelle 4-4: PIM nach FORTA

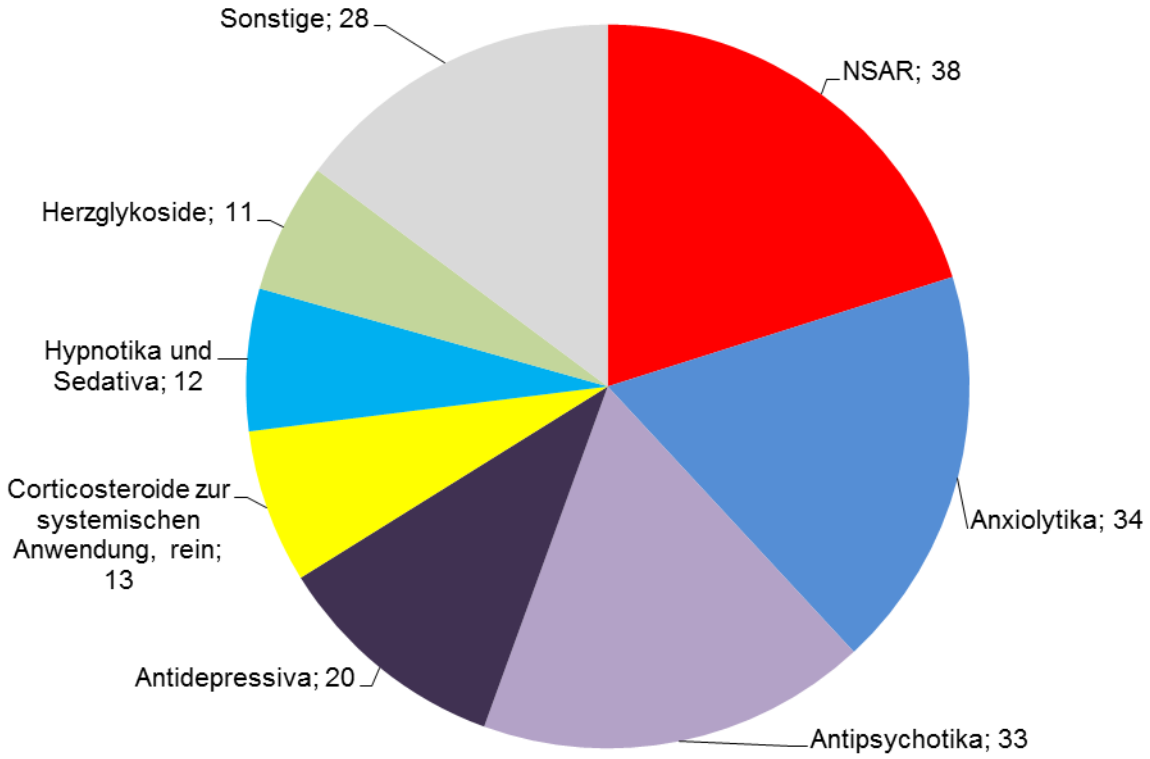


Abbildung 4-5: Verteilung der PIM nach FORTA auf die Wirkstoffgruppen nach Level 3 ATC-Code

Nach FORTA wurden Lorazepam (n = 21), Ibuprofen (n = 19), Risperidon (n = 14), Diclofenac (n = 12) und Prednisolon (n = 12) am häufigsten als PIM bewertet (siehe Tabelle 4-4).

Diese Verteilung spiegelt sich in ähnlicher Weise auch bei der Auswertung nach Wirkstoffgruppen nach Level 3 ATC-Code wider. In Abbildung 4-5 ist zu sehen, dass hier Wirkstoffe aus den Gruppen der NSAR (Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika) (n = 38), Anxiolytika (n = 34) und Antipsychotika (n = 33) am häufigsten als PIM bewertet wurden.

PRISCUS:

PRISCUS-PIM	Verordnungen
Zopiclon	63
Dimenhydrinat	13
Clemastin	8
Haloperidol	8
Zolpidem	8
Clonidin	7
Nifedipin	7
Amitriptylin	6
Nitrazepam	6
Tetrazepam	6
Acetyldigoxin	5
Lorazepam	5
Flurazepam	4
Doxazosin	3
Etoricoxib	3
Flecainid	3
Dimetinden	2
Doxepin	2
Hydroxyzin	2
Nitrofurantoin	2
Pethidin	2
Prasugrel	2
Temazepam	2
Baclofen	1
Chloralhydrat	1
Diazepam	1
Fluoxetin	1
Indometacin	1
Methyldopa (linksdrehend)	1
Nicergolin	1
Oxazepam	1
Piracetam	1
Trimipramin	1
Summe	179

Tabelle 4-5: PIM nach PRISCUS

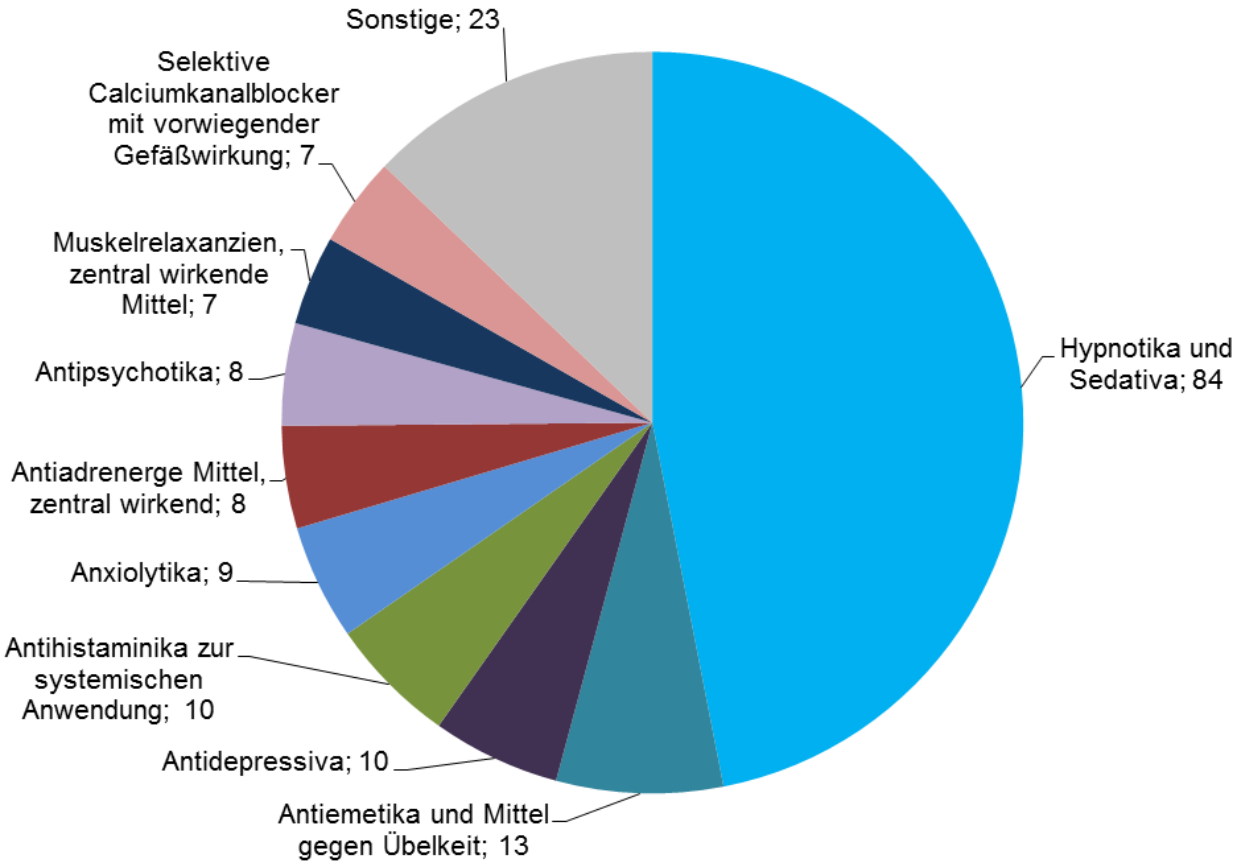


Abbildung 4-6: Verteilung der PIM nach PRISCUS auf die Wirkstoffgruppen nach Level 3 ATC-Code

Nach PRISCUS wurden Zopiclon (n = 63), Dimenhydrinat (n = 13), Clemastin (n = 8), Haloperidol (n = 8) und Zolpidem (n = 8) am häufigsten als PIM bewertet (siehe Tabelle 4-5).

Diese Verteilung spiegelt sich in ähnlicher Weise auch bei der Auswertung nach Wirkstoffgruppen nach Level 3 ATC-Code wider. In Abbildung 4-6 ist zu sehen, dass hier Wirkstoffe aus den Gruppen der Hypnotika und Sedativa (n = 84), Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit (n = 13) und Antidepressiva (n = 10) am häufigsten als PIM bewertet wurden.

STOPP:

STOPP-PIM	Verordnungen
Acetylsalicylsäure (ASS)	23
Amlodipin	22
Ibuprofen	20
Risperidon	14
Ipratropiumbromid	13
Diclofenac	12
Prednisolon	12
Oxycodon	11
Lorazepam	9
Melperon	7
Amitriptylin	6
Oxazepam	6
Furosemid	5
Loperamid	5
Phenprocoumon	5
Pipamperon	5
Verapamil	5
Clemastin	4
Haloperidol	4
Nifedipin	4
Tramadol	4
Fentanyl	3
Hydromorphon	3
Nitrazepam	3
Nitrendipin	3
Tetrazepam	3
Tilidin, Kombinationen	3
Torasemid	3
Trospium	3
Acetyldigoxin	2
Celecoxib	2
Clopidogrel	2
Darifenacin	2
Dimenhydrinat	2
Dimetinden	2
Etoricoxib	2
Fenoterol	2
Glibenclamid	2
Hydrochlorothiazid	2
Hydroxyzin	2
Metoprolol	2
Morphin	2
Quetiapin	2

Fortsetzung siehe nächste Seite

STOPP-PIM	Verordnungen
Temazepam	2
Tiotropiumbromid	2
Citalopram	1
Codein	1
Diazepam	1
Esomeprazol	1
Flurazepam	1
Fluvastatin	1
Indometacin	1
Lercanidipin	1
Methylprednisolon	1
Metoclopramid	1
Molsidomin	1
Moxonidin	1
Naproxen	1
Opipramol	1
Oxycodon, Kombinationen	1
Paroxetin	1
Pethidin	1
Propranolol	1
Prothipendyl	1
Ramipril	1
Tamsulosin	1
Theophyllin	1
Urapidil	1
Venlafaxin	1
Zolpidem	1
Zopiclon	1
Summe	278

Tabelle 4-6: PIM nach STOPP

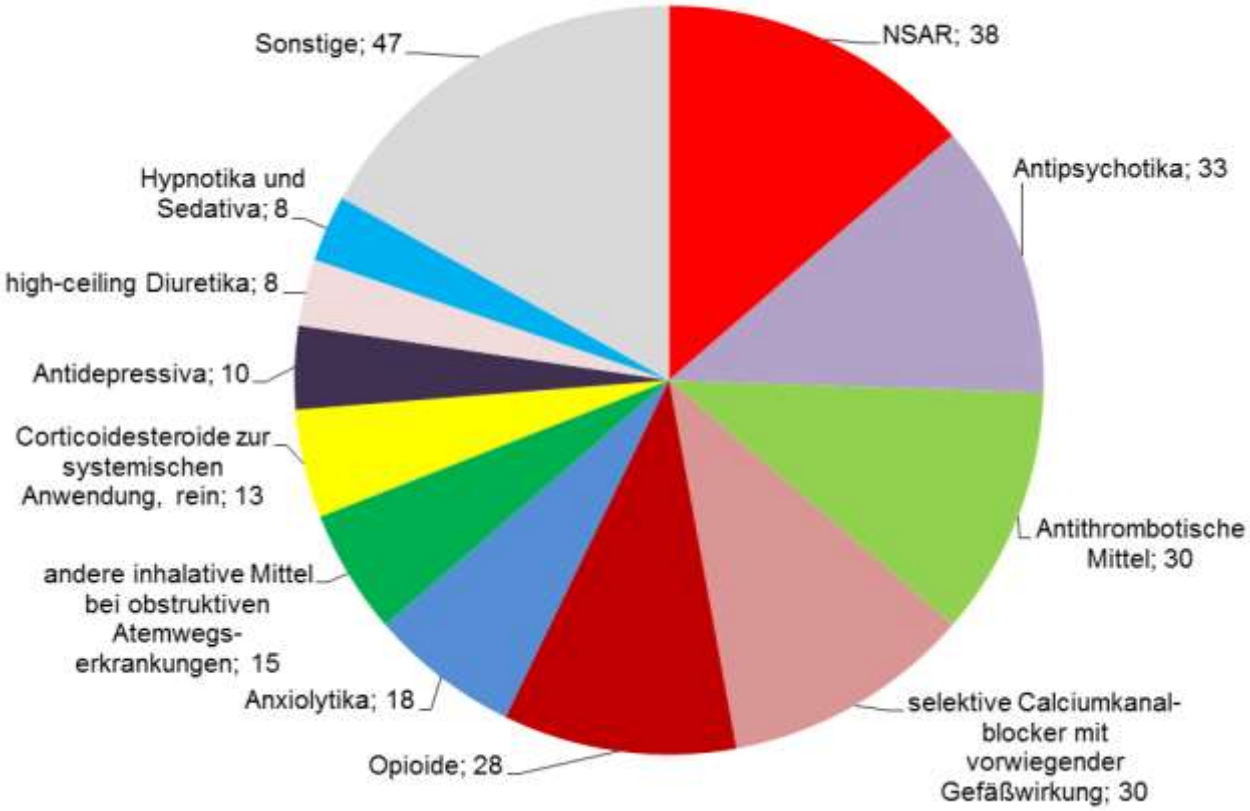


Abbildung 4-7: Verteilung der PIM nach STOPP auf die Wirkstoffgruppen nach Level 3 ATC-Code

Nach STOPP wurden Acetylsalicylsäure (ASS) (n = 23), Amlodipin (n = 22), Ibuprofen (n = 20), Risperidon (n = 14) und Ipratropiumbromid (n = 13) am häufigsten als PIM bewertet (siehe Tabelle 4-6).

Diese Verteilung spiegelt sich in ähnlicher Weise auch bei der Auswertung nach Wirkstoffgruppen nach Level 3 ATC-Code wider. In Abbildung 4-7 ist zu sehen, dass hier Wirkstoffe aus den Gruppen der NSAR (n = 38), Antipsychotika (n = 33) und antithrombotischen Mittel (n = 30) sowie selektive Calciumkanalblocker mit vorwiegender Gefäßwirkung (n = 30) am häufigsten als PIM bewertet wurden.

4.2.2 Was passiert während des stationären Aufenthaltes mit den PIM? Ist eine Zu- oder Abnahme der Anzahl der PIM von Aufnahme zu Entlassung zu beobachten?

Zunächst wird eine allgemeine patienten- und wirkstoffbezogene Übersicht gegeben, anschließend sind die Veränderungen der einzelnen FORTA-, PRISCUS- und STOPP-PIM jeweils von der Aufnahme über den stationären Aufenthalt bis hin zur Entlassung dargestellt.

Patientenbezogen:

	PIM gesamt	FORTA	PRISCUS	STOPP
bei Aufnahme	126 Patienten, davon	77 (61 %)	45 (36 %)	100 (79 %)
stationär	168 Patienten, davon	104 (62 %)	104 (62 %)	123 (73 %)
bei Entlassung	126 Patienten, davon	70 (56 %)	44 (35 %)	107 (85 %)

Tabelle 4-7: Anzahl PIM bei Aufnahme, stationär und bei Entlassung – patientenbezogen

176 der 200 Patienten (88 %) haben bei Aufnahme, stationär und/oder bei Entlassung mindestens ein PIM erhalten.

Tabelle 4-7 ist zu entnehmen, dass 126 Patienten (63 %) bei Aufnahme, 168 (84 %) während des stationären Aufenthaltes und 126 (63 %) bei Entlassung PIM einnahmen. Rechts in der Tabelle ist dargestellt, wie viele FORTA-, PRISCUS- und STOPP-PIM jeweils verordnet wurden. In Prozent ist der jeweilige Anteil an der Anzahl an PIM-Patienten gesamt angegeben.

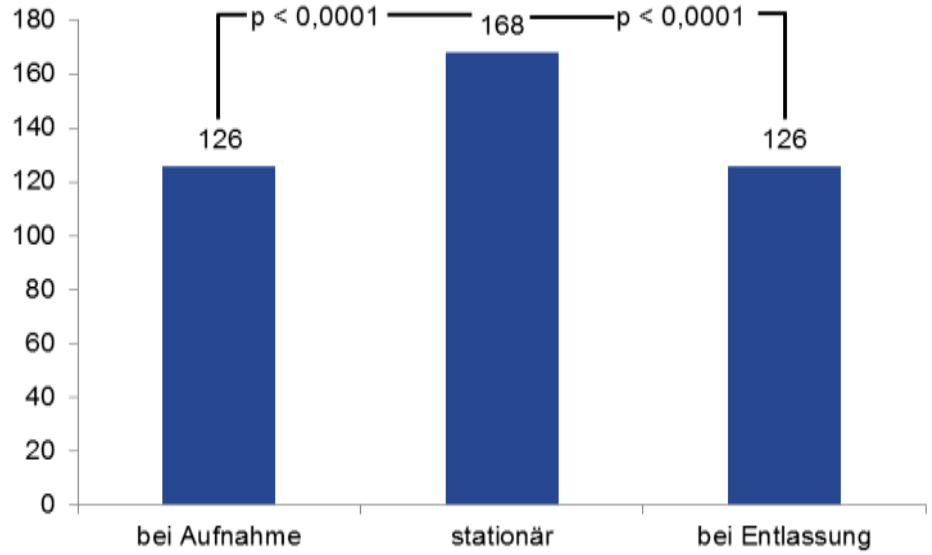


Abbildung 4-8: Anzahl PIM bei Aufnahme, stationär und bei Entlassung – patientenbezogen

Wirkstoffbezogen:

	PIM gesamt	FORTA	PRISCUS	STOPP
bei Aufnahme	12,7 %: 223 von 1757 WS	98 (44 %)	55 (25 %)	163 (73 %)
stationär	11,9 %: 397 von 3324 WS	157 (40 %)	161 (41 %)	224 (56 %)
bei Entlassung	10,5 %: 217 von 2068 WS	88 (41 %)	58 (27 %)	158 (73 %)

Tabelle 4-8: Anzahl PIM bei Aufnahme, stationär und bei Entlassung – wirkstoffbezogen

463 von 3717 Wirkstoffen (WS) wurden als PIM bewertet; dies entspricht einem Anteil von 12,5 % PIM an der Gesamtmedikation.

Tabelle 4-8 ist zu entnehmen, dass 12,7 % der Wirkstoffe bei Aufnahme, 11,9 % während des stationären Aufenthaltes und 10,5 % bei Entlassung PIM waren. Rechts ist analog zu Tabelle 4-7 dargestellt, wie viele der PIM-Wirkstoffe FORTA-, PRISCUS- und STOPP-PIM waren. In Prozent ist der jeweilige Anteil an der Anzahl an PIM gesamt angegeben.

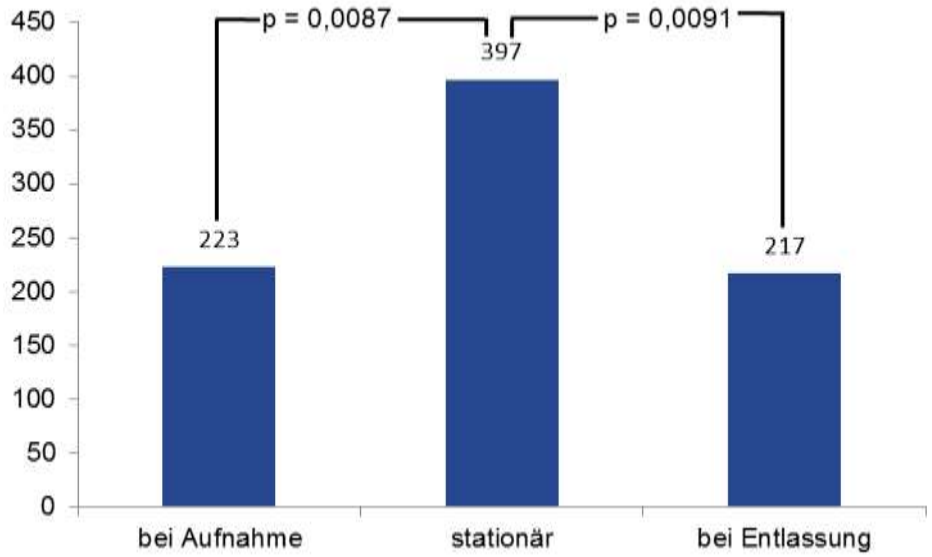


Abbildung 4-9: Anzahl PIM bei Aufnahme, stationär und bei Entlassung – wirkstoffbezogen

Die Tabellen 4-7 und 4-8 zeigen, dass sowohl patienten- als auch wirkstoffbezogen ein Anstieg der PIM während des stationären Aufenthaltes zu verzeichnen ist. Auf Patientenebene konnte mittels einer logistischen Regression ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit PIM bei Aufnahme und stationär ($p < 0,0001$), sowie zwischen stationär und Entlassung ($p < 0,0001$) gezeigt werden (siehe Abbildung 4-8). Bei der wirkstoffbezogenen Auswertung ist die Zunahme von insgesamt verordneten Wirkstoffen zu beachten. Diesbezüglich konnte mittels einer Poisson-Regression gezeigt werden, dass auf Wirkstoffebene ein signifikanter Unterschied der Anzahl an PIM zwischen Aufnahme und stationär ($p = 0,0087$) und stationär und Entlassung ($p = 0,0091$) besteht (siehe Abbildung 4-9).

	Patientenbezogen			Wirkstoffbezogen		
	FORTA	PRISCUS	STOPP	FORTA	PRISCUS	STOPP
Aufn. → stat.	p = 0,0071	p < 0,0001	p = 0,0214	n.s.	p = 0,0060	p = 0,0023
stat. → Entl.	p = 0,0007	p < 0,0001	n.s.	n.s.	p = 0,0005	n.s.
Aufn. → Entl.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 4-9: Unterschiede innerhalb der drei Kriterien-Kataloge FORTA, PRISCUS und STOPP von Aufnahme zu Entlassung (Aufn. = Aufnahme; stat. = stationär; Entl. = Entlassung; n.s. = nicht signifikant)

Innerhalb der drei Kriterien-Kataloge FORTA, PRISCUS und STOPP konnten, wie aus Tabelle 4-9 zu entnehmen ist, auf Patientenebene signifikante Unterschiede bei FORTA- und PRISCUS-PIM zwischen Aufnahme und stationär sowie zwischen stationär und Entlassung gefunden werden. Bei den STOPP-PIM konnte nur ein signifikanter Unterschied von Aufnahme zu stationär gefunden werden. Der Unterschied der Anzahl PIM zwischen Aufnahme und Entlassung war in keinem Fall signifikant. Auf Wirkstoffebene konnte nur bei den PRISCUS-PIM zwischen Aufnahme und stationär und stationär und Entlassung ein signifikanter Unterschied gefunden werden, sowie bei den STOPP-PIM zwischen Aufnahme und stationär.

	Patientenbezogen			Wirkstoffbezogen		
	FORTA/ PRISCUS	FORTA/ STOPP	PRISCUS/ STOPP	FORTA/ PRISCUS	FORTA/ STOPP	PRISCUS/ STOPP
Aufnahme	p < 0,0001	p = 0,0176	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001
stationär	n.s.	p = 0,0490	p = 0,0280	n.s.	p = 0,0005	p = 0,0003
Entlassung	p = 0,0011	p = 0,0001	p < 0,0001	p = 0,0048	p < 0,0001	p < 0,0001

Tabelle 4-10: Unterschiede zwischen FORTA, PRISCUS und STOPP bei Aufnahme, stationär und bei Entlassung (n.s. = nicht signifikant)

Ein Vergleich von FORTA, PRISCUS und STOPP untereinander zeigte bei Aufnahme und Entlassung zwischen allen Kriterien sowohl auf Patienten- als auch auf Wirkstoffebene signifikante Unterschiede (siehe Tabelle 4-10). Im stationären Bereich waren zwischen FORTA und PRISCUS keine signifikanten Unterschiede bezüglich der PIM-Anzahl zu finden.

Im Folgenden sind die Veränderungen der einzelnen FORTA-, PRISCUS- und STOPP-PIM jeweils von der Aufnahme über den stationären Aufenthalt bis hin zur Entlassung dargestellt.

Entwicklung der FORTA-PIM von Aufnahme zu Entlassung:

FORTA-PIM bei Aufnahme, stationär und bei Entlassung					
Aufnahme	**Verord.**	**stationär**	**Verord.**	**Entlassung**	**Verord.**
Prednisolon	10	Lorazepam	17	Risperidon	12
Ibuprofen	9	Risperidon	14	Mirtazapin	10
Mirtazapin	9	Ibuprofen	13	Digitoxin	8
Risperidon	9	Mirtazapin	11	Prednisolon	8
Digitoxin	7	Digitoxin	10	Amitriptylin	6
Lorazepam	6	Diclofenac	9	Lorazepam	6
Verapamil	6	Oxazepam	9	Diclofenac	4
Diclofenac	5	Prednisolon	8	Ibuprofen	4
Haloperidol	5	Haloperidol	7	Verapamil	4
Oxazepam	5	Amitriptylin	6	Etoricoxib	3
Amitriptylin	4	Clonidin	6	Haloperidol	3
Melperon	3	Melperon	6	Quetiapin	3
Celecoxib	2	Nitrazepam	6	Flecainid	2
Flecainid	2	Tetrazepam	5	Temazepam	2
Quetiapin	2	Verapamil	5	Carbamazepin	1
Temazepam	2	Flurazepam	4	Celecoxib	1
Tetrazepam	2	Etoricoxib	3	Clemastin	1
Carbamazepin	1	Quetiapin	3	Clonidin	1
Clonidin	1	Clemastin	2	Diazepam	1
Diazepam	1	Flecainid	2	Dimetinden	1
Dimetinden	1	Pethidin	2	Doxepin	1
Indometacin	1	Carbamazepin	1	Hydroxyzin	1
Methylprednisolon	1	Celecoxib	1	Melperon	1
Naproxen	1	Cetirizin	1	Nitrazepam	1
Nitrazepam	1	Dimetinden	1	Opipramol	1
Opipramol	1	Doxepin	1	Oxazepam	1
Trimipramin	1	Hydroxyzin	1	Tetrazepam	1
		Opipramol	1		
		Temazepam	1		
		Trimipramin	1		
Summe	98	**Summe**	157	**Summe**	88

Tabelle 4-11: PIM nach FORTA bei Aufnahme, stationär und bei Entlassung

Die Auswertung getrennt nach FORTA-PIM bei Aufnahme, während des stationären Aufenthaltes und bei Entlassung (siehe Tabelle 4-11) zeigt, dass es im Verlauf zu leichten Verschiebungen bezüglich der einzelnen PIM kommt. So führt Lorazepam mit n = 17 während des stationären Aufenthaltes die FORTA-PIM-Liste an, bei Aufnahme und Entlassung ist es mit n = 6 nur auf Platz sechs respektive fünf. Prednisolon nimmt von Aufnahme zu Entlas-

sung ab, Ibuprofen steigt während des stationären Aufenthaltes zunächst an, geht dann bei Entlassung aber stark zurück. Mirtazapin, Risperidon und Digitoxin steigen stationär zunächst leicht an und gehen dann bei Entlassung wieder etwas zurück.

Entwicklung der PRISCUS-PIM von Aufnahme zu Entlassung:

PRISCUS-PIM bei Aufnahme, stationär und bei Entlassung					
Aufnahme	**Verord.**	**stationär**	**Verord.**	**Entlassung**	**Verord.**
Zopiclon	8	Zopiclon	60	Zopiclon	7
Haloperidol	5	Dimenhydrinat	13	Amitriptylin	6
Acetyldigoxin	4	Zolpidem	8	Dimenhydrinat	4
Amitriptylin	4	Clemastin	7	Clemastin	3
Flecainid	3	Clonidin	7	Etoricoxib	3
Lorazepam	3	Amitriptylin	6	Flecainid	3
Doxazosin	2	Haloperidol	6	Haloperidol	3
Nitrofurantoin	2	Nifedipin	6	Acetyldigoxin	2
Prasugrel	2	Nitrazepam	6	Doxazosin	2
Temazepam	2	Tetrazepam	5	Doxepin	2
Tetrazepam	2	Flurazepam	4	Hydroxyzin	2
Baclofen	1	Acetyldigoxin	3	Nifedipin	2
Chloralhydrat	1	Doxazosin	3	Nitrofurantoin	2
Clemastin	1	Etoricoxib	3	Temazepam	2
Clonidin	1	Flecainid	3	Zolpidem	2
Diazepam	1	Lorazepam	3	Baclofen	1
Dimetinden	1	Doxepin	2	Chloralhydrat	1
Doxepin	1	Hydroxyzin	2	Clonidin	1
Fluoxetin	1	Nitrofurantoin	2	Diazepam	1
Hydroxyzin	1	Pethidin	2	Dimetinden	1
Indometacin	1	Baclofen	1	Fluoxetin	1
Methyldopa (linksdrehend)	1	Chloralhydrat	1	Lorazepam	1
Nicergolin	1	Dimetinden	1	Methyldopa (linksdrehend)	1
Nifedipin	1	Fluoxetin	1	Nicergolin	1
Nitrazepam	1	Methyldopa (linksdrehend)	1	Nitrazepam	1
Oxazepam	1	Nicergolin	1	Piracetam	1
Piracetam	1	Piracetam	1	Prasugrel	1
Trimipramin	1	Prasugrel	1	Tetrazepam	1
Zolpidem	1	Temazepam	1		
		Trimipramin	1		
Summe	55	**Summe**	161	**Summe**	58

Tabelle 4-12: PIM nach PRISCUS bei Aufnahme, stationär und bei Entlassung

Die Auswertung getrennt nach PRISCUS-PIM bei Aufnahme, während des stationären Aufenthaltes und bei Entlassung (siehe Tabelle 4-12) zeigt, dass es im Verlauf zu Verschiebungen bezüglich der einzelnen PIM kommt. So führt Zopiclon zwar immer die Liste der PRISCUS-PIM an, allerdings kommt es zu einem starken Anstieg während des stationären Aufenthaltes von n = 8 auf n = 60 und zurück auf n = 7 bei Entlassung. Haloperidol belegt bei Aufnahme Platz zwei mit n = 5, während des stationären Aufenthaltes mit n = 6 nur noch Platz sechs, respektive mit n = 3 Platz vier bei Entlassung. Dies ist insbesondere durch relative Veränderungen bedingt, da beispielsweise Dimenhydrinat während des stationären Aufenthaltes mit n = 13 und bei Entlassung mit n = 4 häufiger verordnet wurde. Auch die Verordnungen von Amitriptylin, Zolpidem, Clemastin und Clonidin steigen während des stationären Aufenthaltes an.

