

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. RAINER RUPPRECHT

POLYMEDIKATION IM HÖHEREN LEBENSALTER
DIE PRÄVALENZ VON POTENTIELL INADÄQUATER MEDIKATION IM
GERIATRISCHEN STATIONÄREN BEREICH UND DIE KLINISCHE RELEVANZ
VON INTERAKTIONSSOFTWARE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Anja Morgenstern

2017

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. RAINER RUPPRECHT

POLYMEDIKATION IM HÖHEREN LEBENSALTER
DIE PRÄVALENZ VON POTENTIELL INADÄQUATER MEDIKATION IM
GERIATRISCHEN STATIONÄREN BEREICH UND DIE KLINISCHE RELEVANZ
VON INTERAKTIONSSOFTWARE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Anja Morgenstern

2017

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. Peter Proff
Tag der mündlichen Prüfung:	24. Juli 2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis.....	7
Abbildungsverzeichnis	9
1. Theoretische Grundlagen.....	13
1.1 Besonderheiten älterer Patienten	13
1.1.1 Polymedikation.....	15
1.1.2 Metabolismus.....	16
1.2 Arzneimittelinteraktionen	17
1.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	19
1.3.1 Stürze	22
1.3.2 Serotonin-Syndrom	23
1.3.3 Anticholinerge Wirkstoffe und delirante Zustände.....	23
1.4 (Potenziell) inadäquate Medikation (PIM).....	24
1.5 Bewertung von PIM	26
1.5.1 Beers Kriterien	27
1.5.2 Positivlisten: FORTA und START/STOPP	28
1.5.3 Interaktions-Software (DDI-Software)	29
2. Fragestellung und Ziele der Studien	31
3. Material und Methoden	33
3.1 Datenerfassung	33
3.2 Identifizierung der im Alter ungeeigneten Wirkstoffe	34
3.3 Einschätzung der Wirkstoffe hinsichtlich ihrer serotonergen und anticholinergen Wirkung	35
3.4 Identifizierung der Interaktionen mittels Datenbank PSIAConline	36
3.5 Erfassung der potentiell eingetretenen Wechselwirkungen und UAW.....	37
3.6 Erfassung der Überdosierungen.....	38
3.7 Datenauswertung	38
3.8 Definitionen	38
4. Ergebnisse.....	41
4.1 Studienpopulation – Demographie	41
4.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung	41
4.1.2 Stationen.....	43

4.1.3	Sozialanamnese	45
4.1.4	Aufnahmegrund	47
4.1.5	Erkrankungen.....	48
4.2	Medikation	52
4.2.1	Wirkstoffe der Gesamtmedikation	54
4.2.2	Wirkstoffe der Depotmedikation	59
4.2.3	Wirkstoffe der Dauermedikation	60
4.2.4	Wirkstoffe der Bedarfsmedikation	64
4.3	Prävalenz PIM	68
4.3.1	PIM aufgrund des Wirkstoffs (=PIW).....	68
4.3.1.1	PIW der Gesamtmedikation.....	68
4.3.1.2	PIW der Depotmedikation.....	72
4.3.1.3	PIW der Bedarfsmedikation.....	72
4.3.1.4	PIW der Dauermedikation	74
4.3.2	Serotonerges und anticholinerges Risiko.....	75
4.3.2.1	Wirkstoffe mit serotonerger Aktivität.....	75
4.3.2.2	Wirkstoffe mit anticholinergem Aktivität.....	78
4.3.3	PIM aufgrund einer Arzneimittelinteraktion	81
4.3.3.1	Medikationsbewertung nach PSIAOnline.....	81
4.3.3.2	Klinisch irrelevante Interaktionen.....	83
4.3.3.3	Klinisch relevante Interaktionen.....	84
4.3.3.4	Potentiell klinisch eingetretene Interaktionen	93
4.3.3.5	Dokumentierte UAW	104
4.3.4	PIM aufgrund Dosis	106
4.3.4.1	Überdosierungen in der Gesamtmedikation	106
4.3.4.2	Überdosierungen in der Depotmedikation	110
4.3.4.3	Überdosierungen in der Bedarfsmedikation	110
4.3.4.4	Überdosierungen in der Summe.....	113
5.	Diskussion.....	117
5.1	Studienpopulation.....	117

5.2	Potentiell inadäquate Medikation.....	118
5.3	Zuverlässigkeit von Interaktionssoftware.....	124
5.4	Überdosierung.....	127
5.5	Limitationen.....	128
5.6	Ausblick.....	131
6.	Zusammenfassung.....	132
7.	Anhang.....	134
7.1	Literaturverzeichnis.....	134
7.2	Danksagung.....	150
7.3	Erklärung zum Promotionsverfahren.....	152

Abkürzungsverzeichnis

ACE Hemmer	Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer
ADE	Adverse (drug) event; Unerwünschtes Ereignis
ADR	Adverse (drug) reaction; Nebenwirkung
AGATE	Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen
AZ	Allgemeinzustand
DDI	Drug-drug-interaction; Arzneimittelinteraktion
DDI Software	Drug-drug-interaction software; Wirkstoff-Interaktionsprogramm
DGG	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie
DIC	Drug Interaction Checker
FORTA	Fit fOR The Aged
ICD	International Classification of Diseases
PD	Pharmakodynamik
pDDI	potential drug-drug-interaction; potenzielle Arzneimittelinteraktion
PIM	Potentiell inadäquate Medikation
PIW	Potentiell inadäquater Wirkstoff
PK	Pharmakokinetik
PSIAC	PSIAOnline
SD	Standardabweichung
START	Screening Tool to Alert doctors to Right, i.e. appropriate, indicated Treatment
STOPP	Screening Tool of Older Persons' Prescriptions
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
WHO	World Health Organization
WW	Wechselwirkung zweier Wirkstoffe

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit werden im Folgenden Personenbezeichnungen in der männlichen Sprachform verwendet, diese schließt die Weibliche stets mit ein.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bevölkerungsstruktur in Deutschland in den Jahren 1950, 2000 und 2014 nach dem Statistischen Bundesamt (Bundeszentrale für politische Bildung, 2016) .	14
Tabelle 2: Altersverteilung der Patienten (n=187, w=115, m=72).....	41
Tabelle 3: Verteilung der Patienten auf die Stationen.....	44
Tabelle 4: Krankheitsgruppen.....	48
Tabelle 5: Anzahl Erkrankungen pro Patient	50
Tabelle 6: Anzahl Medikamente pro Patient	52
Tabelle 7: Anzahl verschiedener Gesamtwirkstoffe.....	54
Tabelle 8: Häufigkeit der verschiedenen Wirkstoffe in der Gesamtmedikation.....	57
Tabelle 9: Wirkstoffanzahl Gesamtmedikation pro Patient	58
Tabelle 10: Häufigkeit der verschriebenen Wirkstoffe in der Depotmedikation.....	59
Tabelle 11: Häufigkeit der verschiedenen Wirkstoffe in der Dauermedikation.....	63
Tabelle 12: Häufigkeit der verschiedenen Wirkstoffe in der Bedarfsmedikation	65
Tabelle 13: Bedarfswirkstoffe pro Patient	66
Tabelle 14: Anzahl von ungeeigneten Wirkstoffen (PIW) in der jeweiligen Medikation (Mehrfacheinnahme eines Wirkstoffes möglich).....	68
Tabelle 15: Anzahl an PIW pro Patient (Gesamtmedikation).....	70
Tabelle 16: Alter der Patienten mit PIW im Bedarf	73
Tabelle 17: Anzahl Wirkstoffe mit serotonerger und anticholinergem Aktivität	75
Tabelle 18: Die häufigsten Wirkstoffpaare der irrelevanten Interaktionen	84
Tabelle 19: Darstellung des Anteils von pharmakodynamischen und-kinetischen klinisch relevanten Interaktionen, sowie der Kombination aus beiden, gegliedert nach PSIAConline Einschätzungen.....	85
Tabelle 20: Die häufigsten Wirkstoffpaare der klinisch relevanten Interaktionen.....	90
Tabelle 21: Häufigkeitsverteilung der Anzahl des Mechanismus einer klinisch relevanten Interaktion.....	91
Tabelle 22: Anzahl klinisch relevanter Interaktionen pro Patient	92
Tabelle 23: Alter der Patienten mit klinisch relevanten Interaktionen	93
Tabelle 24: Anzahl an Interaktionen	93
Tabelle 25: Darstellung des Anteils von pharmakodynamischen und-kinetischen potentiell eingetretenen Interaktionen, sowie der Kombination aus beiden, gegliedert nach PSIAConline Einschätzungen	94

Tabelle 26: Die Wirkstoffpaare der potentiell eingetretenen Interaktionen	97
Tabelle 27: Auflistung der Symptome entnommen der klinischen Akte mit der Häufigkeit einer Interaktionszuordnung	98
Tabelle 28: Anzahl potentiell eingetretener Wechselwirkungen pro Patient	98
Tabelle 29: Häufigkeitsverteilung der Anzahl des Mechanismus einer potentiell eingetretenen Interaktion pro Patient.....	100
Tabelle 30: Alter der Patienten, die eine potentiell eingetretene Wirkstoffwechselwirkung nach PSIAC aufwiesen.....	100
Tabelle 31: Darstellung der Anzahl an serotonergen Wirkstoffen pro Patient und den möglichen klinisch aufgetretenen Nebenwirkungen laut Akte.....	101
Tabelle 32: Darstellung der Wirkstoffinteraktionen mit anonymisierter Patientenummer, klinischem Symptom, beteiligten Wirkstoffen und dem Effekt der vorausgesagten Interaktion laut PSIAConline, überdosierte Wirkstoffe in Großbuchstaben geschrieben	104
Tabelle 33: Dokumentierte UAW mit beschuldigter Medikation, Symptom, Arztreaktion, Patientengeschlecht und -alter, sowie einer mögl. Zuordnung zu einer relevanten Interaktion (=X)	105
Tabelle 34: Anzahl Überdosierungen pro Patient (Gesamtmedikation).....	109
Tabelle 35: Alter der Patienten mit Überdosierungen (Gesamtmedikation).....	110
Tabelle 36: Anzahl Überdosierungen im Bedarf	112
Tabelle 37: Alter der Patienten mit Überdosierungen im Bedarf.....	113
Tabelle 38: Vergleichbare Arbeiten mit dem Durchschnittsalter und Frauenanteil in der untersuchten Studienpopulation	117
Tabelle 39: Übersicht über ausgewählte PIM-Studien.....	122

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ursachen für eine potentiell inadäquate Medikation	25
Abbildung 2: Definition des untersuchten Zeitraums „Z“	34
Abbildung 3: Unterteilung der Interaktionen	39
Abbildung 4: Unterteilung der Medikation	40
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung des Geschlechts (m=männlich, w=weiblich)	41
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Patienten (n=187) nach Alter	42
Abbildung 7 Häufigkeitsverteilung der Patienten (n=187) nach Altersgruppe	42
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Patienten (n= 187) nach Alter und Geschlecht	43
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Patienten (n=187) nach Station	43
Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der Patienten (n=187) nach Station und Geschlecht.....	44
Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Patienten (n=187) nach Station und Altersgruppen	44
Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Patienten (n=187) nach Sozialanamnese..	45
Abbildung 13: Sozialanamnese der Patienten nach Geschlecht (n=187, w= 115, m=72)	46
Abbildung 14: Sozialanamnese der Patienten (n=187) nach Altersstruktur	46
Abbildung 15: Häufigkeit der Aufnahmegründe (n=196).....	47
Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der Vorerkrankungen (n=832) nach Krankheitsgruppen	48
Abbildung 17: Häufigkeit der Erkrankungen (n=832) nach Untergruppen	49
Abbildung 18: Häufigkeit der Erkrankungsanzahl pro Patient.....	50
Abbildung 19: Häufigkeit der Erkrankungsanzahl nach Geschlecht	51
Abbildung 20: Häufigkeit der Erkrankungsanzahl nach Altersgruppen	51
Abbildung 21: Häufigkeitsverteilung der Medikamentenanzahl (n=1897) pro Patient	52
Abbildung 22: Häufigkeit der verordneten Gesamtmedikamente (n=1897) nach Indikationsgruppen	53
Abbildung 23: Die 20 häufigsten Wirkstoffe der Gesamtmedikation	54
Abbildung 24: Häufigkeit der Gesamtwirkstoffanzahl (verschiedene Wirkstoffe) pro Patient	58

Abbildung 25: Häufigkeit der Gesamtwirkstoffanzahl (verschiedene Wirkstoffe) nach Geschlecht.....	58
Abbildung 26: Häufigkeitsverteilung der Gesamtwirkstoffanzahl nach Altersgruppen	59
Abbildung 27: Die häufigsten Wirkstoffe der Dauermedikation.....	60
Abbildung 28: Häufigkeitsverteilung der Wirkstoffanzahl (Dauermedikation) pro Patient	63
Abbildung 29: Die häufigsten Wirkstoffe im Bedarf.....	64
Abbildung 30: Häufigkeitsverteilung der Wirkstoffanzahl (Bedarf) pro Patient.....	66
Abbildung 31: Häufigkeitsverteilung der Bedarfswirkstoffanzahl nach Geschlecht...	67
Abbildung 32: Häufigkeitsverteilung der Bedarfswirkstoffanzahl nach Altersgruppen	67
Abbildung 33: Häufigkeitsverteilung der Wirkstoffklassen der PIW (Gesamtmedikation)	69
Abbildung 34: Die am häufigsten verschriebenen PIW (Gesamtmedikation)	69
Abbildung 35: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der PIW pro Patient (n=64) (Gesamtmedikation)	70
Abbildung 36: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der PIW (Gesamtmedikation) nach Geschlecht.....	71
Abbildung 37: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der PIW pro Patient nach Altersgruppen (Gesamtmedikation)	71
Abbildung 38: Häufigkeit der PIW im Bedarf.....	72
Abbildung 39: Häufigkeit der Wirkstoffklassen der PIW (Bedarfsmedikation).....	73
Abbildung 40: Häufigkeitsverteilung der PIW in der Dauermedikation.....	74
Abbildung 41: Häufigkeitsverteilung der Wirkstoffgruppen der PIW in der Dauermedikation	74
Abbildung 42: Häufigkeit der verordneten Wirkstoffe mit serotonerger Wirkung.....	75
Abbildung 43: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Wirkstoffe mit serotonerger Wirkung pro Patient	76
Abbildung 44: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Wirkstoffe mit serotonerger Wirkung pro Patient nach Geschlecht	77
Abbildung 45: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Wirkstoffe mit serotonerger Wirkung pro Patient nach Alter	77

Abbildung 46: Häufigkeit der verordneten Wirkstoffe mit anticholinerger Wirkung ...	78
Abbildung 47: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Wirkstoffe mit anticholinerger Wirkung pro Patient (n=42).....	79
Abbildung 48: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Wirkstoffe mit anticholinerger Wirkung pro Patient nach Geschlecht	79
Abbildung 49: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Wirkstoffe mit anticholinerger Wirkung pro Patient nach Alter	80
Abbildung 50: Häufigkeit der Interaktionsrisikohinweise in der Medikation nach PSIAC.....	81
Abbildung 51: Häufigkeit der Anzahl der Interaktionshinweise pro Patient.....	82
Abbildung 52: Häufigkeit der Anzahl der Interaktionen pro Patient nach Geschlecht	82
Abbildung 53: Häufigkeitsverteilung der Einschätzung der klinisch relevanten Interaktionen aus PSIAC	84
Abbildung 54: Häufigkeitsverteilung des der klinisch relevanten Interaktion zugrunde liegenden pharmakologischen Mechanismus	85
Abbildung 55: Häufigkeitsverteilung des Wirkstoffmechanismus hinsichtlich der PSIAConline Einschätzung (klinisch relevante Interaktionen)	86
Abbildung 56: Häufigkeit der klinisch relevanten Interaktionen pro Patient	91
Abbildung 57: Häufigkeitsverteilung der klinisch relevanten Interaktionen nach Geschlecht.....	92
Abbildung 58: Häufigkeitsverteilung der klinisch relevanten Interaktionen nach Altersgruppen	93
Abbildung 59: Häufigkeitsverteilung der PSIAC Risikohinweise der potentiell eingetretenen Interaktionen	94
Abbildung 60: Häufigkeitsverteilung des der Interaktion zugrunde liegenden pharmakologischen Mechanismus	95
Abbildung 61: Häufigkeitsverteilung des Wirkstoffmechanismus hinsichtlich der PSIAC Einschätzung	95
Abbildung 62: Häufigkeitsverteilung der potentiell eingetretenen Interaktionen pro Patient	99
Abbildung 63: Häufigkeitsverteilung der potentiell eingetretenen Interaktionen pro Patient nach Geschlecht.....	99

Abbildung 64: Häufigkeitsverteilung der potentiell eingetretenen Wechselwirkungsanzahl nach Alter	101
Abbildung 65: Häufigkeit der angegebenen UAW Ursache	104
Abbildung 66: Häufigkeit der Anzahl der dokumentierten UAW nach Geschlecht..	106
Abbildung 67: Häufigkeit der überdosierten Wirkstoffe (Gesamtmedikation).....	107
Abbildung 68: Häufigkeit der Indikationsgruppen der überdosierten Medikamente (Gesamtmedikation)	108
Abbildung 69: Häufigkeit der Überdosierung in Prozent der maximalen Tagesdosis (Gesamtmedikation)	108
Abbildung 70: Häufigkeit der Anzahl der Überdosierungen pro Patient (Gesamtmedikation)	109
Abbildung 71: Häufigkeit der Anzahl Überdosierungen pro Patient nach Geschlecht (Gesamtmedikation)	110
Abbildung 72: Häufigkeit der überdosierten Bedarfsmedikamente	111
Abbildung 73: Häufigkeit der Indikationsgruppen der überdosierten Bedarfsmedikamente.....	111
Abbildung 74: Häufigkeit der Überdosierungen in Prozent der maximalen Tagesdosis (Bedarfsmedikation)	112
Abbildung 75: Häufigkeit der Überdosierungsanzahl nach Geschlecht	113
Abbildung 76: Häufigkeit der überdosierten Wirkstoffe in der Summe.....	114
Abbildung 77: Häufigkeit der Überdosierung in Prozent der maximalen Tagesdosis	115
Abbildung 78: Häufigkeit der Anzahl der Überdosierungen pro Patient.....	116

1. Theoretische Grundlagen

„Das ganze Geheimnis, sein Leben zu verlängern, besteht darin, es nicht zu verkürzen.“ (Feuchtersleben, 1851)

„Primum non nocere--above all, do no harm!“ (Smith, 2005)

1.1 Besonderheiten älterer Patienten

Was genau ist unter einem „Patienten im höheren Lebensalter“ zu verstehen?

Die DGG (Deutsche Gesellschaft für Geriatrie) bestimmt einen geriatrischen Patienten durch das Vorhandensein einer „geriatrietypische[n] Multimorbidität“ und „meist über 70 Jahre“. (Borchelt et al., 2004)

Bis heute gibt es jedoch keine festgelegte Altersgrenze, ab welcher Patienten als „ältere Patienten“ gezählt werden. In Studien wird generell die Altersgrenze zwischen 60 und 65 Jahre gelegt. (Harugeri, Joseph, Parthasarathi, Ramesh, & Guido, 2010; Linjakumpu et al., 2002; Vilà et al., 2003)

Borchelt und Hatzopoulos vertreten jedoch die Ansicht, nicht allein das Alter als Definition eines geriatrischen Patienten heranzuziehen, sondern die beiden befürworten eine grobe Unterteilung in Altersklassen. Bedeutender aus ihrer Sicht ist das Vorhandensein der genannten „geriatrietypischen Multimorbidität“. (Borchelt & Hatzopoulos, 2007) Denn letztendlich wird das individuelle Alter des Patienten durch seine Lebensweise und seinen Gesundheitszustand modifiziert. (Pascucci, Wenzel-Seifert, Schiekofer, & Haen, 2013)

Gerade Menschen jenseits des 65. Lebensjahres stellen einen immer größeren Anteil an der Gesamtbevölkerung dar, sowohl in Deutschland, als auch weltweit gesehen. (Statistisches Bundesamt, 2012) Derzeit liegen in Deutschland eine hohe Anzahl an Personen im mittleren Alter und nur ein geringer Anteil an Kindern und Jugendlichen vor. Dies wird in den nächsten Jahrzehnten zu einem starken Anstieg an Personen im Rentenalter und nur einem geringen Anteil an Erwerbstätigen führen. (Kruse, 2012) Wie in Tabelle 1 dargestellt, übersteigt bereits seit 2006 der Altenquotient („Altersgruppe der 65-Jährigen und Älteren bezogen auf die Altersgruppe der 20- bis 64-Jährigen“) den Jugendquotienten („Altersgruppe der unter 20-Jährigen bezogen auf

die Altersgruppe der 20- bis 64-Jährigen.“). (Bundeszentrale für politische Bildung, 2016) Dadurch ergeben sich besondere Herausforderungen für das Gesundheitswesen, denn mit höherem Alter steigen der Arzneimittelverbrauch und damit die Kosten. (Coca & Schröder, 2012) „Die über 60-Jährigen machen zwar nur 27% der Bevölkerung aus, sie verbrauchen aber 54% des Umsatzes des Krankenkassen-Arzneimittelmarktes“. (Kruse, 2012)

Erhebungsjahr	Anteil der Personen im Alter von ... [in % der Gesamtbevölkerung]			Jugendquotient	Altenquotient
	<20 Jahre	20-64 Jahre	>64 Jahre		
1950	30,4	59,9	9,7	50,8	16,3
2000	21,1	62,2	16,7	34,0	26,8
2014	18,2	60,8	21,0	29,9	34,6

Tabelle 1: Bevölkerungsstruktur in Deutschland in den Jahren 1950, 2000 und 2014 nach dem Statistischen Bundesamt (Bundeszentrale für politische Bildung, 2016)

Bereits 2009 waren ca. 16 % der Bevölkerung über 65 Jahre alt, jeder dritte Patient beim Hausarzt und sogar jeder zweite Patient im Krankenhaus war älter als 60 Jahre, Tendenz zunehmend. (Hager, 2009) Die durchschnittliche Lebenserwartung steigt kontinuierlich aufgrund der verbesserten Lebensbedingungen (Hygiene, Ernährung, Lebensstandard, medizinischer Fortschritt). Aus diesem Grund handelt es sich bei älteren Patienten um eine große, bedeutende und stetig wachsende Bevölkerungsgruppe, die sich hinsichtlich ihrer Multimorbidität, der Polymedikation und ihres veränderten Metabolismus von jüngeren Patienten differenziert. (Böhmer, 2008; Schwalbe, Freiberg, & Kloft, 2007)

Deshalb lohnt es sich, genauere Untersuchungen und Studien anzufertigen, denn geriatrische Patienten werden oft von klinischen Medikamentenstudien ausgeschlossen. Daher ist besonders die Datenlage zu älteren Patienten bezüglich Arzneimittelinteraktionen, Nebenwirkungen und Arzneimittelschäden trotz ihrer gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Relevanz unzureichend. (Burkhardt & Wehling, 2010; Schwalbe et al., 2007; Wehling & Burkhardt, 2013)

1.1.1 Polymedikation

Polypharmazie leitet sich aus dem Griechischen „polus“ und „pharmakon“ ab und bedeutet wörtlich „viele Medikamente“ bzw. „viel Gift“. (Werder & Preskorn, 2003)

Eine genaue Definition, ab welcher Medikamentenanzahl von „Polymedikation“ gesprochen wird, lässt sich in der Literatur nicht finden, jedoch herrscht in Studien weitgehend Einigkeit, die Grenze bei drei bis vier Medikamenten anzusetzen. (Bland; Schwalbe et al., 2007) Eine genauere Unterteilung in Monotherapie (ein Medikament), „minor polypharmacy“ (gleichzeitige Einnahme von zwei bis vier Medikamenten) und „major polypharmacy“ (gleichzeitige Einnahme von mehr als vier Medikamenten) kann zur Abgrenzung hilfreich sein. (Werder & Preskorn, 2003)

Vor allem Patienten im höheren Lebensalter sind oft multimorbide, zeigen „geriatrische Syndrome“ (Friedrich & Leischker, 2009), wie „Demenz, Delir, schwere Depressionen, häufig[e] Stürze [...] und Inkontinenz (Friedrich & Leischker, 2009) und leiden vermehrt an chronischen irreversiblen Erkrankungen im Bereich Herz- Kreislaufsystem, Bewegungsapparat und Gehirn. Sie bedürfen daher einer medikamentösen Dauertherapie. (Lemmer & Brune, 2010) In einer Brasilianischen Studie wurde festgestellt, dass mehr als 80% der älteren untersuchten Patienten mindestens ein Medikament aufgrund einer chronischen Erkrankung einnahmen. (Obreli Neto et al., 2012) Mit steigender Anzahl an Diagnosen steigt auch die Medikamentenzahl.

Durchschnittlich nahmen ältere Patienten regelmäßig vier bis sieben unterschiedliche Präparate ein. (Lipp, 2009) Nach Kaufmann et al konsumierten Frauen, unabhängig von der Altersgruppe, durchschnittlich mehr Präparate als Männer, mit zunehmendem Alter stieg bei beiden Geschlechtern die Anzahl an gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln stark an. (Kaufman, Kelly, Rosenberg, Anderson, & Mitchell, 2002)

Bereits im Zeitraum von 1990 bis 1999 zeigte eine in Finnland durchgeführte Studie den Anstieg an Multimorbidität und einer Zunahme der eingenommenen Medikamente bei den über 64-Jährigen auf. (Linjakumpu et al., 2002) Jedoch sinkt mit steigender Medikamentenzahl der Anteil der korrekt Eingenommenen (Burkhardt & Wehling, 2010) und Polymedikation gilt außerdem als Risikofaktor für Morbidität und Mortalität. (Hajjar, Cafiero, & Hanlon, 2007) Verschiedene Untersuchungen konnten einen direkten Zusammenhang zwischen der Einnahme mehrerer Medikamente und einer erhöhten Sterblichkeit aufzeigen. (Alarcon, Barcena, Gonzalez-Montalvo, Penalosa, &

Salgado, 1999; Ebbesen et al., 1995; Ellis, Mayo, & Bodensteiner, 2000; Pulska, Pahkala, Laippala, & Kivela, 1997)

Zudem stieg durch die mitunter unübersichtliche Fülle an eingenommenen Medikamenten, teils als Selbstmedikation eingesetzt oder von verschiedenen Behandlern verschrieben, sowohl das Risiko für Arzneimittelinteraktionen (Herrlinger C, 2001; Lipp, 2009; Schwalbe et al., 2007) als auch für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). (Abdel-Aziz, Ali, Hassan, & Elfaham, 2016; Lemmer & Brune, 2010)

Auch wenn bei Multimorbidität mehrere behandlungsbedürftige Erkrankungen vorherrschen, bedeutet dies nicht, dass jede vorhandene Erkrankung wirklich unbedingt leitliniengemäß medikamentös therapiert werden muss, (Böhmer, 2008) denn daraus könnte allzu schnell eine unangemessene Polymedikation resultieren, deren Risiko den Therapienutzen weit übersteigen kann. (Burkhardt & Wehling, 2010; Kolb & Leischker, 2009) Unterstützt wird diese Aussage von Boyd et al., welche in einer durchgeführten Studie an einer fiktiven multimorbiden 69 jährigen Patientin zeigen konnten, dass eine Einhaltung von Praxis-Leitlinien bei Älteren eher unangebracht als von Nutzen sein kann. (Boyd et al., 2005)

Gerade im Alter liegt das Augenmerk auf der Erhaltung der Autonomie und einer Symptomkontrolle, Sekundärprävention rückt in den Hintergrund, eine Priorisierung der medikamentösen Intervention wird nötig. Bei fraglicher Wirkung und einem ungewissen Nutzen-Risiko Profil sollte der Medikamenteneinsatz überdacht werden. Eine Übermedikation sollte verhindert werden (Lemmer & Brune, 2010; Thiem, 2012). Hajjar et al. raten daher die Medikamentenverordnungen auf ihre Notwendigkeit zu prüfen und damit Polypharmazie soweit wie möglich zu vermeiden. (Hajjar et al., 2007) Unerwarteterweise stellen sich viele Medikamente nach kritischen Überdenken als entbehrlich heraus. (Wehling & Burkhardt, 2013) Garfinkel et al. konnten zeigen, dass es nach dem Absetzen von bestimmten Arzneimitteln nicht zu klinischen Problemen kam, die ein Wiedersetzen notwendig gemacht hätten. (Garfinkel, Zur-Gil, & Ben-Israel, 2007)

1.1.2 Metabolismus

Durch zahlreiche physiologische Veränderungen sind gerade ältere Patienten besonders anfällig für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Interaktionen. (Lipp,

2009) Zunehmende Organveränderungen, Krankheitsfolgen und altersbedingte Änderungen in Pharmakokinetik und -dynamik können die Verstoffwechslung und damit auch die Wirkung, bzw. Auswirkung der Medikamententherapie beeinträchtigen. (Füsgen & Renteln Kruse, 2008)

Hinsichtlich Kinetik („Resorption, Verteilung, Metabolismus und Elimination“ (Füsgen & Renteln Kruse, 2008) bestehen veränderte Absorptionsverhältnisse und Verteilungsphänomene. Der Fettgewebsanteil steigt, sodass bei „lipophilen Arzneistoffen, [...] eine längere terminale Eliminationshalbwertszeit [...] zu erwarten ist“ (Lipp, 2009), wohingegen das Gesamtkörperwasser abnimmt. Zusätzlich besteht durch eine verminderte Leberperfusion eine mögliche Abnahme des first-pass Effektes. (Lipp, 2009) Die glomeruläre Filtrationsrate nimmt ab, durch eine verlangsamte Elimination steigt die Halbwertszeit und es kann besonders bei Herz-, Nieren- und Leberinsuffizienz zu UAW kommen. (Füsgen & Renteln Kruse, 2008; Schwalbe et al., 2007)

Auch bezüglich Pharmakodynamik kommt es zu Veränderungen, wie der abnehmenden Sensitivität gegenüber β -adrenergen Wirkstoffen. (Lipp, 2009; Mertens, 2010) Darüber hinaus bedarf es meist einer Dosisanpassung/-reduktion, um das Eintreten von möglichen organischen Funktionseinschränkungen zu vermeiden, (Lipp, 2009) da ältere Patienten mit einer anderen Empfindlichkeit auf die Wirkstoffe reagieren. (Füsgen & Renteln Kruse, 2008) Besonders besteht eine verstärkte Sensitivität gegenüber zentralvenös wirksamen Substanzen, weshalb es schon bei niedrigen Dosen zu Sedierungen oder paradoxen Reaktionen kommen kann. (Wickop, 2014)

Dennoch gilt stets bei der Therapie die individuellen Gegebenheiten jedes Patienten zu beachten, denn selbst in der oberflächlich so homogen erscheinenden Gruppe der älteren Patienten herrscht eine große Variabilität (Böhmer, 2008; Renteln-Kruse, 2009) hinsichtlich „Alter, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation, genetische Besonderheiten“ (Hiemke et al., 2012), des grundsätzlichen Gesundheitszustandes (Statistisches Bundesamt, 2012) und sonstiger erhaltener Ressourcen. (Wehling & Burkhardt, 2013)

1.2 Arzneimittelinteraktionen

Mit der Anzahl der eingenommenen Medikamente steigt auch das Risiko und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Arzneimittelinteraktionen (DDI: Drug-drug interactions) denn bei einer gleichzeitigen Einnahme mehrerer Medikamente kann jedes

Pharmakon die jeweiligen anderen in ihrer Wirkdauer und –stärke beeinflussen. (Füsgen & Renteln Kruse, 2008) Grundsätzlich muss unterschieden werden, ob eine Interaktion gewollt und für die Genesung vorteilhaft ist oder lediglich im Rahmen der eigentlichen Therapie als therapieschädigende unerwünschte Reaktion auftritt. (Werder & Preskorn, 2003)

Unterschieden werden können pharmakodynamische (PD1: gleiche Wirkstoffe, PD2: Interaktionen am Rezeptor, PD3: gleiche Wirkungen, PD4: Interaktion verschiedener Wirkungen) und pharmakokinetische Wechselwirkungen (PK1: Einfluss durch Mahlzeiten, PK2: Interaktion bei der Verteilung, PK3: Interaktion bei der Elimination) unterschieden werden. (Haen) Neben Wirkstoffinteraktionen treten aber auch Wechselwirkungen mit Nahrung, Getränken oder pflanzlichen Produkten auf. (Füsgen & Renteln Kruse, 2008; Mallet, Spinewine, & Huang, 2007)

Medikamentenkombinationen lassen sich allgemein unter klinischem Gesichtspunkt in vier Kategorien einteilen: (Glintborg, Andersen, & Dalhoff, 2005)

1. Kombination sollte stets vermieden werden (Risiko überwiegt Nutzen)
2. Kombination sollte nur unter bestimmten Umständen bei strenger Indikation angewendet werden, ein Monitoring ist empfehlenswert und Alternativen sollten bedacht werden
3. Besondere Maßnahmen sollten ergriffen werden, um das Risiko, welches bei dieser Kombination auftritt, zu minimieren
4. Keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen nötig, da nur ein sehr geringes UAW-Risiko vorliegt

Während laut Lemmer und Brune durchschnittlich 5-22% der UAW auf DDI zurückzuführen waren, so steigt dieser Anteil, bei der isolierten Betrachtung von Patienten im Alter von 70-103 Jahren, auf 56 % an. (Lemmer & Brune, 2010) Besonders Frauen und Patienten mit mehreren Medikamenten haben ein besonders hohes Risiko eine UAW zu erleiden. (Füsgen & Renteln Kruse, 2008)

Die Anzahl an möglichen Interaktionen lässt sich wie folgt berechnen:

$$N(\text{Interaktionen}) = \frac{(\text{Zahl der Arzneimittel})!}{(2!(\text{Zahl der Arzneimittel}-2)!)} \quad (\text{Lemmer \& Brune, 2010})$$

Gerade für das CYP 3A4 Enzym, über welches 30-40 % aller Arzneimittel abgebaut werden, liegt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Interaktion bei der Einnahme von sieben Medikamenten bei über 90 %. (Wehling & Burkhardt, 2013)

Eine griechische Studie betrachtete 1.553 handgeschriebene Verschreibungen, welche auf Interaktionen mit der DDI Software „www.drugs.com“ untersucht wurden. Über 213 Verschreibungen wiesen mindestens eine potenzielle DDI auf und gesamt konnten 287 DDI erkannt werden. (Chatsisvili et al., 2010) Jedoch wurde nicht überprüft, in wie weit die vorausgesagten Interaktionen klinisch wirklich eintraten und zu Konsequenzen führten.

1.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Unter unerwünschten Arzneimittelreaktionen (UAW) ist die Gesamtheit aller Wirkungen durch oder während einer Medikamenteneinnahme, einschließlich Medikationsfehler zu verstehen. (Dormann et al., 2013) Dazugehörig ist die Nebenwirkung (ADR: „adverse [drug] reaction“), welche bei normal verwendeten Dosen auftritt und eine ungewollte Reaktion auf ein Medikament darstellt. (World Health Organization) Die Definition eines unerwünschten Ereignisses (ADE: „adverse [drug] event“), welches dem deutschen Begriff der UAW entspricht, lautet entsprechend der WHO:

Any untoward medical occurrence that may appear during treatment with a pharmaceutical product but which does not necessarily have a causal relationship with the treatment. (World Health Organization)

Die Bewertung der Medikation kann hinsichtlich einer Kausalität zwischen Wirkstoff und Ereignis in folgende Kategorien eingeteilt werden: (Haen & Laux, 2011)

0. kein Zusammenhang zwischen Wirkstoff und UAW
1. Zusammenhang möglich, jedoch ungewöhnliche UAW, bzw. atypischer Zeitverlauf; zu > 50% ist UAW anderer Ursache
2. Zusammenhang wahrscheinlich, aufgrund häufig berichteter UAW, typischer Zeitverlauf; zu <50% ist UAW anderer Ursache
3. Zusammenhang sicher, sowie reproduzierbares Auftreten der UAW nach Reexposition
4. Zusammenhang nicht beurteilbar
5. UAW auf eine Arzneimittelinteraktion (DDI) zurückzuführen

- 5.1 Interaktion möglich
- 5.2 Interaktion wahrscheinlich
- 5.3 Interaktion sicher
- 5.4 Interaktion nicht beurteilbar

Das Risiko einer UAW steigt im Alter aufgrund der veränderten Physiologie, den funktionellen Defiziten durch den körperlichen- und geistigen Abbau, der Multimorbidität mit begleitender Polymedikation, der reduzierten Lebenserwartung und den oft palliativ orientierten Behandlungskonzepten, sowie aufgrund von Therapiefehlern, wie Über-, Untermedikation, Verschreibungskaskaden oder einer unangemessenen Dosis. (Wehling & Burkhardt, 2013) UAW treten durchaus auch im jüngeren Lebensalter auf, jedoch meist weniger häufig und in einer mildereren Form. (Füsgen & Renteln Kruse, 2008) Besonders gefährdet für UAW scheinen hierbei im Altenheim lebende Patienten. (Monette, Gurwitz, & Avorn, 1995) Zudem konnten Zopf et al. zeigen, dass weibliches Geschlecht und eine hohe Anzahl an Medikamenten zu den fünf unabhängigen Risikofaktoren für ein Auftreten von ADEs gehören. (Zopf, Rabe, Neubert, Hahn, & Dormann, 2008) Ein besonders hohes Risiko bestand laut verschiedener Studien für ältere Frauen, multimorbide und polymedikamentierte Patienten, (Alhawassi, Krass, Bajorek, & Pont, 2014; Fattinger et al., 2000) bei denen DDI vermehrt zu ADR führen könnten (Chatsisvili et al., 2010) und für Patienten über 81 Jahre. (Hofer-Dueckelmann et al., 2011) Das Risiko bei der Einnahme von zwei Medikamenten liegt laut Bland durchschnittlich bei 15 %, für fünf Medikamenten bei 58% und, falls mehr als sieben Medikamente eingenommen werden, bei 82%. (Bland)

Eine in den Regionen Jena und Rostock durchgeführte Studie konnte präsentieren, dass 2,4 % der Krankenhausaufnahmen (Okt 1997-März 2000) in Zusammenhang mit einer UAW gebracht werden konnte. Die Inzidenzrate stieg ausgehend von den unter 30 Jährigen im Vergleich zu den über 70- Jährigen von 3,8 pro 10.000 auf 20 pro 10.000 behandelter Patienten an. UAW stellen somit ein bedeutendes Problem dar, laut Schätzung kommt es in den USA zu ca. 100.000 Arzneimitteltoten pro Jahr, für Deutschland werden zwischen 10.000-60.000 Tote angenommen. (Wehling & Burkhardt, 2013) Die Diagnose eines UAW birgt jedoch große Schwierigkeiten und UAW werden in der Klinik mitunter als neue Erkrankung behandelt. (Edwards & Aronson, 2000; Hippus, 2011) Als Folge kann es zur sogenannten Verordnungs- oder Verschreibungskaskade kommen. (Rochon & Gurwitz, 1997) Hierbei wird ein UAW nicht

im Zusammenhang mit der bestehenden Medikation erkannt, sondern als ein neues unabhängiges Ereignis wahrgenommen, das mit einem zusätzlichen Medikament therapiert wird, welches nun seinerseits neue UAW auslösen kann. (Burkhardt & Wehling, 2010) Durch diesen Prozess erhöhen sich die Medikamentenanzahl, sowie das Risiko für Interaktionen und UAW und es kommt zu einer unnötigen Verstärkung der Umstände der Polymedikation. (Wehling & Burkhardt, 2013)

Die häufigsten Medikamentengruppen, die mit UAW in Verbindung gebracht werden konnten, sind die typischerweise im Alter Verschriebenen, wie „kardiovaskulär wirksame Medikamente, Antibiotika, Diuretika, nichtopioid Analgetika, Antikoagulantien [und] Antidiabetika“. (Wehling & Burkhardt, 2013) Als durch Arzneimitteltherapie entstandene UAW finden sich vor allem „gastrointestinale Störungen, Elektrolytstörungen, eingeschränkte Nierenfunktion und Blutungen, [...] delirantes Syndrom, Obstipation, orthostatische Hypotension und Stürze“, (Wehling & Burkhardt, 2013) sowie „kognitive Störungen[...]und]Appetitlosigkeit“. (Füsgen & Renteln Kruse, 2008) Besonders bei älteren Patienten besteht das Risiko von anticholinergen UAW (wie Mundtrockenheit, Obstipation, Harnretention,...), zentralnervösen UAW (wie Verwirrtheit, Halluzinationen, Delir, Schlaflosigkeit, Sedierung, extrapyramidal-motorische Störungen...) und kardiovaskulären UAW (wie Blutdruckabfall, Tachykardie/Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, Orthostatische Dysregulation...). (Kruse, 2012)

Fattinger et al. konnten vorweisen, dass bei 4331 gesamten Krankenhausaufenthalten bei rund 41% der Aufenthalte (1776) mindestens ein Ereignis möglicherweise auf die Medikamenteneinnahme zurückzuführen war. Klinisch relevante ADR traten in 11% der Krankenaufenthalte auf, in 3.3 % der Fälle war bereits ein ADE der Grund für den Besuch. (Fattinger et al., 2000)

Rund 10 % der ADE führten zur stationären Behandlung (Alhawassi et al., 2014), in der Geriatrie sogar 10-15% der ADR und sie gelten somit dort als häufigste Ursache einer Einweisung. (Hippius, 2011) In den USA wird geschätzt, dass ca. 2,1 Mio. Krankenhauseinweisungen auf Medikamentennebenwirkungen beruhen. (Wehling & Burkhardt, 2013) Fast 17 % der Klinikeinweisungen erfolgen aufgrund von ADE und die Prozentzahl steigt auf 33 % in der Patientengruppe der über 75-Jährigen, im Krankenhaus selbst erleben durchschnittlich 17 % ein ADE. (Bland)

Die Unterschiede zwischen den Altersgruppen stellten auch Beijer und de Blaey heraus. Die Rate an Einlieferungen aufgrund von ADR belief sich bei Jüngeren auf 4.1 % und stieg bei Älteren auf 16.6%. 88% der mit ADR assoziierten Krankenhausaufenthalte wurden als verhinderbar eingeschätzt. (Beijer & Blaey, 2002) Eine ähnlich hohe Einschätzung bzgl. des Auftretens von ADR und ADE und ihrer Vermeidbarkeit geben weitere Studien. (Bates et al., 1995; Calderon-Ospina & Bustamante-Rojas, 2010; McDonnell & Jacobs, 2002) Gurwitz et al. konnten in einer einjährigen Kohortenstudie 1523 ADE identifizieren, von denen 27,6% als verhinderbar eingeschätzt wurden. 244 der 578 schwerwiegenden und lebensbedrohlichen ADE wurden als vermeidbar eingestuft. Die Medikamentengruppen, bei denen die meisten Events zu verhindern gewesen wären, waren Herz-Kreislaufmedikamente, Diuretika, nichtopiode Analgetika, Antidiabetika und Antikoagulantien. Die meisten zu verhinderbaren Folgen fanden sich bezüglich des Elektrolythaushaltes/Niere, des Gastrointestinaltrakt, hämorrhagischer, metabolisch/endokriner und neuropsychiatrischer Hinsicht. (Gurwitz et al., 2003)

1.3.1 Stürze

„Etwa ein Drittel der zuhause lebenden älteren Menschen über 65 Jahre [...] stürzt einmal pro Jahr, von den über 80-jährigen sind es bereits etwa die Hälfte.“ (Burkhardt & Wehling, 2010) Als Sturzrisikofaktoren sind weibliches Geschlecht, über 80 Jahre alt und die Einnahme von Psychopharmaka oder sedierenden Medikamente zu nennen. (Borchelt et al., 2004; Dieckmann, 2009; Souchet, Lapeyre-Mestre, & Montastruc, 2005) Besonders hervorzuheben sind sogenannte „Fall risk increasing drugs“, zu denen unter anderem Anxiolytika, Neuroleptika, Antidepressiva, Antihypertensiva, Antiarrhythmika und orale Antidiabetika gehören. (Burkhardt & Wehling, 2010) Generell steigt jedoch bereits das Sturzrisiko durch gleichzeitige Einnahme von mehreren Medikamenten und zudem mit dem Lebensalter (Burkhardt & Wehling, 2010; Holt, Schmiedl, & Thürmann, 2010). Beinahe 10 % der Stürze verursachen bei älteren Patienten eine schwerwiegende Verletzung, wie Fraktur, Schädeltrauma (Nikolaus, 2013) oder eine Behinderung, welche zu Immobilität, zu Hospitalisierung oder Pflegeheimaufenthalt und einer erhöhten Mortalität führen kann. (Burkhardt & Wehling, 2010; Dieckmann, 2009; Kolb, 2009) Um das individuelle Sturzrisiko zu evaluieren, stehen

verschiedene Instrumente zur Verfügung, v.a. das von Tinetti eingeführte Sturz Assessment, welches „Defizite der Mobilität und Balance erfasst“. (Kolb, 2009)

Eine geeignete Bewertung und eine Optimierung der Arzneimitteltherapie stellt somit eine sehr gute Möglichkeit dar, die Arzneimitteltherapiesicherheit von älteren Menschen zu verbessern und somit die Ressourcen im Alter zu erhalten und den Gesundheitszustand zu verbessern. (Wickop, 2014)

1.3.2 Serotonin-Syndrom

Bei Verordnung von mehreren serotonergen Wirkstoffen kann es zu einer „serotonergen Überstimulation“ kommen. (Springer Verlag) Als typische Symptome sind „Schwitzen, Tremor, Unruhe, Kopfschmerzen, Aufmerksamkeitsstörungen oder gastrointestinale Störungen“ zu nennen. (Springer Verlag) Zudem müssen die Patienten auf das „Risiko eines zentralen Serotoninsyndroms“ (Springer Verlag) hingewiesen werden.

