

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

**Einfluss der Verordnung potentiell inadäquater Wirkstoffe gemäß
der PRISCUS-Liste auf das Auftreten von unerwünschten
Arzneimittelwirkungen**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

an der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Johanna Seifert

2019

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

**Einfluss der Verordnung potentiell inadäquater Wirkstoffe gemäß
der PRISCUS-Liste auf das Auftreten von unerwünschten
Arzneimittelwirkungen**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

an der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Johanna Seifert

2019

Dekan: Prof. Dr. med. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stephan Schiekofer

Tag der mündlichen Prüfung: 23.06.2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
1. Einleitung	9
1.1. Die Besonderheiten des geriatrischen Patienten.....	9
1.2. Erkrankungen und Arzneimittel in der Geriatrie.....	10
1.3. Potentiell inadäquate Medikation	12
1.3.1. Unterscheidung „PIM“ und „PIW“	12
1.3.2. Internationale PIW-Listen	14
1.3.3. Die PRISCUS-Liste	16
1.3.4. Zusammenhang der Verordnung von PIW mit negativen Auswirkungen auf die Gesundheit..	17
1.4. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	26
1.4.1. Definition von „unerwünschter Arzneimittelwirkung“ und andere Begriffe	26
1.4.2. Folgen und Ursachen von UAW.....	27
1.4.3. UAW-Arten mit besonderer Bedeutung in der Geriatrie	29
1.4.3.1. Durch Medikamente begünstigte Stürze.....	29
1.4.3.2. Anticholinerge Nebenwirkungen.....	30
1.5. Psychiatrische Erkrankungen und Psychopharmakotherapie in der Geriatrie	32
1.5.1. Schlafstörungen.....	33
1.5.2. Depressive Störungen	34
1.5.3. Demenzen	37
1.5.4. Psychopharmaka im Alter	40
2. Fragestellungen	41
3. Material und Methoden	42
3.1. Studiendesign, Einschlusskriterien und Datenerhebung	42
3.2. Erfassung der potenziell inadäquaten Wirkstoffe.....	44
3.3. Berechnung des anticholinergen Loads.....	44
3.4. Definition und Erfassung von UAW.....	44
3.4.1. Erfassung und Bewertung von UAW	44
3.4.2. Definition von „prästationärer“ und „stationärer“ UAW	46
3.4.3. Schwere UAW.....	46
3.4.4. Einteilung der UAW in Kategorien.....	47
3.4.5. Kausalitätsbewertung der UAW innerhalb der allgemeinen UAW-Organsystem-Kategorien und „UAW mit PIW-Beteiligung“	49
3.5. Statistische Auswertungen.....	50
3.5.1. Verwendete Programme	50
3.5.2. Statistische Signifikanz	50
3.5.3. Statistisches Vorgehen bei der Beschreibung der Studienpopulation und Auswertung der Medikation.....	50

3.5.4.	Statisches Methoden zur Risikoberechnung	51
3.5.4.1.	Modell der binär logistischen Regressionsanalyse	51
3.5.4.1.1.	Binär logistische Regressionsanalyse zur Erfassung von Risikofaktoren für die Verordnung von PIW.....	51
3.5.4.1.2.	Binär logistische Regressionsanalyse zur Erfassung von Risikofaktoren für das Auftreten von UAW.....	52
3.5.4.2.	Beurteilung des Einflusses von PIW auf das Auftreten von UAW mit PIW- Beteiligung	52
3.5.4.3.	Beurteilung des Einflusses von der Aufenthaltsdauer auf das Auftreten von UAW	53
4.	Ergebnisse	54
4.1.	Beschreibung der Studienpopulation.....	54
4.2.	Medikation zum Zeitpunkt der Aufnahme und bei Entlassung.....	61
4.2.1.	Verordnungsprävalenz von PIW vor Aufnahme	61
4.2.2.	Verordnungsprävalenz von PIW bei Entlassung	63
4.2.3.	Verordnungsprävalenz von PIM6.....	73
4.2.4.	Vergleich der prästationären Medikation mit der Medikation bei Entlassung	74
4.2.5.	Verordnungsprävalenz nach psychopharmakologischer Wirkstoffgruppe vor Aufnahme und bei Entlassung	76
4.3.	Risikofaktoren für das Verordnen von PIW	78
4.3.1.	Risikofaktoren für das Verordnen von PIW vor Aufnahme	78
4.3.2.	Risikofaktoren für das Verordnen von PIW bei Entlassung	80
4.4.	Prästationär und stationär aufgetretene UAW.....	82
4.4.1.	Allgemeine Betrachtung der UAW nach Kategorien	84
4.4.2.	Kausalitätsbewertung der UAW innerhalb der UAW-Kategorien	87
4.4.2.1.	Gastrointestinale UAW	87
4.4.2.2.	Neurologische UAW.....	88
4.4.2.3.	Psychiatrische UAW.....	90
4.4.2.4.	Kardiovaskuläre UAW.....	93
4.4.2.5.	Stürze als UAW und UAW, die zu einem Sturz führten	96
4.4.2.6.	UAW mit Veränderung von Laborparametern	99
4.4.2.7.	Allergische Reaktionen, urogenitale und „sonstige“ UAW	99
4.4.2.8.	UAW mit peripherer anticholinerg Symptomatik.....	101
4.5.	PIW als Risikofaktor für das Auftreten von UAW und Einflussgrößen auf die Länge des stationären Aufenthaltes.....	104
4.5.1.	Berechnung der Odds Ratio der Verordnung von PIW für das Auftreten von UAW	104
4.5.2.	Die Verordnung von PIW und das Auftreten von UAW mit PIW-Beteiligung	106
4.5.3.	Einfluss des Auftretens von UAW auf die Aufenthaltsdauer.....	108
5.	Diskussion	111
5.1.	Diskussion wichtiger Studienergebnisse	111
5.1.1.	Vergleich der Verordnungsprävalenzen von PIW in der Literatur mit den Studien- ergebnissen.....	111
5.1.2.	Risikofaktoren für die Verordnung von PIW	113
5.1.2.1.	Risikofaktoren für die Verordnung von PIW bei Aufnahme	113
5.1.2.2.	Risikofaktoren für die Verordnung von PIW bei Entlassung	113
5.1.2.3.	Vergleich der Risikofaktoren für die Verordnung von PIW bei Aufnahme versus bei Entlassung	114
5.1.2.4.	Vergleich der Risikofaktoren für die Verordnung von PIW in der Literatur mit den Studienergebnissen	115
5.1.3.	Beurteilung des Einflusses von PIW auf das Auftreten von UAW	117
5.1.4.	Beurteilung des Einflusses des Auftretens von UAW auf die Länge des stationären Aufenthaltes.....	126

5.2.	Bewertung des Nutzens der PRISCUS-Liste	127
5.2.1.	Vergleich der in der Anwendungsbeobachtung aufgetretenen UAW mit der PRISCUS-Liste.....	127
5.2.2.	Beurteilung der PRISCUS-Liste aus der Sicht verschiedener Bereiche des Gesundheitssystems	137
5.3.	Limitationen und Stärken der Anwendungsbeobachtung	138
5.3.1.	Limitationen der Anwendungsbeobachtung.....	138
5.3.2.	Stärken der Anwendungsbeobachtung.....	140
5.4.	Fazit/Ausblick.....	142
6.	Zusammenfassung	143
7.	Literaturverzeichnis	147
8.	Anhang.....	155
8.1.	Kurzform der PRISCUS-Liste	155
8.2.	Anticholinerges Load studienrelevanter Wirkstoffe	157
8.3.	Verwendete Erhebungsbögen	158
8.3.1.	Aufnahmebogen.....	158
8.3.2.	Verlaufs-/Follow-Up-Bogen.....	161
8.3.3.	Zusammenfassungsbogen für Patienten mit UAW	163
	Danksagung.....	166
	Erklärung.....	167

Abkürzungsverzeichnis

95%-KI:	95%-Konfidenzintervall
AC-Load:	anticholinerg Load
ACE:	angiotensin-converting enzyme
ACOVE:	Assessing Care of Vulnerable Elders
AD:	Antidepressivum, Antidepressiva
ADE:	adverse drug event
ADR:	adverse drug reaction
AGATE:	Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen g.e.V.
ANCOVA:	engl.: analysis of covariance, übersetzt: Kovarianzanalyse
ANOVA:	engl.: analysis of variance, übersetzt: Varianzanalyse
AP:	Antipsychotikum, Antipsychotika
ATP:	Adenosintriphosphat
BB:	Blutbild
BKR:	Bezirksklinikum Regensburg
bzw.:	beziehungsweise
ca.:	circa
CCI:	Charlson Comorbidity Index
CK:	Creatinkinase
CYP:	Cytochrom P450
d:	Tag/e
DDI:	Drug-drug-interaction(s)
DUR:	Drug Utilization Review
EKG:	Elektrokardiogramm
engl.:	englisch
EPMS:	extrapyramidalmotorische Störungen
ges:	gesamt
HR:	hazard ratio
HRST:	Herzrhythmusstörung(en)
HWZ:	Halbwertszeit
ind. KI:	individuelle Kontraindikation(en)
KHK:	koronare Herzkrankheit
KI:	Kontraindikation
kog.:	kognitiv
LAE:	Lungenarterienembolie

Med.:	Medikament(e)
mind.:	mindestens
MMSE:	Mini-Mental State Examination
MW \pm SD:	Mittelwert \pm Standardabweichung
MW:	Mittelwert
N:	Anzahl
n.s.:	nicht signifikant
NCQA:	National Committee for Quality Assurance
NMDA:	N-Methyl-D-Aspartat
NORGEP:	Norwegian General Practice
NSAR:	nicht-steroidale Antirheumatika
OR:	Odds Ratio
pAVK:	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PIM:	potentiell inadäquate Medikation
PIM6:	dosisabhängiger PIW
PIW:	potentiell inadäquater Wirkstoff
psy. / psych.:	psychiatrisch
REM:	rapid eye movement
RLS:	Restless-Legs-Syndrome
RR:	relatives Risiko
SD:	Standardabweichung
Sed:	Sedativa
sh.:	siehe
sig.:	signifikant
SSNRI:	selektive Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitoren (-hemmer)
SSRI:	selektive Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitoren (-hemmer)
START:	Screening Tool to Alert doctors to Right, i.e. appropriate, indicated Treatment
STOPP:	Screening Tool of Older Persons' Prescriptions
TZA:	trizyklische Antidepressiva
u.a.:	unter anderem
UAW:	unerwünschte Arzneimittelwirkung
v.a.:	vor allem
WHO:	World Health Organization
z.B.:	zum Beispiel
ZNS:	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Exponentieller Anstieg der Zahl der theoretisch möglichen Arzneimittelinteraktionen bei zunehmende Anzahl an verordneter Medikamente	12
Abbildung 2: Prävalenz von Demenz in Deutschland nach Altersgruppe	38
Abbildung 3: Graphische Darstellung des Vorgehens bei der Datenerhebung	43
Abbildung 4: Aufnahmegründe/Behandlungsauftrag	55
Abbildung 5: Anzahl der psychiatrischen Diagnosen pro Patient	57
Abbildung 6: Verordnungsprävalenz von PIW bei Aufnahme und Entlassung nach Geschlecht	66
Abbildung 7: Häufigkeit der Anzahl an PIW-Verordnungen pro Patient	67
Abbildung 8: Verordnungsprävalenz von PIW bei Aufnahme und Entlassung nach der Diagnose Demenz	68
Abbildung 9: Anzahl der Verordnungen sämtlicher PIW zum Zeitpunkt der Aufnahme und bei Entlassung	72
Abbildung 10: Anzahl der Medikamentenverordnungen pro Patient vor Aufnahme und bei Entlassung	75
Abbildung 11: Prästationäre und stationäre UAW mit und ohne PIW-Beteiligung	82
Abbildung 12: UAW-Fälle mit und ohne PIW-Beteiligung	82
Abbildung 13: A: Anzahl der UAW pro Patient; B: Anzahl der UAW mit Beteiligung von ≥ 1 PIW pro Patient	83
Abbildung 14: UAW-Organsystem-Kategorien mit und ohne Beteiligung von PIW	84
Abbildung 15A und B: UAW-Organsystem-Kategorien aufgeteilt nach Fällen mit und ohne Mitwirkung von PIW	85
Abbildung 16: Gastrointestinale UAW mit und ohne Beteiligung von ≥ 1 PIW	87
Abbildung 17: Neurologische UAW mit und ohne Beteiligung von ≥ 1 PIW	88
Abbildung 18: Psychiatrische UAW mit und ohne Beteiligung von ≥ 1 PIW	91
Abbildung 19: Kardiovaskuläre UAW mit und ohne Beteiligung von ≥ 1 PIW	94
Abbildung 20: Stürze als UAW mit und ohne Beteiligung von ≥ 1 PIW	97
Abbildung 21: Stürze als UAW und UAW mit Sturzgefährdung mit und ohne Beteiligung von ≥ 1 PIW	97
Abbildung 22: Laborparameter-UAW mit und ohne Beteiligung von ≥ 1 PIW	99
Abbildung 23: Allergische Reaktionen, urogenitale und „sonstige“ UAW mit und ohne Beteiligung von ≥ 1 PIW	100
Abbildung 24: Anteil anticholinerges UAW mit und ohne PIW-Beteiligung	102
Abbildung 25: UAW mit peripherer anticholinerges Wirkung mit und ohne Beteiligung von ≥ 1 PIW	102
Abbildung 26: Auftreten von UAW in Abhängigkeit von der Verordnung von PIW	107
Abbildung 27: Anzahl der UAW innerhalb der großen Wirkstoffgruppen, die den in der PRISCUS-Liste genannten Begründungen entsprechen	128

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick internationaler PIW-Listen jeweils in ihrer aktuellsten Version zum Zeitpunkt 07/2018	15
Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse von Studien zu den Folgen der Verordnung von PIW... ..	25
Tabelle 3: Die neun UAW-Organsystem-Kategorien mit dazugehörigen einzelnen UAW.....	48
Tabelle 4: Charakteristika der Studienpopulation nach Geschlecht.....	54
Tabelle 5: Psychiatrische Komorbidität in der Studienpopulation	58
Tabelle 6: Charakteristika der Studienpopulation mit Unterscheidung zwischen demenzkranken und nicht-demenzkranken Patienten	58
Tabelle 7: Charakteristika der psychiatrischen Diagnosegruppen affektive Störung, Schizophrenie und Substanzmissbrauch/-abhängigkeit.....	60
Tabelle 8: Charakteristika der psychiatrischen Diagnosegruppen organische Psychose, somatoforme Störung und sonstige psychiatrische Diagnosen	60
Tabelle 9: Vergleich der durchschnittlichen Anzahl an Wirkstoffen sowie des anticholinergen Loads der Medikation vor Aufnahme und bei Entlassung bei demenzkranken und nicht-demenzkranken Patienten	75
Tabelle 10: Verordnungsprävalenzen verschiedener Wirkstoffgruppen bei Aufnahme und bei Entlassung mit Unterscheidung zwischen demenzkranken und nicht-demenzkranken Patienten.....	77
Tabelle 11: Verordnungsprävalenz von PIW bei Aufnahme und Entlassung in der gesamten Studienpopulation und nach Geschlecht.....	66
Tabelle 12: Verordnungsprävalenz von PIW bei Aufnahme und bei Entlassung in Abhängigkeit von der Diagnose Demenz	68
Tabelle 13: Verordnungsprävalenz von PIW in verschiedenen psychiatrischen Diagnosegruppen	69
Tabelle 14: Anteil verschiedener Wirkstoffgruppen an der Gesamtzahl aller verordneten PIW vor Aufnahme und bei Entlassung	69
Tabelle 15: Verordnungszahlen und mittlere Dosierung der verordneten PIW bei Aufnahme und bei Entlassung	71
Tabelle 16: Verordnungsprävalenz von PIM6	73
Tabelle 17: Risikofaktoren für die Verordnung von ≥ 1 PIW vor Aufnahme	79
Tabelle 18: Risikofaktoren für die Verordnung von ≥ 1 PIW bei Entlassung	81
Tabelle 19: Gastrointestinale UAW-Fälle mit PIW-Beteiligung.....	87
Tabelle 20: Neurologische UAW-Fälle mit PIW-Beteiligung	89
Tabelle 21: Psychiatrische UAW-Fälle mit PIW-Beteiligung.....	93
Tabelle 22: Kardiovaskuläre UAW-Fälle mit PIW-Beteiligung.....	95
Tabelle 23: Stürze als UAW mit PIW-Beteiligung	98
Tabelle 24: UAW-Fälle mit PIW-Beteiligung aus den „sonstigen UAW“	100
Tabelle 25: UAW-Fälle mit peripherer anticholinergem Symptomatik mit PIW-Beteiligung	103
Tabelle 26: Logistische Regressionsanalyse möglicher Risikofaktoren für das Auftreten von UAW..	105

Tabelle 27: Univariate und multivariate logistische Regressionsanalyse der Anzahl der verordneten Wirkstoffe und das Vorhandensein von mindestens einer PIW-Verordnung auf das Auftreten von UAW.....	105
Tabelle 28: Univariate und multivariate logistische Regressionsanalyse der Anzahl der verordneten Wirkstoffe und das Vorhandensein von einer bzw. zwei oder mehr PIW-Verordnungen auf das Auftreten von UAW.....	106
Tabelle 29: Durchschnittlicher prozentualer Anteil von PIW an der verordneten Gesamtmedikation sowie durchschnittliche Zahl der verordneten Wirkstoffe bei Patienten mit UAW mit und ohne PIW-Beteiligung zum Zeitpunkt der Aufnahme.....	108
Tabelle 30: Effektgrößen der getesteten Variablen auf die Länge des Aufenthaltes	109
Tabelle 31: Durchschnittliche Aufenthaltsdauer, Standardfehler und 95%-Konfidenzintervall des Mittelwerts für die Patienten ohne UAW und mind. einer UAW	110
Tabelle 32: Vergleich der statistisch signifikanten Risikofaktoren für die Verordnung von PIW vor Aufnahme und bei Entlassung	115
Tabelle 33: Zusammenfassung von Studienergebnissen, die den Zusammenhang von PIW und mit dem Auftreten von UAW untersucht haben.....	124
Tabelle 34: Vergleich der jeweils unter potentiell inadäquaten Antipsychotika aufgetretenen UAW-Fälle mit der Begründung für die Aufnahme des PIWs in die PRISCUS-Liste	130
Tabelle 35: Vergleich der jeweils unter potentiell inadäquaten trizyklischen Antidepressiva aufgetretenen UAW-Fälle mit der Begründung für die Aufnahme des PIWs in die PRISCUS-Liste	132
Tabelle 36: Vergleich der jeweils unter potentiell inadäquaten Sedativa aufgetretenen UAW-Fälle mit der Begründung für die Aufnahme des PIWs in die PRISCUS-Liste.....	134
Tabelle 37: Vergleich der jeweils unter potentiell inadäquaten Wirkstoffen (Fluoxetin, Piracetam und Nicht-Psychopharmaka) aufgetretenen UAW-Fälle mit der Begründung für die Aufnahme des PIWs in die PRISCUS-Liste	136

1. Einleitung

Die Arzneimitteltherapie ist ein zentraler Bestandteil der modernen Medizin und sollte immer das Ziel einer positiven Nutzen-Risiko-Bilanz für den Patienten haben. Das heißt ganz allgemein, dass die zu erwartenden positiven Effekte der Arzneimittelverordnung größer als die nachteiligen Folgen sein sollten. Ist dies nicht der Fall und überwiegen die Risiken der Medikation in Form von „unerwünschten Arzneimittelwirkungen“ (UAW), so ist diese Verordnung als „inadäquat“ einzustufen (1).

