

Bundesgesundheitsbl 2018 · 61:40–51
<https://doi.org/10.1007/s00103-017-2654-2>
 Online publiziert: 14. November 2017
 © Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017



Heinz G. Endres¹ · Petra Kaufmann-Kolle¹ · Hildtraud Knopf² · Petra A. Thürmann³

¹ AQUA-Institut Göttingen, Göttingen, Deutschland

² Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland

³ Philipp Klee-Institut für Klinische Pharmakologie, HELIOS Universitätsklinikum Wuppertal, Wuppertal, Deutschland

Welche Faktoren begünstigen die Anwendung potenziell ungeeigneter Medikamente bei älteren Menschen?

Ergebnisse aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)

Einleitung

Die geburtenstarken Jahrgänge werden den Anteil der über 65-Jährigen in Deutschland bis zum Ende des nächsten Jahrzehnts deutlich wachsen lassen, von derzeit 17,5 Mio. (21 %) auf 21,8 Mio. (28 %) in 2030, wie die Bevölkerungspyramide des Statistischen Bundesamts (<https://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>) zeigt [1]. Eine zunehmende Zahl an chronischen Erkrankungen und ein steigender Medikamentenbedarf bis hin zur Polypharmazie sind die vorhersehbaren Folgen [2]. Entscheidend für die zunehmende Prävalenz chronischer Erkrankungen ist die Alterung der Bevölkerung. Dies zeigt GEDA 2012 (Gesundheit in Deutschland Aktuell). Nach Altersstandardisierung ist für die meisten chronischen Erkrankungen in den Jahren 2003 bis 2012 kein Prävalenzanstieg mehr zu finden [3]. GEDA stellt eine von drei Komponenten des kontinuierlichen, bundesweiten Gesundheitsmonitorings des Robert Koch-Instituts (RKI) dar. Die beiden anderen Komponenten sind DEGS (Gesundheit Erwachsener in Deutschland), deren Daten aus der ersten Erhebungswelle (DEGS1) Grundlage unserer Auswertung sind, und KiGGS (Gesundheit von

Kindern und Jugendlichen in Deutschland) [4].

Da chronische Erkrankungen mit dem Alter zunehmen, erhalten die über 65-Jährigen (21 % der Gesamtbevölkerung) 55 % aller verordneten Defined Daily Doses (DDD) an Arzneimitteln. Im Durchschnitt werden jedem GKV-Versicherten aus dieser Altersgruppe pro Quartal 4,6 verschiedene Wirkstoffe verordnet [5]. Mit der zunehmenden Beeinträchtigung von Pharmakokinetik (Bioverfügbarkeit, Verteilungsvolumen, Metabolismus, Ausscheidung) und Pharmakodynamik (Ansprechen auf Wirkstoffe, insbesondere im kardiovaskulären und neuropsychiatrischen System) verschlechtert sich im Alter für etliche Wirkstoffe die Nutzen-Risiko-Relation. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) treten häufiger auf. [6, 7]. In einer aktuellen Studie waren UAW der Hauptgrund für 3,3 % aller nicht geplanten Krankenhauseinweisungen von Patienten ab 65 Jahren [8]. Entsprechende Hinweise liegen auch aus Deutschland bei Notaufnahmepatienten vor [9].

Wirkstoffe mit einem besonders hohen UAW-Risiko bei älteren Menschen werden als (für diese Bevölkerungsgruppe) potenziell inadäquate Medikation (PIM) bezeichnet [10]. In den USA gab die Beers-Liste – ursprünglich gedacht

für Altenheimbewohner – erstmals 1991 eine Übersicht über derartige Medikamente, in Deutschland erst die 2010 erschienene PRISCUS-Liste [11]. Die Beers-Liste existiert inzwischen in der dritten überarbeiteten und aktualisierten Form (1997, 2003 und 2012) [12–14]. Die Anwendung von PIMs ist nicht nur mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisierungen verbunden [15–18], sondern auch mit höheren Kosten für das Gesundheitswesen aufgrund des vermehrten Auftretens von UAWs. Analysen von Verordnungsdaten für „Beers high-severity“ Arzneimittel, die entweder grundsätzlich bei Älteren vermieden oder nur unter sehr kritischen Indikationsstellungen verordnet werden sollten, ergaben signifikant höhere Gesamtkosten für das Gesundheitswesen, die zwischen 2000 und 11.000 Dollar über den Kosten der Vergleichsgruppe lagen, ausgelöst durch UAWs einschließlich Krankenhauseinweisungen [19, 20]. Eine aktuelle Arbeit aus Deutschland, welche die Verschreibungskosten der 30 meist verkauften PIMs mit den Kosten vergleicht, die von den in der PRISCUS-Liste empfohlenen Substituten verursacht würden, weist allerdings darauf hin, dass der Ersatz von PIMs durch diese Substitute mit höheren Kosten verbunden ist. Damit steht unter Umständen der fehlende

monetäre Anreiz einer Veränderung des Verschreibungsverhaltens entgegen [21].

Beispiele für Studien zur PIM-Einnahme in Deutschland sind das AGnES-Projekt (AGnES – Arztlastende Gemeinde-nahe E-Health-gestützte Systemische Intervention) [22], das LUCAS-Teilprojekt 6 (LUCAS – Longitudinal Urban Cohort Ageing Study) [23] und die AgeCoDe-Studie (AgeCoDe – Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients) [24]. Im Rahmen des AGnES-Projekts wurden, noch basierend auf der Beers-Liste des Jahres 2003, von spezialisierten Hausarzt-Fachangestellten 744 ältere (>65 Jahre) Hausarztpatienten in den ländlichen Regionen Mecklenburg-Vorpommerns bei Hausbesuchen zur Medikamenteneinnahme befragt, unter Berücksichtigung von OTC- („over the counter“)Medikamenten und Privatrezepten, z. B. für Benzodiazepine. Insgesamt 134 Patienten (18 %) erhielten zusammen 163 PIMs. Am häufigsten (28 %) waren Benzodiazepine (N05B) vertreten, am zweithäufigsten (18 %) Antidepressiva (N06A). Der einzige Risikofaktor für eine PIM-Einnahme war in einem multivariablen Modell (Geschlecht, Altersgruppen, Anzahl eingenommener Medikamente, Arzneimittelberatung, bevorzugte Apotheke) die Anzahl insgesamt eingenommener Medikamente (OR = 1,176; 95 %-KI: 1,121–1,234). Das Geschlecht (weiblich) verfehlte die Signifikanzgrenze, trotz eines deutlich erhöhten Risikos der PIM-Einnahme bei Frauen (OR = 1,628; 95 %-KI: 0,991–2,674), verursacht vor allem durch einen hohen Anteil an Benzodiazepinen und Antidepressiva.

Im Teilprojekt 6 der LUCAS-Studie [23], einer Langzeitkohorte in Hamburg, wurden mögliche Einflüsse von Arzneimitteln auf das Sturzrisiko von Patienten während eines Krankenhausaufenthalts analysiert. Anhand einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie bei 4931 stationär aufgenommenen Patienten (≥65 Jahre) wurde nach den Hauptrisikofaktoren für ein Sturzereignis gesucht. Von Interesse waren die in den letzten 24 h vor Indexsturz applizierten Arzneimittel, die auch bezüglich PRISCUS-Medikation überprüft worden sind. Gefunden wurde, dass insbesondere die Kombination

von Psychopharmaka und blutdrucksenkenden Mitteln mit einem erhöhten Sturzrisiko assoziiert ist. Die Prävalenz von PIMs gemäß PRISCUS-Liste betrug in dieser Krankenhauskohorte 38 %. Der Unterschied zwischen gestürzten und nichtgestürzten Patienten bezüglich PIM-Einnahme verfehlte allerdings in einer logistischen Regressionsanalyse die Signifikanzgrenze.

In der prospektiven, multizentrischen AgeCoDe-Studie [24] wurden 3327 Patienten aus 138 hausärztlichen Praxen in sechs Großstädten Deutschlands bezüglich Einnahme rezeptpflichtiger Medikamente in den letzten vier Wochen befragt. Bei Studieneinschluss mussten die Hausarztpatienten mindestens 75 Jahre alt sein (im Mittel 80,2 Jahre). Die Befragung durch Psychologen und Ärzte erfolgte im häuslichen Umfeld und wurde nach Baseline drei weitere Male im Abstand von jeweils 1,5 Jahren wiederholt. In einer Längsschnittanalyse bis Studienende (4,5 Jahre) wurden die Risikofaktoren für eine PIM-Einnahme (gemäß PRISCUS-Liste) ermittelt. Die multivariable Analyse von 14 potenziellen Risikofaktoren ergab, dass nur fünf Faktoren einen signifikanten Einfluss ausüben: das Alter des Patienten, das Vorliegen einer Depression und die Anzahl eingenommener rezeptpflichtiger Medikamente, die alle drei das Risiko erhöhen, und die Dauer der Studienteilnahme in Monaten sowie die Zahl vorliegender Erkrankungen, die beide das Risiko senken. Geschlecht, Bildung, Demenz, Institutionalisierung und die Hausarztcharakteristika waren nicht mit einem erhöhten Risiko der PIM-Einnahme assoziiert. Die Abnahme des Risikos einer PIM-Einnahme (um 2,7 % pro Monat) mit der Dauer der Studienteilnahme erklärt sich aus einer signifikanten Abnahme der Verordnung von Digitalisglykosiden und Nifedipin.