Entwicklung der STOPP-PIM von Aufnahme zu Entlassung:

STOPP-PIM bei Aufnahme, stationär und bei Entlassung

Aufnahme	Verord.	stationär	Verord.	Entlassung	Verord.
Acetylsalicylsäure	19	Amlodipin	22	Amlodipin	20
Amlodipin	15	Acetylsalicylsäure	15	Acetylsalicylsäure	16
Ibuprofen	9	Ibuprofen	14	Risperidon	12
Risperidon	9	Risperidon	14	Oxycodon	9
Prednisolon	8	Ipratropiumbromid	13	Prednisolon	9
Diclofenac	5	Oxycodon	11	Amitriptylin	6
Lorazepam	5	Prednisolon	10	Ipratropiumbromid	5
Pipamperon	5	Diclofenac	9	Diclofenac	4
Verapamil	5	Amitriptylin	6	Ibuprofen	4
Amitriptylin	4	Lorazepam	6	Tramadol	4
Haloperidol	4	Melperon	6	Verapamil	4
Oxycodon	4	Loperamid	5	Clemastin	3
Phenprocoumon	4	Oxazepam	5	Lorazepam	3
Fentanyl	3	Furosemid	4	Melperon	3
Ipratropiumbromid	3	Nifedipin	4	Pipamperon	3
Melperon	3	Pipamperon	4	Dimenhydrinat	2
Tilidin, Kombinationen	3	Tramadol	4	Etoricoxib	2
Torasemid	3	Verapamil	4	Haloperidol	2
Acetyldigoxin	2	Clemastin	3	Hydroxyzin	2
Celecoxib	2	Haloperidol	3	Loperamid	2
Clopidogrel	2	Nitrazepam	3	Metoprolol	2
Fenoterol	2	Nitrendipin	3	Nitrendipin	2
Glibenclamid	2	Trospium	3	Phenprocoumon	2
Hydrochlorothiazid	2	Darifenacin	2	Quetiapin	2
Hydromorphon	2	Dimenhydrinat	2	Temazepam	2
Metoprolol	2	Etoricoxib	2	Tilidin, Kombinationen	2
Oxazepam	2	Glibenclamid	2	Tiotropiumbromid	2

Fortsetzung siehe nächste Seite

STOPP-PIM bei Aufnahme, stationär und bei Entlassung					
Aufnahme	**Verord.**	**stationär**	**Verord.**	**Entlassung**	**Verord.**
Tetrazepam	2	Hydromorphon	2	Acetyldigoxin	1
Tiotropiumbromid	2	Hydroxyzin	2	Celecoxib	1
Trospium	2	Metoprolol	2	Citalopram	1
Citalopram	1	Quetiapin	2	Codein	1
Clemastin	1	Tetrazepam	2	Darifenacin	1
Darifenacin	1	Tilidin, Kombinationen	2	Diazepam	1
Fluvastatin	1	Tiotropiumbromid	2	Dimetinden	1
Furosemid	1	Torasemid	2	Esomeprazol	1
Hydroxyzin	1	Acetyldigoxin	1	Fenoterol	1
Indometacin	1	Celecoxib	1	Fluvastatin	1
Lercanidipin	1	Citalopram	1	Glibenclamid	1
Methylprednisolon	1	Codein	1	Hydrochlorothiazid	1
Metoclopramid	1	Dimetinden	1	Hydromorphon	1
Molsidomin	1	Fenoterol	1	Molsidomin	1
Morphin	1	Fentanyl	1	Morphin	1
Naproxen	1	Flurazepam	1	Moxonidin	1
Nitrazepam	1	Fluvastatin	1	Nifedipin	1
Opipramol	1	Hydrochlorothiazid	1	Nitrazepam	1
Oxycodon, Kombinationen	1	Lercanidipin	1	Opipramol	1
Paroxetin	1	Metoclopramid	1	Oxazepam	1
Propranolol	1	Molsidomin	1	Paroxetin	1
Prothipendyl	1	Morphin	1	Propranolol	1
Quetiapin	1	Moxonidin	1	Prothipendyl	1
Temazepam	1	Opipramol	1	Tamsulosin	1
Theophyllin	1	Paroxetin	1	Tetrazepam	1
Urapidil	1	Pethidin	1	Theophyllin	1
Venlafaxin	1	Phenprocoumon	1	Torasemid	1
		Propranolol	1	Trospium	1
		Prothipendyl	1	Venlafaxin	1
		Ramipril	1		
		Tamsulosin	1		
		Temazepam	1		
		Theophyllin	1		
		Urapidil	1		
		Venlafaxin	1		
		Zolpidem	1		
		Zopiclon	1		
Summe	159	**Summe**	224	**Summe**	158

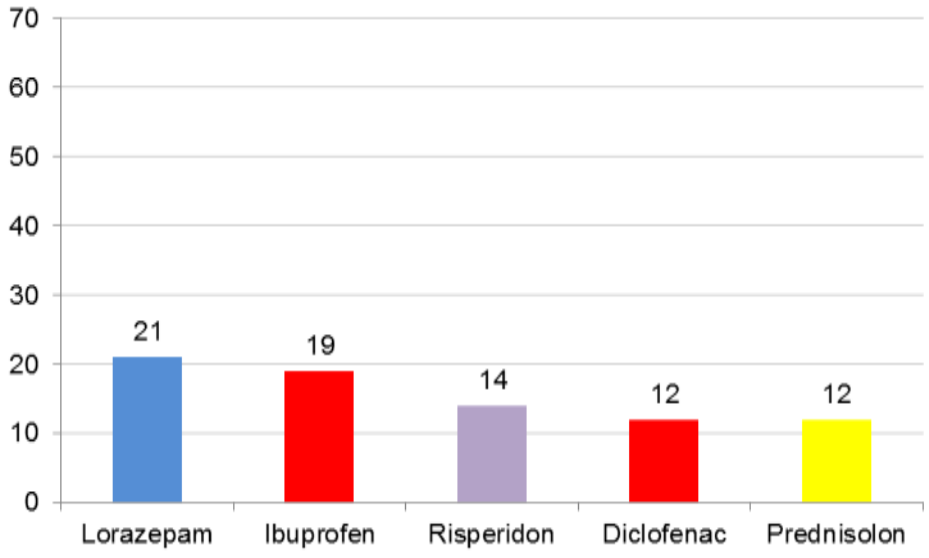
Tabelle 4-13: PIM nach STOPP bei Aufnahme, stationär und bei Entlassung

Die Auswertung getrennt nach STOPP-PIM bei Aufnahme, während des stationären Aufenthaltes und bei Entlassung (siehe Tabelle 4-13) zeigt, dass es auch hier im Verlauf zu leichten Verschiebungen bezüglich der einzelnen PIM kommt. Die Tabelle wird bei Aufnahme von ASS (n = 19) angeführt, dicht gefolgt von Amlodipin (n = 15). Während des stationären Aufenthaltes kehrt sich diese Verteilung um, das bleibt bei Entlassung bestehen. Die Verordnungen von Ibuprofen nehmen während des stationären Aufenthaltes von n = 9 auf n = 14 leicht zu, gehen dann bei Entlassung (n = 4) aber stark zurück. Risperidon steigt während des stationären Aufenthaltes von n = 9 auf n = 14 an und geht bei Entlassung mit n = 12 wieder leicht zurück. Der Verlauf von Prednisolon mit n = 8 auf n = 10 und schließlich n = 9 unterliegt nur geringen Veränderungen.

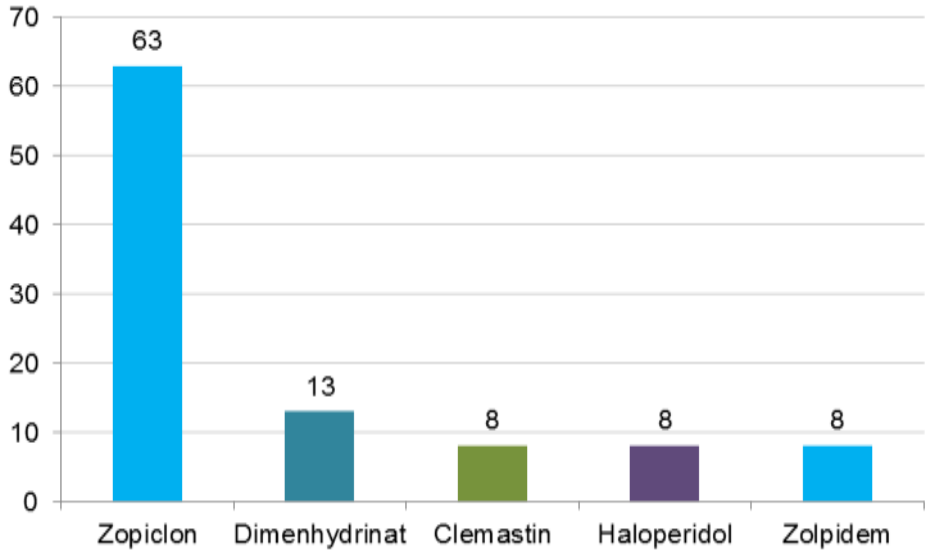
Insgesamt wird die unterschiedliche Bewertung der PIM durch FORTA, PRISCUS und STOPP deutlich. Die Abbildungen 4-10 bis 4-13 veranschaulichen dies durch eine Gegenüberstellung der jeweiligen Top-5-PIM gesamt sowie getrennt nach bei Aufnahme, während des stationären Aufenthaltes und bei Entlassung.

Top-5-PIM gesamt

FORTA



PRISCUS



STOPP

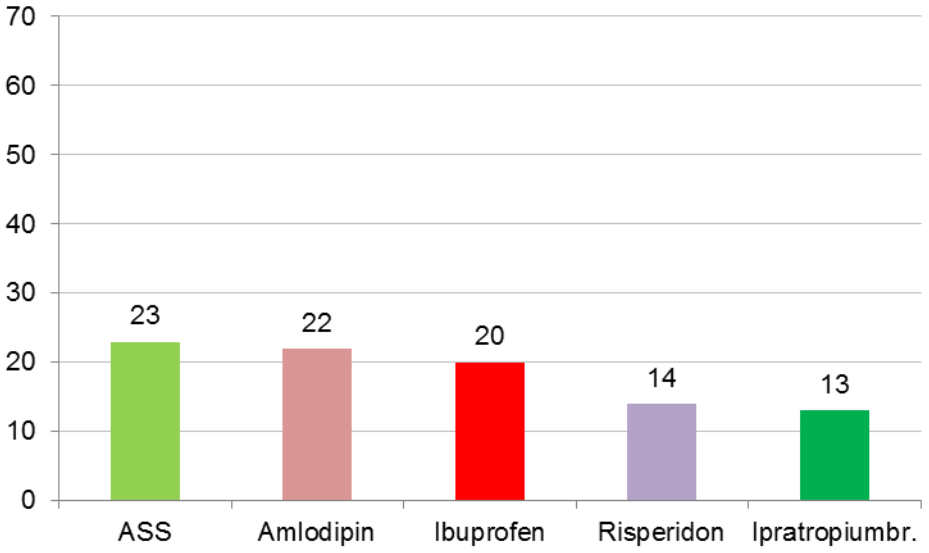
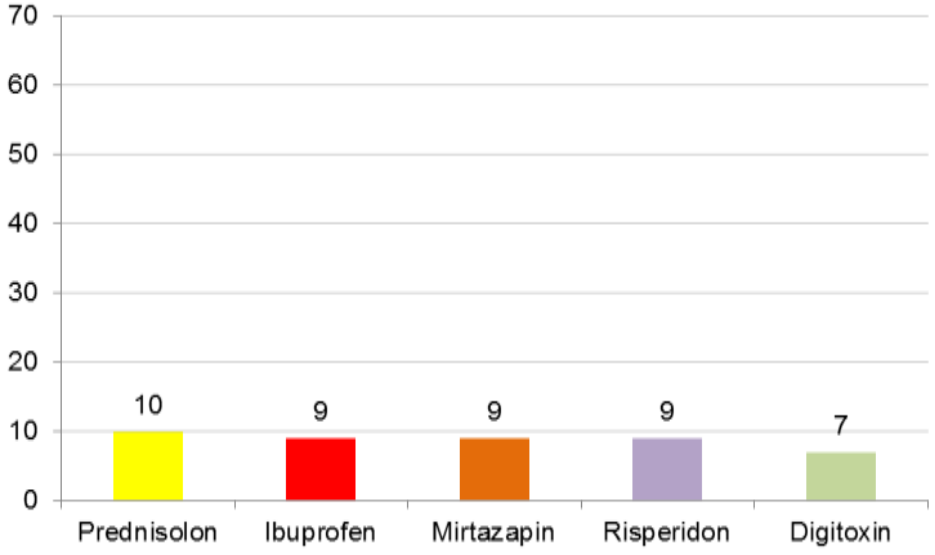


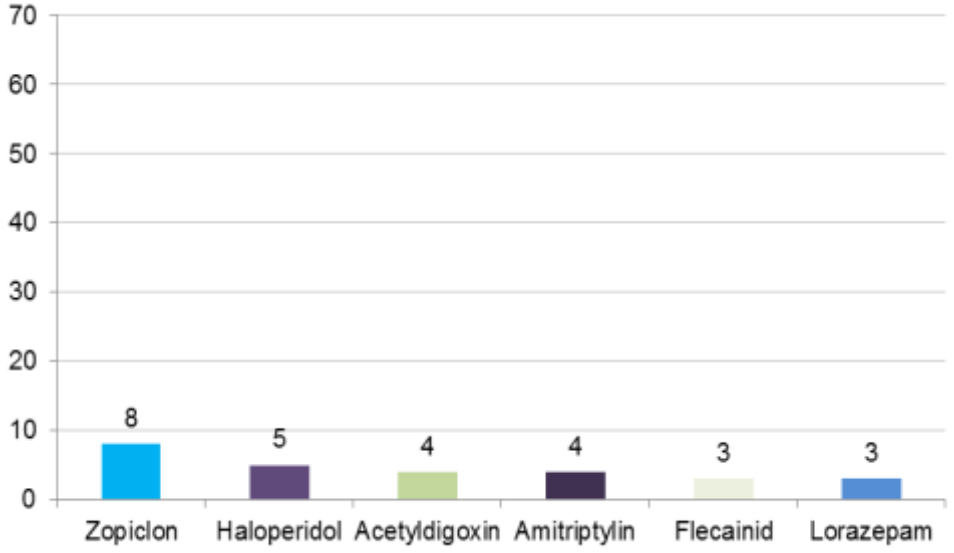
Abbildung 4-10: Top-5-PIM gesamt nach FORTA, PRISCUS und STOPP

Top-5-PIM bei Aufnahme

FORTA



PRISCUS



STOPP

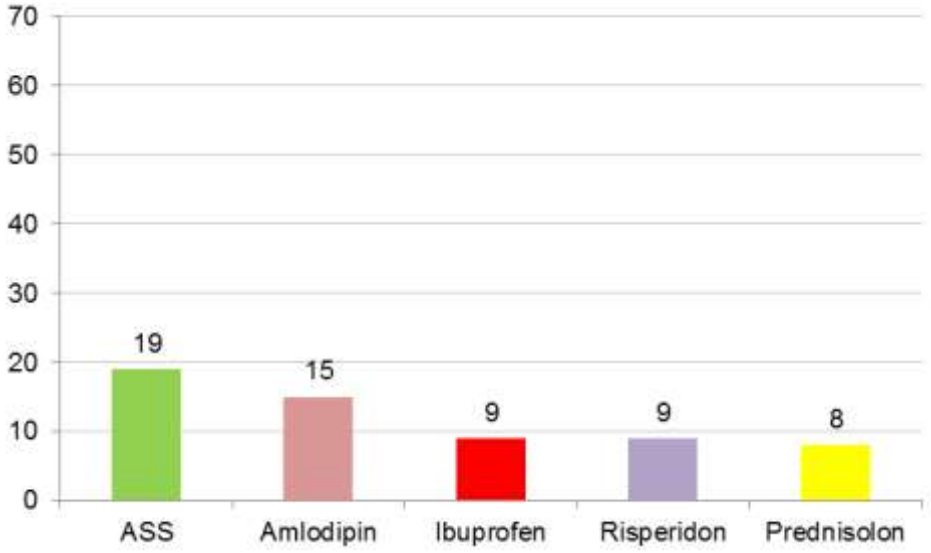
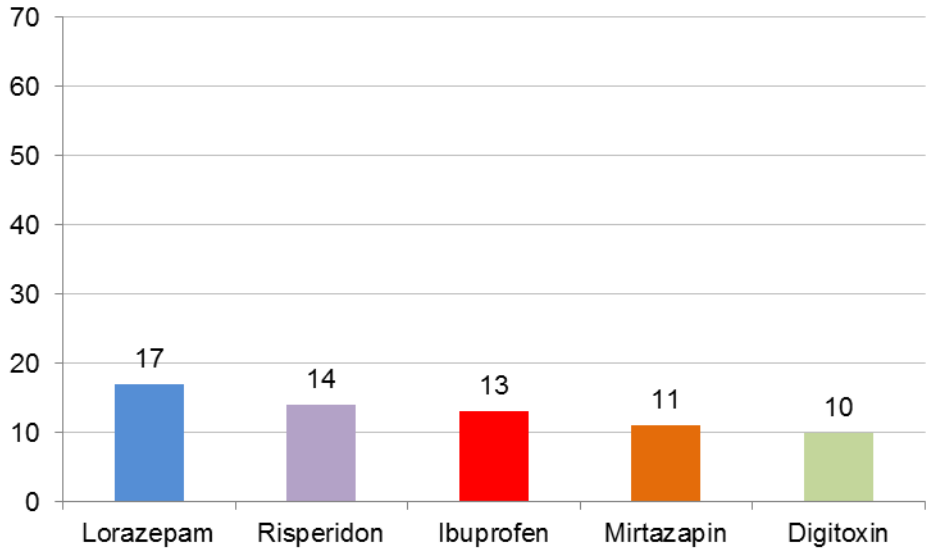


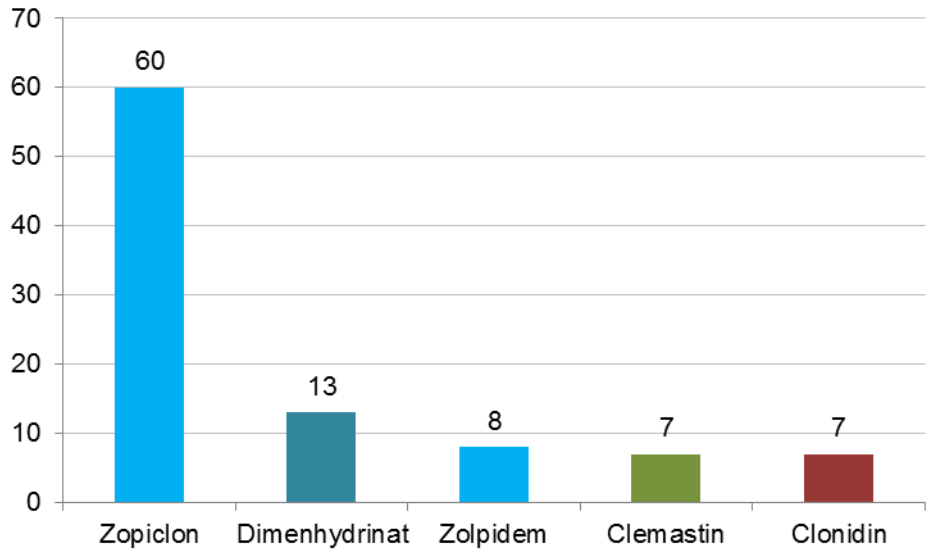
Abbildung 4-11: Top-5-PIM bei Aufnahme nach FORTA, PRISCUS und STOPP

Top-5-PIM stationär

FORTA



PRISCUS



STOPP

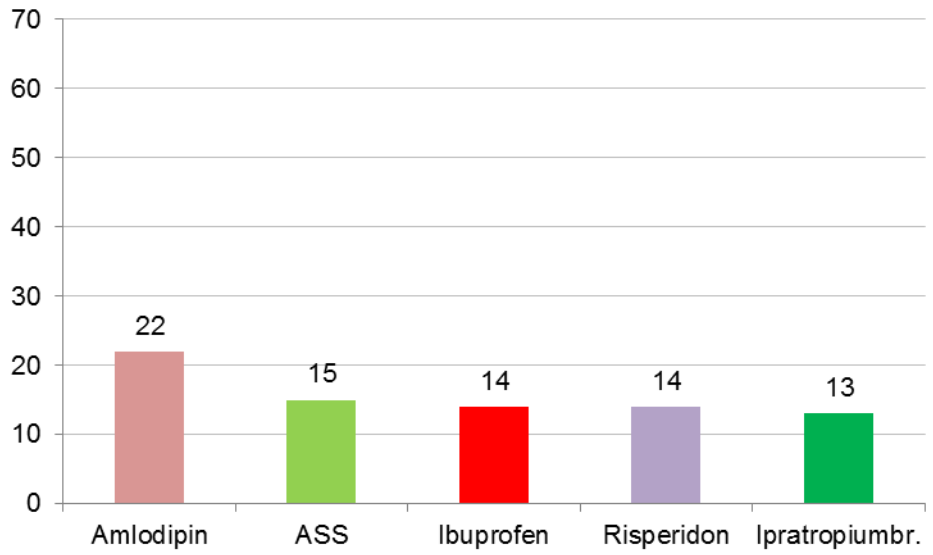
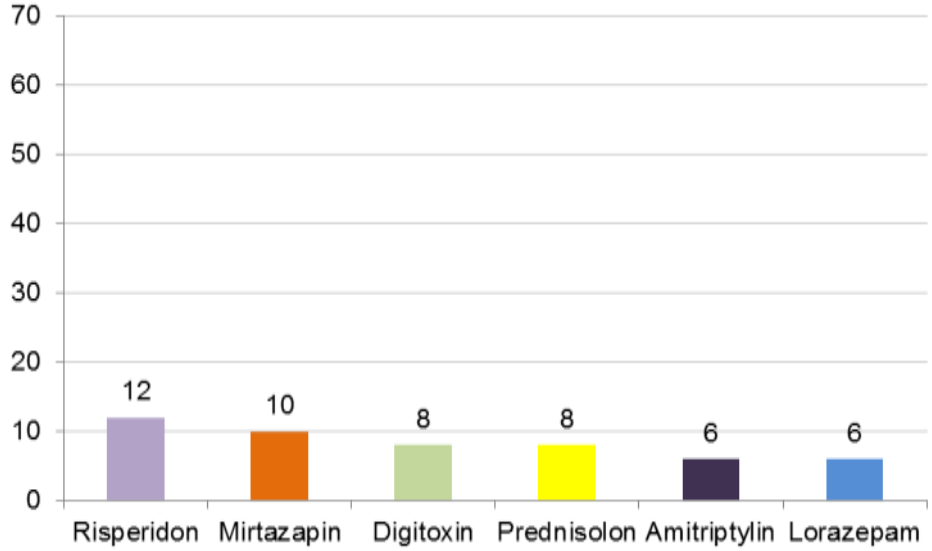


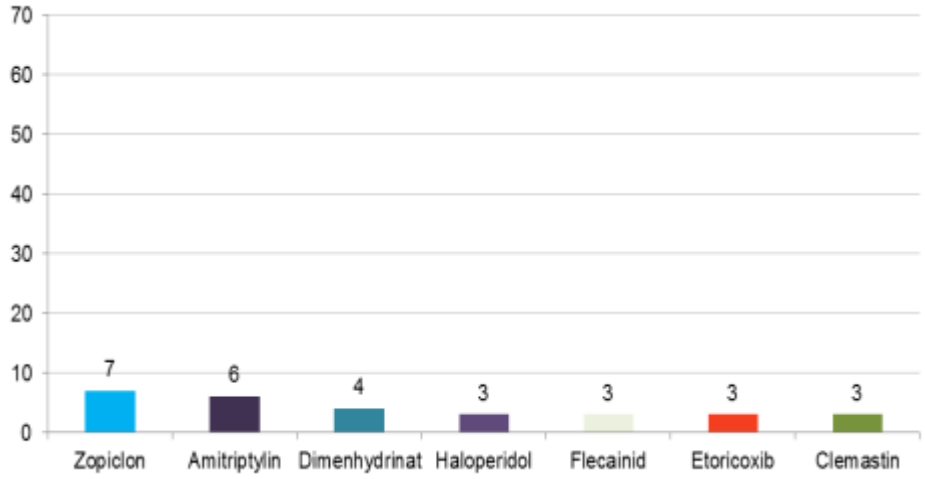
Abbildung 4-12: Top-5-PIM stationär nach FORTA, PRISCUS und STOPP

Top-5-PIM bei Entlassung

FORTA



PRISCUS



STOPP

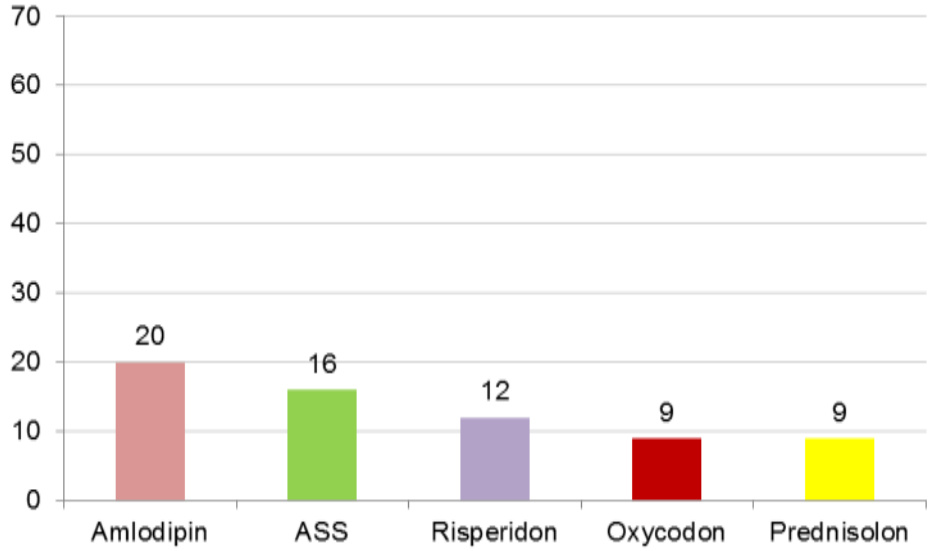


Abbildung 4-13: Top-5-PIM bei Entlassung nach FORTA, PRISCUS und STOPP

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass insgesamt die am häufigsten vorkommenden PIM (wie in Abbildung 4-3 aufgeführt) Zopiclon (n = 63) (durch die PRISCUS-Bewertung), Acetylsalicylsäure (n = 23) (durch die STOPP-Bewertung), Lorazepam (n = 22) (durch FORTA, PRISCUS und STOPP), Amlodipin (n = 21) (durch die STOPP-Bewertung) und Ibuprofen (n = 20) (durch FORTA und STOPP) sind.

Bei Aufnahme wurde Acetylsalicylsäure 19-mal durch STOPP negativ bewertet, gefolgt von Amlodipin, welches auch durch STOPP 15-mal negativ bewertet wurde. An dritter Stelle steht Prednisolon (n = 12) (durch FORTA und STOPP bewertet). Zopiclon steht bei Aufnahme mit acht negativen Bewertungen durch PRISCUS nur an siebter Stelle.

Während des stationären Aufenthaltes wurde Zopiclon 60-mal durch PRISCUS negativ bewertet und einmal durch STOPP. Amlodipin wurde durch STOPP 22-mal negativ bewertet und Lorazepam wurde durch FORTA (n = 17), STOPP (n = 6) und PRISCUS (n = 3) insgesamt 17-mal negativ bewertet.

Bei Entlassung wird die Liste der verordneten PIM von Amlodipin (n = 20) angeführt, gefolgt von Acetylsalicylsäure (n = 16) und Risperidon (n = 12) – allesamt durch STOPP negativ bewertet, Risperidon auch durch FORTA. Zopiclon steht mit sieben negativen Bewertungen durch PRISCUS an achter Stelle.

Bei Gruppierung nach Level 3 ATC-Code lassen sich die Ergebnisse folgendermaßen zusammenfassen:

Insgesamt wurden Wirkstoffe aus der Gruppe der Hypnotika und Sedativa mit Abstand am häufigsten angewendet (n = 84). Diese 84 negativen Bewertungen kommen durch die PIM-Bewertung nach PRISCUS zu Stande. Laut FORTA sind es nur zwölf und nach STOPP nur acht negative Bewertungen.

Antipsychotika sind die am zweithäufigsten negativ bewertete Gruppe (n = 43). Hier wurde nach FORTA und STOPP je 33-mal negativ bewertet, nach PRISCUS nur 8-mal.

Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika wurden 39-mal negativ bewertet, nach FORTA und STOPP je 38-mal, nach PRISCUS 4-mal.

Bei Aufnahme spielen die Hypnotika und Sedativa noch eine untergeordnete Rolle. Sie wurden nur 13-mal angewendet (nach PRISCUS n = 13, je n = 3 nach FORTA und STOPP).

Bei Aufnahme am häufigsten verordnet wurden PIM aus der Gruppe der antithrombotischen Mittel (n = 28), 26 nach STOPP und zwei nach PRISCUS. Gefolgt von Antipsychotika (n = 26), 23 nach STOPP, 19 nach FORTA und fünf nach PRISCUS. Die drittgrößte Gruppe

stellen die Antidepressiva (n = 20), darunter 15 nach FORTA, acht nach STOPP und sieben nach PRISCUS.

Im stationären Bereich gewinnen die PIM aus der Gruppe der Hypnotika und Sedativa an Bedeutung. Hier wurden 80 PIM verordnet, 80 nach PRISCUS, elf nach FORTA und sieben nach STOPP. Die Antipsychotika nehmen auch hier wieder den zweiten Platz ein (n = 39), je 30 nach FORTA und STOPP, sechs nach PRISCUS. An dritter Stelle stehen im stationären Bereich die selektiven Calciumkanalblocker mit vorwiegender Gefäßwirkung (n = 33), 30 nach STOPP und sechs nach PRISCUS.

Bei Entlassung wurden PIM aus der Gruppe der Antipsychotika am häufigsten verordnet (n = 26), 23 nach STOPP, 19 nach FORTA und drei nach PRISCUS. An zweiter Stelle stehen bei Entlassung die selektiven Calciumkanalblocker mit vorwiegender Gefäßwirkung (n = 24), 23 nach STOPP und zwei nach PRISCUS. Antidepressiva stellen die dritte Gruppe (n = 23), n = 18 nach FORTA, n = 10 nach STOPP und n = 9 nach PRISCUS dar.