Vor allem bei geriatrischen Patienten werden auf Grund von Multimorbidität viele Wirkstoffe gleichzeitig eingesetzt. Diese Polymedikation führt unter anderem zu einem erhöhten Risiko geriatrischer Patienten für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (2). Die Anwendung von listen-basierten Arzneimitteltherapieempfehlungen soll die Erstellung einer adäquaten Arzneimitteltherapie verbessern, indem Kriterien benannt werden, die bei der Anwendung von Wirkstoffen bei älteren Patienten im besonderen Maße beachtet werden sollten. Eine solche Liste stellt die PRISCUS-Liste dar (3).

1.1. Die Besonderheiten des geriatrischen Patienten

Geriatric, auch Altersmedizin genannt, ist eine vielseitige Fachrichtung, die sich um die ganzheitliche Versorgung alternder Patienten kümmert. So werden nicht nur körperliche Beschwerden berücksichtigt, sondern auch das geistige Befinden. Die Krankheiten dieses Patientenkollektivs sind oft chronisch (4).

Kalendarisches Alter alleine entscheidet nicht, ob ein Patient als „geriatrisch“ bezeichnet wird – vielmehr werden weitere Faktoren miteinbezogen. Typische Merkmale dieser Patienten sind unter anderem kognitive Defizite, Gebrechlichkeit (engl.: frailty), Sturzneigung, Inkontinenz und Immobilität (5). Als geriatrisch wird derjenige Patient bezeichnet, der eine für die Geriatric typische Multimorbidität aufweist und gleichzeitig ein Lebensalter von mindestens 65 Jahren hat. Ab einem Alter von 80 Jahren gelten alle Patienten aufgrund der alterstypisch erhöhten Vulnerabilität, beispielsweise hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen und des erhöhten Risikos der Chronifizierung einer Erkrankung, als geriatrisch (6).

Die medikamentöse Therapie geriatrischer Patienten stellt eine besondere Herausforderung dar. Mit dem Alter nimmt die Multimorbidität zu, wodurch es unabwendbar zu einer

vermehrten Verordnung verschiedener Wirkstoffe gleichzeitig, der sogenannten Polypharmazie, kommt. Die Alterung des Menschen bedingt zudem eine physiologische Veränderung der Pharmakodynamik und –kinetik. Diese Veränderungen stehen im Gegensatz zu denen, die auf Krankheitssymptome zurückzuführen sind. So nehmen Gesamtkörperwasser und Muskelmasse zugunsten eines höheren Körperfettanteils ab. Dies hat ein verändertes Verteilungsvolumen für Arzneistoffe zur Folge, welches erhöhte Plasmakonzentrationen bedingen kann. Der erhöhte Fettanteil ermöglicht eine vermehrte Speicherung lipophiler Substanzen und damit einhergehend eine verlängerte Wirkungsdauer. Die Leistungsfähigkeit der wichtigsten Stoffwechselorgane Niere und Leber nehmen ab, wodurch die Ausscheidung verabreichter Substanzen verzögert sein kann. Auch die Blut-Hirn-Schranke kann gestört sein, vor allem bei Patienten mit vorherigem Schlaganfall oder einer Demenzerkrankung. Diese veränderte Empfindlichkeit gegenüber Medikamenten muss im besonderen Maße berücksichtigt werden, da sie zum vermehrten Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen und -interaktionen führen kann. Nur so ist es möglich eine adäquate Arzneimitteltherapie zu erstellen (7).

1.2. Erkrankungen und Arzneimittel in der Geriatrie

Das U.S. Department of Health and Human Services definiert den Begriff „Multimorbidität“ als das Vorliegen von zwei oder mehr chronischen Erkrankungen (8). Von einigen Autoren wird diese jedoch anders definiert. Zum Beispiel gilt ein Patient erst dann als multimorbid, wenn er an mindestens drei chronischen Erkrankungen leidet (9). Diese Uneinheitlichkeit der Definition der Multimorbidität trägt dazu bei, dass die Angaben zur Prävalenz der Multimorbidität sehr unterschiedlich angegeben werden (10).

Eine Untersuchung des Robert-Koch-Instituts zur Erfassung der Multimorbidität in Deutschland in den Jahren 2002/2003 ergab einen Gesamtanteil von 37,1% der über 65-Jährigen, die an bis zu zwei chronischen Erkrankungen litten. Weitere 39,3% hatten drei bis vier chronische Erkrankungen und 16,4% hatten vier oder mehr Diagnosen. Nur 7,1% dieser Altersgruppe litten unter keiner chronischen Erkrankung (11).

Mit zunehmender Anzahl an Diagnosen steigt die Anzahl der verordneten Wirkstoffe. Der Anteil der Personen über 65 Jahre entspricht in etwa ein Fünftel der gesetzlich Versicherten in Deutschland, denen jedoch fast die Hälfte der verordneten Arzneimittelpackungen

verschrieben werden (12). Laut den Ergebnissen der Berliner Altersstudie aus dem Jahr 2009 erhalten männliche Patienten über 65 Jahren im Durchschnitt 5,6 Wirkstoffe und Frauen 6,2 Wirkstoffe. Einem Fünftel der Patienten über 60 Jahren werden sogar 13 oder mehr Wirkstoffe gleichzeitig verordnet (13). Die im Alter am häufigsten medikamentös therapierten Krankheiten sind mit abnehmender Häufigkeit Herzinsuffizienz, Hypertonie, koronare Herzerkrankung (KHK), Osteoarthritis und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Bei 21% der mindestens 70-Jährigen liegen fünf oder mehr gleichzeitig medikamentös therapierte Diagnosen vor (14).

Exponentiell zur steigenden Anzahl eingenommener Medikamente steigt auch das Risiko für Arzneimittelinteraktionen. Die Anzahl mathematisch möglicher Interaktionen lässt sich mit der folgenden Formel berechnen:

$$i = (n^2 - n) : 2$$

Hierbei entspricht n der Anzahl der Wirkstoffe und i der errechneten Anzahl an hypothetisch möglichen Interaktionen. Bei Einnahme von drei Arzneistoffen ergeben sich drei mögliche Interaktionen, bei vier Medikamenten errechnen sich bereits sechs Interaktionen und bei sieben Arzneistoffen 21 potentielle Interaktionen (**Abbildung 1**). Die Zahl der tatsächlich zu erwartenden Interaktionen ist aber weitaus höher. Wirkstoffe können nicht nur mit anderen Wirkstoffen interagieren, sondern auch mit anderen körperfremden Stoffen wie Tabakrauch, Koffein, Alkohol oder Grapefruitsaft. Handelt es sich um pharmakodynamische Interaktionen zwischen den Substanzen, so findet die Interaktion auf der Ebene der pharmakologischen Wirkungsweise der Substanzen statt. So können zum Beispiel zwei chemisch nicht verwandte Wirkstoffe über unterschiedliche Wirkmechanismen dieselbe Körperfunktion beeinflussen, wodurch es zu einer Verstärkung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommen kann. Bekommt ein Patient beispielsweise zwei antihypertensiv wirksame Wirkstoffe, so können diese zu einer verstärkten oder sogar übermäßigen Blutdrucksenkung führen. Pharmakokinetische Interaktionen ereignen sich während der Aufnahme, Verteilung oder Ausscheidung der Substanzen im Körper zum Beispiel unter dem Einfluss von Tabakrauch, ein starker Induktor des Cytochrom-P450-(CYP-)Isoenzym 1A2-Stoffwechselweges. Durch Tabak kommt es zu einem beschleunigten Abbau von Substanzen, die von dem CYP1A2-Enzym verstoffwechselt werden, was zu niedrigeren Plasmakonzentrationen des verabreichten Wirkstoffes führt (15).

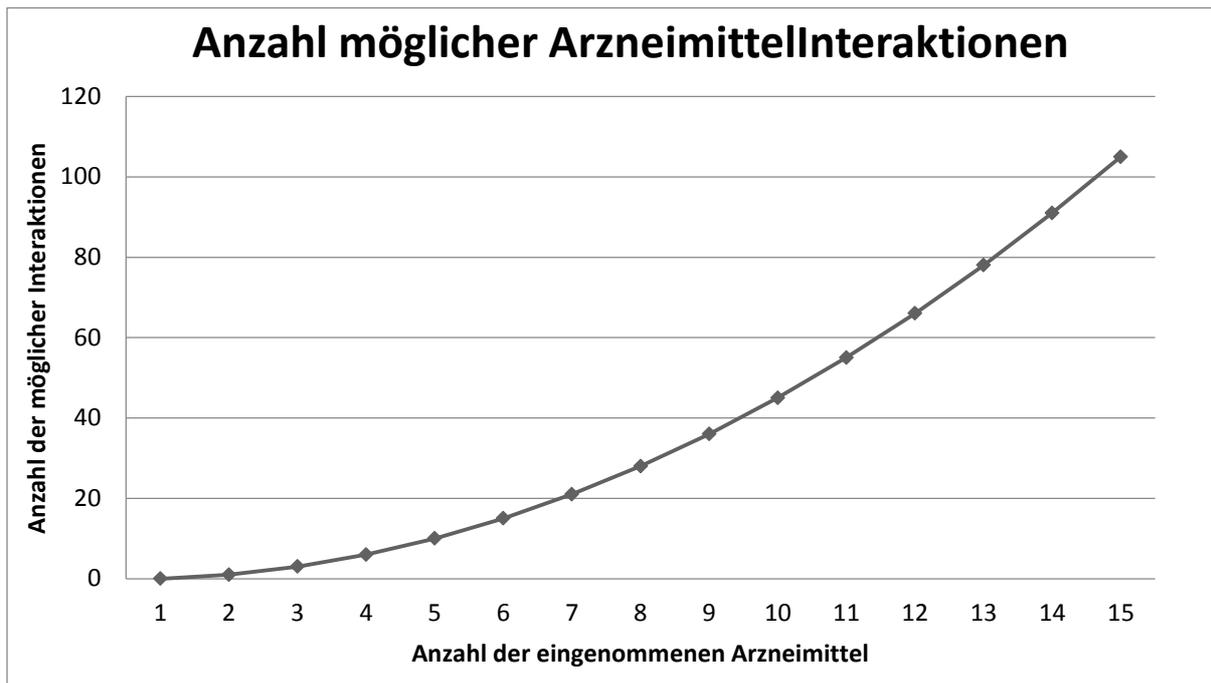


Abbildung 1: Exponentieller Anstieg der Zahl der theoretisch möglichen Arzneimittelinteraktionen bei zunehmende Anzahl an verordneter Medikamente (16)

1.3. Potentiell inadäquate Medikation

1.3.1. Unterscheidung „PIM“ und „PIW“

Als „potenziell inadäquat“ werden in der Geriatrie Wirkstoffe bezeichnet, die bei geriatrischen Patienten zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von UAW führen. Bei einigen Wirkstoffen wird eine bestimmte Dosis oder Behandlungsdauer angegeben, die nicht überschritten werden sollten, oder eine Diagnose bei der der Medikamenteneinsatz vermieden werden sollte (17).

Wichtig ist zunächst eine genaue Definition der Bezeichnung „potenziell inadäquate Medikation“ (PIM). Sie beschreibt eine Medikamentenverordnung, unter der ein erhöhtes Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu erwarten ist. Dies hat zur Folge, dass die negativen Folgen der Medikation die Positiven überwiegen und somit die zu erwartenden Risiken der Behandlung den Nutzen überwiegen (18).

Eine PIM ist letztlich ein Überbegriff, der jede Arzneimittelverordnung, bei der es zum Auftreten von einer oder mehreren unerwünschten Wirkungen der Anwendung von einem einzelnen oder mehreren Wirkstoffen kommen kann, beschreibt. Hierzu gehören:

- eine zu lange oder zu kurze Anwendungsdauer (potentiell inadäquate Medikation vom Typ 4, PIM4),
- eine nicht therapiegerechte Darreichungsform (potentiell inadäquate Medikation vom Typ 5, PIM5),
- eine Über- oder Untermedikation, die mit einem Über- oder Unterschreiten der notwendigen Wirkstoffkonzentration einhergeht, und somit mit einem erhöhten UAW-Risiko einhergeht, oder im Falle einer Untermedikation einer unzureichenden Wirkung (potentiell inadäquate Medikation vom Typ 6, PIM6),
- Arzneimittelinteraktionen, bei der es zu einer Steigerung oder Abschwächung der Arzneimittelwirkung kommt (potentiell inadäquate Medikation vom Typ 7, PIM7),
- Kontraindikationen bei vorliegendem Gesundheitszustand des Patienten potentiell inadäquate Medikation vom Typ 8, PIM8) und/oder
- Kaskaden der Polypharmazie, wobei eine UAW nicht als iatrogen bedingt erkannt wird, sondern als neues Krankheitssymptom, welches mit der Gabe eines weiteren Wirkstoffes behandelt wird (potentiell inadäquate Medikation vom Typ 9, PIM9) (18).

Eine Unterform der PIM stellen die „potenziell inadäquaten Wirkstoffe“ (PIW) dar. Unter einem PIW wird ein einzelner Wirkstoff verstanden, für den das vermehrte Auftreten von UAW bekannt ist. Für einen Großteil der PIW können risikoärmere Alternativen genannt werden.

Die potentiell inadäquaten Wirkstoffe können in drei Gruppen eingeteilt werden. Unter PIW fallen Wirkstoffe,

- die nur unter Überwachung angewendet werden sollen (potentiell inadäquate Wirkstoffe vom Typ 1, PIW1),
- die trotz bekanntem Risiko bei bestimmten Indikationen gegeben werden, ohne dass sie hierfür die erste Wahl in der Therapie darstellen (potentiell inadäquate Wirkstoffe vom Typ 2, PIW2) und/oder
- deren zu erwartender Nutzen des Wirkstoffes durch die Risiken überwogen wird, wie das beispielsweise bei Wirkstoffen ohne gesichertem Nutzen oder erhöhtem UAW-

Risiko, bei gleichzeitig zur Verfügung stehenden sichereren Alternativen der Fall ist (potentiell inadäquate Wirkstoffe vom Typ 3, PIW3) (18).

Die in der zum Thema „potentiell inadäquate Medikation“ vorhandene Literatur verwendet üblicherweise allgemein die Bezeichnung „PIM“ ungeachtet der Tatsache, dass hiermit in der Regel einzelne Wirkstoffe gemeint werden, und nur in Ausnahmefällen die Kombination mehrerer Wirkstoffe als inadäquate Medikation gemeint wird. In der hier vorliegenden Arbeit soll deswegen die präzisere Bezeichnung der „potentiell inadäquaten Wirkstoffe“ (PIW) genutzt werden. Für Wirkstoffe, die erst bei dem Überschreiten einer gewissen Dosierung als „potentiell inadäquat“ gelten, wird der oben definierte Begriff PIM6 in dieser Arbeit verwendet.

1.3.2. Internationale PIW-Listen

Beers und Mitarbeiter erstellten 1991 die erste Liste potentiell inadäquater Wirkstoffe. Diese Liste basierte auf dem Arzneimittelangebot in den USA und beinhaltete zunächst 30 Kriterien. Diese umfassten Wirkstoffe, die als ungeeignet im Einsatz beim älteren Patienten gelten (19). Seit ihrer ersten Fassung wurde die Liste immer wieder dem aktuellen Arzneimittelmarkt angepasst, sowie weitere Medikamente hinzugefügt. Die Beers Kriterien stellen eine der am häufigsten benutzten Versionen einer PIW-Liste dar. Die aktuellste Version aus dem Jahr 2015 umfasst über 40 Medikamente und Medikamentengruppen, die als potentiell inadäquat zu betrachten sind (17).

Das Konzept einer Liste mit potentiell inadäquaten Wirkstoffen wurde von vielen internationalen Arbeitsgruppen aufgenommen und an die Arzneimittelmärkte der jeweiligen Länder angepasst. So entstanden zahlreiche weitere PIW-Listen. **Tabelle 1** gibt einen Überblick einiger Listen. Insgesamt sind die in den unterschiedlichen Listen genannten PIW heterogen, wenn auch Überschneidungen bestehen. Die größte Übereinstimmung findet sich hinsichtlich der Wirkstoffe Amitriptylin, Diazepam, Chlordiazepoxid und Indometacin, die von beinahe allen Arbeitsgruppen genannt werden (20).

Land, Jahr	Referenz	Titel der Publikation	Altersgruppe	Anzahl der Kriterien	Quelle
Deutschland, 2010	Holt et al.	Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste	≥ 65	83 PIW	(22)
USA, 2015	American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Panel	American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults	≥ 65	48 einzelne PIW und Arzneimittelgruppen 20 Kriterien für Medikamente die bei bestimmten Diagnosen vermieden werden sollen	(17)
Irland, 2015	O'Mahoney et al.	STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2	≥ 75	80 STOPP-Kriterien für PIW 34 START-Kriterien für Medikamentenempfehlungen bei Vorliegen bestimmter Diagnosen	(21)
Norwegen, 2009	Rognstad et al.	The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients: A modified Delphi study	≥ 70	36 Kriterien: 21 PIW und 15 potentiell inadäquate Medikamentenkombinationen	(23)
Frankreich, 2007	Laroche et al.	Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list	≥ 75	29 PIW und 5 PIM-Kriterien bei Vorliegen bestimmter Diagnosen	(24)
Australien, 2012	Basger et al.	Inappropriate medication use and prescribing in elderly Australians: development of a prescribing indicators tool	≥ 65	48 Indikatoren optimaler und potentiell inadäquater Verschreibungen	(25)
Österreich, 2011	Mann et al.	Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list	≥ 65	73 PIW	(26)
EU, 2015	Renom-Guiteras et al.	The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications of older people consented by experts from seven European countries	≥ 65	282 PIW	(27)

Tabelle 1: Überblick internationaler PIW-Listen jeweils in ihrer aktuellsten Version zum Zeitpunkt 07/2018

Dabei stellen die drei erstgenannten Listen diejenigen mit der höchsten Relevanz für die vorliegende Arbeit, da diese am häufigsten die Grundlage für die Klassifizierung von PIW in der zitierten Literatur bilden.

Eine Besonderheit unter den PIW-Listen stellen die STOPP/START-Kriterien dar. Hier bilden STOPP und START jeweils ein Akronym: **S**creening **T**ool of **O**lder **P**erson's potentially inappropriate **P**rescriptions (STOPP) und **S**creening **T**ool to **A**lert doctors to the **R**ight, i.e. appropriate, indicated **T**reatment (START). Die STOPP-Kriterien umfassen, geordnet nach Organsystem, diverse Wirkstoffe, die bei Personen über 65 Jahre vermehrt zu Komplikationen führen können. Darüber hinaus werden Erkrankungen genannt, bei deren Vorliegen ein Wirkstoff nach Möglichkeit nicht verordnet werden sollte, so z.B. der Einsatz von trizyklischen Antidepressiva bei Glaukom oder einer Demenzerkrankung aufgrund ihrer starken anticholinergen Wirkung. Die START-Kriterien hingegen formulieren eine Positivliste. Hier finden sich konkrete Empfehlungen für die Therapie bestimmter Krankheitsbilder. So wird z.B. der Einsatz von ACE-Hemmern bei Herzinsuffizienz und Phenprocoumon oder Warfarin bei chronischem Vorhofflimmern empfohlen (21).

1.3.3. Die PRISCUS-Liste

Die im Jahr 2010 publizierte PRISCUS-Liste enthält eine an den deutschen Arzneimittelmarkt angepasste Zusammenstellung derjenigen Wirkstoffe, die für den geriatrischen Patienten ab 65 Jahren als potenziell inadäquat gelten. Unter Berücksichtigung bereits bestehender PIW-Listen und weiterer Literaturrecherche, wurde zunächst eine vorläufige Version der PRISCUS-Liste mit 131 Wirkstoffen zusammengestellt. Anschließend wurde diese in einem Delphi-Verfahren von mehreren Experten anonym bewertet, dessen Ergebnis die 2010 im deutschen Ärzteblatt veröffentlichte PRISCUS-Liste darstellt (22).