Im Gegensatz zum AGnES-Projekt und der AgeCoDe-Studie, die beide auf Hausarztpatienten in einigen wenigen Regionen Deutschlands beruhen, und der LUCAS-Studie, basierend auf Krankenhauspatienten in Hamburg, stellen die DEGS1-Surveydaten eine bevölkerungsrepräsentative Stichprobenziehung dar. Ziel ist neben einer bevölkerungsrepräsentativen Prävalenzschätzung der

PIM-Einnahme die Identifikation derjenigen Patientenkollektive, bei denen eine PIM-Anwendung besonders häufig vorzufinden ist. Dazu stehen auch zahlreiche Gesundheitsdaten, inklusive Labor, zur Verfügung.

Methoden

Patientenkollektiv

Konzept, Design und Durchführung des DEGS1-Survey sind bereits ausführlich beschrieben worden [25, 26]. Ziel waren repräsentative Aussagen zum Gesundheitsstatus von der in Deutschland lebenden Bevölkerung zwischen 18 und 79 Jahren. Die Stichprobenziehung aus dieser Altersgruppe erfolgte in zwei Stufen. Zunächst wurden insgesamt 180 Studienzentren (Sample Points) aus der gemäß BIK-Gemeindegrößenklasse geschichteten Gesamtmenge aller Gemeinden in Deutschland ausgewählt. Die BIK-Gemeindegrößenklassen in der zehnstufigen Größenklassensystematik sind eine bundesweite räumliche Gliederungssystematik, die die Stadt-Umland-Beziehung auf Gemeindeebene darstellt und Gemeinden von einer Größe unter 2000 Einwohnern (Gemeindegrößenklasse 1) bis hin zu 500.000 Einwohnern und mehr (Gemeindegrößenklasse 10) umfasst. Jeder Schicht gemäß BIK-Klassifikation wurde proportional zur Gesamtbevölkerungszahl (≥18 Jahre) ein Schichtgewicht zugeordnet. Die zufällige Ziehung der Gemeinden für die 180 Studienzentren erfolgte proportional zu diesen Schichtgewichten und damit zur Einwohnerzahl. Auf der zweiten Stufe der Stichprobenziehung erfolgte die Auswahl der Zielpersonen aus den Adressdateien der Einwohnermeldeämter der 180 Studienzentren [4, 25, 26]. Aus dieser Population wurden die Daten aller Personen im Alter zwischen 65 und 79 Jahren für unsere Analyse ausgewertet. Unter Berücksichtigung des DEGS1-Querschnittgewichtungsfaktors entspricht dies 1392 Teilnehmern.

Erhebung der Medikation

Alle in den letzten sieben Tagen vor Befragung eingenommenen Medikamente

H. G. Endres · P. Kaufmann-Kolle · H. Knopf · P. A. Thürmann

Welche Faktoren begünstigen die Anwendung potenziell ungeeigneter Medikamente bei älteren Menschen? Ergebnisse aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)

Zusammenfassung

Hintergrund. Aktuelle Untersuchungen belegen den Zusammenhang zwischen der Verordnung potenziell inadäquater Medikamente (PIM) an Patienten ab 65 Jahren und einem erhöhten Risiko dieser Patienten für unerwünschte Ereignisse, insbesondere Krankenhausaufnahmen. Die bevölkerungsrepräsentative Stichprobe der DEGS1-Studie („Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ des RKI) bietet die Möglichkeit, die mit der Anwendung von PIM assoziierten Faktoren zu identifizieren.

Fragestellungen. Was charakterisiert ältere Menschen in Deutschland, die aktuell PIM anwenden, und gibt es Subpopulationen, bei denen eine PIM-Anwendung besonders häufig ist?

Material und Methoden. Im Rahmen der DEGS1-Studie wurden 175 Variablen zu gesundheitlichen und sozialen Aspekten von 1392 im eigenen Haushalt lebenden Personen im Alter von 65 bis 79 Jahren erhoben und die Medikation der letzten sieben Tage dokumentiert. PIM konnten mit Hilfe der PRISCUS-Liste identifiziert werden. Mögliche Zusammenhänge zwischen PIM-Einnahme und den erhobenen Variablen wurden in einem multivariablen Modell überprüft.

Ergebnisse und Diskussion. In den letzten sieben Tagen vor Befragung wurden von 13,0 % (95 %-KI: 10,7–15,6) der Befragten PIM eingenommen. Folgende Faktoren begünstigen signifikant die PIM-Einnahme: Gesamtzahl der in den letzten sieben

Tagen eingenommenen Medikamente; Zahl niedergelassener Arztgruppen, die in den letzten 12 Monaten aufgesucht worden sind; Einschlafstörungen; die Krankheitsgruppen Psyche und Gelenke/Knochen. Die am häufigsten eingenommenen PIM-Wirkstoffe kommen aus der Gruppe der Antidepressiva und Anxiolytika/Sedativa. Besonders betroffen von einer erhöhten PIM-Einnahme sind ältere Frauen mit Depressionen, Einschlafstörungen und Analgetikabedarf. Sie bedürfen einer besonderen Aufmerksamkeit.

Schlüsselwörter

PRISCUS PIM · DEGS1-Survey · Multimorbidität · Polypharmazie · Psychopharmaka

Which factors are associated with the use of potentially inadequate medications (PIM) in the elderly? Results from the German health interview and examination survey (DEGS1)

Abstract

Background. Recent studies demonstrate a relationship between the prescription of potentially inappropriate medications (PIM) for patients 65 years or older and an increased risk for adverse events, in particular hospitalisations. The RKI conducted DEGS1-Survey (“German health interview and examination survey for adults”) provides a representative sample of the target population to identify determinants for PIM use.

Objective. The aim of this study was to determine characteristics of older persons in Germany, who currently use PIM, and if there are subpopulations among older persons with a particularly high PIM use.

Methods. Within the DEGS1-Survey a total of 175 variables regarding health and social aspects were documented from 1392 community-dwelling persons between 65 and 79 years of age, and medication intake during the last seven days was recorded. PIM drugs were identified according to the PRISCUS list. Associations between PIM use and variables recorded were evaluated by means of multivariate statistical models.

Results. Within seven days before the survey PIM drugs were used by 13.0% (95%-CI: 10.7–15.6) of the respondents. The following factors significantly increase the risk for receiving a PIM: number of drugs taken in the

last seven days; number of visits to different physician specialists during the last 12 months; sleep disorders; psychiatric condition, and diseases affecting the musculoskeletal system. The majority of PIMs were antidepressants and anxiolytics/sedatives. Elderly women with depression, sleep disorders, and a need for analgesics are particularly affected by increased PIM use. They deserve special attention in this regard.

Keywords

PRISCUS PIM · DEGS1 Survey · Multimorbidity · Polypharmacy · Psychotropic drugs

(ATC-Code und PZN) wie auch alle OTC-Präparate oder Nahrungsergänzungsmittel (z. B. Vitamin D) wurden über die jeweiligen Verpackungen, welche die Studienteilnehmer zu den Studienzentren mitbrachten, erfasst [27]. Um die Schreibweise zu vereinfachen werden nachfolgend alle eingenommenen Präparate, inklusive der OTC-Präparate, unter dem Oberbegriff „Medikament“ subsumiert. Die gleichzeitige Einnahme von fünf oder mehr verschiedenen Medikamenten entspricht der derzeit

gängigsten, wenn auch nicht unumstrittenen Definition von Polypharmazie [2].

Identifikation der PIMs

PIMs wurden anhand der PRISCUS-Liste 2010 identifiziert, die 83 Wirkstoffe von A04 (Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit) bis R06 (systemische Antihistaminika) enthält [11]. Für die Identifikation von PIMs wurde der ATC-Code bzw. bei Abhängigkeit von Retardierung oder

Stärke und Konzentration des Wirkstoffs (z. B. Nifedipin oder die Z-Substanzen Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon) die Pharmazentralnummer PZN verwendet.

Soziodemografische und gesundheitsbezogene Kenngrößen

Insgesamt wurden in DEGS1 von den Teilnehmern 175 Faktoren erfasst, von demografischen Daten über Laborwert bis hin zu Krankheitsprävalenzen (Zwölf-

Tab. 1 Studienteilnehmer: Demografische Daten und Medikamenteneinnahme in den letzten sieben Tagen