4.2.3 Subgruppenanalysen

Es werden jeweils die einzelnen Subgruppen sowie die Ergebnisse der mit SAS gerechneten logistischen Regression zur Untersuchung eines signifikanten Unterschiedes bezüglich der Anzahl der verordneten PIM dargestellt.

Die sich signifikant unterscheidenden Werte sind in den Tabellen jeweils in fett dargestellt.

Alter

Subgruppe	65 - 79 Jahre (n = 106)	≥ 80 Jahre (n = 94)
PIM gesamt	90 (85 %)	86 (91 %)
FORTA-PIM	68 (64 %)	49 (52 %)
PRISCUS-PIM	65 (61 %)	46 (49 %)
STOPP-PIM	70 (66 %)	69 (73 %)

Tabelle 4-14: Anzahl PIM nach Alter

Die beiden Alters-Subgruppen unterscheiden sich bezüglich der Anzahl der PIM nicht signifikant (siehe Tabelle 4-14).

Geschlecht

Subgruppe	männlich (n = 79)	weiblich (n = 121)
PIM gesamt	67 (85 %)	109 (90 %)
FORTA-PIM	42 (53 %)	75 (62 %)
PRISCUS-PIM	46 (58 %)	65 (54 %)
STOPP-PIM	48 (61 %)	**91 (75 %)**

Tabelle 4-15: Anzahl PIM nach Geschlecht

Die beiden Subgruppen „männlich“ und „weiblich“ unterscheiden sich bezüglich der Anzahl der PIM nur bei STOPP ($p = 0{,}0324$) signifikant. Nach diesem Bewertungskatalog bekamen weibliche Patienten mehr PIM (siehe Tabelle 4-15).

Bisherige Wohnsituation

Subgruppe	bisher zu Hause gelebt (n = 151)	bisher im Heim gelebt (n = 49)
PIM gesamt	132 (87 %)	44 (90 %)
FORTA-PIM	86 (57 %)	31 (63 %)
PRISCUS-PIM	**90 (60 %)**	21 (43 %)
STOPP-PIM	99 (66 %)	**40 (82 %)**

Tabelle 4-16: Anzahl PIM nach bisheriger Wohnsituation

Die beiden Subgruppen „bisher zu Hause gelebt“ und „bisher im Heim gelebt“ unterscheiden sich bezüglich der Anzahl der PIM – ohne Differenzierung nach FORTA, PRISCUS und STOPP – nicht signifikant. Bezüglich der Anzahl PRISCUS-PIM ($p = 0{,}0435$) und der STOPP-PIM ($p = 0{,}0384$) ist der Unterschied jedoch signifikant. Patienten, die bisher zu Hause gelebt hatten, nahmen mehr PIM nach PRISCUS, jedoch weniger PIM nach STOPP ein als die Patienten, die bisher im Heim gelebt hatten (siehe Tabelle 4-16).

Anzahl an verordneten Wirkstoffen

Subgruppe	8 - 18 Wirkstoffe (n = 105)	19 - 35 Wirkstoffe (n = 95)
PIM gesamt	86 (82 %)	**90 (95 %)**
FORTA-PIM	51 (49 %)	**66 (69 %)**
PRISCUS-PIM	41 (39 %)	**70 (74 %)**
STOPP-PIM	71 (68 %)	68 (72 %)

Tabelle 4-17: Anzahl PIM bezogen auf Anzahl der verordneten Wirkstoffe

Die beiden Subgruppen „8 bis 18 Wirkstoffe“ und „19 bis 35 Wirkstoffe“ unterscheiden sich mit Ausnahme von STOPP signifikant. Wurden mehr Wirkstoffe verordnet, wurden auch mehr PIM insgesamt ($p = 0{,}0092$), mehr FORTA-PIM ($p = 0{,}0034$) und mehr PRISCUS-PIM ($p < 0{,}0001$) verordnet (siehe Tabelle 4-17).

Stationäre Aufenthaltsdauer

Subgruppe	3 - 12 Tage (n = 104)	13 - 28 Tage (n = 96)
PIM gesamt	90 (87 %)	86 (90 %)
FORTA-PIM	57 (55 %)	60 (63 %)
PRISCUS-PIM	50 (48 %)	**61 (64 %)**
STOPP-PIM	73 (70 %)	66 (69 %)

Tabelle 4-18: Anzahl PIM nach stationärer Aufenthaltsdauer

Die beiden Subgruppen stationäre Aufenthaltsdauer „3 bis 12 Tage“ und „13 bis 28 Tage“ unterscheiden sich bezüglich der Anzahl der PIM nur bei PRISCUS (p = 0,0298) signifikant. Hier war ein längerer stationärer Aufenthalt mit einer erhöhten Anzahl PIM verknüpft (siehe Tabelle 4-18).

Stationärer Aufenthalt auf einer chirurgischen oder internistischen Station

Subgruppe	Chirurgische Station (n = 75)	Internistische Station (n = 125)
PIM gesamt	68 (91 %)	108 (86 %)
FORTA-PIM	48 (64 %)	69 (55 %)
PRISCUS-PIM	48 (64 %)	63 (50 %)
STOPP-PIM	**63 (84 %)**	76 (61 %)

Tabelle 4-19: Anzahl PIM bei stationärem Aufenthalt auf einer chirurgischen versus einer internistischen Station

Die beiden Subgruppen „chirurgische Station“ und „internistische Station“ unterscheiden sich bezüglich der Anzahl der PIM nur bei STOPP (p = 0,0010) signifikant, auf den chirurgischen Stationen wurden mehr STOPP-PIM eingesetzt (siehe Tabelle 4-19).

4.3 Ergebnisse zu den sekundären Studienzielen

4.3.1 Ist ein Zusammenhang zwischen den PIM nach FORTA, PRISCUS oder STOPP und dem Grund für die Krankenhausaufnahme bzw. der Hauptdiagnose zu vermuten?

Die Beurteilung, ob ein Zusammenhang zwischen PIM und der Hauptdiagnose besteht, wurde jeweils nach der WHO-Kausalitätsbewertung durchgeführt. Wenn ein Zusammenhang zwischen Hauptdiagnose und PIM möglich war, wurde mit „3“ bewertet. Wenn ein Zusammenhang unwahrscheinlich war, wurde mit „4“ bewertet. Eine patientenbezogene Aufstellung mit Begründung für die jeweilige Bewertung findet sich in Anlage G.

In Tabelle 4-20 werden die Ergebnisse nach Wirkstoffen zusammenfassend dargestellt.

PIM	Vorkommen	WHO 3			WHO 4		
		FORTA	PRISCUS	STOPP	FORTA	PRISCUS	STOPP
Acetyldigoxin	4	-	2	1	-	2	1
Acetylsalicylsäure	19	-	-	3	-	-	16
Amitriptylin	4	2	2	2	2	2	2
Amlodipin	15	-	-	10	-	-	5
Diclofenac	5	2	-	2	3	-	3
Digitoxin	7	0	-	-	7	-	-
Fentanyl	3	-	-	0	-	-	3
Flecainid	3	1	2	-	1	1	-
Haloperidol	5	1	1	1	4	4	3
Ibuprofen	9	1	-	1	8	-	8
Ipratropiumbromid	3	-	-	0	-	-	3
Lorazepam	6	4	1	4	2	2	1
Melperon	4	2	-	3	1	-	0
Mirtazapin	9	3	-	-	6	-	-
Oxazepam	5	1	-	1	4	1	1
Oxycodon	4	-	-	3	-	-	1
Phenprocoumon	5	-	-	2	-	-	3
Pipamperon	5	-	-	1	-	-	4
Prednisolon	12	5	-	4	5	-	4
Risperidon	9	6	-	6	3	-	3
Tilidin, Kombinationen	3	-	-	3	-	-	0
Torasemid	3	-	-	0	-	-	3
Verapamil	7	2	-	3	4	-	2
Zopiclon	8	-	1	-	-	7	-
Summe		30	9	50	50	19	66

Tabelle 4-20: Zusammenhang zwischen PIM und Hauptdiagnose nach WHO-Kausalitätsbewertung (WHO 3 = möglicher Zusammenhang, WHO 4 = unwahrscheinlicher Zusammenhang)

Am häufigsten konnte ein Zusammenhang bei Amlodipin gesehen werden. Von 15 negativen Bewertungen durch STOPP gab es bei zehn einen möglichen Zusammenhang mit der Hauptdiagnose.

An zweiter Stelle steht Risperidon: Hier konnte bei sechs von neun negativen Bewertungen durch FORTA und STOPP ein Zusammenhang mit der Hauptdiagnose gefunden werden.

Bei Melperon und Tilidin konnte bei allen durch STOPP (n = 3) bewerteten PIM ein möglicher Zusammenhang mit der Hauptdiagnose gesehen werden.

Bei Digitoxin (durch FORTA negativ bewertet), Fentanyl, Ipratropiumbromid und Torasemid (jeweils durch STOPP negativ bewertet) konnte in keinem Fall ein Zusammenhang zur Hauptdiagnose gesehen werden.

Bei dem durch PRISCUS negativ bewerteten Zopiclon konnte nur in einem von acht Fällen ein Zusammenhang zur Hauptdiagnose gefunden werden. Auch bei der durch STOPP negativ bewerteten Acetylsalicylsäure konnte nur in drei von 19 Fällen ein Zusammenhang gesehen werden.

Was passierte mit den PIM, die möglicherweise zum stationären Aufenthalt geführt hatten?

Während des stationären Aufenthaltes wurden 30 % der FORTA-PIM, die möglicherweise zur Krankenhausaufnahme geführt hatten, abgesetzt. Bei den PRISCUS-PIM waren es 44 % und bei STOPP 28 % (siehe Tabelle 4-21).

	FORTA	%	PRISCUS	%	STOPP	%
Anzahl WHO 3	30		9		50	
abgesetzt	9	30	4	44	14	28
noch bei Entlassung	21	70	5	56	36	72

Tabelle 4-21: Fortführung der PIM, die möglicherweise zum stationären Aufenthalt geführt hatten

4.3.2 Welche PIM haben schwerwiegende Auswirkungen?

Ob die PIM schwerwiegende Auswirkungen hatten, wurde auf zwei verschiedene Arten untersucht.

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen PIM und Hauptdiagnose?
2. Traten unerwünschte Ereignisse während des stationären Aufenthaltes auf, die mit den PIM in Verbindung gebracht werden können?

Immer wenn ein möglicher Zusammenhang zwischen PIM und Hauptdiagnose bestand, es also zu einer WHO 3-Bewertung kam, wurde das als schwerwiegende Auswirkung gewertet. Die Ergebnisse sind unter Punkt 4.3.1 beschrieben.

Nachfolgend werden nun die Ergebnisse der Untersuchung zu möglicherweise PIM-bedingten unerwünschten Ereignissen während des stationären Aufenthaltes dargestellt.

Stationärer Bereich:

Von den 200 in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten 168 Patienten während ihres stationären Aufenthaltes PIM. 125 Patienten erhielten PIM, die jeweils insgesamt mindestens zehn verschiedene Patienten erhalten hatten. 21 dieser 125 Patienten erlitten stationär ein unerwünschtes Ereignis (UE), das möglicherweise durch ein PIM bedingt war.

Die Tabellen 4-22 bis 4-24 geben eine Übersicht darüber, wie viele Patienten jeweils PIM nach FORTA, PRISCUS bzw. STOPP erhalten haben und wie viele von ihnen ein UE erlitten. In grau sind PIM dargestellt, die durch einen der anderen Kriterien-Kataloge mindestens zehnmal negativ bewertet wurden und die deswegen auch bei den jeweils anderen Bewertungskatalogen berücksichtigt wurden, obwohl sie dort nicht mindestens zehnmal negativ bewertet worden waren.

FORTA-PIM	Patienten mit PIM	davon Patienten mit UE	[%]
Lorazepam	17	5	29
Risperidon	14	4	29
Ibuprofen	13	1	8
Mirtazapin	11	3	27
Digitoxin	10	1	10
Prednisolon	8	1	13

Tabelle 4-22: FORTA-PIM und möglicherweise PIM-bedingte unerwünschte Ereignisse (UE) während des stationären Aufenthaltes

PRISCUS-PIM	Patienten mit PIM	davon Patienten mit UE	[%]
Zopiclon	60	10	17
Dimenhydrinat	13	2	15
Lorazepam	3	0	0

Tabelle 4-23: PRISCUS-PIM und möglicherweise PIM-bedingte unerwünschte Ereignisse (UE) während des stationären Aufenthaltes

STOPP-PIM	Patienten mit PIM	davon Patienten mit UE	[%]
Amlodipin	22	4	18
Acetylsalicylsäure	15	2	13
Risperidon	14	4	29
Ibuprofen	14	1	7
Ipratropiumbr.	13	0	0
Lorazepam	6	3	50
Dimenhydrinat	2	0	0
Zopiclon	1	0	0

Tabelle 4-24: STOPP-PIM und möglicherweise PIM-bedingte unerwünschte Ereignisse (UE) während des stationären Aufenthaltes

Unerwünschte Ereignisse waren bei den jeweiligen PIM folgende (siehe Tabelle 4-25):

Arzneistoff	Unerwünschtes Ereignis	F	P	S
Acetylsalicylsäure	Gastrointestinale Komplikationen (n = 1) Blutige Stühle (n = 1)			X
Amlodipin	Sturzereignis (n = 1) Schweres hypotones Ereignis (n = 1) Schwindel (n = 1) Synkope (n = 1)			X
Digitoxin	Schwere Verwirrtheit (n = 1)	X		
Dimenhydrinat	Schwindel (n = 1) Halluzinationen (n = 1)		X	
Ibuprofen	Blutigem Erbrechen (n = 1)	X		X
Lorazepam	Sturzereignis (n = 4) Schweres hypotones Ereignis (n = 1)	X	X	X
Mirtazapin	Sturzereignis (n = 1) Synkope (n = 1) Übelkeit und Erbrechen (n = 1)	X		
Risperidon	Sturzereignis (n = 2) Schweres hypotones Ereignis (n = 1) Verwirrtheit (n = 1) Schlafstörung (n = 1)	X		X
Zopiclon	Sturzereignis (n = 6) Schwindel (n = 3) Verwirrtheit (n = 1)		X	

Tabelle 4-25: Übersicht über mit PIM in Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse (F = FORTA; P = PRISCUS; S = STOPP)

4.4 Das Tool

4.4.1 Entwicklung des Tools

Zur Berücksichtigung aller relevanten PIM bei der Toolentwicklung wurden folgende drei Übersichten (Tabellen 4-26 bis 4-28) erstellt. Eine (Tabelle 4-26) über die stationär sowie insgesamt am häufigsten verordneten PIM, eine (Tabelle 4-27) über die mit der Hauptdiagnose in Zusammenhang stehenden PIM und eine (Tabelle 4-28) über die PIM, welche schwerwiegende Auswirkungen im stationären Bereich gezeigt haben.

Top-PIM stationär	**Top-PIM gesamt**
Zopiclon (60)	**Zopiclon** (63)
Amlodipin (22)	ASS (23)
Lorazepam (17)	**Amlodipin** (22)
ASS (15)	**Lorazepam** (21)
Risperidon (14, 14)	Ibuprofen (20, 19)
Ibuprofen (14, 13)	**Risperidon** (14, 14)
Dimenhydrinat (13)	Dimenhydrinat (13)
Ipratropiumbromid (13)	Ipratropiumbromid (13)
Mirtazapin (11)	**Diclofenac** (12)
Digitoxin (10)	Prednisolon (12)
Zolpidem (8)	Clemastin (8)
Clemastin (7)	Haloperidol (8)
Clonidin (7)	Zolpidem (8)

Tabelle 4-26: Top-PIM stationär und gesamt

sehr häufig (≥ 67 %)	**häufig (≤ 66 % - ≥ 34 %)**	**gelegentlich (≤ 33 % - ≥ 1 %)**	**nie 0 %**
Amlodipin	Acetyldigoxin	Acetylsalicylsäure	Digitoxin
Flecainid	Amitriptylin	Haloperidol	Fentanyl
Lorazepam	**Diclofenac**	**Ibuprofen**	Ipratropiumbr.
Melperon	Phenprocoumon	Mirtazapin	Torasemid
Oxycodon	Prednisolon	Oxazepam	
Risperidon	Verapamil	Pipamperon	
Tilidin, Kombinationen		**Zopiclon**	

Tabelle 4-27: Zusammenhang zwischen PIM und Hauptdiagnose

sehr häufig (≥ 67 %)	häufig (≤ 66 % - ≥ 34 %)	gelegentlich (≤ 33 % - ≥ 1 %)	nie 0 %
	Lorazepam	**Risperidon**	Ipratropiumbr.
		Ibuprofen	
		Mirtazapin	
		Digitoxin	
		Prednisolon	
		Zopiclon	
		Dimenhydrinat	
		Amlodipin	
		Acetylsalicylsäure	

Tabelle 4-28: Zusammenhang zwischen PIM und schwerwiegenden Auswirkungen stationär

Als relevante PIM wurden Folgende identifiziert (in den Tabellen 4-26 bis 4-28 in fett dargestellt):

- Amlodipin: sehr häufiger Zusammenhang mit der Hauptdiagnose und gelegentlicher Zusammenhang mit schwerwiegenden Auswirkungen stationär (siehe Abbildung 4-14)
- Diclofenac/Ibuprofen → NSAR: häufiger bzw. gelegentlicher Zusammenhang mit der Hauptdiagnose und gelegentlicher Zusammenhang mit schwerwiegenden Auswirkungen stationär
- Lorazepam: sehr häufiger Zusammenhang mit der Hauptdiagnose und häufiger Zusammenhang mit schwerwiegenden Auswirkungen stationär
- Risperidon: sehr häufiger Zusammenhang mit der Hauptdiagnose und gelegentlicher Zusammenhang mit schwerwiegenden Auswirkungen stationär
- Zopiclon 7,5 mg: mit Abstand am häufigsten verordnetes PIM

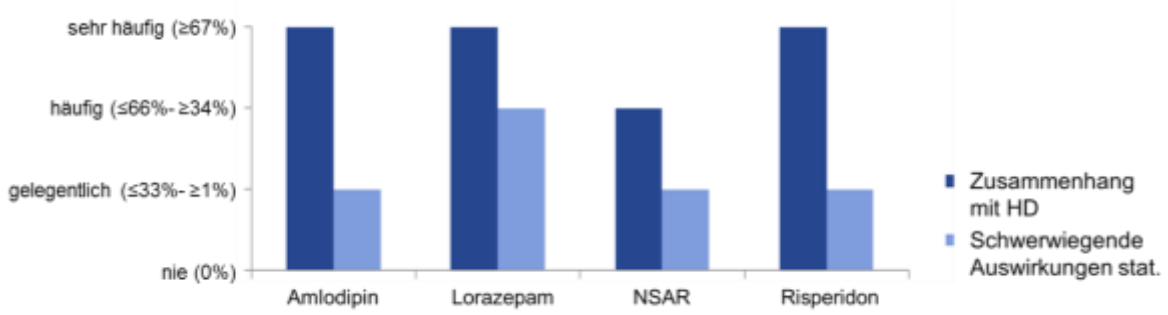


Abbildung 4-14: Auswahl an PIM, die in Zusammenhang mit der Hauptdiagnose (HD) und/oder schwerwiegenden Auswirkungen während des stationären (stat.) Aufenthaltes standen

4.4.2 Das Tool GERAS

Aufgrund der zuvor beschriebenen bedeutsamen PIM und dem Vergleich mit der Literatur wurde das Tool GERAS entwickelt. GERAS wurde nach Geras, der Personifikation des hohen Alters in der griechischen Mythologie benannt und steht kurz für Geriatrische Arzneimitteltherapie Sicherheit. GERAS umfasst fünf Punkte, um die Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten im Krankenhaus zu erhöhen (siehe Abbildung 4-15):

1. Ansetzen eines neuen Arzneimittels - wenn: „Start low, go slow“
2. Vorgehen bei einem Sturz unter antihypertensiver Medikation
3. Hinweise zum Sturzrisiko durch Hypnotika und Psychopharmaka
4. Vorgehen bei Schlafstörungen
5. wenn NSAR, dann mit PPI

Für die klinischen Pharmazeuten wurden Hintergrundinformationen wie weiterführende Studien und Literatur, Leitlinienempfehlungen, eine Aufstellung über Arzneimittel mit anticholinergen Nebenwirkungen und Empfehlungen gemäß FORTA, PRISCUS und STOPP zum Tool zusammengestellt. Diese finden sich in Anlage H.

Am 13.02.2014 wurde GERAS von der Arzneimittelkommission des UKE autorisiert. Seit dem 29.04.2014 befindet sich GERAS als Verfahrensanweisung im QS-Handbuch des UKE und ist folglich nun UKE-weit eingeführt und gültig. GERAS bietet – durch eine Minimierung des PIM-Einsatzes im klinischen Alltag – einen Ansatzpunkt für die Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten während des stationären Aufenthaltes. Es ist kurz und übersichtlich gestaltet und so gut für den Einsatz auf Station geeignet.

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

GERAS – Das UKE-PIM-Tool

GERiatrische ArzneimitteltherapieSicherheit

5 Punkte, um den Einsatz von PIM*, Sturzrisiko und UAW zu reduzieren und damit die Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten am UKE zu erhöhen

1. Ansetzen eines neuen Arzneimittels - wenn: „Start low, go slow"

Cave: Polymedikation

Mit der Anzahl der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel steigt auch das Risiko für Neben- und Wechselwirkungen. Eine Priorisierung auf wirklich relevante Krankheitsbilder unter Einbeziehung der Gesamtsituation des Patienten und somit eine strenge Indikationsstellung ist unabdingbar.

Cave: Dosierung

Bei älteren Patienten sollte stets mit einer niedrigen Einstiegsdosis begonnen werden. Häufig ist eine Reduktion der für Erwachsene empfohlenen Dosis erforderlich.

Cave: anticholinerge Nebenwirkungen

wie z.B.: Mundtrockenheit, Obstipation, Harnverhalt, Tachykardie, Blutdruckanstieg, erweiterte Pupillen, Unruhe, Angst, Krämpfe, Bewusstseinsstörungen, Schwindel, negativer Einfluss auf kognitive Funktionen

„anticholinerge PIM" sind z.B.: Amitriptylin, Trimipramin, Doxepin, Haloperidol und Cetirizin

Bei komplexen Fällen besteht die Möglichkeit ein Apotheken-Konsil zu stellen.

2. Sturz unter antihypertensiver Medikation

Patient kommt wegen eines Sturzes / einer Synkope ins Krankenhaus → Überprüfung der antihypertensiven Therapie und Blutdruck messen auch im Stehen

→ auf internistischen Stationen ggf. Anpassung der Therapie

→ auf chirurgischen Stationen:
- entweder internistisches bzw. kardiologisches Konsil
- oder Textbaustein in Entlassungsbrief, dass während des stationären Aufenthaltes aufgefallen ist, dass … und um Überprüfung bzw. Anpassung der Medikation gebeten wird.

3. Sturzrisiko durch Hypnotika und Psychopharmaka

Antidepressiva und Neuroleptika sowie Hypnotika und Sedativa erhöhen das Sturzrisiko. In Studien wurde eine Reduktion der Sturzgefährdung durch Absetzen oder Dosisreduktion von sowohl Antidepressiva als auch Hypnotika nachgewiesen.
In einer am UKE durchgeführten Untersuchung waren folgende PIM auffällig:
Amitriptylin, Melperon, Mirtazapin, Pipamperon, Risperidon, Lorazepam und Oxazepam

4. Schlafstörungen

Bei Patienten über 65 Jahren wird der Einsatz von **Zopiclon 3,75mg** empfohlen.

In Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine Reduktion der Sturzgefährdung durch eine Dosisreduktion von Hypnotika erreicht werden kann. Zopiclon ist bei älteren Patienten Benzodiazepinen und Antihistaminika vorzuziehen.

5. Wenn NSAR, dann mit PPI

Wenn der Einsatz von NSAR (z.B. Ibuprofen) erforderlich ist, sollte begleitend immer ein Magenschutz wie z.B. ein Protonenpumpenhemmer (PPI) dazu verordnet werden. Der PPI sollte aber auch immer zusammen mit dem NSAR wieder abgesetzt und nicht zur (unnötigen) Dauermedikation werden. Generell sollte eine Verordnung von NSAR so kurz wie möglich erfolgen.
Bei einmaligen oder vereinzelten Gaben von NSAR kann auf den PPI verzichtet werden.

Zu beachten sind die Kontraindikationen für NSAR: bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien, schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, schwere Herzinsuffizienz, Reaktionen wie Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria nach der Einnahme von NSAR in der Vergangenheit und ungeklärte Blutbildungsstörungen. Außerdem ist zu beachten, dass es zum Blutdruckanstieg kommen kann und NSAR auch Hypertonie-Auslöser sein können.

* PIM = Potentiell Inadäquate Medikation

erstellt von Beate Wickop, Apotheke
autorisiert durch die AMK am 13.02.14

Abbildung 4-15: GERAS – Das UKE-PIM-Tool

5 Diskussion

5.1 Studiendesign

Auswahl der drei verwendeten Bewertungskataloge FORTA, PRISCUS und STOPP

In der vorliegenden Studie wurde die PIM-Prävalenz an einem Universitätsklinikum in Deutschland untersucht. Es wurden Kriterien-Kataloge für die Bewertung ausgewählt, die sich für den entsprechenden Arzneimittelmarkt eignen. FORTA und PRISCUS wurden speziell für den deutschen Arzneimittelmarkt entwickelt. STOPP wurde zwar in Irland entwickelt; durch Verzicht auf pauschale Indizierung bestimmter Arzneistoffe ist jedoch eine internationale Übertragbarkeit dieser Kriterien gewährleistet. Dass STOPP für den europäischen bzw. insbesondere auch für den deutschen Arzneimittelmarkt geeignet ist, konnten *Gallagher et al.* [52], *Siebert et al.* [49] und *Kruse et al.* [48] bereits zeigen.

Andere internationale Medikationsempfehlungen für multimorbide ältere Patienten wie beispielsweise die Beers-Liste [38], die Kriterien von McLoed [40] oder von Laroche [41] sind wegen unterschiedlicher Marktgegebenheiten und Verordnungspraktiken lediglich begrenzt auf Deutschland übertragbar [35]. Das Update der Beers-Liste 2012 [43] durch die American Geriatrics Society lag zu Beginn der vorliegenden Studie noch nicht vor. *Tosato et al.* konnten allerdings kürzlich zeigen, dass auch diese Kriterien den STOPP-Kriterien zumindest im europäischen Raum unterlegen sind. STOPP-PIM waren in der Untersuchung an 871 stationären Patienten signifikant mit unerwünschten Ereignissen assoziiert, bei Beers-PIM bestand diesbezüglich nur ein positiver Trend [58]. *Pasina et al.* fanden in der an italienischen Krankenhäusern durchgeführten REPOSI-Studie, dass sowohl PIM nach der Beers-Liste 2003 also auch 2012 nicht mit einem höheren Risiko für UAW, Rehospitalisierung und Mortalität assoziiert waren. Einen möglichen Grund sehen sie darin, dass einige der PIM nach Beers in Europa nicht verfügbar sind bzw. nur selten angewendet werden [70].

Der Fokus lag in der vorliegenden Studie auf der Identifizierung von PIM. START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) [36] – welches zusammen mit STOPP genutzt werden kann und aus 22 evidenzbasierten Verordnungsindikatoren für Krankheiten, die im Alter häufig sind, besteht – wurde deswegen nicht angewendet.

Prospektiv versus retrospektiv und kontinuierliche Datenerhebung versus PPA

Während der Entwicklung des Studiendesigns wurden die Vor- und Nachteile einer prospektiven versus einer retrospektiven Datenerhebung gegeneinander abgewogen. Durch die Wahl des retrospektiven Designs war die Datenerhebung auf vielen verschiedenen Stationen

möglich. Da ein Tool entwickelt werden sollte, das im ganzen Klinikum einsetzbar ist, war es wichtig, auch die Daten klinikweit zu erfassen. Die prospektive Erhebung auf nur einigen wenigen Stationen – eine klinikweite Erhebung war aufgrund des sonst nötigen personellen und zeitlichen Aufwandes nicht realisierbar – hätte eine Berücksichtigung nur weniger Fachrichtungen zur Folge gehabt. Der mögliche Vorteil bei einer prospektiven Erhebung fehlende Daten zu erfragen, wäre dadurch gemindert worden, dass alle Patienten ungeachtet von Erkrankungen wie beispielsweise der Demenz, in die Studie eingeschlossen werden sollten. Die Auskunftsmöglichkeit durch die Patienten in dem sehr uneinheitlichen älteren Patientenkollektiv wäre sicher nicht immer gegeben gewesen.

Auch aus ethischer Sicht war eine retrospektive Datenerhebung zu bevorzugen. Ein Unterlassen von pharmazeutischer Intervention bei der Identifikation eines PIM, um die (prospektive) Datenerhebung nicht zu beeinflussen, wäre ethisch bedenklich gewesen. Eine mögliche Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit wäre dann wissentlich unterblieben. Diese Gründe überwogen gegenüber den möglichen Vorteilen einer prospektiven Datenerhebung, fehlende Daten erheben zu können und mögliche Kausalzusammenhänge zwischen PIM und Hauptdiagnose besser beurteilen zu können. Zudem hätten schwerwiegende Auswirkungen während des stationären Aufenthaltes durch Ausschluss einiger Confounder besser bewertet werden können.

Des Weiteren wurde eine kontinuierliche Datenerhebung gegen eine Datenerhebung in Form von Punktprävalenzanalysen abgewogen. Um einen möglichen Bias durch saisonale Effekte – wie beispielsweise durch eine kontinuierliche Datenerhebung über einen kurzen Zeitraum von wenigen Wintermonaten – zu minimieren, wurde ein Design aus mehreren Punktprävalenzanalysen gewählt, die über das Jahr verteilt wurden. Ursprünglich waren drei Punktprävalenzanalysen geplant, so dass die Stichtage im September, Januar und Mai gesetzt wurden. Da nach diesen drei Punktprävalenzanalysen noch keine 200 Patienten, wie im Studienprotokoll festgelegt, in die Untersuchung eingeschlossen waren, wurde ein vierter Stichtag im Juli gewählt.