Als PIW werden von der PRISCUS-Liste 83 Arzneistoffe aus 18 Wirkstoffklassen umfasst. Aus der Gruppe der Psychopharmaka findet man 38 verschiedene PIW: acht Antidepressiva, sieben Antipsychotika und 23 Sedativa/Hypnotika. Somit stellen Psychopharmaka fast die Hälfte (46%) der in der PRISCUS-Liste aufgeführten PIW dar. Die darin enthaltenen Wirkstoffe weisen dabei Charakteristika auf, die zu einer ungünstigen Nutzen-Risiko-Relation, einer höheren Rate an UAW und/oder einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Arzneimittelinteraktionen, v.a. bei älteren Patienten, führen können (22). So werden z.B. diverse Arzneimittel auf Grund starker anticholinergischer Wirkungen (u.a. Amitriptylin, Diphenhydramin, Oxybutynin) aufgeführt. Bei einigen Arzneimitteln werden auch Dosierungen angegeben, bei deren Überschreiten der Wirkstoff als potenziell inadäquat

klassifiziert (PIM6) wird (z.B. Haloperidol >2mg/d, Olanzapin >10mg/d, Lorazepam >2mg/d) (22).

Zu vielen der gelisteten Wirkstoffen werden zusätzlich „zu vermeidende Komorbiditäten“ genannt, bei denen sich der Einsatz eines Wirkstoffes als besonders ungünstig erweist, wie etwa die Verordnung vom stark anticholinerg wirksamen Doxepin an einen demenzkranken Patienten auf Grund der negativen Auswirkung auf die Kognition. Nichtsdestotrotz sind die in der PRISCUS-Liste aufgeführten Wirkstoffe nicht als absolut und in jedem Fall als kontraindiziert aufzufassen, vielmehr sollte vor der Verordnung eine besonders gründliche Nutzen-Risiko-Abwägung dieser Präparate erfolgen. Um dies zu vereinfachen, werden auch risikoärmere Therapiealternativen für PIW aufgeführt. So wird z.B. anstelle der Verordnung von Amitriptylin die Anwendung von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (bzw. –hemmern, SSRI) oder Mirtazapin empfohlen. Darüber hinaus werden Maßnahmen erläutert, die bei Anwendung des potentiell inadäquaten Wirkstoffes ergriffen werden sollten. Im Falle des PIWs Clozapin werden u.a. regelmäßige Blutbild-, Nierenwert- und Leberfunktionskontrollen, klinische Kontrollen der Verträglichkeit (z.B. hinsichtlich Kognition und anticholinergischer Wirkung) sowie Kontrollen des Blutzuckerspiegels und des Körpergewichtes empfohlen (22).

1.3.4. Zusammenhang der Verordnung von PIW mit negativen Auswirkungen auf die Gesundheit

Die Folgen der Verabreichung von PIW auf den Gesundheitszustand eines älteren Patienten waren bereits Gegenstand vieler Untersuchungen. Von Interesse waren dabei diverse Aspekte: Der Verlust von physischen oder Alltagsfunktionen, eine Erhöhung der Mortalität, das Auftreten von UAW im Allgemeinen und als Hospitalisierungsursache, die Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes, die Begünstigung der Unterbringung in ein Pflegeheim, Stürze und vermehrte Arztbesuche (**Tabelle 2**). Auf Grund dieser Auswirkungen wird die Verordnung von PIW mit erhöhten Ausgaben des Gesundheitssystems in Verbindung gebracht (29–31), so dass die Vermeidung der Verordnung von PIW nicht nur von Interesse in Bezug auf das individuelle Wohlergehen des Patienten ist, sondern auch auf gesamtwirtschaftlicher Ebene.

Im Folgenden soll nicht auf alle der in **Tabelle 2** aufgezählten Studien detailliert eingegangen werden. Vielmehr soll diese Darstellung einen kurzen Überblick über die negativen

Auswirkungen auf die Gesundheit, die von verschiedenen Arbeitsgruppen bisher in Verbindung mit der Einnahme von PIW gebracht wurden, geben. Ein direkter Vergleich dieser Studienergebnisse oder gar eine metaanalytische Betrachtung ist jedoch nicht möglich, da starke Diskrepanzen bei den hierfür notwendigen Kriterien zu verzeichnen sind. Hierzu gehören unter anderen:

- Die Selektion verschiedener Altersgrenzen: Alter ≥ 65 Jahre ist zwar das häufigste Einschlusskriterium, teilweise liegen die gewählten Altersgrenzen aber auch bei ≥ 75 , ≥ 70 oder ≥ 60 Jahren.
- Unterschiedliche Studiensettings: Teilweise wurden stationäre, aber auch ambulant behandelte Patienten untersucht. Zum Teil fanden auch weitere Einschränkungen der Studienpopulation statt, so zum Beispiel die ausschließliche Betrachtung von im Pflegeheim lebenden Patienten oder von Patienten auf Intensivstationen.
- Uneinheitlich gewählte Studienformate: Zwar ist das Studienformat der Übersichtlichkeit halber nicht tabellarisch aufgeführt, jedoch soll an dieser Stelle vermerkt werden, dass die Arbeitsgruppen unterschiedliche Studiendesigns (z.B. retrospektive oder prospektive Datenanalysen, Fall-Kontroll-Studien, etc.) wählten.
- Definition von PIW anhand unterschiedlicher Listen, die jeweils andere Wirkstoffe ein- und ausschließen.

Dennoch ist es interessant zu sehen, in wie vielerlei Hinsicht die Auswirkungen von PIW bereits untersucht wurden und mit welchen negativen Konsequenzen die Gabe von PIW assoziiert ist. In einem Großteil der insgesamt 33 in **Tabelle 2** aufgelisteten Studien konnte gezeigt werden, dass die Verordnung von PIW für mindestens eines der untersuchten Outcomes einen Risikofaktor darstellte – nur in sieben der Studien wurden die gemessenen Größen nicht signifikant von PIW beeinflusst.

In einer aktuellen Studie von Hyttinen et al. werden die Ergebnisse einer Fall-Kontroll-Studie präsentiert, in der Patienten mit PIW-Verordnungen jeweils mit einem hinsichtlich der Patientencharakteristika ähnlichen Kontrollpatienten ohne PIW-Verordnung und über einen Zeitraum von sechs Monaten beobachtet und verglichen wurden. Von Interesse waren hierbei das Auftreten von Frakturen, der daraus resultierende Anlass zur Krankenhauseinweisung sowie die Gesamtmortalität während des Beobachtungszeitraums. Patienten mit PIW-Verordnung erlitten häufiger Frakturen und wurden deswegen auch

häufiger hospitalisiert. Auch die Mortalität unter Patienten mit PIW-Verordnung lag während des gesamten Beobachtungszeitraums statistisch signifikant höher. Darüber hinaus wurden die Gesamtkosten aller Krankenhausaufenthalte während des Beobachtungszeitraums verglichen, die bei Patienten, die PIW erhielten, um 15% höher waren als die Gesundheitsausgaben in der nicht mit PIW behandelten Vergleichsgruppe (32).

Teilweise wurden PIW innerhalb einer Studie mit zwei verschiedenen PIW-Listen identifiziert, so dass die praktische Relevanz der beiden verwendeten Listen direkt miteinander verglichen werden konnte. So zeigten Hamilton et al., dass die STOPP-Kriterien im Rahmen ihrer Studie besser geeignet waren, um Wirkstoffe mit einem höheren Risiko für UAW zu identifizieren als die ebenfalls angewandten Beers Kriterien. Bemerkenswert ist, dass die PIW-Verordnungsprävalenz gemäß STOPP-Kriterien beinahe doppelt so hoch war, wie nach Klassifizierung gemäß der Beers Kriterien. Allerdings bedeutet eine höhere Prävalenz detektierter PIW nicht automatisch, dass die dafür herangezogene Liste besser geeignet ist, PIW zu identifizieren, da es vor allem von Bedeutung ist, dass die erkannten Wirkstoffe auch mit vermehrten Risiken verbunden sind. In dieser Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass die PIW-Verordnung basierend auf Kriterien der STOPP-Liste auch mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von UAW einherging, während dies bei den nach den Beers Kriterien identifizierten PIW nicht der Fall war (33).

In den drei weiteren Studien, die PIW anhand der STOPP-Kriterien beurteilten, konnte gezeigt werden, dass die Verordnung von PIW ein statistisch signifikanter Risikofaktor für das Auftreten von UAW, Stürzen und vermehrten Krankenhausaufenthalte war (**Tabelle 2**).

Eine Studie aus dem Jahr 2015 untersuchte den Zusammenhang zwischen der Einnahme von PIW nach STOPP-Kriterien und dem Auftreten von UAW. Hierbei zeigte sich ein beinahe 2,5-fach erhöhtes Risiko eine UAW zu erleiden, wenn mindestens ein PIW verordnet wurde. Besonders häufig traten Schwindel, Müdigkeit, Übelkeit, Obstipation und Hypotonie in der Gruppe der UAW mit Beteiligung von PIW auf. Bemerkenswert war ebenfalls, dass potenziell inadäquate Antipsychotika als häufigste Arzneimittelgruppe zur Entwicklung schwerer UAW beitrugen (34).

Gemeinsam ist den Arbeiten, die PIW anhand der STOPP-Kriterien untersuchten, dass die jeweiligen PIW-Verordnungsprävalenzen relativ hoch zwischen 42,0 – 56,2% lagen. Die mit Hilfe der Beers Kriterien gemessene Verordnungsprävalenz für PIW lag hingegen deutlich

niedriger bei durchschnittlich 35,7%, wobei hier sehr große Schwankungen vorkamen. Die kleinste mit der Beers-Liste gemessene PIW-Verordnungsprävalenz lag bei 11,6% unter ambulanten Patienten (35), die höchste bei 98,2% unter Patienten einer Intensivstation (36). Auffallend oft scheiterten die Beers Kriterien darin, UAW und andere negative „health outcomes“ vorherzusehen. So lässt sich die Vermutung formulieren, dass die STOPP-Kriterien insgesamt besser geeignet sind, um PIW zu erkennen, zum einen, weil sie mehr Wirkstoffe erfassen, die tatsächlich negative Outcomes bewirken, und zum anderen, weil sie aufgrund der Berücksichtigung der Morbiditäten des Patienten eine individuellere Risikoabschätzung ermöglichen.

Die PRISCUS-Liste wurde bisher nur selten zur Erkennung von PIW im Rahmen publizierter Studien herangezogen. Es liegen aktuell drei Studien vor, die jeweils einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von PIW und einem erhöhten Risiko für stationäre Einweisungen fanden (34–36). Eine Untersuchung, ob die PRISCUS-Liste geeignet ist, Wirkstoffe zu erkennen, die vermehrt zu UAW führen, wurde bislang jedoch noch nicht veröffentlicht.

Studie; Jahr (Quelle)	Verwendete Kriterien	Alter	Studienpopulation	Anzahl Pat.; davon Frauen (in %)	PIW-Prävalenz	Ergebnisse der untersuchten „health outcomes“							
						UAW	Alltagsfunktion	Mortalität	Hospitalisierung	Verlängerter Aufenthalt	Aufnahme ins Pflegeheim	Arztbesuche	Stürze
Endres et al.; 2016 (37)	PRISCUS	≥ 65	Ambulant	392.337; 60,7%	23,5%	-	-	-	Erhöhtes Risiko (HR = 1,4)	-	-	-	-
Henschel et al.; 2015 (38)	PRISCUS	≥ 65	Ambulant	35.696; 50,6%	50% (Fall-Kontroll-Studie)	-	-	-	Erhöhtes Risiko (OR = 1,54)	-	-	-	-
Reich et al.; 2014 (39)	PRISCUS und Beers 2012	≥ 65	Ambulant	49.668; 44,8%	22,5%	-	-	-	Erhöhtes Risiko und früher (HR = 1,13 bei Einnahme von 1 PIW)	-	-	-	-
Sato et al.; 2018 (40)	Japan. PIM-Liste	≥ 65	Stationär	247.897; 56,4%	17,6%	-	-	-	1,5 – 4x erhöhtes Risiko (je nach Länge der Einnahme)	-	-	-	-
Galli et al.; 2016 (36)	Beers 2012	≥ 60	Intensivstation	599; 45,1%	98,2%	n.s.	-	-	-	-	-	-	-
Kim et al.; 2018 (41)	Beers 2015	≥ 65	Ambulant	166.822; 59,2%	77,2%	Erhöhtes Risiko (im Vgl. zu US-amerikan. Pat.)	-	-	-	-	-	-	-
Fick et al.; 2008 (29)	Beers 1997	≥ 65	Ambulant	16.877; 61%	40,7%	Erhöhtes Risiko	-	-	Erhöhtes Risiko (OR = 1,99)	-	-	Ver-mehrt (OR = 1,89)	-
Hosia-Randell et al.; 2008 (42)	Beers 2003	≥ 65	Altenheimbewohner	1.987; 80,7%	34,9%	Erhöhtes Risiko für DDI	-	-	-	-	-	-	-

Studie; Jahr (Quelle)	Verwendete Kriterien	Alter	Studienpopulation	Anzahl Pat.; davon Frauen (in %)	PIW-Prävalenz	Ergebnisse der untersuchten „health outcomes“							
						UAW	Alltagsfunktion	Mortalität	Hospitalisierung	Verlängerter Aufenthalt	Aufnahme ins Pflegeheim	Arztbesuche	Stürze
Passarelli et al.; 2005 (30)	Beers 2003	≥ 60	Stationär	186; 77,4%	67,7%	Erhöhtes Risiko (OR = 2,32)	-	-	-	-	-	-	-
Chang et al.; 2005 (35)	Beers 1997	≥ 65	Ambulant	550; 49,6%	11,6%	Erhöhtes Risiko (RR = 15,3)	-	-	-	-	-	-	-
Onder et al.; 2005 (43)	Beers 2003	≥ 65	Stationär	5.152; 52,2%	28,6%	n.s.	-	n.s.	-	n.s.	-	-	-
Page et al.; 2006 (44)	Beers 2003	≥ 75	Stationär	389; 68,9%	27,5%	n.s.	-	n.s.	-	n.s.	n.s.	-	-
Price et al.; 2014 (45)	Beers 2012	≥ 65	Stationär	245.436; 54,5%	39% (bei stationärer Aufnahme)	-	-	-	Erhöhtes Risiko (OR 1,18)	-	-	-	-
Perri et al.; 2005 (46)	Beers 1997	> 65	Altenheimbewohner	1.117; 81,6%	46,5%	Erhöhtes Risiko für „adverse health outcomes“ (Hospitalisierung, Besuch in die Notaufnahme, Mortalität): OR = 2,34							
Lin et al.; 2008 (47)	Beers 2003	≥ 65	Ambulant	5.741; 55,5%	23,7%	-	-	n.s.	Erhöhtes Risiko (OR = 1,62)	-	-	-	-
Barnett et al.; 2011 (48)	Beers 2003	> 65	Ambulant	70.299; 58,0%	31,3%	-	-	n.s.	-	-	-	-	-
Berdot et al.; 2009 (49)	Beers 2003	≥ 65	Ambulant	6.343; 59,0%	31,6%	-	-	-	-	-	-	-	Erhöhtes Risiko (OR = 1,3 – 1,6 je nach PIW)

Studie; Jahr (Quelle)	Verwendete Kriterien	Alter	Studienpopulation	Anzahl Pat.; davon Frauen (in %)	PIW-Prävalenz	Ergebnisse der untersuchten „health outcomes“							
						UAW	Alltagsfunktion	Mortalität	Hospitalisierung	Verlängerter Aufenthalt	Aufnahme ins Pflegeheim	Arztbesuche	Stürze
Lau et al.; 2005 (50)	Beers 1991 und 1997	≥ 65	Altenheimbewohner	3.372; 73,8%	50,3% (im Verlauf eines Jahres)	-	-	Erhöhtes Risiko (OR = 1,28)	Erhöhtes Risiko (OR = 1,28)	-	-	-	-
Fick et al.; 2001 (51)	Beers 1997	≥ 65	Ambulant	2.336; 60%	24,2%	-	-	-	Erhöhtes Risiko	ja	-	Vermehrt	-
Albert et al.; 2010 (52)	Beers 2003	≥ 65	Ambulant	7.459; 17,2%	53,5%	-	-	-	Erhöhtes Risiko (OR = 1,8)	-	-	-	-
	NCQA				38,8%	-	-	-	Erhöhtes Risiko (OR = 1,8)	-	-	-	-
Shiyanbola et al.; 2010 (53)	Beers 2003 und ACOVE	≥ 65	Ambulant	874; 56,6%	45,8%	n.s.	-	-	-	-	-	-	-
Hanlon et al.; 2002 (54)	DUR	≥ 65	Ambulant	3.234; 69%	21,0%	-	n.s.	n.s.	-	-	-	-	-
	Beers 1997				28,0%	-	n.s.	n.s.	-	-	-	-	-
Fillenbaum et al.; 2004 (55)	Beers 1997	≥ 65	Ambulant	3.165; 65%	27,9%	-	-	-	Frühere Hospitalisierung (OR = 1,20)	-	n.s.	n.s.	-
	DUR				21,3%	-	-	-	n.s.	-	n.s.	Erhöhtes Risiko (OR = 1,25)	-
Hedna et al.; 2015 (34)	STOPP 2008	≥ 65	Ambulant	813; 56,3%	46,0%	Erhöhtes Risiko (OR = 2,47)	-	-	-	-	-	-	-

Studie; Jahr (Quelle)	Verwendete Kriterien	Alter	Studienpopulation	Anzahl Pat.; davon Frauen (in %)	PIW-Prävalenz	Ergebnisse der untersuchten „health outcomes“							
						UAW	Alltagsfunktion	Mortalität	Hospitalisierung	Verlängerter Aufenthalt	Aufnahme ins Pflegeheim	Arztbesuche	Stürze
Hamilton et al.; 2011 (56)	Beers 1997	≥ 65	Stationär	600; 59,8%	28,8%	n.s.	-	-	-	-	-	-	-
	STOPP 2008				56,2%	Erhöhtes Risiko (OR = 1,85)	-	-	-	-	-	-	-
Cahir et al.; 2013 (57)	STOPP 2008	≥ 70	Ambulant	931; 54,1%	42%	Erhöhtes Risiko (OR = 2,21)	-	-	-	-	-	-	-
Dalleur et al.; 2012 (58)	STOPP 2008	≥ 75	Stationär, besonders gebrechliche Patienten	302; 62,6%	47,7%	-	-	-	Erhöhtes Risiko für sturzbedingte Einweisungen (OR = 5,2)	-	-	-	Erhöhtes Risiko
Chrischilles et al.; 2009 (59)	Diverse Kriterien	≥ 65	Ambulant	626; 62,5%	51,4% (Im Verlauf eines Jahres)	Erhöhtes Risiko (OR = 2,14)	-	-	-	-	-	-	-
Montastruc et al.; 2014 (60)	Laroche	≥ 75	Stationär	272; 59%	7,3%	n.s.	-	-	-	-	-	-	-
Sköldunger et al.; 2015 (61)	Swedish National Board of Health and Welfare	≥ 60	Ambulant	4.108; 62,8%	13,0%	-	-	Erhöhtes Risiko (HR = 1,15)	Erhöhtes Risiko (OR = 1,46)	-	-	-	-
Kersten et al.; 2015 (62)	NORGEF	≥ 75	Stationär	232; 59,1%	37,9%	-	n.s.	-	-	n.s.	-	-	-

Studie; Jahr (Quelle)	Verwendete Kriterien	Alter	Studienpopulation	Anzahl Pat.; davon Frauen (in %)	PIW-Prävalenz	Ergebnisse der untersuchten „health outcomes“							
						UAW	Alltagsfunktion	Mortalität	Hospitalisierung	Verlängerter Aufenthalt	Aufnahme ins Pflegeheim	Arztbesuche	Stürze
Hyttinen et al.; 2018 (32)	Finnish Med75+ database	≥ 65	Ambulant	20.666; 62,3%	50,0% (Case-Control)	-	-	Erhöhtes Risiko (HR = 1,8)	Erhöhtes Risiko für Fraktur-assoz. Einweisung	-	-	-	v.a. erhöhtes Risiko für Frakturen (OR = 1,2 –1,3)
Bor et al.; 2017 (63)	Diverse Kriterien	≥ 60	Pflegeheimbewohner	197	77,2% (5-Jahres-Prävalenz)	-	-	-	-	-	-	-	n.s.

Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse von Studien zu den Folgen der Verordnung von PIW

Die Studien sind nach verwendeter PIW-Liste geordnet, sofern dies möglich war. Die hellgrau hinterlegten Zeilen heben Arbeiten hervor, die den Zusammenhang von PIW und deren Auswirkung auf das Auftreten von UAW untersucht haben. Nach Möglichkeit wurde ebenfalls das Odds Ratio (OR)/Hazard Ratio (HR)/Relative Risiko (RR) für die statisch signifikanten Ergebnisse angegeben. Stand: Juli 2018

-: nicht untersuchtes Kriterium

ACOVE: Assessing Care of Vulnerable Elderly

DDI: Drug-Drug-Interactions

DUR: Drug Utilization Review

Ind. KI: individuelle Kontraindikationen

KI: Kontraindikation

n.s.: nicht signifikant

NCQA: National Committee for Quality Assurance

NORGEP: Norwegian General Practice

1.4. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

1.4.1. Definition von „unerwünschter Arzneimittelwirkung“ und andere Begriffe

Im Englischen als „adverse drug event“ (ADE) bezeichnet, definierte die WHO den Begriff des unerwünschten Arzneimittelereignisses folgendermaßen:

„An adverse event or experience is defined as any untoward medical occurrence that may present during treatment with a medicine but which does not necessarily have a causal relationship with this treatment.“ – WHO 1972

Als „unerwünschtes Arzneimittelereignis“ ist somit jede ungünstige oder ungewollte Wirkung gemeint, die während einer Behandlung mit einem Wirkstoff auftritt. Dieses Ereignis steht im zeitlichen, nicht jedoch notwendigerweise im kausalen Zusammenhang, mit dem verabreichten Wirkstoff.

Besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen dem aufgetretenen Ereignis und dem verabreichten Wirkstoff, so spricht die WHO von einer „adverse drug reaction“ (ADR), im Deutschen als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) bezeichnet:

„An adverse drug reaction is a response to a medicine which is noxious and unintended, and which occurs at doses normally used in man.“ – WHO (1972)

Ein Wirkstoff steht demnach „möglicherweise“, „wahrscheinlich“ oder „sicher“ im kausalen Zusammenhang mit einer UAW. Führt ein Wirkstoff zu einer unerwünschten Arzneimittelwirkung, so ist diese auch von individuellen, patienteneigenen Faktoren abhängig, zum Beispiel von der veränderten Stoffwechsellleistung der Nieren und der Leber im Alter. Beschreibt man die Wirkung lediglich hinsichtlich der pharmakologischen Eigenschaften, so ist dies als „side effect“ (Nebenwirkung) zu bezeichnen:

„A side effect is any unintended effect of a pharmaceutical product occurring at doses normally used by a patient which is related to the pharmacological properties of the drug.“ – WHO (1972)

Jeweils ausgenommen von diesen Definitionen sind Symptome, die aufgrund von beabsichtigter Überdosierungen, zum Beispiel in suizidaler Absicht, auftreten (64).

1.4.2. Folgen und Ursachen von UAW

Die Zahl der durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen bedingten Todesfälle in den USA liegt so hoch, dass UAW Schätzungen zufolge die viert häufigste Todesursache nach Herz-Kreislaufkrankungen, malignen Tumorerkrankungen und Schlaganfällen sind. So führen UAW häufiger zum Tod als Unfälle (65). In bis zu 9,5 von 1000 stationären Patientenverläufen führt eine UAW zum Tod (66). Besonders erschreckend ist, dass das Auftreten von UAW in vielen Fällen als vermeidbar eingeschätzt wird (67,68), nicht zuletzt, weil viele der auftretenden UAW dosisabhängig und somit vorhersehbar sind (68). Dabei sind vor allem schwere UAW vermeidbar (68–71).

Mehreren Studien zufolge kann geschätzt werden, dass zwischen 6,5% (72) und 30% (73) der Krankenhauseinweisungen älterer Patienten auf dem Auftreten von UAW durch ambulant verordneten Medikamenten beruht, wovon 20% (73) bis zu 50% (74) dieser Ereignisse vermeidbar gewesen wären. Zudem liegen diverse Studienergebnisse zum Auftreten von UAW während des stationären Aufenthaltes vor. Hier schwanken die Zahlen für das Auftreten von mindestens einer UAW zwischen 10 und 20% (75). UAW, die sich während eines Klinikaufenthaltes ereignen, führen oftmals zu einer Verlängerung der stationären Therapie und somit zu höheren Kosten (30,76,77).

Viele Arbeitsgruppen bemühten sich bereits, diejenigen Arzneimittel zu erkennen, die besonders häufig zum Auftreten von UAW führen. Hierbei stehen die kardiovaskulär wirksamen Substanzen, wie Diuretika, Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten und Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (angiotensin-converting enzyme (ACE)-Hemmer), besonders häufig im Zusammenhang mit einer UAW (bis zu 48% der UAW-Fälle). Dies liegt nicht zuletzt daran, dass diese Wirkstoffe auch besonders häufig eingesetzt werden (69,70,78). Ebenfalls häufig an UAW beteiligt sind Antibiotika, Antikoagulanzen (68–71), nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) (69,70,78) und orale Antidiabetika (69,70).

Psychopharmakologische Wirkstoffe sind an bis zu 48% der UAW-Fälle beteiligt (70,78). Eine US-amerikanische Studie aus dem Jahr 2000, die 2.916 Altenheimbewohner umfasste, konnte zeigen, dass Antipsychotika (23% der beobachteten UAW-Fälle), Antidepressiva (13% der Fälle) und Sedativa (13% der Fälle) jeweils als individuell betrachtete Gruppe an mehr UAW beteiligt waren als kardiovaskulär wirksame Substanzen (6% der Fälle) (70). Laroche et

al. konnten bei 2.018 Patienten in stationärer Behandlung die Beteiligung von Psychopharmaka in insgesamt 24% der erfassten UAW-Fälle erkennen (78).

Auffallend oft führen Antipsychotika und orale Antikoagulanzen zum Auftreten potentiell vermeidbarer UAW. An dieser Stelle könnten Wirkstoffkonzentrationsmessungen zur Einstellung der korrekten Dosierung von Antipsychotika und im Falle der Vitamin-K-Antagonisten regelmäßige INR-Kontrollen zur Gewährleistung einer ausreichend erhaltenen Gerinnungsfunktion als UAW-vorbeugende Maßnahmen hilfreich sein. Ebenfalls häufig treten Antibiotika-bedingte UAW auf (z.B. Arzneimittellexantheme und weitere allergische Reaktionen), welche jedoch meist als unvermeidbar und unvorhersehbar eingestuft werden (70).

Als Risikofaktoren für das Auftreten potentiell vermeidbarer UAW bei geriatrischen Patienten gelten vor allem eine hohe Multimorbidität, die Einnahme von zwei bis vier Wirkstoffe, die an der UAW kausal beteiligt sind, und die Einnahme bestimmter Wirkstoffe, wie zum Beispiel Spironolacton oder Insuline. Alter, Geschlecht und die Einnahme von PIW scheinen hinsichtlich des Auftretens *vermeidbarer* UAW jedoch keine größere Rolle zu spielen (73).

Zu UAW-bedingten notfallmäßigen Krankenhauseinweisungen kommt es besonders oft unter Therapie mit blutverdünnenden Medikamenten (u.a. Vitamin-K-Antagonisten, oralen Thrombozytenaggregationshemmern), Insulinen und oralen Antidiabetika sowie mit ZNS-wirksamen Substanzen (79). Zudem erhöht der gleichzeitige Gebrauch mehrerer Psychopharmaka das Risiko für UAW, die den Patienten in die Notaufnahme führen (80).

In der Praxis stellt die Differenzierung zwischen einer UAW und neu aufgetretener Krankheitssymptomatik (z.B. Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung oder Neuauftreten einer weiteren Erkrankung) nicht selten eine Herausforderung dar. In 50% der Fälle werden die Symptome nicht als arzneimittelbedingt erkannt, sondern fälschlicherweise als neue Erkrankung eingestuft und folglich mit weiteren Medikamenten behandelt (81). Diese Fehleinschätzungen stellen somit Folge als auch Ursache von Polypharmazie dar.

Geriatrische Patienten haben ein vier- bis siebenfach erhöhtes Risiko eine UAW zu erleiden gegenüber jüngeren Patienten (79). Dies liegt unter anderen an den veränderten physiologischen Gegebenheiten, vor allem der Nierenfunktion (76) aber auch der Leberfunktion, welche beide mit zunehmenden Alter nachlassen (77). Patienten mit

kardiovaskulären Begleiterkrankungen scheinen ebenfalls ein höheres Risiko für das Auftreten von UAW zu haben (82). Zusätzlich spielen das Verabreichen zu vieler verschiedener Arzneimittel, gegebenenfalls auch in zu hohen Dosen und in fehlerhafter Anwendung (83), wie auch in einigen Fällen eine fehlende Compliance des Patienten, eine Rolle (55). Schlafstörungen und ein allgemein reduzierter Gesundheitszustand können ebenfalls zum vermehrten Auftreten von UAW beitragen (84).

1.4.3. UAW-Arten mit besonderer Bedeutung in der Geriatrie

1.4.3.1. Durch Medikamente begünstigte Stürze

Mit zunehmendem Alter sind Stürze ein immer größer werdendes Problem. Je aktiver ein älterer Mensch ist, desto höher liegt die Gefahr eines Sturzes. Es wird geschätzt, dass jeder dritte Patient ab dem 60. Lebensjahr mindestens einmal pro Jahr stürzt. Davon stürzen 20% der Patienten wiederholt. Bei den ≥ 80 -Jährigen ist anzunehmen, dass 40 – 50% mindestens einmal im Verlauf eines Jahres stürzen (85).

Stürze können verheerende Konsequenzen nach sich ziehen. So kann es zu Frakturen, besonders oft des Oberschenkelhalses, kommen, welche zu einem Mobilitätsverlust und im schlimmsten Fall sogar zum Tod führen können. Ein Patient, der oft stürzt, entwickelt eine Angst vor dem Stürzen, was zu Isolation und Depression, ebenso wie zum Verlust von Alltagskompetenzen des Betroffenen führen kann (86).

Die Risikofaktoren für Stürze sind vielfältig. Differentialdiagnostische Erwägungen umfassen beispielsweise Gang- und Standunsicherheit, Morbus Parkinson, orthostatische Dysregulation, Herzrhythmusstörungen, Vigilanzminderung und eingeschränkter Visus. Eine bedeutsame Rolle spielt auch das Vorliegen einer kognitiven Einschränkung, z.B. durch eine Demenzerkrankung, des Patienten (87). Iatrogene Stürze, vor allem in Folge von Medikamenteneinnahme, sind in ihrer Bedeutung ebenfalls nicht zu unterschätzen.

In einer Vielzahl von Studien wurde der Einfluss von Medikamenten auf das Auftreten von Sturzereignissen bereits untersucht. So wird der Einnahme diverser ZNS-aktiver Substanzen ein erhöhtes Sturzrisiko zugeschrieben durch das Auftreten von UAW, die das Sturzrisiko erhöhen. Die Verordnungszahlen von Psychopharmaka sind bei den Patienten mit positiver Sturzanamnese im Vergleich zu denen, die nicht stürzen, insgesamt höher (88). Zu den besonders häufig verordneten Psychopharmaka dieser Patienten gehören trizyklische

Antidepressiva, aber auch SSRIs (89), sedierende und anxiolytisch-wirkende Medikamente, wie Z-Substanzen und Benzodiazepine (90,91) sowie Antipsychotika (92). Das Verabreichen von Psychopharmaka, welche als PIW gelten, kann mit einem erhöhten Sturzrisiko des Patienten assoziiert sein. Patienten, die entweder nicht-PIW-Psychopharmaka, oder gar keine Psychopharmaka erhielten, haben ein deutlich geringeres Sturzrisiko (49,93).

Weiterhin begünstigen antihypertensive Arzneimittel, wie Diuretika, Betarezeptorenblocker und ACE-Hemmer, sowie Natrium/Kalium-ATPase-Inhibitoren wie Digoxin, das Auftreten von Stürzen (91,94,95). Zudem korreliert das Sturzrisiko mit der Anzahl verordneter Präparate: So steigt das Sturzrisiko bei der Einnahme von fünf bis neun Arzneimitteln um ein Vierfaches an (92).

Neben einer durch Psychopharmaka bedingten Sedierung ist die orthostatische Dysregulation ein bedeutender zum Sturz führender Pathomechanismus. Diese wird insbesondere bei gleichzeitiger Gabe von Psychopharmaka, zum Beispiel aus der Gruppe der Antipsychotika, und Antihypertensiva beobachtet (94). So kann beispielsweise die Medikamentenkombination von Enalapril und Risperidon additiv zur Gefäßerweiterung und dadurch zur orthostatischen Hypotonie mit Schwindel führen (96). Eine Vielzahl der Antipsychotika, v.a. der niederpotenten und der neueren Antipsychotika, können aber auch ohne weiteren pharmakodynamische Interaktionen über eine α_1 -Adrenorezeptor-antagonismus eine Hypotonie auslösen (97).

Eine weitere bedeutende Ursache für iatrogene Stürze stellen Wirkstoffe aus der Gruppe der Sedativa (z.B. Benzodiazepine) dar. Benzodiazepine wirken nicht nur sedierend, sondern haben auch eine muskelrelaxierende Wirkung. Diese ist gemeinsam mit einer Sedierung prädisponierend für zahlreiche Stürze älterer Menschen (97).

1.4.3.2. Anticholinerge Nebenwirkungen

Die Gabe anticholinerg wirksamer Medikamente in der Geriatrie wurde vielfach diskutiert. Da Acetylcholin ein wichtiger Neurotransmitter sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem ist, kann man zwischen peripheren und zentralen anticholinergen Symptomen, die durch antagonistische Effekte an Acetylcholinrezeptoren (z.B. nur anticholinerg-wirksame trizyklische Antidepressiva) verursacht werden, unterscheiden. Zu den peripheren anticholinergen Wirkungen gehören beispielsweise eine verminderte

Schweiß- und Speichelproduktion, Fieber/Hyperthermie, Hypertonie, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Harnverhalt und Obstipation durch Blasen- bzw. Magen-Darmatonie sowie Glaukomanfälle bei Vorliegen eines Engwinkelglaukoms (98).

Das zentrale anticholinerge Syndrom bzw. Delir existiert in zwei Ausprägungsformen, einer agitierten und einer komatösen Form, die beide ein lebensbedrohliches Ausmaß annehmen können. Die zwei Verlaufsformen, die sich mit gegensätzlichen Symptomen präsentieren, erschweren die Diagnosestellung. Die agitierte Verlaufsform ist charakterisiert durch Erregbarkeit, Hyperaktivität, Angst und Unruhe, Desorientiertheit und Verwirrung bis hin zum Delir, Halluzinationen und Krampfanfällen. Diese Form ist grundsätzlich leichter zu identifizieren, da die Betroffenen durch auffällige Verhaltensweisen auf sich aufmerksam machen. Die komatöse Form verläuft deutlich diskreter: Der Patient ist schläfrig bis hin zu somnolent oder komatös, im Extremfall kann es zu einem Atemstillstand kommen (99).

Viele der Wirkstoffe, die als potentiell ungeeignet für geriatrische Patienten gelten, sind für ihre ausgeprägten anticholinergen Wirkungen bekannt, wie beispielsweise die trizyklischen Antidepressiva (TZA) Amitriptylin, Trimipramin und Doxepin oder die Antipsychotika Levomepromazin und Clozapin (99). Gleichzeitig gibt es aber auch Wirkstoffe, die genau wegen ihrer anticholinergen Wirkung bei bestimmten Erkrankungen eingesetzt werden. Hierzu gehören zum Beispiel Biperiden bei Morbus Parkinson und ausgeprägten extrapyramidalen Nebenwirkungen oder Oxybutynin bei Harninkontinenz (100). Zur Erleichterung der Erkennung der anticholinergen Effekte einer Medikation wurden diverse Scores entwickelt, in denen jedem Wirkstoff ein Punktwert als Maß für seine anticholinerge Wirkung gilt. Anschließend werden die einzelnen Punktwerte zusammenaddiert und ergeben die anticholinerge Belastung (101–103; sh. auch Abschnitt 3.3).

Die Unterscheidung zwischen einem akut auftretenden, medikamentös induzierten anticholinergen Delir und einer Demenz, welche sich meist über Monate hinweg schleichend progredient entwickelt, stellt in der Praxis nicht selten eine Herausforderung dar (99). Altersbedingt kommt es zu einer Abnahme cholinergischer Neurone, was zur Folge hat, dass der geriatrische Patient empfindlicher auf die Gabe anticholinergischer Substanzen reagieren kann (104). Der Einsatz anticholinerg wirksamer Medikamente muss insbesondere bei an Demenz erkrankten Patienten, die ohnehin bereits eine Abnahme der kognitiven Leistung durch Untergang cholinergischer Neuronen erfahren, vorsichtig abgewogen werden. Bei diesen Patienten besteht pathophysiologisch ein verstärkter Acetylcholin-Mangel, weshalb

anticholinerg wirksame Medikamente zu einer weiteren Verschlechterung der kognitiven Funktionen führen können (100).

Dennoch ist der Einsatz anticholinergischer Medikamente bei demenzkranken Patienten häufig. Einer Studie aus dem Jahr 2009 zu Folge bekamen 82% der Demenzkranken mindestens ein Medikament mit anticholinergischer Wirkung, und hierunter 37% mindestens ein Medikament mit starker anticholinergischer Wirkung verordnet (105). Im Rahmen einer Studie, die 12.423 Patienten umfasste, wurde ein Zusammenhang zwischen der Gabe anticholinergischer Substanzen und der Abnahme der durch den Mini-Mental State Examination (MMSE) erhobenen kognitiven Funktionsfähigkeit beobachtet. Bei denjenigen Patienten mit einem anticholinergen Load von vier oder mehr wurde ein stärkerer Abfall des MMSE beobachtet als bei Patienten ohne anticholinerg-wirksamer Medikamente. Die gleiche Studie zeigte eine erhöhte Sterblichkeit unter anticholinergischer Medikation. Während 20% der Patienten mit einem anticholinergen Load von vier oder mehr starben, waren es unter den Patienten ohne anticholinerge Medikation nur 7% (106).

1.5. Psychiatrische Erkrankungen und Psychopharmakotherapie in der Geriatrie

Der Gruppe der psychischen Erkrankungen kommt in der Geriatrie eine besondere Bedeutung zu. Die Berliner Altersstudie ergab bei über 69-Jährigen eine Gesamtprävalenz von 24% für psychiatrische Erkrankungen. Unter Einbeziehung leichterer Krankheitsverläufe ergibt sich sogar eine Prävalenz von 40%. Besonders häufig liegen in dieser Bevölkerungsgruppe die Diagnosen Demenz (14% der Bevölkerungsgruppe) und depressive Störungen (9%) vor (14). Ein weiteres häufiges Problem sind Schlafstörungen – bis zu 50% der älteren Menschen leiden unter einer Insomnie (107).

Trotz hoher Prävalenz psychiatrischer Erkrankungen suchen nur wenig ältere Patienten eine Behandlung. Dies hat auch Folgen für die somatische Gesundheit. So kann einerseits eine körperliche Erkrankung durch das Fortbestehen einer psychischen Erkrankung verschlechtert werden. Andererseits gibt es somatische Diagnosen, die mit einem erhöhten Risiko für psychische Erkrankungen einhergehen (sh. Abschnitt 1.5.2.)(108).