Alter (Jahre)	Gesamt (N = 1392) Spalten-% (95 %-CI)	Männer (N = 641) Spalten-% (95 %-CI)	Frauen (N = 751) Spalten-% (95 %-CI)	p-Wert M vs. F
65–69	34,8 (32,4–37,3)	36,2 (32,5–40,1)	33,6 (30,1–37,3)	<0,001
70–74	42,8 (40,0–45,7)	43,3 (39,3–47,4)	42,4 (38,5–46,4)	
75–79	22,3 (19,8–25,0)	20,5 (17,3–23,9)	24,0 (20,4–27,8)	
<i>Anzahl KH-Gr.^a</i>				
0–1	28,9 (26,1–31,9)	35,4 (31,0–40,0)	23,4 (20,1–27,0)	<0,001
2–3	46,9 (43,8–49,9)	46,5 (42,0–50,9)	47,2 (43,2–51,3)	
4–9	24,2 (21,5–27,0)	18,2 (15,0–21,7)	29,3 (25,3–33,6)	
<i>BMI klassisch</i>				
<18,5	0,7 (0,1–2,1)	0,05 (0–0,50)	1,3 (0,2–4,0)	0,002
18,5–<25	19,6 (17,5–21,8)	16,9 (14,0–20,1)	21,9 (18,9–25,2)	
25–<30	43,8 (41,0–46,7)	51,2 (46,6–55,7)	37,5 (33,5–41,7)	
ab 30	35,9 (32,8–39,0)	31,9 (27,4–36,7)	39,3 (35,4–43,4)	
<i>Herz^b</i>				
Nein	77,0 (74,3–79,6)	70,5 (66,1–74,6)	82,6 (79,4–85,5)	<0,001
Ja	23,0 (20,4–25,7)	29,5 (25,4–33,9)	17,4 (14,5–20,6)	
<i>Hypertonie^b</i>				
Nein	45,1 (42,1–48,2)	48,4 (43,8–53,0)	42,3 (38,4–46,3)	0,045
Ja	54,9 (51,8–57,9)	51,6 (47,0–56,2)	57,7 (53,7–61,6)	
<i>Gicht^b</i>				
Nein	90,9 (88,8–92,6)	87,9 (85,0–90,4)	93,4 (90,5–95,6)	0,002
Ja	9,1 (7,4–11,2)	12,1 (9,6–15,0)	6,6 (4,4–9,5)	
<i>Diabetes^b</i>				
Nein	80,3 (77,7–82,8)	79,0 (74,9–82,7)	81,5 (77,9–84,7)	0,342
Ja	19,7 (17,2–22,3)	21,0 (17,3–25,1)	18,5 (15,3–22,1)	
<i>Krebs^b</i>				
Nein	84,9 (82,7–86,9)	84,2 (81,1–87,0)	85,5 (82,3–88,3)	0,554
Ja	15,1 (13,1–17,3)	15,8 (13,0–18,9)	14,5 (11,7–17,7)	
<i>Atmung^b</i>				
Nein	94,7 (93,0–96,0)	97,4 (96,1–98,3)	92,3 (89,7–94,5)	<0,001
Ja	5,3 (4,0–7,0)	2,6 (1,7–3,9)	7,7 (5,5–10,3)	
<i>Leber^b</i>				
Nein	90,1 (88,0–91,9)	92,1 (89,4–94,3)	88,4 (85,2–91,1)	0,044
Ja	9,9 (8,1–12,0)	7,9 (5,7–10,6)	11,6 (8,9–14,8)	
<i>Niere^b</i>				
Nein	95,8 (94,3–97,1)	96,8 (95,2–97,9)	95,0 (92,5–96,9)	0,152
Ja	4,2 (2,9–5,7)	3,2 (2,1–4,8)	5,0 (3,1–7,5)	
<i>Gelenk/Knochen^b</i>				
Nein	51,0 (48,1–53,9)	64,9 (60,6–69,0)	39,0 (35,3–42,9)	<0,001
Ja	49,0 (46,1–51,9)	35,1 (31,0–39,4)	61,0 (57,1–64,7)	
<i>Schilddrüse^b</i>				
Nein	67,1 (64,1–70,1)	84,0 (80,8–86,8)	52,8 (48,2–57,4)	<0,001
Ja	32,9 (29,9–35,9)	16,0 (13,2–19,2)	47,2 (42,6–51,8)	
<i>Gehör^b</i>				
Nein	90,2 (88,3–91,8)	88,1 (84,9–90,8)	91,9 (89,3–94,0)	0,052
Ja	9,8 (8,2–11,7)	11,9 (9,2–15,1)	8,1 (6,0–10,7)	

Monats- und Lebenszeitprävalenz). Zu den soziodemografischen Daten zählten unter anderem der sozioökonomische Status mit den Dimensionen Bildung, berufliche Stellung und Netto-Äquivalenzeinkommen und die soziale Unterstützung im privaten Umfeld, erfasst durch die Frage nach einem festen Partner [28]. Der sozioökonomische Status (niedrig, mittel, hoch) wird verteilungsbasiert in Quintile unterteilt: die drei mittleren Quintile bilden den mittleren Status [29, 30]. Die Inanspruchnahme des Gesundheitssystems in den letzten zwölf Monaten findet sich in der Anzahl der in diesem Zeitraum aufgesuchten niedergelassenen Arztgruppen [31]. Zur Definition von Multimorbidität wurde für die vorliegende Auswertung eine Operationalisierung gewählt, die auf der Geriatrischen Cumulative Illness Rating Scale (CIRS-G) beruht, von einigen Autoren erweitert auf 22 Krankheitsgruppen [32]. Dabei werden Einzelerkrankungen wie z. B. Myokardinfarkt und Angina pectoris zu einer Krankheitsgruppe „Herz“ zusammengefasst. Verwendet man diese Operationalisierung, dann wird ab zwei Krankheitsgruppen von Multimorbidität gesprochen.

Statistik

Zur Analyse repräsentativer Bevölkerungsstichproben stehen in SAS die SURVEY-Prozeduren zur Verfügung. In den SAS-Survey-Prozeduren wird das Design des zweistufigen Ziehungsverfahrens über die SAS-Statements Strata (BIK), Cluster (Sample Points) und Weight (individueller DEGS1-Gewichtungsfaktor) berücksichtigt [25]. Zusätzlich muss für die bei den SAS-Survey-Prozeduren voreingestellte Varianzschätzung (Taylor Series Variance Estimation) eine Korrektur der Verteilung der zufällig gezogenen Zielpersonen in den einzelnen Schichten durchgeführt werden, was in SAS mithilfe der Total-Option erfolgt. Zur Anwendung kamen vor allem die Prozeduren Surveylogistic und Surveyfreq. Alle Analysen wurden mit SAS Version 9.4 (Cary, NC, USA) durchgeführt.

Aus einer ersten, univariablen Analyse aller Risikofaktoren für eine PIM-

Tab. 1 Studienteilnehmer: Demografische Daten und Medikamenteneinnahme in den letzten sieben Tagen (Fortsetzung)

Alter (Jahre)	Gesamt (N = 1392) Spalten-% (95 %-CI)	Männer (N = 641) Spalten-% (95 %-CI)	Frauen (N = 751) Spalten-% (95 %-CI)	p-Wert M vs. F
<i>Schlaganfall^a</i>				
Nein	93,5 (91,7–95,1)	92,8 (90,1–95,0)	94,1 (91,7–96,0)	0,404
Ja	6,5 (4,9–8,3)	7,2 (5,0–9,9)	5,9 (4,0–8,3)	
<i>Psyche^b</i>				
Nein	90,0 (88,0–91,9)	93,5 (91,1–95,4)	87,1 (83,9–89,9)	<0,001
Ja	10,0 (8,1–12,0)	6,5 (4,6–8,9)	12,9 (10,1–16,1)	
<i>Haut^b</i>				
Nein	98,5 (97,7–99,1)	99,0 (98,0–99,6)	98,0 (96,8–98,9)	0,086
Ja	1,5 (0,9–2,3)	1,0 (0,4–2,0)	2,0 (1,1–3,2)	
<i>Pflege^b</i>				
Nein	98,4 (97,6–99,0)	98,8 (97,8–99,5)	98,1 (96,7–99,0)	0,280
Ja	1,6 (1,0–2,4)	1,2 (0,5–2,2)	1,9 (1,0–3,3)	
<i>Raucherstatus</i>				
Raucher	9,7 (8,2–11,5)	10,8 (8,4–13,7)	8,8 (6,6–11,5)	<0,001
Ex-Raucher	34,4 (31,7–37,2)	51,4 (47,2–55,6)	19,8 (16,2–23,7)	
Nie-Raucher	55,8 (52,8–58,8)	37,8 (33,5–42,2)	71,4 (67,0–75,6)	
<i>Krankheitstage^c</i>				
Keine	70,6 (67,6–73,4)	72,2 (68,2–76,0)	69,2 (64,8–73,2)	0,422
1–14 Tage	19,3 (17,0–21,9)	18,7 (15,7–22,1)	19,8 (16,5–23,4)	
15–365 Tage	10,1 (8,3–12,2)	9,1 (6,5–12,2)	11,0 (8,8–13,6)	
<i>Krankenhaus^d</i>				
Nein	79,4 (76,8–81,8)	78,7 (74,7–82,4)	79,9 (76,2–83,4)	0,658
Ja	20,6 (18,2–23,2)	21,3 (17,6–25,3)	20,1 (16,6–23,8)	
<i>SES^e</i>				
Niedrig	26,0 (22,5–29,6)	21,9 (17,8–26,4)	29,4 (25,0–34,2)	<0,001
Mittel	59,5 (55,8–63,1)	57,2 (52,6–61,6)	61,5 (56,8–65,9)	
Hoch	14,6 (12,6–16,7)	20,9 (17,6–24,6)	9,1 (7,1–11,5)	
<i>Fester Partner</i>				
Nein	22,4 (19,8–25,3)	8,1 (5,7–11,0)	34,9 (30,5–39,5)	<0,001
Ja	77,6 (74,7–80,2)	91,9 (89,0–94,3)	65,1 (60,5–69,5)	

Einnahme in den letzten sieben Tagen vor Befragung wurde ein multivariablen Modell mit denjenigen 17 Faktoren gebildet, die univariabel einen ausreichend niedrigen p -Wert $\leq 0,002$ (Bonferroni-Korrektur) aufwiesen, plus Alter und Geschlecht, letztere unabhängig vom p -Wert. In diesem multivariablen Modell erwiesen sich fünf der insgesamt 19 Variablen als signifikante Risikofaktoren einer PIM-Einnahme. Für das Endmodell mit neun Risikofaktoren wurden einige der nichtsignifikanten Risikofaktoren weggelassen, andere zu übergeordneten Summenvariablen zusammengefasst. Neu gebildet wurden so

die Krankheitsgruppe Gelenke/Knochen (anstelle des Vorhandenseins von Arthrose und/oder Osteoporose) und die Inanspruchnahme aller niedergelassenen Ärzte in den letzten zwölf Monaten (anstelle des Aufsuchens einzelner Arztgruppen). Das Endmodell enthält den Risikofaktor „Anzahl der Medikamente in den letzten 7 Tagen“, der keine intermediäre Variable zwischen Outcome (PIM-Einnahme) und anderen Risikofaktoren ist, da sich die Faktoren auf verschiedene Zeiträume beziehen; die Anzahl der Medikamente auf die letzten sieben Tage, die Zahl der aufgesuchten

Ärzte auf ein Jahr, Krankheiten evtl. sogar über ein Jahr hinaus.