Ein- und Ausschlusskriterien

In der vorliegenden Studie wurden PIM für ältere Patienten untersucht. Aus diesem Grund wurden nur Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahre in die Studie eingeschlossen. Die Grenze wurde bei 65 Jahren gewählt, da chronologisch gesehen, die Geriatrie bei 65 Lebensjahren beginnt [6]. Auch die eingesetzten Bewertungskataloge, insbesondere die PRISCUS-Liste, wählen diese Altersgrenze als Definition älterer Patienten [35]. Zusatzfaktoren, um den älteren Patienten zu definieren, wie beispielsweise die Frailty und das biologische Alter konnten nicht berücksichtigt werden. Auch der Barthel-Index war in den Patientenakten nur bei 44 der

200 Patienten dokumentiert, so dass eine systematische Auswertung dessen nicht möglich war.

Ein Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen den PIM nach FORTA, PRISCUS oder STOPP und dem Grund für die Krankenhausaufnahme bzw. der Hauptdiagnose besteht. Um diesen Aspekt untersuchen zu können, wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die über die zentrale Notaufnahme aufgenommen wurden. Alle elektiven Patienten wurden folglich ausgeschlossen, ebenso wie alle diejenigen, die aufgrund einer malignen Erkrankung stationär aufgenommen wurden. Hier wäre wahrscheinlich kein Zusammenhang zwischen PIM und Hauptdiagnose zu finden gewesen.

Patienten nach Organ- oder Stammzelltransplantationen stellen ein ganz besonderes Patientenklientel dar, bei denen der Fokus der Medikation weniger auf PIM als auf Immunsuppressiva liegt. Auch diese Patienten wurden deswegen nicht in die Studie eingeschlossen.

Um einen möglichst großen Pool an zu bewertenden Arzneistoffen zu erzielen, wurden nur Patienten eingeschlossen, die bei Aufnahme mindestens fünf Arzneistoffe einnahmen, also Patienten mit Polymedikation.

Bei Patienten, die weniger als drei Tage stationär im Krankenhaus waren, wäre der stationäre Einfluss auf die Medikation gering gewesen. Da ein Tool insbesondere für den stationären Bereich entwickelt werden sollte und eine Untersuchung der stationären Medikation deswegen essentiell war, wurden diese Patienten ausgeschlossen. Aus Praktikabilitätsgründen wurden ebenso alle Patienten ausgeschlossen, die länger als 28 Tage stationär waren.

Durch die eng gewählten Einschlusskriterien konnte sichergestellt werden, dass genügend Arzneistoffe für die Bewertung bereitstehen und eine sinnvolle Untersuchung des Zusammenhanges mit der Hauptdiagnose möglich ist.

5.2 Studienergebnisse

5.2.1 Studienpopulation

Die häufigsten Gründe für eine Krankenhausaufnahme waren Fraktur, Hirninfarkt, Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden in Ruhe und sekundäre Rechtsherzinsuffizienz. Diese Hauptdiagnosen wurden in ähnlicher Weise auch von *Gallagher et al.* [47] gefunden.
Mit 60,5 % überwiegt der Anteil an weiblichen Patienten etwas. Dieser Überhang kann unter anderem dadurch erklärt werden, dass der Frauenanteil in Deutschland insgesamt im Alter höher als der Männeranteil ist. Gegenwärtig beträgt das Verhältnis der männlichen zur weiblichen Bevölkerung im Alter von 65 Jahren noch etwa 1:1, im Alter von 80 Jahren etwa 1:2,

ab 86 Jahren bereits 1:3 [12]. Gründe dafür sind, dass Frauen eine durchschnittlich höhere Lebenserwartung als Männer haben [8]. Zudem ist die Dezimierung männlicher Geburtsjahrgänge durch Kriege und Kriegsfolgen zu beachten [12].

Ein größerer Anteil an weiblichen Patienten wurde genauso wie ein Durchschnittsalter von ca. 79 Jahre auch in den Studien von *Frohnhofen et al.* [44], *Gallagher et al.* [47,52], *Siebert et al.* [49] und *Tosato et al.* [58] gefunden, bei denen Patienten ≥ 65 Jahre eingeschlossen wurden (siehe Tabelle 5-1).

Die durchschnittliche Anzahl von 18,6 Arzneistoffen pro Patient ist bedingt durch das Einschlusskriterium „mindestens fünf verschiedene Wirkstoffe bei Aufnahme (Polymedikation)“ relativ hoch. *Tosato et al.* [58] fanden nur 10,6 Arzneistoffe während des stationären Aufenthaltes und *Siebert et al.* [49] 11,7. Auch die durchschnittliche Anzahl von 2,3 PIM pro Patient (nach FORTA 0,95, nach PRISCUS 1,08 und nach STOPP 1,39) ist verglichen mit anderen Studien recht hoch. So fanden beispielsweise *Siebert et al.* [49] 0,5 PIM pro Patient nach PRISCUS und 1,2 PIM nach STOPP. *Siebert et al.* wählten als einziges Einschlusskriterium ein Alter von ≥ 65 Jahren, sodass in diese Studie auch Patienten mit weniger als fünf Arzneistoffen eingeschlossen wurden und infolge der geringeren Arzneistoffanzahl auch der PIM-Anteil geringer war.

Auch der Anteil PIM an der Gesamtmedikation ist mit 12,5 % verglichen mit der Literatur hoch. Im Verordnungsreport 2012 wurde ein Anteil von 2-5 % PIM an den Verordnungen gefunden [71].

5.2.2 Primäre Studienziele

Welche PIM werden wie häufig angewendet? Was passiert während des stationären Aufenthaltes mit den PIM? Ist eine Zu- oder Abnahme der Anzahl der PIM von Aufnahme zu Entlassung zu beobachten?

In Deutschland liegt die PIM-Prävalenz bei älteren Patienten verschiedenen Untersuchungen folgend zwischen 16 % und 67 % [49,50,57,60,71–74]. Die Untersuchungen wurden bisher überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt. *Siebert et al.* fanden in ihrer Untersuchung in einer geriatrischen Rehabilitationsklinik eine PIM-Prävalenz von 43 % nach PRISCUS und 67 % nach STOPP. Häufig werden insbesondere Arzneistoffe aus den Gruppen Sedativa/Hypnotika und Antidepressiva als PIM identifiziert (siehe Tabelle 5-1). In der vorliegenden Studie lag die PIM-Prävalenz bei bis zu 88 %. Dabei wurden, ungeachtet der unterschiedlichen Bewertung durch die drei Kriterien-Kataloge (FORTA, PRISCUS und STOPP), Zopiclon, Acetylsalicylsäure, Lorazepam, Amlodipin und Ibuprofen als am häufigsten verordnete PIM identifiziert. Bei der Auswertung nach Level 3 bzw. Level 4 ATC-Code nehmen

auch in dieser Studie die Hypnotika und Sedativa respektive die Benzodiazepin-verwandten Mittel und die Benzodiazepin-Derivate die ersten Plätze ein.

Demzufolge wurden in der vorliegenden Studie ähnliche PIM, wie in bereits veröffentlichten Studien gefunden. Die hohe PIM-Prävalenz kann dadurch erklärt werden, dass die Einschlusskriterien ein multimorbides Patientenklientel mit Polymedikation bedingten.

Autor	Ref.	Pat.-Anz.	Land, Jahr	Kriterien	Ergebnisse
Gallagher et al.	[47]	715	Irland, 2008	Beers STOPP	- PIM-Prävalenz: STOPP 35 %, Beers 25 % - STOPP-PIM trugen zu 11,5 % aller Aufnahmen bei; Beers-PIM signifikant weniger (6 %) - Häufigste STOPP-PIM: Langwirksame Benzodiazepine, trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Neuroleptika, vasodilatierende Mittel, NSAIDs, Opiate - Durchschnittsalter: 77 Jahre - Anteil weiblicher Patienten: 54 %
Frohnhofen et al.	[44]	46	Deutschland, 2011	FORTA	- Bei Aufnahme mehr als die Hälfte FORTA „A“ und „B“, bei Entlassung fast 80 % „A“ und „B“; „D“-Anteil sank leicht, „C“ veränderte sich nicht signifikant. - Durchschnittsalter: 84 Jahre - Anteil weiblicher Patienten: 74 %
Gallagher et al.	[52]	900	Schweiz, Spanien, Belgien, Italien, Tschechien, Irland, 2011	Beers Start STOPP	- PIM-Prävalenz: STOPP 51,3 % (34,7 % in Prag bis 77,3 % in Genf) Beers 30,4 % (22,7 % in Prag bis 43,3 % in Genf) - Risikofaktor für PIM-Einsatz: Polymedikation - Durchschnittsalter: 82 Jahre - Anteil weiblicher Patienten: 60,8 %
Aman et al.	[50]	804.400	Deutschland, 2012	PRISCUS	- PIM-Prävalenz: 25 % in 2007 (Frauen 32 %, Männer 23,3 %) - Häufigste PIM: Amitriptylin (2,6 %), Acetyldigoxin (2,4 %), Tetrazepam (2,0 %), Oxazepam (2,0 %) - Häufigste PIM-Gruppen: Psycholeptika (Neuroleptika, Benzodiazepine, Z-Substanzen) 10,9 %, Psychoanaleptika (Antidepressiva und Piracetam) 6,6 % und Antiphlogistika 3,4 %
Siebert et al.	[49]	308	Deutschland, 2013	Beers PRISCUS Start STOPP	- Beers-PIM-Prävalenz: Aufnahme 31 %, stationär 35 %, bei Entlassung 25 % - PRISCUS-PIM-Prävalenz: Aufnahme 35 %, stationär 43 %, bei Entlassung 29 %.

Autor	Ref.	Pat.-Anz.	Land, Jahr	Kriterien	Ergebnisse
Siebert et al. (Fortset-zung)					Auf die Indikationsgruppen Sedativa/ Hypnotika, Antidepressiva und Antiarrhythmika entfielen bei Aufnahme 64 %, stationär 88 % und bei Entlassung 86 % der gesamten PIM. Insbesondere Benzodiazepine (stationär 21 %), Amitriptylin (stationär 6 %), Digoxin (stationär 5 %) - STOPP-PIM-Prävalenz: bei Aufnahme 48 %, bei Entlassung 45 %; Sedativa/Hypnotika Gruppe mit höchster PIM-Anzahl (38 % während des stationä-ren Aufenthaltes) - Durchschnittsalter: 81 Jahre - Anteil weiblicher Patienten: 63 %
Zimmer-mann et al.	[73]	3327	Deutsch-land, 2013	Beers PRISCUS	- PIM-Prävalenz: PRISCUS: zu Studienbeginn 28,7 %, 4,5 Jahre später 25,0 % Beers: zu Studienbeginn 21,0 %, 4,5 Jahre später 17,1 % - Hohes Alter, Depression und die Ein-nahme vieler rezeptpflichtiger Arzneimittel sind unabhängige Risikofaktoren für eine PIM-Einnahme gemäß PRISCUS-Liste.
Dormann et al.	[57]	351	Deutsch-land, 2013	PRISCUS	- 307 der 351 Patienten erhielten ambulant mindestens ein Arzneimittel, 51 (16,6 %) davon ein PRISCUS- Arzneimittel, von 1881 Arzneimitteln waren 63 PRISCUS- Arzneimittel (3,3 %), - Arzneimittel der PRISCUS-Liste waren signifikant häufiger als andere Arzneimittel mit UAW assoziiert - Anteil weiblicher Patienten: 50 %
McMahon et al.	[53]	1016	Irland, 2014	Beers STOPP	- PIM-Prävalenz vor Sturzereignis: Beers: 44 %; STOPP: 53,1 % - Polymedikation wurde bei 63 % der Patienten beobachtet und als Indikator für PIM-Verordnungen identifiziert. - Die Psychopharmaka-Prävalenz vor dem Sturzereignis war hoch: Anxiolytika (15,7 %), Antidepressiva (26 %), Hypnotika (30 %).
Tosato et al.	[58]	871	Italien, 2014	Beers 2012 STOPP	- PIM-Prävalenz: Beers 2012: 58,4 %; STOPP: 50,4 %; beide kombiniert 75,0 % - STOPP-PIM waren signifikant mit unerwünschten Ereignissen assoziiert, Beers-PIM nicht (nur positiver Trend) - Durchschnittsalter: 80,2 Jahre - Anteil weiblicher Patienten: 53,2 %

Tabelle 5-1: Übersicht über ausgewählte PIM-Studien, die in Europa durchgeführt wurden und mindestens einen der drei in der vorliegenden Studie genutzten Kriterien-Kataloge zur Identifikation von PIM verwendeten und in pubMed und/oder Embase gelistet sind

Berücksichtigt man die PIM-Bewertungen nach FORTA, PRISCUS und STOPP, fällt auf, dass durch die einzelnen Kriterien-Kataloge unterschiedliche Arzneistoffe als PIM klassifiziert werden. Auch dieser Sachverhalt trägt zu der hier gefundenen hohen PIM-Prävalenz bzw. dem hohen Anteil an PIM bei. Die Schnittmengen sind recht gering, was eine insgesamt größere Anzahl PIM bedingt. In der Studie konnten sowohl auf Patienten- als auch auf Wirkstoffebene signifikante Unterschiede gefunden werden: Nach FORTA wurden Lorazepam, Ibuprofen, Risperidon, Diclofenac und Prednisolon am häufigsten als PIM bewertet. Nach PRISCUS waren es Zopiclon, Dimenhydrinat, Clemastin, Haloperidol und Zolpidem und nach STOPP Acetylsalicylsäure, Amlodipin, Ibuprofen, Risperidon und Ipratropiumbromid. Während bei PRISCUS also primär, wie auch schon in anderen Untersuchungen beobachtet [49,50], Wirkstoffe aus den Gruppen der Hypnotika und Sedativa negativ bewertet werden, werden durch FORTA und STOPP insbesondere auch die Antipsychotika und NSAR negativ beurteilt. Letztere waren ebenso in der Untersuchung von *Gallagher et al.* auffällig [47]. Auch Amlodipin wurde schon bei *Gallagher et al.* [47] und bei *Dorman et al.* [57] negativ bewertet bzw. mit UAW in Zusammenhang gebracht. Amlodipin wurde in der vorliegenden Studie als „vasodilator drug“ gemäß den STOPP-Kriterien gewertet und bei allen Patienten, die wegen eines Sturzereignisses stationär aufgenommen wurden, negativ bewertet, auch wenn eine posturale Hypotonie bedingt durch das retrospektive Studiendesign nicht immer sichergestellt werden konnte. Dies führte möglicherweise zu einer erhöhten negativen Bewertung, war aber nötig, um ein einheitliches Vorgehen sicherzustellen.

Die Bewertung, ob ein Arzneistoff ein PIM gemäß FORTA, PRISCUS oder STOPP ist, wurde alleine durch die die Studie durchführende Apothekerin vorgenommen. Dadurch wird die Reproduzierbarkeit gemindert, aber ein gleichbleibendes Vorgehen sichergestellt. Die Bewertung nach der PRISCUS-Liste ist zudem eindeutig. Ein PIM steht auf der Liste und wird negativ bewertet oder es steht nicht auf der Liste und wird infolge dessen positiv bewertet. Bezüglich STOPP konnten *Ryan et al.* bereits zeigen, dass die Interrater-Reliabilität der PIM-Bewertung nach STOPP durch verschiedene Apotheker gut ist (kappa-Koeffizient 0,89) [75]. FORTA betreffend stehen diesbezügliche Analysen noch aus.

In der vorliegenden Studie konnte sowohl patienten- als auch wirkstoffbezogen ein signifikanter Anstieg der PIM während des stationären Aufenthaltes beobachtet werden. Ein solcher Anstieg der PIM-Prävalenz wurde bereits in einer Untersuchung von *Siebert et al.* beobachtet [49] und ist unter anderem auf den verstärkten Einsatz von Hypnotika bzw. Sedativa während des stationären Aufenthaltes zurückzuführen. So wurde in der vorliegenden Untersuchung Zopiclon bei Aufnahme nur achtmal negativ bewertet, während des stationären Aufenthaltes 61-mal. Sowohl Lorazepam als auch Analgetika wie das NSAR Ibuprofen wurden während des stationären Aufenthaltes häufiger verordnet bzw. negativ bewertet.

Der signifikante Anstieg der PIM-Prävalenz von Aufnahme zu stationärem Aufenthalt und die ebenfalls signifikante Abnahme bei Entlassung machen deutlich, dass die Reduktion des PIM-Einsatzes gerade während des stationären Aufenthaltes einen guten Ansatzpunkt zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten bietet. Das neu entwickelte Tool GERAS bietet hier eine gute Möglichkeit und geht mit Punkt eins „Ansetzen eines neuen Arzneimittels – wenn (überhaupt): „start low, go slow““ auch auf die Problematik der Polymedikation ein.

Positiv anzumerken ist, dass der PIM-Index [76] und damit der Anteil an PIM an der Gesamtmedikation von Aufnahme bis zur Entlassung abnimmt.

Betrachtet man mögliche Einflussfaktoren auf die PIM-Prävalenz, konnte in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied in den beiden gebildeten Altersgruppen 65 bis 79 Jahre und ≥ 80 Jahre gefunden werden. Das Geschlecht hatte nur bei STOPP einen Einfluss (mehr PIM bei weiblichen Patienten). Patienten, die vor dem stationären Aufenthalt im Heim gelebt hatten, bekamen wider Erwarten signifikant weniger PRISCUS-PIM, als diejenigen Patienten, die bisher zu Hause gelebt hatten. Bezogen auf STOPP-PIM war dieser Zusammenhang allerdings umgekehrt: Hier bekamen die Patienten, die bisher im Heim gelebt hatten, signifikant mehr PIM. Die Anzahl der Arzneistoffe hatte, wie auch in vielen anderen Studien beobachtet [52,53,72,73,76–88] mit Ausnahme von STOPP-PIM einen signifikanten Einfluss auf die PIM-Prävalenz. Patienten mit 19 bis 35 Arzneistoffen erhielten mehr PIM, als Patienten mit bis zu 18 Arzneistoffen. Die Dauer des stationären Aufenthaltes und die Art der Station (chirurgisch versus internistisch) hatten nur bei PRISCUS respektive STOPP einen signifikanten Einfluss. Ein längerer stationärer Aufenthalt war mit einer erhöhten Anzahl PRISCUS-PIM verknüpft und auf chirurgischen Stationen wurden mehr STOPP-PIM eingesetzt als auf internistischen Stationen.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie einmal mehr Polymedikation als möglicher Risikofaktor für PIM identifiziert werden.

5.2.3 Sekundäre Studienziele

Ist ein Zusammenhang zwischen den PIM nach FORTA, PRISCUS oder STOPP und dem Grund für die Krankenhausaufnahme bzw. der Hauptdiagnose zu vermuten?
Welche PIM haben schwerwiegende Auswirkungen?

Um zu beurteilen, ob der Einsatz von PIM schwerwiegende Auswirkungen hat, wurde zunächst eine Befragung der Patienten nach Umstellung auf nicht-PIM angedacht. Ein aussagekräftiger Nutzennachweis schien jedoch dadurch nicht erzielbar zu sein, da nicht alle Patienten befragungsfähig gewesen wären, der Effekt unter Umständen erst nach einer

längeren nicht mehr im Beobachtungszeitraum liegenden Zeit eintreten würde und zu viele weitere Faktoren, wie beispielsweise das Erlebnis des Krankenhausaufenthaltes, eine eindeutige Bewertung sehr erschwert hätten. Stattdessen wurde festgelegt, zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen PIM und Aufnahmegrund, also der Hauptdiagnose, besteht. Um auch den stationären Bereich zu berücksichtigen, wurde zudem eine Dokumentation und Auswertung des Zusammenhangs von PIM-Einnahme und unerwünschten Ereignissen während des stationären Aufenthaltes durchgeführt. Bei der retrospektiven Erhebung konnten nur die in der Patientenakte dokumentierten Ereignisse berücksichtigt werden, sodass möglicherweise nicht dokumentierte unerwünschte Ereignisse nicht erfasst wurden. Auch bei der Medikation bei Aufnahme konnte nur auf die in der Patientenakte dokumentierte Medikation zurückgegriffen werden. Im UKE wurde zur Zeit der Studiendurchführung keine „Medication Reconciliation“ in der Notaufnahme durchgeführt, sodass die Hausmedikation möglicherweise nicht vollständig erfasst wurde.

Um eine statistische Auswertung der Zusammenhänge zwischen den PIM und den Hauptdiagnosen vornehmen zu können, wurden die Hauptdiagnosen geclustert. Inhaltlich schien eine Zusammenfassung beispielsweise aller Frakturen keinen Einfluss auf die Auswertung zu haben. Weiterhin wurden für die Auswertung „Zusammenhang mit der Hauptdiagnose“ nur PIM berücksichtigt, die durch FORTA, PRICUS oder STOPP mindestens bei drei Patienten negativ bewertet worden waren. Für die Untersuchung „schwerwiegende Auswirkungen stationär“ mussten die PIM durch einen der drei verwendeten Kriterien-Kataloge bei mindestens zehn Patienten negativ bewertet worden sein. Diese Cut-Setzung war statistisch notwendig, um mögliche Zufallsbefunde auszuschließen. Eine gewisse Verzerrung der Ergebnisse dadurch ist nicht sicher auszuschließen.

Zur Bewertung, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen PIM und Hauptdiagnose bzw. unerwünschten Ereignissen während des stationären Aufenthaltes besteht, wurde nach dem WHO-Schema zur Kausalitätsbewertung vorgegangen. Es handelt sich dabei um ein Bewertungssystem des WHO-Uppsala Monitoring Centre [69].

Nach Definition der WHO ist eine unerwünschte Arzneimittelwirkung eine Reaktion, die schädlich und unbeabsichtigt ist und die bei einer normalen Dosis, wie sie bei der Prophylaxe, Diagnose oder Therapie einer Krankheit oder für den Einfluss auf physiologische Funktionen eingesetzt wird, auftritt [89]. Ein Kausalzusammenhang besteht dann, wenn eine bestimmte Behandlung Ursache für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist. Die Bewertung des Kausalzusammenhanges ist immer komplex und mit Unsicherheiten verbunden. Viele verschiedene Aspekte spielen in diese Bewertung mit ein. Diese Aspekte können den individuellen Patienten, die speziellen Eigenschaften des Arzneimittels, eine eventuell vorhandene Begleitmedikation oder auch nicht-medikamentöse Faktoren betreffen [90].

Andere Algorithmen zur Bewertung des Kausalzusammenhanges, wie beispielsweise der nach Naranjo [91], konnten in der vorliegenden Untersuchung nicht angewendet werden, da viele der zu beantwortenden Fragen

1. *Are there previous conclusive reports on this reaction?*
2. *Did the adverse events appear after the suspected drug was given?*
3. *Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was given?*
4. *Did the adverse reaction appear when the drug was readministered?*
5. *Are there alternative causes that could have caused the reaction?*
6. *Did the reaction reappear when a placebo was given?*
7. *Was the drug detected in any body fluid in toxic concentrations?*
8. *Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?*
9. *Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?*
10. *Was the adverse event confirmed by any objective evidence?*

durch das in der Studie verwendete retrospektive Design in Form von Punktprävalenzanalysen nicht hätten beantwortet werden können.

Die Bewertung des Kausalzusammenhanges wurde in der vorliegenden Studie durch die Validierung der vorgenommenen Einschätzung durch zwei erfahrene klinische Pharmazeuten objektiviert.

In der vorliegenden Studie konnte am häufigsten bei Amlodipin ein Zusammenhang zur Hauptdiagnose gesehen werden, gefolgt von Risperidon. Diese beiden Arzneimittel standen auch bei der Untersuchung von *Dormann et al.* [57] mit UAW in Zusammenhang: Amlodipin mit Schwindel und Risperidon mit Stürzen. Da in dieser Untersuchung nur die PRISCUS-Liste zur PIM-Identifikation genutzt wurde, galten sie dort als Nicht-PRISCUS-PIM. Bezüglich der PRISCUS-PIM fanden *Dormann et al.* unter anderem einen Zusammenhang zwischen Acetyldigoxin, Diazepam, Tetrazepam, Zolpidem und Stürzen. In der Untersuchung von *Gallagher et al.* [47] wurden Zusammenhänge bei Digoxin aufgrund seiner Toxizität bei eingeschränkter Nierenfunktion, NSAR bei gastrointestinalen Blutungen sowie Psychopharmaka und vasodilatierenden Mitteln bei Stürzen gefunden. Die NSAR Diclofenac und Ibuprofen standen auch in der vorliegenden Studie teilweise in Zusammenhang mit der Hauptdiagnose – Diclofenac häufig, Ibuprofen gelegentlich.

Während des stationären Aufenthaltes waren insbesondere Lorazepam, Risperidon, Mirtazapin, Zopiclon und Dimenhydrinat mit unerwünschten Ereignissen wie beispielsweise

Stürzen assoziiert. Arzneimittel aus der Gruppe Hypnotika und Sedativa bzw. zur Behandlung von Schlafstörungen eingesetzte Mittel haben hier also besondere Bedeutung. *Neumann et al.* [92] konnten in einer retrospektiven Fallkontrollstudie zeigen, dass Patienten, die während des stationären Aufenthaltes in einer geriatrischen Klinik stürzten, signifikant häufiger PRISCUS-PIM einnahmen, als Patienten die nicht stürzten. Insbesondere für Zopiclon konnte ein dosisabhängiger Zusammenhang gezeigt werden. Hier bietet sich also ein Ansatzpunkt zur möglichen Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten, der auch bei der Entwicklung des Tools GERAS mit aufgenommen wurde.

Weiterhin stand auch während des stationären Aufenthaltes Amlodipin mit möglichen unerwünschten Ereignissen wie Sturz, schwerem hypotonen Ereignis, Schwindel und Synkope in Zusammenhang. Auch dieser Punkt wurde bei der Entwicklung von GERAS berücksichtigt.

5.2.4 Vergleich von FORTA, PRISCUS und STOPP untereinander

Die drei Kriterien-Kataloge wurden in der vorliegenden Studie erstmals vergleichend an einem Patientenkollektiv angewendet. Negativlisten wie die PRISCUS-Liste sind durch die explizite diagnoseunabhängige Auflistung von Arzneistoffen leicht anzuwenden. Ihr besonderer Vorzug ist ihre gute Praktikabilität. Gleichzeitig bedürfen sie durch diese explizite Auflistung einer ständigen Aktualisierung und bergen das Risiko der Annahme, nicht aufgelistete Arzneistoffe wären in jedem Fall geeignet. So ist z.B. bei den NSAR Indometacin, jedoch nicht Diclofenac als PIM gelistet. Zudem ist die Wirksamkeit eines listenbasierten Ansatzes zur Reduktion von PIM noch nicht belegt [34]. Insbesondere die STOPP-Kriterien haben dagegen den Vorteil der höheren Flexibilität durch Verzicht auf pauschale Indizierung bestimmter Arzneistoffe. Dadurch ist die internationale Übertragbarkeit gewährleistet und eine nötige Anpassung an aktuelle Marktgegebenheiten entfällt. Außerdem können mit den STOPP-Kriterien Kontraindikationen und Doppelverordnungen identifiziert werden. Kritisch ist bei STOPP anzumerken, dass die Anwendung komplexer und keine graduelle Wertung möglich ist. Durch FORTA wird eine krankheitsbezogene Bewertung möglich und es können Über- und Untertherapie aufgedeckt werden, sowie „D-Substanzen“ auf möglicherweise besser geeignete Substanzen der Kategorie A oder B umgestellt werden.

Die Kriterien-Kataloge beziehen sich alle drei in der Regel auf Dauermedikation. Stationär häufig angewendete Arzneimittelgruppen wie beispielsweise Antibiotika finden kaum Berücksichtigung. Auf der PRISCUS-Liste steht als einziges Antibiotikum Nitrofurantoin.

Die Überlegenheit von komplexeren Bewertungskatalogen wie beispielsweise den STOPP-Kriterien gegenüber reinen Negativlisten konnte bereits in Bezug auf vermeidbare UAW und daraus resultierende stationäre Aufnahmen von *Hamilton et al.* gezeigt werden [54].

In der vorliegenden Studie wurde bei 176 von 200 Patienten mindestens ein PIM in der Medikation gefunden, bei 117 Patienten ein FORTA-PIM, bei 111 ein PRISCUS-PIM und bei 139 ein STOPP-PIM. Die meisten PIM wurden also durch STOPP identifiziert. Auffällig ist, wie unterschiedlich die Medikation durch die drei Bewertungskataloge bewertet wird. So konnte in einem Vergleich von FORTA, PRISCUS und STOPP untereinander gezeigt werden, dass bei Aufnahme und Entlassung zwischen allen Kriterien sowohl auf Patienten- als auch auf Wirkstoffebene signifikante Unterschiede bestehen. Nur im stationären Bereich waren zwischen FORTA und PRISCUS keine signifikanten Unterschiede bezüglich der PIM-Anzahl zu finden.

Die vorliegende Untersuchung bestärkt also die Überlegenheit von STOPP gegenüber reinen Negativlisten wie sie auch schon von *Gallagher et al.* [47] und *Hamilton et al.* [54] gezeigt werden konnte. In diesen Arbeiten wurden STOPP und Beers verglichen.

Betrachtet man, welche PIM in Zusammenhang mit der Hauptdiagnose standen, konnten bei FORTA 30 mögliche und 50 unwahrscheinliche Zusammenhänge gefunden werden. Bei PRISCUS waren es neun mögliche und 19 unwahrscheinliche und bei STOPP waren es 50 mögliche und 66 unwahrscheinliche. Prozentual gesehen identifizierte FORTA 37,5 % mögliche PIM-UAW-Zusammenhänge, PRISCUS 32,1 % und STOPP 43,1 %. Auch hier ist STOPP in dieser Studie führend.

Es wurden allerdings nur 28 % der STOPP-PIM, die in einem möglichen Zusammenhang mit der Hauptdiagnose standen während des stationären Aufenthaltes abgesetzt. Bei FORTA waren es 30 % und bei PRISCUS 44 %.

Alle drei verwendeten Bewertungskataloge sind relativ komplex und in ihrer Ausführlichkeit nur bedingt für den hektischen Klinikalltag geeignet. Um diese Lücke zu schließen wurde den Auswertungen von Teil 1 der vorliegenden Arbeit folgend das Tool GERAS entwickelt.

5.2.5 Das Tool GERAS

Ausgehend von den hier dargestellten Ergebnissen wurde ein übersichtliches und an die Gegebenheiten am UKE angepasstes Medikations-Tool entwickelt. Dieses Tool soll ein praxisbezogenes, für den klinischen Alltag brauchbares Instrument sein, mit dem der Einsatz von PIM während des stationären Aufenthaltes am UKE minimiert werden kann.

Mit der Entwicklung von GERAS ist dieses Ziel erreicht worden. GERAS gibt in fünf Punkten auf einer DIN-A4-Seite in übersichtlicher Form zusammengefasst generelle Handlungsempfehlungen. Damit wird es auch dem beispielsweise von *Lesende et al.* [57] gefundenen Wunsch von Ärzten gerecht, die zwar generell einem Tool zur Identifizierung von PIM sehr

positiv gegenüber stehen, jedoch z.B. die STOPP-Kriterien zu komplex und deren Anwendung zu zeitintensiv finden. Die übersichtlichere Form von GERAS wird unter anderem dadurch erreicht, dass weniger auf einzelne Arzneistoffe eingegangen wird. Der Weg führt hier hin zu situationsbezogenen Denkanstößen.