1.5.1. Schlafstörungen

Der Schlaf eines älteren Menschen unterscheidet sich vom Schlaf jüngerer Personen. Während der Schlafbedarf in etwa gleich bleibt, nimmt die „Schlafeffizienz“ im Alter ab. Das bedeutet, dass der Anteil an Tiefschlafphasen, der sogenannte REM-Schlaf, zugunsten von Phasen des leichteren Schlafs abnimmt, wodurch der Schlaf in der Nacht als weniger erholsam empfunden wird. Ausgeglichen wird der schlechtere Schlaf in der Nacht mit häufigerem Schlafen am Tag (109). Dieses veränderte Schlafverhalten kann durch weitere Faktoren wie fehlende Tagesstruktur, reduzierte körperliche Aktivität und zu frühes Zubettgehen weiter verstärkt werden (110).

Eine Schlafstörung liegt dann vor, wenn der Patient seinen Schlaf als unzureichend empfindet oder er sich nach einer normalen Schlafzeit nicht erholt fühlt (107). Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Wichtig ist die Unterscheidung zwischen primärer Insomnie, zum Beispiel durch Schlaf-Apnoe- oder Restless-Legs-Syndrome (RLS), und sekundärer Insomnie. Besonders das Vorkommen sekundärer (komorbider) Schlafstörungen nimmt im Alter zu. Als Beispiele für Symptome und Erkrankungen, die zu einem schlechteren Schlaf führen, sind Demenz, Nykturie, Schmerzen, Herzinsuffizienz oder gastroösophagealer Reflux zu nennen (107,111).

An erster Stelle zur Behandlung von Insomnien steht die kausale Therapie sekundärer Schlafstörungen sowie die Ausschöpfung aller nicht-pharmakologischen Maßnahmen. So sollten zunächst eine Beratung zur Schlafhygiene stattfinden, Entspannungstechniken erlernt oder im Einzelfall eine Verhaltenstherapie gemacht werden. Erst wenn diese Maßnahmen sich als ungenügend erweisen sollte der Einsatz von Schlafmitteln erwogen werden. Der Einsatz von Benzodiazepinen oder Z-Substanzen sollte dann im Idealfall nicht länger als zehn Tage erfolgen und eignet sich deshalb vorwiegend für die Therapie akuter Schlafstörungen, nicht hingegen für die Behandlung chronischer Schlafstörungen (109).

Der Einsatz von Hypnotika sollte sorgfältig überlegt werden. Das Risiko unerwünschter Wirkungen, die bei hypnotisch wirksamen Substanzen erheblich sein können, steigt mit zunehmendem Alter an. Es kommt hinzu, dass die Empfindlichkeit für sedierende Psychopharmaka wegen der veränderten Tag-Nacht-Rhythmik zunimmt (112). Aufgrund der zentral dämpfenden Wirkungen können Überhang-Effekte am nächsten Morgen, Verwirrtheit, Gangunsicherheit und Ataxie sowie eine Muskelrelaxation und bei einigen

Präparaten Atemdepression auftreten. Für eine Daueranwendung über vier Wochen sind Benzodiazepine und Z-Substanzen aufgrund des hohen Abhängigkeitspotenzials in Deutschland nicht zugelassen (113).

Trotzdem ist der Anteil an dauerhaft mit Benzodiazepinen behandelten älteren Personen erschreckend hoch. Bis zu einem Fünftel der ambulant versorgten älteren Patienten nehmen über einen längeren Zeitraum Benzodiazepine ein (90). In Seniorenheimen sind es bis zu 50% der Bewohner (107). Dabei sind fast alle Benzodiazepine und Z-Substanzen in der PRISCUS-Liste aufgeführt. Teilweise gelten diese allerdings erst bei Überschreiten einer bestimmten Dosierung als potentiell inadäquat (PIM6). Dies ist z.B. bei Lorazepam der Fall: Erst bei der Gabe von mehr als 2mg täglich wird Lorazepam als „potentiell inadäquat“ eingestuft (22).

Weitere pharmakologische Therapieoptionen bei Schlafstörungen stellen Antidepressiva und Antipsychotika dar. Hierfür werden Antidepressiva mit sedierenden Wirkstoffeigenschaften angewandt, wie z.B. Doxepin, Mirtazapin oder Trazodon. Zwar haben diese Wirkstoffe in der Praxis einen festen Stellenwert in der Therapie von Schlafstörungen, haben hierfür aber keine offizielle Zulassung, weshalb ihr Einsatz als „off-label-use“ gilt. Sedierende Antipsychotika wie Quetiapin, Pipamperon und Melperon sind ebenfalls weit verbreitet. Die beiden letztgenannten Wirkstoffe sind auch für die Indikation Schlafstörungen zugelassen, allerdings in deutlich niedrigeren Dosierungen als für die Behandlung einer psychotischen Symptomatik (97). Grund hierfür ist, dass diese Wirkstoffe über eine stark ausgeprägte zentralnervöse H₁-Rezeptor-Blockade bereits niedrig dosiert sedierend wirken, wohingegen die antipsychotische Wirkung über die schwächer ausgeprägten D₂-Rezeptor-Blockade sich erst bei deutlich höheren Dosierungen entfaltet (114).

1.5.2. Depressive Störungen

Nach Schlafstörungen stellen Depressionen die im Alter am häufigsten auftretenden psychiatrischen Erkrankungen dar. Angaben zur Prävalenz depressiver Störungen in der Altersgruppe der über 65-Jährigen schwanken zwischen fünf bis zehn Prozent (108,110). Dabei ist die Prävalenz der schweren depressiven Störungen bei geriatrischen Patienten vergleichbar mit der in anderen Altersgruppen, wohingegen die Häufigkeit leichterer subdiagnostischer depressiver Störungen höher liegt (110).

Die Entstehung eines depressiven Syndroms ist als multifaktorieller Prozess zu betrachten. Hierbei spielen zum einen die in allen Altersgruppen vorkommenden Störungen im System der Neurotransmitter eine Rolle wie auch neurodegenerative Veränderungen (z.B. Atrophie oder ischämische Läsionen in bestimmten Hirnarealen). Zudem tragen im besonderen Maße psychosoziale Aspekte wie Tod des Ehepartners oder das Ende der Berufstätigkeit, und körperliche Faktoren wie Inkontinenz, Immobilität und chronische Erkrankungen zur Krankheitsentstehung bei älteren Patienten bei (110). Bestimmte Diagnosen stellen ein Risiko für die Entwicklung einer depressiven Störung dar, so zum Beispiel Diabetes mellitus (110), ein stattgehabter Schlaganfall oder Myokardinfarkt (111,115), KHK (116), aber auch eine ausgeprägte Komorbidität (14,116,117) sowie ein damit einhergehender hoher Arzneimittelkonsum mit psychischen Nebenwirkungen (14). Wie in anderen Altersgruppen leiden Frauen auch im Alter öfters an Depressionen (108,110). Schwere depressive Verläufe sind beim weiblichen Geschlecht ebenfalls häufiger (108).

Während körperliche Erkrankungen einen Risikofaktor für die Entwicklung oder Verschlechterung einer Depression darstellen, können Depressionen ebenfalls Risikofaktor für somatische Erkrankungen sein. Vielfach untersucht sind in diesem Zusammenhang kardiovaskuläre Erkrankungen wie arterielle Hypertonie und Myokardinfarkt. Es zeigt sich eine erhöhte Letalität und Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen bei gleichzeitig bestehender Depression im Vergleich zu nicht-depressiven Patienten (118).

Depressionen im Alter stellen eine diagnostische Herausforderung dar. Von vielen Patienten als auch von Ärzten wird es als „normal“ betrachtet, dass sich der Mensch im Alter zurückzieht, Interessen aufgibt, weniger Freude am Leben hat und zunehmend lamentierend wird. Hinzu kommt, dass depressive Symptome durch kognitive Störungen überlagert sein können. So kann einerseits die Kognition im Rahmen einer Depression im Sinne einer „Pseudodemenz“ beeinträchtigt sein, wie auch eine Depression und eine Demenzerkrankung gleichzeitig vorliegen. In Studien zeigte sich, dass eine Depression in der Vorgeschichte, das Risiko später eine Demenz zu entwickeln erhöht. Umgekehrt erhöht eine hirnorganische Erkrankung wie Demenz das Risiko für das Auftreten einer Depression (119).

Auch kann eine Depression Folge physischer oder organisch bedingter Ursache sein. Diese sind im Alter häufiger und sollten bei einer ausführlichen Diagnostik immer ausgeschlossen werden. Hierzu gehören Morbus Parkinson, Infektionen und endokrinologische Störungen wie Hypothyreose. Ebenfalls sind Medikamente wie Antipsychotika, Antikonvulsiva oder

Antihypertensiva als Auslöser auszuschließen. An eine Alkohol- oder Benzodiazepin-abhängigkeit sollte ebenfalls gedacht werden. Diese diagnostischen Herausforderungen haben zur Folge, dass rund die Hälfte der Depressionen zunächst unerkannt bleiben (110).

Zwar sind Depressionen behandelbar, dennoch werden ältere Personen, die als depressiv erkannt werden, seltener therapiert (120). Besonders die Psychotherapie ist wenig etabliert in der Geriatrie. Allerdings ist in den letzten Jahren bereits eine Zunahme zu verzeichnen (108). Zur pharmakologischen Intervention depressiver Störungen bieten sich verschiedene Wirkstoffklassen an, deren Nutzen-Risiko-Profil besonders beim multimorbiden geriatrischen Patienten jedoch sorgfältig abgewogen werden sollte. Insgesamt ist deren Wirksamkeit als gut einzustufen bei einem gleichzeitigen häufigen Auftreten von UAW verglichen mit der Anwendung bei jüngeren Patienten (121). Oftmals benötigen ältere Patienten die gleichen Dosierungen, wie sie auch bei jüngeren erwachsenen Patienten zur Anwendung kommen, was bei Vorliegen einer Polypharmazie ein umso größeres Risiko für UAW und Arzneimittelinteraktionen birgt (122).

Unter den Antidepressiva, die in der PRISCUS-Liste genannt werden, finden sich vor allem Wirkstoffe aus der Gruppe der unselektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer, vor allem trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin, Imipramin, Clomipramin, Trimipramin) (22). Kennzeichen dieser Wirkstoffklasse sind die ausgeprägten anticholinergen, dysorthostatischen und arrhythmogenen Wirkungen, die besonders beim älteren Patienten eintreten können. Hinzu kommt, dass diese Wirkstoffe eine relativ enge therapeutische Breite und somit eine geringere Überdosierungssicherheit haben (v.a. Amitriptylin) (123). Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2018 untersuchte die Assoziation zwischen der Einnahme von trizyklischen Antidepressiva, die gemäß der PRISCUS-Liste als PIW gelten, und dem Auftreten einer Demenz. Dabei war das Risiko nach der Einnahme von trizyklischen Antidepressiva kognitive Störungen zu entwickeln erhöht, was durch die anticholinergen Eigenschaften dieser Wirkstoffe erklärt werden könnte (124). Trotzdem werden vor allem Amitriptylin und Doxepin in der Geriatrie insgesamt häufig verordnet (121).

Aktuell wird die bevorzugte Anwendung selektiver wirksamer Antidepressiva, wie die selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI; v.a. Citalopram, Escitalopram und Sertralin), die dual wirksamen selektiven Serotonin-Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SSNRI; wie Venlafaxin) oder Mirtazapin, empfohlen. Unterschiedliche Studien konnten bereits zeigen, dass der Einsatz von SSRI, vor allem von Sertralin, bei vaskulärer Komorbidität

zu keiner Erhöhung der Morbidität oder Mortalität führt (125). Vor allem aber zu Beginn der Behandlung mit SSRI können UAW auftreten, weshalb ein langsames Einschleichen der Dosis empfohlen wird („start low, go slow“) (126).

Hyponatriämien sind eine bekannte und gefürchtete UAW der SSRI, die v.a. Ältere mit einer Inzidenz von bis zu 32% betrifft. Hier spielen auch weitere Risikofaktoren wie die gleichzeitige Anwendung von Diuretika und Antihypertensiva, niedriges Körpergewicht oder ein niedriger Ausgangswert der Konzentration von Natrium im Serum eine Rolle und sollten somit vor der Verordnung eines solchen Wirkstoffes bedacht und während der Therapie kontrolliert werden (127). Als weitere UAW der SSRI/SSNRI sind ein erhöhtes Sturzrisiko der mit SSRI behandelten Patienten im Vergleich zu unbehandelten Patienten und die QTc-Zeit-Verlängerung v.a. unter Citalopram und Escitalopram zu nennen (128).

1.5.3. Demenzen

Wenn auch ein Teil der Demenzen bereits bei Patienten unter 65 Jahren auftritt, stellen die Demenzen ein vorwiegend gerontopsychiatrisches Krankheitsbild dar. Die unter den Demenzen am häufigsten vorkommende Form ist die Alzheimer-Krankheit (ca. 60% aller Demenzerkrankungen). Weitere 20% der Demenzerkrankungen werden durch arteriosklerotische Prozesse an den Gefäßen bedingt. Eine Mischform aus Alzheimer und vaskulärer Demenz liegt bei 15% der Demenzkranken vor. Die Prävalenz aller Demenzformen unter den 65- bis 69-Jährigen liegt bei 1,2% und verdoppelt sich mit steigendem Lebensalter etwa alle fünf Jahre (**Abbildung 2**) (129).

Die unterschiedliche Ätiologie bedingt auch die Notwendigkeit eines differenzierten therapeutischen Vorgehens. Während bei vaskulärer Demenz die Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie die medikamentöse Einstellung eines arteriellen Hypertonus, im Vordergrund steht, bietet sich bei Alzheimer-Demenz die Gabe von Antidementiva aus der Gruppe der Acetylcholinesterasehemmer (Rivastigmin, Galantamin und Donepezil) und/oder der NMDA-Rezeptor-Antagonisten (Memantine) an (130).

Die Acetylcholinesterasehemmer eignen sich zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz. Ihre Anwendung basiert auf der Erkenntnis, dass es bei der Alzheimer-Krankheit zum Untergang cholinergischer Neurone und somit zu einem Acetylcholin-Mangel kommt. Durch Einsatz dieser Wirkstoffe wird der Abbau von Acetylcholin gehemmt und somit die cholinerge Neurotransmission gesteigert (97).

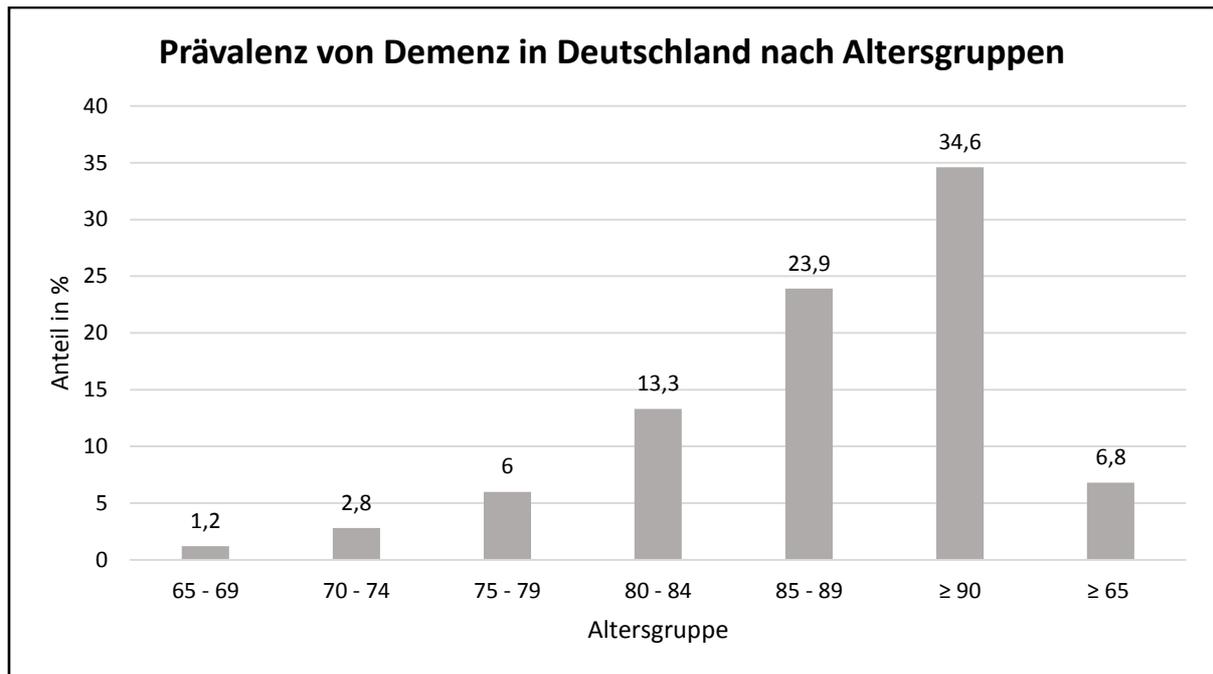


Abbildung 2: Prävalenz von Demenz in Deutschland nach Altersgruppe (129)

Abgebildet wird die Prävalenz von Demenzen nach Altersgruppe. In dem rechten Balken „≥ 65“ wird der gesamte Anteil der Patienten ≥ 65 Jahre, die von einer Demenz betroffen sind, angegeben.

Zur Therapie der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz ist der nicht-kompetitive NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantine zugelassen. Angriffspunkt dieses Wirkstoffs sind erregende (exzitatorische) glutamaterge Neuronen, welche bei Alzheimer-Demenz übermäßig stimuliert werden. Memantine blockieren durch einen nichtkompetitiven Antagonismus die neurotoxische überschießende glutamaterge Neurotransmission, wodurch dem Untergang von Neuronen entgegengewirkt wird (131).

Der Nutzen von Antidementiva war bereits Gegenstand zahlreicher Studien und ist weiterhin umstritten. Dabei konnte sowohl für die Gruppe der Acetylcholinesterasehemmer als auch der Memantine gezeigt werden, dass diese teilweise zur statistisch signifikanten Besserung im Bereich der Kognition, Alltagsfunktionen und psychischer und Verhaltenssymptome führen können (130). Die gleichzeitige Gabe eines Acetylcholinesterasehemmers und NMDA-Rezeptor-Antagonisten kann aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen aus pharmakologischer Sicht sinnvoll sein. Die Wirksamkeit der Antidementiva ist allerdings individuell sehr unterschiedlich und zudem schwer zu beurteilen, da jede Demenz anders verläuft (132). Zur objektiven Beurteilung des Therapieerfolges eignet sich die erneute Durchführung psychometrischer Tests, wie zum Beispiel der MMSE oder der Uhren-Test (97).

Allen Demenzformen gemeinsam ist das Auftreten von neuropsychiatrischen und Verhaltenssymptomen, wie Halluzinationen, Wahn, Aggressivität und Unruhe, die einen häufigen Einsatz von Psychopharmaka nach sich ziehen. Hierfür werden besonders häufig Benzodiazepine und Antipsychotika verabreicht. Zwischen 20 – 25% der Demenzkranken werden sogar dauerhaft mit Antipsychotika behandelt (133).

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie sollte der Einsatz von Psychopharmaka erst dann erfolgen, wenn alle psychosozialen Interventionen ausgeschöpft wurden. Hierbei ist nicht nur die erhöhte Empfindlichkeit des Demenzerkrankten auf anticholinerg wirksame Medikamente, etwaige Arzneimittelinteraktionen und eine negative Beeinflussung der Kognition durch sedierende Medikamente zu beachten, sondern auch die Tatsache, dass der Einsatz von Antipsychotika bei Demenz mit einer erhöhten Mortalität, dem Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse und einer weiteren Verschlechterung der Kognition assoziiert ist. Dies gilt ganz besonders für Haloperidol, welches unter den Antipsychotika das höchste Mortalitätsrisiko aufweist. Hingegen zeigt sich Risperidon in niedriger Dosierung als vergleichbar risikoärmer und wirkungsvoller und sollte daher bevorzugt bei Agitiertheit, Aggressionen und psychomotorischer Unruhe eingesetzt werden. Auch bei psychotischen Symptomen wird Risperidon empfohlen. Der Einsatz mehrerer antipsychotischer Substanzen auf einmal ist in der Regel nicht gerechtfertigt. Auch sollte die Anwendung nicht dauerhaft erfolgen, sondern lediglich symptomorientiert und in der niedrigsten möglichen Dosierung (130).