Nach Sternbach (Sternbach, 1991; Sternbach, 2003) können verschiedenen Symptome des Serotoninsyndroms unterteilt werden:

- Autonom-vegetativ:
Diaphoresis, Hyperthermie, Hypertonie, Tachykardie, Pupillendilatation, Übelkeit, Durchfall, Zittern
- Neuromuskulär:
Hyperreflexie, Myoklonus, Unruhe, Tremor, Inkoordination, Steifheit, Klonus, Zähneklappern, Trismus, Krampfanfälle
- Zentralnervös/kognitiv:
Verwirrung, Agitation, Angst, Hypomanie, Schlaflosigkeit, Halluzinationen, Kopfschmerzen

1.3.3 Anticholinerge Wirkstoffe und delirante Zustände

Ein Delir (F05) ist nach der Version 10 der internationalen Klassifikation der Erkrankungen (International Classification of Diseases, ICD-10) definiert als ein

ätiologisch unspezifisches hirnganisches Syndrom, das charakterisiert ist durch gleichzeitig bestehende Störungen des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, des Denkens, des Gedächtnisses, der Psychomotorik, der Emotionalität und des Schlaf-Wach-Rhythmus.[...] (DIMDI-Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2017)

Ein Delir kann zahlreiche Ursachen haben, unter anderem Vergiftungen, Drogen, Trauma, Anämie, Infektionen, Alkohol, Entzug, neurologische Krankheiten, aber auch Medikamente. (Burkhardt & Wehling, 2010)

Gerade bei geriatrischen Patienten tritt vermehrt ein durch Medikamente induzierter gefährlicher deliranter Zustand auf, (Pascucci et al., 2013) denn sie sind besonders von den prädisponierenden Faktoren betroffen. Dazu zählen hohes Alter, Komorbidität, Operationen und Demenz/Depression. Älteren Menschen werden häufiger Medikamente, wie Amitriptylin, Phenothiazin, Lithium, Opioide, Antihistaminika und Benzodiazepine verschrieben, welche ein hohes anticholinerges Potenzial aufweisen und damit das höchste Risiko für ein Delir tragen. (Burkhardt & Wehling, 2010; Rösler, 2009; Shabarin, 2009) Anticholinerg wirksame Präparate zum anticholinergen Syndrom führen, dieses ist von Halluzinationen, Verwirrheitszuständen, Hemmung der Schweiß- und Speichelsekretion, Mundtrockenheit, sowie Herzrhythmus-Störungen und Tachykardie, (Back, Wittmann, & Haen, 2011), erhöhtem Sturzrisiko, unsicheren Bewegungen, blasser Haut, Harnverhalt, Hyperthermie und Unruhezuständen beherrscht. (Mintzer & Burns, 2000) Im schlimmsten Fall kann es zu Herzkreislaufstillstand und Einsetzen eines Komas kommen. (Mintzer & Burns, 2000) Gerade bei der Verschreibung von zwei oder mehr Präparaten, deren Aktivität als „moderat“ oder „hoch“ eingestuft wurde (Springer Verlag) steigt das Risiko für delirante Zustände. Das Delir jedoch ist mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert (Silva, Jerusalemly, Farfel, Curiati, & Jacob-Filho, 2009), um gerade anfällige ältere Menschen davor zu schützen, wurde 2011 die AGATE (Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen) Liste Delir auf der Basis einer internationalen Literaturrecherche in Deutschland veröffentlicht. (Pascucci et al., 2013)

1.4 (Potenziell) inadäquate Medikation (PIM)

Eine potentiell inadäquate Medikation lässt sich in potenziell inadäquate Wirkstoffe (PIW) einerseits unterteilen, sowie inadäquate Verschreibungen andererseits. Erstes umfasst alle im Alter grundsätzlich ungeeigneten Wirkstoffe, zweites jegliche Art der Begleitumstände. Denn auch Verschreibungsfehler im Sinne von Anwendungsfehler können dazu führen, dass eine unter normalen Umständen empfehlenswerte Medikation potentiell ungeeignet wird. (Abbildung 1) Hierunter fallen unangebrachte

„Anwendungsdauer, Über- oder Untermedikation, Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen“ (Pascucci et al., 2013), Non-Compliance von Seiten des Patienten oder Personals (Hippius, 2011) und doppelte Verschreibungen. (Dormann et al., 2013)

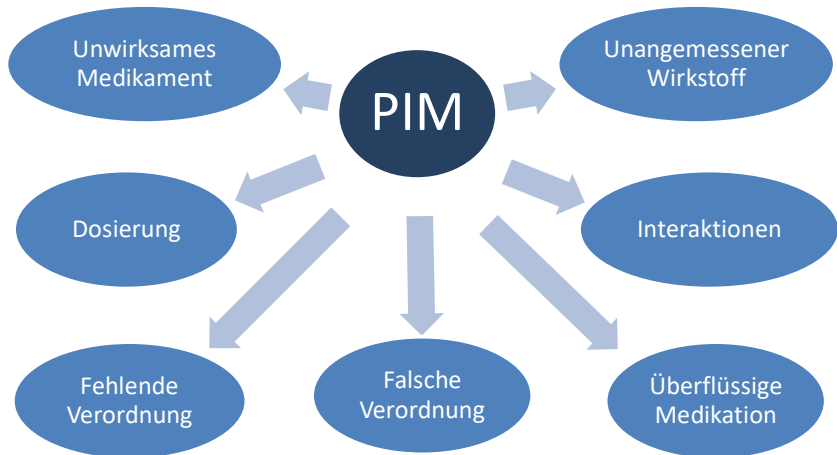


Abbildung 1: Ursachen für eine potentiell inadäquate Medikation

Bei der Therapie älterer Menschen gilt es eine absolute und potentiell inadäquate Medikation zu vermeiden. Als absolut inadäquat hinsichtlich der Gesamtmedikation gelten folgende Kategorien: (Barry, Gallagher, & Ryan, 2008; Dormann et al., 2013; Riesinger & Iglseider, 2014)

1. Falsche Verordnungen, hinsichtlich Dosis, Anwendungsbereich, -dauer, Applikation
2. Überflüssige Medikation, fehlende Indikation
3. Fehlende Medikation trotz Indikation zur Therapie oder Prophylaxe

Potenziell inadäquate Medikation umfasst:

1. Arzneimittel deren Wirkung ungenügend ist (Wickop, 2014)
2. Arzneimittel, die ein erhöhtes Risiko für UAW besitzen und an derer Stelle es sicherere Alternativpräparate gibt (Hopf, 2006; Thiem, 2012; Wickop, 2014)
3. Dosierungen, welche mit steigendem Lebensalter unangemessen sind (Dormann et al., 2013; Thiem, 2012)

Aufgrund der zuvor genannten altersbedingten Veränderungen und Grundvoraussetzungen, im Bereich der Multimorbidität, Polymedikation, veränderten Pharmakokinetik und –dynamik, werden bestimmte Medikamente aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften als potenziell inadäquat für Ältere bezeichnet. (Holt et al., 2010)

Potentiell inadäquate Medikamente können nach Zhan et al in drei Kategorien eingeteilt werden: (Zhan et al., 2001)

1. Immer unbedingt zu vermeidende Arzneimittel bei Älteren
2. Selten geeignete Arzneimittel bei Älteren
3. Arzneimittel, die nur bedingt verschrieben werden sollten, weil sie zwar Indikationen haben können, meistens jedoch falsch angewendet werden

Aber trotz des Risikos, welches PIM-Verordnungen bergen, war ihre Verordnung in Studien häufig. (Davidoff et al., 2015; Hosia-Randell, Muurinen, & Pitkala, 2008; Linder, Schneider, Köthemann, & Verheyen, 2014) „[...] [A]us Studien in Europa und den USA [...] [wird] eine PIM-Prävalenz von 12 % und mehr im ambulanten Bereich und bis zu 40 % in Pflegeheimen angegeben.“ (Amann, Schmedt, & Garbe, 2012a)

1.5 Bewertung von PIM

Ihre „Frailty“ macht ältere Patienten anfällig (Sieber, 2009), gerade auch für Nebenwirkungen der PIM. Die chronische Multimorbidität und Verschreibungskaskaden erhöhen die Anzahl an ungeeigneten Wirkstoffen und die Wahrscheinlichkeit von eingetretenen Interaktionen und UAW. (Pascucci et al., 2013) Bei Verschreibungen von PIM konnten einige Studien ein verstärktes Auftreten von und ein erhöhtes Risiko für ADRs beobachten (Dormann et al., 2013; Lindley, Tully, Paramsothy, & Tallis, 1992; Passarelli, Jacob-Filho, & Figueras, 2005), wohingegen Laroche et al. keinen Zusammenhang aufdecken konnten. (Laroche, Charmes, Nouaille, Picard, & Merle, 2007)

Aus diesem Grund gilt es, einerseits gefährliche Medikamente zu erkennen und zu meiden, sowie den individuellen Gesundheitszustand und die Anfälligkeit für UAW zu beachten. (Burkhardt & Wehling, 2010)

Es gibt jedoch keine allgemein gültige Definition von potentiell unangemessener Medikation (engl.: potentially inappropriate medication). (Kossow, 2012) Als unter-

stützende Entscheidungshilfen gibt es hierfür verschiedene Fragebögen und internationale, sowie nationale Listen. Aufgrund der unterschiedlichen Marktgegebenheiten und Verschreibungsgewohnheiten ist eine Verbreitung einer weltweit gültigen und einsetzbaren Liste noch Wunschvorstellung. (Holt et al., 2010) Unterschieden werden Tools, die lediglich die Fachinformation bereitstellen (z. B. Rote Liste, Gelbe Liste, Leitlinien), bzw. konkrete Anweisungen für den Arzt enthalten oder Funktionen im Praxisalltag (z. B. Rezeptdruck) anbieten. (Weih et al., 2011) Die Listen führen die als potenziell inadäquat angesehenen Medikamente auf (Hopf, 2006), sowie Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen, zeigen alternative Therapiemöglichkeiten auf und informieren über die zu erwartende Wirkung und den zugrunde liegenden Wirkmechanismus. (Pascucci et al., 2013) Als Beispiele der bekanntesten und am weitesten verbreiteten Instrumente sind die Beers Kriterien, sowie FORTA und START/STOPP Kriterien zu nennen, außerdem die im deutschen Raum bekannte PRISCUS- Liste und die PSIAConline Interaktionsdatenbank. Die drei Erstgenannten werden im Folgenden nur kurz dargestellt, die beiden letzteren dienen aufgrund ihrer Eignung in dieser Arbeit als Identifikationsmittel für PIM und werden deshalb im Kapitel 3 „Material und Methoden“ näher erläutert.

1.5.1 Beers Kriterien

Bereits 1991 wurde mittels Delphi-Konsensus-Verfahrens durch Mark Beers von der Universität Georgia (USA) die Beers-Liste entwickelt (Schwalbe et al., 2007), welche ursprünglich lediglich 30 Medikamente enthielt und, unabhängig der gestellten Diagnose angedacht war nur auf im Heim wohnende ältere Patienten angewendet zu werden. 1994 wurde die Liste auf daheim lebende Patienten angepasst, 1997 und 2002 folgten weitere Modifikationen der Liste. (Neuner-Jehle, 2013) 2012 erfolgte eine Aktualisierung, im Zuge derer nun auch auf Arzneimittel-Krankheiten-Interaktionen und alternative Therapien hingewiesen wird. ("American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults," 2012) 2015 erfolgte eine erneute Überarbeitung der Beers Liste, indem neue Interaktionen vermerkt und einige Medikamente neu eingestuft wurden. ("American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults," 2015)

Die Beers-Liste lässt sich in zwei Teilabschnitte untergliedern. Im ersten werden Medikamente aufgeführt, welche generell für ältere Patienten (über 65 Jahre) potenziell ungeeignet sind, entweder aufgrund des erhöhten UAW Risiko, der fehlender Wirksamkeit oder des Vorhandenseins eines geeigneteren Alternativpräparates. Im zweiten Teil werden Medikamente aufgeführt, welche nur in Kombination mit gewissen Erkrankungen ein Risiko darstellen. (Schwalbe et al., 2007)

Dennoch erhebt die Beers- Liste keinen Anspruch auf Vollständigkeit und stellt lediglich ein unterstützendes Element dar, 2013 fehlten die als heikel geltenden Substanzgruppen Insuline und Antikoagulantien (Neuner-Jehle, 2013). Dennoch ist die Beers Liste ein weitverbreitetes Tool und es konnte ein Zusammenhang zwischen der Verwendung von Medikamenten der Beers-Liste und dem vermehrten Auftreten von UAW hergestellt werden. (Neuner-Jehle, 2013)

1.5.2 Positivlisten: FORTA und START/STOPP

Ein weiterer Ansatz zur Medikamentenbewertung und zur Vermeidung einer Über- oder Untertherapie ist die Verwendung einer „Positivliste“, welche neben PIM zusätzlich geeignete und empfohlene Arzneimittel für Ältere aufführt. (Wickop, 2014)

Als Beispiel ist FORTA zu nennen (Fit FOR The Aged), welche 2013 mittel Delphi Methode von 20 Experten aus Deutschland und Österreich validiert wurde. FORTA teilt die Medikamente nach ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit bei älteren Menschen in vier Gruppen ein, von A (=geprüfte und Nutzen-Risiko positiv bewertete Medikamente) bis D (= zu vermeidende Medikamente). (Kuhn-Thiel, Weiß, & Wehling, 2014)

Ein ähnliches Konzept verfolgen die START/STOPP Kriterien. (Wehling & Burkhardt, 2013) Gallagher et al. veröffentlichten dieses Hilfsmittel, welches mit Hilfe eines 18-köpfigen Expertenteams aus Irland und Großbritannien nach der Delphi Methode entwickelt wurde. Das Tool besteht einerseits aus den STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions“), welche ungeeignete Medikamente für ältere Menschen auflisten, als auch aus den START Kriterien („Screening Tool to Alert doctors to Right, i.e. appropriate, indicated Treatment “), welche auf besonders geeignete Arzneimittel in dieser Altersgruppe verweisen. STOPP beinhaltet eine Aufzählung von 65 klinisch bedeutenden Kriterien für potentiell inadäquate Medikation, sowie eine Begründung für jedes Kriterium. START besteht aus 22 Verschreibungsindikatoren für Medikamente

bei Krankheiten, die bei Älteren häufig anzutreffen sind. (Gallagher, Ryan, Byrne, Kennedy, & O'Mahony, 2008)

1.5.3 Interaktions-Software (DDI-Software)

Aktuell sind zahlreiche verschiedene Interaktionsprogramme auf dem Markt, die sich in Aufbau und Struktur stark unterscheiden. Diese Uneinheitlichkeit spiegelt sich auch in den Ergebnissen der Programme wieder. Wurden in einer Studie verschiedene Programme miteinander verglichen, fiel eine große qualitative und quantitative Abweichung zwischen den Systemen in Hinblick auf vorausgesagte potentielle Interaktionen auf. (Roblek et al., 2015) Weiterhin fehlt eine Standardisierung in der Bezeichnung der Schweregrade, der Evidenz-Kriterien und der klinischen Relevanz. Dadurch ist eine Vergleichbarkeit der Programme nicht gegeben und Warnungen werden leichter überlesen. (Reis & De Bortoli Cassiani, 2010)

Auch bleibt oft die Wissenschaftlichkeit in Bezug auf einige Warnungen vor Interaktionen fraglich. So fügt beispielsweise DIC (Drug Interaction Checker) keinen Beleg für seine Voraussage, z.B. in Form von durchgeführten Studien oder verwendeten Methoden an, wodurch die Verlässlichkeit der gefundenen Ergebnisse unklar bleibt. (Reis & De Bortoli Cassiani, 2010)

Anforderungen an die Programme sind eine hohe Spezifität, klinisch irrelevante Interaktionen sollten nicht aufgeführt werden. (Reis & De Bortoli Cassiani, 2010) Dennoch findet sich kaum Literatur zu der Verlässlichkeit der Software basierten Prognosen bzgl. Interaktionen und UAW. Zahlen, wie oft sich eine potenzielle Arzneimittelinteraktion (pDDI) klinisch zeigte, fehlten, möglicherweise, weil Interaktionsstudien an kleinen Kollektiven durchgeführt wurden oder weil die Informationen über die pDDI nur aus einzelnen Fachberichten bestand. (Egger et al., 2003) Die Exaktheit der Computerprogramme wurde meist nur im Vergleich zu gedruckten Listenversionen (z.B. Stockleys), welche als Goldstandard angenommen wurden, ermittelt. Eine Überprüfung, ob die verkündeten Symptome auch wirklich klinisch in Erscheinung traten, erfolgte jedoch in den meisten Studien nicht. (Cami & Reis, 2014; Köhler et al., 2000; Roblek et al., 2015; Weih et al., 2011) Dies ist aber von größter Bedeutung, denn oft sind nicht alle theoretisch möglichen oder vorausgesagten Interaktionen wirklich klinisch relevant, sie machen nur ca. 10 % der vermeidbaren Nebenwirkungen aus. Die Voraussagekraft

von wirklich klinisch kritischen Kombinationen ist stark beschränkt. (Wehling & Burkhardt, 2013)

Kleinere, neuentwickelte oder regional begrenzte Programme werden oft nicht mittels Studien validiert. Untersucht wurden hauptsächlich die international weitverbreitetsten Programme wie Drug-Reax (DR), Drug Interaction Facts (DIF), Lexi-Interact (LI), Pharmavista, Epocrates Rx, MediQ und Drug Interaction Checker (DIC). (Roblek et al., 2015)

Trotz aller Lücken und Mängel verbessert der Einsatz von PIM-Listen und Interaktions-Software die Medikamententherapie. Reis et al. untersuchten drei auf Software basierte Datenbanken: Drug Interaction-Checker, Drug Reax und Lexi-Interact. Alle drei wurden für zuverlässig und einsatzfähig beurteilt, da sie regelmäßig Updates erfahren und 90% der zuvor ausgewählten Medikamente in ihrer Datenbank enthielten. (Reis & De Bortoli Cassiani, 2010) In einer kontrollierten Studie konnten Andersen et al. aufzeigen, dass bereits durch den Einsatz einer DDI-Datenbank, in diesem Fall SFINX, mögliche schwere Medikamenteninteraktionen stark reduziert werden konnten. (Andersson, Böttiger, Lindh, Wettermark, & Eiermann, 2013)

Aktuell gibt es folglich nur sehr wenige Studien, die die klinische Relevanz der auf Software basierten Voraussagen zu Interaktionen und UAW untersuchten. Besonders im Bereich der Geriatrie mit ihren speziellen Bedürfnissen fehlen diese Daten. (Roblek et al., 2015) Auch, wenn elektronische Softwareprogramme und -listen einen guten Beitrag zur Therapieverbesserung leisten, so fallen doch einige Unzulänglichkeiten ins Gewicht, vor allem die Ungewissheit über die Voraussagekraft bzgl. UAW und klinisch eingetretenen Interaktionen.

2. Fragestellung und Ziele der Studien

Ausgangspunkt dieser Arbeit war eine Datenerhebung aus dem Jahr 2013. Sie baut auf den von einer Studentin (Giulia Pascucci) im Rahmen eines Erasmus Masterprogramms (Kooperation Universität Regensburg mit der Universität Padua/Italien) mittels Fragebögen erfassten Anamnese und Medikation auf. (Pascucci et al., 2013) Diese untersuchte die Medikation von 200 geriatrischen Patienten, die im Zeitraum von April bis Juli 2013 im Bezirksklinikum in Regensburg (BKH) stationär behandelt worden waren, hinsichtlich einer potenziell inadäquaten Medikation und Wirkstoff-Interaktionen.

In ihrer Arbeit wurden die Informationen sowohl mittels PSIAConline und PRISCUS-Liste, als auch mittels „SAFE-Projekt“ untersucht, einer Datenbank aus Padua, welche mit Drugdex, PSIAConline und STOPP Kriterien eine Bewertung von Interaktionen (DDI) und potentiell inadäquater Medikation (PIM) vornahm. Anschließend wurden die gefundenen Ergebnisse der verschiedenen Methoden zum Aufdecken von PIM und UAW verglichen. Mittels der Methode aus Padua, dem „SAFE-Projekt“, hatte Pascucci quantitativ mehr PIM und Interaktionen entdeckt, als mit der Methode nach PRISCUS-Liste und PSIAConline. (Pascucci et al., 2013)

Jedoch wurden damals mitunter Patienten doppelt gewertet. In der Medikation wurde von Pascucci nur die Dauermedikation berücksichtigt, Bedarfsmedikamente und ihre Wirkstoffe wurden vernachlässigt. Außerdem wurden die mittels Software und Listen gefundenen Interaktions- und UAW Hinweise nicht genauer hinterfragt. So wurden damals auch Interaktionen als relevante Wechselwirkung mit klinischen Folgen gewertet, die von PSIAConline als sinnvolle oder gefahrlos mögliche Kombinationen tituliert wurden. Aufgetretene Interaktionshinweise wurden ohne Überprüfung übernommen, Beschreibung, Hintergründe und berichteten Auswirkungen blieben unberücksichtigten. Außerdem wurde nicht überprüft, ob und in wie weit letztendlich die von der Software vorausgesagten Interaktionen wirklich klinisch eingetreten waren.

Aus den oben genannten Gründen soll nun noch einmal das Patientenkollektiv von 2013 untersucht werden. Bestehende Daten wurden übernommen und um Komponenten ergänzt. In dieser Arbeit sollen Medikamentendosierungen, sowie die maximal verordnete Bedarfsmedikation mit ihren Wirkstoffen berücksichtigt werden. Zudem wird die potentiell inadäquate Medikation differenzierter aufgedeckt, indem im Alter unangemessene Wirkstoffe, Überdosierungen (Dosis über Tagesmaximaldosis) und

interagierende Wirkstoffpaare eruiert werden. Außerdem soll untersucht werden, in wie fern die laut PSIAConline zu erwartenden UAW, verursacht durch Wechselwirkungen der verschiedenen Wirkstoffe, wirklich zu klinischen Symptomen geführt hatten.

Aus den oben genannten Ausführungen kamen folgende Fragen auf, die in dieser Arbeit beantwortet werden sollen:

- Wie viele Patienten erhielten insgesamt eine potentiell inadäquate Medikation?
- Wie viele Medikamente und Wirkstoffe waren im Kollektiv verordnet?
- Wodurch zeichnet sich die Medikation als potentiell inadäquat aus? Durch einen verschriebenen ungeeigneten Wirkstoff, eine Überdosierung in der Verordnung, oder eine zu erwartende Interaktion der Wirkstoffe?
- Bekamen Patienten mehrere ungeeignete Wirkstoffe und welches waren die häufigsten?
- In wie weit war die Bedarfsmedikation mit ihren Wirkstoffen von Bedeutung hinsichtlich einer potentiell inadäquaten Medikation?
- Wie viele und welche klinisch relevanten Wirkstoffinteraktionen wurden laut PSIAConline am häufigsten vorausgesagt?
- Handelte es sich vorwiegend um pharmakodynamische oder –kinetische Interaktionen?
- Ließen sich zu den vorausgesagten Wechselwirkungen passende klinische Symptome finden?
- Welche Wirkstoffe wurden wie häufig überdosiert und um wie viel wurde die Tagesmaximaldosis überschritten?

3. Material und Methoden

3.1 Datenerfassung

Nach einer Literaturrecherche und Einarbeitung in die Thematik erfolgte die retrospektive Auswertung von Patientendaten, welche aus den klinischen Akten entnommen wurden. Die bereits bestehenden Daten aus den Fragebögen der Vorgängerin (Pascucci, Giulia) wurden in eine Excel Tabelle übertragen. Diese hatte bereits Erfassungsdatum, Geschlecht, Geburtsdatum, Station, Sozialanamnese, Aufnahme-datum und -grund, Vorerkrankungen, sowie Dauer- und Depotmedikamente mit Darreichungsform und Dosis festgehalten. Von den 200 Patienten, die im Zeitraum von April bis Juli 2013 im Bezirksklinikum in Regensburg (BKH) stationär behandelt worden waren, wurden lediglich 187 in diese Arbeit eingeschlossen, die übrigen waren Doppelerfassungen. Als „ältere Patienten“ wurde somit das gesamte Kollektiv der geriatrischen Stationen definiert, folglich wurde auch eine einzige 64 Jahre alte Patientin (5 Monate vor Erreichen des 65. Lebensjahres) in dieser Untersuchung aufgenommen.

Der Erfassungstag lag am Anfang des stationären Aufenthalts. Die am Erfassungstag verordnete Bedarfsmedikation wurde aus dem Medikamentenbogen der digitalisierten Akte (Programm ixserv) nachgetragen, Standard-Medikation, Depot- und Bedarfsmedikation wurden somit getrennt erfasst. Kombinationspräparate wurden in ihre Einzelwirkstoffe unterteilt. Die effektiv eingenommene Tagesdosis war nicht genau zu eruieren, da bei Akteneinträgen zur Bedarfsmedikation meist weder das Präparat, noch die tatsächlich vom Pflegepersonal verabreichte Dosis notiert waren, bzw. die Compliance der Patienten fraglich blieb. Somit kann nur die maximal vom Arzt angeordnete Dosis zur Auswertung herangezogen werden.

Es wurde für jeden Patient individuell ein zu untersuchender Zeitraum (=Z) festgelegt, dieser begann mit dem Erfassungstag (=Tag 0) der Medikation und endete mit der ersten Medikationsänderung (=Tag X). (Abbildung 2)

Anhand der klinischen Verlaufsdocumentation des Arztes und der Pflege, den Vitalwerten und Laborergebnissen wurde für jeden Patient in diesem Zeitraum „Z“ nach Symptomen gesucht, die möglicherweise in einem Zusammenhang mit einer Wirkstoffinteraktion stehen könnten, sowie gezielt nach Einträgen, in denen ein Arzt eine UAW festgestellt hatte.

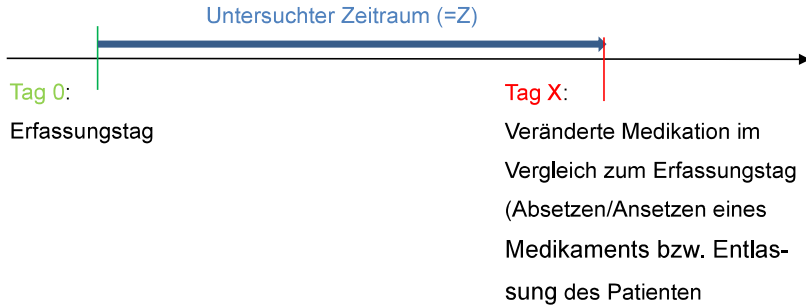


Abbildung 2: Definition des untersuchten Zeitraums „Z“

Den Medikamenten wurden die enthaltenen Wirkstoffe mittels einer von Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen erstellten Medikamenten-Wirkstoff-Liste beziehungsweise über die Fachinformation und den online einsehbaren Medikamenten-Beipackzettel zugeordnet.

Die gesammelten Daten wurden anfangs in einer Excel Tabelle erfasst, aus Datenschutzgründen wurde eine extra Excel Tabelle mit dem Patientennamen und einer dazugehörigen anonymisierten Nummer angelegt, die nach Abschluss der Auswertung vernichtet wurde. Aufgrund der komplexen Datenmenge zeigte sich für die Verwaltung der Informationen eine Access Datenbank geeigneter, diese wurde speziell für dieses Projekt entwickelt.

3.2 Identifizierung der im Alter ungeeigneten Wirkstoffe

Zur Identifizierung der im Alter ungeeigneten Wirkstoffe kam die PRISCUS-Liste zum Einsatz. Aufgrund einer fehlenden deutschen Liste für PIM, wurde 2010 im Rahmen des Verbundprojektes PRISCUS (www.priscus.net/) (Holt et al., 2010) eine solche Liste publiziert, basierend auf einer Literatursuche, einer qualitativen Analyse von anderen internationalen PIM Listen (u.a. Beers Kriterien) und mit Hilfe von Expertenbefragungen. (Hefner, Stieffenhofer et al., 2015)

Es wurden hierbei 83 Arzneistoffe aus 18 Arzneistoffklassen als potentiell inadäquat für ältere Patienten bewertet, 46 Arzneistoffe waren nicht eindeutig einstuftbar. Weiter beinhaltet die Liste eine Therapieempfehlung, falls die potenziell ungeeignete Medikation unumgänglich ist. (Holt et al., 2010) Außerdem werden zu vermeidende

Medikamente bei bestimmten Vorerkrankungen und Komorbiditäten berücksichtigt. (Holt et al., 2010; Pascucci et al., 2013; Thürmann, Holt, Schmiedl, Szymanski, & Kooperationspartner im PRISCUS-Verbund)

Ausgewählt wurde diese Liste, da die Präparateauswahl den in Deutschland gebräuchlichen Medikamenten entspricht. Zudem finden sich Literaturangaben als Nachweis, es wird auf Alternativen, Monitoring-Maßnahmen und Dosisanpassungen hingewiesen. (Thürmann et al.) Neuner-Jehle sieht darin eine Erweiterung zu einer Art „Postivliste“. (Neuner-Jehle, 2013)

Jedoch erhebt auch die PRISCUS-Liste keinen Anspruch auf Vollständigkeit und letztendlich bedarf es einer Berücksichtigung der individuellen Patientengegebenheiten. Die Liste selbst sieht sich nur als Unterstützung für Ärzte und Apotheker in der Behandlung polymedikamentierter älterer Patienten. (Holt et al., 2010)

Zusätzlich zu den Wirkstoffen der PRISCUS-Liste wurde der Wirkstoff Agomelatin in dieser Arbeit als ungeeignet ab 75 Jahren eingestuft, da im Beipackzettel von der Anwendung aufgrund fehlender belegter Wirksamkeit in dieser Altersgruppe abgeraten wird. ("Fachinfo Agomelatin")

3.3 Einschätzung der Wirkstoffe hinsichtlich ihrer serotonergen und anticholinergen Wirkung

Die Bewertung der Wirkstoffe als anticholinerg und serotonerg wirksam wurde aus der PSIAConline-Datenbank übernommen. Bei „serotonerg“ bot PSIAConline keine Spezifizierung an, bei „anticholinerg“ wurden Wirkstoffe mit der Einschätzung als „moderat“ und „hoch“ delirant berücksichtigt. Bei zwei oder mehr gleichzeitig verordneten Wirkstoffen, die laut PSIAConline mit „delirogener/anticholinenger Aktivität“ „moderat“ oder „hoch“ eingeschätzt wurden (Springer Verlag), sollte die Medikation überprüft werden und falls möglich geändert werden. (Hefner, Shams et al., 2015) Gleiches gilt für die gleichzeitige Verordnung von zwei oder mehr serotonergen Wirkstoffen, ansonsten kann es zu

Symptome[n] einer serotonergen Überstimulation [...] [kommen] (z.B. Schwitzen, Tremor, Unruhe, Kopfschmerzen, Aufmerksamkeitsstörungen oder gastrointestinale Störungen). Die Patienten müssen [in diesem Fall] über das Risiko eines zentralen Serotoninsyndroms aufgeklärt werden. (Springer Verlag)

3.4 Identifizierung der Interaktionen mittels Datenbank PSIAOnline

Für das Aufspüren von Interaktionen zwischen den verschiedenen Wirkstoffen wurde die speziell für den Bereich der Psychiatrie ausgerichtete Datenbank PSIAOnline (www.psiac.de) verwendet, diese ist eine deutschsprachige Arzneimittelinteraktionsdatenbank aus dem Jahr 2006 (Köstlbacher, Maurus et al.), die von der Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen (AGATE) entwickelt wurde. (Haen) Es handelt sich folglich um ein interaktives Nachschlagewerk zu Arzneimittelwechselwirkungen, welches unabhängig von der Pharmaindustrie erstellt wurde. (Weih et al., 2011) Zum Stand 28. September 2015 waren 8022 Interaktionen zwischen 3952 Wirkstoffen erfasst. Am 31.03.2016 waren es bereits 8149 Interaktionen zwischen 3962 Wirkstoffen. (Springer Verlag) Auch die Einteilung der Interaktion als pharmakodynamisch oder –kinetisch entstammte der PSIAOnline-Datenbank.

Im Unterschied zu zahlreichen anderen Datenbanken, welche sich weitgehend mit dem Aufführen der Fachinformation begnügen, wird diese bei PSIAOnline um Interaktionen, wie sie in Literatur, Studien und Einzelfällen beschrieben wurden, erweitert. (Köstlbacher, Maurus et al.; Köstlbacher, Hiemke et al.) Alle Wirkstoffe müssen in mögliche Paare unterteilt werden, um sie auf Wechselwirkungen untersuchen zu können. (Pascucci et al., 2013) Es werden ferner die klinischen Auswirkungen dieser zugrunde liegenden pharmakologischen Mechanismen, eine Vorgehensempfehlung für den Arzt und entsprechende Literatur als Nachweis aufgeführt. (Pascucci et al., 2013) Damit werden dem behandelnden Arzt erweiterte Empfehlungen an die Hand gegeben, um die geeignetste Medikamentenkombination auszuwählen. (Köstlbacher, Hiemke et al.; Weih et al., 2011)

Unterschieden werden folgende Kategorien: (Pascucci et al., 2013; Springer Verlag; Weih et al., 2011)

- Keine Interaktionen
- Sinnlose Kombination
- Unkritische Kombination
- Kombination ohne bekanntes Interaktionsrisiko: Kombination mit theoretisch möglicher Interaktion, jedoch keine Literatur als Beleg

- Interaktion zu erwarten, jedoch bislang keine Evidenz-basierten Daten zur klinischen Relevanz; aus der Theorie/Tierversuchen ableitbares Risiko, keine klinischen Studien oder Fallbeschreibungen als Beleg vorhanden
- Kritische Kombination bei Risikopatienten
- Kombination mit erhöhtem Risiko einer Interaktions-UAW
- CAVE! Kombination mit Risiko einer schwerwiegenden Interaktions-UAW

3.5 Erfassung der potentiell eingetretenen Wechselwirkungen und UAW

Nachdem die Medikamente in ihre einzelnen Wirkstoffe unterteilt wurden und in Form von Interaktionspaaren mittels PSIAOnline auf Wechselwirkungen kontrolliert wurden, folgte die klinische Überprüfung. Anhand der Akteneinträge, bestehend aus der Verlaufsdokumentation des Arztes und des Pflegepersonals, den Vitalwerten und den Laborergebnissen, wurden pathologische Veränderungen und klinische Symptome notiert. Anschließend wurde versucht, diese Krankheitszeichen den von PSIAOnline vorausgesagten Effekten zuzuordnen. Als klinisch relevante Interaktionen wurden Interaktionen mit folgenden Hinweisen berücksichtigt:

- Interaktion zu erwarten, jedoch bislang keine Evidenz-basierten Daten zur klinischen Relevanz
- Kritische Kombination bei Risikopatienten
- Kombination mit erhöhtem Risiko einer Interaktions-UAW
- CAVE! Kombination mit Risiko einer schwerwiegenden Interaktions-UAW

Die übrigen Interaktionshinweise bei PSIAOnline wurden als klinisch irrelevante Interaktionen gewertet.

Zusätzlich wurden alle klinischen Einträge gesammelt, bei denen der Arzt oder das Pflegepersonal eine UAW erkannt hatten und die Symptome entweder der Medikation in der Summe oder einem einzelnen Wirkstoff zugeschrieben hatten. Im Anschluss wurde untersucht, ob die Wirkstoffwechselwirkungen mitunter zu der UAW geführt, bzw. sie verstärkt haben könnten.

3.6 Erfassung der Überdosierungen

Um die Anzahl der Überdosierungen zu identifizieren, wurde die bei der Datenerfassung verschriebene Dosis des Patienten auf eine Tagesdosis (Wirkstoffstärke multipliziert mit der Dosis) berechnet. Bezüglich der Bedarfsmedikation wurde die maximal einzunehmende, vom Arzt verordnete, Tagesdosis als „eingenommene Dosis“ verwendet. Als Referenzwert wurde aus der Fachinformation (Fachinformation) bzw. den Beipackzetteln die dort vermerkte maximale Tagesdosis gewählt. Ausgewertet wurden sowohl die Einzelüberdosierungen eines Medikamentes, als auch die aufsummierten Dosen, falls ein Medikament mehrmals eingenommen wurde, beispielsweise als Dauer- und als Bedarfsmedikament.

3.7 Datenauswertung

Nach Erstellung der Access Datenbank wurde das Patientenkollektiv hinsichtlich soziodemographischer Aspekte ausgewertet, wie Geschlecht, Alter, Verteilung auf die Stationen, Sozialanamnese, Aufnahmegrund und Erkrankungen bei Aufnahme. Außerdem erfolgte eine Aufstellung der verordneten Wirkstoffe unterschieden nach Art der Medikation, sowie eine Bewertung hinsichtlich einer PIM entweder aufgrund eines ungeeigneten Wirkstoffes, einer Wirkstoffinteraktion oder einer überdosierten Verschreibung.

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit den Programmen Microsoft Office Excel 2013, Microsoft Office Access 2013 und mit IBM SPSS Statistics 23. Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit, Mittelwert, Standardabweichung und Median dargestellt.

3.8 Definitionen

In dieser Arbeit wurden folgende Begriffsbestimmungen festgesetzt:

- Ältere Patienten: Patienten ab einem Alter von 64 Jahren und älter
- Aufsummierte Dosis: Dosis, die durch Addition zweier Dosen desselben Medikaments entsteht, zum Beispiel aufgrund einer Verordnung in Dauer- und Bedarfsmedikation, bzw. mehrfacher Verordnung in unterschiedlichen Dosierstärken in einer Medikationsart

- Interaktionen: Einteilung siehe Abbildung 3
 - Klinisch relevante Interaktionen: PSIAOnline Interaktionen, die mit möglichen klinischen Folgen in Zusammenhang gebracht werden können; folglich Wechselwirkungen, die von der Software mit „Interaktion zu erwarten, jedoch bislang keine Evidenz-basierten Daten zur klinischen Relevanz“, „Kritische Kombination bei Risikopatienten“, „Kombination mit erhöhtem Risiko einer Interaktions-UAW“ oder „CAVE! Kombination mit Risiko einer schwerwiegenden Interaktions-UAW“ (Springer Verlag) bewertet wurden
 - Potentiell eingetretene Interaktion: Interaktionen bei PSIAOnline, zu deren dort beschriebenem Effekt es ein klinisches Symptom gegeben hatte (entnommen der klinischen Akte), welches möglicherweise in einem Zusammenhang zur Wechselwirkung steht

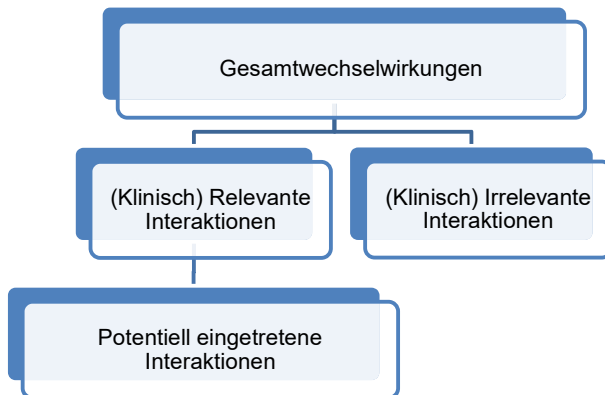


Abbildung 3: Unterteilung der Interaktionen

- Medikation: Einteilung siehe Abbildung 4
 - Bedarfsmedikation: Komedikation, die bei Bedarf (d.h. bei unzureichendem therapeutischen Effekt, beim Auftreten von Nebenwirkungen, prophylaktisch oder im Rahmen von Notfallsituationen) verabreicht wurden ("BfArM - Genehmigungs-Verfahren - Definitionen")
 - Dauermedikation: Reguläre regelmäßig einzunehmende Medikamente, bestehend aus Standardmedikation und Depotmedikation

- Depotmedikation: Medikamente, deren Wirkstoff über längeren Zeitraum freigesetzt wird und deshalb in größeren Zeitintervallen gegeben wurden (DocCheck Medical Services GmbH, 2016)
- Gesamtmedikation: Umfasst alle Medikamente, bestehend aus Dauermedikation und Bedarfsmedikation
- Standardmedikation: Reguläre regelmäßig einzunehmende Medikamente, normal freisetzende Applikationsform

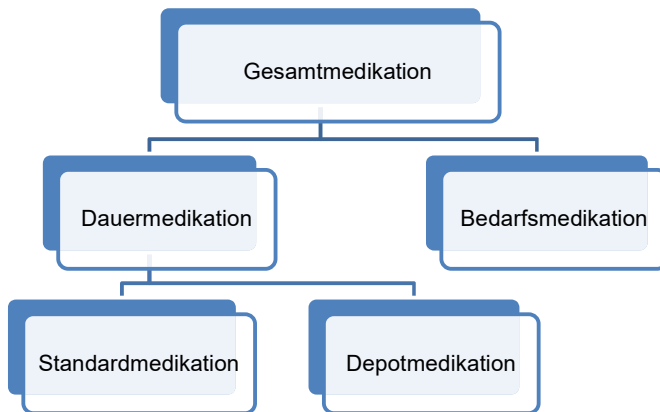


Abbildung 4: Unterteilung der Medikation

- Überdosierung: vom Patienten eingenommene Tagesdosis überschreitet die in der Fachinformation oder im Beipackzettel des betreffenden Medikaments angegebene maximale Tagesdosis
- Potentiell inadäquater Wirkstoff (PIW): Wirkstoff, der nach der PRISCUS-Liste als im Alter ungeeignet bewertet wurde, sowie Agomelatin bei Patienten älter als 75 Jahre
- Potentiell inadäquate Medikation (PIM): Medikation, die aufgrund von im Alter unangebrachtem Wirkstoff, einer Überdosierung, bzw. einer klinisch relevanten Wirkstoffwechselwirkung nach den PSIAConline Beurteilungen als potentiell inadäquat einzustufen ist

4. Ergebnisse

4.1 Studienpopulation – Demographie

Von ursprünglichen 200 (100%) im Jahr 2013 erfassten Patienten, wurden 13 (6,5%) wegen doppelter Erfassung ausgeschlossen, die verbliebenen 187 (93,5%) Datensätze wurden in dieser Arbeit genauer untersucht.