Ergebnisse

Studienzentren und demografische Daten der Studienteilnehmer

Insgesamt wurden in den 180 bundesweit verteilten Studienzentren (Sample Points) alle Personen in der Altersgruppe der 65- bis 79-Jährigen erfasst. Die Anzahl der Studienzentren in den einzelnen BIK-Gemeindegrößenklassen war sehr unterschiedlich, von drei für kleine Kernstädte mit 50.000 bis <100.000 Einwohner bis zu 42 für große Kernstädte ab 500.000 Einwohner. Diesen Besonderheiten des Studiendesigns wurde mit individuellen Gewichtungsfaktoren Rechnung getragen. Nach Gewichtung standen 1392 Studienteilnehmer zur Verfügung. **Tab. 1** zeigt die demografischen Daten der Studienteilnehmer.

Multimorbidität war bei Frauen signifikant häufiger ($p < 0,001$) zu finden als bei Männern. Dennoch unterschieden sich Männer und Frauen weder in der Zahl an Krankheitstagen in den letzten zwölf Monaten (rund 70 % gaben keinen Krankheitstag an) noch in der Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten (knapp 80 % gaben keinen Krankenhausaufenthalt an). Rund 55 % aller Studienteilnehmer wiesen rechnerisch eine leicht eingeschränkte Nierenfunktion auf mit einem eGFR zwischen 90 und 60 (ml/min)*1,73 m². Die eGFR wurde als eGFRcr-cys nach Inker 2012 berechnet: „CKD-EPI creatinine-cystatin C equation“ [33]. Auffällig ist, dass Frauen ab 65 Jahre viel seltener als Männer einen hohen sozioökonomischen Status (9,1 % versus 20,9 %; $p < 0,001$) haben bzw. einen festen Partner (65,1 % versus 91,9 %; $p < 0,001$). Die Prävalenz psychischer Erkrankungen fällt bei Frauen doppelt so hoch aus wie bei Männern (12,9 % versus 6,5 %; $p < 0,001$). Einige weitere signifikante Unterschiede finden sich bei Herzerkrankungen (Frauen 17,4 % versus Männer 29,5 %; $p < 0,001$), Gelenkerkrankungen (Frauen 61,0 % versus Männer 35,1 %; $p < 0,001$) und Erkrankungen der Schilddrüse (Frauen 47,2 % versus Männer 16,0 %; $p <$

Tab. 1 Studienteilnehmer: Demografische Daten und Medikamenteneinnahme in den letzten sieben Tagen (Fortsetzung)

Alter (Jahre)	Gesamt (N = 1392) Spalten-% (95 %-CI)	Männer (N = 641) Spalten-% (95 %-CI)	Frauen (N = 751) Spalten-% (95 %-CI)	p-Wert M vs. F
<i>Medikamente in letzten 7 Tagen^f</i>				
0	5,5 (4,3–7,0)	7,6 (5,5–10,1)	3,7 (2,3–5,5)	M vs. F 0,002
1–4	48,0 (45,2–50,9)	50,4 (46,0–54,9)	46,0 (42,1–49,9)	
≥5	46,5 (43,6–49,4)	41,9 (37,9–46,0)	50,3 (46,4–54,3)	
0	5,5 (4,3–7,0)	7,6 (5,5–10,1)	3,7 (2,3–5,5)	M vs. F 0,007
Kein PIM	81,5 (78,6–84,1)	81,3 (77,2–84,9)	81,7 (78,2–84,9)	
PIM	13,0 (10,7–15,6)	11,1 (8,3–14,6)	14,6 (11,5–18,2)	
Alter (Jahre)	eGFR ≥ 90 Zeilen-% (95 %-CI)	eGFR 90 bis ≥60 Zeilen-% (95 %-CI)	eGFR < 60 Zeilen-% (95 %-CI)	p-Wert
65–69	48,5 (43,0–53,9)	45,5 (40,4–50,7)	6,0 (3,5–9,6)	<0,001
70–74	33,1 (28,2–38,4)	56,4 (50,9–61,8)	10,5 (7,8–13,7)	
75–79	16,0 (11,3–21,7)	66,9 (60,5–72,8)	17,2 (12,4–22,9)	
Gesamt	34,7 (31,1–38,4)	54,9 (51,4–58,4)	10,4 (8,7–12,4)	

^aAnzahl Krankheitsgruppen; Multimorbidität liegt vor ab zwei Krankheitsgruppen

^bHerz: jemals Herzinfarkt, jemals KHK, Herzinsuffizienz letzte 12 Monate; Hypertonie: Hypertonie letzte 12 Monate; Gicht: Gicht letzte 12 Monate; Diabetes: jemals Diabetes Typ 1 oder 2; Krebs: jemals Krebserkrankung; Atmung: Asthma bronchiale letzte 12 Monate; Leber: jemals Hepatitis; Niere: jemals chronische Niereninsuffizienz; Gelenk/Knochen: jemals Arthrose, jemals Osteoporose, Rheumatoide Arthritis letzte 12 Monate; Schilddrüse: jemals Schilddrüsenerkrankung; Gehör: Hörgeräteträger; Schlaganfall: jemals Schlaganfall; Psyche: Depression letzte 12 Monate, depressive Symptomatik, Angst letzte 12 Monate; Haut: Neurodermitis letzte 12 Monate, allergische Hautquaddeln letzte 12 Monate; Pflege: Leistung aus Pflegeversicherung

^cAnzahl Krankheitstage letzte 12 Monate: 0 = Keine, 1 = 1–14 Tage, 2 = 15–365 Tage

^dKrankenhausaufenthalt in den letzten 12 Monaten

^eSES: sozioökonomischer Status mit den Dimensionen Bildung, berufliche Stellung und Netto-Äquivalenzeinkommen, zusammengefasst zu den drei Kategorien niedrig (20 % der Wohnbevölkerung), mittel (60 %) und hoch (20 %)

^fMedikamente einschließlich OTC- oder Drogeriemarkt-Präparate wie Vitamine, pflanzliche Beruhigungsmittel, usw.; eGFR berechnet als eGFR_{cys} nach L.A. Inker et al. [33] „Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C“ Equations in Table 2: „CKD-EPI creatinine-cystatin C equation“

0,001). Der Raucher- und Ex-Raucher-Status wird in der heutigen Generation 65+ noch immer von den Männern dominiert (■ Tab. 1).

Prävalenz der PIM-Einnahme

Insgesamt 41,9 % aller männlichen und 50,3 % aller weiblichen Studienteilnehmer haben in der Woche vor Befragung mindestens fünf oder mehr verschiedene Medikamente eingenommen ($p = 0,002$). Frauen haben auch signifikant häufiger (14,6 %) als Männer (11,1 %) ein PIM eingenommen ($p = 0,007$). Auch in jeder einzelnen Altersgruppe sind Frauen bei der PIM-Einnahme häufiger vertreten (3–4 %) als Männer. Erwartungsge-

mäß nahm mit steigender Zahl an Medikamenten auch die Zahl derjenigen Personen zu, die in den letzten sieben Tagen ein PIM eingenommen hatten ($p < 0,001$). Keinen Einfluss auf die PIM-Einnahme zeigen hingegen das Alter ($p = 0,367$) und der sozioökonomische Status ($p = 0,169$). Nur 5,5 % aller Studienteilnehmer (Männer 7,6 %, Frauen 3,7 %) hatten in der Woche vor Befragung kein einziges Medikament eingenommen (■ Tab. 1).

PIM-Arzneimittelgruppen und Einzelwirkstoffe

In der Woche vor Befragung wurden am häufigsten folgende PIM-Arzneimittelgruppen eingenommen: Antidepressiva,

Antipsychotika/Sedativa, und Antihypertensiva (■ Tab. 2).

Die fünf am häufigsten eingenommenen Einzelsubstanzen sind die Antidepressiva Amitriptylin (1,37 % aller Teilnehmer), Doxepin (1,17 % aller Teilnehmer) und Trimipramin (0,59 % aller Teilnehmer), das Anxiolytikum Bromazepam (1,10 % aller Teilnehmer) und das Antihypertensivum Doxazosin (0,96 % aller Teilnehmer).

Frauen dominieren bei der Einnahme von Anxiolytika/Sedativa und von Antidepressiva. Männer sind bei Antidementiva und Muskelrelaxanzien, beide in „Sonstige PIM-Gruppen“ subsumiert, und bei Antiarrhythmika häufiger zu finden (■ Abb. 1).