Mit ähnlicher Vorsicht ist der Einsatz von Benzodiazepinen zu erwägen. Auch diese Substanzgruppe sollte nur bei spezieller Indikation eingesetzt werden, da mit ausgeprägten negativen Auswirkungen zu rechnen ist, wie eine Verschlechterung der Kognition, Zunahme der Sturzgefahr sowie die im Alter häufiger auftretende paradoxe Reaktion, die zu einer Verstärkung der Unruhe führt (134). Zudem gibt es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der dauerhaften Einnahme von Benzodiazepinen und der Entwicklung einer Demenz (90,135).

1.5.4. Psychopharmaka im Alter

Als Folge der hohen Prävalenz psychischer Erkrankungen im Alter liegen die Verordnungszahlen für Psychopharmaka hoch. Fünfundzwanzig Prozent der über 69-Jährigen nehmen dauerhaft mindestens ein Psychopharmakon ein. Hierunter bildet der Anteil an Patienten, die Benzodiazepine einnehmen, die größte Gruppe (13%) (14).

Besonders häufig erhalten in Pflegeheimen untergebrachte Patienten Psychopharmaka. Während ca. 45% der Patienten vor ihrer Unterbringung in einem Pflegeheim mindestens ein Psychopharmakon einnehmen, steigt die Verordnungshäufigkeit nach Heimunterbringung auf 72% nach drei Monate und sogar auf knapp 80% nach sechs Monaten (136). Dabei nimmt besonders die Zahl der verabreichten Antipsychotika zu (137). In Seniorenheimen mit weniger Pflegepersonal sind die Zahlen an verordneten Psychopharmaka, insbesondere die Häufigkeit der dauerhaften Einnahme von Benzodiazepinen, höher (138), um die Pflege durch Ruhigstellung der Patienten zu erleichtern. Es ist anzunehmen, dass ca. 30% der Pflegeheimbewohner über einen längeren Zeitraum Benzodiazepine einnehmen (139,140).

Eine aktuelle Studie, die im Jahr 2017 veröffentlicht wurde, untersuchte die Versorgungsprävalenz von Psychopharmaka bei Patienten ≥ 65 Jahre während ihres Krankenhausaufenthaltes. Dabei wurden mehrere Abteilungen eingeschlossen. Mit einer Prävalenz von 53,9% bekamen mehr als die Hälfte der Patienten im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes mindestens ein Psychopharmakon. Durchschnittlich erhielten diese Patienten jeweils 1,6 Verordnungen, wovon Benzodiazepine mit Abstand am häufigsten verschrieben wurden. Besonders hoch war die Prävalenz der Verordnung von potentiell inadäquaten Psychopharmaka in der chirurgischen Abteilung: Hier erhielten sogar fast Dreiviertel der Patienten ein Psychopharmakon aus der Gruppe der PIW (141).

2. Fragestellungen

Die Anwendung der in der PRISCUS-Liste aufgeführten Medikamente gilt bei Patienten ≥ 65 Jahre als besonders risikoreich, da sie ein höheres Potenzial für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelereignisse aufweisen. Inwiefern sich das vermehrte Auftreten von UAW unter der Verordnung von PIW in der Praxis bewahrheitet, soll im Rahmen dieser Anwendungsbeobachtung untersucht werden. Die Auswertung der erhobenen Daten soll dazu beitragen die folgenden großen Fragestellungen beantworten:

- Wie häufig werden PIW bei geriatrischen Patienten verordnet?
- Welche Risikofaktoren führen zu einer vermehrten Verordnung von PIW? Welche Umstände begünstigen die Verordnung eines PIW? Gibt es auch protektive Faktoren?
- Welche UAW mit Beteiligung von PIW werden beobachtet?
- Welchen Einfluss hat die Verordnung von PIW auf das Auftreten von UAW?
- Welche Faktoren beeinflussen die Länge des stationären Aufenthaltes?

Im Rahmen der Analyse der Risikofaktoren für die Verordnung von PIW werden in erster Linie Patientencharakteristika wie Alter, Anzahl der Morbiditäten und Vorhandensein verschiedener psychiatrischer Diagnosen der Studienpopulation sowie Charakteristika der Medikation herangezogen. Darüber hinaus wird die Medikation der Patienten in Hinblick auf die Verordnungsprävalenz einzelner Wirkstoffklassen sowie PIW analysiert. Von besonderem Interesse sind die Unterschiede in der Verordnungshäufigkeit von Wirkstoffen zwischen demenzkranken und nicht-demenzkranken Patienten. Diese grundlegenden deskriptiven Auswertungen werden benötigt um im nächsten Schritt die Risikofaktoren für die Verordnung von PIW zu berechnen.

Anschließend sollen die beobachteten UAW, die unter Beteiligung von PIW auftraten, betrachtet werden. Hierzu werden auch die daran beteiligten nicht-PIW genannt und tabellarisch aufgeführt. Die UAW werden dabei in sinnvollen Gruppen zusammengefasst. Zuletzt soll dann ermittelt werden, welchen Einfluss die Verordnung von PIW auf das Auftreten von UAW hat und welche Faktoren die Länge des Krankenhausaufenthaltes beeinflussen.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign, Einschlusskriterien und Datenerhebung

Die Datenerhebung dieser Anwendungsbeobachtung erfolgte im Rahmen einer monozentrischen, nicht-interventionellen Kohortenstudie auf den drei gerontopsychiatrischen Stationen des Bezirksklinikum Regensburgs (BKR). Die während der Datenerhebung aufgenommenen Patientinnen und Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

1. ≥ 65 Jahre
2. stationäre Aufenthaltsdauer von ≥ 7 Tage

Eine erste Datenaufnahme erfolgte zwischen Februar und Oktober 2014. Diese umfasste 242 Patientenfälle. Eine erneute Erhebung der Daten 88 weiterer Patienten erfolgte von Dezember 2015 bis April 2016. Bei 26 Patienten wurde das Kriterium der Mindestaufenthaltsdauer von sieben Tagen nicht erfüllt und wurden daher aus der Studie ausgeschlossen. Die gesamte Patientenzahl beträgt somit 304 Patientenfälle. Die Datenerhebung wurde von zwei Medizinstudentinnen (Johanna Seifert und Nina Theresa Strüven) und einer approbierten Apothekerin (Bianca Fay) durchgeführt. Bianca Fay und Nina Theresa Strüven verwendeten die erhobenen Daten ebenfalls im Rahmen ihrer Dissertationen. Bianca Fay führte eine allgemeine Analyse des Ordnungsverhaltens in der Gerontopsychiatrie durch und entwickelte darauf basierend eine Risikoskala für die Einschätzung von Verwirrheitszuständen geriatrischer Patienten. Nina Theresa Strüven führte eine Analyse der Daten hinsichtlich des Ordnungsverhaltens von Antipsychotika in der Gerontopsychiatrie sowie die Beurteilung der mit Verordnung von Antipsychotika verbundenen Risiken durch.

Da die Daten aus bereits angelegten Patientenakten übernommen wurden, diese retrospektiv betrachtet wurden, es keinerlei Interaktion mit den Patienten selbst gab und keine Intervention vorgenommen wurde, war ein Antrag bei der Ethikkommission der Universität Regensburg nicht notwendig.

Ein Patient, bei denen die oben genannten Einschlusskriterien zutrafen, konnte in die Studie eingeschlossen werden. Informationen bezüglich des Alters, Geschlecht, vordiagnostizierter Erkrankungen, prästationär verordnete Medikamente, Laborwerte, Vitalparameter und EKG bei Aufnahme sowie sonstige Besonderheiten wurden aus vorhandenen Patienteninformationen (elektronische Patientenakte, Verlegungsbriefe aus vorherigen Krankenhaus-

aufenthalten, Dokumentationen aus Pflege- und Altenheimen, etc.) entnommen. Diese Daten wurden pseudonymisiert in ein standardisiertes Formular (sh. „Aufnahmebogen“ unter Abschnitt 8.3.1.) übertragen.

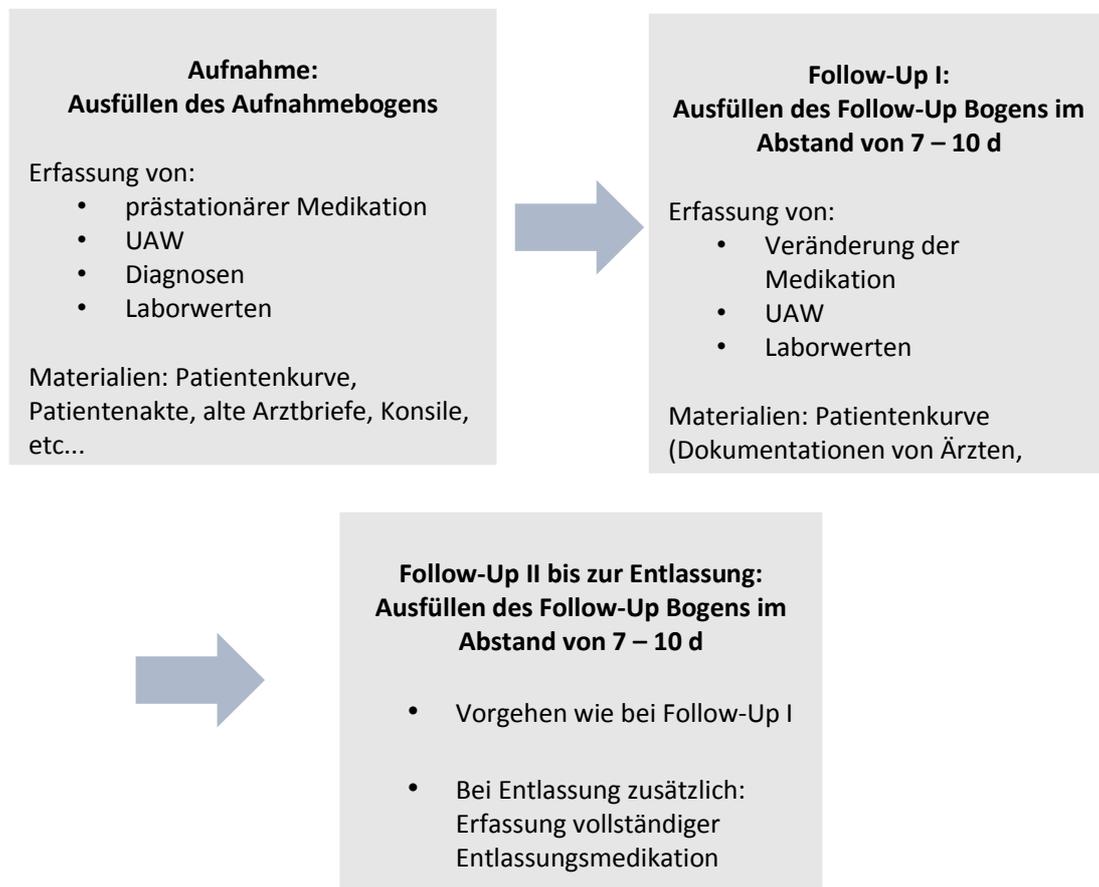


Abbildung 3: Graphische Darstellung des Vorgehens bei der Datenerhebung

Der weitere stationäre Aufenthalt des Patienten wurde in sieben- bis zehntägigen Abständen verfolgt. Für die wöchentlichen „Follow-Ups“ wurde ein standardisiertes pseudonymisiertes Formular verwendet (sh. „Verlaufsbogen“ unter Abschnitt 8.3.2.). Ein zentraler Aspekt spielten hier die täglichen Dokumentationen vor allem des Pflegepersonals, aber auch behandelnder Therapeuten und Ärzte, bezüglich des Verhaltens und Befindens des Patienten, Untersuchungsergebnisse und Entwicklung der individuellen Krankheits-symptomatik. Veränderungen der Medikamentenverordnungen wurden so genau wie möglich dokumentiert. Neben der dauerhaft verschriebenen Medikation wurde die angeordnete Bedarfsmedikation berücksichtigt. Diese wurde gesondert gewertet, da die Einnahme konkreter Substanzen und zugehörige Dosierung nicht immer nachvollziehbar war. Nach der Entlassung des Patienten wurde die vollständige Entlassungsmedikation

dokumentiert und die gesammelten Informationen noch mal auf Vollständigkeit überprüft und gegebenenfalls ergänzt.

3.2. Erfassung der potenziell inadäquaten Wirkstoffe

Die potenziell inadäquaten Wirkstoffe (PIW) wurden anhand der in Deutschland erstellten PRISCUS-Liste in ihrer Version aus dem Jahr 2010 identifiziert. Bei Wirkstoffen, die erst bei Überschreiten einer bestimmten Tagesdosis als potentiell inadäquate Medikation gelten (PIM6), wurden die jeweiligen Dosierungen stets berücksichtigt (22). Die Wirkstoffe werden innerhalb der PRISCUS-Liste zwar als „PIM“ bezeichnet, streng genommen handelt es sich aber um einzelne potentiell inadäquate Wirkstoffe (18). In der vorliegenden Arbeit wird deshalb die Bezeichnung „PIW“ verwendet.

3.3. Berechnung des anticholinergen Loads

In dieser Arbeit wird die anticholinerge Belastung (anticholinenger Load, AC-Load) anhand der von Hefner et al. und Back et al. entwickelten Risikoskalen berechnet. Auf einer Skala von 0 – 4 erhalten Wirkstoffe einen Wert, wobei „0“ keine/sehr geringe anticholinerge Wirkung bedeutet und mit „4“ bewertete Substanzen stark anticholinerg wirksam sind (99,101). Anschließend werden die Werte für alle verordneten Wirkstoffe zusammenaddiert und ergeben dann den „anticholinergen Load“. Im Abschnitt 8.2 des Anhangs befindet sich eine Auflistung der für diese Arbeit relevanten Wirkstoffe und deren AC-Load wie er in den Publikationen von Hefner et al. und Back et al. bestimmt wurden.

3.4. Definition und Erfassung von UAW

3.4.1. Erfassung und Bewertung von UAW

Nach Entlassung des Patienten und Vervollständigung aller Informationen wurden die Dokumentationen zum Verlauf des stationären Aufenthaltes auf das Auftreten möglicher UAW untersucht. Hierzu wurden die vom Pflegepersonal erfassten täglichen Pflegeprotokolle, ferner auch Laborwerte, Vitalparameter und Folge-EKG, in Hinblick auf mögliche UAW betrachtet. Bei Unklarheiten wurden behandelnde Ärzte, Therapeuten und Pflegekräfte zeitnahe nochmals um ergänzende Informationen gebeten.

Neben direkt durch behandelnde Ärzte und Pflegepersonal dokumentierten UAW, wurden UAW-artige Symptome und Laborwerte erfasst, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit dem An- bzw. Absetzen eines Medikamentes standen. Diese wurden anschließend mit Hilfe von Fachinformationen und PSIAC[®] auf Plausibilität geprüft.

Ein möglicher Kausalzusammenhang – vor allem ablesbar am zeitlichen Zusammenhang und der Plausibilität – zwischen den verordneten Wirkstoffen und dem Auftreten von einer UAW wurde im Rahmen von Fallkonferenzen in Zusammenarbeit mit drei Doktorandinnen (zwei Studentinnen der Humanmedizin, eine approbierte Apothekerin), einem klinischen Pharmakologen und einer Fachärztin für Pharmakologie und Toxikologie bewertet. Dieses Vorgehen wurde für jede UAW einzeln umgesetzt. Sowohl UAW, die sich während des stationären Aufenthaltes ereigneten, als auch UAW, die bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme bestanden, waren im Rahmen dieser Studie von Interesse.

Die UAW wurden anhand der in der AGATE verwendeten Bewertung erfasst (142):

- 0: Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Wirkstoff und der UAW.
- 1: Ein kausaler Zusammenhang zwischen Wirkstoff und dem Auftreten der UAW ist möglich. Es handelt sich jedoch um eine ungewöhnliche UAW bzw. der Zeitverlauf ist atypisch. Die Wahrscheinlichkeit, dass die unerwünschte Symptomatik durch den Wirkstoff verursacht wurde, liegt unter 50%.
- 2: Ein kausaler Zusammenhang zwischen Wirkstoff und dem Auftreten der UAW ist wahrscheinlich, da es sich um eine häufig im Zusammenhang mit dem Wirkstoff berichtete Symptomatik mit typischem Zeitverlauf handelt. Die Wahrscheinlichkeit, dass die unerwünschte Symptomatik durch den Wirkstoff verursacht wurde, liegt über 50%.
- 3: Der kausale Zusammenhang zwischen Wirkstoff und UAW ist sicher. Das Auftreten der UAW war nach Re-Exposition reproduzierbar.
- 4: Der kausale Zusammenhang ist nicht beurteilbar.
- 5: Die UAW ist auf eine Arzneimittelinteraktion (engl.: drug-drug-interaction, DDI) zurückzuführen.

Für jeden Patienten, der prästationär und/oder stationär mindestens eine UAW erlitt wurde ein „UAW-Bogen“ ausgefüllt (sh. „Zusammenfassungsbogen für Patienten mit UAW“ im Abschnitt 8.3.3.). Auf diesem Bogen wurden die folgenden Informationen festgehalten: Art,

Zeitpunkt, Dauer der UAW und die zum Zeitpunkt der UAW eingenommene Medikation, sowie die laut der Beurteilung in den Fallkonferenzen an der UAW beteiligten Wirkstoffe und die Zahl der PSIAC[®]-Interaktionen.

PSIAC[®] ist eine internet-gestützte Interaktionssoftware. Es ermöglicht Nutzern Interaktionen zwischen sämtlichen Wirkstoffen einer Gesamtmedikation zu überprüfen. Die Interaktionen werden immer zwischen zwei Wirkstoffen angegeben, wobei der zu erwartende Effekt und der dazugehörige Pathomechanismus erläutert werden. Darüber hinaus werden die Stoffwechselwege der Wirkstoffe angezeigt (u.a. beteiligte CYP-Enzyme).

3.4.2. Definition von „prästationärer“ und „stationärer“ UAW

Zur allgemeinen Definition einer UAW siehe Abschnitt 1.4. In diesem Abschnitt soll nur ergänzend auf die in dieser Arbeit relevanten Begriffe und UAW-Typen eingegangen werden.

Als prästationäre UAW werden alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen bezeichnet, die auf Wirkstoffe zurückzuführen waren, welche bereits vor der stationären Aufnahme des Patienten eingenommen wurden. Diese Definition schließt auch UAW ein, die erst während des stationären Aufenthaltes auftraten, aber auf Medikation zurückzuführen waren, welche bereits vor der Aufnahme eingenommen und in unveränderter Weise und Dosierung seit Beginn des stationären Aufenthaltes fortgeführt wurde.

Stationäre UAW sind alle UAW, die sich während des stationären Aufenthaltes ereigneten auf Grund von Veränderungen der Dosierung bereits verabreichter Medikation (auch wenn diese zum Zeitpunkt der Aufnahme in anderer Dosierung gegeben wurde) sowie bei Neuansetzen von Wirkstoffen. Um eine ausreichend große Fallzahl zu erhalten, die statistische Aussagen ermöglicht, werden die prästationären und stationären UAW im Abschnitt 4.4 zusammen betrachtet.

3.4.3. Schwere UAW

Schwere UAW wurden anhand der Definition der AGATE identifiziert. Somit gilt eine UAW als „schwer“, wenn diese:

- in das Absetzen des verursachenden Wirkstoffes resultierte,
- zu einer stationären Einweisung des Patienten oder zu einer Verlängerung des stationären Aufenthaltes führte,

- zu einem bleibenden körperlichen Schaden (z.B. Behinderung, Fehlbildung, Erwerbsunfähigkeit, usw.) führte,
- lebensbedrohlich war oder sogar zum Tod des Patienten führte oder
- eine medizinische Intervention erforderlich machte um eine der genannten Folgen zu verhindern (143).