4.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Insgesamt wurden 187 (100%) verschiedene Patienten in diese Arbeit eingeschlossen, davon waren 72 (38,5%) männlich und 115 (61,5%) weiblich. (Abbildung 5)

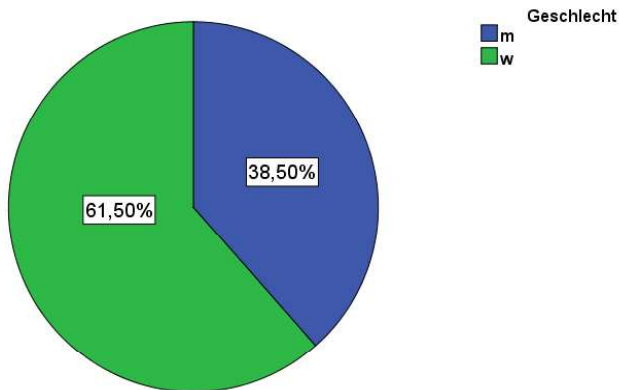


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung des Geschlechts (m=männlich, w=weiblich)

Das Alter dieser Patienten lag zwischen 64 und 93 Jahre, im Durchschnitt waren die Patienten $77,6 \pm 6,7$ Jahre, das mediane Alter betrug 77 Jahre. (Abbildung 6) Männer waren zwischen 65-88 Jahre alt, im Mittel $76,9 \pm 6,0$ Jahre und im Median 77,0 Jahre alt. Bei Frauen betrug das Alter durchschnittlich $78 \pm 7,1$ Jahre und im Median 77,0 Jahre, die Spannweite betrug zwischen 64 und 93 Jahre. (Tabelle 2)

Alter der Patienten	Gesamt	Weiblich	Männlich
Median	77	77	77
Mittelwert	77,6	78	76,9
Min-Max	64-93	64-93	65-88
Standardabweichung	6,7	7,1	6,0

Tabelle 2: Altersverteilung der Patienten (n=187, w=115, m=72)

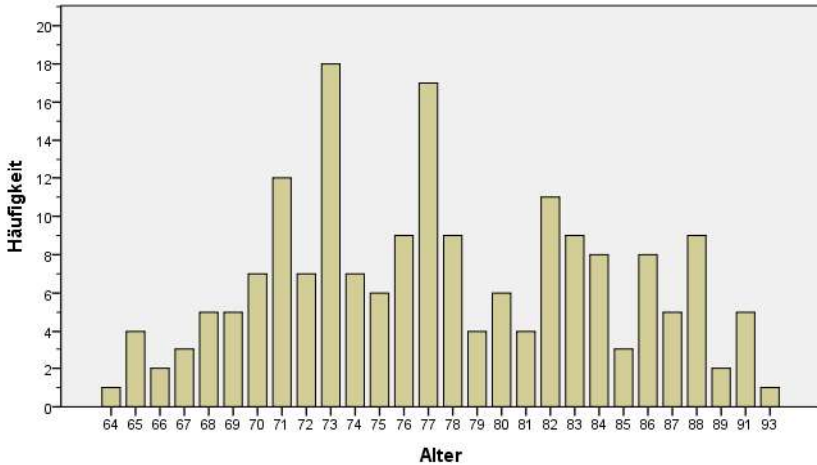


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Patienten (n=187) nach Alter

Die meisten Patienten (27,3%, n= 51) waren der Altersgruppe zwischen 70 -74 Jahren zuzuordnen, sowie den daran anschließenden Gruppen von 75-79 Jahren (24,1%, n= 45) und 80-84 Jahren (20,3%, n= 38). 180 Patienten (96,3% aller Patienten) waren älter als 64 und jünger als 90 Jahre. (Abbildung 7) Im Median unterschieden sich Frauen und Männer im Alter nicht voneinander, jedoch war die Spannweite bei Patientinnen größer. (Abbildung 8)

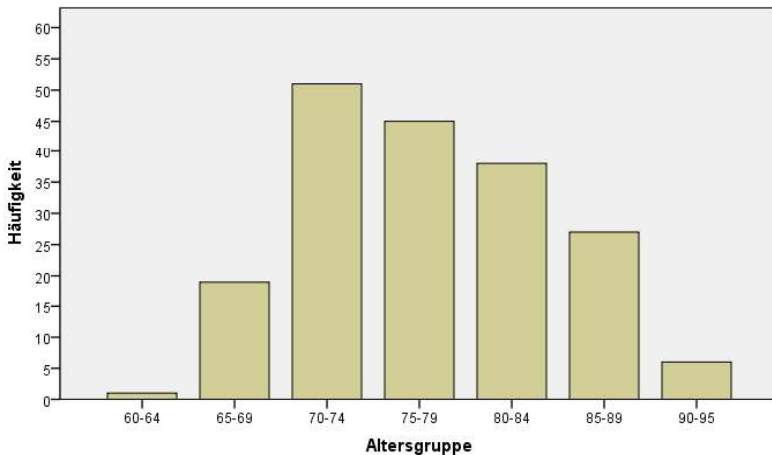


Abbildung 7 Häufigkeitsverteilung der Patienten (n=187) nach Altersgruppe

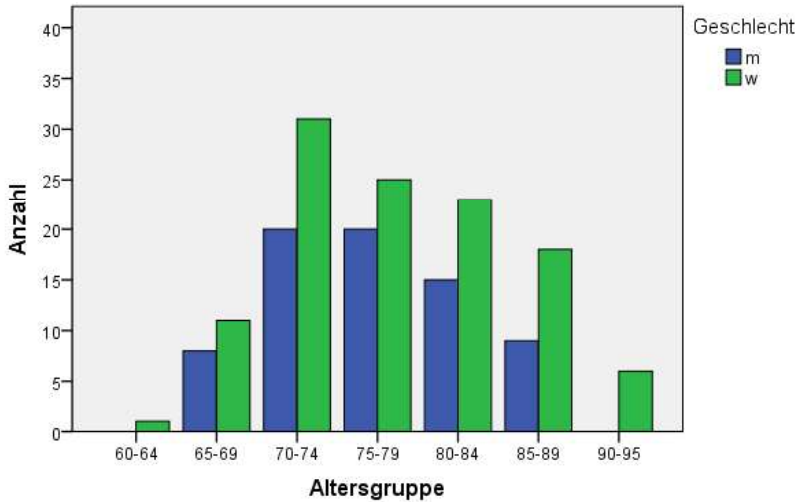


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Patienten (n= 187) nach Alter und Geschlecht

4.1.2 Stationen

Die untersuchten 187 Patienten verteilen sich auf drei geriatrische Stationen: 23 A (Therapiestation), 23 B (behütete Station) und 23 C (Pfleystation). Davon befanden sich 58 Patienten (31%) auf Station 23 A, 79 Patienten (42,2%) auf Station 23 B und 50 (26,7%) auf Station 23 C. (Abbildung 9)

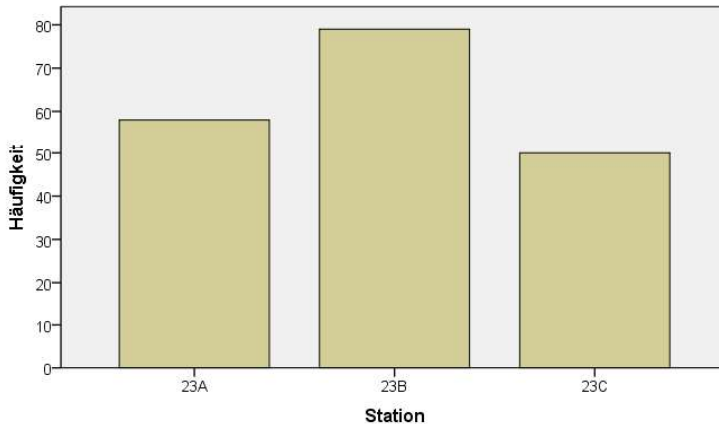


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Patienten (n=187) nach Station

Die Geschlechteraufteilung verhielt sich in allen drei Stationen ähnlich (56-65,5% weibliche Patienten), in der Pflegestation 23 C waren die Patienten am ältesten. (Tabelle 3, Abbildung 10, 11)

Station	Gesamtpatienten (n= 187)	Weiblich (n= 115)	Männlich (n=72)	Alter Median
23A	58 (100%)	38 (65,5%)	20 (34,5%)	74
23B	79 (100%)	49 (62,0%)	30 (38,0%)	77
23C	50 (100%)	28 (56,0%)	22 (44,0%)	82

Tabelle 3: Verteilung der Patienten auf die Stationen

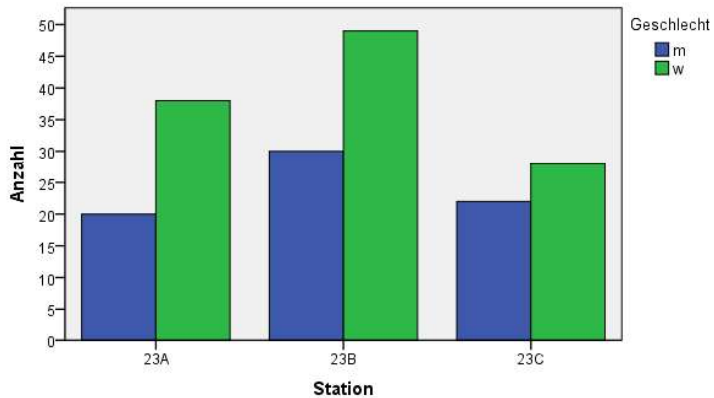


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der Patienten (n=187) nach Station und Geschlecht

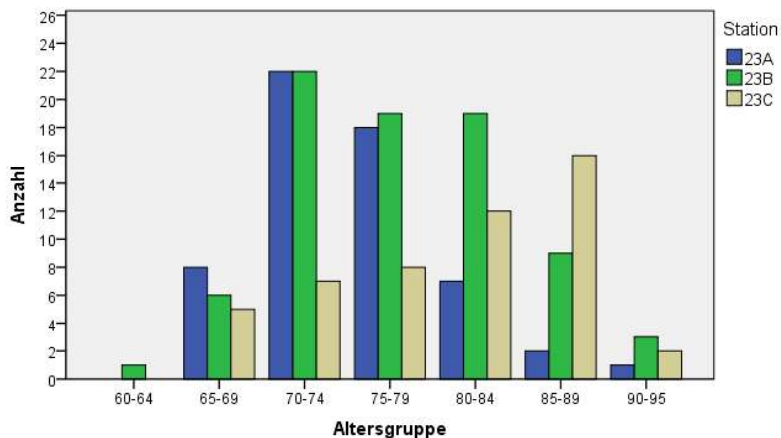


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Patienten (n=187) nach Station und Altersgruppen

4.1.3 Sozialanamnese

Von den 187 Patienten lebten 66 (35,3%) vor Aufnahme mit dem Partner zusammen, bzw. bei Verwandten, 42 (22,5%) lebten alleine, 51 (27,3%) waren im Alten- oder Pflegeheim wohnend. Bei 28 Patienten (15%) waren in den erfassten Unterlagen keine genaueren Angaben zu finden. (Abbildung 12)

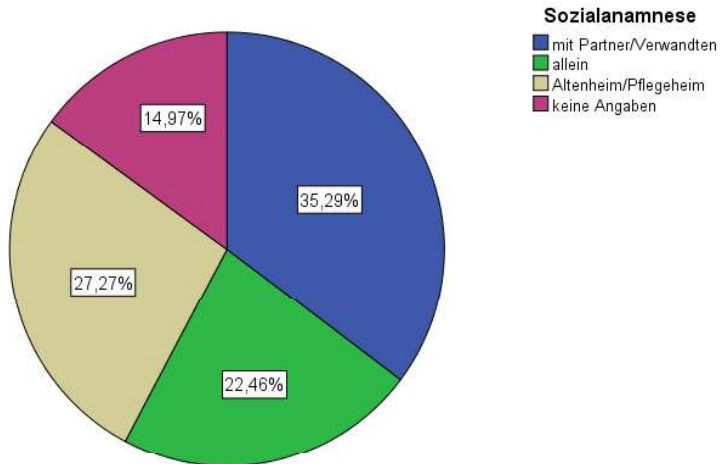


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Patienten (n=187) nach Sozialanamnese

Auf die Gesamtzahl der Frauen bezogen (n=115, 100%) lebten circa gleich viele vor stationärer Aufnahme entweder alleine (n=32, 27,8%), im Alten- oder Pflegeheim (n=31, 27,0%) oder mit einem Partner bzw. Verwandten zusammen (n=35, 30,4%). Bei den männlichen Teilnehmern lebten 43,1% (n=31) der Gesamtzahl (n=72, 100%) mit einem Partner/ Verwandten zusammen, 27,8% (n=20) befanden sich im Alten- oder Pflegeheim. Im Vergleich zu der männlichen Patientengruppe, lebten mehr Frauen alleine. Lediglich 10 Männer (13,9%) waren alleinlebend. (Abbildung 13)

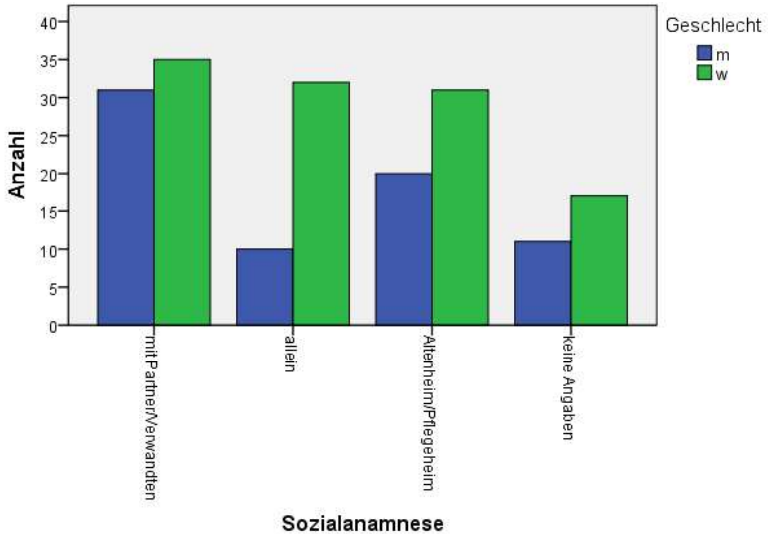


Abbildung 13: Sozialanamnese der Patienten nach Geschlecht (n=187, w= 115, m=72)

Von den 66 (100%) Patienten, die mit Partner oder Verwandten lebten, war die Mehrheit (n=56, 84,8%) zwischen 70 und 84 Jahre alt. 3,2% (n=6) aller Patienten (n=187) gehörten der höchsten Altersgruppe an und lebten entweder alleine oder im Alten-/Pflegeheim. (Abbildung 14)

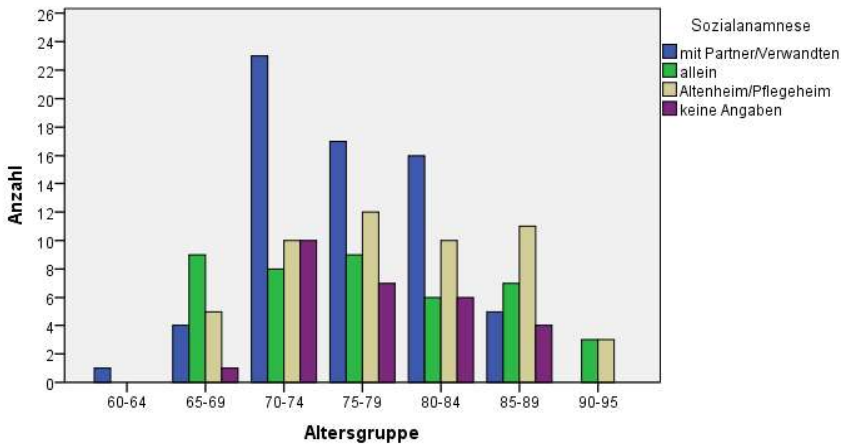


Abbildung 14: Sozialanamnese der Patienten (n=187) nach Altersstruktur

4.1.4 Aufnahmegrund

Von 187 Patienten war bei 21 Patienten (11,2%) keine Angabe zum Aufnahmegrund vermerkt, bei 166 Patienten (88,8%) fanden sich bis maximal zwei neuropsychiatrische Aufnahmegründe. 157 Patienten (94,7% der 166 Patienten mit Aufnahmegrund) waren wegen eines Aufnahmegrundes stationiert, nur 9 (5,4%) Patienten aufgrund zweier.

Insgesamt hatten 187 Patienten 196 Aufnahmegründe (100%). Davon waren 175 (89,3%) neuropsychiatrische Erkrankungen, die restlichen 21 (10,7%) entstanden durch „keine Angabe“. Die häufigsten der 196 Gründe (100%) waren in 69 Fällen Demenz (35,2%), in 50 Fällen depressive Störung (25,5%) und in 23 Fällen Schizophrenie (11,7%). (Abbildung 15)

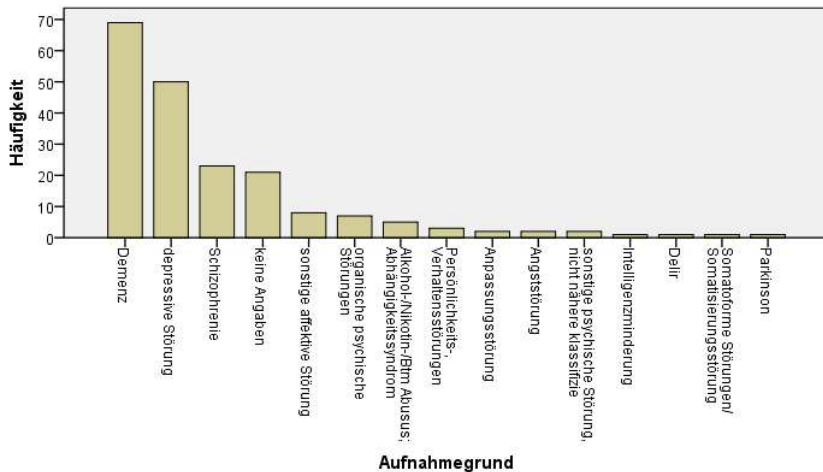


Abbildung 15: Häufigkeit der Aufnahmegründe (n=196)

4.1.5 Erkrankungen

Die Einzeldiagnosen (Subgruppen) wurden zwecks besserer Übersichtlichkeit zu folgenden Krankheitsgruppen zusammengefasst:

Krankheitsgruppen
Neuropsychiatrische Erkrankungen
Herz-Kreislauf-Erkrankungen
Gastrointestinale Erkrankungen
Urogenitale Erkrankungen
Stoffwechselstörungen/endokrine Erkrankungen
Sinnesorgane
Bewegungsapparat, Trauma, Frakturen, operative Eingriffe
Sonstiges
keine Angaben

Tabelle 4: Krankheitsgruppen

Insgesamt waren im Patientenkollektiv 832 (100%) Einzeldiagnosen (=Subgruppen) bei Aufnahme erfasst, am häufigsten waren mit 253 (30,4%) solche aus dem Bereich der neuropsychiatrischen Diagnosen und mit 241 (29,0%) aus dem Bereich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen. (Abbildung 16) Im Einzelnen handelte es sich vor allem um Hypertonie (n=118, 14,2%), gefolgt von anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (n=83, 10%). (Abbildung 17) 481 Erkrankungen (57,8%) waren bei weiblichen Patienten erfasst, 351 (42,2%) bei männlichen. Jedoch kann aufgrund unvollständiger Anamnese oder Dokumentation davon ausgegangen werden, dass die reale Zahl der Diagnosen höher anzusiedeln ist.

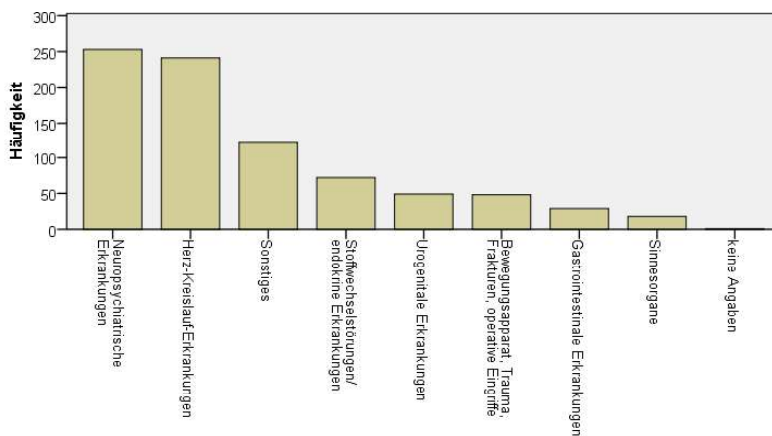


Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der Vorerkrankungen (n=832) nach Krankheitsgruppen

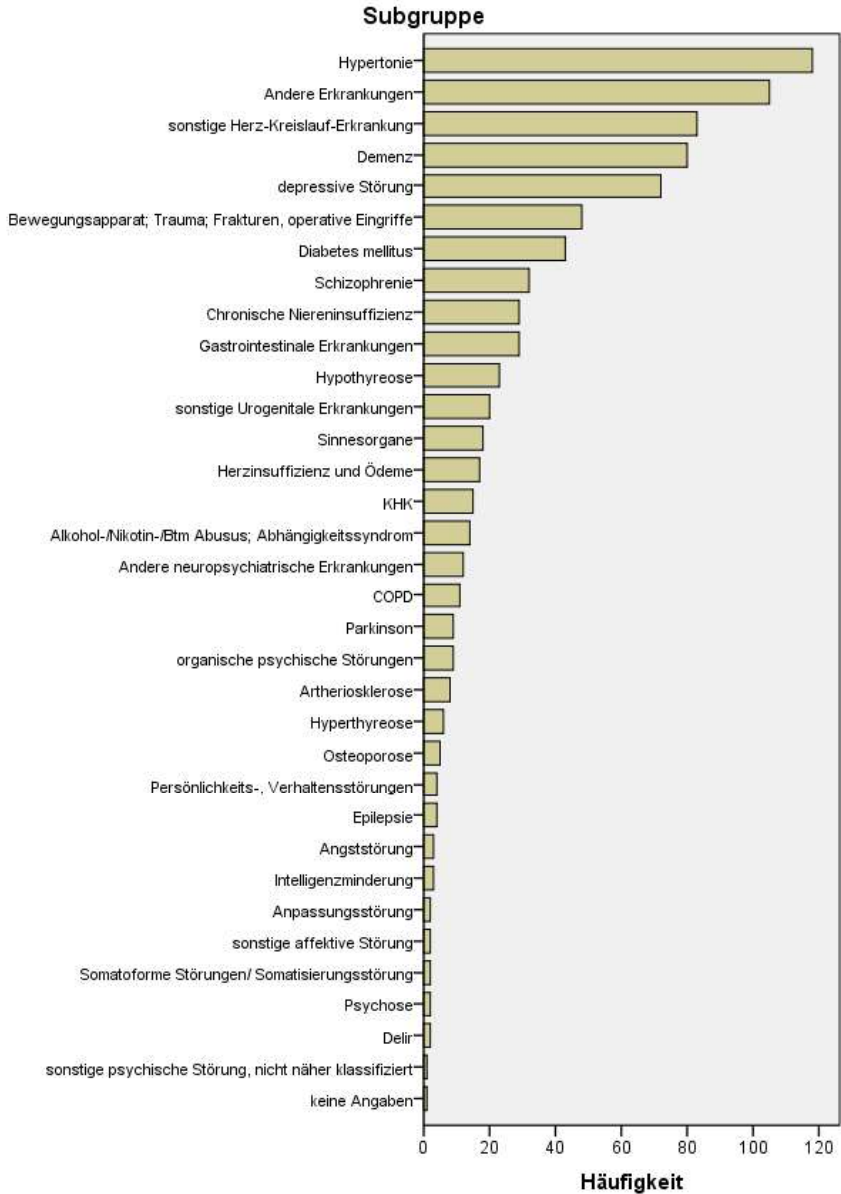


Abbildung 17: Häufigkeit der Erkrankungen (n=832) nach Untergruppen

Das Patientenkollektiv (n= 187) litt zwischen 1 und maximal 14 verschiedene Vorerkrankungen, im Mittel waren es $4,5 \pm 2,6$ und im Median 4,0. Auch hier kann wohl in der Realität aufgrund der zuvor genannten Gründe von einer noch höheren Zahl ausgegangen werden. Nur 57,8 % der Patienten hatten unter 5 Erkrankungen, 95,2 % unter 10 (Abbildung 18, Tabelle 5).

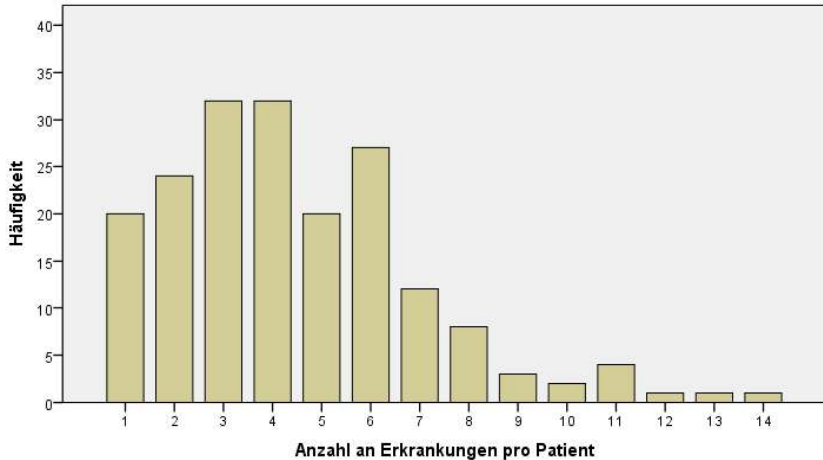


Abbildung 18: Häufigkeit der Erkrankungsanzahl pro Patient

Anzahl der Erkrankungen pro Patient	Gesamt (n= 187)	Weiblich (n= 115)	Männlich (n=72)
Median	4,0	4,0	4,0
Min-Max	1-14	1-11	1-14
Mittelwert	4,5	4,2	4,9
Standardabweichung	2,6	2,3	3,0

Tabelle 5: Anzahl Erkrankungen pro Patient

Hinsichtlich des Alters und Geschlechtes gab es keine bedeutenden Unterschiede. Die Altersgruppe unter 65 war mit einer Person nicht aussagekräftig. In allen Altersgruppen litten die meisten Patienten (33,3-52,6% der Patienten in Bezug auf die Gesamtzahl der jeweiligen Altersklasse) dieses Alters an 3 bis 5 Erkrankungen. (Abbildung 19)

In den Altersgruppen 65-69, 70-74, 75-79, 80-84 wiesen lediglich 2,6-5,9% der Patienten (der jeweiligen Altersgruppe) mehr als 8 Erkrankungen auf, in der Altersgruppe 85-89 Jahre waren es bereits 14,8% (n=4) der Patienten dieser Altersgruppe und im Alter von 90-95 Jahren 16,7% (n=1) der Altersgruppe. (Abbildung 20)

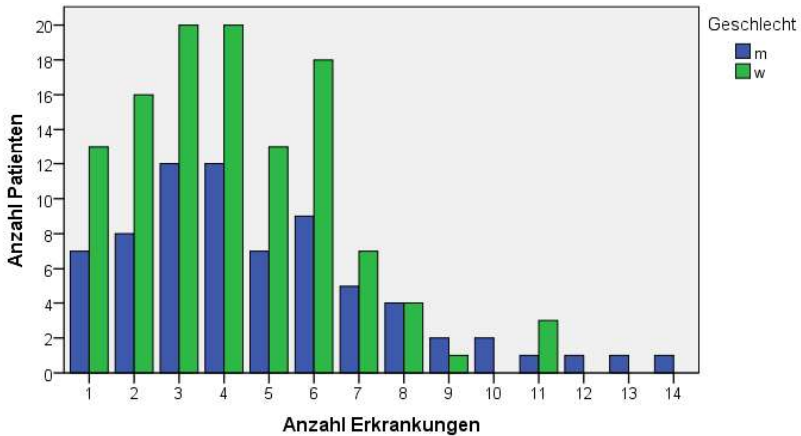


Abbildung 19: Häufigkeit der Erkrankungsanzahl nach Geschlecht

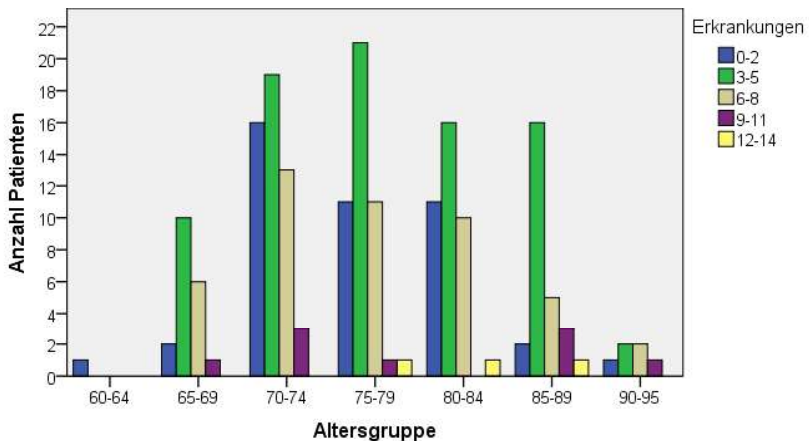


Abbildung 20: Häufigkeit der Erkrankungsanzahl nach Altersgruppen

4.2 Medikation

Insgesamt waren 1897 (100%) Medikamente verordnet, 36,1% (n=685) waren Psychopharmaka, 11,4% (n=216) Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker u. Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, 5,4% (n=102) Analgetika/Antirheumatika und jeweils 4,5% Magen-Darm-Mittel (n=86) und Diuretika (n=85). (Abbildung 21)

187 Patienten hatten zwischen 3 und 20 Medikamente verschrieben bekommen, im Mittel waren es $10,1 \pm 3,5$, im Median 10,0. Bei 5,9% (n=11) aller Patienten standen unter 6 Medikamente auf ihrer Einnahmeliste, bei 54% (n=101) der Patienten 2-10 Arzneimittel, bei 7% (n=13) mehr als 15 Medikamente. (Abbildung 22) Die Mediane der verschriebenen Gesamtmedikamente von Frauen und Männern unterschieden sich geringfügig. (Tabelle 6)

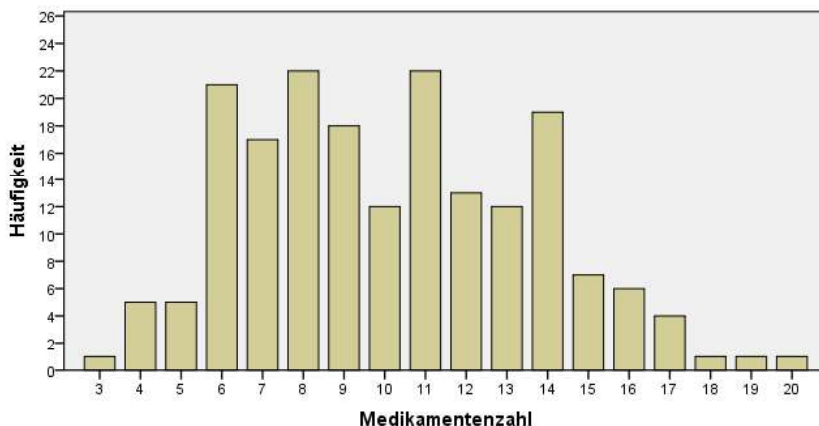


Abbildung 21: Häufigkeitsverteilung der Medikamentenanzahl (n=1897) pro Patient

Anzahl Medikamente	Gesamt	Weiblich	Männlich
Median	10,0	9,0	11,0
Mittelwert	10,0	9,7	10,8
Min-Max	3-20	3-18	4-20
Standardabweichung	3,5	3,1	4,0

Tabelle 6: Anzahl Medikamente pro Patient

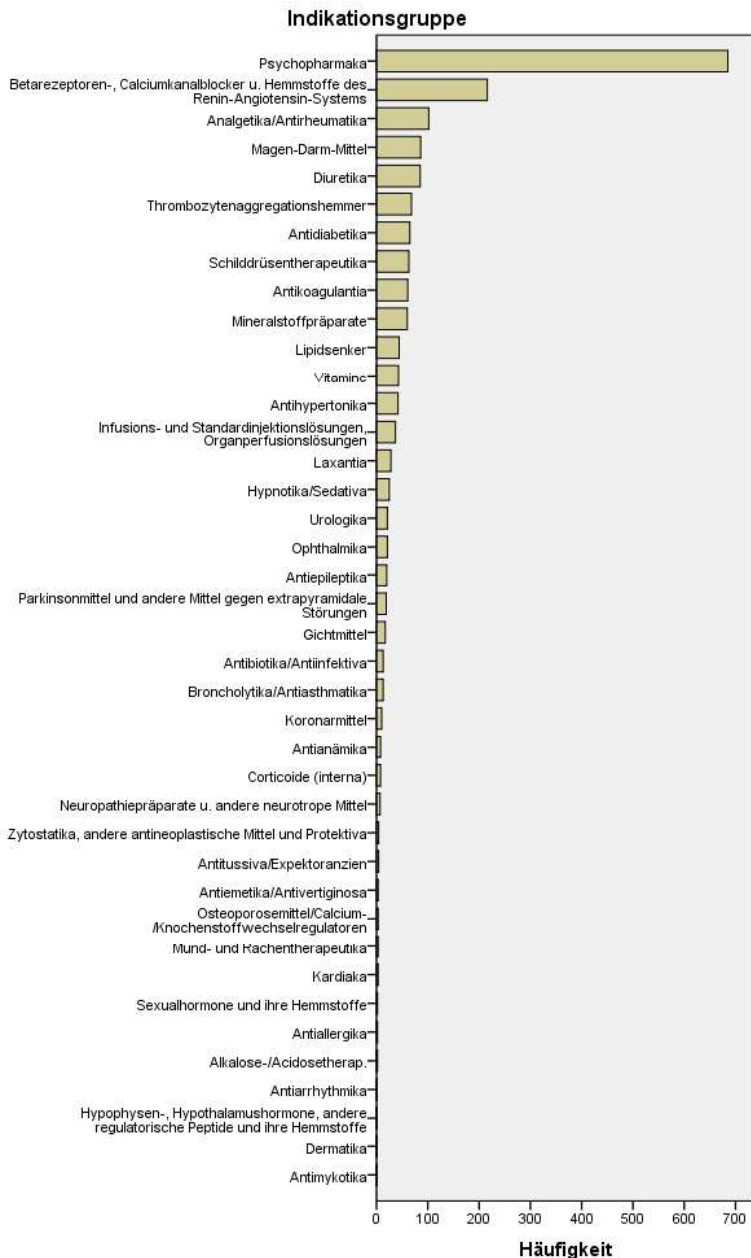


Abbildung 22: Häufigkeit der verordneten Gesamtmedikamente (n=1897) nach Indikationsgruppen

4.2.1 Wirkstoffe der Gesamtmedikation

In der Gesamtheit waren 2229 Wirkstoffe im Kollektiv (n=187 Patienten) verordnet, davon 1564 Wirkstoffe als Standardmedikation, 660 als Bedarfsmedikation und 5 als Depotmedikation.

Im Folgenden wurden nur noch die verschiedenen Wirkstoffe der Patienten untersucht, d.h. Mehrfacheinnahmen eines Wirkstoffes wurden nur einfach gewertet. Dadurch reduzierten sich die Wirkstoffanzahlen auf 1983 in der Gesamtmedikation, 1517 in der Dauer-, 1512 in der Standard- und gleichbleibenden 5 in der Depotmedikation. (Tabelle 7) Abbildung 23 zeigt die am häufigsten verordneten verschiedenen Wirkstoffe der Gesamtmedikation.

Medikation	Gesamt	Dauer	Standard	Depot	Bedarf
Anzahl Patienten mit entsprechender Medikationsart	187	187	187	5	183
Anzahl Wirkstoffe	2229	1569	1564	5	660
Anzahl verschiedener Wirkstoffe	1983	1517	1512	5	646

Tabelle 7: Anzahl verschiedener Gesamtwirkstoffe

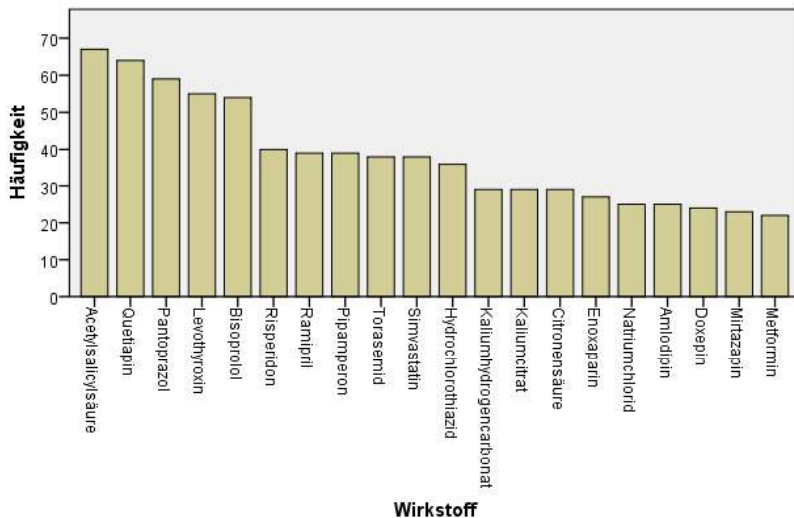


Abbildung 23: Die 20 häufigsten Wirkstoffe der Gesamtmedikation

Die folgende Tabelle zeigt die verordneten Wirkstoffe der Gesamtmedikation in ihrer Häufigkeit:

Wirkstoff	Anzahl
Acetylsalicylsäure	67
Quetiapin	64
Pantoprazol	59
Levothyroxin	55
Bisoprolol	54
Risperidon	40
Ramipril	39
Pipamperon	39
Simvastatin	38
Torasemid	38
Hydrochlorothiazid	36
Citronensäure	29
Kaliumcitrat	29
Kaliumhydrogencarbonat	29
Enoxaparin	27
Amlodipin	25
Natriumchlorid	25
Doxepin	24
Mirtazapin	23
Metformin	22
Cyanocobalamin (Vitamin B12)	22
Metoprolol	21
Colecalciferol (Vitamin D3)	19
Lorazepam	18
Haloperidol	17
Enalapril	17
Metamizol	17
Phenprocoumon	17
Allopurinol	17
Melperon	16
Calciumcarbonat	16
Venlafaxin	16
Citalopram	15
Furosemid	14
Tamsulosin	13
Natriumhydrogencarbonat	13

Wirkstoff	Anzahl
Valsartan	12
Insulin	11
Naloxon	11
Kaliumchlorid	11
Macrogol	11
Thiamin (Vitamin B1)	10
Levodopa	10
Tilidin	10
Magnesiumacetat	8
Escitalopram	8
Natriumacetat	8
Olanzapin	8
Duloxetin	8
Kaliumacetat	8
Candesartan	8
Calciumacetat	8
Zopiclon	7
Pregabalin	7
Benserazid	6
Prednisolon	6
Jodid	6
Levetiracetam	6
Clopidogrel	5
Valproinsäure	5
Spironolacton	5
Folsäure	5
Timolol	5
Esomeprazol	5
Oxazepam	5
Carbidopa	5
Diclofenac	5
Dikal.-Clorazepat	5
Ciprofloxacin	4
Pravastatin	4
Rivaroxaban	4
Diazepam	4
Lisinopril	4

Wirkstoff	Anzahl
Glimepirid	4
Molsidomin	4
Amitriptylin	4
Sitagliptin	4
Budesonid	4
Olmesartan	4
Lamotrigin	4
Isosorbiddinitrat (ISDN)	3
Lithiumcarbonat	3
Insulindetemir	3
Letrozol	3
Lercanidipin	3
Carbimazol	3
Domperidon	3
Dorzolamid	3
Dabigatran	3
Bupropion (Amfebutamon)	3
Memantin	3
Eisen(II)-Glycin-Sulfat-Komplex	3
Formoterol	3
Co-trimoxazol	3
Entacapon	3
Clozapin	3
Tropiumchlorid	3
Bimatoprost	3
Propranolol	3
Certoparin	2
Digitoxin	2
Dipyridamol	2
Ibuprofen	2
Brinzolamid	2
Clavulansäure	2
Hypromellose	2
Gabapentin	2
Chlorprothixen	2
Amoxicillin	2
Benperidol	2
Dimetinden	2
Agomelatin	2

Wirkstoff	Anzahl
Insulin lispro	2
Tiotropiumbromid	2
Moxonidin	2
Primidon	2
Mesalazin	2
Trazodon	2
Pyridoxin (Vitamin B6)	2
Omeprazol	2
Magnesiumhydrogenglutamat	2
Magnesiumcitrat	2
Sertralin	2
Xipamid	2
Repaglinid	2
Latanoprost	2
Verapamil	2
Acetylcystein	2
Vildagliptin	2
Zolpidem	2
Losartan	2
Tazobactam	1
Tamoxifen	1
β -Acetyldigoxin	1
Captopril	1
Carbamazepin	1
Sotalol	1
Cefuroxim	1
Solifenacin	1
Salmeterol	1
Cefazolin	1
Calcitriol (aktive Form des Vitamin D3)	1
Cinacalcet	1
Travoprost	1
Alfacalcidol	1
Alfuzosin	1
Urapidil	1
Trimipramin	1
Amphotericin B	1
Anastrozol	1

Wirkstoff	Anzahl
Tolterodin	1
Atorvastatin	1
Telmisartan	1
Betahistin	1
Quinagolid	1
Tramadol	1
Salbutamol	1
Brimonidin	1
Bromazepam	1
Tiaprid	1
Aripiprazol	1
Magnesiumbishydrogenaspartat	1
Clotrimazol	1
Nitrendipin	1
Metoclopramid	1
Methylprednisolon	1
Estradiol	1
Finasterid	1
Flupirtin	1
Oxycodon	1
Fluvastatin	1
Doxazosin	1
Glibenclamid	1
Glucose	1
Kanamycin	1

Wirkstoff	Anzahl
Hydromorphon	1
Hydroxyzin	1
Kaliumhydrogenaspartat	1
Isosorbidmononitrat (ISMN)	1
Fluticason	1
Prednicarbat	1
Ropinirol	1
Roflumilast	1
Clonidin	1
Lactulose	1
Ranitidin	1
Promethazin	1
Cyproteronacetat	1
Nortriptylin	1
Dexpanthenol	1
Saccharomyces cerevisiae (Trockenhefe aus Saccharomyces cerevisiae)	1
Povidon-Iod	1
Piretanid	1
Piperacillin	1
Pilocarpin	1
Perazin	1
Paroxetin	1
Paracetamol	1
Darifenacin	1

Tabelle 8: Häufigkeit der verschiedenen Wirkstoffe in der Gesamtmedikation

Die Anzahl an verschiedenen Wirkstoffen im Patientenkollektiv schwankte zwischen 2 und 23, der Mittelwert betrug $10,6 \pm 4,6$, der Median 10,0. Nur 4,3% (n=12) aller 187 Patienten nahmen 4 oder weniger Wirkstoffe ein, die Mehrheit 62,6% (n=117) nahm zwischen 5 und 12 Wirkstoffe ein, 31% hatten mehr als 12, bzw. 13,9% hatten 17 oder mehr verschiedene Wirkstoffe in ihrem Behandlungsplan stehen (Abbildung 24). Sowohl die Spannweite, als auch der Median lag bei Männern höher als bei Frauen. (Tabelle 9, Abbildung 25)

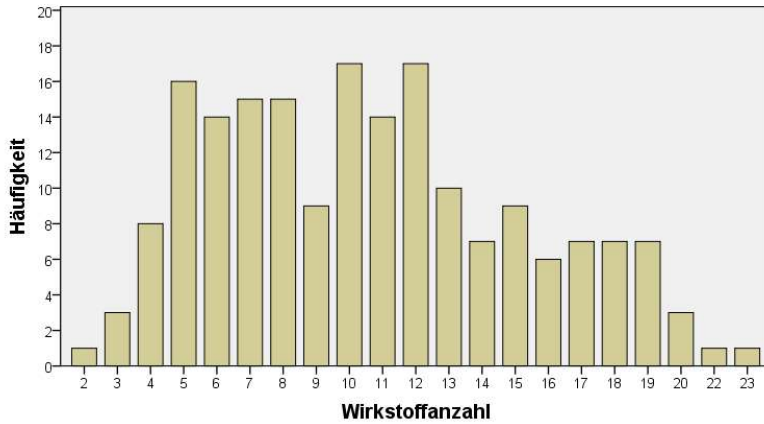


Abbildung 24: Häufigkeit der Gesamtwirkstoffanzahl (verschiedene Wirkstoffe) pro Patient

Patientenanzahl	Gesamt (n=187)	Weiblich (n=115)	Männlich (n=72)
Wirkstoffanzahl	1983	1191	792
Min-Max	2-23	2-20	3-23
Median	10	10	11
Mittelwert	11	10	11
SD	4,6	4,5	4,8

Tabelle 9: Wirkstoffanzahl Gesamtmedikation pro Patient

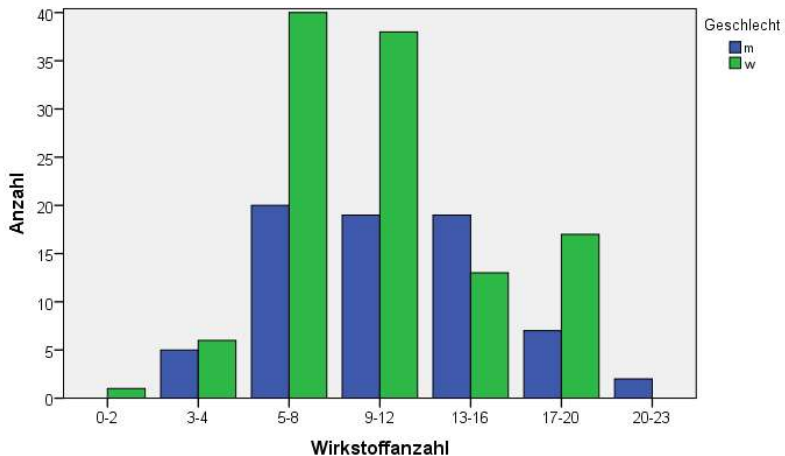


Abbildung 25: Häufigkeit der Gesamtwirkstoffanzahl (verschiedene Wirkstoffe) nach Geschlecht

In der Altersgruppe 70-74 Jahre (n=51=100%) hatten 66,8% der Patienten dieses Alters 9 oder mehr verschiedene Wirkstoffe verschrieben, der Anteil in der Altersgruppe 85-89 (n=27=100%) lag bei 74%. (Abbildung 26)

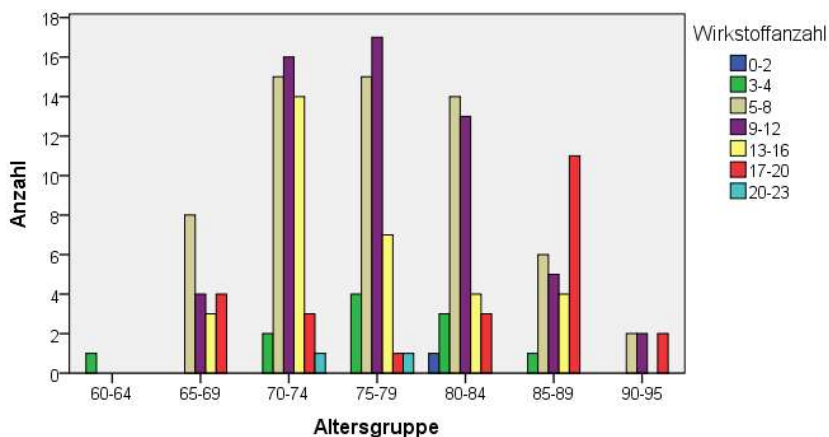


Abbildung 26: Häufigkeitsverteilung der Gesamtwirkstoffanzahl nach Altersgruppen

4.2.2 Wirkstoffe der Depotmedikation

Nur 2,7% aller Patienten hatten einen Depotwirkstoff verschrieben. Alle 5 Depotwirkstoffe (Tabelle 10) waren bei Patientinnen verschrieben. Das Alter variierte von 68 bis 80 Jahren. Der Mittelwert betrug $74,6 \pm 4,9$ Jahre, der Median 73. Jede Patientin hatte nur einen Wirkstoff als Depotpräparat verschrieben.