So wird mit Punkt eins **„Ansetzen eines neuen Arzneimittels – wenn: „Start low, go slow““** dazu aufgerufen, vor Ansetzen eines neuen Arzneimittels noch einmal kritisch die Notwendigkeit von diesem zu hinterfragen und es wenn überhaupt zunächst in einer im Alter häufig ausreichenden niedrigen Dosis zu verordnen.

In der Stichprobe an Patienten ≥ 65 Jahre der vorliegenden Studie erhielten 890 von 1252 Patienten bei Aufnahme in das Krankenhaus mindestens fünf verschiedene Arzneistoffe, das sind 71 %.

Mit der Anzahl der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel steigt auch das Risiko für Neben- und Wechselwirkungen. Eine Priorisierung auf wirklich relevante Krankheitsbilder unter Einbeziehung der Gesamtsituation des Patienten und somit eine strenge Indikationsstellung ist unabdingbar. Nicht selten stellt Polymedikation die Ursache für eine stationäre Aufnahme dar [18,20]. Es ist deswegen auch sinnvoll, die bestehende Medikation auf ihre akute Notwendigkeit hin zu überprüfen und gegebenenfalls zu reduzieren [93]. Weitere Verordnungskaskaden und die Therapie von Nebenwirkungen eines bereits verordneten Arzneimittels gilt es zu vermeiden [94]. Dass im Alter häufig eine niedrigere Arzneimitteldosis ausreichend ist, ist durch die pharmakokinetischen und -dynamischen Veränderungen, insbesondere durch die im Alter nachlassende Nierenfunktion, bedingt [95]. Aufgrund dieser Veränderungen sind ältere Patienten auch sensibler gegenüber anticholinergen Effekten. *Dispennette et al.* konnten in ihrer Studie zeigen, dass ein erhöhter Drug Burden Index (DBI) [96] und eine höhere Anticholinergic Risk Scale (ARS) [97] Prädikatoren für eine Wiederaufnahme in das Krankenhaus sind [98]. Auf periphere anticholinerge Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation, Tachykardie, Blutdruckanstieg und zentrale anticholinerge Nebenwirkungen wie Bewusstseinsstörungen, Unruhe, Angst, Krämpfe, Sedierung, Schwindel und Verwirrung gilt es zu achten. Bei Auftreten dieser Nebenwirkungen sollte die Medikation auf Arzneimittel mit diesen anticholinergen Effekten hin überprüft werden.

Punkt zwei von GERAS **„Sturz unter antihypertensiver Medikation“** bietet eine Handlungsanweisung für den Fall, dass ein Patient wegen eines Sturzes bzw. einer Synkope stationär aufgenommen wird. Hier sollte überprüft werden, ob die antihypertensive Therapie des Patienten adäquat ist. Gemäß Leitlinien-Empfehlung (AWMF; Addendum 12/2011 „Bewertung der neuen Entwicklungen in der Hochdrucktherapie“) [99] bestätigen Hypertoniestudien den großen prognostischen Vorteil der antihypertensiven Therapie auch bei älteren

Hypertonikern. Der Nutzen ist bei Patienten im Alter über 65 Jahre nicht geringer als bei jüngeren Patienten. Bei dieser Altersgruppe muss das Ausmaß der anzustrebenden Blutdrucksenkung allerdings stark vom allgemeinen Gesundheitszustand abhängig gemacht werden. Ältere Hypertoniker neigen eher zu orthostatischem Blutdruckabfall als jüngere. Daher sollten die Blutdruckmessungen auch am stehenden Patienten vorgenommen werden, die Blutdrucksenkung langsam erfolgen und aufmerksam beobachtet werden. Von GERAS wird deswegen auch eine Bestimmung des Blutdrucks im Stehen empfohlen, um eine mögliche orthostatische Dysregulation aufzudecken. Je nach Ergebnis der Überprüfung von antihypertensiver Therapie und Blutdruckmessung soll eine Anpassung der Therapie erfolgen oder ein Hinweis im Entlassungsbrief aufgenommen werden, in dem um Anpassung der Medikation gebeten wird.

Laut FORTA eignen sich zur Blutdrucksenkung bei älteren Patienten ACE-Hemmer und AT_1-Antagonisten sowie Calciumantagonisten besonders gut (Kategorie A), gefolgt von Diuretika (Kategorie B). Beta-Blocker sollten erst als dritte oder vierte Wahl eingesetzt werden, da sie die Stoffwechsellage in Richtung Diabetes mellitus verschlechtern und häufig wegen Kontraindikationen wie kardialer Blockbildung und COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) schlechter vertragen werden [16].

Laut PRISCUS sind für ältere Patienten geeignete Antihypertensiva ACE-Hemmer, AT_1-Antagonisten, (Thiazid-)Diuretika, Beta-Blocker und langwirksame, peripher wirkende Calciumantagonisten. Auch von PRISCUS werden zudem (regelmäßige) Kontrollen der Herz-Kreislauffunktion (Blutdruck, orthostatische Blutdruckregulation, Puls, EKG) und eine Messung des Blutdrucks in liegender und stehender Position bei Behandlungsbeginn oder bei Dosisanpassung empfohlen [100].

Gemäß STOPP sind Schleifendiuretika als Erstlinien-Monotherapie der Hypertonie ungeeignet. Thiazid-Diuretika sollten bei Gicht in der Anamnese abgesetzt werden. Als ungeeignet werden ebenso nicht kardioselektive Beta-Blocker bei COPD gesehen. Weitere STOPP-Kriterien sind eine Kombinationstherapie von Beta-Blockern mit Verapamil, Calciumantagonisten bei chronischer Konstipation und vasodilatierende Substanzen bei persistierender posturaler Hypotonie (siehe Anlage A).

Punkt zwei „Sturz unter antihypertensiver Medikation“ wurde in GERAS aufgenommen, da insbesondere Amlodipin sehr häufig mit der Hauptdiagnose und gelegentlich mit schwerwiegenden Auswirkungen stationär in Zusammenhang stand. Es war auch unter den TOP-PIM-stationär und unter den TOP-PIM-gesamt.

Mit möglichen Stürzen beschäftigt sich auch Punkt drei von GERAS **„Sturzrisiko durch Hypnotika und Psychopharmaka“**. Stürze und sturzbedingte Verletzungen sind ein häufiges und ernsthaftes Problem bei älteren Patienten. 30 % aller über 65-Jährigen stürzen mindestens einmal pro Jahr, bei den über 80-Jährigen sind es sogar 50 %. Damit sind ältere Patienten die Gruppe mit dem höchsten Sturzrisiko [101]. Gemäß der DEGAM-Leitlinie Nr. 4 „Ältere Sturzpatienten“ [102] wurde eine Reduktion der Sturzgefährdung durch Absetzen oder Dosisreduktion von Tranquilanzien und/oder Hypnotika im Rahmen multimodaler Interventionen bei Heimbewohnern nachgewiesen. Dem Nutzen des Absetzens bzw. der Dosisreduktion stehen die Probleme eines Entzugssyndroms gegenüber, so dass ein Absetzen bzw. eine Dosisreduktion bei Verdacht auf eine Abhängigkeit mit entsprechender Vorsicht anzustreben ist. Ebenso wurde eine Reduktion der Sturzgefährdung durch Absetzen oder Dosisreduktion von Antidepressiva nachgewiesen [103,104]. Auch *Bauer et al.* [105] fanden in ihrer Untersuchung eine positive Korrelation zwischen der Dosis von Antidepressiva, Anxiolytika, Hypnotika sowie Sedativa und dem Auftreten von Verletzungen.

In der vorliegenden Studie waren Amitriptylin, Melperon, Mirtazapin, Pipamperon, Risperidon, Lorazepam und Oxazepam auffällig. Insbesondere Lorazepam und Risperidon standen sehr häufig mit der Hauptdiagnose und häufig bzw. gelegentlich mit schwerwiegenden Auswirkungen während des stationären Aufenthaltes, wie beispielsweise Stürzen, in Zusammenhang. Sie wurden jeweils durch FORTA und STOPP negativ bewertet.

Tannenbaum et al. konnten in ihrer Cluster-randomisierten Studie am Beispiel von Benzodiazepinen zeigen, dass eine Schulung von Patienten effektiv die gemeinsame Entscheidungsfindung bezüglich einer Reduktion des übermäßigen Gebrauchs von PIM bei älteren Patienten unterstützen kann. In ihrer Studie nahmen nach sechs Monaten 27 % der Patienten in der Interventionsgruppe keine Benzodiazepine mehr ein, in der Kontrollgruppe waren es nur 5 % [106]. Eine Einbindung des Patienten in eine mögliche Dosisreduktion bzw. ein mögliches Absetzen ist also von zentraler Bedeutung.

Punkt vier von GERAS geht mit **„Schlafstörungen“** auf das am UKE mit Abstand am häufigsten verordnete PIM Zopiclon ein.

In der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen" [107] werden neben kognitiv-verhaltenstherapeutischen Strategien für Insomnien im höheren Lebensalter unter anderem Benzodiazepinrezeptoragonisten für den Kurzzeitgebrauch von drei bis vier Wochen als pharmakologische Intervention empfohlen. Zopiclon, ein Cyclopyrrolon, besitzt den gleichen Wirkmechanismus wie die Benzodiazepine. Es greift allerdings selektiver als diese nur an der α_1-Untereinheit des $GABA_A$-Rezeptor-Chloridkanal-Komplexes agonistisch an. Die muskelrelaxierende und antikonvulsive Wirkung ist infolge der niedrigeren Affinität zur

α_2-Untereinheit der im Rückenmark lokalisierten Rezeptoren weniger stark ausgeprägt als bei den Benzodiazepinen [108]. H_1-Antihistaminika sind wegen ihrer anticholinergen Nebenwirkungen für ältere Patienten ungeeignet.

Auch FORTA empfiehlt bei akuter Insomnie in vorrübergehenden Belastungssituationen (z.B. einem Krankenhausaufenthalt) für maximal zehn Tage als erste Wahl den Einsatz von Zopiclon 3,75 mg (bei fehlender Wirksamkeit nach einer halben Stunde erneut 3,75 mg). PRISCUS bewertet Zopiclon erst ab über 3,75 mg pro Tag als PIM. *Neumann et al.* [92] konnten in ihrer Untersuchung zeigen, dass Zopiclon in einer Dosierung von über 3,75 mg deutlich eher ($p = 0,0573$) mit Sturzereignissen während des Aufenthaltes in einer geriatrischen Klinik in Verbindung zu bringen war als in der geringeren Dosis mit ≤ 3,75 mg ($p = 0,9372$). *Rhalimi et al.* [109] fanden zudem, dass Zopiclon dem Zolpidem vorgezogen werden sollte, da Zolpidem mit einem signifikanten Sturzrisiko bei hospitalisierten Patienten ≥ 65 Jahren assoziiert war.

Zopiclon als „Schlafmittel der Wahl“ am UKE ist also zu befürworten. Es sollte jedoch bei Patienten ab 65 Jahren zunächst immer in der niedrigen Dosis von 3,75 mg eingesetzt werden. Um den Einsatz der niedrigeren Dosis zu fokussieren wurde bereits diese Stärke zu der im UKE schon vorher lagervorrätig gehaltenen Stärke Zopiclon 7,5 mg eingeführt. Dadurch soll unter anderem das sonst notwendige Teilen von Tabletten umgangen werden. So entfällt ein zusätzlicher Arbeitsaufwand des Pflegepersonals. Zudem erhalten die Patienten somit eine ganze Tablette, was insbesondere bei einem Schlafmittel auch den Placebo-Effekt einer ganzen im Vergleich zu „nur“ einer halben Tablette unterstützen sollte.

Punkt fünf von GERAS **„Wenn NSAR, dann mit PPI“** geht darauf ein, dass wenn der Einsatz von NSAR (z.B. Ibuprofen) erforderlich ist, begleitend immer ein „Magenschutz“ wie z.B. ein Protonenpumpenhemmer (PPI) dazu verordnet werden sollte. Der PPI sollte aber auch immer zusammen mit dem NSAR wieder abgesetzt und nicht zur (unnötigen) Dauermedikation werden.

In der vorliegenden Studie standen die NSAR Diclofenac und Ibuprofen häufig bzw. gelegentlich in Zusammenhang mit der Hauptdiagnose (z.B. gastroduodenales Ulkus) sowie gelegentlich in Zusammenhang mit schwerwiegenden Auswirkungen wie beispielsweise blutigem Erbrechen während des stationären Aufenthaltes. In diesen Fällen wäre die Comedikation mit einem PPI sinnvoll gewesen.

Auch die S3-Leitlinie: „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ [110] geht darauf ein, dass NSAR nachweislich, vor allem bei älteren Patienten, das Risiko für das Auftreten peptischer Ulzera schon nach kurzzeitiger Einnahme erhöhen [111–114]. Deshalb wird in der Leitlinie empfohlen ein NSAR perioperativ mit einem PPI zu kombinieren.

Ebenso empfehlen FORTA und PRISCUS beim Einsatz von NSAR eine Kombinationstherapie mit PPI.

Wichtig ist, den PPI immer zusammen mit dem NSAR auch wieder abzusetzen. PPI in der Langzeitbehandlung können zu Störungen im Knochenstoffwechsel und vermehrt zu osteoporotischen Frakturen führen [115,116]. Außerdem scheint das Risiko für Darm- und Lungeninfektionen durch bakterielle Besiedelung im oberen Gastrointestinaltrakt anzusteigen [117–119]. Auch über interstitielle Nephritiden wird im Zusammenhang mit PPI-Einnahme berichtet [120]. Diese Beobachtungen sollten insbesondere bei älteren Patienten beachtet werden und bestärken den Punkt, eine unnötige Arzneimitteltherapie, die zu einer Polymedikation beiträgt, unbedingt zu vermeiden.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass mit GERAS ein neuartiges, einfaches und praxisnahes Tool zur möglichen Reduktion von PIM und damit der Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit von älteren Patienten im Krankenhaus zur Verfügung steht. GERAS wurde im April 2014 UKE-weit eingeführt und wird nun in der täglichen Stationsarbeit von Ärzten, Apothekern und Pflegekräften genutzt.

5.3 Ausblick

Die Gruppe der Patienten ab 65 Jahre ist die bedeutendste Zielgruppe der Pharmakotherapie. Es ist wichtig, die Arzneimitteltherapie an die speziellen Bedürfnisse dieser älteren Patienten anzupassen. Eine Möglichkeit dies zu tun, ist den Einsatz von PIM zu vermeiden. Mit dem neu entwickelten Tool GERAS wird diese Möglichkeit maßgeblich unterstützt. Die bisher veröffentlichten Negativlisten und Kriterien-Kataloge zur Identifizierung von PIM fanden im klinischen Alltag kaum Anwendung. GERAS ist einfacher und somit praxistauglicher gestaltet und soll in der täglichen Stationsarbeit durch Ärzte, Apotheker und Pflegekräfte genutzt werden. Eine Integration von GERAS in die elektronische Verordnungssoftware wird folgen.

In weiteren Studien sollte untersucht werden, ob durch GERAS der Einsatz von PIM während des stationären Aufenthaltes reduziert und die Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten somit verbessert werden kann. Die Praxistauglichkeit und der Nutzen von GERAS könnten beispielsweise durch einen Vergleich der PIM-Prävalenz vor und nach Einführung von GERAS untersucht werden. Interessant wäre auch, welchen Einfluss Schulungen von Ärzten, Apothekern und Pflegekräften bezüglich GERAS und PIM im Allgemeinen haben. Denkbar wären auch regelmäßige Sitzungen eines Teams aus Arzt, Apotheker und Pflegekraft, in denen die Arzneimittelverordnungen von Patienten unter Berücksichtigung der Diagnosen analysiert und bei unerwünschten Ereignissen Änderungsvorschläge erarbeitet

und umgesetzt werden. Der Einsatz von Teams zur Sicherung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS-Teams) bestehend aus Apotheker und Pflegekraft wird zurzeit auch in Projekten zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Pflegeheimen untersucht. Im Projekt „ReduPharm KREATIV“ konnte eine deutliche Steigerung der Patientensicherheit gezeigt werden [121]. Auch in der AMTS-AMPEL-Studie werden speziell geschulte AMTS-Teams eingesetzt, um die Arzneimitteltherapiesicherheit von Patienten in Einrichtungen der Langzeitpflege zu erhöhen [122,123].

GERAS berücksichtigt bisher die Problematik der Polymedikation und Übertherapie, nicht aber die im Alter auch problematische Untertherapie. Eine alleinige Begrenzung der Übertherapie scheint nicht auszureichen. Die Handlungsanweisungen von GERAS könnten nach einer genauen Analyse analog der hier durchgeführten Studie um Positivkriterien ergänzt werden: Aspekte und Arzneimittel, die möglicherweise eine sinnvolle Ergänzung zur bestehenden Therapie bei älteren Patienten darstellen, die immer während des stationären Aufenthaltes geprüft werden sollten.

GERAS wurde einer monozentrischen Studie mit einer relativ geringen Fallzahl folgend entwickelt. In einer größeren, multizentrischen Studie könnten die gefundenen Ergebnisse verifiziert werden. In einer solchen Studie könnte auch geprüft werden, inwieweit durch FORTA, PRISCUS und STOPP gefundene PIM sich regional unterscheiden, inwieweit also auch innerhalb Deutschlands bzw. an verschiedenen Kliniken Unterschiede zu finden sind. Um die Arzneimitteltherapie älterer Patienten auf europäischer Ebene vergleichen zu können, wird zurzeit eine einheitliche europäische PIM-Liste in Zusammenarbeit von Experten verschiedener Länder erarbeitet [124]. Sie wird analog dem Verfahren zur Erstellung der PRISUCS-Liste entwickelt und wird sich voraussichtlich wieder primär auf Arzneimittel der Dauertherapie beziehen, die insbesondere im ambulanten Sektor von Bedeutung sind. Bezüglich des Unterschiedes zwischen ambulant und stationär wäre eine Gegenüberstellung gängiger „ambulanter PIM“ und „stationärer PIM“ interessant, sowie eine Untersuchung, ob im Krankenhaus umgestellte PIM ambulant wieder angesetzt werden.

6 Zusammenfassung

Bezüglich der Arzneimitteltherapie älterer Patienten besteht ein Ungleichgewicht: Einerseits ist die in Deutschland bedingt durch den demographischen Wandel stetig wachsende Gruppe der Patienten ab 65 Jahre die bedeutendste Zielgruppe der Pharmakotherapie. Andererseits werden ausgerechnet diese älteren Patienten häufig aus Studien ausgeschlossen. Es ist wichtig, die Arzneimitteltherapie an die speziellen Bedürfnisse der älteren Patienten anzupassen. Eine Möglichkeit ist den Einsatz von potentiell inadäquater Medikation (PIM) zu vermeiden. PIM für ältere Patienten sind Arzneimittel, bei deren Anwendung ein hohes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen besteht und für die es gleichzeitig eine sicherere Alternative gibt. Um PIM zu identifizieren sind eine Reihe von Kriterien-Katalogen entwickelt worden. In der vorliegenden Untersuchung wurden FORTA (fit for the aged), PRISCUS (lateinisch: priscus, zu Deutsch: altehrwürdig) und STOPP (Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions) zur Identifikation von PIM genutzt. Ziel der Studie war herauszufinden, welche PIM wie häufig angewendet werden und wie während des stationären Aufenthaltes am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) mit den PIM verfahren wird. Außerdem wurden ein möglicher Zusammenhang zwischen PIM und Hauptdiagnose sowie schwerwiegenden Auswirkungen während des stationären Aufenthaltes untersucht. Im Rahmen einer retrospektiven Erhebung wurde in vier Punktprävalenzanalysen die Medikation von 200 Patienten bei Aufnahme, während des stationären Aufenthaltes und bei Entlassung anhand von FORTA, PRISCUS und STOPP unter Einbeziehung der Diagnosen und klinischer Parameter analysiert. In die Untersuchung eingeschlossen wurden nicht-elektive Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren, die mindestens fünf Arzneistoffe bei Aufnahme über die zentrale Notaufnahme einnahmen. Das Durchschnittsalter der Patienten war 78,8 Jahre, 60,5 % waren weiblich. 176 der 200 Patienten (88 %) haben bei Aufnahme, stationär und/oder bei Entlassung mindestens ein PIM erhalten. 126 Patienten (63 %) nahmen bei Aufnahme, 168 (84 %) während des stationären Aufenthaltes und 126 (63 %) bei Entlassung PIM ein. Nach FORTA waren es 77 bei Aufnahme, 104 stationär und 70 bei Entlassung, nach PRISCUS 45, 104 und 44 und nach STOPP 100, 123 und 107. Wirkstoffbezogen war der Anteil PIM an der Gesamtmedikation 12,5 % (463 von 3717 Wirkstoffen). 12,7 % (223 von 1757) der Wirkstoffe bei Aufnahme, 11,9 % (397 von 3324) während des stationären Aufenthaltes und 10,5 % (217 von 2068) bei Entlassung waren PIM. Nach FORTA waren es 98 bei Aufnahme, 157 stationär und 88 bei Entlassung, nach PRISCUS 55, 161 und 58 und nach STOPP 163, 224 und 158. Die insgesamt am häufigsten vorkommenden PIM waren Zopiclon (n = 63) (durch die PRISCUS-Bewertung), Acetylsalicylsäure (n = 23) (durch die STOPP-Bewertung), Lorazepam (n = 22) (durch

FORTA, PRISCUS und STOPP), Amlodipin (n = 21) (durch die STOPP-Bewertung) und Ibuprofen (n = 20) (durch FORTA und STOPP). Bei Gruppierung nach Level 3 ATC-Code wurden Wirkstoffe aus der Gruppe der Hypnotika und Sedativa mit Abstand am häufigsten angewendet (n = 84). Die Beurteilung eines möglichen Zusammenhanges zwischen PIM und Hauptdiagnose bzw. schwerwiegenden Auswirkungen während des stationären Aufenthaltes wurde nach einer Analyse gemäß dem WHO-Schema zur Kausalitätsbewertung durchgeführt. Es konnte insbesondere für Amlodipin, Lorazepam, NSAR und Risperidon ein Zusammenhang mit der Hauptdiagnose gefunden werden. Diese PIM hatten auch während des stationären Aufenthaltes schwerwiegende Auswirkungen. Solche schwerwiegenden Auswirkungen waren für Amlodipin, Lorazepam und Risperidon beispielsweise Sturzereignisse, für die NSAR gastrointestinale Blutungen. Mit Hilfe der gewonnenen Informationen und einem Vergleich mit der Literatur wurde ein praxistaugliches Tool zur Minimierung des PIM-Einsatzes entwickelt. Das Tool GERAS umfasst fünf Punkte: 1. Ansetzen eines neuen Arzneimittels – wenn: „Start low, go slow“, 2. Vorgehen bei einem Sturz unter antihypertensiver Medikation, 3. Hinweise zum Sturzrisiko durch Hypnotika und Psychopharmaka, 4. Vorgehen bei Schlafstörungen und 5. wenn NSAR, dann mit PPI. Mit GERAS steht ein neuartiges, einfaches und praxisnahes Tool zur möglichen Reduktion von PIM und damit der Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit im Krankenhaus zur Verfügung. GERAS wurde im April 2014 UKE-weit eingeführt und wird seitdem in der täglichen Stationsarbeit von Ärzten, Apothekern und Pflegekräften genutzt.

7 Summary

Elderly patients are the most important target group of pharmacotherapy. Older individuals often suffer from multiple co-morbidities, which often results in polypharmacy. Therapy based on guidelines can be problematic and is rarely examined in clinical trials of elderly patients. In addition, alterations in pharmacokinetics and pharmacodynamics due to increased age of patients have to be considered. As a result of these changes, the elderly are particularly vulnerable to certain drugs. These drugs are classified as potentially inappropriate medication (PIM) for the elderly because they bear an increased risk of adverse drug events and result in major patient safety concerns. Several classifications have been published to identify and avoid PIM. For this study, the three following screening tools were chosen to identify PIM: FORTA (Fit for the Aged), PRISCUS (Latin: time-honoured) and STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions). The aims were to determine which PIM are taken by elderly patients at University Medical Centre Hamburg-Eppendorf (UKE) and how the prevalence of PIM changes from admission to discharge. In addition, a possible association between PIM and primary diagnosis/reason for admission, as well as serious side effects and consequences of PIM use during hospitalization were examined. Using the information gained a practical tool for minimizing PIM use was developed. Based on the criteria provided by FORTA, PRISCUS and STOPP, medication of patients over the age of 65 was screened within four point prevalence analyses at admission, during inpatient stay and at discharge, respectively. Medication was recorded and correlated to diagnoses and reason for admission. Patients were included in the study if they were admitted via the emergency department with at least five drugs prescribed upon admission. The average age was 78.8 years, 60.5 % of the patients were female. 176 of 200 patients (88 %) received at least one PIM at admission, during inpatient stay and/or at discharge. 126 patients (63 %) received at least one PIM at admission, 168 (84 %) received at least one PIM during inpatient stay and 126 (63 %) at discharge. FORTA identified 77 patients as receiving PIM upon admission, 104 during inpatient stay, and 70 upon discharge; PRISCUS identified 45, 104, and 44 patients; and STOPP identified 100, 123, and 107 patients, respectively. Multiple classifications were possible. Concerning drugs, the proportion of PIM of the total medication was 12.5 % (463 of 3717 drugs). 12.7 % (223 of 1757) of drugs at admission, 11.9 % (397 of 3324) during inpatient stay and 10.5 % (217 of 2068) at discharge were PIM. According to FORTA there were 98 at admission, 157 during inpatient stay and 88 at discharge; according to PRISCUS 55, 161 and 58; according to STOPP 163, 224 and 158. The PIM prescribed most often were zopiclone (n = 63) (due to PRISCUS rating), acetylsalicylic acid (n = 23) (due to STOPP rating), lorazepame (n = 22) (due to FORTA, PRISCUS and STOPP),

amlodipine (n = 21) (due to STOPP rating) and ibuprofen (n = 20) (due to FORTA and STOPP). When grouped according to level 3 ATC code, drugs from the group of hypnotics and sedatives were by far the most commonly used (n = 84). The evaluation of a possible association between PIM and primary diagnosis or severe effects during hospitalisation was performed according to an analysis using the WHO causality assessment. Particularly for amlodipine, lorazepame, NSAIDs and risperidone, an association with the primary diagnosis was found. These PIM had serious side effects during inpatient stay as well. Serious effects were, for example, falls following amlodipine, lorazepame and risperidone intake or gastrointestinal bleeding following NSAIDs. Due to these PIM and the associated risk, followed by a comparison with the literature, the following tool GERAS (GERiatrische Arzneimitteltherapie-Sicherheit, German: geriatric drug safety) was developed: 1. Prescribing of a new drug – if: „Start low, go slow“, 2. Procedure in case of a fall under antihypertensive medication, 3. Notes on fall risk by hypnotics and psychotropic drugs, 4. Procedure by insomnia and 5. if NSAIDs, then with PPI. GERAS is a novel, simple and practical tool to minimize PIM-intake during hospital stay. It is possible to improve the safe use of medication for elderly people. GERAS was introduced in UKE in April 2014 and is now used by clinical pharmacists, physicians and nurses in daily routine.

8 Literatur

1. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. Br J Clin Pharmacol. 2004;57(1):6–14.

2. Wehling M, Burkhardt H. Arzneitherapie für Ältere. 3. Auflage, Berlin Heidelberg: Springer; 2013.

3. Wernecke J, Bahrmann A, Zeyfang A. Individuelle Therapieziele bei betagten Diabetespatienten. Diabetol. 2012;8(2):108–12.

4. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J u. a. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):M146–156.

5. Zeyfang A, Hagg-Grün U, Nikolaus T. Basiswissen Medizin des Alterns und des alten Menschen. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2013.

6. Sieber CC. The elderly patient – who is that? Internist. 2007;48(11):1190,1192–4.

7. Nascher IL. Geriatrics. New York Medical Journal 1909;90:358.

8. Bundesministerium des Innern. Demografiebericht – Bericht der Bundesregierung zur demografischen Lage und künftigen Entwicklung des Landes. 2011.

9. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 – 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberrechnung. Berlin; 2009.

10. Statistische Ämter des Bundes und der Länder. Demographischer Wandel in Deutschland – Bevölkerungs- und Haushaltsentwicklung im Bund und in den Ländern. 2011.

11. Michels G. Generation 55 Plus: Kundschaft mit Potenzial. Pharmazeutische Zeitung online. Ausgabe 17/2012.

12. Statistisches Bundesamt, Deutsches Zentrum für Altersfragen, Robert Koch-Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheit und Krankheit im Alter – Eine gemeinsame Veröffentlichung des Statistischen Bundesamtes, des Deutschen Zentrums für Altersfragen und des Robert Koch-Instituts. 2009.

13. Zimmermann T. Polypharmazie und der Einsatz ungeeigneter Medikamente in der hausärztlichen Versorgung – eine Sekundäranalyse der AgeCoDe-Studie. Beitrag auf dem 45. Kongress für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Forum Medizin 21. Salzburg, Österreich; 2011.

14. Siegmund-Schultze N. Polypharmakotherapie im Alter: Weniger Medikamente sind oft mehr. Dtsch Arztebl. 2012;109(9):A–418.

15. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. JAMA J Am Med Assoc. 2008;300(24):2867–78.

16. Wehling M, Burkhardt H. Arzneitherapie für Ältere. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2011.

17. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. Am J Geriatr Pharmacother. 2007;5(4):345–51.

18. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. Expert Opin Drug Saf. 2013;13(1):57–65.

19. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. Am J Emerg Med. 1996;14(5):447–50.

20. Bergert FW, Braun M, Ehrenthal K, Feßler J, Gross J, Hüttner U u. a. Hausärztliche Leitlinie Multimedikation – Empfehlungen zum Umgang mit Multimedikation bei Erwachsenen und geriatrischen Patienten. 2013. Verfügbar unter: http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publikationen/multimedikation_ll.pdf (Zugriffsdatum: 15.05.2014)

21. Payne RA, Abel GA, Avery AJ, Mercer SW, Roland MO. Is polypharmacy always hazardous? A retrospective cohort analysis using linked electronic health records from primary and secondary care. Br J Clin Pharmacol. 2014;77(6):1073–82.

22. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. N Engl J Med. 2011;24;365(21):2002–12.

23. Fiß T, Kloft C. Was Senioren gut vertragen. Pharmazeutische Zeitung online. Ausgabe 27/2011.

24. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999;130(6):461–70.

25. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16(1):31–41.