Um eine ausreichend große Fallzahl zu erhalten, die bei den statistischen Auswertungen der Daten zu aussagekräftigen Ergebnisse führt, wurde in der hier vorliegenden Ausarbeitung auf die getrennte Beurteilung von „schweren“ und „nicht-schweren“ UAW verzichtet.

3.4.4. Einteilung der UAW in Kategorien

Nach kausaler Bewertung der UAW wurde auf eine einheitliche Namensgebung der einzelnen Symptome geachtet um später eine statistische Auswertung zu ermöglichen. Eine erste grobe Einteilung der UAW erfolgte nach betroffenem Organsystem. Hierbei wurden neun Kategorien bestimmt, die verschiedene Symptome umfassten. Zu den „sonstigen UAW“ werden UAW gezählt, deren Einordnung in einer größeren UAW-Kategorie nicht möglich war (**Tabelle 3**).

Teilweise war es notwendig, verschiedene Symptome zu einer UAW zusammenzufassen, unter anderem um auf diese Weise Gruppen mit ausreichender Größe zu erstellen. So wurde die Zusammenfassung der Symptome „Sedierung“, „Müdigkeit“ und „Überhang“ zusammengefasst, da die einzelnen Symptome nicht immer klar voneinander abgrenzbar waren, und sie letzten Endes zu einem ähnlichen klinischen Bild führen. Es wurde nach den Schlüsselbegriffen „müde“, „schläfrig“, „somnolent“, „Tagesmüdigkeit“, „benommen“, „vigilanzgemindert“ und „nicht ansprechbar“ in der Patientenakte gesucht.

Die beiden UAW „kognitive Verschlechterung“ und „Verwirrtheit“ lassen sich anhand der Patientenakte ebenfalls nur schlecht klar voneinander abgrenzen, weshalb auch diese gemeinsam betrachtet werden. Hier wurde nach Schlüsselbegriffen „desorientiert“, „verwirrt“, „kognitiv eingeschränkt“ und „unkonzentriert“ gesucht.

UAW-Organsystem-Kategorie	einzelne UAW
Gastrointestinal	Obstipation, Übelkeit/Erbrechen, Appetitminderung, Appetitsteigerung, Mundtrockenheit, Sodbrennen, Anstieg der Leberenzyme, Hypersalivation, Durchfall
Neurologisch	EPMS, Schwindel, Gangunsicherheit, Zephalgie, Parästhesien, epileptischer Anfall, Tinnitus
Psychiatrisch	Abhängigkeit, Müdigkeit/Sedierung/Überhang, kognitive Verschlechterung/Verwirrtheit, Delir, Schlafstörungen, Antriebsminderung/Verlangsamung, innere Unruhe, Agitiertheit/Aggressivität
Kardiovaskulär	Hypotonie/Synkope/Orthostase, QTc-Zeitverlängerung, Herzrhythmusstörungen (HRST), Thrombose/Lungenarterienembolie (LAE), Hypertonie, Blutdruckschwankungen (RR-Schwankungen)
Urogenital	Harnverhalt, Inkontinenz, Nierenfunktionsverschlechterung
Labor	<p>Elektrolytstörungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyponatriämie: <135 mmol/l - Hypernatriämie: >145 mmol/l - Hypokaliämie: >3,6 mmol/l - Hyperkaliämie: <5,2 mmol/l <p>Veränderung des Blutbildes (BB):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thrombozytopenie: <150.000/μl - Leukozytopenie: <4.000/μl <p>Anstieg der Creatinkinase (CK):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer <170 U/l - Frauen <145 U/l
Allergische Reaktion	Arzneimittlexanthem, Gesichtsrötung, Lidödem
Stürze	Sturz
Sonstige	Ödeme unklarer Genese, Schwitzen, Blutung, Hypoglykämie, trockene Augen

Tabelle 3: Die neun UAW-Organsystem-Kategorien mit dazugehörigen einzelnen UAW

Die UAW-Fälle mit Hypotonien wurden zu einer Gruppe gefasst, obgleich diese in Rahmen einer orthostatischen Dysregulation auftraten, zu einer Synkope führten oder keine weiteren Symptome in der Patientenakte genannt wurden. Als Hypotonie wurden alle Blutdrücke mit einem systolischen Wert $\leq 90\text{mmHg}$ gewertet unabhängig davon, ob der Patient darunter symptomatisch war, oder wenn ein Patient symptomatisch (Schwindel, Orthostase, Synkope) war bei einem systolischem Blutdruckwert $\leq 110\text{mmHg}$.

Alle Erscheinungsformen von extrapyramidalmotorischen Störungen (EPMS) wurden zusammengefasst. Hierunter befinden sich eine Vielzahl von Symptomen, u.a. Früh- und Spätdykinesien, Dysarthrie, Tremor, Parkinsonoid mit kleinschrittigem Gangbild, orale Dyskinesie, Akathesie, etc., dessen Ursache jeweils im Bereich der extrapyramidalen Leitungsbahnen liegt.

3.4.5. Kausalitätsbewertung der UAW innerhalb der allgemeinen UAW- Organsystem-Kategorien und „UAW mit PIW-Beteiligung“

Im Rahmen einer Kausalitätsbewertung im Abschnitt 4.4.2 soll vor allem analysiert werden, welche PIW an den UAW beteiligt waren. Eine „UAW mit PIW-Beteiligung“ entspricht einer UAW, bei der mindestens ein PIW im kausalen Zusammenhang mit der aufgetretenen Symptomatik stand. Darüber hinaus wurde auch berücksichtigt, welche Wirkstoffe, die nicht als PIW gelten, kausal ebenfalls an den beobachteten UAW mit Beteiligung von PIW beteiligt waren. Auf diejenigen UAW-Fälle, die ohne Beteiligung von PIW auftraten, soll in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden.

Um die UAW systematisch betrachten zu können, wurden zwei neue UAW-Gruppen in Abhängigkeit von ihrer Pathogenese gebildet, die UAW aus unterschiedlichen Organsystemen beinhalten. Die erste neugebildete UAW-Gruppe besteht aus UAW mit peripheren anticholinergen Symptomen. Hierzu gehören Obstipation, Harnverhalt, Tachykardie, Mundtrockenheit und trockene Augen. Diese sollen gemeinsam besprochen werden, da die Pathophysiologie all dieser Symptome die Gleiche ist. Auf eine erneute Erläuterung wird innerhalb des betroffenen Organsystems verzichtet. Sie werden nur noch einmal graphisch abgebildet.

Auch die Stürze werden zu einer neuen UAW-Gruppe zusammengefasst: „Stürze und zu Sturz führende UAW.“ Diese soll die Sturzereignisse jeder Genese beinhalten, und nicht nur

die mit multifaktorieller oder unklarer Genese. Somit kommen auch weitere Sturzereignisse hinzu, die führend durch Hypotonie, Gangunsicherheit, Schwindel oder Müdigkeit/Sedierung bedingt waren. Führte ein iatrogener Schwindel oder eine Hypotonie zu einem Sturz, so wurde dieser seiner entsprechenden Ursache als übergeordnete UAW zugeordnet und nicht in der Gruppe der Stürze aufgefasst.

3.5. Statistische Auswertungen

3.5.1. Verwendete Programme

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Excel[©] 2010 und IBM SPSS Statistics[©] Version 23. Die relevanten Informationen wurden zunächst in verschiedene Excel[©]-Tabellen eingegeben, welche dann später in das Programm IBM SPSS Statistics[©] Version 23 übertragen wurden zur komplexeren statistischen Auswertung. Tabellen, Abbildungen und Graphiken wurden mit Excel[©] 2010 oder mit Word[©] 2010 erstellt und bearbeitet.

3.5.2. Statistische Signifikanz

Als statistisches Signifikanzniveau wurde für alle Tests ein p-Wert von $\leq 0,05$ festgelegt. Ein p-Wert von $\leq 0,001$ wurde als statistisch hochsignifikantes Ergebnis interpretiert.

3.5.3. Statistisches Vorgehen bei der Beschreibung der Studienpopulation und Auswertung der Medikation

Zunächst erfolgte eine deskriptive Auswertung diverser Aspekte. Von Interesse waren neben allgemeinen Angaben zur Studienpopulation wie Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen, vor allem Informationen zu den verordneten Wirkstoffen, deren Dosierung und das Auftreten von Symptomen während des stationären Aufenthaltes. Auch Unterschiede zwischen verschiedenen psychiatrischen Diagnosegruppen (so z.B. zwischen demenzkranken und nicht-demenzkranken Patienten) wurden hinsichtlich ihrer statistischen Signifikanz untersucht. Die Unterschiede zwischen den Mittelwerten zweier Patientengruppen wurden mit dem t-Test auf statistisch signifikante Unterschiede überprüft. Um die statistische Signifikanz des Unterschiedes zwischen zwei kategorialen Variablen zu überprüfen wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet.

3.5.4. Statisches Methoden zur Risikoberechnung

3.5.4.1. Modell der binär logistischen Regressionsanalyse

Zur Erfassung der Risikofaktoren für die Verordnung von PIW und für das Auftreten von UAW (beides nominalskalierte Faktoren) wurden binär logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Dafür wurde der Einfluss der einzelnen potentiell einflussnehmenden Faktoren zunächst in univariaten logistischen Regressionen auf statistische Signifikanz überprüft. Die Faktoren, die sich in den univariaten Regressionsanalysen als statistisch signifikante Einflussgrößen erwiesen hatten, wurden dann gemeinsam einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse zugeführt, um zu überprüfen, inwieweit sie sich gegenseitig bedingen. So könnte es zum Beispiel sein, dass ein in der univariaten Regressionsanalyse statistisch signifikanter Faktor (z.B. weibliches Geschlecht) nur deshalb einen Einfluss hat, weil die Frauen in der Studienpopulation älter oder multimorbider sind. Mit Hilfe einer multivariaten Regressionsanalyse lassen sich solche Konfundierungseffekte bzw. Störfaktoren (engl.: confounding factors) unter den Variablen ausschließen und die adjustierten Odds Ratios (OR) der einzelnen Faktoren ermitteln (144). Im Falle von Alter und Geschlecht verblieben diese beiden Faktoren in den multivariaten Analysen, auch wenn diese Faktoren nicht statistisch signifikant in den univariaten Regressionsanalysen waren. Diese Adjustierungen wurden vorgenommen, da sie in der internationalen Literatur Standard sind und ihre Anwendung somit die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erhöht.

3.5.4.1.1. Binär logistische Regressionsanalyse zur Erfassung von Risikofaktoren für die Verordnung von PIW

Als potentielle Risikofaktoren für die prästationäre Verordnung von mindestens einem PIW wurden folgende Faktoren ausgewählt: Geschlecht, Alter, Pflegeheim (ja/nein?), Gesamtzahl der vorliegenden Diagnosen (N Morbiditäten), das Vorliegen verschiedener psychiatrischer und neurologischer Diagnosen (affektive Störung, Schizophrenie, Demenz, Substanzmissbrauch/-abhängigkeit, Morbus Parkinson), Diabetes mellitus, Vorhandensein mindestens einer beliebigen kardiovaskulären oder neurologischen Diagnose und die Gesamtzahl der prästationär verordneten Wirkstoffe. Zunächst wurden alle diese Variablen einzeln im Rahmen univariater Analysen überprüft. In einem nächsten Schritt wurden diejenigen Variablen, welche sich als signifikant in der univariaten Analyse erwiesen hatten, einer zweiten, multivariaten Analyse zugeführt um Konfundierungseffekte auszuschließen.

Analog zu der Vorgehensweise zur Bestimmung der Risikofaktoren für das Erhalten von mindestens einem PIW bei Aufnahme wurden die Risikofaktoren für die Verordnung von PIW bei Entlassung bestimmt. Auch bei dieser Analyse wurden die gleichen zu untersuchenden Variablen mit Ausnahme des Faktors „Pflegeheim“, da dieser für den stationären Aufenthalt keine Rolle spielte, untersucht. Zusätzlich wurde noch der Einfluss der Länge des stationären Aufenthalts betrachtet.

3.5.4.1.2. Binär logistische Regressionsanalyse zur Erfassung von Risikofaktoren für das Auftreten von UAW

Folgende Faktoren wurden im Hinblick darauf, dass sie Störfaktoren für das Auftreten von UAW sein könnten, für die Analyse ausgewählt: Geschlecht, Alter, Gesamtzahl der Morbiditäten, Vorliegen verschiedener psychiatrischer Diagnosen (affektive Störung, Schizophrenie, Demenz, Substanzmissbrauch/-abhängigkeit, somatoforme Störung) und Pflegeheim (ja/nein?). Diesen Faktoren ist gemeinsam, dass sie zeitunabhängig sind, sich also nicht im Verlauf des stationären Aufenthaltes verändert haben. Keine dieser Variablen erwies sich in der univariaten Regressionsanalyse als statistisch signifikanter Risikofaktor.

Um den Einfluss von PIW sowie die Anzahl der verordneten Wirkstoffe auf das Auftreten von UAW zu berechnen, wurden für die Faktoren „Anzahl der Wirkstoffe, „Vorhandensein von PIW“ sowie eine differenziertere Betrachtung der Anzahl von PIW-Verordnungen ebenfalls zunächst univariate Regressionsanalysen durchgeführt. Im Anschluss wurden die hierbei statistisch signifikanten Faktoren in multivariaten Regressionsanalysen weiter untersucht um für Geschlecht und Alter adjustieren zu können. Da das Vorhandensein von PIW und die Anzahl der PIW-Verordnungen keine voneinander unabhängigen Variablen sind, mussten diese Faktoren jeweils in einer separaten multivariaten Regressionsanalyse analysiert werden zusammen mit den anderen Risikofaktoren. Die Analysen wurden jeweils nach Alter und Geschlecht adjustiert.

3.5.4.2. Beurteilung des Einflusses von PIW auf das Auftreten von UAW mit PIW-Beteiligung

Bei der Beurteilung des Einflusses von PIW auf das Auftreten von UAW mit Beteiligung von PIW wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die bei Aufnahme mindestens eine PIW-Verordnung erhielten (entsprechend 91 Patienten). Grund hierfür ist, dass die

Medikation zum Zeitpunkt der Aufnahme fest war, während sie im Verlauf des stationären Aufenthalts deutlichen Veränderungen unterlag, und somit eine Bildung von Mittelwerten hier nicht möglich war. Die Berechnung der Mittelwerte der verordneten Wirkstoffe und des prozentualen Anteils von PIW erfolgte mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA). Um bei der Analyse der Unterschiede der Mittelwerte zweier sich durch eine kategoriale Variable unterscheidende unabhängige Gruppen (z.B. Patienten mit und ohne UAW mit PIW-Beteiligung) den Einfluss von Kofaktoren zu berücksichtigen wurden multifaktorielle Analysen (ANOVA) durchgeführt (145).

3.5.4.3. Beurteilung des Einflusses von der Aufenthaltsdauer auf das Auftreten von UAW

Die Analyse der Auswirkung von UAW auf die Länge der Aufenthaltsdauer wurde mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Berechnung einer Quadratsumme vom Typ III durchgeführt. Da die Aufenthaltsdauer eine intervallskalierte Variable ist, konnte hier keine logistische Regressionsanalyse durchgeführt werden. Die ANCOVA ermöglicht die Untersuchung verschiedener Faktoren auf einen möglichen Einfluss auf die Aufenthaltsdauer (145). Es erfolgte eine Adjustierung für Alter, Geschlecht, Zahl der Morbiditäten, Zahl der vorordneten PIW und Vorhandensein der psychiatrischen Diagnosen Schizophrenie, Demenz und affektive Störung. Es wurde eine zweite ANCOVA, die analog des geschilderten Vorgehens erfolgte, in der alle der oben genannten Faktoren außer der Anzahl der UAW berücksichtigt wurden. Durch diese zweite Analyse sollte gezeigt werden, inwiefern die Verordnung von PIW ein von dem Auftreten von UAW unabhängiger Faktor auf die Länge des stationären Aufenthaltes war.

Die Effektgröße eines Faktors kann anhand des partiellen Eta-Quadrats abgelesen werden indem dieser Wert mit 100 multipliziert wird. Daraus ergibt sich der prozentuale Anteil, den eine unabhängige Variable (z.B. Verordnung von PIW) an der Varianz der zu untersuchenden Variable (z.B. Länge der Aufenthaltsdauer) hat. Hierbei sind Effekte von $\geq 0,01$ als klein, bis 0,06 als mittelgroß und 0,14 und höher als stark zu bewerten (146). Ein Wert des partiellen Eta-Quadrates von 0,06 bedeutet beispielsweise, dass 6% der Varianz der abhängigen Variable durch den entsprechenden unabhängigen Faktor erklärt werden können.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung der Studienpopulation

Insgesamt wurden 304 Patienten in die Studie eingeschlossen. Der Frauenanteil lag mit 57,6% etwas höher als der Anteil der männlichen Patienten (42,4%). Hinsichtlich des durchschnittlichen Alters, der Anzahl der Morbiditäten, der Anzahl der Medikamente sowohl vor Aufnahme als auch bei Entlassung sowie bei der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer fanden sich zwischen beiden Geschlechtern nur geringfügige numerische Unterschiede (**Tabelle 4**).