Risikofaktoren PIM-Einnahme

Von den 17 Risikofaktoren, die univariabel eine signifikante Assoziation zur PIM-Einnahme aufwiesen, zeigten im multivariablen Risikomodell nur noch fünf Faktoren eine signifikante Beziehung. Für die Einzelfaktoren „jemals Osteoporose“ und „jemals Arthrose“ wurde die „Krankheitsgruppe Gelenke/Knochen“ gebildet und für die Inanspruchnahme einzelner Facharztgruppen die Summenvariable „Zahl niedergelassener Arztgruppen, die in den letzten 12 Monaten aufgesucht worden sind“. Das größte Risiko für eine PIM-Einnahme ($OR = 6,931$ für Anzahl Medikamente >10) geht von der Zahl an Medikamenten aus, die in den letzten sieben Tagen eingenommen worden sind, gefolgt von Angst/Depression in der „Krankheitsgruppe Psyche“ ($OR = 3,228$). Neben den fünf signifikanten Risikofaktoren wurden, unabhängig vom p -Wert, wegen der grundsätzlichen Bedeutung für die Medikamenteneinnahme vier weitere Faktoren im Endmodell belassen: Alter, Geschlecht, fester Partner (Indikator für soziale Unterstützung) und sozioökonomischer Status (■ Tab. 3). Die zum Endmodell gehörende ROC-Kurve, mit der die Fähigkeit des Endmodells grafisch veranschaulicht wird, zwischen den beiden Outcome-Kategorien Einnahme und Nichteinnahme von PIMs in den letzten sieben Tagen zu diskriminieren, findet sich in ■ Abb. 2. Der Wert 0,751

Tab. 2 Einnahmeprävalenz in den letzten sieben Tagen für alle PIM-Arzneimittelgruppen der PRISCUS-Liste einschließlich des jeweils häufigsten Wirkstoffs

Alle PIM in jeweiliger Gruppe Häufigster PIM-Wirkstoff	Alle Teilnehmer (N = 1392) % von N (95 % CI)	Teilnehmer mit PIM (N = 181) % von N (95 % CI) ^a
Analgetika ¹	1,10 (0,56–1,94)	8,47 (4,44–14,4)
Meloxicam	0,36 (0,03–1,42)	2,77 (0,27–10,3)
Antiarrhythmika ²	1,35 (0,87–1,98)	10,4 (6,64–15,2)
Flecainid	0,58 (0,29–1,04)	4,44 (2,11–8,10)
Antibiotika ³	0	0
Nitrofurantoin		
Antidementiva ⁴	0,68 (0,11–2,16)	5,19 (0,96–15,2)
Piracetam	0,61 (0,07–2,17)	4,67 (0,65–15,2)
Antidepressiva ⁵	3,36 (2,21–4,87)	25,8 (18,3–34,5)
Amitriptylin	1,37 (0,68–2,47)	10,5 (5,66–17,5)
Antiemetika ⁶	0,18 (0,03–0,57)	1,37 (0,22–4,37)
Dimenhydrinat	0,18 (0,03–0,57)	1,37 (0,22–4,37)
Antiepileptika ⁷	0	0
Phenobarbital		
Antihistaminika ⁸	0,11 (0,01–0,40)	0,85 (0,09–3,17)
Dimetinden	0,11 (0,01–0,40)	0,85 (0,09–3,17)
Antihypertensiva ⁹	1,68 (0,90–2,84)	12,0 (6,96–21,2)
Doxazosin	0,96 (0,50–1,68)	7,39 (3,73–12,9)
Antihypotonika ¹⁰	0	0
Dihydroergotamin		
Antiparkinsonmittel ¹¹	0	0
Dihydroergocryptin		
Antipsychotika ¹²	0,08 (0,00–0,34)	0,59 (0,03–2,75)
Thioridazin	0,05 (0,00–0,29)	0,37 (0,00–2,38)
Antithrombotika ¹³	0,34 (0,09–0,88)	2,62 (0,70–6,67)
Ticlopidin	0,21 (0,03–0,73)	1,62 (0,23–5,46)
Anxiolytika/Sedativa ¹⁴	3,44 (2,39–4,76)	26,4 (18,6–36,3)
Bromazepam	1,10 (0,45–2,25)	8,46 (3,60–16,3)
Migränemittel ¹⁵	0	0
Ergotamin		
Muskelrelaxanzien ¹⁶	0,64 (0,16–1,71)	4,94 (1,27–12,6)
Tetrazepam	0,62 (0,14–1,70)	4,74 (1,13–12,5)
Vasodilatoren ¹⁷	0,41 (0,15–0,89)	3,18 (1,22–6,64)
Naftidrofuryl	0,41 (0,15–0,89)	3,18 (1,22–6,64)
Urologika ¹⁸	0,81 (0,42–1,39)	6,19 (3,19–10,7)
Solifenacin	0,53 (0,22–1,04)	4,04 (1,72–7,94)
Laxanzien ¹⁹	0	0
Paraffin		

^aProzentsatz aller 181 Teilnehmer, die in den letzten sieben Tagen einen Wirkstoff dieser PIM-Arzneimittelgruppe eingenommen haben; wegen einiger Patienten, die >1 PIM eingenommen haben, liegt die Summe bei >100 %; Antiemetika (Mittel gegen Übelkeit und Erbrechen); Antihistaminika (Mittel gegen Allergien); Anxiolytika/Sedativa (Beruhigungsmittel); Antipsychotika (früher als Neuroleptika bezeichnet); Antithrombotika (Blutverdünner); Vasodilatoren (gefäßerweiternde Medikamente). Die zur jeweiligen PIM-Gruppe gehörenden Arzneimittel sind bei Holt et al. [11] aufgeführt.

der c-Statistik entspricht der „Area under the Curve“ (AUC), die gesehen werden kann als Wahrscheinlichkeit dafür, die PIM-Einnahme mithilfe des Modells richtig vorherzusagen.

Assoziation zwischen Risikofaktoren und PIMs

Die in **Tab. 4** aufgeführten Häufigkeitsunterschiede von PIM-Arzneimittelgruppen bei Vorliegen/Nicht-Vorliegen eines der fünf wichtigsten Risikofaktoren des multivariablen Modells zeigen, dass es eine starke Assoziation gibt zwischen dem Vorliegen eines Risikofaktors und der gehäuft Einnahme der PIM-Arzneimittelgruppen Antidepressiva oder Anxiolytika/Sedativa. Dies gilt selbst für die Krankheitsgruppe „Gelenke/Knochen“, für die ansonsten die PIM-Arzneimittelgruppe „Analgetika“ (häufigste Einzelsubstanz Meloxicam) vermehrt vorliegt. Dies ist auch der Grund dafür, dass Amitriptylin (Antidepressivum) und Bromazepam (Anxiolytikum/Sedativum) die häufigsten Einzelsubstanzen sind (**Tab. 2**). Bedeutung haben noch das Urologikum Solifenacin (häufiges Aufsuchen niedergelassener Ärzte/Polypharmazie), das Antiarrhythmikum Flecainid, das Antithrombotikum Ticlopidin und das gefäßerweiternde Naftidrofuryl (jeweils bei Polypharmazie). Um die Bedeutung eines einzelnen Risikofaktors für die PIM-Einnahme herauszuarbeiten, wurden die jeweils anderen Risikofaktoren ausgeschlossen. Die Gesamtzahl betroffener Teilnehmer variiert folglich von Risikofaktor zu Risikofaktor (siehe Legende zu **Tab. 4**). Gezeigt werden nur Arzneimittelgruppen mit einem *p*-Wert < 0,1.

Diskussion

Vergleich mit anderen Prävalenzerhebungen aus Deutschland

Die DEGS1-Surveydaten von Personen zwischen 65 und 79 Jahren beruhen auf einer bevölkerungsrepräsentativen Befragung. Dies ist ein zentraler Unterschied zu bereits existierenden Analysen

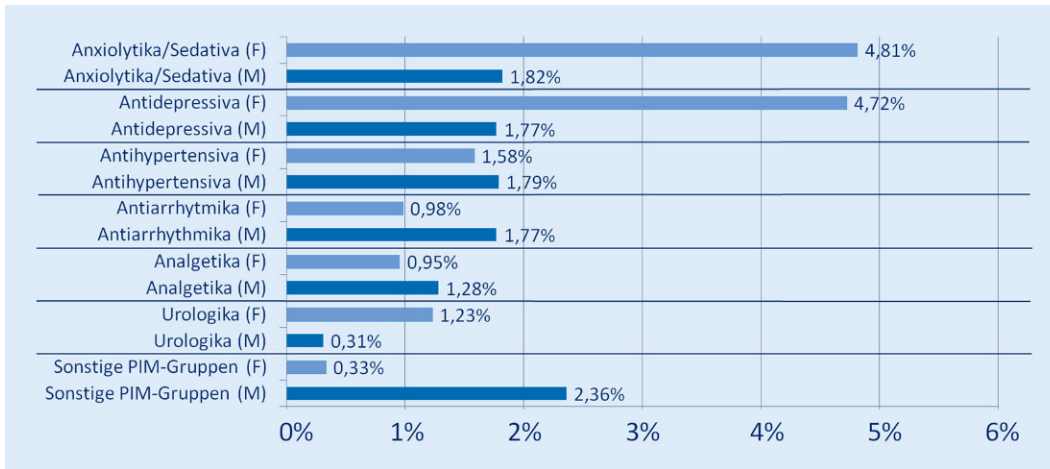


Abb. 1 ◀ Die sechs häufigsten PIM-Arzneigruppen bei Personen ab 65 Jahren nach Geschlecht. Prozentsätze jeweils in Bezug auf alle weiblichen bzw. männlichen Teilnehmer; Einnahme jeweils innerhalb der letzten sieben Tage; Sonstige PIM-Gruppen vor allem Antidementiva (Männer: 1,25 %) und Muskelrelaxanzien (Männer: 0,87 %)