26. Nyman HA, Dowling TC, Hudson JQ, Peter WLS, Joy MS, Nolin TD. Comparative evaluation of the Cockcroft-Gault Equation and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation for drug dosing: an opinion of the Nephrology Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. Pharmacotherapy. 2011;31(11):1130–44.

27. Frank M, Guarino-Gubler S, Burnier M, Maillard M, Keller F, Gabutti L. Estimation of glomerular filtration rate in hospitalised patients: are we overestimating renal function? Swiss Med Wkly. 2012;142:w13708.

28. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI u. a. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604–12.

29. Graefe KH. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011.

30. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 1996;312(7023):71–2.

31. Baum S, Hempel G. Geriatrische Pharmazie. 1. Auflage. Eschborn: Govi-Verlag; 2011.

32. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK u. a. A method for assessing drug therapy appropriateness. J Clin Epidemiol. 1992;45(10):1045–51.

33. De Winter S, Spriet I, Indevuyst C, Vanbrabant P, Desruelles D, Sabbe M u. a. Pharmacist- versus physician-acquired medication history: a prospective study at the emergency department. Qual Saf Health Care. 2010;19(5):371–5.

34. Thiem DU. Potenziell inadäquate Medikation. Internist. 2012;53(9):1125–30.

35. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. Dtsch Ärztebl Int. 2010;107(31-32):543–51.

36. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. Int J Clin Pharmacol Ther. 2008;46(2):72–83.

37. Thürmann P. Potentially inappropriate medications for the elderly – Evidence, validity and usefulness of check-lists. Beitrag auf dem 10th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Budapest, Ungarn; 2011.

38. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med. 1991;151(9):1825–32.

39. 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):2716–24.

40. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. CMAJ. 1997;156(3):385–91.

41. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. Eur J Clin Pharmacol. 2007;63(8):725–31.

42. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J. The Norwegian General Practice (NORGEP) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. Scand J Prim Health Care. 2009;27(3):153–9.

43. 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):616–31.

44. Frohnhofen H, Michalek C, Wehling M. Assessment of drug treatment in geriatrics with the new FORTA criteria. Dtsch Med Wochenschr. 2011;136(27):1417–21.

45. Kuhn-Thiel AM, Weiß C, Wehling M. The 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):131–40.

46. Medizinische Fakultät Mannheim. Die FORTA-Liste. Verfügbar unter: http://www.umm.uni-heidelberg.de/ag/forta/ (Zugriffsdatum: 15.05.2014)

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):673–9.

48. Kruse J. Priscus, STOPP and Beers' criteria – A German-Irish comparison using several screening tools in the residential home setting. Beitrag auf dem ESCP International Workshop on Geriatrics. Utrecht, Niederlande; 2011.

49. Siebert S, Elkeles B, Hempel G, Kruse J, Smollich M. Die PRISCUS-Liste im klinischen Test. Z Gerontol Geriatr. 2012;46(1):35–47.

50. Amann U, Schmedt N, Garbe E. Prescribing of potentially inappropriate medications for the elderly: an analysis based on the PRISCUS list. Dtsch Ärztebl Int. 2012;109(5):69–75.

51. Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. Clin Pharmacol Ther. 2011;89(6):845–54.

52. Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, Topinková E, Cruz-Jentoft A, Montero Errasquín B u. a. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. Eur J Clin Pharmacol. 2011;67(11):1175–88.

53. McMahon CG, Cahir CA, Kenny RA, Bennett K. Inappropriate prescribing in older fallers presenting to an Irish emergency department. Age Ageing. 2014;43(1):44–50.

54. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. Arch Intern Med. 2011;171(11):1013–9.

55. Dalleur O, Spinewine A, Henrard S, Losseau C, Speybroeck N, Boland B. Inappropriate prescribing and related hospital admissions in frail older persons according to the STOPP and START criteria. Drugs Aging. 2012;29(10):829–37.

56. Price SD, Holman CDJ, Sanfilippo FM, Emery JD. Association between potentially inappropriate medications from the Beers criteria and the risk of unplanned hospitalization in elderly patients. Ann Pharmacother. 2014;48(1):6–16.

57. Dormann H, Sonst A, Müller F, Vogler R, Patapovas A, Pfistermeister B u. a. Adverse drug events in older patients admitted as an emergency: the role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS). Dtsch Ärztebl Int. 2013;110(13):213–9.

58. Tosato M, Landi F, Martone AM, Cherubini A, Corsonello A, Volpato S u. a. Potentially inappropriate drug use among hospitalised older adults: results from the CRIME study. Age Ageing. 17. März 2014 [Epub ahead of print].

59. Egger SS, Bachmann A, Hubmann N, Schlienger RG, Krähenbühl S. Prevalence of potentially inappropriate medication use in elderly patients: comparison between general medical and geriatric wards. Drugs Aging. 2006;23(10):823–37.

60. Fiss T, Dreier A, Meinke C, van den Berg N, Ritter CA, Hoffmann W. Frequency of inappropriate drugs in primary care: analysis of a sample of immobile patients who received periodic home visits. Age Ageing. 2011;40(1):66–73.

61. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, Carpenter I u. a. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. JAMA J Am Med Assoc. 2005;293(11):1348–58.

62. 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):733–41.

63. Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Polypharmacy and prescribing quality in older people. J Am Geriatr Soc. 2006;54(10):1516–23.

64. Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG), Spitzenverbände der Krankenkassen (GKV), Verband der privaten Krankenversicherung (PKV), Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK gGmbH). DEUTSCHE KODIERRICHTLINIEN Allgemeine und Spezielle Kodierrichtlinien für die Verschlüsselung von Krankheiten und Prozeduren. Version 2004.

65. Novartis. Fachinformation Voltaren® Resinat. Stand Dezember 2013.

66. Lapane KL, Spooner JJ, Mucha L, Straus WL. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug use on the rate of gastrointestinal hospitalizations among people living in long-term care. J Am Geriatr Soc. 2001;49(5):577–84.

67. Hernández-Díaz S, Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. Arch Intern Med. 2000;160(14):2093–9.

68. DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Verfügbar unter: http://www.dimdi.de (Zugriffsdatum: 04.05.2014)

69. The Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. Verfügbar unter: http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf (Zugriffsdatum: 04.05.2014)

70. Pasina L, Djade CD, Tettamanti M, Franchi C, Salerno F, Corrao S u. a. Prevalence of potentially inappropriate medications and risk of adverse clinical outcome in a cohort of hospitalized elderly patients: results from the REPOSI Study. J Clin Pharm Ther. 21. Mai 2014 [Epub ahead of print].

71. Günster C, Klose J, Schmacke N. Versorgungs-Report 2012: Schwerpunkt: Gesundheit im Alter. 1. Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2011.

72. 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):719–27.

73. Zimmermann T, Kaduszkiewicz H, van den Bussche H, Schön G, Brettschneider C, König H-H u. a. Potentially inappropriate medication in elderly primary care patients: A retrospective, longitudinal analysis. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013;56(7):941–9.

74. Pohl-Dernick K. An analysis of priscription and reimbursement of potentially inappropriate medication (PIM) in a german practice network. Beitrag auf dem SPOR 16th Annual European Congress. Dublin, Ireland; 2013.

75. Ryan C, O'Mahony D, Byrne S. Application of STOPP and START criteria: interrater reliability among pharmacists. Ann Pharmacother. 2009;43(7):1239–44.

76. Onatade R, Auyeung V, Scutt G, Fernando J. Potentially inappropriate prescribing in patients on admission and discharge from an older peoples' unit of an acute UK hospital. Drugs Aging. 2013;30(9):729–37.

77. Bradley MC, Fahey T, Cahir C, Bennett K, O'Reilly D, Parsons C u. a. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a cross-sectional study using the Northern Ireland Enhanced Prescribing Database. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(10):1425–33.

78. Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. Br J Clin Pharmacol. 2010;69(5):543–52.

79. Frankenthal D, Lerman Y, Kalendaryev E, Lerman Y. Potentially inappropriate prescribing among older residents in a geriatric hospital in Israel. Int J Clin Pharm. 2013;35(5):677–82.

80. Galvin R, Moriarty F, Cousins G, Cahir C, Motterlini N, Bradley M u. a. Prevalence of potentially inappropriate prescribing and prescribing omissions in older Irish adults: findings from The Irish LongituDinal Study on Ageing study (TILDA). Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(5):599–606.

81. Lang PO, Hasso Y, Dramé M, Vogt-Ferrier N, Prudent M, Gold G u. a. Potentially inappropriate prescribing including under-use amongst older patients with cognitive or psychiatric co-morbidities. Age Ageing. 2010;39(3):373–81.

82. Lao CK, Ho SC, Chan KK, Tou CF, Tong HHY, Chan A. Potentially inappropriate prescribing and drug-drug interactions among elderly Chinese nursing home residents in Macao. Int J Clin Pharm. 2013;35(5):805–12.

83. Liu C-L, Peng L-N, Chen Y-T, Lin M-H, Liu L-K, Chen L-K. Potentially inappropriate prescribing (IP) for elderly medical inpatients in Taiwan: a hospital-based study. Arch Gerontol Geriatr. 2012;55(1):148–51.

84. O'Sullivan DP, O'Mahony D, Parsons C, Hughes C, Murphy K, Patterson S u. a. A prevalence study of potentially inappropriate prescribing in Irish long-term care residents. Drugs Aging. 2013;30(1):39–49.

85. Parodi López N, Villán Villán YF, Granados Menéndez MI, Royuela A. Potentially inappropriate prescribing in patients over 65 years-old in a primary care health centre. Aten Primaria. 2014;46(6):290–7.

86. Vishwas HN, Harugeri A, Parthasarathi G, Ramesh M. Potentially inappropriate medication use in Indian elderly: comparison of Beers' criteria and Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions. Geriatr Gerontol Int. 2012;12(3):506–14.

87. Wahab MSA, Nyfort-Hansen K, Kowalski SR. Inappropriate prescribing in hospitalised Australian elderly as determined by the STOPP criteria. Int J Clin Pharm. 2012;34(6):855–62.

88. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Cottrell E, Heffernan M u. a. Potentially inappropriate prescribing in older residents in Irish nursing homes. Age Ageing. 2013;42(1):116–20.

89. World Health Organization. WHO Draft GuiDelines fOr aDverse event repOrtinG anD learninG systems. 2005. Verfügbar unter: http://www.who.int/patientsafety/events/05/Reporting_Guidelines.pdf (Zugriffsdatum: 09.08.2014)

90. Kleine M, Kohpahl M, Krentel NA, Scheibel U. Arzneimittelnebenwirkungen: Methoden zur Bewertung eines Kausalzusammenhangs. Deutsche Zeitschrift für Klinische Forschung Ausgabe 11/12-2011.

91. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA u. a. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30(2):239–45.

92. Neumann L. In-hospital falls and potentially inappropriate medication (PIM). Beitrag auf dem 9th Congress of the European Union Geriatric Medicine Society, EUGMS. Venedig, Italien; 2013.

93. Thürmann PA, Schmiedl S. Drug treatment of elderly patients. Med Klin Intensivmed Notfallmedizin. 2011;106(1):16–23.

94. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. BMJ. 1997;315(7115):1096–9.

95. Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. Curr Drug Metab. 2011;12(7):601–10.

96. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG u. a. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. Arch Intern Med. 2007;167(8):781–7.

97. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. Arch Intern Med. 2008;168(5):508–13.

98. Dispennette R, Elliott D, Nguyen L, Richmond R. Drug burden index score and anticholinergic risk scale as predictors of readmission to the hospital. Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm. 2014;29(3):158–68.

99. AWMF: Leitlinie Behandlung der arteriellen Hypertonie, Addendum 12/2011 „Bewertung der neuen Entwicklungen in der Hochdrucktherapie“. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/046-001.html (Zugriffsdatum: 21.04.2014)

100. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen. 2011. Verfügbar unter: http://priscus.net/download/PRISCUS-Liste_PRISCUS-TP3_2011.pdf (Zugriffsdatum: 21.04.2014)

101. Nice. Falls: assessment and prevention of falls in older people. 2013. Verfügbar unter: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14181/64088/64088.pdf (Zugriffsdatum: 21.04.2014)

102. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Ältere Sturzpatienten DEGAM-Leitlinie Nr. 4. 2004. Verfügbar unter: http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-4_Langfassung-sturz001.pdf (Zugriffsdatum: 21.04.2014)

103. Thapa PB, Gideon P, Cost TW, Milam AB, Ray WA. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. N Engl J Med. 1998;339(13):875–82.

104. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, Norton RN, Buchner DM. Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized, controlled trial. J Am Geriatr Soc. 1999;47(7):850–3.

105. Bauer TK, Lindenbaum K, Stroka MA, Engel S, Linder R, Verheyen F. Fall risk increasing drugs and injuries of the frail elderly – evidence from administrative data. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012;21(12):1321–7.

106. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of Inappropriate Benzodiazepine Prescriptions Among Older Adults Through Direct Patient Education: The EMPOWER Cluster Randomized Trial. JAMA Intern Med. 2014;174(6):890–8.

107. Becker HF, Ficker J, Fietze I, Geisler P, Happe S, Hornyak M u. a. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. Somnologie 2009;13:4–160.

108. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 9. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2008.

109. Rhalimi M, Helou R, Jaecker P. Medication use and increased risk of falls in hospitalized elderly patients: a retrospective, case-control study. Drugs Aging. 2009;26(10):847–52.

110. AWMF. Leitline Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. 2009. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/001-025.html (Zugriffsdatum: 21.04.2014)

111. Goldstein JL, Eisen GM, Agrawal N, Stenson WF, Kent JD, Verburg KM. Reduced incidence of upper gastrointestinal ulcer complications with the COX-2 selective inhibitor, valdecoxib. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20(5):527–38.

112. Goldstein JL, Kivitz AJ, Verburg KM, Recker DP, Palmer RC, Kent JD. A comparison of the upper gastrointestinal mucosal effects of valdecoxib, naproxen and placebo in healthy elderly subjects. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18(1):125–32.

113. Harris SI, Kuss M, Hubbard RC, Goldstein JL. Upper gastrointestinal safety evaluation of parecoxib sodium, a new parenteral cyclooxygenase-2-specific inhibitor, compared with ketorolac, naproxen, and placebo. Clin Ther. 2001;23(9):1422–8.

114. Stoltz RR, Harris SI, Kuss ME, LeComte D, Talwalker S, Dhadda S u. a. Upper GI mucosal effects of parecoxib sodium in healthy elderly subjects. Am J Gastroenterol. 2002;97(1):65–71.

115. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. Calcif Tissue Int. 2006;79(2):76–83.

116. Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA J Am Med Assoc. 2006;296(24):2947–53.

117. Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. JAMA J Am Med Assoc. 2005;294(23):2989–95.

118. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. CMAJ 2004;171(1):33–8.

119. Laheij RJF, Sturkenboom MCJM, Hassing R-J, Dieleman J, Stricker BHC, Jansen JBMJ. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. JAMA J Am Med Assoc. 2004;292(16):1955–60.

120. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26(4):545–53.

121. Patzelt K u. a. "ReduPharm KREATIV". Deutscher Preis für Patientensicherheit beim gemeinsamen Kongress für Patientensicherheit. Aktionsbündnis Patientensicherheit Verfügbar unter: http://www.aps-ev.de/deutscher-preis-fuer-patientensicherheit/preis-verleihung/ (Zugriffsdatum: 24.05.2014)

122. Drewelow B, Nehls S. Die AMTS-AMPEL-Studie. Ärzteblatt Mecklenburg-Vorpommern 05/2013.

123. Jaehde U, Thürmann PA. Arzneimitteltherapiesicherheit in Alten- und Pflegeheimen. Z Für Evidenz Fortbild Qual Im Gesundheitswesen. 2012;106(10):712–6.

124. Thürmann PA. Potentiell inadäquate Medikation für Ältere – Erstellung einer Europäischen PIM-Liste. Projekt an der Universität Witten/Herdecke. Verfügbar unter: http://www.uni-wh.de/gesundheit/lehrstuhl-klinische-pharmakologie/forschung/-potentiell-inadaequate-medikation-fuer-aeltere-erstellung-einer-europaeischen-pim-liste/ (Zugriffsdatum: 01.05.2014)

125. Turnheim K. Drug therapy in the elderly. Exp Gerontol. 2004;39(11-12):1731–8.

126. Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(7):1485–96.

127. Boyle N, Naganathan V, Cumming RG. Medication and falls: risk and optimization. Clin Geriatr Med. 2010;26(4):583–605.

128. Ofman JJ, MacLean CH, Straus WL, Morton SC, Berger ML, Roth EA u. a. A meta-analysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Rheumatol. 2002;29(4):804–12.

129. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G u. a. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ. 2002;325(7365):624.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Altersaufbau der Bevölkerung in Deutschland 2
Abbildung 1-2: Mögliche Risikofaktoren für eine unerwünschte Polymedikation 4
Abbildung 1-3: Schematischer Verlauf von Serumkreatinin und Kreatininclearance bei Frau und Mann in Abhängigkeit vom Lebensalter 6
Abbildung 3-1: Ablaufschema/Studiendesign 15
Abbildung 3-2: Datenbank-Schema 16
Abbildung 3-3: Formular zum Eintragen der Daten in die Access-Datenbank 17
Abbildung 4-1: Ablauf des Ein- und Ausschlussprozesses bei der Datenerhebung 25
Abbildung 4-2: Verteilung der Patienten mit FORTA-PIM, PRISCUS-PIM und STOPP-PIM und der entsprechenden Teil- und Schnittmengen 27
Abbildung 4-3: Die Top-20-PIM, die insgesamt am häufigsten verordnet wurden. 28
Abbildung 4-4: Verteilung der PIM auf die Wirkstoffgruppen nach Level 3 ATC-Code 29
Abbildung 4-5: Verteilung der PIM nach FORTA auf die Wirkstoffgruppen nach Level 3 ATC-Code 31
Abbildung 4-6: Verteilung der PIM nach PRISCUS auf die Wirkstoffgruppen nach Level 3 ATC-Code 33
Abbildung 4-7: Verteilung der PIM nach STOPP auf die Wirkstoffgruppen nach Level 3 ATC-Code 36
Abbildung 4-8: Anzahl PIM bei Aufnahme, stationär und bei Entlassung – patientenbezogen 37
Abbildung 4-9: Anzahl PIM bei Aufnahme, stationär und bei Entlassung – wirkstoffbezogen 38
Abbildung 4-10: Top-5-PIM gesamt nach FORTA, PRISCUS und STOPP 45
Abbildung 4-11: Top-5-PIM bei Aufnahme nach FORTA, PRISCUS und STOPP 46
Abbildung 4-12: Top-5-PIM stationär nach FORTA, PRISCUS und STOPP 47
Abbildung 4-13: Top-5-PIM bei Entlassung nach FORTA, PRISCUS und STOPP 48
Abbildung 4-14: Auswahl an PIM, die in Zusammenhang mit der Hauptdiagnose und/oder schwerwiegenden Auswirkungen während des stationären Aufenthaltes standen 59
Abbildung 4-15: GERAS – Das UKE-PIM-Tool 61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Altersbedingte Einflüsse auf pharmakokinetische Eigenschaften von Arzneimitteln und therapeutische Auswirkungen 5
Tabelle 1-2: Übersicht über internationale Listen potentiell inadäquater Medikation 9
Tabelle 3-1: Punktprävalenzanalysen-Stichtage und Auslese-Daten 19
Tabelle 4-1: Übersicht über die pro Punktprävalenzanalyse in die Studie eingeschlossenen Patienten und Verteilung nach Geschlecht 24
Tabelle 4-2: Patientencharakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten 26
Tabelle 4-3: Anzahl PIM pro Patient 26
Tabelle 4-4: PIM nach FORTA 30
Tabelle 4-5: PIM nach PRISCUS 32
Tabelle 4-6: PIM nach STOPP 35
Tabelle 4-7: Anzahl PIM bei Aufnahme, stationär und bei Entlassung – patientenbezogen 37
Tabelle 4-8: Anzahl PIM bei Aufnahme, stationär und bei Entlassung – wirkstoffbezogen 38
Tabelle 4-9: Unterschiede innerhalb der drei Kriterien-Kataloge FORTA, PRISCUS und STOPP von Aufnahme zu Entlassung 39
Tabelle 4-10: Unterschiede zwischen FORTA, PRISCUS und STOPP bei Aufnahme, stationär und bei Entlassung 39
Tabelle 4-11: PIM nach FORTA bei Aufnahme, stationär und bei Entlassung 40
Tabelle 4-12: PIM nach PRISCUS bei Aufnahme, stationär und bei Entlassung 41
Tabelle 4-13: PIM nach STOPP bei Aufnahme, stationär und bei Entlassung 43
Tabelle 4-14: Anzahl PIM nach Alter 51
Tabelle 4-15: Anzahl PIM nach Geschlecht 51
Tabelle 4-16: Anzahl PIM nach bisheriger Wohnsituation 52
Tabelle 4-17: Anzahl PIM bezogen auf Anzahl der verordneten Wirkstoffe 52
Tabelle 4-18: Anzahl PIM nach stationärer Aufenthaltsdauer 53
Tabelle 4-19: Anzahl PIM bei stationärem Aufenthalt auf einer chirurgischen versus einer internistischen Station 53
Tabelle 4-20: Zusammenhang zwischen PIM und Hauptdiagnose nach WHO-Kausalitätsbewertung 54
Tabelle 4-21: Fortführung der PIM, die möglicherweise zum stationären Aufenthalt geführt hatten 55
Tabelle 4-22: FORTA-PIM und möglicherweise PIM-bedingte unerwünschte Ereignisse während des stationären Aufenthaltes 56
Tabelle 4-23: PRISCUS-PIM und möglicherweise PIM-bedingte unerwünschte Ereignisse während des stationären Aufenthaltes 56

Tabelle 4-24: STOPP-PIM und möglicherweise PIM-bedingte unerwünschte Ereignisse während des stationären Aufenthaltes 57
Tabelle 4-25: Übersicht über mit PIM in Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse 57
Tabelle 4-26: Top-PIM stationär und gesamt 58
Tabelle 4-27: Zusammenhang zwischen PIM und Hauptdiagnose 58
Tabelle 4-28: Zusammenhang zwischen PIM und schwerwiegenden Auswirkungen stationär 59
Tabelle 5-1: Übersicht über ausgewählte PIM-Studien 67

Anlage A: STOPP-Kriterien (modifiziert für die Studie)

STOPP **(Original)**	**STOPP** **(für Deutschland, kommentiert)**
A. <u>Cardiovascular System</u> 1. **Digoxin** at a long-term dose > 125 µg/day with impaired renal function *(increased risk of toxicity).* 2. **Loop diuretic** for dependent ankle oedema only i.e. no clinical signs of heart failure *(no evidence of efficacy, compression hosiery usually more appropriate).* 3. **Loop diuretic** as first-line monotherapy for hypertension *(safer, more effective alternatives available).* 4. **Thiazide diuretic** with a history of gout *(may exacerbate gout).* 5. **Non-cardioselective beta-blocker** with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) *(risk of bronchospasm)*. 6. **Beta-blocker** in combination with **verapamil** *(risk of symptomatic heart block).* 7. Use of **diltiazem or verapamil** with NYHA Class III or IV heart failure *(may worsen heart failure).* 8. **Calcium channel blockers** with chronic constipation *(may exacerbate constipation).*	
9. Use of **aspirin and warfarin** in combination without histamine H2 receptor antagonist (except cimetidine because of interaction with warfarin) or proton pump inhibitor *(high risk of gastrointestinal bleeding).* 10. **Dipyridamole** as monotherapy for cardio-vascular secondary prevention *(no evidence for efficacy).* 11. **Aspirin** with a past history of peptic ulcer disease without histamine H2 receptor antago-nist or Proton Pump Inhibitor *(risk of bleeding).* 12. **Aspirin** at dose > 150 mg day *(increased bleeding risk, no evidence for increased efficacy).* 13. **Aspirin** with no history of coronary, cerebral or peripheral vascular symptoms or occlusive arterial event *(not indicated).* 14. **Aspirin** to treat dizziness not clearly at-tributable to cerebrovascular disease *(not indicated)*.	9. Warfarin ≙ Phenprocoumon

15. **Warfarin** for first, uncomplicated deep venous thrombosis for longer than 6 months duration *(no proven added benefit).*	15. Warfarin ≙ Phenprocoumon
16. **Warfarin** for first uncomplicated pulmonary embolus for longer than 12 months duration *(no proven benefit).*	16. Warfarin ≙ Phenprocoumon
17. **Aspirin, clopidogrel, dipyridamole or warfarin** with concurrent bleeding disorder *(high risk of bleeding).*	17. Warfarin ≙ Phenprocoumon
B. <u>Central Nervous System and Psychotropic Drugs.</u> 1. **Tricyclic antidepressants (TCA's)** with dementia *(risk of worsening cognitive impairment).* 2. **TCA's** with glaucoma *(likely to exacerbate glaucoma).* 3. **TCA's** with cardiac conductive abnormalities *(pro-arrhythmic effects).* 4. **TCA's** with constipation *(likely to worsen constipation).* 5. **TCA's** with an opiate or calcium channel blocker *(risk of severe constipation).* 6. **TCA's** with prostatism or prior history of urinary retention *(risk of urinary retention).* 7. Long-term (i.e. > 1 month), **long-acting benzodiazepines** e.g. chlordiazepoxide, fluazepam, nitrazepam, chlorazepate and benzodiazepines with long-acting metabolites e.g. diazepam *(risk of prolonged sedation, confusion, impaired balance, falls).* 8. Long-term (i.e. > 1 month) **neuroleptics as long-term hypnotics** *(risk of confusion, hypotension, extra-pyramidal side effects, falls).* 9. Long-term **neuroleptics** (> 1 month) in those with parkinsonism *(likely to worsen extra-pyramidal symptoms)* 10. **Phenothiazines** in patients with epilepsy *(may lower seizure threshold).* 11. **Anticholinergics** to treat extra-pyramidal side-effects of neuroleptic medications *(risk of anticholinergic toxicity).* 12. **Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRI's)** with a history of clinically significant hyponatraemia *(non-iatrogenic hyponatraemia < 130 mmol/l within the previous 2 months).* 13. Prolonged use (> 1 week) of **first generation antihistamines** i.e. diphenydramine, chlorpheniramine, cyclizine, promethazine *(risk of sedation and anti-cholinergic side effects).*	

C. <u>Gastrointestinal System</u> 1. **Diphenoxylate, loperamide or codeine phosphate** for treatment of diarrhoea of unknown cause *(risk of delayed diagnosis, may exacerbate constipation with overflow diarrhoea, may precipitate toxic megacolon in inflammatory bowel disease, may delay recovery in unrecognised gastroenteritis)*. 2. **Diphenoxylate, loperamide or codeine phosphate** for treatment of severe infective gastroenteritis i.e. bloody diarrhoea, high fever or severe systemic toxicity *(risk of exacerbation or protraction of infection).* 3. **Prochlorperazine** (Stemetil) or metoclo-pramide with Parkinsonism *(risk of exacerbating Parkinsonism).* 4. **PPI** for peptic ulcer disease at full therapeutic dosage for > 8 weeks *(earlier discontinuation or dose reduction for maintenance/prophylactic treatment of peptic ulcer disease, oesophagitis or GORD indicated).*	
5. **Anticholinergic antispasmodic drugs** with chronic constipation *(risk of exacerbation of constipation).*	5. Spasmolytika
<u>D. Respiratory System.</u> 1. **Theophylline** as monotherapy for COPD. *(safer, more effective alternative; risk of ad-verse effects due to narrow therapeutic index)* 2. **Systemic corticosteroids** instead of inhaled corticosteroids for maintenance therapy in moderate-severe COPD *(unnecessary exposure to long-term side-effects of systemic steroids).* 3. **Nebulised ipratropium** with glaucoma *(may exacerbate glaucoma).*	
E. <u>Musculoskeletal System</u> 1. **Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)** with history of peptic ulcer disease or gastrointestinal bleeding, unless with concurrent histamine H2 receptor antagonist, PPI or misoprostol *(risk of peptic ulcer relapse).* 2. **NSAID** with moderate-severe hypertension (moderate: 160/100 mmHg – 179/109 mmHg; severe: ≥ 180/110 mmHg) *(risk of exacerbation of hypertension).* 3. **NSAID** with heart failure *(risk of exacerbation of heart failure).*	

4. Long-term use of **NSAID** (> 3 months) for relief of mild joint pain in osteoarthtitis *(simple analgesics preferable and usually as effective for pain relief).* 5. **Warfarin and NSAID** together *(risk of gastrointestinal bleeding).* 6. **NSAID** with chronic renal failure (Estimated GFR < 50 ml/min) *(risk of deterioration in renal function).* 7. Long-term **corticosteroids** (> 3 months) as monotherapy for rheumatoid arthrtitis or osteoarthritis *(risk of major systemic corticosteroid side-effects).* 8. Long-term **NSAID or colchicine** for chronic treatment of gout where there is no contra-indication to allopurinol *(allopurinol first choice prophylactic drug in gout).* **F. <u>Urogenital System</u>** 1. **Bladder antimuscarinic drugs** with demen-tia *(risk of increased confusion, agitation).* 2. **Bladder antimuscarinic drugs** with chronic glaucoma *(risk of acute exacerbation of glaucoma).* 3. **Bladder antimuscarinic drugs** with chronic constipation *(risk of exacerbation of constipation).* 4. **Bladder antimuscarinic drugs** with chronic prostatism *(risk of urinary retention).* 5. **Alpha-blockers** in males with frequent incontinence i.e. one or more episodes of incontinence daily *(risk of urinary frequency and worsening of incontinence).* 6. **Alpha-blockers** with long-term urinary cathe-ter *in situ* i.e. more than 2 months *(drug not indicated).* **G. <u>Endocrine System</u>** 1. **Glibenclamide or chlorpropamide** with type 2 diabetes mellitus *(risk of prolonged hypoglycaemia).* 2. **Beta-blockers** in those with diabetes mellitus and frequent hypoglycaemic episodes i.e. ≥ 1 episode per month *(risk of masking hypoglycaemic symptoms).* 3. **Oestrogens** with a history of breast cancer or venous thromboembolism *(increased risk of recurrence).*	5. Warfarin ≙ Phenprocoumon

4. **Oestrogens** without progestogen in patients with intact uterus *(risk of endometrial cancer).* **H. <u>Drugs that adversely affect those prone to falls</u> (≥ 1 fall in past three months)** 1. **Benzodiazepines** *(sedative, may cause reduced sensorium, impair balance).* 2. **Neuroleptic drugs** *(may cause gait dyspraxia, Parkinsonism).* 3. **First generation antihistamines** *(sedative, may impair sensorium).* 4. **Vasodilator drugs** known to cause hypotension in those with persistent postural hypotension i.e. recurrent > 20 mmHg drop in systolic blood pressure *(risk of syncope, falls).* 5. **Long-term opiates** in those with recurrent falls *(risk of drowsiness, postural hypotension, vertigo).* **I. <u>Analgesic Drugs</u>** 1. Use of long-term **powerful opiates** e.g. morphine or fentanyl as first line therapy for mild-moderate pain *(WHO analgesic ladder not observed).* 2. **Regular opiates** for more than 2 weeks in those with chronic constipation without concurrent use of laxatives *(risk of severe constipation).* 3. Long-term **opiates** in those with dementia unless indicted for palliative care or management of moderate/severe chronic pain syndrome *(risk of exacerbation of cognitive impairment).* **<u>J. Duplicate Drug Classes</u>** **Any duplicate drug class prescription** e.g. two concurrent opiates, NSAID's, SSRI's, loop diuretics, ACE inhibitors *(optimisation of monotherapy within a single drug class should be observed prior to considering a new class of drug).* Excluding duplicate prescribing of inhaled beta2 agonists (long and short acting) for asthma or COPD).	4. z.B. Calciumkanalblocker mit vorwiegender Gefäßwirkung, Dihydralazin, Molsidomin, Urapidil

Anlage B: Votum der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg

ETHIK-KOMMISSION DER
ÄRZTEKAMMER
HAMBURG
Körperschaft des öffentlichen Rechts

Ärztekammer Hamburg · Postfach 76 01 09 · 22051 Hamburg

Frau Dr. Claudia Langebrake
Frau Beate Wickop
Apotheke
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg

09.02.2012

Bearb.-Nr.: WF-068/11
Projekt: Retrospektive Erhebung zur Arzneimittelsicherheit älterer Patienten
Ihre Schreiben vom 20.12.2011 und vom 08.02.2012

Sehr geehrte Frau Dr. Langebrake,
sehr geehrte Frau Wickop,

wir bestätigen den Eingang Ihrer o.g. Schreiben nebst Anlagen. Den übersandten Unterlagen haben wir entnommen, dass Sie planen, die vorbezeichnete Untersuchung durchzuführen.