Wirkstoffname	Anzahl
Colecalciferol (Vitamin D3)	1
Flupentixoldecanoat	2
Haloperidoldecanoat	1
Fentanyl (Pflaster)	1

Tabelle 10: Häufigkeit der verschriebenen Wirkstoffe in der Depotmedikation

4.2.3 Wirkstoffe der Dauermedikation

Von 1517 verschiedenen Wirkstoffen in der Dauermedikation, verteilen sich 1512 auf die Standardmedikation und 5 auf die Depotmedikation. Abbildung 27 und Tabelle 11 zeigen die verordneten Wirkstoffe der Dauermedikation in ihrer Häufigkeit:

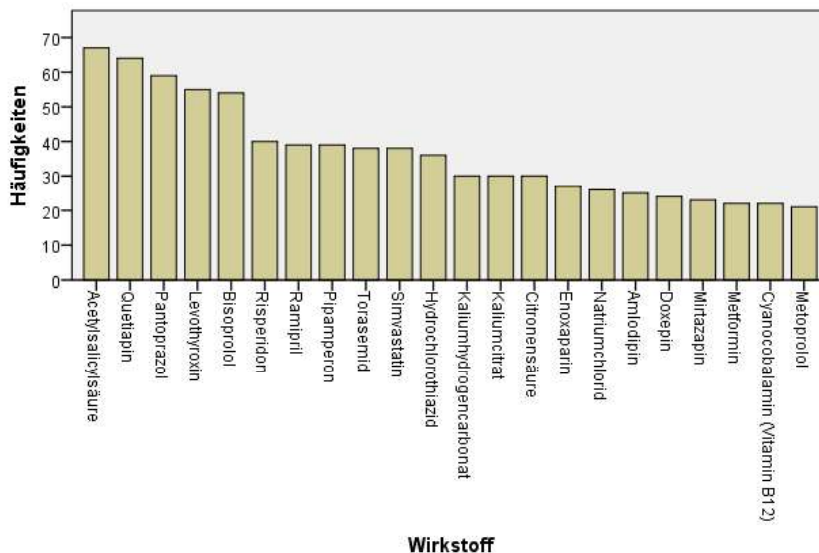


Abbildung 27: Die häufigsten Wirkstoffe der Dauermedikation

Wirkstoff	Anzahl
Acetylsalicylsäure	67
Quetiapin	64
Pantoprazol	59
Levothyroxin	55
Bisoprolol	54
Risperidon	40
Ramipril	39
Pipamperon	39
Simvastatin	38
Torasemid	38
Hydrochlorothiazid	36
Kaliumhydrogencarbonat	30
Citronensäure	30
Kaliumcitrat	30

Wirkstoff	Anzahl
Enoxaparin	27
Natriumchlorid	26
Amlodipin	25
Doxepin	24
Mirtazapin	23
Metformin	22
Cyanocobalamin (Vitamin B12)	22
Metoprolol	21
Colecalciferol (Vitamin D3)	20
Lorazepam	18
Metamizol	17
Allopurinol	17
Phenprocoumon	17

Wirkstoff	Anzahl
Enalapril	17
Haloperidol	17
Venlafaxin	16
Calciumcarbonat	16
Melperon	16
Citalopram	15
Natriumhydrogencarbonat	14
Furosemid	14
Tamsulosin	13
Kaliumchlorid	12
Macrogol	12
Valsartan	12
Insulin	11
Naloxon	11
Tilidin	10
Levodopa	10
Thiamin (Vitamin B1)	10
Duloxetin	8
Kaliumacetat	8
Natriumacetat	8
Olanzapin	8
Escitalopram	8
Calciumacetat	8
Magnesiumacetat	8
Candesartan	8
Zopiclon	7
Pregabalin	7
Jodid	6
Benserazid	6
Levetiracetam	6
Prednisolon	6
Diclofenac	5
Spirolacton	5
Dikal.-Clorazepat	5
Carbidopa	5
Clopidogrel	5
Timolol	5
Valproinsäure	5
Folsäure	5
Esomeprazol	5

Wirkstoff	Anzahl
Oxazepam	5
Molsidomin	4
Lamotrigin	4
Ciprofloxacin	4
Glimepirid	4
Diazepam	4
Lisinopril	4
Amitriptylin	4
Budesonid	4
Pravastatin	4
Rivaroxaban	4
Olmesartan	4
Sitagliptin	4
Dorzolamid	3
Bimatoprost	3
Lithiumcarbonat	3
Domperidon	3
Formoterol	3
Letrozol	3
Eisen(II)-Glycin-Sulfat-Komplex	3
Carbimazol	3
Propranolol	3
Isosorbiddinitrat (ISDN)	3
Lercanidipin	3
Co-trimoxazol	3
Bupropion (Amfebutamon)	3
Clozapin	3
Dabigatran	3
Insulindetemir	3
Memantin	3
Entacapon	3
Tropiumchlorid	3
Digitoxin	2
Dimetinden	2
Dipyridamol	2
Gabapentin	2
Xipamid	2
Flupentixoldecanoat	2
Hypromellose	2

Wirkstoff	Anzahl
Vildagliptin	2
Zolpidem	2
Verapamil	2
Clavulansäure	2
Ibuprofen	2
Agomelatin	2
Tiotropiumbromid	2
Pyridoxin (Vitamin B6)	2
Primidon	2
Repaglinid	2
Chlorprothixen	2
Insulin lispro	2
Omeprazol	2
Benperidol	2
Sertralin	2
Brinzolamid	2
Trazodon	2
Amoxicillin	2
Acetylcystein	2
Latanoprost	2
Losartan	2
Moxonidin	2
Magnesiumcitrat	2
Magnesiumhydrogenglutamat	2
Mesalazin	2
Certoparin	2
Anastrozol	1
Atorvastatin	1
Darifenacin	1
Aripiprazol	1
Brimonidin	1
Amphotericin B	1
Alfuzosin	1
Betahistin	1
Bromazepam	1
Calcitriol (aktive Form des Vitamin D3)	1
Captopril	1
Carbamazepin	1

Wirkstoff	Anzahl
Cefazolin	1
Alfacalcidol	1
Cefuroxim	1
Clotrimazol	1
Clonidin	1
Cinacalcet	1
Cyproteronacetat	1
Sotalol	1
Piretanid	1
Povidon-Iod	1
Prednicarbat	1
Promethazin	1
Quinagolid	1
Ranitidin	1
Roflumilast	1
Ropinirol	1
Saccharomyces cerevisiae (Trockenhefe aus Saccharomyces cerevisiae)	1
Salbutamol	1
Kanamycin	1
Solifenacin	1
Perazin	1
β -Acetyldigoxin	1
Tamoxifen	1
Tazobactam	1
Telmisartan	1
Tiaprid	1
Tolterodin	1
Tramadol	1
Travoprost	1
Trimipramin	1
Urapidil	1
Salmeterol	1
Isosorbidmononitrat (ISMN)	1
Doxazosin	1
Estradiol	1
Fentanyl	1
Finasterid	1

Wirkstoff	Anzahl
Flupirtin	1
Fluticason	1
Fluvastatin	1
Glibenclamid	1
Glucose	1
Haloperidoldecanoat	1
Piperacillin	1
Hydroxyzin	1
Pilocarpin	1
Kaliumhydrogenaspartat	1
Lactulose	1

Wirkstoff	Anzahl
Magnesiumbishydrogenaspartat	1
Methylprednisolon	1
Metoclopramid	1
Nitrendipin	1
Nortriptylin	1
Oxycodon	1
Paracetamol	1
Paroxetin	1
Dexpanthenol	1
Hydromorphon	1

Tabelle 11: Häufigkeit der verschiedenen Wirkstoffe in der Dauermedikation

Durchschnittlich nahmen 187 (100%) Patienten $8,1 \pm 4,0$ verschiedene Wirkstoffe in ihrer Dauermedikation ein, die Varianz reichte von 1-19 Wirkstoffen. Nur 17 Patienten (14,5%) nahmen unter 4 verschiedene Wirkstoffe ein, 89 Patienten (47,7%) zwischen 4 und 8 Wirkstoffe, 49 Patienten (26,2 %) mehr als 10. (Abbildung 28)

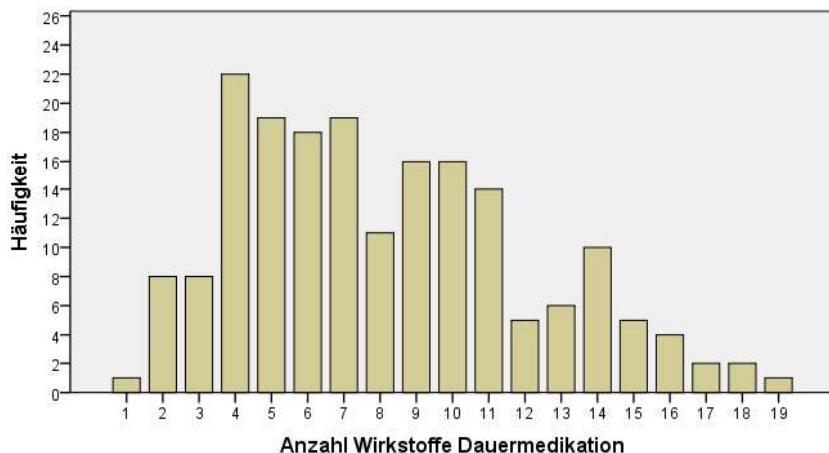


Abbildung 28: Häufigkeitsverteilung der Wirkstoffanzahl (Dauermedikation) pro Patient

4.2.4 Wirkstoffe der Bedarfsmedikation

Insgesamt waren im Kollektiv 646 verschiedene Wirkstoffe in der Bedarfsmedikation festgehalten. Am häufigsten handelte es sich um Melperon (n=73, 11,3%), Pipamperon (n=68, 10,5%), Lorazepam (n=56, 8,7%) und Quetiapin (n=37, 5,7%). (Abbildung 29)

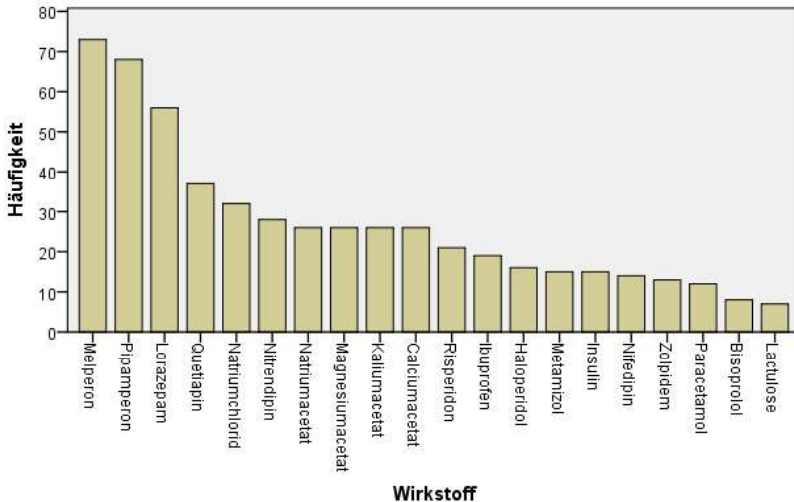


Abbildung 29: Die häufigsten Wirkstoffe im Bedarf

Die folgende Tabelle zeigt die verordneten Bedarfswirkstoffe in ihrer Häufigkeit:

Wirkstoff	Anzahl
Melperon	73
Pipamperon	68
Lorazepam	56
Quetiapin	37
Natriumchlorid	32
Nitrendipin	28
Magnesiumacetat	26
Natriumacetat	26
Kaliumacetat	26
Calciumacetat	26
Risperidon	21
Ibuprofen	19

Wirkstoff	Anzahl
Haloperidol	16
Insulin	15
Metamizol	15
Nifedipin	14
Zolpidem	13
Paracetamol	12
Bisoprolol	8
Lactulose	7
Kaliumchlorid	7
Promethazin	6
Diclofenac	6
Natriumhydrogencarbonat	6

Wirkstoff	Anzahl
Olanzapin	6
Macrogol	6
Doxepin	5
Metoclopramid	5
Loperamid	5
Diazepam	3
Biperiden	3
Zopiclon	3
Saccharomyces cerevisiae (Trockenhefe aus Saccharo- myces cerevisiae)	2
Fenoterol	2
Glyceroltrinitrat	2
Propranolol	2
Tilidin	2
Glucose	2
Magnesiumhydrogenaspartat	2
Magnesiumcitrat	2
Naloxon	2
Betahistin	1
Acetylsalicylsäure	1
Dexpanthenol	1
Ambroxol	1
Clozapin	1
Clavulansäure	1

Wirkstoff	Anzahl
Cetylpyridiniumchlorid	1
Amoxicillin	1
Benserazid	1
Salbutamol	1
Benzocain	1
Amlodipin	1
Chlorprothixen	1
Ipratropium	1
Morphin	1
Mirtazapin	1
Natriumdocusat	1
Magnesiumhydrogengluta- mat	1
Natriumpicosulfat	1
Formoterol	1
Acetylcystein	1
Dimenhydrinat	1
Insulin lispro	1
Ramipril	1
Glycerol	1
Levodopa	1
Etoricoxib	1
Enalapril	1
Prednisolon	1

Tabelle 12: Häufigkeit der verschiedenen Wirkstoffe in der Bedarfsmedikation

Von 187 Patienten hatten 97,9% (n=183) mindestens eine bis maximal 16 Bedarfsverschreibungen. Von 183 Patienten waren 113 (61,7%) weiblich und 70 (38,3%) männlich. Durchschnittlich fanden sich $3,5 \pm 2,7$ Bedarfswirkstoffe pro Patient, im Median 3,0. Im Vergleich zu Männern waren bei Frauen die Spannweite und der Median größer. (Tabelle 13)

Bedarfsmedikation	Gesamt (n= 183)	Weiblich (n= 113)	Männlich (n=70)
Median	3,0	3,0	2,0
Mittelwert	3,5	3,65	3,34
Min-Max	1-16	1-16	1-12
SD	2,7	2,6	2,7

Tabelle 13: Bedarfswirkstoffe pro Patient

10,9% (n=143) der 183 (=100%) Patienten mit mind. einem Bedarfswirkstoff nahmen unter 5 verschiedene Bedarfswirkstoffe, 21,7% (n=40) bekamen mehr als 4 verschiedene Bedarfswirkstoffe verordnet. (Abbildung 30) Die Mehrheit der Patienten, 143 von 183 bekam somit bis einschließlich 4 verschiedene Wirkstoffe in ihrer Bedarfsmedikation. 81,4% (n=57) der 70 Männer und 76,1% (n=86) der 113 Frauen hatten 4 oder weniger Bedarfswirkstoffe verschrieben. Gesamt ließen sich bei 40 von 183 Patienten mehr als 4 verschiedene Bedarfswirkstoffe finden, davon waren 13 Patienten (= 18,6% der 70 Männer) männlich, und 27 (= 23,9% der 113 Frauen) weiblich. (Abbildung 31)

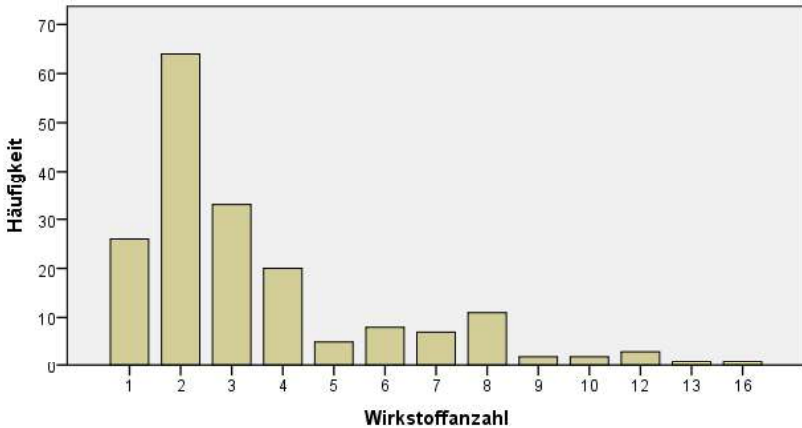


Abbildung 30: Häufigkeitsverteilung der Wirkstoffanzahl (Bedarf) pro Patient

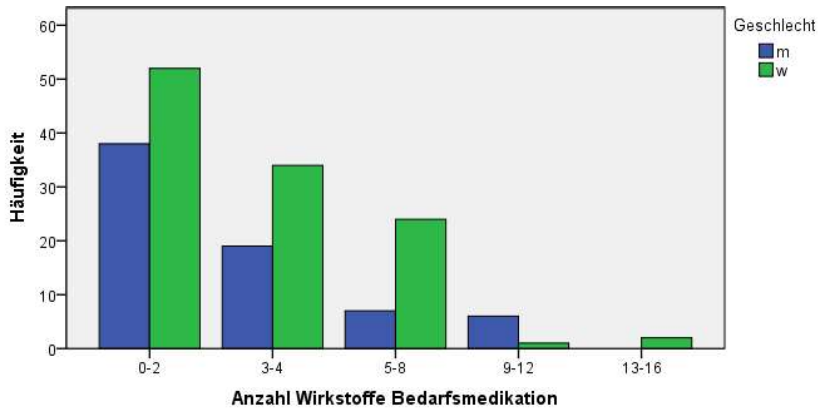


Abbildung 31: Häufigkeitsverteilung der Bedarfswirkstoffanzahl nach Geschlecht

Das durchschnittliche Alter der 183 Patienten mit Bedarfsmedikation betrug $77,7 \pm 6,7$ Jahre, im Median 77,0 Jahre, die Varianz reichte von 64 bis 93 Jahre. (Abbildung 32)

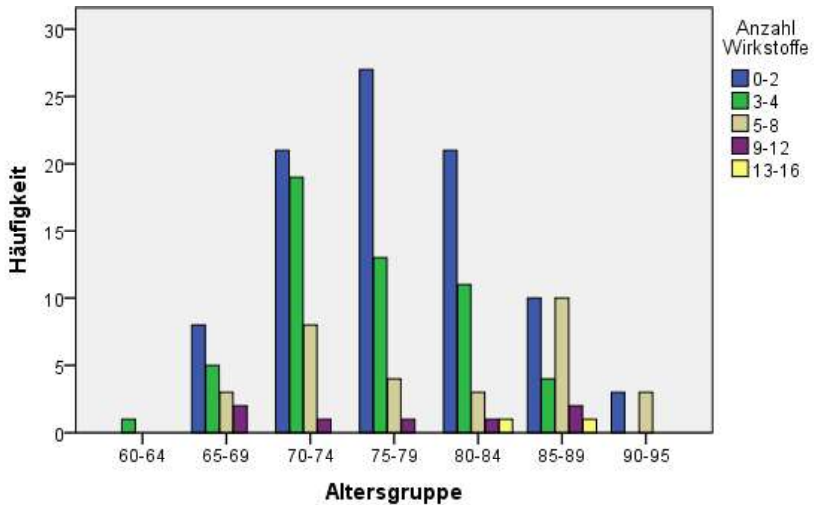


Abbildung 32: Häufigkeitsverteilung der Bedarfswirkstoffanzahl nach Altersgruppen

4.3 Prävalenz PIM

91,4% aller 187 Patienten erhielten insgesamt eine potentiell inadäquate Medikation entweder aufgrund mindestens eines ungeeigneten Wirkstoffes, einer Überdosierung oder einer klinisch relevanten Wirkstoffinteraktion nach PSiACOnline.

25,7% (n=48) von 187 Patienten hatten mindestens eine Überdosierung und mindestens eine klinisch relevante Wechselwirkung. 8,6% (n= 16) aller Patienten wiesen mindestens eine Überdosierung und mindestens einen potentiell inadäquaten Wirkstoff auf. 31,0% (n=58) aller Patienten hatten mindestens einen potentiell inadäquaten Wirkstoff und mindestens eine klinisch relevante Wechselwirkung verschrieben. 8,0% (n=15) aller Patienten hatten sowohl mindestens eine Überdosierung, eine Wechselwirkung und einen PIW verordnet.

4.3.1 PIM aufgrund des Wirkstoffs (=PIW)

Im Folgenden wurden die Medikationen an Hand der PRISCUS-Liste auf nach im Alter ungeeigneten Wirkstoffen untersucht. Wie in Tabelle 14 dargestellt, fanden sich 90 ungeeignete Wirkstoffe in der Gesamtmedikation, verteilt auf Dauer- und Bedarfsverordnungen.

	Gesamt	Dauer	Depot	Bedarf
Anzahl der ungeeigneten Wirkstoffe	90	65	0	25

Tabelle 14: Anzahl von ungeeigneten Wirkstoffen (PIW) in der jeweiligen Medikation (Mehrfacheinnahme eines Wirkstoffes möglich)

4.3.1.1 PIW der Gesamtmedikation

Ein Patient konnte mehrmals denselben ungeeigneten Wirkstoff auf seiner Einnahme Liste stehen haben, dieser wurde dann gemäß der Häufigkeit mehrmals gewertet. Insgesamt fanden sich 90 (100%) ungeeignete Verordnungen bezüglich des Wirkstoffes, mehrheitlich aus der Gruppe der Antidepressiva (n=49, 54,4%), Antihypertensiva/kardiovaskuläre Arzneimittel (n=16, 17,8%), sowie Sedativa/Hypnotika (n=13, 14,4%). (Abbildung 33)

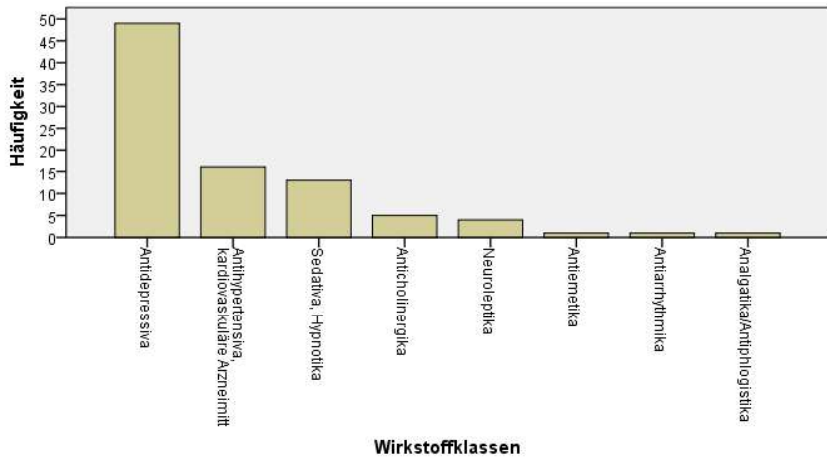


Abbildung 33: Häufigkeitsverteilung der Wirkstoffklassen der PIW (Gesamtmedikation)

Von 90 PIW waren 46,7% Doxepin Präparate, 15,6% Nifedipin (unretadiert) und 7,8% Diazepam. (Abbildung 34)

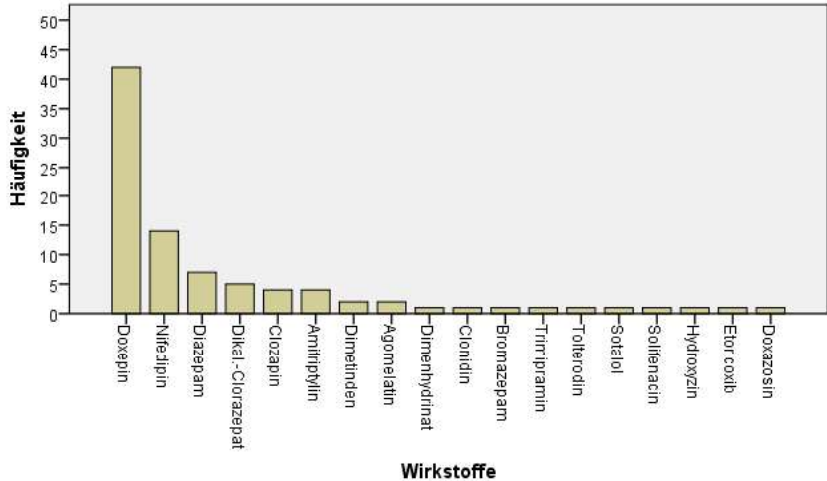


Abbildung 34: Die am häufigsten verschriebenen PIW (Gesamtmedikation)

34,2% (n=64) des untersuchten Kollektivs (n=187=100%) hatten einen potentiell inadäquaten Wirkstoff (PIW) in ihrer Gesamtmedikation, die Spannweite betrug 1 bis 5, durchschnittlich lagen $1,4 \pm 0,73$ unangemessene Wirkstoffe vor, im Median 1,0. 93,8% (n=60) der 64 Patienten wiesen 1-2 unangemessene Wirkstoffe auf. (Abbildung 35)

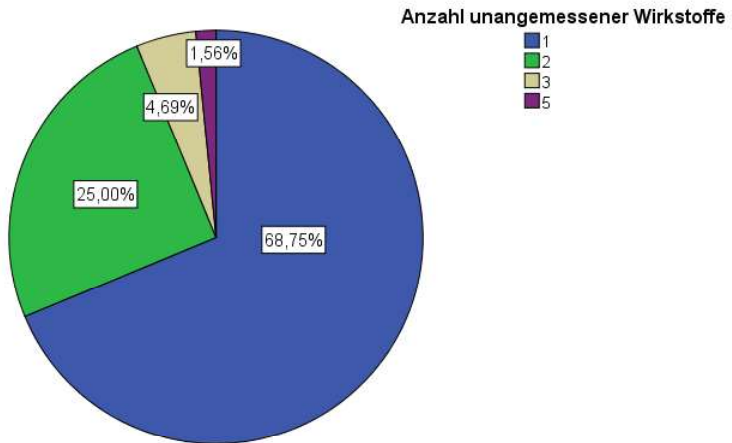


Abbildung 35: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der PIW pro Patient (n=64) (Gesamtmedikation)

Von den 64 Patienten, die ungeeignete Wirkstoffe in ihrer Verschreibung hatten, waren 41 (64%) weiblich und 23 (35,9%) männlich. Somit hatten 35,7% aller untersuchten Frauen (n=115=100%) und 31,9% aller untersuchten Männer (n=72=100%) einen solchen Wirkstoff in ihrer Medikamentenliste stehen. (Tabelle 15, Abbildung 36)

Patientenanzahl	Gesamt (n=64)	Weiblich (n=41)	Männlich (n=23)
PIW	90	55	35
Min-Max	1-5	1-3	1-5
Median	1,0	1,0	1,0
Mittelwert	1,4	1,3	1,5
SD	0,73	0,58	0,95

Tabelle 15: Anzahl an PIW pro Patient (Gesamtmedikation)

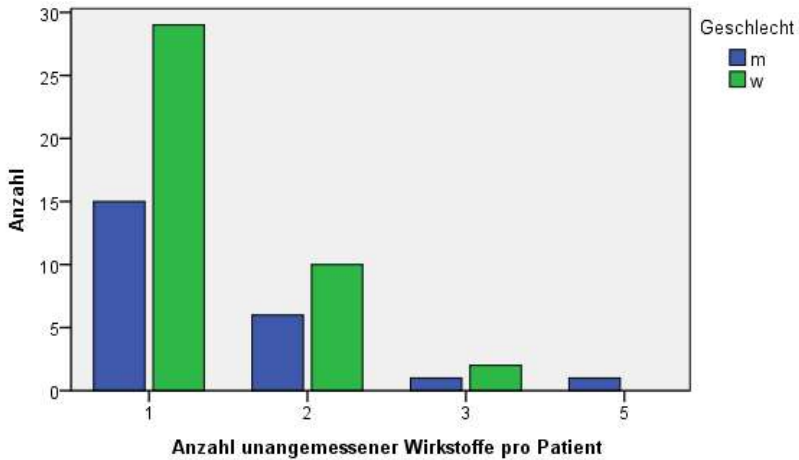


Abbildung 36: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der PIW (Gesamtmedikation) nach Geschlecht

Das Alter der Patienten mit einem unangebrachten Wirkstoff lag zwischen 65 und 89 Jahren, im Durchschnitt betrug es $76,7 \pm 6,4$ Jahre, im Median 75,0. Die Mehrheit der Patienten innerhalb der jeweiligen Altersgruppe hatte nur einen PIW in ihrer Verordnung (58,3%-90,9%), 9,1-30% hatten zwei PIW. (Abbildung 37)

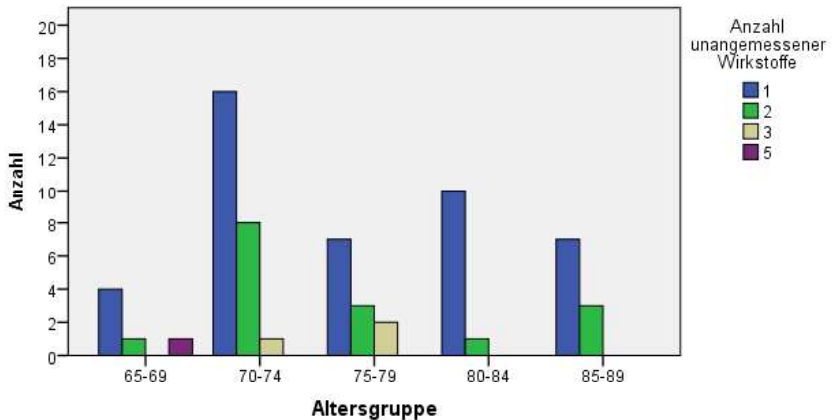


Abbildung 37: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der PIW pro Patient nach Altersgruppen (Gesamtmedikation)

4.3.1.2 PIW der Depotmedikation

Es erfolgte keine Verordnung von ungeeigneten Wirkstoffen innerhalb der Depotpräparate.

4.3.1.3 PIW der Bedarfsmedikation

In der Bedarfsmedikation fielen nach PRISCUS-Liste 25 (100%) unangebrachte Wirkstoffe auf, davon waren 14 Nifedipin (56%), 5 Doxepin (20%) und 3 Diazepam (12%). (Abbildung 38) Die Mehrheit der Wirkstoffe entstammte somit der Gruppe der Antihypertensiva/kardiovaskulären Medikamenten (n=14, 56%) und der Antidepressiva (n=5, 20%), sowie der Sedativa und Hypnotika (n=3, 12%). (Abbildung 39)

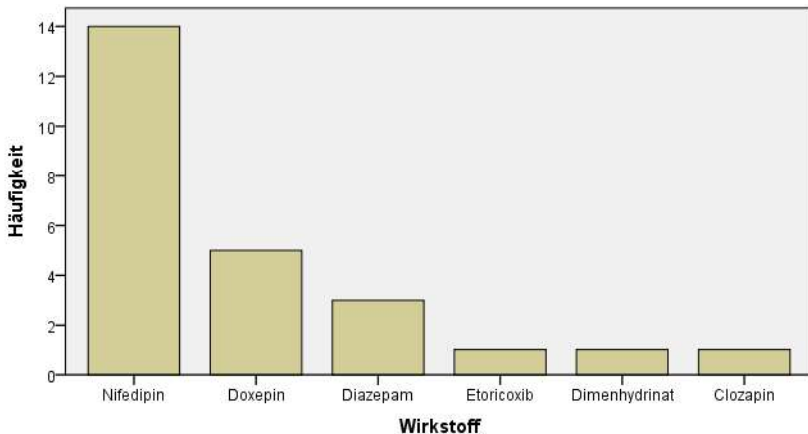


Abbildung 38: Häufigkeit der PIW im Bedarf

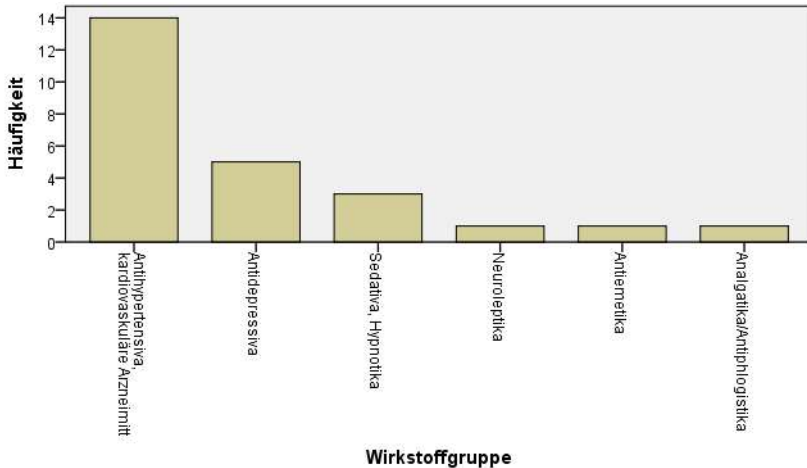


Abbildung 39: Häufigkeit der Wirkstoffklassen der PIW (Bedarfsmedikation)

24 Patienten (100%) hatten einen unangebrachten Wirkstoff in ihrem Bedarf, 7 (29,2%) davon waren männlich, 17 (70,8%) weiblich. Von 187 Patienten hatten somit 12,8 % (n=24) einen unangemessenen Wirkstoff im Bedarf. Von 115 Frauen waren es 14,8 % (n=17), von 72 Männern waren es 9,7% (n=7). Bei den Frauen war pro Patient ein Wirkstoff verschrieben, bei Männern hatten 6 Patienten einen Wirkstoff und ein Patient zwei Wirkstoffe verschrieben.

Das Alter lag gesamt zwischen 65 und 89 Jahren, das durchschnittliche Alter bei diesen Patienten betrug $76,7 \pm 6,7$ Jahre, der Median lautete 75,5, Spannweite und Median lagen bei Frauen höher als bei Männern. (Tabelle 16)

Patientenzahl	Gesamt (n=24)	Weiblich (n=17)	Männlich (n=7)
Mittelwert	76,7	77,8	74,0
Median	75,5	77,0	72,0
Min-Max	65-89	67-89	65-85
SD	6,7	6,3	7,3

Tabelle 16: Alter der Patienten mit PIW im Bedarf

4.3.1.4 PIW der Dauermedikation

In der Dauermedikation waren 65 ungeeignete Wirkstoffe verschrieben, in 37 Fällen handelte es sich um Doxepin (56,9%). (Abbildung 40)

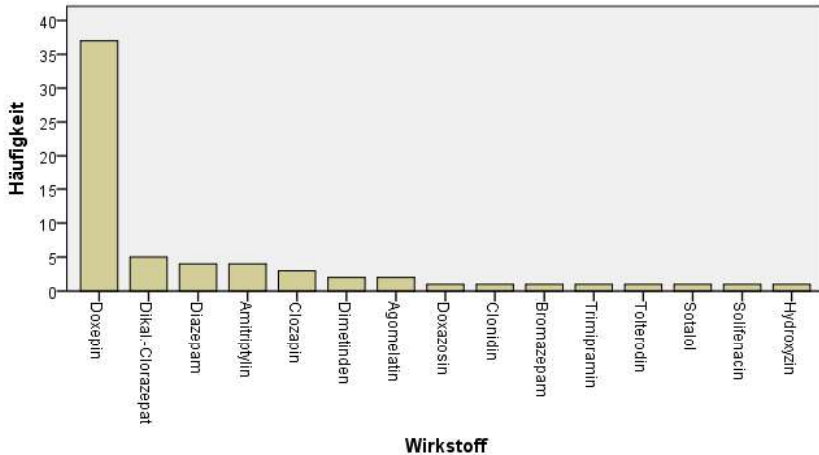


Abbildung 40: Häufigkeitsverteilung der PIW in der Dauermedikation

67,7% (n=44) der 65 Wirkstoffe gehörten der Gruppe der Antidepressiva an, 15,4% (n=10) der Sedativa/Hypnotika und 7,7% (n=5) der Anticholinergika. (Abbildung 41)

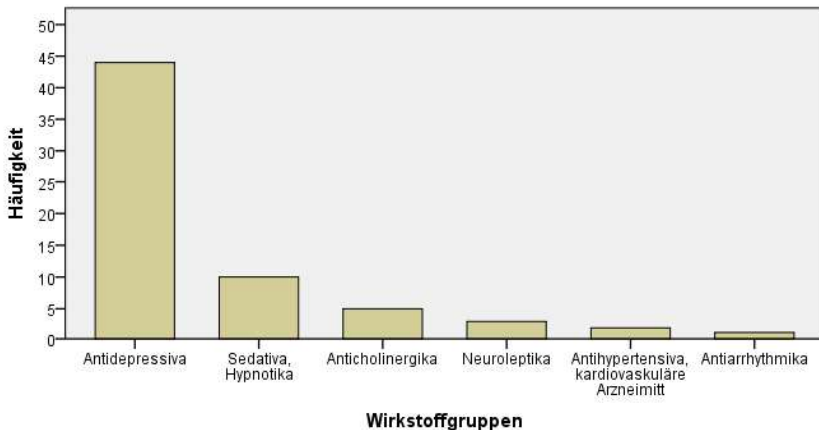


Abbildung 41: Häufigkeitsverteilung der Wirkstoffgruppen der PIW in der Dauermedikation

4.3.2 Serotonerges und anticholinerges Risiko

Durch Kombination zweier oder mehr Wirkstoffe mit serotonerger oder anticholinergem Potential kann es zu vermehrten Nebenwirkungen kommen. Im Folgenden sind diese mittels PSIAConline ermittelten Wirkstoffe dargestellt. Ein Patient konnte mehrmals denselben Wirkstoff verschrieben haben, dieser wurde einfach gewertet.

8,7% aller verschriebenen verschiedenen Wirkstoffe der Gesamtmedikation wurden als serotonerges Risiko eingestuft, 2,5% als anticholinerges Risiko.