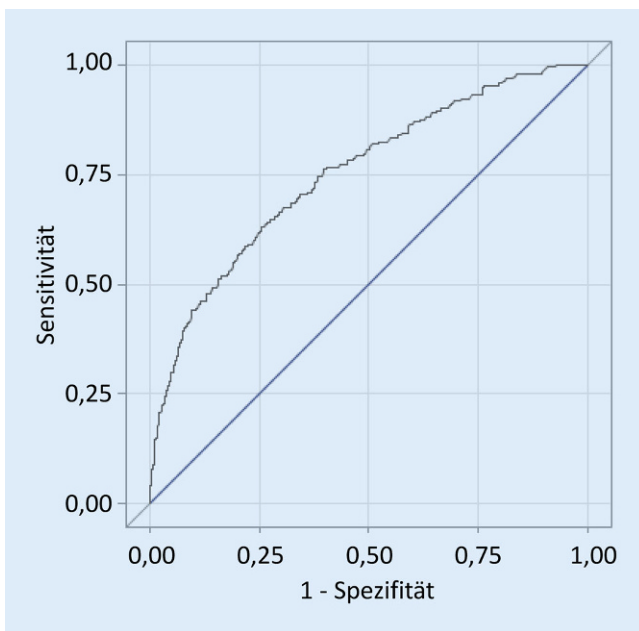


Abb. 2 ◀ ROC-Kurve des Endmodells. Der Wert 0,751 der c-Statistik entspricht der „Area under the Curve“ (AUC), die gesehen werden kann als Wahrscheinlichkeit dafür, die PIM-Einnahme mithilfe des Modells richtig vorherzusagen

zur Prävalenz der PIM-Einnahme unter älteren Patienten in Deutschland. Im DEGS1-Survey wurden in einem persönlichen Interview alle Arzneimittel auf Kassenrezept, auf Privatrezept und OTC-Präparate erfasst, die in den letzten sieben Tagen vor Befragung auch tatsächlich eingenommen und nicht nur rezeptiert worden sind. Die so erhaltene Prävalenz einer aktuellen PIM-Einnahme von 13 % liegt 5 % unter der Prävalenz, die im Rahmen der AGnES-Studie bei Hausarztpatienten in ländlichen Regionen Mecklenburg-Vorpommerns gefunden wurde (18 %), gut 10 % unter den Prävalenzen, die in früheren Studien aus Krankenkassendaten ermittelt worden sind (22–25 %), und sogar 25 % unter der Prävalenz einer Krankenhauskohorte in

Hamburg im Rahmen der LUCAS-Studie (38 %) [16, 22, 23, 34, 35]. Diese Unterschiede ergeben sich im Wesentlichen aus der bevölkerungsrepräsentativen Datenerhebung bei DEGS1 und dem persönlichen Interview zur Medikamenteneinnahme in den letzten sieben Tagen. Bei einer quartalsweisen Analyse von Krankenkassen-Verschreibungsdaten ist eine Prävalenzüberschätzung zu erwarten, da eine Verschreibung von PIMs nicht zwangsläufig mit einer regelmäßigen Einnahme Hand in Hand geht. Ein Teil der höheren Prävalenz von PIMs in Krankenkassendaten könnte auch auf Personengruppen zurückzuführen sein, die von DEGS1 nicht erfasst worden sind. Dazu zählen Patienten älter als 79 Jahre, Pflegebedürftige gebunden an die eigene

Wohnung und im Altenheim lebende Personen. Bekannt ist, dass zu Hause lebende Senioren ohne Pflegestufe insgesamt weniger Medikamente einnehmen als solche mit Pflegestufe, und dass in Altenheimen lebende Personen die meisten Medikamente einnehmen [36].

Risikofaktoren einer PIM-Einnahme

In der Vergangenheit wurden bereits verschiedene Modelle entwickelt mit Faktoren die eine Verordnung von PIMs begünstigen sollen. Naturgemäß war die Auswahl der Faktoren stark geprägt von den Variablen, die im jeweiligen Datensatz zur Verfügung standen (Zweitauswertung von [16], sowie [24, 34, 35]). Auffällig ist, dass nur Geschlecht und Alter in allen Modellen auftraten und dem Faktor Alter sogar drei verschiedene Einflussrichtungen zugesprochen wurden, nämlich eine Erhöhung des Risikos [24, 34], eine Senkung des Risikos [16], und keinerlei Einfluss auf das Risiko einer PIM-Verordnung [35]. Dass höheres Alter sogar ein Schutzfaktor sein kann, wie in der Zweitauswertung von [16], liegt am Längsschnittdesign dieser Studie mit ausschließlich inzidenten PIM-Verordnungen. Die Patienten haben für mindestens ein halbes Jahr, meistens jedoch sehr viel länger, kein PIM verordnet bekommen. Für diese Patienten erfolgt eine erstmalige PIM-Verordnung deutlich zurückhaltender, je älter sie geworden sind [37]. Im Gegensatz dazu spiegeln Querschnittstudien, die zunehmendes Alter als Ri-

Tab. 3 Multivariablen Endmodell – Risikofaktoren für eine PIM-Einnahme

	Risiko PIM-Einnahme OR (95 %-CI)	p-Wert
<i>Geschlecht</i>		
Frauen	1,0	–
Männer	1,162 (0,749–1,805)	0,503
<i>Alter (Jahre)</i>		
65–69	1,0	–
70–74	1,379 (0,830–2,291)	0,215
75–79	1,244 (0,768–2,015)	0,376
<i>Krankheitsgruppe Gelenke/Knochen</i>		
Nein = 0	1,0	–
Ja = 1	1,890 (1,240–2,881)	0,003
<i>Krankheitsgruppe Psyche</i>		
Nein = 0	1,0	–
Ja = 1	3,228 (1,846–5,646)	<0,001
<i>Fester Partner</i>		
Nein = 0	1,0	–
Ja = 1	0,946 (0,591–1,514)	0,818
<i>Sozioökonomischer Status</i>		
Niedrig	1,0	–
Mittel	1,253 (0,697–2,252)	0,452
Hoch	1,040 (0,471–2,295)	0,923
<i>Einschlafstörungen letzte 4 Wochen</i>		
Weniger als dreimal pro Woche	1,0	–
Dreimal oder häufiger pro Woche	1,707 (1,039–2,805)	0,035
<i>Zahl Medikamente letzte 7 Tage</i>		
0–4	1,0	–
5–10	2,878 (1,762–4,699)	<0,001
>10 (bis 22)	6,931 (3,826–12,56)	<0,001
<i>Niedergelassene Arztgruppen letzte 12 Monate</i>		
1 = 0 bis 3	1,0	–
2 = 4 bis 13	1,856 (1,115–3,091)	0,017

sikofaktor für die PIM-Verordnung gefunden haben [34], wahrscheinlich die Situation wieder, dass ältere Patienten die seit vielen Jahren gewohnten Medikamente weiter verordnet bekommen, unabhängig von Empfehlungen verschiedener PIM-Listen. Frauen tragen in drei der vier oben genannten Studien ein erhöhtes Risiko, PIMs einzunehmen [16, 34, 35], nicht aber in der AgeCoDe-Studie. In dieser zeigen ältere Hausarztpatienten

Tab. 4 Häufigkeitsunterschiede von PIM-Arzneimittelgruppen zwischen den fünf wichtigsten Risikofaktorengruppen des multivariablen Modells

Krankheitsgruppe Gelenke/Knochen	Nein (N = 653) % von N (95 %-CI)	Ja (N = 593) % von N (95 %-CI)	p-Wert
Analgetika	0,25 (0,04–0,84)	2,21 (0,97–4,29)	0,013
Antidepressiva	1,10 (0,41–2,38)	3,65 (1,83–6,44)	0,013
Anxiolytika/Sedativa	1,23 (0,62–2,18)	4,11 (2,36–6,61)	0,004
Krankheitsgruppe Psyche	Nein (N = 653) % von N (95 %-CI)	Ja (N = 53) % von N (95 % CI)	p-Wert
Antidepressiva	1,10 (0,41–2,38)	9,31 (2,83–21,3)	0,062
Krankheitsgruppe Einschlafstörungen	Nein (N = 533) % von N (95 % CI)	Ja (N = 53) % von N (95 % CI)	p-Wert
Anxiolytika/Sedativa	0,88 (0,35–1,84)	4,91 (1,21–12,7)	0,091
Arztgruppen in den letzten 12 Monaten	0–3 (N = 671) % von N (95 % CI)	4–13 (N = 635) % von N (95 % CI)	p-Wert
Antidepressiva	2,03 (0,80–4,22)	4,84 (2,93–7,48)	0,038
Anxiolytika/Sedativa	1,06 (0,42–2,19)	5,46 (3,52–8,03)	<0,001
Urologika	0,35 (0,04–1,26)	1,26 (0,56–2,44)	0,070
Anzahl Medikamente in den letzten 7 Tagen	0–4 (N = 745) % von N (95 % CI)	5–22 (N = 647) % von N (95 % CI)	p-Wert
Antiarrhythmika	0,83 (0,35–1,68)	1,94 (1,13–3,09)	0,046
Antidepressiva	0,76 (0,30–1,59)	6,35 (3,85–9,76)	<0,001
Antithrombotika	0,02 (0,00–0,42)	0,71 (0,16–1,97)	0,077
Anxiolytika/Sedativa	1,19 (0,38–2,78)	6,02 (3,92–8,78)	<0,001
Vasodilatoren	0,11 (0,00–0,59)	0,77 (0,23–1,85)	0,081
Urologika	0,08 (0,00–0,53)	1,64 (0,81–2,94)	0,002