Von Seiten der Ethik-Kommission bestehen dagegen **keine Bedenken**. Dabei geht die Kommission davon aus, dass die Daten nach der pseudonymisierten Erhebung anonym ausgewertet werden.

Wir weisen darauf hin, dass die Verantwortung des Versuchsleiters für das Vorhaben und seine Durchführung durch dieses Votum nicht berührt wird.

Die Kommission geht davon aus, dass die personenbezogenen Daten der Studienteilnehmer den datenschutzrechtlichen Vorschriften entsprechend behandelt werden.

Sie werden gebeten, die Ethik-Kommission über alle schwerwiegenden oder unerwarteten Ereignisse, die während der Studie auftreten, zu unterrichten.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Th. Weber
Vorsitzender

i. A. ausgefertigt:

Dr. S. Schrum
Geschäftsführung

Bankverbindung:
Deutsche Apoth. u. Ärztebank, BLZ 300 606 01, Konto-Nr. 000 1346 113
BIC: DAAEDEDD, IBAN: DE71 3006 0601 0001 3461 13

Humboldtstraße 67a · 22083 Hamburg
Telefon 040/20 22 99-240 · Fax 040/20 22 99-410
ethik@aekhh.de · www.aerztekammer-hamburg.de
Geschäftsführung: Dr. Silke Schrum

Anlage C: Vorkommenshäufigkeit der Hauptdiagnosen (vereinfacht) nach ICD-10-GM 2012

Hauptdiagnosen sortiert nach ICD-10-GM 2012	Anz. von Patienten		Anz. von Patienten
Infektiöse Erkrankungen	12 (6 %)		
		Enterokolitis durch Clostridium difficile	2
		Gastroenteritis	2
		Sepsis	3
		Zoster	2
		Sonstige	3
Neubildungen unsicheren oder unbekannten Verhaltens	1 (0,5 %)		
		Hirnhäute	1
Alimentäre Anämien	1 (0,5 %)		
		Eisenmangelanämie	1
Koagulopathien	2 (1 %)		
		Hämorrhagische Diathese durch Antikoagulanzien	2
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechsel-krankheiten	7 (3,5 %)		
		Diabetes	2
		Syndrom der inadäquaten Sekretion von Adiuretin	1
		Volumenmangel	2
		Hypoosmolalität und Hyponatriämie	2
Psychische und Verhaltens-störungen	1 (0,5 %)		
		Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1
Krankheiten des Nervensystems	5 (2,5 %)		
		Primäres Parkinson-Syndrom	2
		Arzneimittelinduzierte Dystonie	1
		Epilepsie	1
		Postoperative Liquorfistel	1
Krankheiten des Kreislaufsystems	59 (29,5 %)		
		Benigne essentielle Hypertonie mit Angabe einer hypertensiven Krise	1
		Instabile Angina pectoris	4
		Myokardinfarkt	4
		Lungenembolie ohne Angabe eines akuten Cor pulmonale	2
		Aortenklappenstenose	3
		Herzrhythmusstörung	3
		sekundäre Rechtsherzinsuffizienz	10

Hauptdiagnosen sortiert nach ICD-10-GM 2012	Anz. von Patienten		Anz. von Patienten
Krankheiten des Kreislaufsystems (Fortsetzung)		Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden in Ruhe	11
		Hirnblutung (intrazerebral)	2
		Hirnblutung (subdural, chronisch)	1
		Hirninfarkt	12
		Atheosklerose der Extremitätenarterien	1
		Aneurysma der Aorta abdominalis, ohne Angabe einer Ruptur	1
		Embolie und Thrombose der Arterien der unteren Extremitäten	2
		Varizen sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen	1
		Orthostatische Hypotonie	1
Krankheiten des Atmungssystems	14 (7 %)		
		Pneumonie	8
		Akute Bronchitis durch sonstige näher bezeichnete Erreger	1
		Chronisch obstruktive Lungenkrankheit	4
		Hämatothorax	1
Krankheiten des Verdauungssystems	22 (11 %)		
		Submandibularabszess	1
		Wangenabszess	1
		Gastroösophageale Refluxkrankheit mit Ösophagitis	1
		Mallory-Weiss-Syndrom	1
		Ulkus	4
		Angiodysplasie des Kolons: Ohne Angabe einer Blutung	1
		Divertikulose des Dickdarmes	4
		Alkoholische Leberzirrhose	2
		Gallengangsstein mit Cholangitis: Mit Gallen-wegsobstruktion	1
		Verschluss des Gallenganges	1
		Biliäre akute Pankreatitis (ohne Organkomplikation)	1
		Sonstige Krankheiten des Verdauungssystems nach medizinischen Maßnahmen	1
		Hämatemesis	2
		Meläna (Teerstuhl)	1

Hauptdiagnosen sortiert nach ICD-10-GM 2012	Anz. von Patienten		Anz. von Patienten
Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	13 (6,5 %)		
		Eitrige Arthritis: Unterschenkel	1
		Hämarthros: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	1
		Polymyalgia rheumatica	1
		Osteochondrose der Wirbelsäule beim Erwachsenen: Lumbalbereich	1
		Spondylolisthesis: Lumbalbereich	1
		Spinal(kanal)stenose	4
		Lumbale und sonstige Bandscheibenschäden	1
		Brusitis olecrani	1
		Pathologische Fraktur	2
Krankheiten des Urogenitalsystems	9 (4,5 %)		
		Sonstiges akutes Nierenversagen	2
		Ischämie und Infarkt der Niere	1
		Harnwegsinfektion	5
		Nierenversagen nach medizinischen Maßnahmen	1
Frakturen	35 (17,5 %)		
		verschiedene Frakturen	35
Verletzungen des Kopfes	4 (2 %)		
		Traumatische Hirnblutung	4
Sonstiges	15 (7,5 %)		
		Epistaxis (Nasenbluten)	1
		Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Motilität	1
		Synkope und Kollaps	3
		kardiogener Schock	1
		Sonstige abnorme Serumenzymwerte	1
		Offene Wunde des Ellenbogens	1
		Prellung (Unterschenkel)	1
		Vergiftung: Opium	1
		Infektion und entzündliche Reaktion durch Prothese, Implantat oder Transplantat im Harntrakt	1
		Mechanische Komplikation durch eine Gelenkendoprothese	1
		Mechanische Komplikation durch eine interne Osteosynthesevorrichtung	2
		Mechanische Komplikation durch einen ventrikulären, intrakraniellen Shunt	1

Anlage D: Übersicht über insgesamt verordnete PIM

PIM	Verordnungen	PIM	Verordnungen
Zopiclon	63	Dimetinden	2
Acetylsalicylsäure	23	Doxepin	2
Lorazepam	22	Fenoterol	2
Amlodipin	21	Glibenclamid	2
Ibuprofen	20	Hydrochlorothiazid	2
Prednisolon	16	Hydroxyzin	2
Risperidon	14	Metoprolol	2
Dimenhydrinat	13	Morphin	2
Ipratropiumbromid	13	Nitrofurantoin	2
Diclofenac	12	Pethidin	2
Digitoxin	11	Prasugrel	2
Mirtazapin	11	Temazepam	2
Oxazepam	11	Tiotropiumbromid	2
Oxycodon	11	Baclofen	1
Melperon	10	Carbamazepin	1
Haloperidol	9	Cetirizin	1
Clemastin	8	Chloralhydrat	1
Nifedipin	8	Citalopram	1
Zolpidem	8	Codein	1
Clonidin	7	Diazepam	1
Verapamil	7	Esomeprazol	1
Amitriptylin	6	Fluoxetin	1
Nitrazepam	6	Fluvastatin	1
Tetrazepam	6	Indometacin	1
Acetyldigoxin	5	Lercanidipin	1
Furosemid	5	Methyldopa (linksdrehend)	1
Loperamid	5	Methylprednisolon	1
Phenprocoumon	5	Metoclopramid	1
Pipamperon	5	Molsidomin	1
Flurazepam	4	Moxonidin	1
Quetiapin	4	Naproxen	1
Tramadol	4	Nicergolin	1
Doxazosin	3	Opipramol	1
Etoricoxib	3	Oxycodon, Kombinationen	1
Fentanyl	3	Paroxetin	1
Flecainid	3	Piracetam	1
Hydromorphon	3	Propranolol	1
Nitrendipin	3	Prothipendyl	1
Tilidin, Kombinationen	3	Ramipril	1
Torasemid	3	Tamsulosin	1
Trospium	3	Theophyllin	1
Celecoxib	2	Trimipramin	1
Clopidogrel	2	Urapidil	1
Darifenacin	2	Venlafaxin	1
Summe			463

Anlage E: Übersicht insgesamt verordneter PIM nach Level 3 ATC-Codes

PIM Level 3 ATC-Code	Verordnungen
HYPNOTIKA UND SEDATIVA	84
ANTIPSYCHOTIKA	43
NICHTSTEROIDALE ANTIPHLOGISTIKA UND ANTIRHEUMATIKA	39
ANXIOLYTIKA	35
SELEKTIVE CALCIUMKANALBLOCKER MIT VORWIEGENDER GEFÄSSWIRKUNG	34
ANTITHROMBOTISCHE MITTEL	32
OPIOIDE	29
ANTIDEPRESSIVA	25
CORTICOSTEROIDE ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG, REIN	17
HERZGLYKOSIDE	16
ANDERE INHALATIVE MITTEL BEI OBSTRUKTIVEN ATEMWEGSERKRANKUNGEN	15
ANTIEMETIKA UND MITTEL GEGEN ÜBELKEIT	13
ANTIHISTAMINIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	11
ANTIADRENERGE MITTEL, ZENTRAL WIRKEND	9
HIGH-CEILING-DIURETIKA	8
MUSKELRELAXANZIEN, ZENTRAL WIRKENDE MITTEL	7
SELEKTIVE CALCIUMKANALBLOCKER MIT VORWIEGENDER HERZWIRKUNG	7
ANDERE UROLOGIKA, INKL. SPASMOLYTIKA	5
MOTILITÄTSHEMMER	5
ANTIADRENERGE MITTEL, PERIPHER WIRKEND	4
ANTIARRHYTHMIKA, KLASSE I UND III	3
BETA-ADRENOZEPTOR-ANTAGONISTEN	3
ANDERE ANTIBIOTIKA	2
ANTIDIABETIKA, EXKL. INSULINE	2
INHALATIVE SYMPATHOMIMETIKA	2
LOW-CEILING-DIURETIKA, THIAZIDE	2
ACE-HEMMER, REIN	1
ANDERE MITTEL BEI OBSTRUKTIVEN ATEMWEGSERKRANKUNGEN ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	1
ANTIEPILEPTIKA	1
ANTITUSSIVA, EXKL. KOMBINATIONEN MIT EXPEKTORANZIEN	1
BEI HERZERKRANKUNGEN EINGESETZTE VASODILATATOREN	1
MITTEL BEI BENIGNER PROSTATAHYPERPLASIE	1
MITTEL BEI PEPTISCHEM ULKUS UND GASTROESOPHAGEALER REFLUXKRANKHEIT	1
MITTEL, DIE DEN LIPIDSTOFFWECHSEL BEEINFLUSSEN, REIN	1
PERIPHERE VASODILATATOREN	1
PROKINETIKA	1
PSYCHOSTIMULANZIEN, MITTEL FÜR DIE ADHD UND NOOTROPIKA	1
Summe	463

Anlage F: Übersicht insgesamt verordneter PIM nach Level 4 ATC-Codes

PIM Level 4 ATC	Verordnungen
Benzodiazepin-verwandte Mittel	71
Benzodiazepin-Derivate	45
Dihydropyridin-Derivate	34
Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin	27
Butyrophenon-Derivate	24
Propionsäure-Derivate	21
Glucocorticoide	17
Natürliche Opium-Alkaloide	17
Digitalisglykoside	16
Andere Antipsychotika	15
Anticholinergika	15
Antihistaminika	13
Essigsäure-Derivate und verwandte Substanzen	13
Andere Antidepressiva	12
Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer	10
Aminoalkylether	8
Imidazolin-Rezeptoragonisten	8
Sulfonamide, rein	8
Andere Opioide	7
Andere zentral wirkende Mittel	7
Phenylalkylamin-Derivate	7
Alpha-Adrenozeptor-Antagonisten	5
Coxibe	5
Motilitätshemmer	5
Phenylpiperidin-Derivate	5
Urologische Spasmolytika	5
Vitamin-K-Antagonisten	5
Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine	4
Antiarrhythmika, Klasse Ic	3
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	3
Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, selektiv	2
Diphenylmethan-Derivate	2
Nitrofuran-Derivate	2
Selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten	2
Substituierte Alkylamine	2
Sulfonylharnstoff-Derivate	2
Thiazide, rein	2
ACE-Hemmer, rein	1
Aldehyde und Derivate	1
Andere bei Herzerkrankungen eingesetzte Vasodilatatoren	1
Andere Psychostimulanzien und Nootropika	1

Fortsetzung siehe nächste Seite

PIM Level 4 ATC	Verordnungen
Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, nichtselektiv	1
Carboxamid-Derivate	1
HMG-CoA-Reduktasehemmer	1
Methyldopa	1
Mutterkorn-Alkaloide	1
Opium-Alkaloide und Derivate	1
Piperazin-Derivate	1
Prokinetika	1
Protonenpumpenhemmer	1
Xanthine	1
Summe	463

Anlage G: Zusammenhang zwischen PIM und Hauptdiagnose bzw. Aufnahmegrund gemäß WHO-Schema

Pat.	PIM bei Aufnahme	Hauptdiagnose (vereinfacht)	F.	P.	S.	Begründung bzw. Wortlaut Fachinfo
28	Acetyldigoxin	Fraktur	-	3	-	NW: Gelegentlich: Muskelschwäche
118	Acetyldigoxin	Spinal(kanal)stenose	-	4	4	
125	Acetyldigoxin	Herzrhythmusstörung	-	3	3	Häufigkeit nicht bekannt: Grundsätzlich ist jede Form von Herzrhythmusstörungen unter der Therapie mit Novodigal® möglich.
199	Acetyldigoxin	Mechanische Komplikation durch eine Gelenkendoprothese	-	4	-	
7	ASS	Instabile Angina pectoris	-	-	4	
17	ASS	Wangenabszess	-	-	4	
51	ASS	Hämorrhagische Diathese durch Antikoagulanzien	-	-	4	Verstärkung durch ASS, aber hier nicht ursächlich
55	ASS	Fraktur	-	-	4	
58	ASS	Offene Wunde des Ellenbogens	-	-	4	
78	ASS	Chronisch obstruktive Lungenkrankheit	-	-	4	
79	ASS	Pneumonie	-	-	4	NW: Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen des Respirationstrakts > jedoch hier kein kausaler Zusammenhang
103	ASS	Fraktur	-	-	4	
107	ASS	Traumatische Hirnblutung	-	-	3	Traumatische Hirnblutung, aber durch ASS sicher verstärkt, denn: Selten bis sehr selten sind auch schwerwiegende Blutungen wie z.B. cerebrale Blutungen als NW angegeben.
113	ASS	Ulkus	-	-	3	NW: Gelegentlich: Gastrointestinale Ulzera, die sehr selten zur Perforation führen können…
119	ASS	Ulkus	-	-	3	NW: Gelegentlich: Gastrointestinale Ulzera, die sehr selten zur Perforation führen können…
138	ASS	Hirninfarkt	-	-	4	
156	ASS	Fraktur	-	-	4	
161	ASS	Fraktur	-	-	4	
162	ASS	Aneurysma der Aorta abdominalis, ohne Angabe einer Ruptur	-	-	4	
164	ASS	Fraktur	-	-	4	
168	ASS	Divertikulose des Dickdarmes	-	-	4	
176	ASS	Fraktur	-	-	4	
197	ASS	Fraktur	-	-	4	

Pat.	PIM bei Aufnahme	Hauptdiagnose (vereinfacht)	F.	P.	S.	Begründung bzw. Wortlaut Fachinfo
9	Amitriptylin	Fraktur	3	3	3	NW: Schwindel… und Bemerkung: In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten durchgeführt wurden, die 50 Jahre oder älter waren, wurde bei denen, die mit SSRI oder TCA behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet.
50	Amitriptylin	Sonstige abnorme Serumenzymwerte	3	3	3	NW: passageres Ansteigen der Leberenzymaktivität
70	Amitriptylin	Ischämie und Infarkt der Niere	4	4	4	
166	Amitriptylin	Spondylolisthesis: Lumbalbereich	4	4	4	
11	Amlodipin	Fraktur	-	-	3	NW: Schwindel, Synkope, Hypotone Kreislaufreaktion > Fraktur
12	Amlodipin	Fraktur	-	-	3	NW: Schwindel, Synkope, Hypotone Kreislaufreaktion > Fraktur
28	Amlodipin	Fraktur	-	-	3	NW: Schwindel, Synkope, Hypotone Kreislaufreaktion > Fraktur
40	Amlodipin	Synkope und Kollaps	-	-	3	NW: Synkope, Hypotone Kreislaufreaktion
44	Amlodipin	Synkope und Kollaps	-	-	3	NW: Synkope, Hypotone Kreislaufreaktion
52	Amlodipin	sekundäre Rechtsherzinsuffizienz	-	-	4	
57	Amlodipin	Fraktur	-	-	3	NW: Schwindel, Synkope, Hypotone Kreislaufreaktion > Fraktur
80	Amlodipin	Harnwegsinfektion	-	-	4	
82	Amlodipin	Hirninfarkt	-	-	4	
120	Amlodipin	Hypoosmolalität und Hyponatriämie	-	-	4	
125	Amlodipin	Herzrhythmusstörung	-	-	3	NW: Arrhythmie
150	Amlodipin	Aortenklappenstenose	-	-	4	
161	Amlodipin	Fraktur	-	-	3	NW: Schwindel, Synkope, Hypotone Kreislaufreaktion > Fraktur
177	Amlodipin	Fraktur	-	-	3	NW: Schwindel, Synkope, Hypotone Kreislaufreaktion > Fraktur
195	Amlodipin	Fraktur	-	-	3	NW: Schwindel, Synkope, Hypotone Kreislaufreaktion > Fraktur
31	Diclofenac	Lungenembolie ohne Angabe eines akuten Cor pulmonale	3	-	3	Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Diclofenac, insbesondere bei einer hohen Dosis (150 mg täglich) und im Rahmen der Langzeitbehandung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen verbunden ist.

Pat.	PIM bei Aufnahme	Hauptdiagnose (vereinfacht)	F.	P.	S.	Begründung bzw. Wortlaut Fachinfo
49	Diclofenac	Enterokolitis durch Clostridium difficile	4	-	4	Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von NSAR eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen beschrieben worden. Eine Verschlimmerung von Colitis ist nach Anwendung berichtet worden. In der Fachinformation ist jedoch kein Zusammenhang zu C. diff.-Infektionen beschrieben.
113	Diclofenac	Ulkus	3	-	3	NW: gastrointestinale Ulzera (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch)
166	Diclofenac	Spondylolisthesis: Lumbalbereich	4	-	4	
173	Diclofenac	Epilepsie	4	-	4	
20	Digitoxin	Hirninfarkt	4	-	-	
97	Digitoxin	Pneumonie	4	-	-	
108	Digitoxin	Aortenklappenstenose	4	-	-	
120	Digitoxin	Hypoosmolalität und Hyponatriämie	4	-	-	
155	Digitoxin	Hämatothorax	4	-	-	
170	Digitoxin	Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden in Ruhe	4	-	-	
171	Digitoxin	Hirninfarkt	4	-	-	
52	Fentanyl	sekundäre Rechtsherzinsuffizienz	-	-	4	
130	Fentanyl	Spinal(kanal)stenose	-	-	4	
181	Fentanyl	Diabetes	-	-	4	
18	Flecainid	Fraktur	3	3	-	NW: sehr häufig Schwindel (Gleichgewichtsstörungen); Sehstörungen; Schwäche
62	Flecainid	Nierenversagen nach medizinischen Maßnahmen	4	4	-	
75	Flecainid	Fraktur	-	3	-	NW: sehr häufig Schwindel (Gleichgewichtsstörungen); Sehstörungen; Schwäche
4	Haloperidol	Diabetes	4	4	4	
45	Haloperidol	Embolie und Thrombose der Arterien der unteren Extremitäten	3	3	3	NW: Fälle von Thromboembolien
52	Haloperidol	sekundäre Rechtsherzinsuffizienz	4	4	4	
88	Haloperidol	Pathologische Fraktur	4	4	4	
96	Haloperidol	Zoster	4	4	-	
26	Ibuprofen	Spinal(kanal)stenose	4	-	4	
88	Ibuprofen	Pathologische Fraktur	4	-	4	
104	Ibuprofen	Vergiftung: Opium	4	-	4	
130	Ibuprofen	Spinal(kanal)stenose	4	-	4	
145	Ibuprofen	Mallory-Weiss-Syndrom	4	-	4	
153	Ibuprofen	Verschluss des Gallenganges	4	-	4	
174	Ibuprofen	Harnwegsinfektion	4	-	4	

Pat.	PIM bei Aufnahme	Hauptdiagnose (vereinfacht)	F.	P.	S.	Begründung bzw. Wortlaut Fachinfo
176	Ibuprofen	Fraktur	3	-	3	NW: Gelegentlich zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit. Sehstörungen.
200	Ibuprofen	Mechanische Komplikation durch eine interne Osteosynthesevorrichtung an sonstigen Knochen	4	-	4	
67	Ipratropiumbr.	Chronisch obstruktive Lungenkrankheit	-	-	4	
76	Ipratropiumbr.	Pneumonie	-	-	4	
157	Ipratropiumbr.	Postoperative Liquorfistel	-	-	4	
4	Lorazepam	Diabetes	4	4	-	
28	Lorazepam	Fraktur	3	-	3	„bei älteren Patienten, bei denen das Risiko eines Sturzes erhöht ist"; NW sehr häufig Benommenheit…, häufig Schwindelgefühl…
33	Lorazepam	Fraktur	3	3	3	„bei älteren Patienten, bei denen das Risiko eines Sturzes erhöht ist"; NW sehr häufig Benommenheit…, häufig Schwindelgefühl…
45	Lorazepam	Embolie und Thrombose der Arterien der unteren Extremitäten	4	4	4	
57	Lorazepam	Fraktur	3	-	3	„bei älteren Patienten, bei denen das Risiko eines Sturzes erhöht ist"; NW sehr häufig Benommenheit…, häufig Schwindelgefühl…
120	Lorazepam	Hypoosmolalität und Hyponatriämie	3	-	3	NW: Hyponatriämie
102	Melperon	Fraktur	-	-	3	NW: Hypotonie bzw. orthostatische Desregulation und Müdigkeit; Es können Störungen im Bereich der unwillkürlichen Bewegungsabläufe (extrapyramidale Begleitsymptome) auftreten.
1	Melperon	Prellung (Unterschenkel)	3	-	3	NW: Hypotonie bzw. orthostatische Desregulation und Müdigkeit; Es können Störungen im Bereich der unwillkürlichen Bewegungsabläufe (extrapyramidale Begleitsymptome) auftreten.
73	Melperon	Fraktur	3	-	3	NW: Hypotonie bzw. orthostatische Desregulation und Müdigkeit; Es können Störungen im Bereich der unwillkürlichen Bewegungsabläufe (extrapyramidale Begleitsymptome) auftreten.
171	Melperon	Hirninfarkt	4	-	-	
14	Mirtazapin	Harnwegsinfektion	4	-	-	
15	Mirtazapin	Hämatemesis	4	-	-	
52	Mirtazapin	sekundäre Rechtsherzinsuffizienz	4	-	-	
82	Mirtazapin	Hirninfarkt	4	-	-	
120	Mirtazapin	Hypoosmolalität und Hyponatriämie	3	-	-	NW: Hyponatriämie
152	Mirtazapin	Fraktur	3	-	-	NW: Schwindel, Synkope, orthostatische Hypotonie > Fraktur

Pat.	PIM bei Aufnahme	Hauptdiagnose (vereinfacht)	F.	P.	S.	Begründung bzw. Wortlaut Fachinfo
156	Mirtazapin	Fraktur	3	-	-	NW: Schwindel, Synkope, orthostatische Hypotonie > Fraktur
182	Mirtazapin	Sonstige Krankheiten des Verdauungssystems nach medizinischen Maßnahmen	4	-	-	
190	Mirtazapin	sekundäre Rechtsherzinsuffizienz	4	-	-	
33	Oxazepam	Fraktur	3	-	3	„Die Gefahr des Auftretens von NW ist bei älteren Patienten größer. Wegen der möglichen muskelerschlaffenden Wirkung ist Vorsicht (Sturzgefahr) geboten."
54	Oxazepam	sekundäre Rechtsherzinsuffizienz	4	-	-	
63	Oxazepam	kardiogener Schock	4	4	-	
69	Oxazepam	Myokardinfarkt	4	-	-	
120	Oxazepam	Hypoosmolalität und Hyponatriämie	4	-	4	Hyponatriämie ist als Ergebnis einer indadäquaten ADH-Sekretion (SIAD) ein Gruppeneffekt der Benzodiazepine. In der Fachinformation von Adumbran und anderen Oxazepam-Präparaten wird eine Hyponatriämie jedoch nicht erwähnt, sodass hier eine 4-Bewertung erfolgt.
9	Oxycodon	Fraktur	-	-	3	NW: sehr häufig Schwindelgefühl, häufig Synkope, gelegentlich Koordinationsstörungen und Verletzungen durch Unfalle > Fraktur
28	Oxycodon	Fraktur	-	-	3	NW: sehr häufig Schwindelgefühl, häufig Synkope, gelegentlich Koordinationsstörungen und Verletzungen durch Unfalle > Fraktur
50	Oxycodon	Sonstige abnorme Serumenzymwerte	-	-	4	NW: Sehr selten: Erhöhung leberspezifischer Enzyme (sind bei Patienten deutlich erhöht); Aufnahme aber wegen Hyperthyreose bei L-Thyroxin-Überdosierung)
152	Oxycodon	Fraktur	-	-	3	NW: sehr häufig Schwindelgefühl, häufig Synkope, gelegentlich Koordinationsstörungen und Verletzungen durch Unfalle > Fraktur
3	Phenprocoumon	Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden in Ruhe	-	-	4	
7	Phenprocoumon	Instabile Angina pectoris	-	-	4	
51	Phenprocoumon	Hämorrhagische Diathese durch Antikoagulanzien	-	-	3	siehe vorne
115	Phenprocoumon	Ulkus	-	-	4	Einblutungen in die Darmwand (Antikoagulanzienabdomen), Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt > aber nicht ursächlich für ein Ulkus > 4-Bewertung
116	Phenprocoumon	Hämorrhagische Diathese durch Antikoagulanzien	-	-	3	siehe vorne

Pat.	PIM bei Aufnahme	Hauptdiagnose (vereinfacht)	F.	P.	S.	Begründung bzw. Wortlaut Fachinfo
1	Pipamperon	Prellung (Unterschenkel)	-	-	3	NW: häufig orthostatische Hypotension, Gangstörungen, sehr häufig Somnolenz
49	Pipamperon	Enterokolitis durch Clostridium difficile	-	-	4	
87	Pipamperon	Pneumonie	-	-	4	
127	Pipamperon	Sepsis	-	-	4	
199	Pipamperon	Mechanische Komplikation durch eine Gelenkendoprothese	-	-	4	
10	Prednisolon	Benigne essentielle Hypertonie mit Angabe einer hypertensiven Krise	3	-	3	NW: Hypertonie
67	Prednisolon	Chronisch obstruktive Lungenkrankheit	4	-	-	
75	Prednisolon	Fraktur	3	-	-	NW: Muskelatrophie und -schwäche, Myopathie, Osteoporose
76	Prednisolon	Pneumonie	3	-	-	NW: Maskierung von Infektionen, Manifestation und Exazerbation von Virusinfektionen, Pilzinfektionen, von bakteriellen, parasitären sowie opportunistischen Infektionen.
122	Prednisolon	Fraktur	3	-	3	NW: Muskelatrophie und -schwäche, Myopathie, Osteoporose
130	Prednisolon	Spinal(kanal)stenose	4	-	4	
132	Prednisolon	Fraktur	3	-	3	NW: Muskelatrophie und -schwäche, Myopathie, Osteoporose
133	Prednisolon	Divertikulose des Dickdarmes	4	-	4	
145	Prednisolon	Mallory-Weiss-Syndrom	4	-	4	
150	Prednisolon	Aortenklappenstenose	4	-	-	
106	Prednisolon	Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden in Ruhe	-	-	4	
194	Prednisolon	Fraktur	-	-	3	NW: Muskelatrophie und -schwäche, Myopathie, Osteoporose
16	Risperidon	Hämatemesis	4	-	4	
57	Risperidon	Fraktur	3	-	3	NW: häufig Schwindel; Synkope, Verminderung des Bewusstseinsgrades, anomale Koordination… > Fraktur
77	Risperidon	Pneumonie	3	-	3	NW: häufig Pneumonie
87	Risperidon	Pneumonie	3	-	3	NW: häufig Pneumonie
92	Risperidon	Myokardinfarkt	4	-	4	
103	Risperidon	Fraktur	3	-	3	NW: häufig Schwindel; Synkope, Verminderung des Bewusstseinsgrades, anomale Koordination… > Fraktur
124	Risperidon	Fraktur	3	-	3	NW: häufig Schwindel; Synkope, Verminderung des Bewusstseinsgrades, anomale Koordination… > Fraktur
152	Risperidon	Fraktur	3	-	3	NW: häufig Schwindel; Synkope, Verminderung des Bewusstseinsgrades, anomale Koordination… > Fraktur
199	Risperidon	Mechanische Komplikation durch eine Gelenkendoprothese	4	-	4	

Pat.	PIM bei Aufnahme	Hauptdiagnose (vereinfacht)	F.	P.	S.	Begründung bzw. Wortlaut Fachinfo
58	Tilidin, Kombinationen	Offene Wunde des Ellenbogens	-	-	3	NW: häufig Schwindel, Benommenheit, …
161	Tilidin, Kombinationen	Fraktur	-	-	3	NW: häufig Schwindel, Benommenheit, …
185	Tilidin, Kombinationen	Fraktur	-	-	3	NW: häufig Schwindel, Benommenheit, …
32	Torasemid	Gastroösophageale Refluxkrankheit mit Ösophagitis	-	-	4	
173	Torasemid	Epilepsie	-	-	4	
174	Torasemid	Harnwegsinfektion	-	-	4	
19	Verapamil	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Hirnhäute	4	-	-	
38	Verapamil	Syndrom der inadäquaten Sekretion von Adiuretin	4	-	-	
101	Verapamil	Spinal(kanal)stenose	4	-	4	
110	Verapamil	Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden in Ruhe	-	-	3	NW: häufig Entstehung einer Herzinsuffizienz bzw. Verschlimmerung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz
152	Verapamil	Fraktur	3	-	3	NW: häufig Schwindel- bzw. Benommenheitsgefühl, orthostatische Regulationsstörungen; gelegentlich Schwindel
174	Verapamil	Harnwegsinfektion	4	-	4	
183	Verapamil	Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden in Ruhe	3	-	3	NW: häufig Entstehung einer Herzinsuffizienz bzw. Verschlimmerung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz
48	Zopiclon	Primäres Parkinson-Syndrom	-	4	-	
61	Zopiclon	Akute Bronchitis durch sonstige näher bezeichnete Erreger	-	4	-	
72	Zopiclon	Herzrhythmusstörung	-	4	-	
88	Zopiclon	Pathologische Fraktur	-	4	-	
135	Zopiclon	Mechanische Komplikation durch einen ventrikulären, intrakraniellen Shunt	-	4	-	
147	Zopiclon	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit belastungsinduziertem Ischämieschmerz	-	4	-	
171	Zopiclon	Hirninfarkt	-	4	-	
194	Zopiclon	Fraktur	-	3	-	NW: Hinfallen (vorwiegend bei älteren Patienten)

Legende:

ASS: Acetylsalicylsäure; Ipratropiumbr.: Ipratropiumbromid; NW: Nebenwirkung

F.: FORTA; P.: PRISCUS; S.: STOPP

3: möglicher Zusammenhang nach Kausalitätsbewertung gemäß dem WHO-Schema

4: unwahrscheinlicher Zusammenhang nach Kausalitätsbewertung gemäß dem WHO-Schema

"-": kein PIM bewertet nach FORTA, PRISCUS bzw. STOPP

Die Informationen wurden jeweils der Fachinformation des Originalpräparates entnommen.