	Anzahl verschiedener Wirkstoffe Gesamtmedikation	Wirkstoffe mit serotonerger Wirkung	Wirkstoffe mit anticholinergischer Wirkung
Wirkstoffanzahl	1983	173	49

Tabelle 17: Anzahl Wirkstoffe mit serotonerger und anticholinergischer Aktivität

4.3.2.1 Wirkstoffe mit serotonerger Aktivität

Es waren 173 Wirkstoffe verschrieben, die laut PSIAConline mit serotonerger Wirkung assoziiert waren. Am häufigsten handelte es sich in 37% der 173 Fälle um Quetiapin, in 13,9% um Doxepin und um 13,3% um Mirtazapin. (Abbildung 42)

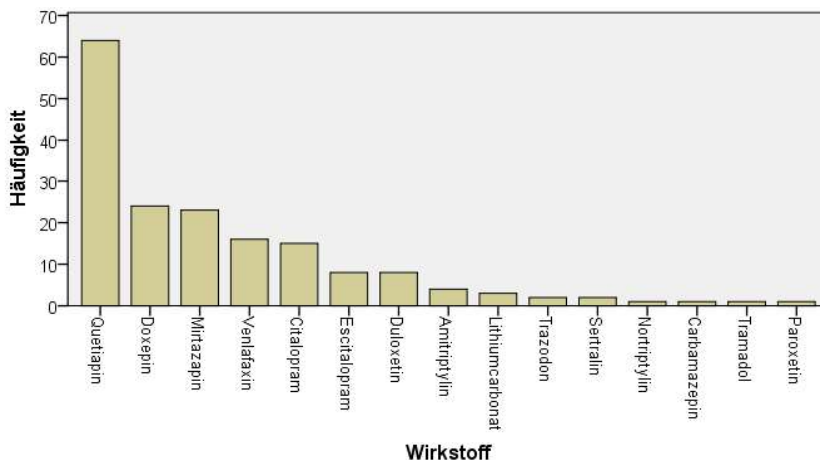


Abbildung 42: Häufigkeit der verordneten Wirkstoffe mit serotonerger Wirkung

63,6% (n=119) aller 187 Patienten hatten durchschnittlich $1,5 \pm 0,67$ solcher Wirkstoffe verschrieben. Von den 119 Patienten mit serotonergen Wirkstoffen bekam die Mehrheit einen (63%), 36,9% bekamen zwei oder mehr solcher Wirkstoffe. (Abbildung 43)

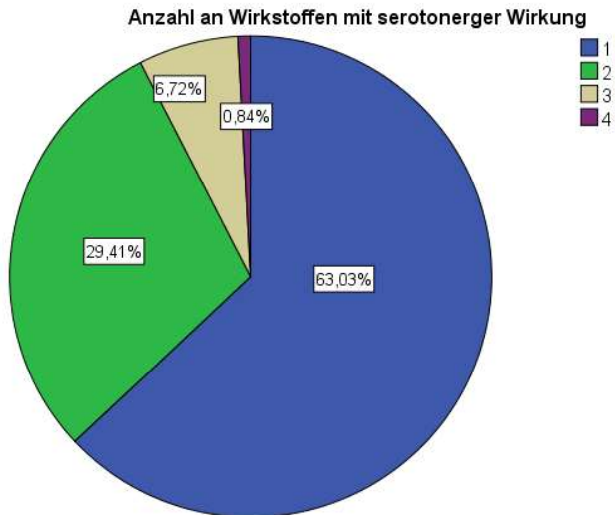


Abbildung 43: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Wirkstoffe mit serotonerger Wirkung pro Patient

63,5% (n=73) aller Frauen dieser Untersuchung (n=115=100%) hatten einen solchen Wirkstoff auf ihrer Verordnung stehen, Von diesen 73 Patientinnen wiesen 65,8% einen, 34,2% zwei oder mehr serotonerge Wirkstoffe auf. 63,9% (n=46) aller Männer dieser Untersuchung (n=72=100%) hatten mindestens einen serotonergen Wirkstoff verordnet. Von diesen 46 Patienten nahmen 41,3% zwei oder mehr dieser Wirkstoffe ein. (Abbildung 44)

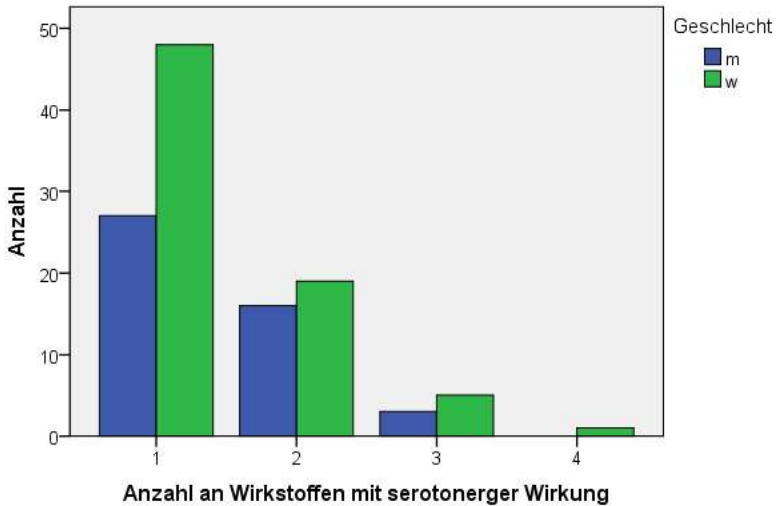


Abbildung 44: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Wirkstoffe mit serotonerger Wirkung pro Patient nach Geschlecht

Das Alter der 119 Patienten reichte von 64-91 Jahren, betrug im Mittel $76,6 \pm 6,6$ Jahre, im Median 76 Jahre. (Abbildung 45)

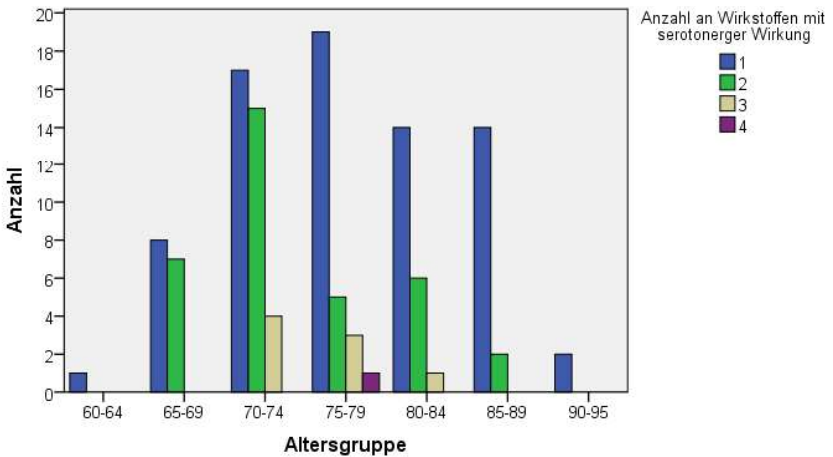


Abbildung 45: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Wirkstoffe mit serotonerger Wirkung pro Patient nach Alter

4.3.2.2 Wirkstoffe mit anticholinergischer Aktivität

Es waren 49 (100%) Wirkstoffe verschrieben, die laut PSIAConline mit anticholinergen Wirkungen assoziiert waren. Am häufigsten handelte es sich in 49% der Fälle um Doxepin und in 16,3% um Olanzapin. (Abbildung 46)

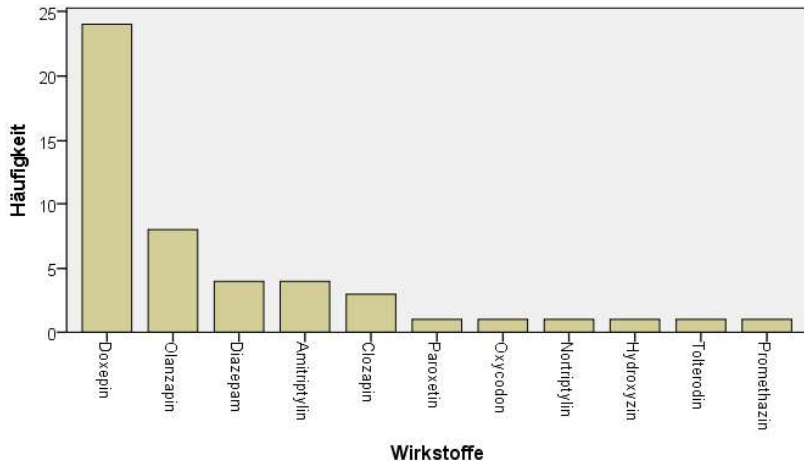


Abbildung 46: Häufigkeit der verordneten Wirkstoffe mit anticholinergischer Wirkung

22,5% (n=42) aller 187 Patienten hatten durchschnittlich $1,2 \pm 0,34$ solcher Wirkstoffe verschrieben. Von den 42 Patienten mit anticholinergen Wirkstoffen bekam die Mehrheit einen (83,3%), 16,7% bekamen zwei solcher Wirkstoffe. (Abbildung 47)

25,2% (n=29) aller Frauen dieser Untersuchung (n=115, 100%) hatten einen solchen Wirkstoff auf ihrer Verordnung stehen. 18,1% (n=13) aller Männer dieser Untersuchung (n=72, 100%) hatten mindestens einen anticholinergen Wirkstoff verordnet. Von diesen 13 Patienten nahmen 42,9% zwei dieser Wirkstoffe ein. (Abbildung 48)

Durchschnittlich waren die Patienten mit solchen Wirkstoffen $75,3 \pm 6,6$ Jahre alt, im Median 73 Jahre, die Varianz reichte von 65 bis 88 Jahre. (Abbildung 49)



Abbildung 47: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Wirkstoffe mit anticholinerger Wirkung pro Patient (n=42)

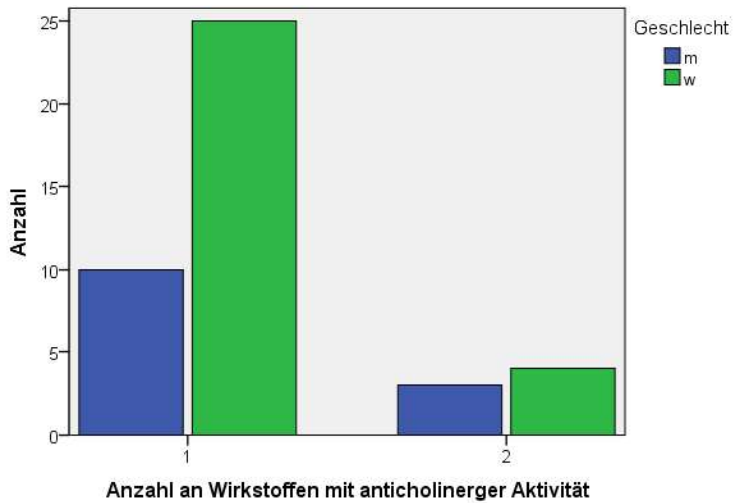


Abbildung 48: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Wirkstoffe mit anticholinerger Wirkung pro Patient nach Geschlecht

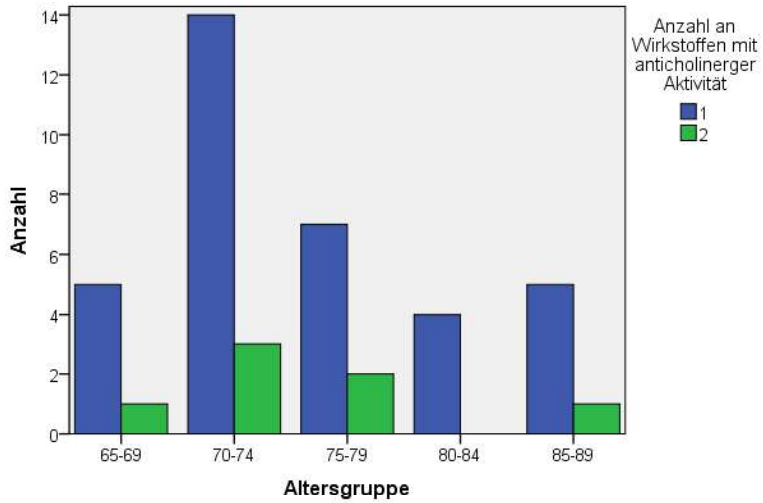


Abbildung 49: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Wirkstoffe mit anticholinergischer Wirkung pro Patient nach Alter

4.3.3 PIM aufgrund einer Arzneimittelinteraktion

Im Folgenden werden die im Patientenkollektiv gefundenen Arzneimittelinteraktionen beleuchtet, unterteilt in generelle Warnhinweise nach PSIAConline, den klinisch relevanten Interaktionen und ihrer klinischen Beurteilung.

4.3.3.1 Medikationsbewertung nach PSIAConline

Den Medikamenten wurden die einzelnen Wirkstoffe zugeordnet, im Anschluss wurden Wirkstoffpaare mittels PSIAConline auf Wechselwirkungen getestet. Gesamt erschienen 1089 Vermerke nach PSIAConline, jedoch wurden hier alle hinterlegten Einträge gezählt. Von den 1089 Risikohinweisen waren 15,5% (n=169) als „unkritische Kombination“ oder „Kombination ohne bekanntes Interaktionsrisiko“ vermerkt, 49,5% (n=539) hießen „Interaktion zu erwarten jedoch ohne klinische Evidenz“ und 28,8% (n=314) lauteten „kritisch für Risikopatienten“, 4,8% (n=52) waren mit „erhöhtes Risiko für UAW“ und 1,4% (n=15) mit „Risiko für eine schwerwiegende UAW“ tituiert. (Abbildung 50). Insgesamt handelt es sich zwar bei den PSIAConline Hinweisen um eine Einteilung nach klinischer Relevanz, jedoch um keine Wertung. So können zwar die Hinweise „unkritische Kombination“ und „Kombination ohne bekanntes Interaktionsrisiko“ als „Kombination ohne Wechselwirkung“ zusammengefasst werden, jedoch erfolgt bei den restlichen Hinweisen keine Hierarchie bezüglich der Schwere der klinischen Auswirkungen.

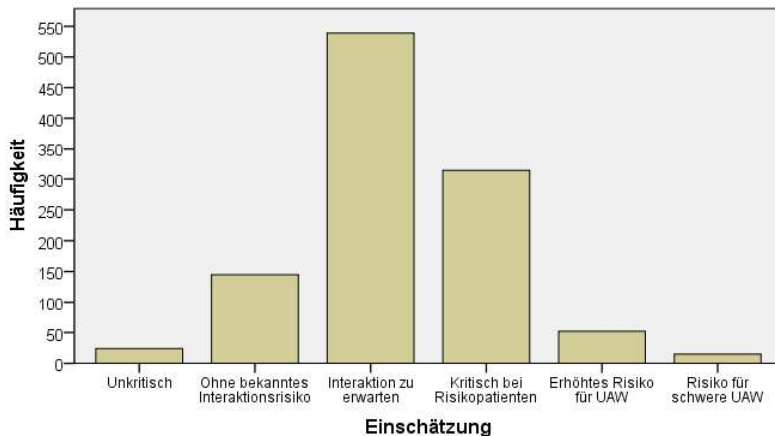


Abbildung 50: Häufigkeit der Interaktionsrisikohinweise in der Medikation nach PSIAConline

Bei 92% (n=172) aller 187 Patienten meldete PSIAC 1-29 Interaktionen. 60,5% (n=104) dieser 172 Patienten, bei denen PSIAC vor Interaktionen warnte, waren weiblich und 39,5% (68) männlich. Durchschnittlich wies jeder der 172 Patienten $6,3 \pm 5,1$ Interaktionshinweise auf, im Median 5,0. 55,2% (n=95) hatten 5 oder weniger, 21% (n=36) mehr als 10 Wechselwirkungen. (Abbildung 51) Das Alter der 172 Patienten reichte von 64-93 Jahre, im Mittelwert betrug es $77,6 \pm 6,8$ Jahre und im Median 77 Jahre. (Abbildung 52)

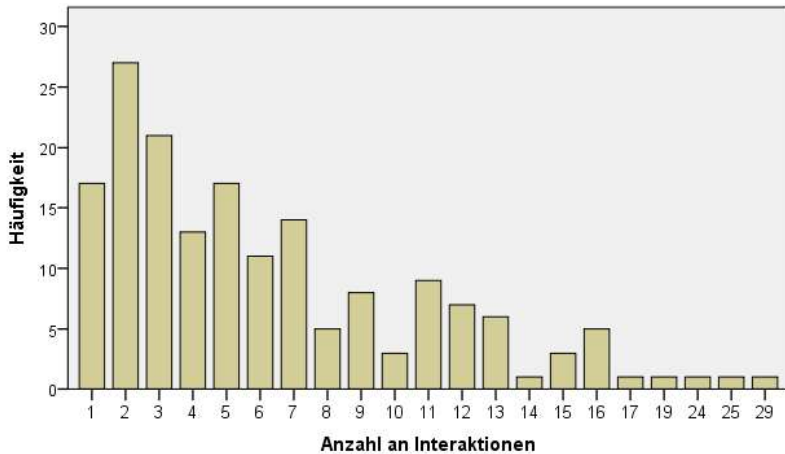


Abbildung 51: Häufigkeit der Anzahl der Interaktionshinweise pro Patient

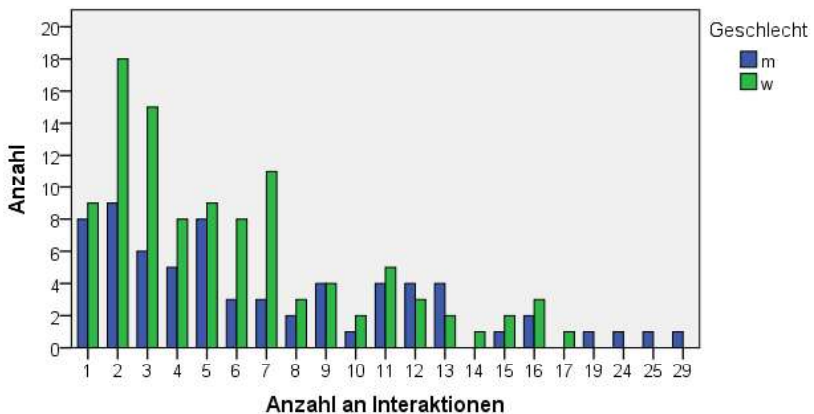


Abbildung 52: Häufigkeit der Anzahl der Interaktionen pro Patient nach Geschlecht

4.3.3.2 Klinisch irrelevante Interaktionen

Von gesamt 1089 Interaktionshinweisen gab es 169 (15,5%) irrelevante Interaktionen. Von diesen 169 handelte es sich am häufigsten um die Wirkstoffpaare Melperon-Pantoprazol (n=27), Acetylsalicylsäure-Simvastatin (n=19), Haloperidol-Melperon (n=10), Quetiapin-Venlafaxin (n=9) und Pantoprazol-Venlafaxin (n=7). (Tabelle 18)

Folgende Tabelle zeigt die häufigsten Wirkstoffpaare der klinisch irrelevanten Interaktionen:

Anzahl	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2
27	Melperon	Pantoprazol
19	Acetylsalicylsäure	Simvastatin
10	Haloperidol	Melperon
9	Quetiapin	Venlafaxin
7	Pantoprazol	Venlafaxin
6	Insulin	Lorazepam
6	Levodopa	Benserazid
5	Lorazepam	Metoprolol
5	Mirtazapin	Phenprocoumon
5	Pantoprazol	Duloxetin
5	Haloperidol	Pantoprazol
4	Metformin	Risperidon
4	Bisoprolol	Duloxetin
4	Mirtazapin	Risperidon
3	Escitalopram	Metoprolol
3	Pregabalin	Quetiapin
3	Haloperidol	Mirtazapin
2	Zolpidem	Haloperidol
2	Clopidogrel	Pantoprazol
2	Citalopram	Metoprolol
2	Lamotrigin	Olanzapin
2	Mirtazapin	Diclofenac
2	Acetylsalicylsäure	Clozapin
2	Diazepam	Pantoprazol
1	Entacapon	Phenprocoumon
1	Clozapin	Phenprocoumon

Anzahl	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2
1	Clozapin	Pantoprazol
1	Ciprofloxacin	Lorazepam
1	Carbamazepin	Pantoprazol
1	Bupropion (Amfebutamon)	Ramipril
1	Bupropion (Amfebutamon)	Lamotrigin
1	Bupropion (Amfebutamon)	Escitalopram
1	Bisoprolol	Agomelatin
1	Benperidol	Biperiden
1	Amlodipin	Carbamazepin
1	Ciprofloxacin	Venlafaxin
1	Mirtazapin	Duloxetin
1	Venlafaxin	Diazepam
1	Tilidin	Venlafaxin
1	Simvastatin	Clozapin
1	Risperidon	Valproinsäure
1	Phenprocoumon	Agomelatin
1	Paroxetin	Quetiapin
1	Lamotrigin	Levetiracetam
1	Mirtazapin	Moxonidin
1	Escitalopram	Risperidon
1	Mirtazapin	Anastrozol
1	Metformin	Olanzapin
1	Melperon	Carbamazepin

Anzahl	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2
1	Lorazepam	Paroxetin
1	Levodopa	Ropinirol
1	Levetiracetam	Primidon

Anzahl	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2
1	Haloperidol	Valproinsäure
1	Mirtazapin	Rivaroxaban

Tabelle 18: Die häufigsten Wirkstoffpaare der irrelevanten Interaktionen

4.3.3.3 Klinisch relevante Interaktionen

Im Folgenden wurden nur noch PSIAConline Interaktionen gewertet, die mit möglichen klinischen Folgen in Zusammenhang gebracht werden könnten. Somit wurden nur noch Wechselwirkungen in die Auswertung einbezogen, deren Wertung „Interaktion möglich, jedoch ohne klinische Evidenz“, „Kombination kritisch bei Risikopatienten“, „erhöhtes Risiko für eine UAW“ und „Risiko für eine schwere UAW“ lautete. Von gesamt 1089, gab es 920 (84,5%) relevante Interaktionshinweise. Davon lauteten 58,6% (n=539) „Interaktion zu erwarten“, 34,1% (n=314) „kritisch bei Risikopatienten“, 5,7% (n=852) „erhöhtes Risiko für UAW“ und 1,6% (n=15) „Risiko für schwere UAW“. (Abbildung 53)

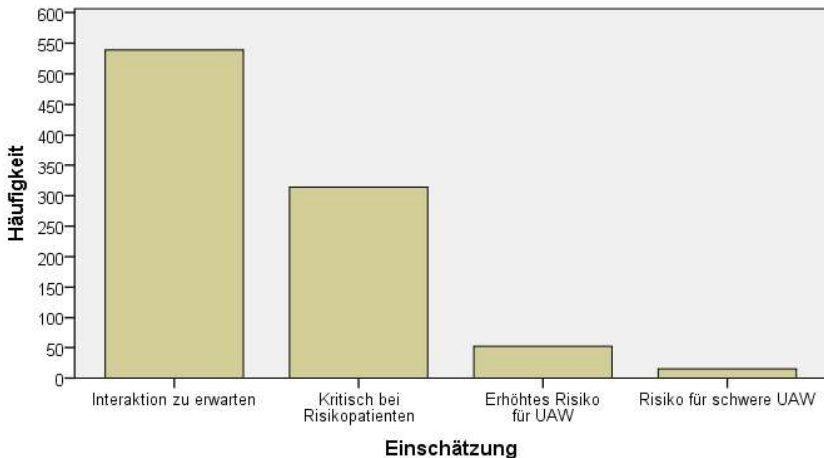


Abbildung 53: Häufigkeitsverteilung der Einschätzung der klinisch relevanten Interaktionen aus PSIAConline

Die Mehrheit (82,1%) der 920 klinisch relevanten Interaktionen beruhte auf pharmakodynamische Effekte, nur 8,2% waren auf pharmakokinetische Effekte zurückzuführen, bei 5,3% war der Mechanismus unbekannt und bei 3,9% der klinisch relevanten Interaktionen kamen sowohl pharmakokinetische als auch -dynamische Einflüsse zu wirken. (Abbildung 54, 55; Tabelle 18)

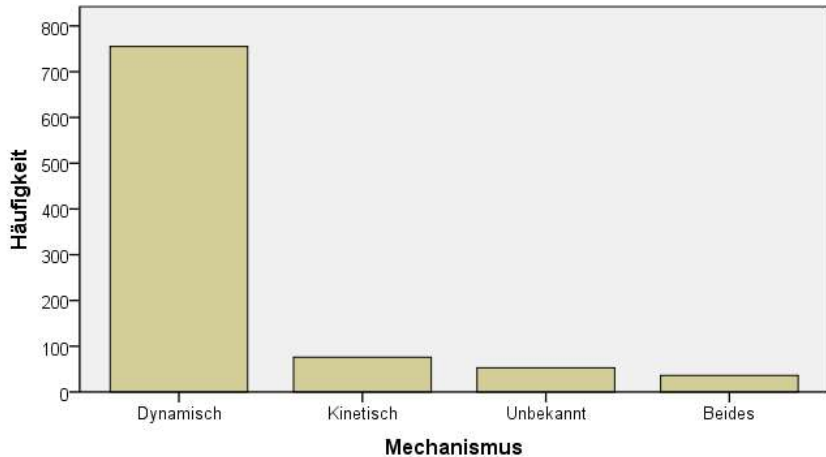


Abbildung 54: Häufigkeitsverteilung des der klinisch relevanten Interaktion zugrunde liegenden pharmakologischen Mechanismus

Einteilung nach PSAC	Dynamische WW	Kinetische WW	Beides	Unbekannt
Interaktion zu erwarten (n= 539, 100%)	89,6%	4,1%	4,1%	2,2%
Kritisch bei Risikopatienten (n= 314, 100%)	74,8%	11,8%	1,6%	11,8%
Erhöhtes Risiko für UAW (n= 52, 100%)	59,6%	26,9%	7,7%	5,8%
Risiko für schwere UAW (n= 15, 100%)	40%	20%	33,3%	6,7%

Tabelle 19: Darstellung des Anteils von pharmakodynamischen und -kinetischen klinisch relevanten Interaktionen, sowie der Kombination aus beiden, gegliedert nach PSACOnline Einschätzungen

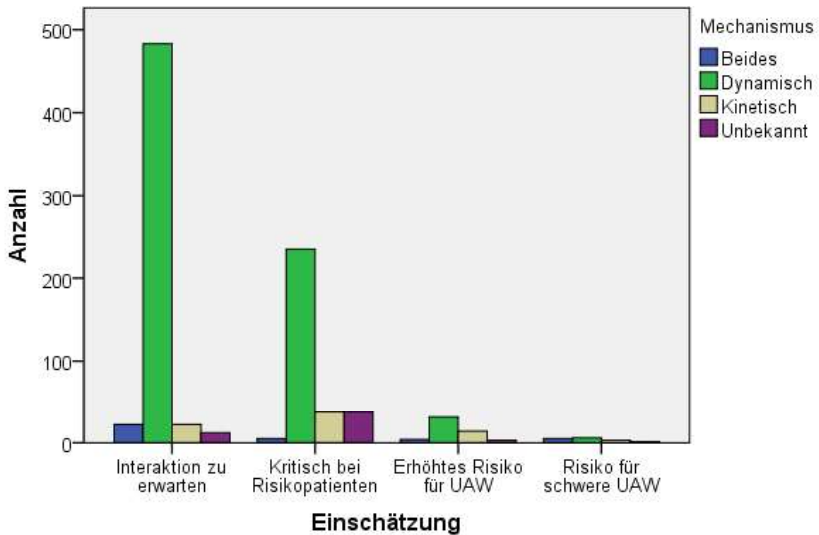


Abbildung 55: Häufigkeitsverteilung des Wirkstoffmechanismus hinsichtlich der PSIAConline Einschätzung (klinisch relevante Interaktionen)

Von den 920 klinisch relevanten Interaktionen waren die häufigsten Wirkstoffpaare Lorazepam-Quetiapin (n=30), Pipamperon-Risperidon (n=27), Melperon-Quetiapin (n=24), Lorazepam-Melperon (n=20) und Bisoprolol-Quetiapin (n=20). (Tabelle 18)

Folgende Tabelle zeigt die häufigsten Wirkstoffpaare der klinisch relevanten Interaktionen:

Anzahl	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2
30	Lorazepam	Quetiapin
27	Pipamperon	Risperidon
24	Melperon	Quetiapin
20	Lorazepam	Melperon
20	Bisoprolol	Quetiapin
17	Quetiapin	Risperidon
16	Pipamperon	Quetiapin
15	Melperon	Risperidon
15	Quetiapin	Ramipril
15	Nitrendipin	Quetiapin
12	Hydrochlorothiazid	Quetiapin

Anzahl	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2
12	Metamizol	Quetiapin
12	Bisoprolol	Risperidon
11	Amlodipin	Quetiapin
11	Ramipril	Risperidon
11	Acetylsalicylsäure	Haloperidol
11	Bisoprolol	Doxepin
11	Risperidon	Torasemid
10	Melperon	Metamizol
10	Quetiapin	Torasemid
10	Metoprolol	Quetiapin
10	Haloperidol	Quetiapin

Anzahl	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2
10	Zolpidem	Quetiapin
9	Melperon	Ibuprofen
9	Risperidon	Lorazepam
9	Citalopram	Quetiapin
9	Melperon	Venlafaxin
9	Hydrochlorothiazid	Risperidon
9	Haloperidol	Lorazepam
8	Mirtazapin	Quetiapin
8	Pantoprazol	Mirtazapin
8	Haloperidol	Pipamperon
8	Doxepin	Melperon
8	Melperon	Metoprolol
7	Bisoprolol	Venlafaxin
7	Zolpidem	Melperon
7	Citalopram	Pantoprazol
7	Levodopa	Quetiapin
7	Acetylsalicylsäure	Metoprolol
6	Quetiapin	Tilidin
6	Citalopram	Mirtazapin
6	Risperidon	Nitrendipin
6	Haloperidol	Torasemid
6	Furosemid	Quetiapin
5	Pipamperon	Citalopram
5	Citalopram	Melperon
5	Enalapril	Risperidon
5	Candesartan	Quetiapin
5	Simvastatin	Amlodipin
5	Melperon	Zopiclon
5	Acetylsalicylsäure	Ibuprofen
5	Haloperidol	Hydrochlorothiazid
5	Acetylsalicylsäure	Citalopram
5	Levodopa	Melperon
5	Amlodipin	Haloperidol
5	Metoprolol	Risperidon
5	Melperon	Diclofenac
4	Escitalopram	Quetiapin

Anzahl	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2
4	Enoxaparin	Haloperidol
4	Enalapril	Haloperidol
4	Enalapril	Quetiapin
4	Nitrendipin	Haloperidol
4	Mirtazapin	Venlafaxin
4	Metoprolol	Venlafaxin
4	Lorazepam	Olanzapin
4	Haloperidol	Ramipril
4	Haloperidol	Risperidon
4	Melperon	Olanzapin
4	Hydrochlorothiazid	Venlafaxin
4	Furosemid	Risperidon
4	Bisoprolol	Haloperidol
4	Amlodipin	Risperidon
4	Zolpidem	Risperidon
4	Amlodipin	Doxepin
4	Risperidon	Simvastatin
4	Acetylsalicylsäure	Venlafaxin
3	Citalopram	Pregabalin
3	Doxepin	Olanzapin
3	Melperon	Diazepam
3	Metformin	Venlafaxin
3	Acetylsalicylsäure	Chlorprothixen
3	Citalopram	Phenprocoumon
3	Melperon	Tilidin
3	Quetiapin	Valsartan
3	Quetiapin	Olanzapin
3	Metamizol	Valproinsäure
3	Entacapon	Levodopa
3	Zolpidem	Pipamperon
3	Acetylsalicylsäure	Duloxetin
3	Acetylsalicylsäure	Escitalopram
3	Diazepam	Quetiapin
3	Nitrendipin	Venlafaxin
3	Valproinsäure	Lorazepam

Anzahl	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2
2	Enoxaparin	Escitalopram
2	Citalopram	Doxepin
2	Quetiapin	Valproinsäure
2	Citalopram	Enoxaparin
2	Doxepin	Promethazin
2	Tilidin	Pregabalin
2	Lorazepam	Moxonidin
2	Lorazepam	Chlorprothixen
2	Quetiapin	Xipamid
2	Ramipril	Venlafaxin
2	Amlodipin	Metoprolol
2	Clozapin	Levodopa
2	Escitalopram	Mirtazapin
2	Lisinopril	Risperidon
2	Risperidon	Valsartan
2	Risperidon	Nifedipin
2	Amlodipin	Chlorprothixen
2	Clozapin	Entacapon
2	Haloperidol	Biperiden
2	Acetylsalicylsäure	Esomeprazol
2	Lamotrigin	Quetiapin
2	Ibuprofen	Escitalopram
2	Ibuprofen	Duloxetin
2	Ibuprofen	Citalopram
2	Diazepam	Haloperidol
2	Amitriptylin	Risperidon
2	Haloperidol	Valsartan
2	Venlafaxin	Rivaroxaban
2	Propranolol	Risperidon
2	Nifedipin	Venlafaxin
2	Amlodipin	Venlafaxin
2	Promethazin	Haloperidol
2	Propranolol	Quetiapin
2	Metoprolol	Phenprocoumon
2	Metoclopramid	Melperon
2	Pregabalin	Lorazepam
2	Bisoprolol	Clozapin
2	Chlorprothixen	Haloperidol

Anzahl	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2
2	Olanzapin	Diazepam
2	Quetiapin	Nifedipin
2	Pipamperon	Lithiumcarbonat
2	Oxazepam	Melperon
2	Pipamperon	Melperon
2	Oxazepam	Risperidon
2	Ciprofloxacin	Quetiapin
2	Pipamperon	Olanzapin
1	Carbamazepin	Hydrochlorothiazid
1	Clozapin	Mesalazin
1	Acetylsalicylsäure	Valproinsäure
1	Clozapin	Torasemid
1	Clozapin	Xipamid
1	Captopril	Quetiapin
1	Diazepam	Diclofenac
1	Bromazepam	Risperidon
1	Bupropion (Amfebutamon)	Citalopram
1	Bupropion (Amfebutamon)	Mirtazapin
1	Acetylsalicylsäure	Sertralin
1	Clozapin	Insulin
1	Doxepin	Glyceroltrinitrat
1	Amitriptylin	Quetiapin
1	Diclofenac	Clozapin
1	Diclofenac	Duloxetin
1	Calciumcarbonat	Haloperidol
1	Dikal.-Clorazepat	Propranolol
1	Bupropion (Amfebutamon)	Quetiapin
1	Doxepin	Haloperidol

Anzahl	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2
1	Chlorprothixen	Hydrochlorothiazid
1	Citalopram	Clopidogrel
1	Citalopram	Alfuzosin
1	Aripiprazol	Chlorprothixen
1	Chlorprothixen	Torasemid
1	Bisoprolol	Perazin
1	Aripiprazol	Haloperidol
1	Carbamazepin	Primidon
1	Citalopram	Haloperidol
1	Chlorprothixen	Quetiapin
1	Benperidol	Candesartan
1	Benperidol	Chlorprothixen
1	Benperidol	Clozapin
1	Allopurinol	Clozapin
1	Chlorprothixen	Mirtazapin
1	Carbamazepin	Lamotrigin
1	Citalopram	Risperidon
1	Chlorprothixen	Clozapin
1	Clonidin	Haloperidol
1	Chlorprothixen	Biperiden
1	Benperidol	Lorazepam
1	Benperidol	Torasemid
1	Biperiden	Clozapin
1	Clopidogrel	Haloperidol
1	Amitriptylin	Phenprocoumon
1	Citalopram	Fentanyl
1	Clozapin	Enoxaparin
1	Carbamazepin	Levetiracetam
1	Benperidol	Hydroxyzin
1	Phenprocoumon	Venlafaxin
1	Nortriptylin	Melperon
1	Quetiapin	Clozapin
1	Quetiapin	Brimonidin
1	Quetiapin	Agomelatin
1	Propranolol	Venlafaxin
1	Promethazin	Melperon
1	Primidon	Valproinsäure

Anzahl	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2
1	Primidon	Quetiapin
1	Quetiapin	Ropinirol
1	Pipamperon	Sertralin
1	Quetiapin	Spirolacton
1	Phenprocoumon	Valproinsäure
1	Phenprocoumon	Duloxetin
1	Perazin	Lorazepam
1	Paracetamol	Clozapin
1	Pantoprazol	Escitalopram
1	Oxycodon	Quetiapin
1	Olmesartan	Lithiumcarbonat
1	Olanzapin	Zolpidem
1	Levodopa	Olanzapin
1	Piretanid	Risperidon
1	Simvastatin	Verapamil
1	Zopiclon	Haloperidol
1	Venlafaxin	Zolpidem
1	Venlafaxin	Metoclopramid
1	Valsartan	Venlafaxin
1	Valproinsäure	Diclofenac
1	Tramadol	Mirtazapin
1	Tramadol	Melperon
1	Tramadol	Duloxetin
1	Quetiapin	Duloxetin
1	Spirolacton	Risperidon
1	Nitrendipin	Chlorprothixen
1	Sertralin	Valproinsäure
1	Ropinirol	Melperon
1	Risperidon	Verapamil
1	Risperidon	Promethazin
1	Risperidon	Olanzapin
1	Risperidon	Lithiumcarbonat
1	Risperidon	Levodopa
1	Risperidon	Captopril
1	Quetiapin	Verapamil
1	Tolterodin	Duloxetin

Anzahl	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2
1	Haloperidol	Dimenhydrinat
1	Olanzapin	Clozapin
1	Lisinopril	Quetiapin
1	Lercanidipin	Risperidon
1	Lamotrigin	Primidon
1	Haloperidol	Tilidin
1	Haloperidol	Primidon
1	Haloperidol	Phenprocoumon
1	Haloperidol	Oxazepam
1	Lithiumcarbonat	Amitriptylin
1	Haloperidol	Levodopa
1	Lithiumcarbonat	Duloxetin
1	Haloperidol	Candesartan
1	Glimepirid	Venlafaxin
1	Furosemid	Venlafaxin
1	Furosemid	Haloperidol
1	Fentanyl	Quetiapin
1	Esomeprazol	Venlafaxin
1	Entacapon	Risperidon
1	Enalapril	Venlafaxin
1	Enalapril	Perazin
1	Haloperidol	Metoprolol
1	Melperon	Morphin

Anzahl	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2
1	Moxonidin	Risperidon
1	Moxonidin	Quetiapin
1	Morphin	Lorazepam
1	Mirtazapin	Perazin
1	Metoclopramid	Haloperidol
1	Metoclopramid	Diazepam
1	Metoclopramid	Chlorprothixen
1	Metamizol	Bupropion (Amfebutamon)
1	Zopiclon	Risperidon
1	Melperon	Perazin
1	Duloxetin	Dabigatran
1	Melperon	Flupirtin
1	Melperon	Dimenhydrinat
1	Melperon	Benperidol
1	Losartan	Quetiapin
1	Lorazepam	Omeprazol
1	Lorazepam	Clozapin
1	Lithiumcarbonat	Verapamil
1	Lithiumcarbonat	Trazodon
1	Lithiumcarbonat	Levothyroxin
1	Memantin	Risperidon

Tabelle 20: Die häufigsten Wirkstoffpaare der klinisch relevanten Interaktionen

166 Patienten der 187 Gesamtpatienten hatten zwischen einer und 26 klinisch relevanten Interaktionen, im Durchschnitt waren es $5,5 \pm 4,3$, im Median 4,5. 16,3% (n=27) der 166 Patienten wiesen nur eine relevante Interaktion auf, 12% (n=20) zwei, 12,7% (n=21) drei. Bei 83% fand PSIAOnline 1-4, bei 48% 5-8 relevante Interaktionen. Bei 88,6% (n=147) der 166 Patienten wies das Interaktionsprogramm auf bis zu 10 klinisch relevante Wechselwirkungen hin, bei 3,6% (n=6) auf 15 oder mehr. (Abbildung 56)

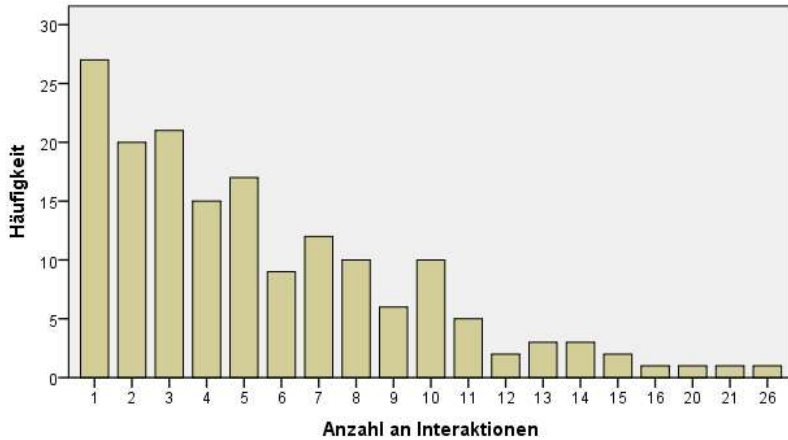


Abbildung 56: Häufigkeit der klinisch relevanten Interaktionen pro Patient

Ein Patient konnte sowohl pharmakodynamische, als auch –kinetische, sowie durch beide Faktoren bedingte oder unbekannte Wirkstoffinteraktionen aufweisen. 157 Patienten hatten im Mittel $4,8 \pm 3,7$ pharmakodynamische Interaktionen. 55 Patienten wiesen durchschnittlich $1,4 \pm 0,65$ pharmakokinetische Interaktionen auf. 32 Patienten wiesen Interaktionen die beiden Mechanismen zugrunde lagen auf, bei 39 Patienten waren die zugrundeliegenden Mechanismen der Wechselwirkung unbekannt. (Tabelle 21)

Mechanismus der WW	Dynamisch	Kinetisch	Beides	Unbekannt
Anzahl Patienten	157	55	32	39
Anzahl WW pro Pat. Min–Max	1–19	1–4	1–2	1–4
Anzahl WW pro Pat. Median	4,0	1,0	1,0	1,0
Anzahl WW pro Pat. Mittelwert	4,8	1,4	1,1	1,4
Anzahl WW pro Pat. SD	3,7	0,65	0,34	0,81

Tabelle 21: Häufigkeitsverteilung der Anzahl des Mechanismus einer klinisch relevanten Interaktion

62% der 166 Patienten waren weiblich (n=103) und 38% (n=63) männlich. Das Durchschnittsalter betrug $77,5 \pm 6,8$ Jahre, der Median 77,0 Jahre. Die meisten Frauen (n=85) und Männer (n=46) wiesen 1-8 Interaktionen auf. Die drei höchsten Interaktionszahlen pro Patient (mehr als 16 WW) waren jedoch bei männlichen Patienten zu finden. Sowohl Median, Mittelwert, als auch die Min-Max Differenz der Interaktionsanzahl war bei männlichen Patienten größer als bei weiblichen. (Tabelle 22, Abbildung 57)

Anzahl an WW/Pat.	Gesamt (n=166) 88,8% von 187	Weiblich (n=103) 89,6% von 115	Männlich (n=63) 87,5% von 72
Min-Max	1-26	1-16	1-26
Median	4,5	4,0	5,0
Mittelwert	5,5	5,0	6,4
SD	4,3	3,6	5,3

Tabelle 22: Anzahl klinisch relevanter Interaktionen pro Patient

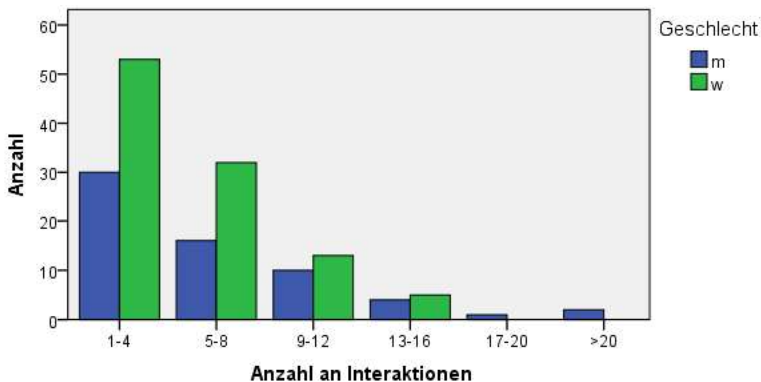


Abbildung 57: Häufigkeitsverteilung der klinisch relevanten Interaktionen nach Geschlecht

Die Altersgruppe 60-64 war aufgrund nur eines Patienten nicht aussagekräftig. Die 6 Patienten der höchsten Altersgruppe (90-95 Jahre) wiesen zwischen 1 und 12 verschiedene klinisch relevante Interaktionen auf. Es gab insgesamt zweimal mehr als 20 Interaktionen, beide waren in der Altersgruppe 70-74 Jahre zu finden, welche zugleich 29,5% der 166 Patienten enthielt. Die meisten Patienten aus jeder Altersgruppe zeigten zwischen 1-8 klinisch relevante Interaktionen. (Abbildung 58, Tabelle 23)

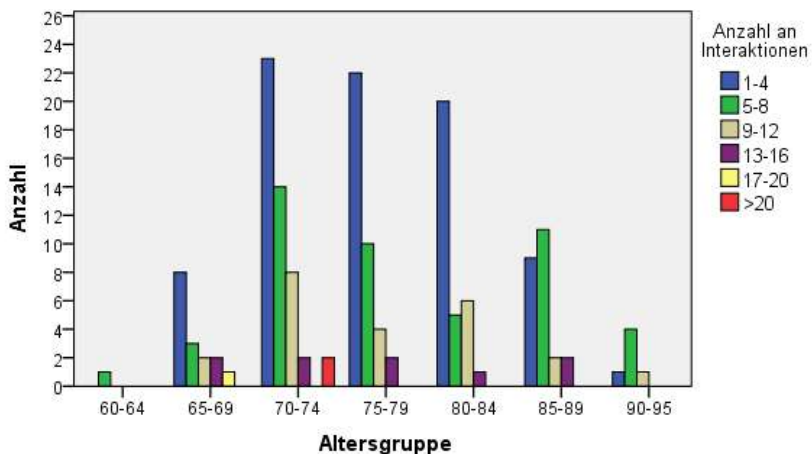


Abbildung 58: Häufigkeitsverteilung der klinisch relevanten Interaktionen nach Altersgruppen