Gewichtete Fallzahlen. Dargestellt sind nur Arzneimittelgruppen mit ausreichender Fallzahl und einem p-Wert < 0,1. Um möglichst die Bedeutung eines einzelnen Risikofaktors für die Einnahme von PIM herauszuarbeiten, wurden die jeweils anderen Risikofaktoren ausgeschlossen. Nur bei der Zahl niedergelassener Arztgruppen und der Zahl an eingenommenen Medikamenten in den letzten sieben Tagen wurden alle Krankheitsgruppen/Krankheiten des Endmodells zugelassen. Die Gesamtzahl betroffener Teilnehmer variiert folglich von Risikofaktor zu Risikofaktor. Aufgrund des fehlenden Ausschlusses anderer Risikofaktoren stellen die Zahl der im letzten Jahr besuchten niedergelassenen Ärzte mit 1306 Teilnehmern (86 missings) und die Zahl der in den letzten sieben Tagen eingenommenen Medikamente mit 1392 Teilnehmern eine Ausnahme dar

(≥75 Jahre) keinerlei Geschlechtsabhängigkeit der PIM-Einnahme [24].

Im Gegensatz zu den vier oben genannten Studien lagen im DEGS1-Survey auch umfangreiche Gesundheitsdaten der Studienteilnehmer vor, einschließlich Laborwerte, die zusätzlich für die Bildung der Risikomodelle zur Verfügung standen. Im finalen, multivariablen Modell verbleiben fünf Risikofaktoren, die einen signifikanten Einfluss auf die PIM-Einnahme der letzten sieben Tage ausüben, Polypharmazie, Erkrankungen von Gelenken/Knochen (Arthrose, Osteoporose), psychische Probleme (Angst/Depression), Einschlafstörungen und die Häufigkeit des Aufsuchens niedergelassener Ärzte unterschiedlicher Fachgruppen in den letzten 12 Monaten (■ Tab. 3).

Entgegen der ursprünglichen Erwartung finden sich aber Alter, Geschlecht, soziale Unterstützung (fester Partner) und sozioökonomischer Status **nicht** unter den spezifischen Risikofaktoren einer PIM-Einnahme.

Die zu den fünf Risikofaktoren gehörenden Einschlafstörungen sind oftmals ein Symptom einer Depression und können, zusammen mit weiteren Symptomen, für eine eher schwerere Krankheitsausprägung der Depression stehen. Das von uns für die Krankheitsgruppe Psyche (Angst/Depression) ermittelte Odds Ratio (3,228; 95 %-CI: 1,846–5,646) einer PIM-Einnahme in den letzten sieben Tagen liegt in der gleichen Größenordnung wie das Odds Ratio einer PIM-Einnahme in den letzten vier Wochen bei

Vorliegen einer Depression (2,42; 95 %-CI: 1,65–3,57) in der AgeCoDe-Studie. Ebenso ist die Bedeutung der Anzahl eingenommener Medikamente als Risiko dafür, ein PIM einzunehmen, in beiden Studien sehr groß. In den DEGS1-Daten versiebenfacht sich das PIM-Einnahme-Risiko pro 10 weiterer eingenommener Medikamente (OR = 6,93; 95 %-CI: 3,83–12,6), und in den AgeCoDe-Daten verdoppelt sich dieses Risiko (OR = 1,99; 95 %-CI: 1,80–2,18) sogar pro jedem einzelnen weiteren Medikament [24]. Das deutlich höhere Risiko in der AgeCoDe-Studie dürfte damit zu erklären sein, dass in dieser Studie nur rezeptpflichtige Medikamente erfasst worden sind. Für beide Studien gilt: die Variable „Anzahl Medikamente“ ist keine intermediäre Variable im Modell, sondern ein klassischer Confounder (siehe Statistik).

Häufigste PIM-Arzneimittelgruppen assoziiert mit den Risikofaktoren des Modells

Analysiert man die am häufigsten auftretenden PIM-Arzneimittelgruppen, so kristallisieren sich zwei heraus, die für das finale Risikomodell von besonderer Bedeutung sind, Antidepressiva und Anxiolytika/Sedativa. Fünf weitere PIM-Arzneimittelgruppen (Analgetika, Urologika, Antiarrhythmika, Antithrombotika, Vasodilatoren) treten bei einzelnen der fünf signifikanten Risikofaktoren gehäuft auf. Nur die PIM-Antihypertensiva, die in **Abb. 1** an dritter Stelle stehen, treten bei keinem der fünf Risikofaktoren auf (**Tab. 4**). Dies könnte damit zusammenhängen, dass der alpha-1-Blocker Doxazosin der häufigste PIM-Wirkstoff in der Gruppe der Antihypertensiva ist, Doxazosin meist aber bei der benignen Prostatahyperplasie verschrieben wird (**Tab. 2**). Dennoch ist eine ausgeprägte orthostatische Hypotension nach Doxazosin-Einnahme nicht selten, sodass dieser Wirkstoff als sturzbegünstigend gilt [11]. Die restlichen PIM-Arzneimittelgruppen sind für das Risikomodell von untergeordneter Bedeutung.

Damit sind Amitriptylin und Doxepin (Antidepressiva) sowie Bromazepam (Anxiolytika/Sedativa) die wichtigsten PIM-Einzelsubstanzen für das Risiko-

modell. Bedenkt man noch, dass Anxiolytika/Sedativa und Antidepressiva bei Frauen rund dreimal häufiger verordnet werden als bei Männern (**Abb. 1**) so wird klar, dass die dominante Zielgruppe, an die gedacht werden muss, um die Zahl an PIM-Verordnungen in Deutschland zu reduzieren, ältere Frauen sind, für die eine Indikation zur medikamentösen anxiolytisch-antidepressiven Therapie besteht. Eine mögliche Ursache dafür, dass die Prävalenz psychischer Erkrankungen bei älteren Frauen (12,9 %) doppelt so hoch ausfällt wie bei älteren Männern (6,5 %), könnte in dem im Vergleich zu Männern geringeren sozioökonomischen Status bestehen (hoher Status bei 9,1 % versus 20,9 %) und in der geringeren sozialen Unterstützung wegen Fehlens eines festen Partners (ohne festen Partner 34,9 % versus 8,1 %) (**Tab. 1**). Beide Faktoren werden in der Literatur als Risikofaktoren für psychische Erkrankungen diskutiert [38–40].

Erkrankungen des Muskel-Skelettsystems, die häufig mit der Verordnung eines Analgetikums assoziiert sind, wobei Analgetika der PRISCUS-Liste (z. B. Indomethacin, Meloxicam, Etoricoxib) vermieden werden sollten, sind erwähnenswert. In den Analysen von Aman [41] und Schubert [35] war jeweils Etoricoxib das am häufigsten verordnete PIM-Analgetikum. Im DEGS1-Survey steht hingegen Meloxicam an erster Stelle, vielleicht weil Meloxicam sich bei Arthrose-Patienten in der Gelenkflüssigkeit anreichern soll. Erwähnenswert ist auch noch die Gabe von Benzodiazepinen als Muskelrelaxanzien. Das im Rahmen von DEGS1 erfasste Tetrazepam befindet sich nicht mehr auf dem Markt. Vielleicht ist es durch andere Benzodiazepine ersetzt worden [42]. Für alle mittellang- und langwirkenden Benzodiazepine war die Erhöhung des Sturzrisikos der Grund, diese auf die PRISCUS-Liste zu nehmen [43]. Da die Einnahme von PIMs mit einem deutlich erhöhten Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der älteren Bevölkerung verknüpft ist, verbunden mit entsprechenden Folgekosten, hat die Kenntnis der wichtigsten Risikofaktoren für eine PIM-Einnahme nicht nur Bedeutung für das Vermeiden von UAWs bei den Betroffenen, sondern

darüber hinaus auch für eine Reduktion der Kosten im Gesundheitswesen.