Anlage H: Hintergrundinformationen zum Tool

zu 1. Ansetzen eines neuen Arzneimittels – wenn: „Start low, go slow“

Polymedikation:

Beachte z.B. folgende Studien bzw. Literatur:

- Hausärztliche Leitlinie Multimedikation (*Bergert et al.* [20])
- Pharmakotherapie alter Patienten (*Thürmann und Schmiedel* [93])
- Drug therapy in the elderly (*Turnheim et al.* [125])
- Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade (*Rochon und Gurwitz* [94])

Dosierung:

Beachte z.B. folgende Studien bzw. Literatur:

- Age-related changes in pharmacokinetics (*Shi und Klotz* [95])

Anticholinerge Nebenwirkungen:

Ältere Patienten sind aufgrund von Veränderungen in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sensibler gegenüber anticholinergen Effekten.

Periphere anticholinerge NW: Mundtrockenheit, trockene Augen sowie verschwommenes Sehen, Harnverhalt, Obstipation, Tachykardie, Blutdruckanstieg

Zentrale anticholinerge NW: Bewusstseinsstörungen, Unruhe, Angst, Krämpfe, Sedierung, Schwindel, Verwirrung, Delir, negativer Einfluss auf kognitive Funktionen

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über 100 Arzneistoffe mit anticholinergen Eigenschaften, 47 mit stärkeren, 53 mit schwächeren.

100 Arzneimittel mit anticholinergen Nebenwirkungen nach anticholinergem Potential

High-potency anticholinergics		Low-potency anticholinergics	
Name	**ATC-Code**	**Name**	**ATC-Code**
Acepromazine	N05AA04	Alimemazine	R06AD01
Aceprometazine	keiner	Amantadine	N04BB01
Amitriptyline	N06AA09	Baclofen	M03BX01
Atropine	A03BA01	Bromocriptine	N04BC01
Belladona alkaloids	A03BA04	Carbamazepine	N03AF01
Benzatropine	N04AC01	Cetirizine	R06AE07
Brompheniramine	R06AB01	Chlordiazepoxide	N05BA02
Carbinoxamine	R06AA08	Cimetidine	A02BA01
Chlorphenamine	R06AB04	Citalopram	N06AB04
Chlorpromazine	N05AA01	Clonazepam	N03AE01
Clemastine	R06AA04	Codeine	R05DA04
Clomipramine	N06AA04	Cyclobenzaprine	M03BX08
Clozapine	N05AH02	Diazepam	N05BA01
Cyproheptadine	R06AX02	Digitoxin	C01AA04
Darifenacin	G04BD10	Disopyramide	C01BA03
Desipramine	N06AA01	Domperidone	A03FA03
Dexchlorpheniramine	R06AB02	Dosulepin	N06AA16
Dicyclomine	A03AA07	Entacapone	N04BX02
Dimenhydrinate	R06AA02	Fentanyl	N02AB03
Diphenhydramine	R06AA02	Fexofenadine	R06AX26
Doxepin	N06AA12	Fluoxetine	N06AB03
Emepronium	G04BD01	Fluvoxamine	N06AB08
Flavoxate	G04BD02	Haloperidol	N05AD01
Fluphenazine	N05AB02	Hydrocodone	R05DA03
Homatropine	S01FA05	Ketorolac	M01AB15
Hydroxyzine	N05BB01	Lithium	N05AN01
Hyoscyamine	A03BA03	Loperamide	A07DA03
Imipramine	N06AA02	Loratadine	R06AX13
Ipratropium	R03BB01	Loxapine	N05AH01
Levomepromazine	N05AA02	Meperidine	N02AB02
Meclozine	R06AE05	Methadone	N07BC02
Nortriptyline	N06AA10	Methocarbamol	M03BA03
Orphenadrine	N04AB02	Mirtazapine	N06AX11
Oxybutynin	G04BD04	Molindone	N05AE02
Procyclidine	N04AA04	Morphine	N02AA01
Promethazine	R06AD02	Nefazodone	N06AX06
Propantheline	A03AB05	Olanzapine	N05AH03
Protriptyline	N06AA11	Oxcarbazepine	N03AF02
Pyrilamine	R06AC01	Oxycodone	N02AA05
Scopolamine	A04AD01	Paroxetine	N06AB05
Thioridazine	N05AC02	Phenelzine	N06AF03
Thiothixene	N05AF04	Pimozide	N05AG02
Tizanidine	M03BX02	Prochlorperazine	N05AB04
Tolterodine	G04BD07	Promazine	N05AA03
Trihexyphenidyl	N04AA01	Propoxyphene	N02AC04
Trimipramine	N06AA06	Quetiapine (fumarate)	N05AH04
Tropatepine	N04AA12	Ranitidine	A02BA02
		Risperidone	N05AX08
		Temazepam	N05CD07
		Theophylline	R03DA04
		Tramadol	N02AX02
		Trazodone	N06AX05
		Triazolam	N05CD05

modifiziert nach Durán et al,. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults, Eur J Clin Pharmacol (2013) 69:1485-1496 [126]

zu 2. Sturz unter antihypertensiver Medikation

Empfehlungen laut Leitlinie:

AWMF; Addendum 12/2011 "Bewertung der neuen Entwicklungen in der Hochdrucktherapie“

Empfehlungen zum praktischen Vorgehen: Antihypertensive Therapie bei älteren Patienten:

- Umfangreiche Meta-Analysen publizierter Hypertoniestudien bestätigen den großen prognostischen Vorteil der antihypertensiven Therapie bei älteren Hypertonikern. Der Vorteil ist bei Patienten im Alter über 65 Jahre nicht geringer als bei jüngeren Patienten.
- Für ältere Patienten bis zum Lebensalter von 80 Jahren gilt aus diesem Grund auch die allgemeine Empfehlung, den Blutdruck mindestens auf Werte unter 140/90 mmHg zu senken.
- Bei Hypertonikern im Alter von ≥ 80 Jahren sollte der systolische Blutdruck auf Werte unter 150 mmHg gesenkt werden. Besonders bei dieser Altersgruppe muss das Ausmaß der anzustrebenden Blutdrucksenkung stark vom allgemeinen Gesundheitszustand abhängig gemacht werden.
- Thiazid-Diuretika, Calciumantagonisten, AT_1-Antagonisten, ACE-Hemmer und Beta-Blocker kommen auch bei älteren Patienten sowohl für die initiale als auch die langfristige Behandlung der Hypertonie in Frage.
- Ältere Hypertoniker neigen eher zu orthostatischem Blutdruckabfall als jüngere. Daher sollten die Blutdruckmessungen auch am stehenden Patienten vorgenommen werden, die Blutdrucksenkung langsam erfolgen und aufmerksam beobachtet werden.

Empfehlungen laut FORTA, PRISCUS, STOPP:

FORTA:

Einteilung der Antihypertonika:

B: Diuretika: Thiazid-Diuretika, bei NI Schleifendiurektika, Spironolacton nur als Reservemittel; erst dritte oder vierte Wahl

B: Beta-Blocker: erst als dritte oder vierte Wahl

A: ACE-Hemmer/AT_1-Antagonisten: Hervorragende Datenlage, auch bei Älteren → 1. Wahl; Achtung bei Niereninsuffizienz und Kombi mit NSAR

A: Calciumantagonisten: sehr gute Datenlage; CAVE Hypotonie und periphere Ödeme

PRISCUS:

Für ältere Patienten geeignete Antihypertensiva sind:

- ACE-Hemmer
- AT_1-Blocker
- (Thiazid-)Diuretika
- Beta-Blocker
- Calcium-Antagonisten (langwirksame, peripher wirkende)

Empfohlen werden zudem (regelmäßige) Kontrollen der Herz-Kreislauffunktion (Blutdruck, orthostatische Blutdruckregulation, Puls, EKG) (Messung in liegender und stehender Position bei Behandlungsbeginn oder bei Dosisanpassung).

STOPP:

- Loop diuretic for dependent ankle oedema only i.e. no clinical signs of heart failure.
- Loop diuretic as first-line monotherapy for hypertension.
- Thiazide diuretic with a history of gout.
- Non-cardioselective beta-blocker with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).
- Beta-blocker in combination with verapamil.
- Use of diltiazem or verapamil with NYHA Class III or IV heart failure.
- Calcium channel blockers with chronic constipation.
- Vasodilator drugs with persistent postural hypotension.

zu 3. Sturzrisiko durch Psychopharmaka und Hypnotika

Stürze und sturzbedingte Verletzungen sind ein häufiges und ernsthaftes Problem bei älteren Patienten. 30 % aller über 65-Jährigen stürzen mindestens einmal pro Jahr, bei den über 80-Jährigen sind es sogar 50 %. Damit sind ältere Patienten die Gruppe, mit dem höchsten Sturzrisiko [101].

Empfehlungen laut Leitlinie:

Modifiziert nach/Auszug aus: Ältere Sturzpatienten DEGAM-Leitlinie Nr. 4

Korrektur iatrogener Sturzursachen

Überprüfung der Notwendigkeit von Arzneimitteln und Abwägung des therapeutischen Nutzens unter Einbeziehung der Gesamtpersönlichkeit und der Gesamtlebenssituation des Patienten.

3.3.2.1 Hypnotika und Tranquilanzien

Eine Reduktion der Sturzgefährdung durch Absetzen oder Dosisreduktion von Tranquilanzien und/oder Hypnotika wurde im Rahmen multimodaler Interventionen bei Heimbewohnern nachgewiesen. Dem Nutzen des Absetzens bzw. der Dosisreduktion stehen die Probleme eines Entzugssyndroms (bei Tranquilanzien) gegenüber, so dass ein Absetzen bzw. eine Dosisreduktion bei Verdacht auf eine Abhängigkeit mit entsprechender Vorsicht anzustreben ist. (Stärke der Empfehlung A)

3.3.2.2 Antidepressiva

Eine Reduktion der Sturzgefährdung durch Absetzen oder Dosisreduktion von Antidepressiva wurde nachgewiesen. (Stärke der Empfehlung B)

Insbesondere bei trizyklischen Antidepressiva ist zu beachten, dass die sedierende Wirkung bei kleiner Dosierung stärker ausfallen kann als bei hoher Dosierung. Die therapeutischen Regeln zur Therapie einer Depression im Alter sind zu beachten.

Beachte z.B. auch folgende Studien:

- Fall risk increasing drugs and injuries of the frail elderly - evidence from administrative data (*Bauer et al.* [105])
- Medication and Falls: Risk and Optimization (*Boyle et al.* [127])
- Reduction of Inappropriate Benzodiazepine Prescriptions Among Older Adults Through Direct Patent Education – The EMPOWER Cluster Randomized Trial (*Tannenbaum et al.* [106])
- Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents (*Thapa et al.* [103])
- Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized, controlled trial (*Campbell et al.* [104])

FORTA, PRISCUS, STOPP: siehe unter Punkt 4

zu 4. Schlafstörungen

Empfehlungen laut Leitlinie:

Modifiziert nach/Auszug aus: S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf - Schlafstörungen"

Empfehlungen zu der Therapie von Insomnien

1. Kognitiv-verhaltenstherapeutische Strategien für Insomnien

Die kognitiv-verhaltenstherapeutischen Methoden können zur kurz- und langfristigen Therapie der Insomnie empfohlen werden, auch im höheren Lebensalter (A).

2. Pharmakologische Interventionen

- Benzodiazepinrezeptoragonisten

Benzodiazepinrezeptoragonisten können für den Kurzzeitgebrauch von drei bis vier Wochen empfohlen werden (A). Die neuen Benzodiazepinrezeptoragonisten sind gleich wirksam wie die klassischen Benzodiazepinhypnotika (A). Eine Intervalltherapie mit Benzodiazepinrezeptoragonisten kann als eine Alternative zur durchgehenden Einnahme empfohlen werden (C). Eine generelle Empfehlung zur Langzeitbehandlung von Insomnien mit in Deutschland verfügbaren Benzodiazepinrezeptoragonisten kann auf Grund der Datenlage derzeit nicht ausgesprochen werden (B).

- Sedierende Antidepressiva

Die Kurzzeitbehandlung mit sedierenden Antidepressiva kann empfohlen werden unter der Voraussetzung, dass bei jedem Patienten die Kontraindikationen geprüft und im Verlauf einer Behandlung überprüft werden (A). Die sedierenden Antidepressiva Trazodon, Trimipramin, Doxepin können zur Verringerung nächtlicher Wachperioden empfohlen werden (A).

- Antipsychotika (Neuroleptika)

In Anbetracht einer unzureichenden Datenlage für Antipsychotika in der Indikation Insomnie und vor dem Hintergrund umfangreicher substanzspezifischer Risiken kann ihre Verwendung in der Insomniebehandlung nicht empfohlen werden (D).

- Melatonin

Melatonin kann nicht generell zur Behandlung von Insomnien empfohlen werden (B). Retardiertes Melatonin kann zur Behandlung der Insomnie bei Patienten mit einem Alter über 55 Jahren empfohlen werden (B).

- Phytopharmaka

Für Baldrian kann aufgrund der Datenlage keine Empfehlung zur Insomniebehandlung gegeben werden (D).

Empfehlungen laut FORTA, PRISCUS, STOPP:

FORTA:

Bei akuter Insomnie in vorrübergehenden Belastungssituationen (z.B. Krankenhaus-Aufenthalt) kann für maximal 10 Tage ein Hypnotikum indiziert sein.

- Zopiclon 3,75 mg, bei fehlender Wirksamkeit nach einer halben Stunde erneut 3,75 mg, maximal 7,5 mg/Nacht
- Pipamperon 20 mg (als Lösung), bei fehlender Wirksamkeit nach einer halben Stunde erneut 20 mg, kann wiederholt werden bis maximal 80 mg/Nacht

Nach 24 Uhr (wenn noch keine Schlafmittel gegeben wurden):

- Melatonin ret. 2 mg, bei fehlender Wirksamkeit nach einer halben Stunde erneut 2 mg
- Pipamperon einmalig 20 mg

Nach 3 Uhr morgens keine Schlafmittel mehr!

Lorazepam sollte wegen des sehr hohen Suchtpotentials generell nicht gegen Schlafstörungen verordnet werden.

Häufige Nebenwirkungen von Benzodiazepinen sind Sturzgefahr, Sedierung und Suchtentwicklung. Benzodiazepine werden bei älteren Patienten nicht empfohlen.

Benzodiazepinrezeptoragonisten (Z-drugs) verbessern bei alten Menschen geringfügig Schlafqualität und Einschlaflatenz und sind allgemein gut verträglich.

Wegen der unbewiesenen Wirksamkeit bei gleichzeitig gut bekannten unerwünschten Nebenwirkungen können Antidepressiva bei Insomnie ohne begleitende Depression nicht empfohlen werden.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antipyschotika bei Insomnie ist nicht ausreichend untersucht. (Erfahrungsgemäß werden Pipamperon und vergleichbare Substanzen bei einem limitierten Einsatz über wenige Tage gut vertragen. Diese Beobachtung basiert jedoch nicht auf wissenschaftlichen Daten, sondern auf klinischer Erfahrung.)

Wegen der anticholinergen Nebenwirkung bei ungewisser Wirksamkeit werden Diphenhydramin und andere Antihistaminika bei alten Menschen nicht empfohlen.

PRISCUS:

Für ältere Patienten geeignete Schlafmittel:

- Baldrian
- Sedierende Antidepressiva (Trazodon, Mianserin, Mirtazapin)
- Zolpidem (≤ 5 mg/d), Zopiclon (≤ 3,75 mg/d), Zaleplon (≤ 5 mg/d)
- Opipramol
- Kurz/kürzer wirksame Benzodiazepine (z.B. Lorazepam (≤ 2 mg/d), Lormetazepam (≤ 0,5 mg/d), Brotizolam (≤ 0,125 mg/d))
- niederpotente Neuroleptika (Melperon, Pipamperon)
- nicht-medikamentöse Therapie der Schlafstörungen (Schlafhygiene)

STOPP:

- Tricyclic antidepressants (TCA's) with dementia *(risk of worsening cognitive impairment).*
- TCA's with glaucoma *(likely to exacerbate glaucoma).*
- TCA's with cardiac conductive abnormalities *(pro-arrhythmic effects).*
- TCA's with constipation *(likely to worsen constipation).*
- TCA's with an opiate or calcium channel blocker *(risk of severe constipation).*
- TCA's with prostatism or prior history of urinary retention *(risk of urinary retention).*
- Long-term (i.e. > 1 month), long-acting benzodiazepines e.g. chlordiazepoxide, fluazepam, nitrazepam, chlorazepate and benzodiazepines with long-acting metabolites e.g. diazepam *(risk of prolonged sedation, confusion, impaired balance, falls).*
- Long-term (i.e. > 1 month) neuroleptics as long-term hypnotics *(risk of confusion, hypotension, extra-pyramidal side effects, falls).*
- Prolonged use (> 1 week) of first generation antihistamines i.e. diphenydramine, chlor-pheniramine, cyclizine, promethazine *(risk of sedation and anti-cholinergic side effects).*

Wenn: (≥ 1 fall in past three months)

- Benzodiazepines *(sedative, may cause reduced sensorium, impair balance).*
- Neuroleptic drugs *(may cause gait dyspraxia, Parkinsonism).*
- First generation antihistamines *(sedative, may impair sensorium).*

<u>Pressebericht Geriatriekongress Hof 2013:</u>

Wie eine aktuelle Studie zeigt, sind Stürze älterer Patienten im Krankenhaus mit den PIM Tetrazepam, Lorazepam und Zopiclon assoziiert. „Diese Assoziation bedeutet, dass man mit dem Einsatz dieser Wirkstoffe bei älteren Menschen vorsichtig sein sollte", rät Prof. Wolfgang von Renteln-Kruse, Hamburg, beim Symposium Multimedikation.

Zopiclon > 3,75 mg war bei einer Untersuchung deutlich eher ($p = 0{,}0573$) mit Sturz-ereignissen in Verbindung zu bringen als in der geringeren Dosis mit ≤ 3,75 mg ($p = 0{,}9372$).

zu 5. Wenn NSAR, dann mit PPI

Empfehlungen laut Leitlinie:

Modifiziert nach/Auszug aus: S3-Leitlinie: „Behandlung akuter perioperativer und post-traumatischer Schmerzen“

NSAR erhöhen nachweislich, v.a. bei älteren Patienten, das Risiko für das Auftreten peptischer Ulzera schon nach kurzeitiger Einnahme (*Goldstein et al* [111]*; Harris et al.* [113]*; Stoltz et al.* [114]*; Goldstein et al.* [112]). Auch das Risiko einer Blutungsgefahr bei peptischen Ulzera, die durch NSAR entstehen können, ist um das 2,7-fache erhöht (*Ofman et al.* [128]). Deshalb sollte, um ein Ulkus in oberen Gastrointestinaltrakt zu verhindern, ein NSAR perioperativ mit einem Protonenpumpenhemmer kombiniert werden. Allerdings kann auch dies nicht vollständig die Gefahr der Ulkusentstehung verhindern (*Mamdani et al.* [129]).

Empfehlungen laut FORTA, PRISCUS, STOPP:

FORTA:

UAW von NSAR:

1. Gastrointestinale Läsionen, Ulzerationen und dadurch hervorgerufene Blutungen
2. Verschlechterung der Nierenfunktion
3. Blutdruckanstieg bzw. Hypertonie-Auslöser
4. Begünstigen eines Delirs bzw. anderer zentralnervöser Symptome wie Müdigkeit und Schwindel

Alle NSAR sind in der Langzeitanwendung problematisch; günstigstes ist unter Umständen Naproxen.

Alle nicht ohne PPI als Copharmakotherapie.

PRISCUS:

Negativ:

- Indometacin, Acemetacin, Ketoprofen, Phenylbutazon, Piroxicam, Meloxicam, Eterocoxib

Vorgeschlagene Alternativen:

- Paracetamol
- (schwach wirksame) Opioide (Tramadol, Codein)
- Coanalgetika wie Antidepressiva, Antikonvulsiva bei entsprechender Symptomatik
- ggf. schwächere NSAID (z.B. Ibuprofen)
- Metamizol (nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung)
- nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Kühlung, Entlastung und weitere physikalische Therapie, außerdem psychologische/psychotherapeutische Unterstützung, Schmerzbewältigungsstrategien und Entspannungsverfahren

<u>Maßnahmen, falls dennoch Anwendung:</u>

- Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln, z.B. PPI
- Kontrolle von Magen-Darm-Ulzera, GI-Blutungen (Anamnese, Labor [Blutbild - z.B. alle 3 Monate])
- Kontrolle der Nierenfunktion (Serum-Kreatinin, Kreatinin-Clearance [z.B. dreimonatlich], Serum-Elektrolyte [Kalium], Überwachung des Flüssigkeitshaushaltes)
- Kontrolle des Blutdrucks
- Kontrolle der Herzinsuffizienz (Kontrolle des Körpergewichtes [z.B. wöchentlich], auf Beinödeme, Luftnot und der Kreislauf-Parameter)
- Dosisanpassung bzw. Dosisreduktion
- Anwendungsdauer maximal zwei Wochen, wenn nicht zwingende Gründe für eine Langzeittherapie vorliegen, dann mit entsprechenden Kontrollen

STOPP:

- Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) with history of peptic ulcer disease or gastrointestinal bleeding, unless with concurrent histamine H2 receptor antagonist, PPI or misoprostol *(risk of peptic ulcer relapse).*
- NSAID with moderate-severe hypertension (moderate: 160/100 mmHg – 179/109 mmHg; severe: ≥ 180/110 mmHg) *(risk of exacerbation of hypertension).*
- NSAID with heart failure *(risk of exacerbation of heart failure).*
- Long-term use of NSAID (> 3 months) for relief of mild joint pain in osteoarthtitis *(simple analgesics preferable and usually as effective for pain relief).*
- Warfarin and NSAID together *(risk of gastrointestinal bleeding).*
- NSAID with chronic renal failure (Estimated GFR < 50ml/min) *(risk of deterioration in renal function).*
- Long-term corticosteroids (> 3 months) as monotherapy for rheumatoid arthrtitis or osteoarthritis *(risk of major systemic corticosteroid side-effects).*
- Long-term NSAID or colchicine for chronic treatment of gout where there is no contraindication to allopurinol *(allopurinol first choice prophylactic drug in gout).*

Lebenslauf

Beate Tina Wickop

*10.12.1985 in Darmstadt

Berufserfahrung

seit 02/2011	**Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf** (Hamburg) Apothekerin im Bereich Arzneimittelversorgung (Unit Dose) und Doktorandin
10/2013	Abschluss der **Weiterbildung Geriatrische Pharmazie**
03/2011-02/2013	**Goerne-Apotheke** (Hamburg) Apothekerin in Teilzeit als Chefvertretung
05/2010-10/2010 (6 Monate)	**Goerne-Apotheke** (Hamburg) Pharmaziepraktikum
11/2009-04/2010 (6 Monate)	**Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf** (Hamburg) Pharmaziepraktikum

Akademische und schulische Ausbildung

12/2010	**Approbation als Apothekerin, Philipps-Universität Marburg**
10/2005-10/2009	**Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität Marburg**
08/2008-12/2008 (5 Monate)	**Kuopion Yliopisto** (University of Kuopio) (Kuopio, Finnland) Auslandsemester
06/2005	**Abitur, Ludwig-Georgs-Gymnasium Darmstadt**
09/2002-04/2003 (7 Monate)	**Stonyhurst College** (Lancashire, England) Auslandsaufenthalt in der Jahrgangsstufe 11

Praktika

03/2008 (2 Wochen)	**Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker** (Eschborn) Freiwilliges Praktikum
02/2008 (2 Wochen)	**Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker** (Eschborn) Freiwilliges Praktikum
09/2006 (4 Wochen)	**Merz Pharma GmbH & Co. KGaA (**Reinheim) Famulatur
03/2006 (4 Wochen)	**Philipps-Apotheke** (Marburg) Famulatur
02/2001 (2 Wochen)	**Merck KGaA** (Darmstadt) Praktikum: Abteilung „Forschung und Entwicklung Biochemie“

Veröffentlichungen

Übersichtsarbeit:
Beate Wickop, Claudia Langebrake
Gute Verschreibungspraxis bei älteren Patienten
Therapeutische Umschau 2014;71(6);366–373

Kongressbeitrag (Kurzvortrag und Poster):
Beate Wickop, Steffen Härterich, Michael Baehr, Christian Sommer, Claudia Langebrake
„GERAS – Das UKE-PIM-Tool“
XXXIX. Wissenschaftlicher Kongress der ADKA vom 15. Mai bis 18. Mai 2014 in Hamburg
Krankenhauspharmazie 2014;35(5);207.

Kongressbeitrag (Poster):
Beate Wickop, Steffen Härterich, Michael Baehr, Claudia Langebrake
„Die Bedeutung potentiell inadäquater Medikation für ältere Patienten an einem Universitätsklinikum – FORTA, PRISCUS und STOPP im Vergleich“
25. Deutscher Geriatriekongress der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie e.V. vom 12. bis 14. September 2013 in Hof
Z Gerontol Geriatr. 2013 Sep;46(1);29.

Kongressbeitrag (Poster):
Beate Wickop, Steffen Härterich, Michael Baehr, Claudia Langebrake
„Die Bedeutung potentiell inadäquater Medikation für ältere Patienten an einem deutschen Universitätsklinikum“
XXXVIII. Wissenschaftlicher Kongress der ADKA vom 30. Mai bis 2. Juni 2013 in Dresden
Krankenhauspharmazie 2013;34(6):334.

Kongressbeitrag (Poster):
Beate Wickop, Steffen Härterich, Michael Baehr, Claudia Langebrake
“Significance of potentially inappropriate medication for elderly patients at a German university hospital”
18th Congress of the EAHP vom 13. bis 15. März 2013 in Paris, Frankreich
Eur J Hosp Pharm 2013;20(Suppl 1):A1-A238, doi:10.1136/ejhparm-2013-000276.174

Kongressbeitrag (Poster):
Beate Wickop, Steffen Härterich, Michael Baehr, Claudia Langebrake
„Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten – Die Problematik des Evidenzmangels und die Bedeutung potentiell inadäquater Medikation“
EbM-Kongress vom 15. bis 16. März 2013 in Berlin

Kurzvortrag:
Beate Wickop
„Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten – Die Bedeutung potentiell inadäquater Medikation (PIM)“
2. LAUD Forschungstagung 2012 in Hamburg

Kongressbeitrag (Poster):
Beate Wickop, Michael Baehr, Steffen Härterich, Claudia Langebrake
„Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten – Die Bedeutung potentiell inadäquater Medikation“
XXXVII. Wissenschaftlicher Kongress der ADKA vom 10. bis 13. Mai 2012 in Mainz
Krankenhauspharmazie 2012;33(5):265.

Auflistung der verwendeten Gefahrstoffe nach GHS

In der vorliegenden Arbeit „Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten – Eine retrospektive Erhebung zur Bedeutung potentiell inadäquater Medikation (PIM) mit dem Ziel ein alltagstaugliches Tool „GERAS“ zur Minimierung des Einsatzes von PIM zu entwickeln“ wurden keine Gefahrstoffe nach GHS eingesetzt.

Eidesstattliche Versicherung und Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die vorliegende Dissertation selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt zu haben.

Hamburg, den Unterschrift

Hiermit erkläre ich, dass die Dissertation nicht in einem früheren Promotionsverfahren angenommen oder als ungenügend erklärt wurde.

Hamburg, den Unterschrift