Alter der Patienten	Gesamt (n= 166)	Weiblich (n= 103)	Männlich (n=63)
Min-Max	64–93	64–93	65–88
Median	77,0	77,0	76,0
Mittelwert	77,5	78,0	76,6
SD	6,8	7,2	5,9

Tabelle 23: Alter der Patienten mit klinisch relevanten Interaktionen

4.3.3.4 Potentiell klinisch eingetretene Interaktionen

Von den 920 klinisch relevanten Interaktionen ließen sich anhand der in der klinischen Akte der Patienten beschriebenen Symptome während des Medikamenteneinnahmezeitraumes 111 (12,1%) möglicherweise eingetretene Interaktionen differenzieren. (Tabelle 24)

	Gesamtinteraktionen	Relevante Interaktionen	Potentiell eingetretene Interaktionen
Anzahl an Interaktionen	1089	920	111

Tabelle 24: Anzahl an Interaktionen

Von diesen 111 möglicherweise eingetretene Wechselwirkungen waren 65,8% (n=73) als „Interaktion zu erwarten, jedoch ohne klinische Evidenz“, 26,1% (n=29) als „kritische Kombination bei Risikopatienten“, 7,2% (n=8) als „erhöhtes Risiko für eine UAW“ und 0,9% (n=1) als „Risiko für eine schwere UAW“ eingestuft. (Abbildung 59)

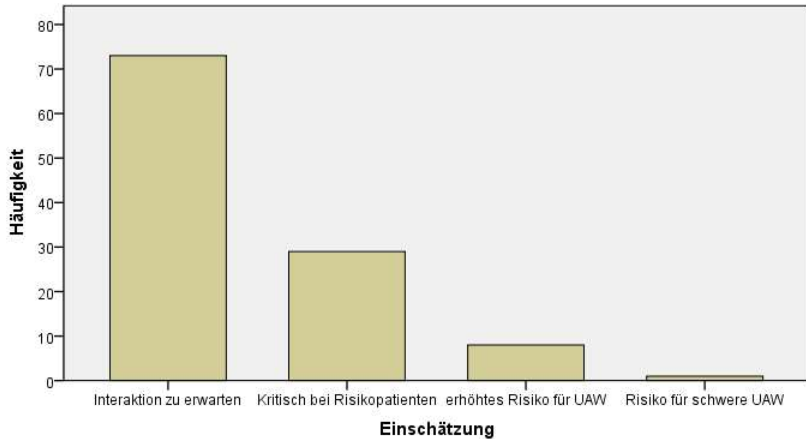


Abbildung 59: Häufigkeitsverteilung der PSIAC Risikohinweise der potentiell eingetretenen Interaktionen

Die Mehrheit (82,0%) der 111 potentiell eingetretenen Interaktionen beruhte auf pharmakodynamische Effekte, nur 11,7% waren auf pharmakokinetische Effekte zurückzuführen, bei 1,8% war der Mechanismus unbekannt und bei 4,5% kamen sowohl pharmakokinetische als auch -dynamische Einflüsse zu wirken. (Tabelle 25, Abbildung 60, 61)

Einteilung nach PSIAC	Dynamisch	Kinetisch	Beides	Unbekannt
Interaktion zu erwarten (n=73, 100%)	91,8%	1,4%	6,8%	0,0%
Kritisch bei Risikopatienten (n=29, 100%)	65,5%	27,6%	0,0%	6,9%
Erhöhtes Risiko für UAW (n=8, 100%)	50,0%	50,0%	0,0%	0,0%
Risiko für schwere UAW (n=1, 100%)	0,0%	100%	0,0%	0,0%

Tabelle 25: Darstellung des Anteils von pharmakodynamischen und -kinetischen potentiell eingetretenen Interaktionen, sowie der Kombination aus beiden, gegliedert nach PSIAC Online Einschätzungen

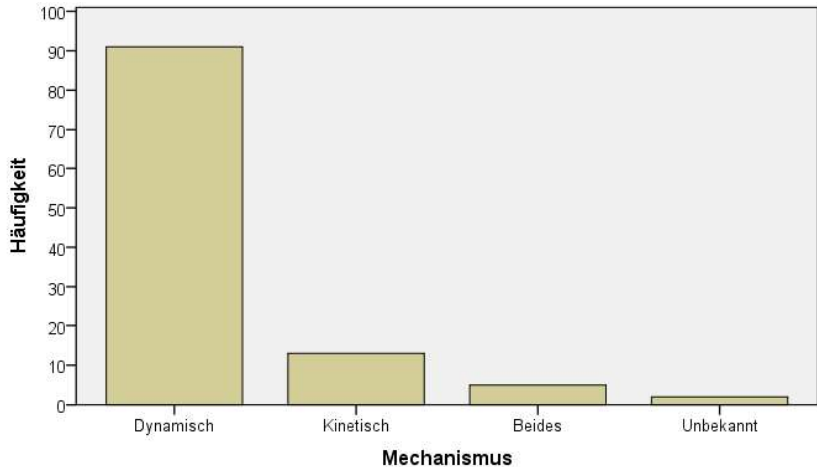


Abbildung 60: Häufigkeitsverteilung des der Interaktion zugrunde liegenden pharmakologischen Mechanismus

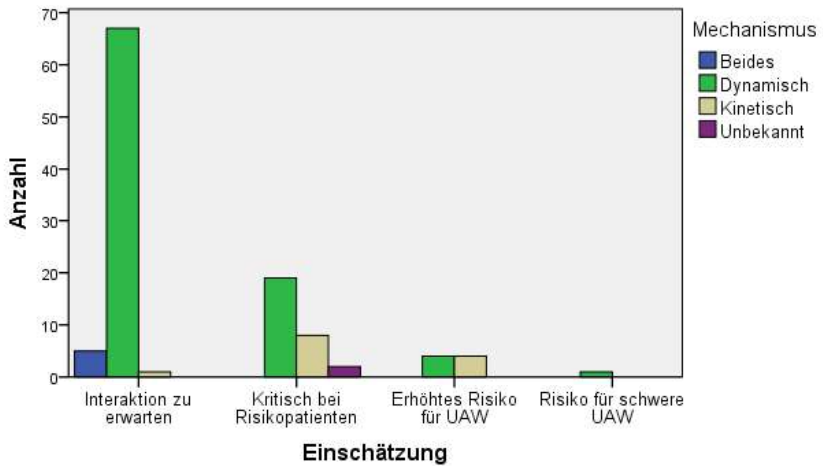


Abbildung 61: Häufigkeitsverteilung des Wirkstoffmechanismus hinsichtlich der PSIAC Einschätzung

Von den 111 potentiell eingetretenen Interaktionen waren 71 verschiedene Wirkstoffkombinationen vertreten, die häufigsten Wirkstoffpaare waren Lorazepam-Quetiapin, Pipamperon-Quetiapin und Risperidon-Lorazepam. (Tabelle 26)

Anzahl	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2
7	Lorazepam	Quetiapin
5	Pipamperon	Quetiapin
4	Risperidon	Lorazepam
3	Bisoprolol	Risperidon
3	Doxepin	Melperon
3	Haloperidol	Risperidon
3	Haloperidol	Torasemid
3	Haloperidol	Quetiapin
3	Haloperidol	Lorazepam
3	Melperon	Venlafaxin
2	Bisoprolol	Quetiapin
2	Haloperidol	Pipamperon
2	Hydrochlorothiazid	Quetiapin
2	Hydrochlorothiazid	Risperidon
2	Melperon	Risperidon
2	Metoprolol	Phenprocoumon
2	Mirtazapin	Quetiapin
2	Nitrendipin	Quetiapin
2	Pipamperon	Risperidon
2	Propranolol	Risperidon
2	Ramipril	Risperidon
2	Risperidon	Torasemid
2	Risperidon	Nitrendipin
1	Amlodipin	Doxepin
1	Benperidol	Candesartan
1	Benperidol	Lorazepam
1	Benperidol	Torasemid
1	Bisoprolol	Haloperidol
1	Bisoprolol	Venlafaxin
1	Bisoprolol	Doxepin
1	Carbamazepin	Lamotrigin
1	Chlorprothixen	Quetiapin

Anzahl	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2
1	Chlorprothixen	Mirtazapin
1	Chlorprothixen	Haloperidol
1	Citalopram	Risperidon
1	Citalopram	Alfuzosin
1	Citalopram	Phenprocoumon
1	Diazepam	Haloperidol
1	Dikal.-Clorazepat	Propranolol
1	Doxepin	Promethazin
1	Enalapril	Haloperidol
1	Enalapril	Quetiapin
1	Entacapon	Levodopa
1	Esomeprazol	Venlafaxin
1	Furosemid	Risperidon
1	Furosemid	Quetiapin
1	Haloperidol	Phenprocoumon
1	Ibuprofen	Escitalopram
1	Levodopa	Melperon
1	Lisinopril	Risperidon
1	Lorazepam	Olanzapin
1	Lorazepam	Chlorprothixen
1	Melperon	Quetiapin
1	Melperon	Metoprolol
1	Melperon	Diclofenac
1	Metamizol	Quetiapin
1	Metamizol	Valproinsäure
1	Metoprolol	Quetiapin
1	Nifedipin	Venlafaxin
1	Oxazepam	Risperidon
1	Pantoprazol	Mirtazapin
1	Phenprocoumon	Venlafaxin
1	Quetiapin	Tilidin

Anzahl	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2
1	Quetiapin	Torasemid
1	Quetiapin	Ramipril
1	Quetiapin	Valsartan
1	Risperidon	Nifedipin

Anzahl	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2
1	Zolpidem	Melperon
1	Zolpidem	Quetiapin
1	Zolpidem	Risperidon
1	Zopiclon	Risperidon

Tabelle 26: Die Wirkstoffpaare der potentiell eingetretenen Interaktionen

Einem in der Akte vermerkten klinischen Symptom konnten mehrere verschiedene Wirkstoffinteraktionen zugeordnet werden, bzw. eine Interaktion konnte auf mehrere verschiedene Symptome bezogen werden. Von den 111 potentiell eingetretenen Interaktionen handelte es sich in 51 Fällen (46%) um Symptome der Hypotonie (Blutdruck, Schwindel, Synkope) und in 33 Fällen (30%) um eine verstärkte Müdigkeit, bzw. Sedierung des Patienten. Daneben traten vereinzelt Hypertonie, Tachykardie, Bradykardie, Tremor, Dyskinesien, Hyperkinesen, Gangunsicherheit, Übelkeit und Magen-Darmbeschwerden, Blutbildveränderungen, Leberwerterhöhungen, Störung der Blutgerinnung und Mundtrockenheit auf. (Tabelle 27)

Symptome	Häufigkeit	Prozent
Apathisch, verwirrt, zweimaliger Sturz nachts, AZ-Verschlechterung	3	2,7
Bradykardie	3	2,7
Dauerübelkeit, Müdigkeit	1	0,9
Dyskinesien	1	0,9
Erhöhter Muskeltonus, Steifigkeit, kein Aufstehen möglich	1	0,9
Erhöhter Muskeltonus, Sturz	1	0,9
Erniedrigte Leukozytenzahl	1	0,9
Gangunsicherheit, Unruhe	1	0,9
Gangunsicherheit	1	0,9
Hyperkinesien	1	0,9
Hypertonie	2	1,8
Hypertonie, Obstipation, Hitzewallung	1	0,9
Hypotonie	29	26,1
Hypotonie, Bewusstlosigkeit, Tachykardie, Erbrechen	4	3,6
Hypotonie, Gangunsicherheit, sehr schlapp, verstärkte Müdigkeit	2	1,8
Hypotonie, Müdigkeit/ Sedierung	5	4,5
Hypotonie, Synkope	10	9
Kontraindikation wegen Parkinson	1	0,9
Motorisch unruhig, desorientiert, Sturz	1	0,9

Symptome	Häufigkeit	Prozent
Müdigkeit/Sedierung	19	17,1
Mundtrockenheit	1	0,9
Obstipation	2	1,8
Obstipation, erhöhte Leberenzymaktivitäten	1	0,9
Sedierung, Blähung, Schwindel	2	1,8
Sedierung, Delir, Tachykardie, Sodbrennen	1	0,9
Synkope, Sturz	2	1,8
Tachykardie	5	4,5
Tachykardie, Hypotonie	1	0,9
Tremor	1	0,9
Übelkeit	1	0,9
Verlängerte PTT	2	1,8
Verlängerte PTT, Quick-Wert erniedrigt	3	2,7
Verstopfung, Tachykardie	1	0,9
Gesamt	111	100

Tabelle 27: Auflistung der Symptome entnommen der klinischen Akte mit der Häufigkeit einer Interaktionszuordnung

Bei 26,5% (n=44) der 166 Patienten die nach PSIAConline eine relevante Interaktion aufzuweisen hatten, war ein Symptom aus der Akte möglicherweise einem PSIAConline Risikohinweis zuzuordnen. Von den 44 Patienten waren 54,5% (n=24) weiblich und 45,5% (n=20) männlich. (Tabelle 28) Die Patienten hatten zwischen 1 und 9 potentiell eingetretene Interaktionen, im Median 2,0, im Durchschnitt $2,5 \pm 1,9$. 63,6% (n=28) der 44 Patienten hatten maximal 2 potentiell eingetretene Wechselwirkungen, 22,7% (n=10) mehr als 3 WW. (Abbildung 62)

Anzahl an pot. eingetretenen WW/ Pat.	Gesamt (n=44) 23,5% von 187	Weiblich (n=24) 20,9% von 115	Männlich (n=20) 27,8% von 72
Min-Max	1-9	1-6	1-9
Median	2,0	1,0	2,0
Mittelwert	2,5	2,1	3,1
SD	1,9	1,6	2,1

Tabelle 28: Anzahl potentiell eingetretener Wechselwirkungen pro Patient

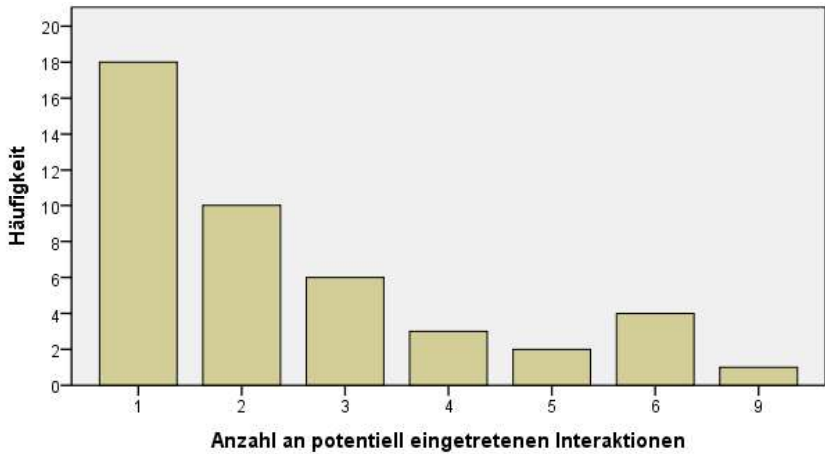


Abbildung 62: Häufigkeitsverteilung der potentiell eingetretenen Interaktionen pro Patient

Von 24 Frauen hatten 58,3% (n=14) nur eine potentiell eingetretene Interaktion und nur 29,1% (n=7) zeigten mehr als 2 solcher Interaktionen. Wohingegen nur 20% der Männer (n=4) eine einzige solcher Interaktion hatten und 45% (n=9) mehr als 2. (Abbildung 63)

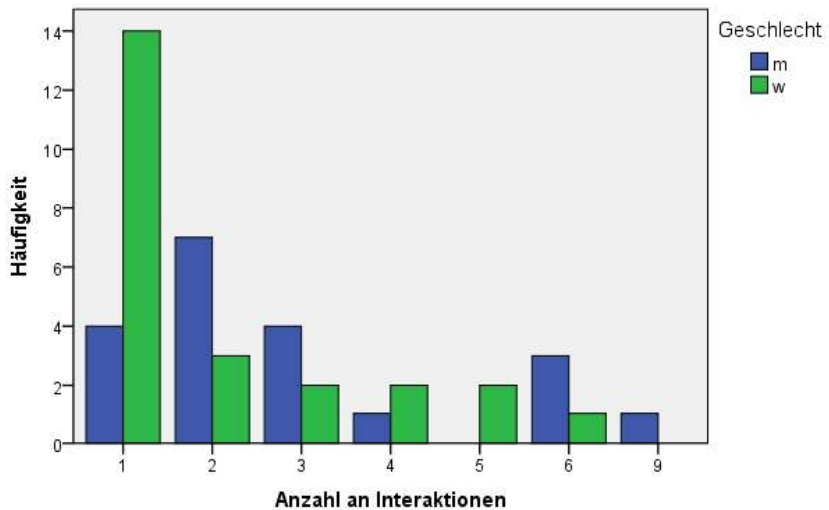


Abbildung 63: Häufigkeitsverteilung der potentiell eingetretenen Interaktionen pro Patient nach Geschlecht

Ein Patient konnte sowohl pharmakodynamische, als auch –kinetische, sowie durch beide Faktoren bedingte oder unbekannte Wirkstoffinteraktionen aufweisen. 38 Patienten wiesen im Durchschnitt $2,4 \pm 1,7$ pharmakodynamische Interaktionen auf. 10 Patienten wiesen durchschnittlich $1,3 \pm 0,48$ pharmakokinetische Interaktionen auf. 5 Patienten wiesen Interaktionen auf, denen beide Mechanismen zugrunde lagen, bei 2 Patienten waren die zugrundeliegenden Mechanismen der Wechselwirkung unbekannt. (Tabelle 29)

Mechanismus der WW	Dynamisch	Kinetisch	Beides	Unbekannt
Anzahl Patienten	38	10	5	2
Anzahl WW pro Pat. Min–Max	1–8	1–2	1–1	1–1
Anzahl WW pro Pat. Median	2,0	1,0	1,0	1,0
Anzahl WW pro Pat. Mittelwert	2,4	1,3	1,0	1,0
Anzahl WW pro Pat. SD	1,7	0,48	0,00	0,00

Tabelle 29: Häufigkeitsverteilung der Anzahl des Mechanismus einer potentiell eingetretenen Interaktion pro Patient

Das Alter der Patienten lag zwischen 64 und 91 Jahren, wobei die Spannweite bei Frauen größer war. Der Median betrug 74 Jahre, bei den 20 männlichen Patienten 76 Jahre. (Tabelle 30, Abbildung 64)

Alter der Pat. mit potentiell eingetretenen Interaktionen	Gesamt (n=44)	Weiblich (n=24)	Männlich (n=20)
Min–Max	64–91	64–91	65–88
Median	74,0	74,0	76,0
Mittelwert	77,1	77,3	76,8
SD	7,8	8,1	7,6

Tabelle 30: Alter der Patienten, die eine potentiell eingetretene Wirkstoffwechselwirkung nach PSAC aufwiesen

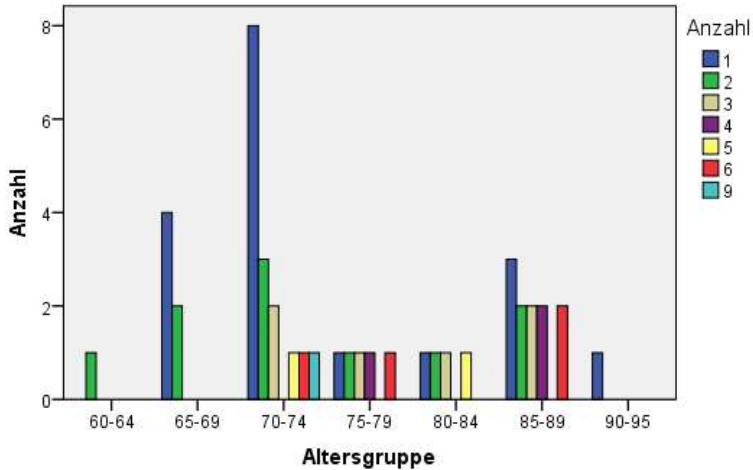


Abbildung 64: Häufigkeitsverteilung der potentiell eingetretenen Wechselwirkungsanzahl nach Alter

Bei 10 Patienten konnten die mittels PSIAOnline ermittelten potentiell eingetretenen Interaktionen mit ihren klinischen Symptomen auch durch eine WW von 2 oder mehr serotonerg aktiven Wirkstoffen verursacht worden sein. (Tabelle 31) Bei einem Patienten konnten die mittels PSIA ermittelten potentiell eingetretenen Interaktionen mit ihrem klinischen Symptom (Herzrasen) auch durch eine WW von 2 anticholinerg aktiven Wirkstoffen verursacht worden sein.

Anzahl von serotonergen Wirkstoffen	Klinisches Symptom
2	Gangunsicher, Unruhe
3	Hypertonie, Obstipation, Hitzewallung
2	Herzrasen, erhöhter Puls
2	Hypertonie, Übelkeit
2	Übelkeit
2	Hypertonie, Dauerübelkeit, Müdigkeit
2	erhöhter Muskeltonus, Sturz, Tachykardie
2	Pat fühlt sich benommen, Blähung, Schwindel
3	Hypotonie, Durchfall
2	Verstopfung, Tachykardie

Tabelle 31: Darstellung der Anzahl an serotonergen Wirkstoffen pro Patient und den möglichen klinisch aufgetretenen Nebenwirkungen laut Akte

Die potentiell eingetretenen Interaktionen mit ihren klinischen Symptomen konnten auch dadurch verstärkt worden sein, dass mehrere verschiedene Wirkstoffinteraktionen ähnliche klinische Effekte hatten oder dass eine erhöhte Wirkstoffkonzentration vorlag. In folgender Tabelle sind die UAW (entnommen der klinischen Akte) auf dem Boden einer Arzneimittelinteraktion mit allen Paarungen dargestellt, die überdosierte Wirkstoffe enthielten und deren Interaktionseffekte sich aufsummieren konnten.

Pat. Nr.	Symptom	Risiko-hinweis	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2	Effekt der Inter-aktion
37	Müdigkeit	Interak-tion zu erwarten	Risperidon	ZOLPIDEM	Verstärkte Müdigkeit und Sedierung
		Interak-tion zu erwarten	Risperidon	HALOPERIDOL	
		Interak-tion zu erwarten	Quetiapin	ZOLPIDEM	
		Kritisch bei Ris-kopatient en	Quetiapin	HALOPERIDOL	
		Interak-tion zu erwarten	Melperon	ZOLPIDEM	
74	nicht an-sprechbar Hypotonie	Interak-tion zu erwarten	Torasemid	HALOPERIDOL	Blutdruckabfall; orthostatische Hypotonie
		Interak-tion zu erwarten	Risperidon	HALOPERIDOL	
		Interak-tion zu erwarten	HALOPERIDOL	Bisoprolol	
80	nächtliche Verwirrtheit Delirant Tachykardie Sodbrennen	Interak-tion zu erwarten	Risperidon	HALOPERIDOL	Verstärkung extrapyramidal-motorische und zentralnervö-ser Wirkungen

Pat. Nr.	Symptom	Risiko- hinweis	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2	Effekt der Inter- aktion
82	Hypotonie	Interak- tion zu erwarten	Quetiapin	LORAZEPAM	Blutdruckabfall
		Interak- tion zu erwarten	LORAZEPAM	Haloperidol	
101	Apaisch Verwirrt zweimaliger Sturz nachts AZ Verschlechterung	Interak- tion zu erwarten	Quetiapin	LORAZEPAM	verstärkte Müdig- keit, Sedierung
		Interak- tion zu erwarten	LORAZEPAM	Risperidon	
112	Hypotonie Schwindel	Interak- tion zu erwarten	Torasemid	HALOPERIDOL	Blutdruckabfall; orthostatische Hypotonie
		Interak- tion zu erwarten	HALOPERIDOL	Diazepam	verstärkte Sedierung, Blutdruckabfall
151	große Müdigkeit mit Aus- wirkung auf Mobi- lität wirkt se- diert	Kritisch bei Risi- kopatient en	Quetiapin	HALOPERIDOL	Wirkverstärkung und Risiko ver- mehrter UAW
		Interak- tion zu erwarten	Quetiapin	LORAZEPAM	verstärkte Sedi- erung/Müdigkeit
		Interak- tion zu erwarten	LORAZEPAM	HALOPERIDOL	
		Interak- tion zu erwarten	HALOPERIDOL	Chlorprothixen	
		Interak- tion zu erwarten	Chlorprothixen	LORAZEPAM	

Pat. Nr.	Symptom	Risiko- hinweis	Wirkstoff 1	Wirkstoff 2	Effekt der Inter- aktion
192	Müdigkeit Schläfrigkeit	Interak- tion zu erwarten	Risperidon	ZOPICLON	verstärkte Sedie- rung und Müdigkeit
		Interak- tion zu erwarten	Quetiapin	LORAZEPAM	verstärkte Sedie- rung und Müdigkeit, Blut- druckabfall
		Interak- tion zu erwarten	LORAZEPAM	Risperidon	

Tabelle 32: Darstellung der Wirkstoffinteraktionen mit anonymisierter Patientennummer, klinischem Symptom, beteiligten Wirkstoffen und dem Effekt der vorausgesagten Interaktion laut PSIAConline, überdosierte Wirkstoffe in Großbuchstaben geschrieben

4.3.3.5 Dokumentierte UAW

Zusätzlich wurde in der Verlaufsdokumentation der 187 Patienten nach vom Arzt oder dem Pflegepersonal dokumentierten UAW während der Zeit der Medikamentenein- nahme gesucht. Festgehalten wurde hierzu: Patient, beschuldigte Medikation bzw. be- schuldigter Wirkstoff, sowie die beobachtete klinische UAW mit ihren Symptomen und falls vorhanden die darauf folgende Reaktion des Arztes auf die unerwünschte Wir- kung.

Insgesamt fanden sich 20 (=100%) Einträge bei 17 Patienten, davon wurden 5 Symp- tome (25%) auf die Medikation im Allgemeinen zurückgeführt, 2 (10%) Symptome auf Haloperidol, 2 (10%) auf Pipamperon, der Rest auf verschiedene Wirkstoffe. (Abbil- dung 65)

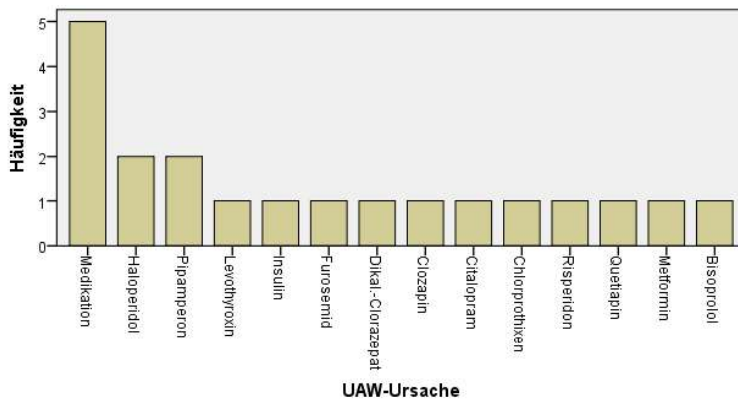


Abbildung 65: Häufigkeit der angegebenen UAW Ursache

Die beobachteten negativen klinischen Auswirkungen, die der Medikation zugeschrieben wurden, sind in Tabelle 33 dargestellt:

Wirkstoffname	UAW	Reaktion Arzt	Geschlecht	Alter	Mögl. WW
Dikal.-Clorazepat	Hitzewallung	Dosisreduktion	w	75	
Clozapin	Angst vor cholinigerer Reaktion unter Vermutung dementieller Überlagerung der Symptomatik (Lewy-Body?)	Aussetzen der Leponex Aufdosierung	w	72	
Risperidon	Morgenmüdigkeit	-	w	88	
Insulin	Hypoglykämie, Schläfrigkeit	Dosisreduktion	w	88	
Levothyroxin	Kopfschmerz	Pat verweigert Einnahme	m	87	X
Metformin	GFR 25	HCT halbiert, Metformin abgesetzt, 1l Flüssigkeit dazugegeben, Überwachen der Nierenwerte	w	70	
Citalopram	Tremor, innere Unruhe, anticholinergereffekt in Kombi mit Lorazepam (bei Bedarf)	-	m	74	X
Bisoprolol	Hypotonie	pausiert, ggf Umstellen auf Digitoxin	m	78	
Quetiapin	Pat fühlte sich sediert	als BM abgesetzt, (als Festmedikation beibehalten)	w	74	X
Haloperidol	Dyskinesien	Umstellen auf Seroquel und Pipamperon	w	81	X
Furosemid	Elektrolytstörung	Dosisreduktion	w	81	
Pipamperon	Müdigkeit, Sedierung	Pipamperon 40mg pausert	w	73	X
Chlorprothixen	Müdigkeit, Mobilitätsproblem	Dosisreduktion	m	70	X
Haloperidol	Sedierung, benebelt	-	m	72	X
Medikation allg.	psoriasiforme Arzneimittel NW	Lit-Recherche nötig	m	75	
Medikation allg.	Hypotonie, nicht ansprechbar	Reduktion sedierender Abendmedikation	m	88	X
Medikation allg.	Müdigkeit, starke Sedierung	-	w	73	
Medikation allg.	Obstipation, Mundtrockenheit	-	w	75	
Medikation allg.	Ursache: Stalevo Reduktion reezing, hypokinetisch	Gabe von Madopar LT	m	78	
Pipamperon	V.a. Überhang	Reduktion Dosis	m	79	

Tabelle 33: Dokumentierte UAW mit beschuldigter Medikation, Symptom, Arztreaktion, Patientengeschlecht und -alter, sowie einer mögl. Zuordnung zu einer relevanten Interaktion (=X)

Von 17 Patienten, bei denen zwischen 1 und 2 UAW in der Akte notiert waren, waren 9 (52,9%) Männer und 8 (47,1%) Frauen. 82,4 % (n=14) wiesen eine UAW auf, 17,6%

(n=3) zwei. Alle 9 Männer wiesen nur eine UAW auf, bei den Frauen waren bei 5 eine UAW und bei 3 zwei UAW notiert. (Abbildung 66) Der Mittelwert der Anzahl der dokumentierten UAW betrug $1,2 \pm 0,095$, der Median 1,9. (Abbildung 55) Das Alter variierte von 70-88 Jahre, im Mittel betrug es $76,4 \pm 5,8$ Jahre, im Median 74 Jahre.

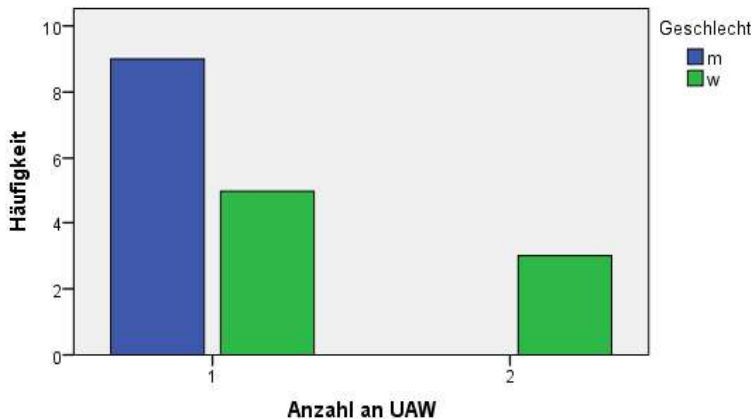


Abbildung 66: Häufigkeit der Anzahl der dokumentierten UAW nach Geschlecht

Auch, wenn die erwähnten UAW vom Arzt nicht auf Wirkstoffinteraktionen zurückgeführt wurden, so könnten anhand der von PSIAC getätigten Wirkstoffinteraktionsvorausagen 8 UAW, bzw. ihre Symptome aus Tabelle 33 auch auf eine Wechselwirkung zurückgeführt werden. Es handelte sich hierbei um „Kopfschmerz“, „Tremor, innere Unruhe, anticholinergereffekt“, „Hypotonie, nicht ansprechbar“, „Dyskinesien“, sowie viermalig um Einträge bzgl. „Müdigkeit/Sedierung“.

4.3.4 PIM aufgrund Dosis

4.3.4.1 Überdosierungen in der Gesamtmedikation

Es wurden in der Gesamtmedikation alle Medikamente in ihrer Verordnung überprüft, in wie weit die verschriebene Tagesdosis die maximal empfohlene Tagesdosis überschritt. Im ersten Abschnitt wurde somit nicht berücksichtigt, ob die aufsummierte Dosis von mehrmals denselben verschriebenen Medikamenten, zum Beispiel in verschiedenen Wirkstoffstärken oder jeweils in Bedarfs- und Dauermedikation,

letztendlich dazu führte, dass die Tagesmaximaldosis überschritten wurde. Dieser Aspekt wird im Anschluss (Kapitel 4.3.4.4) untersucht. Im Folgenden werden überdosierte Medikamente als ihre enthaltenen Wirkstoffe angegeben.

Insgesamt wurden 73 Medikamente in einer einzelnen Darreichungsform (kein Aufsummieren) überdosierte. Am häufigsten handelte es sich in 30,1% der Fälle um Medikamente mit dem Wirkstoff Haloperidol (n=22), in 19,2% (n=14) um Zolpidem, in 16,4% (n=12) um Lorazepam und in 8,2% (n=6) der Fälle um Zopiclon. (Abbildung 67) Am häufigsten betroffen von der Überdosierung waren somit Medikamente aus dem Bereich der Psychopharmaka (57,5%, n=42) und den Hypnotika/Sedativa. (27,4%, n=20) (Abbildung 68)

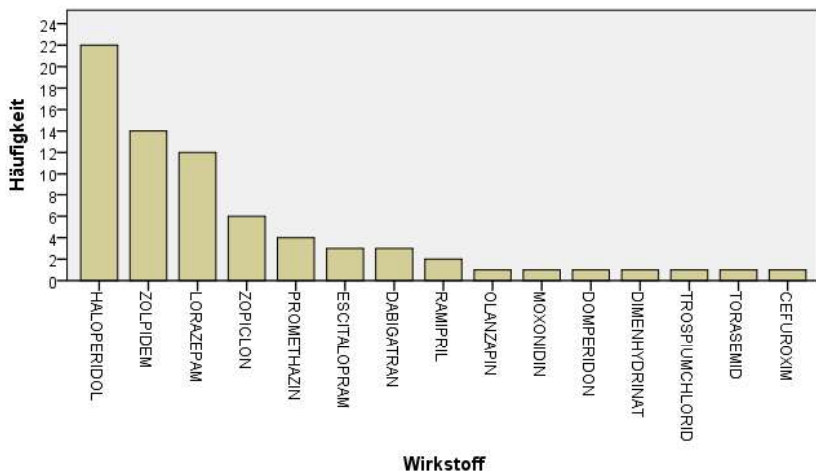


Abbildung 67: Häufigkeit der überdosierte Wirkstoffe (Gesamtmedikation)

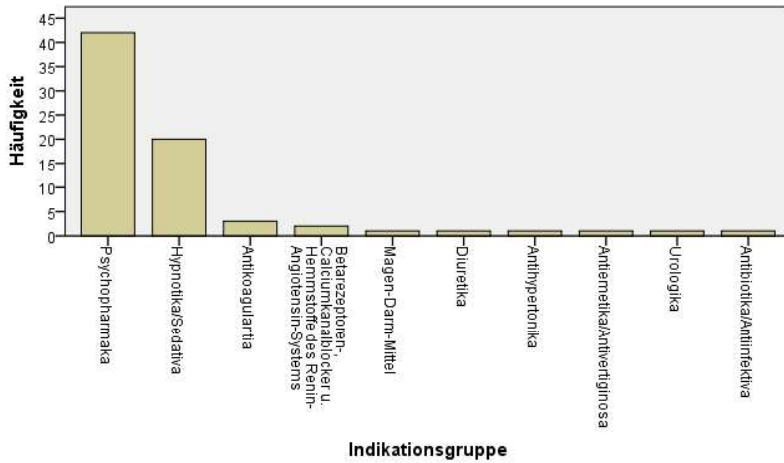


Abbildung 68: Häufigkeit der Indikationsgruppen der überdosierten Medikamente (Gesamtmedikation)

Diese 73 Medikamente waren durchschnittlich um $206,4 \pm 71\%$ der maximalen Tagesdosis überdosiert (Median= 200%). Die Varianz reichte von 113%-500%. (Abbildung 58) Die am höchsten überdosierten Präparate (mindestens 300% der max. Tagesdosis) waren in 8 von 10 Fällen Medikamente mit dem Wirkstoff Haloperidol (viermal 300%, einmal 350%, zweimal 375% und einmal 500% der max. Tagesdosis), die anderen beiden waren Lorazepam Präparate in Form von Tavor (400% der max. Tagesdosis) und Tavor Expidet (375% der max. Tagesdosis). (Abbildung 69)

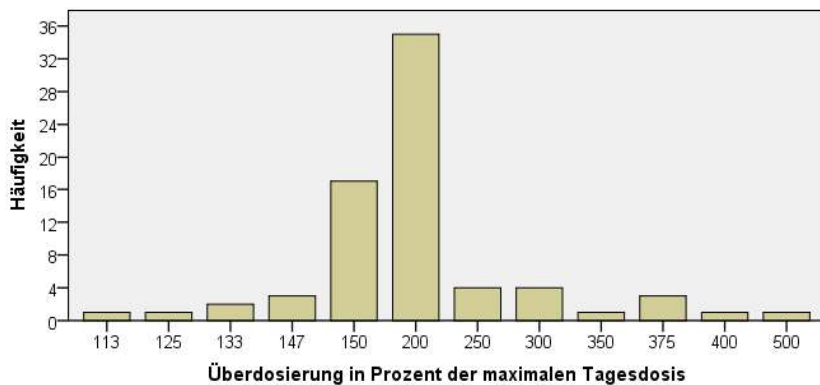


Abbildung 69: Häufigkeit der Überdosierung in Prozent der maximalen Tagesdosis (Gesamtmedikation)

Es lag bei 51 Patienten zwischen einer, zwei, vier oder fünf Überdosierungen vor (Abbildung 70), davon waren 56,9 % (n=29) weiblich und 43,1 % (n=22) männlich. Durchschnittlich hatte jeder dieser Patienten $1,4 \pm 0,86$ Überdosierungen (Median 1,0). 70,6% (n=36) der 51 Patienten wiesen eine Überdosierung auf, nur 5,9% (n=3) hatten mehr als zwei Überdosierungen. (Tabelle 34)

Die Spannweite betrug bei Frauen 1-4 Überdosierungen, bei Männern 1-5, Mediane und Mittelwerte unterschieden sich kaum. (Abbildung 71). 27,3% aller 187 Gesamtpatienten erhielten somit ein überdosiertes Medikament, 25,2% aller gesamten 115 Frauen und 30,6% aller gesamten 72 Männer.

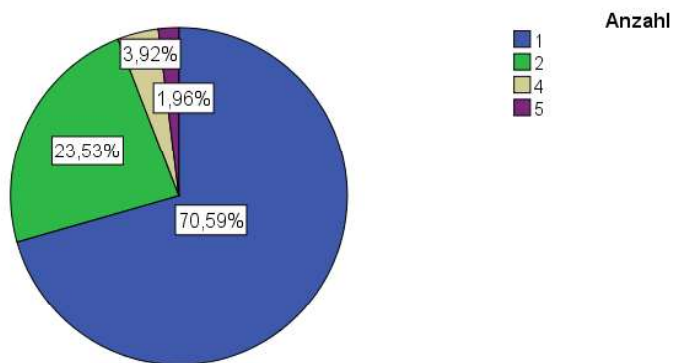


Abbildung 70: Häufigkeit der Anzahl der Überdosierungen pro Patient (Gesamtmedikation)

Überdosierungen	Gesamt (n= 51)	Weiblich (n=29)	Männlich (n=22)
Min-Max	1-5	1-4	1-5
Median	1,0	1,0	1,0
Mittelwert	1,4	1,3	1,6
SD	0,86	0,65	1,1

Tabelle 34: Anzahl Überdosierungen pro Patient (Gesamtmedikation)

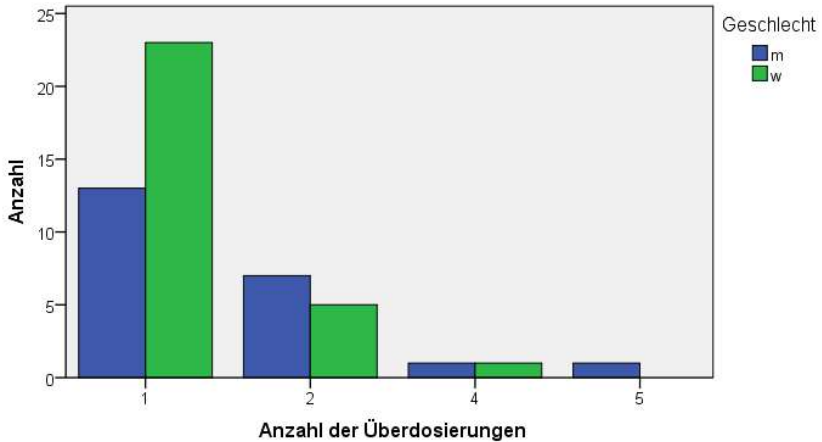


Abbildung 71: Häufigkeit der Anzahl Überdosierungen pro Patient nach Geschlecht (Gesamtmedikation)

Das Alter der Patienten mit Überdosierungen lag zwischen 64 und 91 Jahren, wobei bei Frauen die Spannweite größer als bei Männern war. Auch Durchschnittsalter und Median lagen bei Frauen höher. (Tabelle 35)

Alter der Patienten	Gesamt (n=51)	Weiblich (n=29)	Männlich (n=22)
Min-Max	64–91	64–91	68–88
Median	76	77	76
Mittelwert	77,6	78,8	76,0
SD	7,5	8,2	6,2

Tabelle 35: Alter der Patienten mit Überdosierungen (Gesamtmedikation)

4.3.4.2 Überdosierungen in der Depotmedikation

Es lagen hier keine Überschreitungen der maximalen Tagesdosis vor.