Fazit

- In dieser ersten bevölkerungsrepräsentativen Schätzung zur PIM-Prävalenz haben 13 % der deutschen Wohnbevölkerung im Alter zwischen 65 und 79 Jahren in den letzten sieben Tagen vor Befragung ein PIM eingenommen. Hochgerechnet auf die gesamte Altersgruppe der 65- bis 79-Jährigen in Deutschland entspricht dies 1,6 Mio. Personen.
- Anxiolytika/Sedativa und Antidepressiva sind die am häufigsten vorzufindenden PIM-Arzneimittelgruppen. Die dazugehörigen PIMs decken bereits 52,2 % aller eingenommenen PIMs ab. Amitriptylin und Doxepin (Antidepressiva) sowie Bromazepam (Anxiolytika/Sedativa) sind daher die wichtigsten PIM-Einzelsubstanzen.
- Fünf Faktoren begünstigen eine PIM-Einnahme signifikant: die Gesamtzahl eingenommener Medikamente in den letzten sieben Tagen, die beiden Krankheitsgruppen Psyche und Gelenke/Knochen, Einschlafstörungen und die Anzahl der Arztbesuche verschiedener Fachgruppen in den letzten 12 Monaten.
- Geschlecht, Alter, soziale Unterstützung und sozioökonomischer Status haben nach multivariabler Adjustierung keinen Einfluss auf das Risiko, ein PIM einzunehmen.
- In der untersuchten Altersgruppe der 65- bis 79-Jährigen erhalten Frauen rund dreimal so häufig PIM-Antidepressiva oder PIM-Anxiolytika/Sedativa verordnet wie Männer, sodass sie die vordringliche Zielpopulation für Bemühungen sein sollten, die PIM-Verordnungen zu reduzieren.
- Um bei Männern die PIM-Verordnungen zu reduzieren, sollte insbesondere auf PIM-Antiarrhythmika, PIM-Antidementiva und PIM-Muskelrelaxanzien geachtet werden, die bei Männern häufiger als bei Frauen vorzufinden sind.

Korrespondenzadresse

Dr. med. H. G. Endres, M.Sc.

AQUA-Institut Göttingen
Maschmühlenweg 8–10, 37073 Göttingen,
Deutschland
heinz.endres@aqua-institut.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H.G. Endres, P. Kaufmann-Kolle, H. Knopf und P.A. Thürmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Statistisches Bundesamt (2015) Neue Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland bis 2060. Destatis, Wiesbaden, S 1–2
2. Moßhammer D, Haumann H, Mörike K, Joos S (2016) Polypharmazie – Tendenz steigend, Folgen schwer kalkulierbar. *Dtsch Arztebl* 113:627–633
3. RKI (2014) Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2012“. Kapitel 2: Gesundheitstrends bei Erwachsenen in Deutschland zwischen 2003 und 2012. In: Robert Koch-Institut (Hrsg) Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut, Berlin, S 1–23
4. Kurth BM (2009) DEGS – Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland – Projektbeschreibung. In: Robert Koch-Institut (Hrsg) Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut, Berlin, S 1–118
5. Schaufler J, Telschow C (2016) Arzneimittelverordnung nach Alter und Geschlecht. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) Arzneiverordnungsreport 2016. Springer, Berlin, Heidelberg, S 763–773
6. Mclean AJ, Le Couteur DG (2004) Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 56:163–184
7. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA (2010) Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem* 17:571–584
8. Pedros C, Formiga F, Corbella X, Arnau JM (2016) Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. *Eur J Clin Pharmacol* 72:219–226
9. Dormann H, Sonst A, Müller F et al (2013) Unerwünschte Arzneimittelereignisse bei älteren Notaufnahmepatienten: Bedeutung der potenziell inadäquaten Medikation für ältere Menschen (PRISCUS). *Dtsch Arztebl Int* 110:213–219
10. Laroche ML, Charnes JP, Bouthier F, Merle L (2009) Inappropriate medications in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 85:94–97
11. Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA (2010) Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste. *Dtsch Arztebl* 107:543–551
12. Beers MH (1997) Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 157:1531–1536
13. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH (2003) Updating the Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 163:2716–2724
14. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P (2012) American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 60:616–631
15. Jano E, Aparasu RR (2007) Healthcare outcomes associated with Beers' Criteria: a systematic review. *Ann Pharmacother* 41:438–447
16. Endres HG, Kaufmann-Kolle P, Steeb V, Bauer E, Bottner C, Thurmann P (2016) Association between Potentially Inappropriate Medication (PIM) use and risk of hospitalization in older adults: an observational study based on routine data comparing PIM use with use of PIM alternatives. *PLOS ONE* 11:e146811
17. Price SD, Holman CD, Sanfilippo FM, Emery JD (2014) Impact of specific Beers Criteria medications on associations between drug exposure and unplanned hospitalisation in elderly patients taking high-risk drugs: a case-time-control study in Western Australia. *Drugs Aging* 31:311–325
18. Reich O, Rosemann T, Rapold R, Blozik E, Senn O (2014) Potentially inappropriate medication use in older patients in swiss managed care plans: prevalence, determinants and association with hospitalization. *PLOS ONE* 9:e105425
19. Zhan C, Sangl J, Bierman AS et al (2001) Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA* 286:2823–2829
20. Stockl KM, Le L, Zhang S, Harada AS (2010) Clinical and economic outcomes associated with potentially inappropriate prescribing in the elderly. *Am J Manag Care* 16:e1–e10
21. Pohl-Dernick K, Meier F, Maas R, Schoffski O, Emmert M (2016) Potentially inappropriate medication in the elderly in Germany: an economic appraisal of the PRISCUS list. *BMC Health Serv Res* 16:109
22. Fiß T, Dreier A, Meinke C, Van Den Berg N, Ritter CA, Hoffmann W (2011) Frequency of inappropriate drugs in primary care: analysis of a sample of immobile patients who received periodic home visits. *Age Ageing* 40:66–73
23. Neumann L, Hoffmann V, Golgert S, Modreker M, Von Renteln-Kruse W (2011) LUCAS-Teilprojekt 6: Prävention von Stürzen älterer Krankenhauspatienten – Ansätze zur Verbesserung der Patientensicherheit. *Z Gerontol Geriatr* 4(Suppl 2):69–70
24. Zimmermann T, Kaduszkiewicz H, Van Den Bussche H et al (2013) Potenziell inadäquate Medikamente bei älteren hausärztlich versorgten Patientinnen und Patienten: Eine retrospektive Langsschnittanalyse. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:941–949
25. Kamtsiuris P, Lange M, Hoffmann R et al (2013) Die erste Welle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Stichprobendesign, Response, Gewichtung und Repräsentativität. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:620–630
26. Scheidt-Nave C, Kamtsiuris P, Gosswald A et al (2012) German health interview and examination survey for adults (DEGS) – design, objectives and implementation of the first data collection wave. *BMC Public Health* 12:730
27. Knopf H, Grams D (2013) Arzneimittelanwendung von Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:868–877
28. Hapke U, Maske UE, Scheidt-Nave C, Bode L, Schlack R, Busch MA (2013) Chronischer Stress bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:749–754
29. Lampert T, Kroll L, Muters S, Stolzenberg H (2013) Messung des sozioökonomischen Status in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:631–636
30. Lampert T, Kroll LE, Von Der Lippe E, Muters S, Stolzenberg H (2013) Sozioökonomischer Status und Gesundheit: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:814–821
31. Rattay P, Butschalowsky H, Rommel A et al (2013) Inanspruchnahme der ambulanten und stationären medizinischen Versorgung in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:832–844
32. Holzhausen M, Gaertner B, Martus P, Fuchs J, Busch M, Scheidt-Nave C (2013) Operationalisierung von Multimorbidität und Autonomie für die Versorgungsforschung in alternden Populationen. In: Kuhlmei A, Tesch-Römer C (Hrsg) Autonomie trotz Multimorbidität – Ressourcen für Selbstständigkeit und Selbstbestimmung im Alter. Hogrefe, Göttingen, S 23–45
33. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H et al (2012) Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 367:20–29
34. Stock S, Redaelli M, Simic D, Siegel M, Henschel F (2014) Risk factors for the prescription of potentially inappropriate medication (PIM) in the elderly: an analysis of sickness fund routine claims data from Germany. *Wien Klin Wochenschr* 126:604–612
35. Schubert I, Küpper-Nybelen J, Ihle P, Thürmann P (2013) Prescribing potentially inappropriate medication (PIM) in Germany's elderly as indicated by the PRISCUS list. An analysis based on regional claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22:719–727
36. Pittrow D, Krappweis J, Kirch W (2002) Arzneimittelanwendung bei Alten- und Pflegeheimbewohnern im Vergleich zu Patienten in ambulanten Pflege bzw. ohne Pflegebedarf. *Dtsch Med Wochenschr* 127:1995–2000
37. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E et al (2015) Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med* 175:827–834
38. Molarius A, Berglund K, Eriksson C et al (2009) Mental health symptoms in relation to socio-economic conditions and lifestyle factors – a population-based study in Sweden. *BMC Public Health* 9:302
39. Patel V, Lund C, Hatherill S et al (2010) Mental disorders: equity and social determinants. In: Blas E, Kurup AS (Hrsg) Equity, social determinants and public health programmes. World Health Organization, Geneva, S 115–134
40. Geiselmann B, Linden M (1991) Prescription and intake patterns in long-term and ultra-long-term benzodiazepine treatment in primary care practice. *Pharmacopsychiatry* 24:55–61
41. Amann U, Schmedt N, Garbe E (2012) Ärztliche Verordnungen von potenziell inadäquater Medi-

-
- kation bei Älteren: Eine Analyse basierend auf der PRISCUS-Liste. Dtsch Arztebl Int 109:69–75
42. Kuepper-Nybelen J, Thuermann P, Schubert I (2014) Frequency of tetrazepam prescription: estimates for Germany. Pharmacoepidemiol Drug Saf 23:1325–1329
43. Bauer TK, Lindenbaum K, Stroka MA, Engel S, Linder R, Verheyen F (2012) Fall risk increasing drugs and injuries of the frail elderly – evidence from administrative data. Pharmacoepidemiol Drug Saf 21:1321–1327