4.3.4.3 Überdosierungen in der Bedarfsmedikation

In der Bedarfsmedikation waren 44 Medikamente überdosiert, mehrheitlich Präparate mit dem Wirkstoff Haloperidol (n=13, 29,5%), Zolpidem (n=13, 29,5%), sowie Lorazepam (n=11, 25%). (Abbildung 72) Dadurch gehörten 65,9% der überdosierten

Bedarfsmedikamente der Klasse der Psychopharmaka an (n=29), 31,8% den Hypnotika/Sedativa (n=14) und 2,3% (n=1) den Antiemetika/Antivertiginosa. (Abbildung 73)

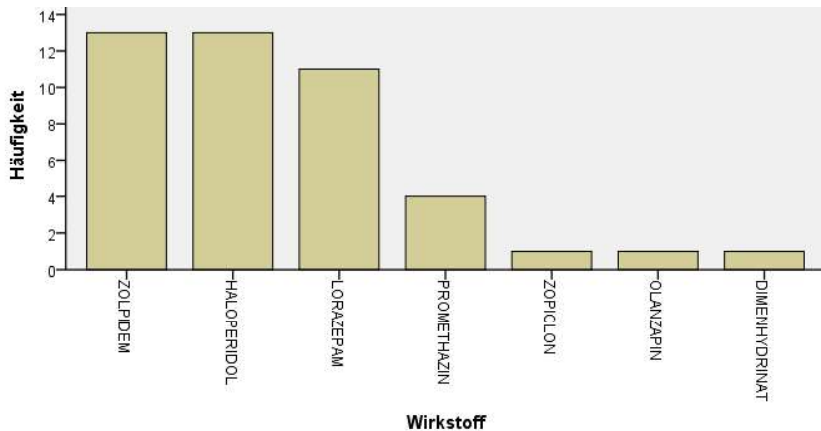


Abbildung 72: Häufigkeit der überdosierten Bedarfsmedikamente

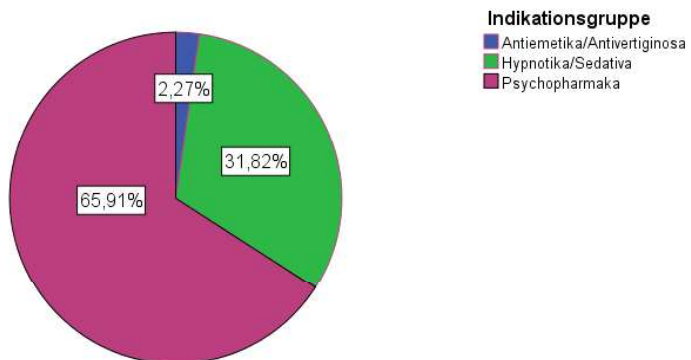


Abbildung 73: Häufigkeit der Indikationsgruppen der überdosierten Bedarfsmedikamente

Die 44 Medikamente waren im Schnitt um $216,1 \pm 83,7$ % der maximalen Tagesdosis überdosiert, im Median um 200%. Die Varianz reichte von 113-500% der max. Tagesdosis. Die Mehrheit der Medikamente war um 150-200% überdosiert (70,4%, n=31). 11,4 % der Medikamente (n=5) war um mehr als 300% überdosiert. Die am höchsten überdosierten Präparate (mindestens 300% der max. Tagesdosis) waren in 7 von 9 Fällen Medikamente mit dem Wirkstoff Haloperidol (viermal 300%, zweimal 375% und

einmal 500% der max. Tagesdosis), die anderen beiden waren Lorazepam Präparate in Form von Tavor (400% der max. Tagesdosis) und von Tavor Expidet (375% der max. Tagesdosis). Somit machten die Verschreibungen im Bedarf 90% der 10 höchsten Überdosierungen in der Gesamtmedikation aus. (Abbildung 74)

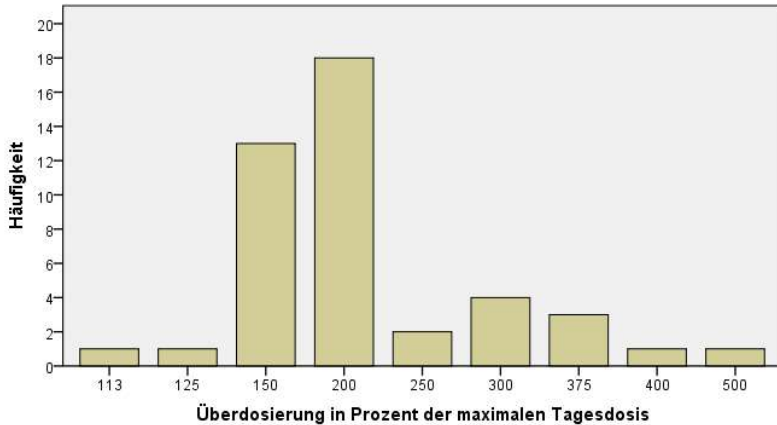


Abbildung 74: Häufigkeit der Überdosierungen in Prozent der maximalen Tagesdosis (Bedarfsmedikation)

Im Bedarf erhielten 35 (100%) Patienten eine überdosierte Verordnung, davon waren 18 weiblich (51,4%) und 17 männlich (48,6%). In 80% (n=28) der Fälle lag nur eine, in 17,1% (n=6) zwei und in 2,9% (n=1) vier Überdosierungen vor. Bei Männern war zwar die Varianz größer, weder Mediane noch Mittelwerte unterschieden sich im Vergleich zu denen der Frauen. (Tabelle 36, Abbildung 75)

Überdosierungen	Gesamt (n=35)	Weiblich (n=18)	Männlich (n=17)
Min-Max	1-4	1-2	1-4
Mittelwert	1,26	1,17	1,35
Median	1,0	1,0	1,0
Standardabweichung	0,61	0,38	0,79

Tabelle 36: Anzahl Überdosierungen im Bedarf

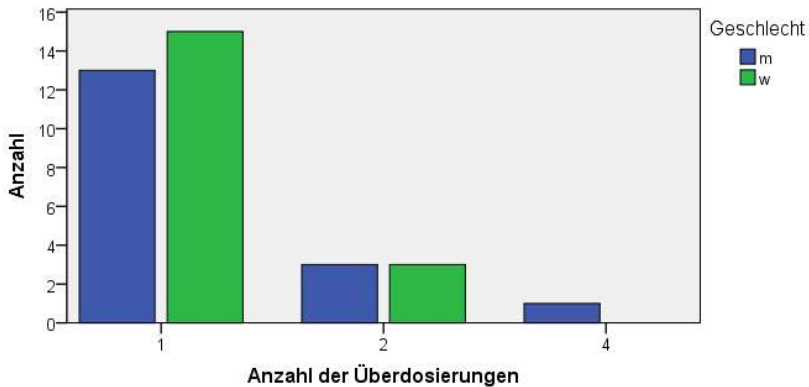


Abbildung 75: Häufigkeit der Überdosierungsanzahl nach Geschlecht

Frauen mit überdosierten Medikamenten waren im Schnitt älter als Männer. (Tabelle 37). Bezogen auf die 187 Gesamtpatienten waren 18,7% von einer Überdosierung betroffen, unter allen 115 Frauen waren es 15,7%, unter allen 72 Männern sogar 23,6%.

Alter der Patienten	Gesamt (n=35)	Weiblich (n=18)	Männlich (n=17)
Min-Max	64-91	64-91	68-88
Median	77,7	78,0	76,0
Mittelwert	77,7	79,1	76,2
SD	7,4	7,9	6,6

Tabelle 37: Alter der Patienten mit Überdosierungen im Bedarf

4.3.4.4 Überdosierungen in der Summe

Im Folgenden wurden die Medikamentendosen addiert und konnten in der Summe die Tagesmaximaldosis überschreiten. Summiert wurden dieselben Medikamente, die pro Patient in verschiedenen Wirkstärken oder Medikationsarten (z.B. im Bedarf zusätzlich zur Dauermedikation) notiert waren. Addiert wurden hierbei nur Präparate derselben Darreichungsform, soweit dies aus den erfassten Daten ersichtlich war. Da die tatsächlich eingenommene Dosis nicht erfasst werden konnte, wird hier von rein theoretisch eingenommenen Dosen ausgegangen. Erfasst und addiert wurden alle verschriebenen Dosen in der Dauermedikation, sowie die maximal zu gebende Bedarfsdosis eines Medikaments. Anschließend wurde die Medikamentendosis mit der

empfohlenen Tagesmaximaldosis dieses Präparates verglichen. Eine solche Überdosierung war bei 65 Medikamenten (100%) der Fall. Die reduzierte Zahl ergab sich daraus, dass ein Medikament sowohl in der Bedarfsmedikation, als auch der Dauermedikation überdosiert sein konnte, in der Summe wurden diese Medikament nun nur noch einfach gewertet, jedoch erhöhte sich der Prozentwert der Überdosierung. Wie bereits zuvor blieben Haloperidol (n=14, 21,5%), Zolpidem (n=14, 21,5%), Lorazepam (in Form von Tavor Expidet) (n=10, 15,4%) und Zopiclon (n=6, 9,2%) die am häufigsten überdosiert verschriebenen Wirkstoffe in der Gesamtmedikation. In folgender Graphik (Abbildung 76) sind die Medikamente in Form der Wirkstoffe angegeben, bzw. in Form von Wirkstoff mit dahinter in Klammern angegebenen Präparatenamen. Dies ergab sich aufgrund verschiedener Dosisangaben in den Medikamentenbeipackzetteln und unterschiedlicher Angaben der Herstellerfirmen, die sich auf bestimmte Darreichungsformen eines Wirkstoffes bezogen.

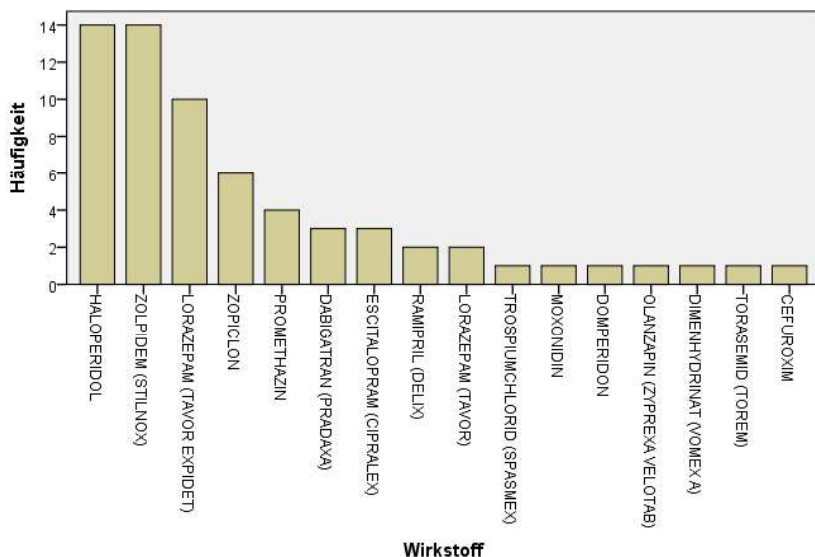


Abbildung 76: Häufigkeit der überdosierten Wirkstoffe in der Summe

Im Vergleich zu der vorherigen getrennten Auswertung jeder einzelnen Auflistung eines Medikaments stieg nun die vom Patienten theoretisch einzunehmende Tagesdosis. Die 65 Medikamente wurden im Schnitt um $231,8 \pm 156,0\%$ der maximalen Tagesdosis eines Medikaments verschrieben, im Median um 200%, die Range

reichte von 113% bis 950%. Auch wenn die Mehrheit der 65 Überdosierungen 200% der Tagesmaximaldosis (n=28, 43,1%), bzw. 150% der Tagesmaximaldosis (n=17, 26,2%) betrug, so gab es diesmal 6 Medikamente (9,2%), die 400% oder mehr der maximalen Tagesdosis betrugen. (Abbildung 77). Die drei höchsten Dosierungen, nämlich 750%, 875% und 950% betrafen Haloperidol. Statt der von der PRISCUS-Liste maximal empfohlenen Tagesdosis von 2 mg waren in diesen Fällen als Tagesdosen 15 mg, 17,5 mg und 19 mg in der Verordnung zu finden.

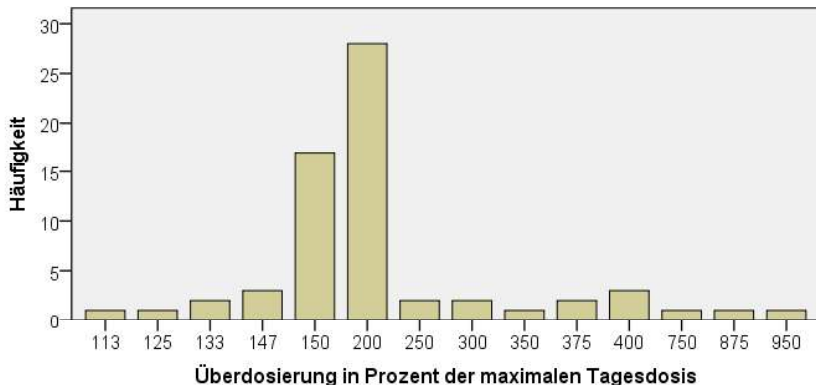


Abbildung 77: Häufigkeit der Überdosierung in Prozent der maximalen Tagesdosis

Die Summe der Überdosierung betraf 51 Patienten, davon waren 56,9% weiblich (n=29) und 43,1% männlich (n=22). Durchschnittlich betrug die Anzahl an Überdosierungen $1,25 \pm 0,48$, der Median 1,0, die Spannweite betrug 1-3. Die Mehrheit (76,5%, n=39) der 51 Patienten wies eine, 23,6% (n=12) zwei oder mehr Überdosierungen auf. (Abbildung 78)

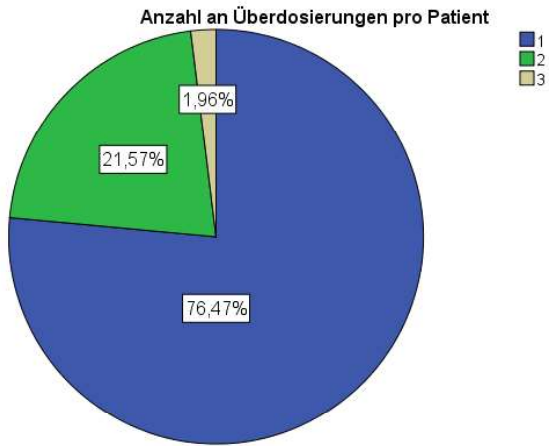


Abbildung 78: Häufigkeit der Anzahl der Überdosierungen pro Patient

5. Diskussion

Dieses Projekt sollte untersuchen, wie sich die Versorgungssituation von geriatrischen, stationär behandelten Patienten hinsichtlich einer potentiell inadäquaten Medikation darstellt, in wie weit sich klinische Symptome passend zu den vorausgesagten Problemen finden ließen und welche Schlüsse daraus zu ziehen sind.

5.1 Studienpopulation

Der Anteil an weiblichen Patienten in der Stichprobe (n=187) überwiegt mit 61,5%, welcher sich aufgrund des höheren Frauenanteils in Deutschland erklären lässt (Statistisches Bundesamt, Deutsches Zentrum für Altersfragen, Robert Koch Institut, 2009) zusätzlich zu der höheren Lebenserwartung von Frauen (Bundesministerium des Innern, 2011) und der Verringerung der männlichen Bevölkerung aufgrund von Krieg und Kriegsfolgen. (Bundeszentrale für politische Bildung, 2016; Wickop, 2014)

Sowohl die Geschlechteraufteilung, als auch das durchschnittliche Alter der Patienten von 77,6 Jahren war ähnlich zu den Ergebnissen in anderen Arbeiten. (Tabelle 37)

Autor	Durchschnittsalter [Jahre]	Anteil an Frauen [%]
(Wickop, 2014)	78,8	60,5
(Kossow, 2012)	83,3	77,4
(Hons, 2013)	75,2	68,9
(Gallagher et al., 2008)	77	54
(Frohnhofen, Michalek, & Wehling, 2011)	84	74
(Amann, Schmedt, & Garbe, 2012b)	71.6	44.4
(Siebert, Elkeles, Hempel, Kruse, & Smollich, 2013)	81	63
(Dormann et al., 2013)	78	56,1

Tabelle 38: Vergleichbare Arbeiten mit dem Durchschnittsalter und Frauenanteil in der untersuchten Studienpopulation

5.2 Potentiell inadäquate Medikation

In dieser Arbeit erhielten 91,4% aller Patienten eine potentiell inadäquate Medikation (PIM). Auch, wenn die Angabe der „PIM-Prävalenz“ in der Literatur stark schwankt, abhängig von der untersuchten Altersgruppe und den verwendeten Kriterien zur Identifizierung der „PIM“, so wurde in vorliegender Arbeit eine höhere PIM-Prävalenz als in bereits veröffentlichten Untersuchungen gefunden. (Tabelle 32) Dies lag vor allem daran, dass bei der PIM Eruierung in anderen Studien lediglich die Wirkstoffe berücksichtigt wurden. In diesen Studien wurde bisher „PIM“ mit „PIW“ gleichgesetzt, die Vielschichtigkeit einer potentiell inadäquaten Medikation blieb unberücksichtigt, indem Überdosierungen und Wirkstoffinteraktionen keine Beachtung fanden. Erst mit vorliegenden Arbeit ist eine umfassendere Untersuchung der potentiell inadäquaten Medikation gelungen. Dadurch, dass die Wirkstoffinteraktionen und Überdosierungen eine Medikation zu einer potentiell Inadäquaten werden lassen konnten, erhöhte sich der Anteil der PIM in vorliegender Arbeit stark.

Um somit die Ergebnisse vergleichen zu können, durfte nur die Prävalenz der potentiell inadäquaten Wirkstoffe gegenübergestellt werden. In dieser Arbeit erhielten 34,2% aller Patienten im Durchschnitt $1,4 \pm 0,73$ ungeeignete Wirkstoffe (PIW) in ihrer Gesamtmedikation, dies deckt sich mit den Ergebnissen aus anderen Studien. (Tabelle 32) Die 90 ungeeigneten Verordnungen in dieser Arbeit waren auch mehrheitlich aus der Gruppe der Antidepressiva Antihypertensiva/ kardiovaskuläre Arzneimittel, sowie Sedativa/Hypnotika.

Kruse konnte in ihrer Arbeit aufzeigen, dass 42,6% (n=49) aller deutschen untersuchten Bewohner mindestens einen PIW nach der PRISCUS-Liste verordnet hatten. Im Durchschnitt erhielt jeder Bewohner 0,5 PIW. Am häufigsten handelte es sich hierbei um Medikamente aus der Gruppe der Psycholeptika (47,0%; n=31), Psychoanaleptika (15,2%; n=10), Antiarrhythmika (12,1%; n=8) und systemischer Antihistaminika (4,5%; n=3). (Kruse, 2012)

Ähnliches kam in einer großen retrospektiven epidemiologischen deutschen Studie zum Vorschein, in welcher die Abrechnungsdaten von Versicherten aus drei gesetzlichen Krankenkassen (AOK Bremen/Bremerhaven, Techniker-Krankenkasse und hkk) untersucht wurden. Es konnte dargelegt werden, dass nach Standardisierung für die

Alters- und Geschlechtsverteilung 28,3% der älteren Menschen (n=804.400 Versicherte) mindestens eine PIW-Verordnung im Jahr 2007 erhielten. Gerade mit höherem Alter stieg die PIW-Prävalenz stark an, von 20,3 % bei den 65- bis 69-Jährigen auf 42,0 % bei den 90- bis 94-Jährigen. Auch stellten die Autoren fest, dass einige Patienten bis zu vier verschiedene PIW verordnet bekamen und viele der Wirkstoffe der PRISCUS-Liste bei 8,8 % aller älteren Patienten mindestens viermal im Jahr verordnet wurden. (Amann et al., 2012a)

Hefner et al konnten aufzeigen, dass mehr als die Hälfte ihrer untersuchten Patienten mindestens eine PIM Verschreibung gemäß PRISCUS-Liste aufwiesen, betroffen waren durchschnittlich 11% der verschriebenen Medikamente. (Hefner, Stieffenhofer et al., 2015) Eine andere deutsche Studie konnte nur ein Vorhandensein von PIM Verschreibungen bei 16,6% der Patienten ausmachen. (Dormann et al., 2013) Anders Bazargan, welcher 2015 die Medikation von älteren Afro-Amerikanern mittels Beer Kriterien auf PIM untersuchte. Dieser kam zu dem Ergebnis, dass 70 % der Teilnehmer mindestens ein Medikament einnahmen, welches als "Avoid" (27%) oder "Use Conditionally" (43%) in der Beers Liste eingestuft wurde. (Bazargan, Yazdanshenas, Han, & Orum, 2015) Eine im Jahr 2001/2002 europaweit (Tschechien, Dänemark, Finnland, Island, Italien, Holland, Norwegen, Vereinigtes Königreich) angelegte Studie konnte zeigen, dass 19,8 % aller teilgenommenen zu Hause wohnender älterer Menschen (n=2707) eine PIM verschrieben bekam. (Fialova et al., 2005) Diese sehr stark variierenden Ergebnisse sind auf unterschiedliche Identifizierungsmethoden zurückzuführen. Jedoch kann keine überlegene Methode ausgemacht werden, die eine Vollständigkeit der PIW oder PIM Erfassung garantiert. Auch bleibt das klinische Risiko, welches von einer PIM ausgeht nicht erfassbar.

Generell lässt sich jedoch sagen, dass durch ungeeignete Wirkstoffe das Risiko für UAW steigt. Shabarin konnte von 206 Verwirrheitszuständen 21 unmittelbar und ausschließlich auf die Medikation zurückführen. In weiteren 35 Fällen waren Medikamente als Mitursache zu identifizieren. (Shabarin, 2009)

Tabelle 39 zeigt eine Übersicht über PIM- Prävalenzen in anderen Studien (untersucht wurde die Medikation lediglich auf ungeeignete Wirkstoffe):

Autor	Anzahl an Patienten	Ergebnisse:	PIW-Identifizierung durch
(Wickop, 2014)	200	PIM-Prävalenz: 55,5% nach PRISCUS (v.a. Zopiclon, Dimenhydrinat, Zolpidem im stat. Aufenthalt) 61% nach FORTA 79 % nach STOPP	PRISCUS FORTA STOPP
(Kossow, 2012)	549	PIM-Prävalenz 31% nach AVR 44% nach BEERS	AVR BEERS
(Gallagher et al., 2008)	715	PIM-Prävalenz: 25 % nach BEERS 35 % nach STOPP	BEERS STOPP
(Frohnhofer, Michalek, & Wehling, 2011)	46	Bei Aufnahme: mehr als 50% d. Verordnungen FORTA „A“ und „B“ bei Entlassung: „A“ und „B“ fast 80 %; „D“-Anteil sank leicht	FORTA
(Amann, Schmedt, & Garbe, 2012b)	804400	PIM-Prävalenz 25 % Häufigste PIW-Gruppen: <ul style="list-style-type: none"> • 10,9% Psycholeptika (Neuroleptika, Benzodiazepine, Z-Substanzen) • 6,6 % Psychoanalgetika (Antidepressiva und Piracetam) • 3,4 % Antiphlogistika 	PRISCUS
(Yasein et al., 2012)	400	PIM-Prävalenz 29.5%	BEERS
(Dormann et al., 2013)	351	PIM-Prävalenz 16.6% Arzneimittel der PRISCUS-Liste waren signifikant häufiger mit ADR verbunden	PRISCUS

Autor	Anzahl an Patienten	Ergebnisse:	PIW-Identifizierung durch
(Bradley et al., 2012)	166108	PIM-Prävalenz 34 %	STOPP
(Siebert, Elkeles, Hempel, Kruse, & Smollich, 2013)	308	PIM-Prävalenz PRISCUS-Liste: 35% (bei Aufnahme) 43% (während des Aufenthalts) 29% (bei Entlassung) BEERS: 31% (bei Aufnahme) 35% (während des Aufenthalts) 25% (bei Entlassung) STOPP: 48% (bei Aufnahme) 45% (bei Entlassung) START: 76% (bei Aufnahme von der Auslassung einer Verordnung betroffen)	BEERS PRISCUS STOPP START
(Zimmermann et al., 2013)	3327	PIM-Prävalenz PRISCUS: 28,7 % (Studienbeginn) 25,0 % (nach 4,5 Jahren) BEERS: 21,0 % (Studienbeginn) 17,1 % (nach 4,5 Jahren)	PRISCUS BEERS
(Stafford, Alswayan, & Tenni, 2011)	2345	PIM-Prävalenz: 43.8% (gesamt) BEERS: 35.3% MC LEOD Kriterien 18.7% 438 Erhöhtes Risiko für Patienten mit Psychopharmaka, mit mehr als 6 Arzneimitteln oder mit mind. 5 Krankheiten	BEERS MC LEOD

Autor	Anzahl an Patienten	Ergebnisse:	PIW-Identifizierung durch
(Böhme, Grandt, Kossow, Niebling, & Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin Österreichische Gesellschaft für Allgemeinmedizin Südtiroler Gesellschaft für Allgemeinmedizin, 2011)	549	<p>PIM-Prävalenz 40,4% (Männer 22,1%, Frauen 74,3%, Geschlecht unbekannt 3,6%)</p> <p>häufigste verordnete PIW: Acetyldigoxin, Amitriptylin, Diazepam, Doxepin, Temazepam, Trimipramin und Haloperidol (>2mg/d)</p>	PRISCUS
(Kruse, 2012)	230	<p>8,2% aller Verschreibungen (1323=100%) in Deutschland potentiell inadäquat, in Irland 13,4% (1361=100%)</p> <p>PIM-Prävalenz</p> <p>STOPP: 66,1% (76) der deutschen Bewohner 75,7% (87) der irischen Bewohner</p> <p>BEERS: 44,3% (51) der deutschen Bewohner 59,1% (68) der irischen Bewohner</p> <p>PRISCUS: 42,6% (49) der deutschen Bewohner 69,6% (80) der irischen Bewohner</p> <p>v.a. Psycholeptika, Psychoanaleptika, Antiarrhythmika, systemische Antihistaminika</p>	STOPP BEERS PRISCUS

Tabelle 39: Übersicht über ausgewählte PIM-Studien

Zudem erhöhen serotonerg und anticholinerg wirksame Medikamente das Risiko für UAW. (Johnell & Fischer, 2011; Lieberman, 2004; Weideman, Bernstein, & McKinney, 1999) Gerade das Risiko des Serotonin-Syndroms wird häufig in der Praxis von Ärzten unterschätzt. (Weideman et al., 1999) 63,6% aller 187 Patienten hatten in dieser Arbeit durchschnittlich $1,5 \pm 0,67$ serotonerge Wirkstoffe. Eine Schwedische Studie (Johnell & Fischer, 2011) kam zu dem Ergebnis, dass 13,2% der untersuchten älteren Patienten serotonerg wirksame Präparate einnahmen, am häufigsten Antidepressiva. Jedoch wurden hier allgemein ältere Personen ≥ 65 Jahre aus dem „Swedish Prescribed Drug Register“ berücksichtigt. (Johnell & Fischer, 2011) Der in der vorliegenden Arbeit weitaus höhere Anteil an serotonergen Medikamenten ist dadurch zu erklären, dass eine geriatrische Station mit psychiatrisch erkrankten Patienten untersucht wurde. 22,5% aller Patienten in vorliegender Arbeit hatten durchschnittlich $1,2 \pm 0,34$ anticholinerge Wirkstoffe verschrieben. Gerade mit steigendem Alter nimmt die Verordnungshäufigkeit zu. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Shabarin, der die Häufigkeit der Verordnung von Wirkstoffen mit anticholinergischer Wirkung mit 20.7% angab. (Shabarin, 2009) Liebermann empfiehlt deshalb, falls möglich, eine Mehrfachverordnung von anticholinergen Wirkstoffen zu vermeiden, bzw. die Wirkstoffdosen zu reduzieren. (Lieberman, 2004)

5.3 Zuverlässigkeit von Interaktionssoftware

Beim Einsatz von Software-Programmen kam es in Studien zu starkem Overreporting von Interaktionen, (Egger et al., 2003) welche entweder klinisch nicht in solchem Ausmaß zu beobachten waren oder ohne weitere klinische Folgen für den Patienten blieben. (Egger et al., 2003; Roblek et al., 2015)

In vorliegender Arbeit fand zwar PSIAConline einen Hinweis bzgl. Interaktionen bei 92% aller 187 Patienten, aber nur bei 88,8% aller Patienten war ein solcher Hinweis als relevant einzustufen. Nur zu 12% aller relevanten Interaktionshinweise (100%=1089) fanden sich passende Symptome in der Akte und nur bei 23,5% aller 187 Patienten war letztlich eine potentielle Interaktion möglicherweise eingetreten. Dieses Phänomen des Overreportings konnten auch andere Studien belegen.

Kruse erkannte, dass bei 608 mittels ABDA-Datenbank identifizierten Interaktionen nur 5,4% davon als manifest (mit klinischen Symptomen) einzustufen waren. Jedoch fehlte in vielen Fällen eine geeignete Dokumentation (Labor, EKG, ...) zur Bewertung. Interaktionen zwischen Arzneistoffen waren die häufigsten arzneimittelbezogenen Probleme (46%). Jedoch waren letztendlich 51,8% der Interaktionen als klinisch nicht relevant einzustufen. Nur 5,4% der Interaktionen wurden als manifest eingestuft und bewirkten Symptome am Patienten. (Kruse, 2012)

Glintborg et al. konnten in einer Untersuchung zeigen, dass bei 24 Patienten, 25 potenzielle Interaktionen (Klasse 2, erhöhtes UAW Risiko) mittels Bibliographie (Hansten and Horn; Wolters Kluwer Health, St. Louis, Mo., 2004) festgestellt werden konnten. 23 Interaktionen beruhten auf Medikamenten, die seit mindestens einem Monat eingenommen wurden und aus den klinischen Krankenhausakten ließ sich kein Hinweis finden, dass eine der 25 pDDI je eine UAW ausgelöst hatte. (Glintborg et al., 2005)

Geppert et al. fanden zwar mittels Drug-Reax von Micromedex in 265 Fällen (66,9%) der untersuchten Medikation von 396 Patienten potentielle schwerwiegende oder moderate Interaktionen, sie konnten jedoch bei der mehrtägigen Überwachung keine bemerkenswerten klinischen Auswirkungen feststellen. (Geppert, Beindl, Hawranek & Hintner, 2003)

In einer rumänischen Studie wurden potenzielle Wechselwirkungen mittels Thomson Micromedex eruiert. Von den ermittelten 1279 potenziellen Interaktionen führten nur 14 Interaktionen klinisch zu 13 ADRs, von denen acht schwerwiegender Auswirkung

waren und zur Krankenhauseinweisung führten, bzw. den Aufenthalt verlängerten. (Bucşa et al., 2013)

Insgesamt schwankte in 19 verschiedenen Studien die berichtete Inzidenzrate von 22-70.3 % für potenzielle Interaktionen. Die Prozentzahl der Patienten, die wirklich klinische Symptome zeigten, die in Verbindung zu einer dieser Interaktion standen, war wesentlich kleiner (0-11.1 %). (Jankel & Speedie, 1990) Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Henrichsmann, welche nur 16,8% der mittels ABDA Datenbank identifizierten Interaktionen als interventionsbedürftig bewertete. (Henrichsmann, 2015)

Im Zeitraum von Februar 2002 bis Mai 2002 wurden in einer Studie 500 Patienten in dem Universitätsklinikum in Basel hinsichtlich potenzieller Medikamenteninteraktionen untersucht. Diese wurden mittels der Software Drug Reax (Micromedex, Greenwood Village, Colorado, volume 113, 2002) ermittelt. Hierbei fiel auf, dass von 49 potenziellen DDIs die Mehrheit auf einer Kombination von ACE Hemmer mit kaliumsparenden Diuretika basierten. Jedoch trat bei keinem der Patienten letztendlich eine Hyperkalämie auf. Egger et al stellten jedoch heraus, dass sie aufgrund des retrospektiven Studienansatzes nicht verlässlich eruieren konnten, wie viele klinisch relevante DDI wirklich auftraten. (Egger et al., 2003) Ähnliches Problem des retrospektiven Ansatzes fand sich auch in vorliegender Arbeit.

Auch Hohl et al. konnten zeigen, dass viele vorausgesagte DDI letztendlich ohne klinische Konsequenzen blieben. 10.6% der Einsätze in der Notaufnahme waren auf ADE zurückzuführen, in 31.1 % der Fälle ließen sich mit Pharm Vigilance ermittelte potentielle Wechselwirkungen in der Medikamentenliste der Patienten finden. Jedoch konnte kein einziges ADE wirklich auf eine Medikamenteninteraktion zurückgeführt werden. (Hohl, Dankoff, Colacone & Afilalo, 2001)

Die Mehrheit (82,1%) der 920 potentiell eingetretenen Interaktionen in vorliegender Arbeit beruhte auf pharmakodynamische Effekte. Oft kam es zu additiven Effekten, wie zur Überlagerung von zentralnervösen, anticholinerge oder antihistaminergen Wirkungen. So konnten sich Nebenwirkungen der einzelnen Wirkstoffe überlagern, oder die Effekte der einzelnen Kombinationen wurden verstärkt. Leider waren mittels PSIAConline nur Wirkstoffpaarungen zu untersuchen, und nicht die gesamten Wirkstoffe in ihrer Summe.

Zusätzlich wurde in der Verlaufsdokumentation der untersuchten 187 Patienten aus dieser Arbeit nach vom Arzt oder dem Pflegepersonal dokumentierten UAW während der Zeit der Medikamenteneinnahme gesucht. Insgesamt fanden sich nur 20 Einträge bei 17 Patienten. Es kann davon ausgegangen werden, dass Symptome und medikamenteninduzierte UAW übersehen worden waren. Die Diagnose eines UAW birgt generell große Schwierigkeiten, denn die gesamten vom Patienten eingenommenen Medikamente müssen evaluiert werden, einschließlich nicht-verschreibungspflichtiger Substanzen, Langzeittherapeutika und Hömöopathika, die oft nicht in den Krankenakten vermerkt wurden. Gerade bei Polypharmazie ist die Zuordnung der Beschwerden zu einem Medikament oder einer Interaktion schwierig und UAW werden in der Klinik mitunter als neue Erkrankung behandelt (Edwards & Aronson, 2000; Hippus, 2011) oder einer bestehenden Erkrankung als Symptom zugeordnet. So stellt sich die Frage, ob die Unruhe, Müdigkeit und Tremor eines Patienten der Medikation, oder seiner Demenz- und Parkinsonerkrankung zuzuordnen waren.

Eine Norwegische Studie untersuchte die Zahl der medikamentenbezogenen Tode, beobachtet wurde hierbei ein Zeitraum von sechs Monaten von einem Gremium, bestehend aus zwei Internisten, einem Pathologen, einem Pharmakologen und einem Pharmazeuten. Von 3082 Patienten starben 169 und 20 davon wurden als wahrscheinlich oder möglicherweise medikamenteninduziert titulierte. Es ist jedoch schwierig für Kliniker eine Sterblichkeit, verursacht durch Medikamente, zu erkennen. Lediglich zwei Fälle wurden von den Ärzten zuvor klinisch als medikamenteninduziert erkannt. (Ebbesen et al., 1995)

5.4 Überdosierung

27,3% der Patienten erhielten in vorliegender Arbeit mindestens ein überdosiertes Medikament in der Einzelverordnung. Von den 1897 verschriebenen Medikamenten waren 3,8% überdosiert, im Schnitt um $206,4 \pm 71\%$ der Tagesmaximaldosis. Dabei handelte es sich vor allem um Haloperidol, Zolpidem, Lorazepam und Zopiclon. Die am höchsten überdosierten Präparate (mindestens 300% der max. Tagesdosis) waren in 8 von 10 Fällen Medikamente mit dem Wirkstoff Haloperidol (viermal 300%, einmal 350%, zweimal 375% und einmal 500% der max. Tagesdosis)

Auch, wenn Haloperidol ein weltweit verwendetes Antipsychotikum mit hohem Marktanteil darstellt (Kaye, Bradbury, & Jick, 2003) und die Wirksamkeit als gesichert gilt, (Adams, Bergman, Irving, & Lawrie, 2013; Joy, Adams, & Lawrie, 2006), so stellt es doch ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von UAW dar. (Dr. med. univ. Markus Dold, 2012) Vor allem sedative, sowie anticholinerge Effekte können verstärkt auftreten (Mundtrockenheit, Obstipation, Harnverhalt, Sehstörungen,...), extrapyramidale Störungen, akute Dystonie, Akathasie, und Parkinsonoid sind UAW unter Haloperidoleinnahme (Adams et al., 2013; Joy et al., 2006) und eine Assoziation mit plötzlichen Todesfällen konnte hergestellt werden. (Ray et al., 2001)

Mit größerer Dosis scheint auch das Risiko für UAW zu steigen. Zirker et al untersuchten den Einfluss der Haloperidoldosis zu Therapiebeginn bei 56 älteren Patienten. 35,7% erhielten der empfohlene Anfangsdosis von 0,5mg, 26,8% erhielten 1mg, 37,5% mehr als 1mg. Das Risiko einer Sedierung war bei Patienten, die mehr als 1mg Haloperidol innerhalb von 24 Stunden erhielten, signifikant höher. Zirker et al konnten keinen therapeutischen Nutzen zu Therapiebeginn einer erhöhten Dosis erkennen. (Zirker, Dorokhine, Knapp, Patel, & Musuku, 2013)

Kruse fand in ihrem untersuchten Pflegeheimbewohnerkollektiv in 4,2% der Fälle eine Überdosierung im Vergleich zu der empfohlenen Dosierung nach Fachinformation, jedoch wurde hier nur die Erhaltungsdosis berücksichtigt. Es handelte sich hauptsächlich um Omeprazol/Pantoprazol und diverse Psycholeptika. (Kruse, 2012)

Gerade auch Medikamente, die scheinbar gefahrlos wirken können bei älteren multimorbiden Patienten zu starken UAW und klinischen Folgen führen. Vor allem Antihypertensiva wurden häufig überdosiert, diese können vermehrt zu Schwindel

und Blutdruckabfall führen und damit das Sturzrisiko erhöhen. Als Folge kann es zu „lethargy, depression and confusion“ kommen. (Ouslander, 1981)

18,7% der Patienten aus dieser Arbeit erhielten eine Bedarfsüberdosierung. Durchschnittlich waren die Medikamente in der Summe um 231,8% der Tagesmaximaldosis überdosiert, mit dem Maximalwert bei 950%. Somit machten die Verschreibungen im Bedarf 90% der 10 höchsten Überdosierungen in der Gesamtmedikation aus, angenommen das Pflegepersonal nutzt die vom Arzt maximal verschriebenen Dosen. Die erhöhten Dosierungen und die ungenügende Dokumentation in der klinischen Akte stellen ein nicht zu vernachlässigendes Risiko dar.

Ob die überdosierten Verschreibungen wirklich klinisch so umgesetzt wurden blieb ungewiss. Zudem, ob es dadurch wirklich zu verstärkten UAW oder klinischen Symptomen gekommen war. Peters konnte in ihrer Arbeit hinsichtlich der Dosierung ausgewählter Medikamente (Metamizol, Amitriptylin, Citalopram, Zopiclon und Tramadol) keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Sturz- und einer Kontrollgruppe erkennen. (Peters, 2009)

5.5 Limitationen

Wie in jeder Studie, so bedarf es auch in diesem Fall die Eingeschränktheit der Untersuchung zu beachten. Es handelte sich hier um eine rein retrospektive Untersuchung von Daten, so konnten keine Informationen nacherfasst werden, bzw. klinische Untersuchungen am Patienten vorgenommen werden. Deshalb wurden nur die dokumentierten Unterlagen berücksichtigt, eine persönliche Evaluation der Patienten war nicht möglich. Auch, wenn die Medikamentenlisten im stationären Bereich als weitgehend vollständig erachtet wurden, so ist doch keine vom Patienten wirklich eingenommene Dosis definierbar gewesen. Akteneinträge hierzu fehlten, die Medikamenten Compliance einiger Patienten wurde vom Pflegepersonal in den Akten als fraglich eingestuft. So ist es nicht auszuschließen, dass Patienten selbstständig Änderungen vornahmen, indem sie Einnahmen verweigerten, Tabletten sammelten oder selbst mitgebrachte Wirkstoffe ohne Kenntnis des Personals einnahmen. Aus Ermangelung genauerer Angaben zur eingenommenen Bedarfsmedikation wurde die vom Arzt verschriebene maximale Tagesdosis als eingenommene Dosis betrachtet. Da nur der Zeitraum „Z“, in dem eine konstante Medikation des Patienten wie am Erfassungstag herrschte und welcher von einem Tag bis mehrere Wochen dauern konnte,

betrachtet wurde, fehlten mitunter geeignete aktuelle Laboruntersuchungen, Vitalwerte und Wirkstoffspiegelbestimmungen.

Bezüglich der eingetretenen Interaktionen war diese Untersuchung auf eine möglichst vollständige Dokumentation in den Akten angewiesen. Sollten Symptome vom Arzt oder Pflegepersonal nicht erkannt oder dokumentiert worden sein, so konnten diese in dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden. Ein vollständiges Erkennen der UAW kann allerdings angezweifelt werden, da aufgrund der Vorerkrankungen und psychischer Komorbiditäten der Patienten eine Abgrenzung UAW-Krankheitssymptom schwierig ist. Möglicherweise wurden Anzeichen wie Unruhe, Tremor, Tachykardie, Stürze, Verwirrtheit und Sedierung statt auf die Medikation auf Vorerkrankungen wie Demenz/Alzheimer (Schmid, 2016), Parkinson oder Depressionen (Hien, Pilgrim, & Neubart, 2013) gespiegelt oder nicht als bedeutend genug erachtet, um in den Akten vermerkt zu werden.

Jedes Hilfsmittel zur Medikamentenbewertung müsste nicht nur sprachlich, sondern auch inhaltlich an nationale Besonderheiten angepasst werden (Cami & Reis, 2014). Aus diesem Grund wurde für die Untersuchung der Medikation hinsichtlich ungeeigneter Wirkstoffe die PRISCUS-Liste ausgewählt, welche speziell für den deutschen Markt entwickelt wurde, ein Fehlen von ungeeigneten Wirkstoffen kann aber auch hier nicht ausgeschlossen werden. Das Problem der spezifischen Länderunterschiede in der Pharmakotherapie zeigte sich, an der Anpassung der Beers Kriterien an den deutschen Markt. Im Rahmen dieser wurden in Deutschland nicht zugelassene Medikamente entfernt und um verschiedene Arzneistoffklassen ergänzt, beispielsweise Anticholinergika, Antihistaminika, Benzodiazepine und langwirksame Laxanzien. (Schwalbe et al., 2007) So finden sich mit verschiedenen Listen, verschiedene PIW. Neben anderen Listen, wie Beers-Kriterien, START/STOPP Kriterien oder FORTA, wurden in dieser Arbeit keine Komorbiditäten der Patienten berücksichtigt. Aufgrund der im Alter weit verbreiteten Leber- oder Niereninsuffizienz beispielsweise hätte bei einzelnen Patienten eine Dosisanpassung, respektive Dosisreduktion, erfolgen müssen, die Zahl der Überdosierungen kann deshalb in der Realität noch höher angenommen werden. Zudem wurde lediglich die in der Fachinformation/Beipackzettel gelistete maximale Tagesdosis berücksichtigt, welche nur für einen Teil der Medikamente angegeben war und zudem über der empfohlenen Dosis lag.

Aktuell sind viele verschiedene Interaktionsprogramme im Einsatz, abhängig vom Patientenkollektiv, der Landessprache und des landestypischen Arzneimittelmarktes. (Barry et al., 2008; Reis & De Bortoli Cassiani, 2010; Roblek, Vaupotic, Mrhar & Lainscak, 2015) Deshalb ist nicht jedes Programm für jeden regionalen Markt geeignet. Zur Identifizierung der Interaktionen wurde deshalb PSIAConline gewählt, welches einerseits auf den deutschen Markt abgestimmt ist und zudem den Fokus auf psychiatrische Wirkstoffe legt. Jedoch bezieht PSIAConline nur Wirkstoffe in seine Berechnungen ein. Von Bedeutung sind aber nicht nur Medikamenteninteraktionen, sondern auch Interaktionen zwischen Medikamenten und Nahrungsmittel (Thomas & Burns, 1998), oder zwischen Medikamenten und Alkohol, pflanzlichen Produkten, Ernährungsstatus oder Krankheiten. (Mallet et al., 2007) Zudem gilt für PSIAConline, wie für andere Programme auch: der Einfluss eines zusätzlichen Arzneimittels kann noch nicht exakt eruiert werden, da lediglich immer nur Paare untersucht werden (Reis & De Bortoli Cassiani, 2010) und es durchaus bei drei oder mehr eingenommenen Medikamenten zu spezifischen Wechselwirkungen kommen kann, die erst in einer Kombination aller Medikamente auftreten. Möglicherweise kann ein zusätzliches drittes Medikament auch das Auftreten einer UAW, ausgelöst durch ein Medikamentenpaar in der Kombination verhindern. Zusätzlich kann die Reihenfolge der Verschreibungen durchaus Auswirkungen auf das Auftreten von Nebenwirkungen haben. Weiter werden individuelle Gegebenheiten des Patienten vernachlässigt. Aus diesen Gründen werden die Gefahren einer Interaktion von Software basierten Programmen aufgrund ihrer Inflexibilität oft überschätzt (Egger, Drewe & Schlienger, 2003), wie auch in dieser Arbeit ersichtlich wurde. In PSIAConline sind zwar viele Wirkstoffe und ihre Interaktionen hinterlegt, jedoch besteht kein Anspruch auf Vollständigkeit, eine regelmäßige Erweiterung um Wirkstoffe und ihre Interaktionen findet daher statt. Dadurch erfolgt eine stetige Änderung der Einstufung, so kam es beim Erstellen der vorliegenden Arbeit vor, dass Wirkstoffkombinationen, die zur Beginn dieser Untersuchung noch als ohne Risiko eingeschätzt wurden, zum Abschluss dieser Arbeit bereits als risikoreich eingestuft wurden, bzw. es gab auch gegenteilige Bewegungen. Es bedarf somit einer ständigen Aktualisierung des ärztlichen Wissenstandes.

Bezüglich der Ermittlung der Überdosierung fiel auf, dass bei vielen Medikamenten keine Tagesmaximaldosis angegeben wurde. Teils verwiesen Beipackzettel oder

Pharmafirmen lediglich darauf, dass die Dosis nach ärztlicher Einschätzung zu bemessen wäre, bzw. an den die Ausprägung der Erkrankung angepasst werden müsste. Auch die Datenblätter von Medikamenten waren hinsichtlich Dokumentation von Nebenwirkungen bei Überdosierung und Handlungsempfehlungen unvollständig. Diese Lücke bekräftigt eine Untersuchung von 1035 Datenblätter, nur 736 davon enthielten Informationen bezüglich einer Überdosierung. (Illingworth & Prescott, 1980)

5.6 Ausblick

Die in diesem Teil der Untersuchung gefundenen Ergebnisse konnten aufzeigen, dass trotz der bestehenden Hilfsmittel (Listen und Software) sehr viele geriatrische Patienten stationär eine PIM erhalten. Gerade die Wirkstoffe der PRISCUS-Liste wurden trotz bestehender Alternativpräparate häufig verschrieben. Zudem überschreitet die vom Arzt maximal verordnete Dosis teils sehr weit die empfohlene Tagesmaximaldosis. Besonders in der Addition der Verschreibungen aus Dauer und Bedarf kann ein erhöhtes Risiko für den Patienten entstehen. Dennoch bleibt ungewiss, in wie weit eine PIM Verordnung das Risiko für das Eintreten einer UAW erhöht. Dies bedarf weiterer klinischer Untersuchungen. Bereits gezeigt konnte werden, dass die Mehrheit der von der Interaktionssoftware vorausgesagten Interaktionen ohne klinische Konsequenzen blieb.

Letztendlich bleibt die Aussage von „potentiell inadäquater Medikation“ ein rein theoretischer Ansatz, der der Individualität des Patienten nicht gerecht werden kann. Zu viele Einzelfaktoren und persönliche Besonderheiten verhindern es, eine generelle Aussage zur Medikation eines Patienten treffen zu können. So dienen alle Listen, Programme und Berechnungen nur der Unterstützung des behandelnden Arztes, die Therapiefreiheit trägt dieser, denn auch ein potentiell inadäquates Medikament kann seine Berechtigung haben. Zudem bleibt ungewiss, ob nicht zuvor bereits sichere Alternativpräparate verschrieben worden waren, deren Wirksamkeit unbefriedigend war. (Kruse, 2012) Mit der richtigen Betreuung und Überwachung sind auch kritischere Kombinationen und ungeeignete Wirkstoffe vertretbar und auch ein off-label-use kann dem Patienten im Einzelfall von Nutzen sein. So bedarf es einer individuellen Therapie eines jeden Patienten und einer kritischen Risiko-Abwägung eines jeden Medikaments. (Kruse, 2012)

6. Zusammenfassung

Einleitung: Besonders ältere Menschen haben aufgrund veränderter biologischer Gegebenheiten, Multimorbidität und Polypharmazie ein erhöhtes Risiko eine UAW zu erleiden, vor allem eine, die auf Arzneimittelinteraktion beruht. Eine potentiell inadäquate Medikation (PIM) gilt es für eine effektive und schonende Therapie zu vermeiden. Eine PIM entsteht durch eine Medikation, die potentiell inadäquaten Wirkstoffe (PIW) enthält, ein Risiko für Wirkstoffinteraktionen (WW) oder Überdosierungen beinhaltet.

Ziel: Es sollte die Prävalenz der potentiell inadäquaten Medikation (PIM) in einem geriatrischen Patientenkollektiv bestimmt werden und die klinische Relevanz der Interaktionsoftware PSIAConline untersucht werden.

Methode: Es wurde die Medikation von 187 Patienten der Gerontopsychiatrie des BKH Regensburg untersucht. Zur Identifikation der ungeeigneten Wirkstoffe wurde die PRISCUS-Liste gewählt, Wirkstoffinteraktionen wurden anhand PSIAConline ermittelt und Überdosierungen wurden mittels der in der Fachinformation, bzw. Medikamentenbeipackzetteln empfohlenen maximalen Tagesdosis bestimmt. Anschließend wurde anhand der klinischen Akte nach Symptomen gesucht, die mit einer Wechselwirkung in Verbindung gebracht werden konnten.

Ergebnisse: Von 187 Patienten waren 61,5% weiblich, das Durchschnittsalter betrug $77,6 \pm 6,7$ Jahr Jahre. 91,4% aller Patienten erhielten insgesamt mindestens eine PIM, entweder aufgrund eines PIW, einer Überdosierung oder einer klinisch relevanten PSIAConline Interaktion. Zu den Patienten waren 1897 Verordnungen erfasst, die 2229 Wirkstoffe enthielten. Im Mittel hatten die Patienten $10,1 \pm 3,5$ Verordnungen. Gesamt konnten 1983 verschiedene Wirkstoffe identifiziert werden, davon 173 mit serotonerger Wirkung und 49 mit anticholinergem Aktivität. 90 Wirkstoffe wurden als PIW eingestuft, am häufigsten Doxepin (42), Nifedipin (14) und Diazepam (7). 64 aller Patienten erhielten im Durchschnitt $1,4 \pm 0,73$ PIW. 97,9% aller Patienten hatten mindestens eine bis maximal 16 Bedarfsverordnungen, die 646 verschiedene Wirkstoffe enthielten. 25 PIW waren bei 24 Patienten im Bedarf angesetzt, im Mittel hatte jeder Patient $3,5 \pm 2,7$ Bedarfswirkstoffe.

Bei 92% der Patienten gab PSIAConline im Mittel $6,3 \pm 5,1$ Risikohinweise auf Interaktionen aus. 920 der 1089 gesamten Risikohinweise waren als klinisch relevante WW

eingestuft, die bei 166 Patienten hätten auftreten können. Die häufigsten Paarungen der relevanten Interaktionen waren: Lorazepam-Quetiapin (30), Pipamperon-Risperidon (27), Melperon-Quetiapin (24), Lorazepam-Melperon (20) und Bisoprolol-Quetiapin (20). 755 der klinisch relevanten Interaktionen beruhten auf pharmakodynamische Effekte. Insgesamt ließ sich zu 111 dieser Risikohinweise ein Symptom in der klinischen Akte finden. Auch hier beruhten die meisten Risikohinweise auf pharmakodynamische Effekte. Somit wiesen 23,5% (n=44) aller Patienten eine UAW auf dem Boden einer Arzneimittelinteraktion auf. Am häufigsten handelte es sich um Symptome der Hypotonie und eine verstärkte Müdigkeit/ Sedierung. 20 UAW bei 17 Patienten waren bereits vom Arzt/Pflegepersonal in der Patientenakte als medikamentös bedingt dokumentiert worden, 8 davon konnten durch einen PSIAConline Risikohinweis als interaktionsbedingt erklärt werden.

73 Medikamente waren durchschnittlich um $206,4 \pm 71\%$ der maximalen Tagesdosis bei 27,3% aller Patienten überdosiert. Dies betraf vor allem Haloperidol (22), Zolpidem (14), Lorazepam (12) und Zopiclon (6). Allein in der Bedarfsmedikation waren 44 Medikamente überdosiert, am häufigsten Haloperidol (13), Zolpidem (13) und Lorazepam (11). 35 Patienten erhielten hier durchschnittlich $216,1 \pm 83,7\%$ der maximalen Tagesdosis. Wurden dieselben Medikamente, falls mehrmals verordnet, in ihrer Dosis addiert, so wurden im Mittel Dosen von $231,8 \pm 156,0\%$ der Tagesmaximaldosis verschrieben, der maximale Wert betrug 950% der Tagesmaximaldosis (19 mg Haloperidol).

Ausblick: Die Verordnung einer potentiell inadäquaten Medikation war in dieser Arbeit aufgrund der genauen Differenzierung einer PIM in Wirkstoffe, Interaktionen und Überdosierungen sehr häufig. Das Risiko einer Medikation für UWA kann zwar mit Hilfe von Datenbanken wie PSIAConline oder der PRISCUS-Liste erfasst werden, jedoch führen diese in der Regel zu „overalerting“, d.h. es treten weniger UAW klinisch auf, als nach der Computerabfrage theoretisch zu erwarten wären. Trotz Computerabfrage ist der Benutzer deshalb angehalten anhand einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung die für den Patienten geeignetste Medikation ermitteln.

7. Anhang

7.1 Literaturverzeichnis

- Abdel-Aziz, M. I., Ali, M. A., Hassan, A. K., & Elfaham, T. H. (2016). Warfarin-drug interactions: An emphasis on influence of polypharmacy and high doses of amoxicillin/clavulanate. *Journal of clinical pharmacology*, *56*(1), 39–46. doi:10.1002/jcph.583
- Adams, C. E., Bergman, H., Irving, C. B., & Lawrie, S. (2013). Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*. (11), CD003082. doi:10.1002/14651858.CD003082.pub3
- Alarcon, T., Barcena, A., Gonzalez-Montalvo, J. I., Penalosa, C., & Salgado, A. (1999). Factors predictive of outcome on admission to an acute geriatric ward. *Age and ageing*, *28*(5), 429–432.
- Alhawassi, T. M., Krass, I., Bajorek, B. V., & Pont, L. G. (2014). A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clinical interventions in aging*, *9*, 2079–2086. doi:10.2147/CIA.S71178
- Amann, U., Schmedt, N., & Garbe, E. (2012a). Potenziell inadäquate Medikamente bei Älteren Zusammenfassung Summary. *Deutsches Ärzteblatt Studieren.de*. (2), 26–28. Retrieved from <http://www.aerzteblatt.de/archiv/124349/Potenziell-inadadequate-Medikamente-bei-Aelteren-Zusammenfassung-Summary>
- Amann, U., Schmedt, N., & Garbe, E. (2012b). Prescribing of potentially inappropriate medications for the elderly: an analysis based on the PRISCUS list. *Deutsches Ärzteblatt international*, *109*(5), 69–75. doi:10.3238/arztebl.2012.0069
- American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. (2015). *Journal of the American Geriatrics Society*. doi:10.1111/jgs.13702
- American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. (2012). *Journal of the American Geriatrics Society*, *60*(4), 616–631. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x
- Back, C., Wittmann, M., & Haen, E. (2011). Verwirrheitszustände als wichtige Arzneimittelwirkung. *Therapeutische Umschau*, *68*(1), 27–33.

- Barry, P. J., Gallagher, P., & Ryan, C. (2008). Inappropriate prescribing in geriatric patients. *Current Psychiatry Reports*, *10*(1), 37–43. doi:10.1007/s11920-008-0008-3
- Bates, D. W., Cullen, D. J., Laird, N., La Petersen, Small, S. D., Servi, D., . . . et al. (1995). Incidence of Adverse Drug Events and Potential Adverse Drug Events. *JAMA*, *274*(1), 29–34. doi:10.1001/jama.1995.03530010043033
- Bazargan, M., Yazdanshenas, H., Han, S., & Orum, G. (2015). Inappropriate Medication Use Among Underserved Elderly African Americans. *J Aging Health*. (pii: 0898264315589571. [Epub ahead of print]). doi:10.1177/0898264315589571
- Beijer, H. J. M., & Blaey, C. J. de. (2002). Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharmacy world & science : PWS*, *24*(2), 46–54.
- BfArM - Genehmigungs-Verfahren - Definitionen. Retrieved May 29, 2016, from http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/klinPr/klin_prf_genehm/definitionen.html.
- Bland, C. Polypharmacy and the Elderly. Retrieved August 25, 2015, from https://www.acponline.org/about_acp/chapters/ga/13-bland.pdf.
- Böhme, K., Grandt, D., Kossow, S., Niebling, W., & Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin|Österreichische Gesellschaft für Allgemeinmedizin|Südtiroler Gesellschaft für Allgemeinmedizin (Eds.) 2011. *Die PRISCUS-Liste – Prävalenz von potentiell altersinadäquater Medikation in Alten- und Pflegeheimen*. German Medical Science GMS Publishing House.
- Böhmer, F. (2008). Multimorbidität und Polyopathie. In F. Böhmer & I. Füsgen (Eds.), *UTB Medizin, Geriatrie: Vol. 8404. Geriatrie: Der ältere Patient mit seinen Besonderheiten* (pp. 81–87). Wien: Böhlau.
- Borchelt, M., & Hatzopoulos, K. (2007). DRG und Geriatrie: MDK-Prüfungen und -Auslegungen; Mindestkriterien des OPS 8-550.- in der Praxisanwendung. Retrieved August 25, 2015, from DRG-Kompetenzteam Geriatrie (DKGER), www.geriatrie-drg.de: <http://www.geriatrie-drg.de/dkger/main/mdk.html>.
- Borchelt, M., Kolb, G., Lübke, N., Lüttje, D., Meyer, A.-K., & Nikolaus, T. (2004). *Abgrenzungskriterien der Geriatrie: Version V1.3*. Retrieved from Arbeitsgruppe der

- BAG KGE; DGG und DGGG website: http://www.geriatrie-drg.de/public/docs/Abgrenzungskriterien_Geriatrie_V13_16-03-04.pdf
- Boyd, C. M., Darer, J., Boulton, C., Fried, L. P., Boulton, L., & Wu, A. W. (2005). Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA*, *294*(6), 716–724. doi:10.1001/jama.294.6.716
- Bradley, M. C., Fahey, T., Cahir, C., Bennett, K., O'Reilly, D., Parsons, C., & Hughes, C. M. (2012). Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a cross-sectional study using the Northern Ireland Enhanced Prescribing Database. *European journal of clinical pharmacology*, *68*(10), 1425–1433. doi:10.1007/s00228-012-1249-y
- Bundesministerium des Innern. (2011). Demografiebericht -Bericht der Bundesregierung zur demografischen Lage und künftigen Entwicklung des Landes. Retrieved April 28, 2016, from https://www.bmi.bund.de/SharedDocs/Downloads/DE/Broschueren/2012/demografiebericht.pdf?__blob=publicationFile.
- Bundeszentrale für politische Bildung. (2016). Datenreport 2016: Ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland. Retrieved May 15, 2016, from https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Datenreport/Downloads/Datenreport2016.pdf?__blob=publicationFile.
- Burkhardt, H., & Wehling, M. (2010). Probleme bei der Pharmakotherapie älterer Patienten [Difficulties in pharmacotherapy of the elderly]. *Der Internist*, *51*(6), 737–747. doi:10.1007/s00108-010-2582-9
- Calderon-Ospina, C., & Bustamante-Rojas, C. (2010). The DoTS classification is a useful way to classify adverse drug reactions: a preliminary study in hospitalized patients. *The International journal of pharmacy practice*, *18*(4), 230–235. doi:10.1111/j.2042-7174.2010.00039.x
- Chatsivili, A., Sapounidis, I., Pavlidou, G., Zoumpouridou, E., Karakousis, V.-A., Spanakis, M., . . . Niopas, I. (2010). Potential drug-drug interactions in prescriptions dispensed in community pharmacies in Greece. *Pharmacy world & science : PWS*, *32*(2), 187–193. doi:10.1007/s11096-010-9365-1

- Coca, V., & Schröder, H. (2012). Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht. In U. Schwabe & D. Paffrath (Eds.), *Arzneiverordnungs-Report 2012. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare* (pp. 965–979). Berlin, Heidelberg: Springer. doi:10.1007/978-3-642-29242-2_46
- Davidoff, A. J., Miller, G. E., Sarpong, E. M., Yang, E., Brandt, N., & Fick, D. M. (2015). Prevalence of potentially inappropriate medication use in older adults using the 2012 Beers criteria. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(3), 486–500. doi:10.1111/jgs.13320
- Dieckmann, P. (2009). Sturz-Syndrom. In W. V. Renteln-Kruse (Ed.), *Medizin des Alterns und des alten Menschen (German Edition)* (pp. 98–109). Dordrecht: Springer.
- DIMDI-Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. (2017). DIMDI - ICD-10-GM Version 2017. Retrieved February 05, 2017, from <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassung/htmlgm2017/block-f00-f09.htm>.
- DocCheck Medical Services GmbH. (2016). Depotpräparat - DocCheck Flexikon. Retrieved May 29, 2016, from DocCheck Medical Services GmbH: <http://flexikon.doccheck.com/de/Depotpr%C3%A4parat>.
- Dormann, H., Sonst, A., Müller, F., Vogler, R., Patapovas, A., Pfistermeister, B., . . . Maas, R. (2013). Adverse drug events in older patients admitted as an emergency: the role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS). *Deutsches Ärzteblatt international*, 110(13), 213–219. doi:10.3238/arztebl.2013.0213
- Dr. med. univ. Markus Dold. (2012). *Metaanalyse doppelblinder, randomisierter, Haloperidol-kontrollierter Studien zur Überprüfung der These der vergleichbaren Wirksamkeit konventioneller Antipsychotika in der Pharmakotherapie der Schizophrenie* (Dissertation). Technische Universität München, München. Retrieved from <https://mediatum.ub.tum.de/doc/1108056/1108056.pdf>
- Ebbesen, J., Buajordet, I., Erikssen, J., Svaar, H., Brors, O., & Hilberg, T. (1995). Drugs as a cause of death. A prospective quality assurance project in a department of medicine [Legemidler som arsak til dødsfall. Et prospektivt kvalitetssikringsprosjekt i en medisinsk avdeling]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række*, 115(19), 2369–2372.

- Edwards, I. R., & Aronson, J. K. (2000). Adverse drug reactions: Definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*, 356(9237), 1255–1259. doi:10.1016/S0140-6736(00)02799-9
- Ellis, R. J., Mayo, M. S., & Bodensteiner, D. M. (2000). Ciprofloxacin-warfarin coagulopathy: a case series. *American journal of hematology*, 63(1), 28–31.
- Fachinfo Agomelatin. Retrieved March 31, 2016, from <http://www.fachinfo.de/pdf/011672#view=FitH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0>.
- Fachinformation. FachInfo-Service. Retrieved March 31, 2016, from <http://www.fachinfo.de/>.
- Fattering, K., Roos, M., Vergeres, P., Holenstein, C., Kind, B., Masche, U., . . . Meier, P. J. (2000). Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine. *British journal of clinical pharmacology*, 49(2), 158–167.
- Feuchtersleben, E. F. von. (1851). *Zur Diätetik der Seele. 8. verm. Aufl.*: Carl Gerold. Retrieved from <https://books.google.nl/books?id=9IFUAAAAcAAJ>
- Fialova, D., Topinkova, E., Gambassi, G., Finne-Soveri, H., Jonsson, P. V., Carpenter, I., . . . Bernabei, R. (2005). Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*, 293(11), 1348–1358. doi:10.1001/jama.293.11.1348
- Friedrich, C., & Leischker, A. (2009). Geriatisches Assessment. In G. Kolb & A. Leischker (Eds.), *Medizin des alternden Menschen. Lehrbuch zum Gegenstandskatalog der neuen ÄApprO* (pp. 135–155). Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.
- Frohnhofen, H., Michalek, C., & Wehling, M. (2011). Bewertung von Medikamenten in der Geriatrie mit der neuen FORTA-Klassifikation [Assessment of drug treatment in geriatrics with the new FORTA criteria]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 136(27), 1417–1421. doi:10.1055/s-0031-1281530
- Füsgen, I., & Renteln Kruse, W. v. (2008). Besonderheiten der Arzneimitteltherapie beim geriatrischen Patienten. In F. Böhmer & I. Füsgen (Eds.), *UTB Medizin, Geriatrie: Vol. 8404. Geriatrie: Der ältere Patient mit seinen Besonderheiten* (pp. 575–583). Wien: Böhlau.

- Gallagher, P., Ryan, C., Byrne, S., Kennedy, J., & O'Mahony, D. (2008). STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, *46*(2), 72–83.
- Garfinkel, D., Zur-Gil, S., & Ben-Israel, J. (2007). The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*, *9*(6), 430–434.
- Glintborg, B., Andersen, S. E., & Dalhoff, K. (2005). Drug-drug interactions among recently hospitalised patients--frequent but mostly clinically insignificant. *European journal of clinical pharmacology*, *61*(9), 675–681. doi:10.1007/s00228-005-0978-6
- Gurwitz, J. H., Field, T. S., Harrold, L. R., Rothschild, J., Debellis, K., Seger, A. C., . . . Bates, D. W. (2003). Incidence and Preventability of Adverse Drug Events Among Older Persons in the Ambulatory Setting. *JAMA*, *289*(9), 1107–1116. doi:10.1001/jama.289.9.1107
- Haen, E. Arzneimittelinteraktionen bei bipolaren Störungen. Retrieved August 31, 2015, from Klinische Pharmakologie am Lehrstuhl mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie und am Lehrstuhl für Pharmakologie der Universität Regensburg: http://dgbs.de/fileadmin/user_upload/PDFs/Jahrestagung_2014/DGBS_E_Haen_Arzneimittelinteraktionen_bei_Bipolaren_Stoerungen.pdf.
- Haen, E., & Laux, G. (2011). Arzneimitteltherapiesicherheit/ Pharmakovigilanz in der klinischen Psychopharmakotherapie: Das Klinikernetzwerk AGATE. *Psychopharmakotherapie*, *18*(6), 238–243. Retrieved from http://www.agate-klinikverbund.de/Joomla_intern/files/Downloaddateien/Begr%C3%BC%C3%9Fung/AGATE_Projektbeschreibung_PPT-06-2011.pdf
- Hager, K. (2009). Demografie. In G. Kolb & A. Leischker (Eds.), *Medizin des alternen Menschen. Lehrbuch zum Gegenstandskatalog der neuen ÄApprO* (pp. 3–12). Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.
- Hajjar, E. R., Cafiero, A. C., & Hanlon, J. T. (2007). Polypharmacy in elderly patients. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, *5*(4), 345–351. doi:10.1016/j.amjopharm.2007.12.002

- Harugeri, A., Joseph, J., Parthasarathi, G., Ramesh, M., & Guido, S. (2010). Potentially inappropriate medication use in elderly patients: a study of prevalence and predictors in two teaching hospitals. *Journal of postgraduate medicine*, *56*(3), 186–191. doi:10.4103/0022-3859.68642
- Hefner, G., Shams, M., Unterecker, S., Wenzel-Seifert, K., Fellgiebel, A., Falter, T., . . . Hiemke, C. (2015). Rating the delirogenic potential of drugs for prediction of side effects in elderly psychiatric inpatients. *Jacobs Journal of Pharmacology and Pharmacovigilance*, *1*(1), 1–7. Retrieved from http://pharmacologyandpharmacovigilance.jacobspublishers.com/images/Pharmacology/J_J_Pharma_Pharmacovigilance_1_1_003.pdf
- Hefner, G., Stieffenhofer, V., Gabriel, S., Palmer, G., Müller, K. M., Röschke, J., & Hiemke, C. (2015). Side effects related to potentially inappropriate medications in elderly psychiatric patients under everyday pharmacotherapy. *European journal of clinical pharmacology*, *71*(2), 165–172. doi:10.1007/s00228-014-1796-5
- Henrichsmann, M. (2015). *Optimierung der Pharmakotherapie durch ein erweitertes Medikationsmanagement bei Patienten mit Morbus Parkinson* (Dissertation). Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Münster. Retrieved from http://www.akwl.de/download/sonstige/Dissertation_MHenrichsmann_01.pdf
- Herrlinger C, K. U. (2001). Drug metabolism and drug interactions in the elderly. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, *15*(6), 897–918. doi:10.1053/bega.2001.0249
- Hiemke, C., Baumenn, P., Bergemann, N., Conca, A., Dietmaier, O., Egberts, K., . . . Zernig, G. (2012). AGNP- Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie: Update 2011. *Psychopharmakotherapie*, *19*(3), 91–122.
- Hien, P., Pilgrim, R. R., & Neubart, R. (2013). *Moderne Geriatrie und Akutmedizin: Geriatisch-internistische Strategien in Notaufnahme und Klinik*: Springer Berlin Heidelberg. Retrieved from <https://books.google.de/books?id=oRUeBAAAQBAJ>
- Hippius, M. (2011). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Interaktionen bei Krankenhausaufnahme und Entlassung [Adverse drug reactions and interactions - cause of admission to hospital and after discharge]. *Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique*, *68*(1), 47–53. doi:10.1024/0040-5930/a000119

- Hofer-Dueckelmann, C., Prinz, E., Beindl, W., Szymanski, J., Fellhofer, G., Pichler, M., & Schuler, J. (2011). Adverse drug reactions (ADRs) associated with hospital admissions - elderly female patients are at highest risk. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 49(10), 577–586.
- Holt, S., Schmiedl, S., & Thürmann, P. A. (2010). Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Deutsches Ärzteblatt international*, 107(31-32), 543–551. doi:10.3238/arztebl.2010.0543
- Hopf, G. (2006). Potenziell unangemessene Medikamente für ältere Patienten. *KVH aktuell*, 11(3), 22–23. Retrieved from http://new-kvh-piwik.m33r.net/kvhmedia/Downloads/Wir+%C3%BCber+uns/Publikationen/KVH+aktuell+Pharmakotherapie+/KVH+aktuell+Pharmako+2006_ML/KVH_aktuell_03_2006_pdf.pdf
- Hosia-Randell, H. M. V., Muurinen, S. M., & Pitkala, K. H. (2008). Exposure to potentially inappropriate drugs and drug-drug interactions in elderly nursing home residents in Helsinki, Finland: a cross-sectional study. *Drugs & aging*, 25(8), 683–692.
- Illingworth, R. N., & Prescott, L. F. (1980). Inadequate information about drug overdose in manufacturers' data sheets. *British Medical Journal*, 280(6229), 1418.
- Johnell, K., & Fischer, H. (2011). Dopaminergic and Serotonergic Drug Use: A Nationwide Register-Based Study of Over 1 300 000 Older People. *PLoS one*, 6(8). doi:10.1371/journal.pone.0023750
- Joy, C. B., Adams, C. E., & Lawrie, S. M. (2006). Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*. (4), CD003082. doi:10.1002/14651858.CD003082.pub2
- Kaufman, D. W., Kelly, J. P., Rosenberg, L., Anderson, T. E., & Mitchell, A. A. (2002). Recent Patterns of Medication Use in the Ambulatory Adult Population of the United States. *JAMA*, 287(3), 337–344. doi:10.1001/jama.287.3.337
- Kaye, J. A., Bradbury, B. D., & Jick, H. (2003). Changes in antipsychotic drug prescribing by general practitioners in the United Kingdom from 1991 to 2000: a population-based observational study. *British journal of clinical pharmacology*, 56(5), 569–575. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.01905.x

- Kolb, G. (2009). Das Syndrom der Sturzkrankheit. In G. Kolb & A. Leischker (Eds.), *Medizin des alternden Menschen. Lehrbuch zum Gegenstandskatalog der neuen ÄApprO* (pp. 37–39). Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.
- Kolb, G., & Leischker, A. (Eds.). (2009). *Medizin des alternden Menschen: Lehrbuch zum Gegenstandskatalog der neuen ÄApprO*. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.
- Kossow, S. (2012). *PUMA -Potentiell unangemessene Medikamente im Alter* (Dissertation). Albert Ludwigs Universität, Freiburg.
- Köstlbacher, A., Hiemke, C., Haen, E., Eckermann, G., Dobmeier, M., & Hammwöhner, R. PsiacOnline – Fachdatenbank für Arzneimittelwechselwirkungen in der psychiatrischen Pharmakotherapie. OSSWALD, Achim; STEMPFHUBER, Maximilian; WOLFF, Christian (Hrsg.) (2007). *Open Innovation. Proc. 10. Internationales Symposium für Informationswissenschaft. Konstanz: UVK*, 321–326. Retrieved from http://epub.uni-regensburg.de/6836/1/OpenInnovation_ISI2007_UVK.pdf#page=333
- Köstlbacher, A., Maurus, J., Hammwöhner, R., Haas, A., Haen, E., & Hiemke, C. OpenDrugWiki-Using a Semantic Wiki for Consolidating, Editing and Reviewing of Existing Heterogeneous Drug Data. Retrieved August 31, 2015, from <http://ceur-ws.org/Vol-632/paper16.pdf>.
- Kruse, J. (2012). *Optimierung der Versorgung geriatrischer Bewohner von Alten- und Pflegeheimen durch intensive Pharmazeutische Betreuung*. Diss.–Westfälische Wilhelms-Universität Münster, 2012. *Klinische Pharmazie*. München: Dr. Hut.
- Kuhn-Thiel, A. M., Weiß, C., & Wehling, M. (2014). Consensus validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs & aging*, 31(2), 131–140. doi:10.1007/s40266-013-0146-0
- Laroche, M.-L., Charnes, J.-P., Nouaille, Y., Picard, N., & Merle, L. (2007). Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *British journal of clinical pharmacology*, 63(2), 177–186. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02831.x

- Lemmer, B., & Brune, K. (2010). *Pharmakotherapie: Klinische Pharmakologie* (14., überarb. und aktualisierte Auflage). *Springer-Lehrbuch*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Retrieved from <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10389495>
- Lieberman, J. A. (2004). Managing Anticholinergic Side Effects. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, 6(suppl 2), 20–23.
- Linder, R., Schneider, U., Köthemann, M., & Verheyen, F. (2014). Ärztliches Verordnungsverhalten von potenziell inadäquaten Medikamenten für ältere Menschen: Eine Potenzialanalyse anhand der PRISCUS-Liste auf Basis von TK-Routinedaten [Physicians' prescription behavior of potentially inappropriate medications for elderly people: an analysis using the PRISCUS list based on TK routine data]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 139(19), 983–989. doi:10.1055/s-0034-1369948
- Lindley, C. M., Tully, M. P., Paramsothy, V., & Tallis, R. C. (1992). Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age and ageing*, 21(4), 294–300.
- Linjakumpu, T., Hartikainen, S., Klaukka, T., Veijola, J., Kivelä, S.-L., & Isoaho, R. (2002). Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *Journal of Clinical Epidemiology*, 55(8), 809–817. doi:10.1016/S0895-4356(02)00411-0
- Lipp, H.-P. (2009). Besonderheiten der Pharmakologie und der Arzneimittelverordnungsung im Alter. In G. Kolb & A. Leischker (Eds.), *Medizin des alternenden Menschen. Lehrbuch zum Gegenstandskatalog der neuen ÄApprO* (pp. 77–82). Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.
- Mallet, L., Spinewine, A., & Huang, A. (2007). The challenge of managing drug interactions in elderly people. *The Lancet*, 370(9582), 185–191. doi:10.1016/S0140-6736(07)61092-7
- McDonnell, P. J., & Jacobs, M. R. (2002). Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *The Annals of pharmacotherapy*, 36(9), 1331–1336.

- Mertens, G. (2010). *Polypharmazie im Alter* (Magisterarbeit). TU Berlin, Berlin. Retrieved from <http://edoc.rki.de/documents/dissertationen/mertens-gerda-2009-07-01/PDF/mertens.pdf>
- Mintzer, J., & Burns, A. (2000). Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 93(9), 457–462.
- Monette, J., Gurwitz, J. H., & Avorn, J. (1995). Epidemiology of adverse drug events in the nursing home setting. *Drugs & aging*, 7(3), 203–211.
- Neuner-Jehle, S. (2013). Weniger ist mehr - wie Polypharmazie vermeiden? [Less is more - how to prevent polypharmacy?]. *Praxis*, 102(1), 21–27. doi:10.1024/1661-8157/a001161
- Nikolaus, T. (2013). Stürze und Folgen. In A. Zeyfang, U. Hagg-Grün, & T. Nikolaus (Eds.), *Springer-Lehrbuch. Basiswissen Medizin des Alterns und des alten Menschen* (2nd ed., pp. 113–128). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Obreli Neto, P. R., Nobili, A., Marusic, S., Pilger, D., Guidoni, C. M., Baldoni Ade, O., . . . Cuman, R. K. (2012). Prevalence and Predictors of Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly: A Cross-Sectional Study in the Brazilian Primary Public Health System. *J Pharm Pharmaceut Sci*, 15(2), 344–354.
- Ouslander, J. G. (1981). Drug Prescribing for the Elderly. *Western Journal of Medicine*, 135(6), 455–462.
- Pascucci, G., Wenzel-Seifert, K., Schiekofner, S., & Haen, E. (2013). *Das Problem nicht-adäquater Medikationen (PIM) im höheren Lebensalter* (Masterarbeit). Universität Padua/Italien, Universität Regensburg.
- Passarelli, M. C. G., Jacob-Filho, W., & Figueras, A. (2005). Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs & aging*, 22(9), 767–777.
- Peters, K. (2009). *Medikation und Sturzereignisse stationärer geriatrischer Krankenhauspatienten* (Dissertation). Universität Hamburg, Hamburg. Retrieved from <https://www.deutsche-digitale-bibliothek.de/binary/OF4FB2B2JCF3FRHYG7ZKG7L6EJ5T5E5K/full/1.pdf>

- Pulska, T., Pahkala, K., Laippala, P., & Kivela, S. L. (1997). Six-year survival of depressed elderly Finns: a community study. *International journal of geriatric psychiatry*, 12(9), 942–950.
- Ray, W. A., Meredith, S., Thapa, P. B., Meador, K. G., Hall, K., & Murray, K. T. (2001). Antipsychotics and the Risk of Sudden Cardiac Death. *Archives of General Psychiatry*, 58(12), 1161–1167. doi:10.1001/archpsyc.58.12.1161
- Renteln-Kruse, W. v. (2009). Die alternde Bevölkerung. In W. V. Renteln-Kruse (Ed.), *Medizin des Alterns und des alten Menschen (German Edition)* (pp. 12–24). Dordrecht: Springer.
- Riesinger, R., & Iglseider, B. (2014). Tools zur Therapieoptimierung bei multimorbiden geriatrischen Patienten am Lebensende - Hilfe oder "nur" Denkanstoß? [Tools for optimizing pharmacotherapy for geriatric patients with multimorbidity at the end of life: helpful oder just raising awareness?]. *Wiener medizinische Wochenschrift*, 164(9), 189–194. doi:10.1007/s10354-014-0274-0
- Rochon, P. A., & Gurwitz, J. H. (1997). Optimising drug treatment for elderly people: The prescribing cascade. *BMJ*, 315(7115), 1096–1099. doi:10.1136/bmj.315.7115.1096
- Rösler, A. (2009). Verwirrheitszustände und Delirien. In W. V. Renteln-Kruse (Ed.), *Medizin des Alterns und des alten Menschen (German Edition)* (pp. 140–148). Dordrecht: Springer.
- Schmid, A. (2016). *Demenz & Alzheimer - Anzeichen, Symptome, Verlauf und Krankheitsbild einer Gehirnkrankheit*: BookRix. Retrieved from <https://books.google.de/books?id=jKwtDAAAQBAJ>
- Schwalbe, O., Freiberg, I., & Kloft, C. (2007). Die Beers-Liste- Ein Instrument zur Optimierung der Arzneimitteltherapie geriatrischer Patienten. *Deutscher Apothekerverlag*, pp. 244–248. Retrieved from http://www.bcp.fu-berlin.de/pharmazie/klinische_pharmazie/arbeitsgruppe_kloft/materialien/Beers-Liste.pdf
- Shabarin, V. (2009). *Ursachen akuter Verwirrheitszustände als Aufnahmegrund in die akutneurologische Klinik – eine retrospektive Kohortenstudie* (Dissertation). Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg i. Br. Retrieved from <http://www.neurologiewittlich.de/seiten/doku/dissertation%20shabarin.pdf>

- Sieber, C. (2009). Frailty. In G. Kolb & A. Leischker (Eds.), *Medizin des alternden Menschen. Lehrbuch zum Gegenstandskatalog der neuen ÄApprO* (pp. 57–64). Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.
- Siebert, S., Elkeles, B., Hempel, G., Kruse, J., & Smollich, M. (2013). Die PRISCUS-Liste im klinischen Test. Praktikabilität und Vergleich mit internationalen PIM-Listen [The PRISCUS list in clinical routine. Practicability and comparison to international PIM lists]. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, *46*(1), 35–47. doi:10.1007/s00391-012-0324-4
- Silva, T. J. A., Jerussalmy, C. S., Farfel, J. M., Curiati, J. A. E., & Jacob-Filho, W. (2009). Predictors of In-Hospital Mortality Among Older Patients. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, *64*(7), 613–618. doi:10.1590/S1807-59322009000700002
- Smith, C. M. (2005). Origin and uses of primum non nocere--above all, do no harm! *Journal of clinical pharmacology*, *45*(4), 371–377. doi:10.1177/0091270004273680
- Souchet, E., Lapeyre-Mestre, M., & Montastruc, J.-L. (2005). Drug related falls: a study in the French Pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, *14*(1), 11–16. doi:10.1002/pds.1038
- Springer Verlag. PSIAOnline. Retrieved August 31, 2015, from <http://www.psiac.de/>.
- Stafford, A. C., Alswayan, M. S., & Tenni, P. C. (2011). Inappropriate prescribing in older residents of Australian care homes. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, *36*(1), 33–44. doi:10.1111/j.1365-2710.2009.01151.x
- Statistisches Bundesamt. (2012). Alter im Wandel. Ältere Menschen in Deutschland und der EU: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2012. Retrieved August 25, 2015, from https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/AlterimWandel0010017129004.pdf?__blob=publicationFile.
- Statistisches Bundesamt, Deutsches Zentrum für Altersfragen, Robert Koch Institut. (2009). Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheit und Krankheit im Alter-Eine gemeinsame Veröffentlichung des Statistischen Bundesamtes, des Deutschen Zentrums für Altersfragen und des Robert Koch-Instituts. Retrieved April 28, 2016, from

- http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/g/GBEDownloadsB/alter_gesundheit.pdf?__blob=publicationFile.
- Sternbach, H. (1991). The serotonin syndrome. *The American journal of psychiatry*, 148(6), 705–713. doi:10.1176/ajp.148.6.705
- Sternbach, H. (2003). Serotonin syndrome: How to avoid, identify, & treat dangerous drug interactions. *Current Psychiatry, May 2*(5), 14–24. Retrieved from <http://www.mdedge.com/currentpsychiatry/article/66158/serotonin-syndrome-how-avoid-identify-treat-dangerous-drug>
- Thiem, U. (2012). Polypharmazie und potenziell inadäquate Medikation: Wie geht man im Praxisalltag damit um? Retrieved September 01, 2015, from Klinik für Altersmedizin und Frührehabilitation – Marienhospital Herne Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie Ruhr-Universität Bochum: https://www.kvno.de/downloads/iqn/verordnungssicherheit/07112012/verordnungssicherheit11_Thiem.pdf.
- Thürmann, P. A., Holt, S., Schmiedl, S., Szymanski, J., & Kooperationspartner im PRISCUS-Verbund. Potentiell inadäquate Medikation für Ältere - PRISCUS I. Retrieved September 01, 2015, from Universität Witten/Herdecke: <http://www.uni-wh.de/gesundheitslehrstuhl-klinische-pharmakologie/forschung/abgeschlossene-projekte/potentiell-inadaequate-medikation-fuer-aelttere-priscus-i/>.
- Vilà, A., San José, A., Roure, C., Armadans, L., Vilardell, M., & Grupo para el estudio de las Reacciones Adversas a Medicamentos en pacientes mayores hospitalizados. (2003). Prospective multicenter study of adverse drug reactions in hospitalized elderly patients. *Medicina clinica*, 120(16), 613–618.
- Wehling, M., & Burkhardt, H. (2013). *Arzneitherapie für Ältere* (3., vollständig überarbeitete und aktualisierte Aufl.). Berlin, New York: Springer.
- Weideman, R. A., Bernstein, I. H., & McKinney, W. P. (1999). Pharmacist recognition of potential drug interactions. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 56(15), 1524–1529.
- Weih, M., Bachmeier, C., Degirmenci, Ü., Sojer, R., Kreil, S., Thürauf, N., . . . Kornhuber, J. (2011). Datenbankgestützte Prüfung von möglichen

- Psychopharmakainteraktionen nach Entlassung aus stationärem Aufenthalt. *Fortschr Neurol Psychiatr.* (79), 92–96.
- Werder, S., & Preskorn, S. (2003). Managing polypharmacy Walking the fine line. *Current Psychiatry*, 2(2), 24–36. Retrieved from http://www.currentpsychiatry.com/fileadmin/cp_archive/pdf/0202/0202_Polypharmacy.pdf
- Wickop, B. T. (2014). *Dissertation 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). Universität Hamburg, Hamburg.
- World Health Organization. Annex: Glossary of Terms. Retrieved August 26, 2015, from http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Annex1GlossaryofTerms.pdf.
- Yasein, N. A., Barghouti, F. F., Irshaid, Y. M., Suleiman, A. A., Abu-Hassan, D., & Tawil, R. (2012). Elderly Patients in Family Practice: Polypharmacy and Inappropriate Prescribing - Jordan. *International Medical Journal (1994)*, 19(4). Retrieved from https://www.researchgate.net/profile/Nada_Yasein/publication/234055976_Elderly_Patients_in_Family_Practice_Polypharmacy_and_Inappropriate_Prescribing_-_Jordan/links/55fa95c608aeba1d9f35968d.pdf
- Zhan, C., Sangl, J., Bierman, A. S., Miller, Friedman, B., Wickizer, S. W., & Meyer, G. S. (2001). Potentially Inappropriate Medication Use in the Community-Dwelling Elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA*, 286(22), 2823–2829. doi:10.1001/jama.286.22.2823
- Zimmermann, T., Kaduszkiewicz, H., van Bussche, H. D., Schön, G., Brettschneider, C., König, H.-H., . . . Group, A.-S. (2013). Potenziell inadäquate Medikamente bei älteren hausärztlich versorgten Patientinnen und Patienten. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56(7), 941–949. doi:10.1007/s00103-013-1767-5
- Zirker, W., Dorokhine, I., Knapp, C. M., Patel, N., & Musuku, M. (2013). Haloperidol overdosing in the treatment of agitated hospitalized older people with delirium: a retrospective chart review from a community teaching hospital. *Drugs & aging*, 30(8), 639–644. doi:10.1007/s40266-013-0087-7

Zopf, Y., Rabe, C., Neubert, A., Hahn, E. G., & Dormann, H. (2008). Risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admission: a prospective analysis of 907 patients in two German university hospitals. *Drug safety*, 31(9), 789–798.

7.2 Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen für die Überlassung des Themas bedanken, sowie für die hilfreiche Unterstützung und Geduld bei der Umsetzung dieser Arbeit. Trotz vollem Terminkalender nahm er sich stets Zeit für konstruktive Kritik während des Entstehungsprozesses, stand immer als Ansprechpartner zu Verfügung und ermöglichte mir Einblicke in die Arbeit der klinischen Pharmakologie.

Großer Dank gilt ebenso PD Dr. med. Stephan Schiekofer, den ärztlichen Mitarbeitern und dem Pflegepersonal der geriatrischen Stationen 23 A, B und C für die Kooperationsbereitschaft und die Mithilfe bei der Datenbeschaffung.

Ich möchte meinen Kolleginnen Bianca Fay und Mirijam Schwarz danken für die freundschaftliche Atmosphäre im Büro und die fachlichen Diskussionen.

Bei meinem Freund Thomas Lampe bedanke ich mich herzlichst, dass er mir mit Rat und Tat während des Entstehens dieser Arbeit zur Seite stand. Für seine Geduld, aufmunternden Worte und liebevolle Unterstützung bin ich ihm sehr dankbar.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie, auf die ich mich stets verlassen kann und die in jeder Lebenslage für mich da ist. Besonderer Dank gilt dabei meinen Eltern, die mich immer bedingungslos motiviert, gefördert und unterstützt haben. Danke!

7.3 Erklärung zum Promotionsverfahren

„Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.“