	Gesamt (% aller Patienten)	Frauen (% aller Frauen)	Männer (% aller Männer)
N Patienten	304	175 (57,6%)	129 (42,4%)
Durchschnittsalter (Jahre)	77,9 ± 7,1	78,4 ± 6,7	77,3 ± 7,5
Durchschnitt. Aufenthaltsdauer (Tage)	20,9 ± 12,1	21,3 ± 11,7	20,4 ± 12,7
N Morbiditäten	5,6 ± 2,6	5,5 ± 2,6	5,7 ± 2,6
Psychiatrische Diagnosegruppen:			
Demenz	157 (51,6%)	86 (49,1%)	71 (55,0%)
Affektive Störung	131 (43,1%)	83 (47,4%)	48 (37,1%)
Schizophrenie	35 (11,5%)	21 (12,0%)	14 (10,6%)
Organische Psychose	24 (7,9%)	12 (6,9%)	12 (9,3%)
Somatoforme Störung	26 (8,5%)	20 (11,4%)	6 (4,7%)
Substanzmissbrauch/-abhängigkeit	52 (17,1%)	28 (16,0%)	24 (18,6%)
Sonstige psychiatrische Diagnosen	34 (11,2%)	15 (8,6%)	20 (15,5%)

Tabelle 4: Charakteristika der Studienpopulation nach Geschlecht

Für Durchschnittsalter, durchschnittliche Aufenthaltsdauer sowie die Gesamtzahl (N) der Morbiditäten werden jeweils die Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben. Für die Verteilung der psychiatrischen Hauptdiagnosen der Studienpopulation werden jeweils die Anzahl der betroffenen Patienten (N Patienten) und deren prozentuale Anteile (%) an der Gesamtzahl der weiblichen bzw. männlichen Patienten der Studienpopulation aufgeführt. Die Erhebung der Diagnosen entspricht der Situation bei Aufnahme des Patienten vor dem Einleiten von Maßnahmen während des stationären Aufenthaltes. Mehrfachdiagnosen wurden berücksichtigt

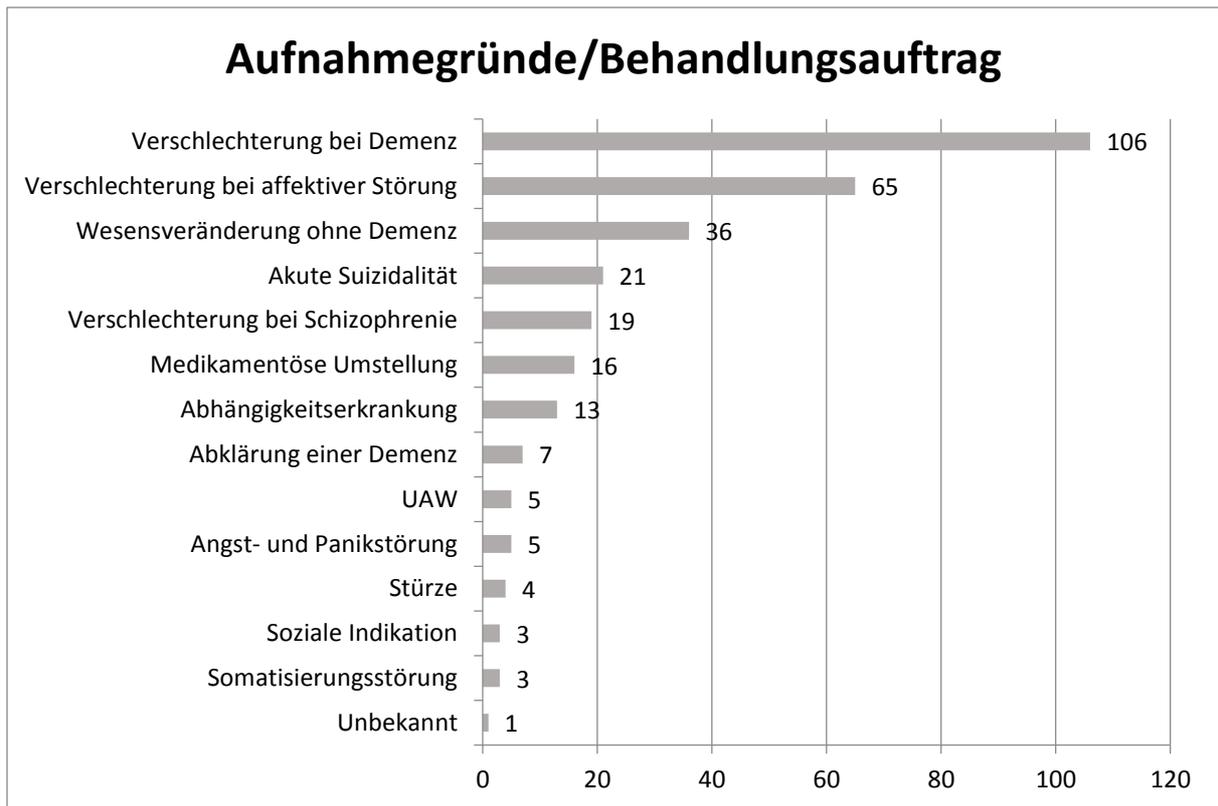


Abbildung 4: Aufnahmegründe/Behandlungsauftrag

Gezeigt wird welches die führende Symptomatik/Problematik war, die zur stationären Aufnahme der insgesamt 304 Patienten geführt hat.

Abbildung 4 stellt die Behandlungsaufträge bei den Patienten dar bzw. welches die führende Symptomatik bei Aufnahme war und zur stationären Aufnahme geführt hat. Bei mehr als einem Drittel der Patienten (106 von 304) erfolgte die Aufnahme auf Grund einer Verschlechterung der dementiellen Symptomatik (u.a. (Fremd-)Aggressivität, Unruhe, Halluzinationen), ggf. auch als Delir bei Demenz. Am zweithäufigsten stellte eine Exazerbation einer uni- oder bipolar affektiven Störung der Anlass für die stationäre Aufnahme dar und war bei knapp einem Fünftel der Patienten (65 von 304) Grund für die Aufnahme. Die Wesensveränderung ohne dem vorliegen einer Demenz (u.a. Delir ohne Demenz, psychotische Symptomatik) stellte bei 12% der Patient den Anlass für die stationäre Aufnahme dar (36 von 304), gefolgt von akuter Suizidalität unabhängig von der psychiatrischen Diagnose, welche bei 7% der Patienten (21 von 304) zur stationären Aufnahme führte.

Etwa die Hälfte (51,6%) aller Patienten waren demenzkrank, wobei der Anteil der Demenzerkrankten unter den Männern etwas höher als unter den Frauen lag (55,0% aller Männer versus 49,1% aller Frauen). Somit stellt Demenz die häufigste psychiatrische

Diagnose der Studienpopulation dar, gefolgt von affektiven Störungen (43,1% aller Patienten) und Substanzmissbrauch/-abhängigkeit (17,1% aller Patienten). Der Frauenanteil innerhalb der Diagnosegruppen „affektive Störung“ und „somatoforme Störung“ war deutlich höher als der der Männer. Vierundsechzig Prozent der Patienten mit affektiver Störung waren weiblich. Unter den Patienten mit somatoformer Störung lag der Frauenanteil sogar bei 77%. Die Diagnose einer organischen Psychose wurde nur bei einem geringen Anteil der Patienten dokumentiert (insgesamt 7,9%). Unter die als „sonstigen psychiatrischen Diagnosen“ bezeichnet fallen diejenigen Krankheitsbilder, die den gewählten Diagnosegruppen nicht zuzuordnen sind. Hierunter fallen u.a. Angst- und Zwangsstörungen, Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen sowie andere psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit (**Tabelle 4**). Trotz geringfügiger numerischer Abweichungen unterschieden sich die Prävalenzen von Frauen verglichen mit den Prävalenzen der Männer in keiner der psychiatrischen Diagnosegruppen statistisch signifikant (entsprechende p-Werte nicht tabellarisch abgebildet). Bei den weiteren Auswertungen wird deshalb auf eine Trennung nach Geschlecht verzichtet und nur nach denjenigen Diagnosen unterschieden.

Wichtig ist zu beachten, dass bei vielen Patienten mehrere psychiatrische Diagnosen gleichzeitig vorliegen, und diese Patienten somit in mehr als einer Diagnosegruppe erfasst wurden. Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten (165 von 304 Patienten; 54,3%) lag nur eine psychiatrische Diagnose vor, während bei 130 Patienten mindestens zwei psychiatrische Diagnosen vorlagen. Bei neun Patienten wurde in der Krankenakte keine psychiatrische Erkrankung vermerkt (**Abbildung 5**).

Besonders groß war die Überschneidung bei Patienten, die gleichzeitig eine Demenz und eine affektive Störung hatten: Bei 41 der 304 Patienten lagen beide Diagnosen gleichzeitig vor. Das bedeutet, dass 27,9% aller demenzkranken Patienten eine affektive Störung hatten und 31,3% der Patienten mit einer affektiven Störung gleichzeitig demenzkrank waren. Ebenfalls bemerkenswert war die Anzahl der Patienten, die gleichzeitig eine affektive Störung und einen Substanzmissbrauch/-abhängigkeit aufwiesen: Über die Hälfte der 131 Patienten mit einer affektiven Störung litten gleichzeitig unter einem Substanzmissbrauch/-abhängigkeit. Prozentual betrachtet bestand hier die höchste Komorbidität (**Tabelle 5**).

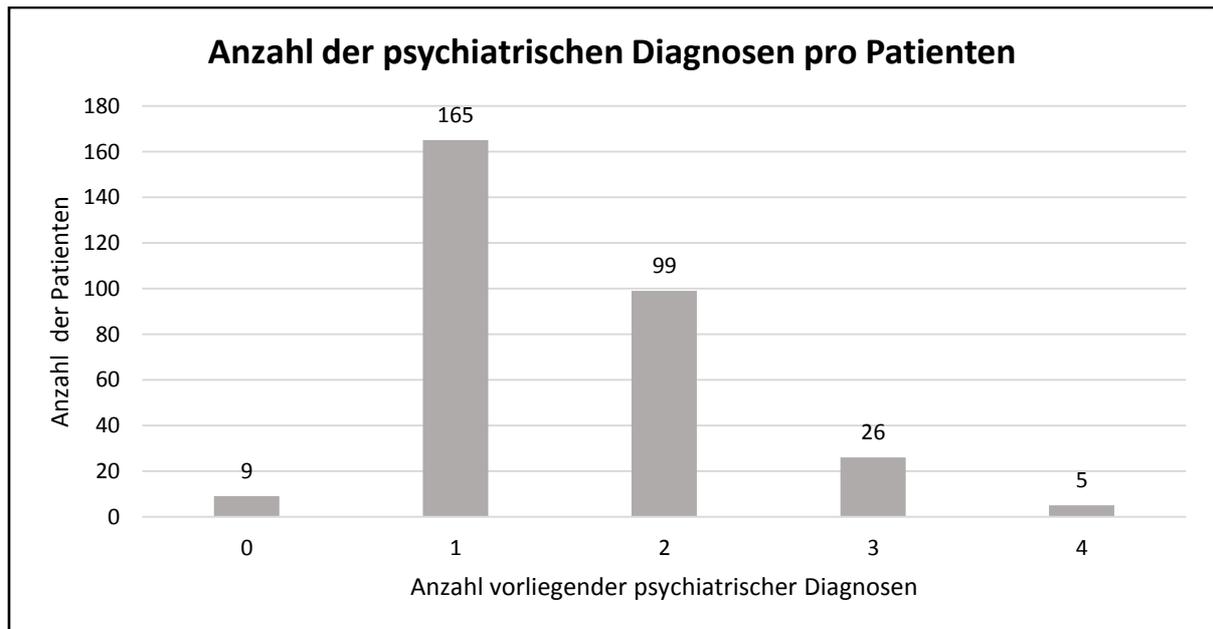


Abbildung 5: Anzahl der psychiatrischen Diagnosen pro Patienten

Dargestellt wird die Anzahl der psychiatrischen Diagnosen der 304 Patienten der Studienpopulation. Bei der Mehrzahl der Patienten lag nur eine psychiatrische Diagnose vor. Bei 130 von 304 Patienten (entsprechend 42,8%) lagen mehrere psychiatrische Diagnosen vor.

Von besonderem Interesse waren die Unterschiede zwischen demenzkranken und nicht unter Demenz leidenden Patienten, die sich in mehreren Charakteristika statistisch signifikant zeigten. Demenzkranke Patienten waren erwartungsgemäß älter als ihre nicht-demenzkranken Mitpatienten. Der Altersunterschied war statistisch hochsignifikant und lag in etwa bei fünf Jahren (p -Wert $< 0,001$; **Tabelle 6**). Auch war unter Demenzkranken der Anteil an Pflegeheimbewohnern relevant höher: Während knapp 44% der 147 demenzkranken Patienten im Pflegeheim wohnten, waren es unter den 157 nicht-demenzkranken Patienten nur etwas mehr als ein Viertel (p -Wert = 0,007). Hinsichtlich der stationären Aufenthaltsdauer zeigte sich ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied. Nicht-demenzkranken Patienten verbrachten im Durchschnitt mit $23,3 \pm 14,7$ Tage ca. ein Fünftel (19,3%) mehr Zeit auf Station als demenzkranke Patienten, deren durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer $18,8 \pm 8,4$ Tage betrug (p -Wert = 0,002). Die Gesamtzahl der vorliegenden (Ko-)Morbiditäten in beiden Gruppen unterschied sich kaum (**Tabelle 6**).

Diagnose	Demenz	Affektive Störung	Schizophrenie	Substanzmissbrauch/abhängigkeit	Organ. Psychose	Somatoforme Störung	Sonstige psy. Diagnose
Demenz	147 (100%)	41 (27,9%)	6 (4,1%)	21 (12,3%)	10 (6,8%)	11 (7,5%)	9 (6,1%)
Affektive Störung	41 (31,3%)	131 (100%)	3 (2,3%)	21 (16,0%)	3 (2,3%)	16 (12,2%)	21 (16,0%)
Schizophrenie	6 (17,1%)	3 (8,6%)	35 (100%)	4 (11,4%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	5 (14,3%)
Substanzmissbrauch/-abhängigkeit	21 (40,4%)	21 (40,4%)	4 (7,7%)	52 (100%)	5 (9,6%)	5 (9,6%)	11 (21,2%)
Organische Psychose	10 (41,7%)	3 (12,5%)	1 (4,2%)	5 (20,8%)	24 (100%)	1 (4,2%)	2 (8,3%)
Somatoforme Störung	11 (42,3%)	16 (66,7%)	1 (3,8%)	5 (19,2%)	1 (3,8%)	26 (100%)	4 (15,4%)
Sonstige psy. Diagnose	9 (26,5%)	21 (61,8%)	5 (11,8%)	11 (32,4%)	2 (5,9%)	4 (11,8%)	34 (100%)

Tabelle 5: Psychiatrische Komorbidität in der Studienpopulation

Diese Tabelle zeigt die Anzahl sowie den prozentualen Anteil der Patienten mit einer bestimmten psychiatrischen Diagnose, die an einer weiteren psychiatrischen Diagnose litten. Die hellgrau hinterlegten Kästchen zeigen die Gesamtzahl der Patienten, bei denen die jeweilige Diagnose vorlag.

	Demenz (N = 157)	Ø Demenz (N = 147)	p-Wert
Alter (Jahre)	80,5 ± 6,7	75,2 ± 6,6	< 0,001*
Aufenthaltsdauer (Tage)	18,8 ± 8,4	23,3 ± 14,7	0,002*
N Morbiditäten	5,8 ± 2,6	5,5 ± 2,6	0,321
N Pflegeheimbewohner (Anteil aller Patienten in %)	69 (43,9%)	41 (27,9%)	0,007*

Tabelle 6: Charakteristika der Studienpopulation mit Unterscheidung zwischen demenzkranken und nicht-demenzkranken Patienten

Gezeigt werden die Durchschnittswerte und die Standardabweichung für Alter, Aufenthaltsdauer und Anzahl der Morbiditäten mit Unterscheidung nach dem Vorliegen einer Demenzerkrankung. Zusätzlich wird angegeben, welcher prozentuale Anteil der Patienten mit und ohne eine Demenz jeweils im Pflegeheim wohnte. Der p-Wert gibt die statistische Signifikanz der Werte unter demenzkranken und nicht-dementen Patienten an. Als statistisch signifikant gelten p-Werte ≤ 0,05, diese wurden mit (*) gekennzeichnet.

Affektive Störungen stellten nach den Demenzerkrankungen die größte diagnostische Subgruppe dar. Patienten mit einer diagnostizierten affektiven Störung waren statistisch signifikant um ca. zweieinhalb Jahre jünger als ihre nichtbetroffenen Mitpatienten ($76,5 \pm 6,5$ Jahre vs. $79,0 \pm 7,4$ Jahre; p-Wert = 0,002). Gleichzeitig war die Gesamtzahl der vorliegenden Morbiditäten (sowohl psychiatrische und somatische Komorbiditäten) von Patienten mit affektiver Störung mit $6,2 \pm 2,6$ Diagnosen höher, als bei Patienten ohne affektive Störung ($5,2 \pm 2,6$; p-Wert = 0,001). Patienten mit affektiver Störung lebten deutlich seltener in einem Pflegeheim verglichen mit Patienten ohne affektive Störung (23,7% versus 45,7%; p-Wert < 0,001; **Tabelle 7**).

Patienten mit einer Schizophrenie stellten das jüngste Patientenkollektiv dar. Schizophrene Patienten waren mit $71,5 \pm 6,0$ Jahren im Durchschnitt knapp sieben Jahren jünger als nicht-schizophrene Patienten ($78,7 \pm 6,8$ Jahre; p-Wert < 0,001) und hatten insgesamt eine geringere Anzahl von Morbiditäten ($4,7 \pm 2,5$ versus $5,7 \pm 2,6$; p-Wert < 0,001). Sie stellten jedoch das Kollektiv mit der längsten stationären Aufenthaltsdauer von über vier Wochen ($28,7 \pm 22,9$ Tage) dar. Patienten ohne Vorliegen einer Schizophrenie blieben hingegen mit $20,0 \pm 9,5$ Tagen statistisch signifikant kürzer in stationärer Behandlung (p-Wert < 0,001; **Tabelle 7**).

Die Patientencharakteristika innerhalb der weiteren Diagnosegruppen Substanzmissbrauch/-abhängigkeit, organische Psychose, somatoforme Störung und sonstige psychiatrische Diagnosen werden in **Tabelle 8** vorgestellt. Auffällig ist, dass Patienten mit einem Substanzmissbrauch/-abhängigkeit ($6,6 \pm 2,8$) sowie einer somatoformen Störung ($7,8 \pm 3,2$) zu den Patienten mit der höchsten Anzahl vorliegender Morbiditäten gehörten. Auch die Gruppe der Patienten mit „sonstigen psychiatrischen Diagnosen“ hatte eine statistisch signifikant höhere Anzahl von Begleiterkrankungen ($6,8 \pm 3,0$).

	Vorliegen einer affektiven Störung			Vorliegen einer Schizophrenie			Vorliegen eines Substanzmissbrauch/-abhängigkeit		
	Ja (N=131)	Nein (N=173)	p-Wert	Ja (N=35)	Nein (N=269)	p-Wert	Ja (N=52)	Nein (N=252)	p-Wert
Alter (Jahre)	76,5 ± 6,5	79,0 ± 7,4	0,002*	71,5 ± 6,0	78,7 ± 6,8	< 0,001*	77,0 ± 6,7	78,1 ± 7,2	0,296
Aufenthaltsdauer (Tage)	22,7 ± 10,9	19,7 ± 12,8	0,035*	28,7 ± 22,9	20,0 ± 9,5	< 0,001*	19,2 ± 13,6	21,4 ± 11,7	0,236
N Morbiditäten	6,2 ± 2,6	5,2 ± 2,6	0,001*	4,7 ± 2,5	5,7 ± 2,6	0,038*	6,6 ± 2,8	5,4 ± 2,5	0,002*
N Pflegeheimbewohner (Anteil in %)	31 (23,7%)	79 (45,7%)	< 0,001*	15 (42,9%)	90 (33,5%)	0,009*	20 (38,5%)	90 (35,7%)	0,815

Tabelle 7: Charakteristika der psychiatrischen Diagnosegruppen affektive Störung, Schizophrenie und Substanzmissbrauch/-abhängigkeit

Dargestellt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung für Alter, Aufenthaltsdauer, die Anzahl der Morbiditäten sowie den Anteil an Pflegeheimbewohnern in den jeweiligen Diagnosegruppen. Die Prozentangabe bezieht sich auf das angegebene N im Spaltentitel. Mit Hilfe des t-Tests bzw. des Chi-Quadrat-Tests wurde die statistische Signifikanz der Unterschiede dieser Parameter zwischen Patienten mit einer bestimmten psychiatrischen Diagnose und Patienten ohne Vorliegen dieser Diagnose überprüft. Statistisch signifikante Werte wurden mit (*) gekennzeichnet.

	Vorliegen einer organischen Psychose			Vorliegen einer somatoformen Störung			Vorliegen sonstiger psychiatrischer Diagnosen		
	Ja (N=24)	Nein (N=280)	p-Wert	Ja (N=26)	Nein (N=278)	p-Wert	Ja (N=34)	Nein (N=270)	p-Wert
Alter (Jahre)	78,1 ± 7,6	77,9 ± 7,1	0,898	79,1 ± 7,3	77,8 ± 7,1	0,398	77,1 ± 7,2	78,0 ± 7,1	0,496
Aufenthaltsdauer (Tage)	17,1 ± 6,0	21,3 ± 12,4	0,098	17,1 ± 6,4	21,3 ± 12,4	0,144	23,9 ± 15,2	20,6 ± 11,6	0,136
N Morbiditäten	6,4 ± 2,5	5,5 ± 2,6	0,119	7,8 ± 3,2	5,4 ± 2,5	< 0,001*	6,8 ± 3,0	5,5 ± 2,5	0,004*
N Pflegeheimbewohner (Anteil in %)	12 (50,0%)	98 (35,0%)	0,170	10 (38,5%)	100 (36,0%)	0,875	11 (32,4%)	99 (36,7%)	0,548

Tabelle 8: Charakteristika der psychiatrischen Diagnosegruppen organische Psychose, somatoforme Störung und sonstige psychiatrische Diagnosen

Dargestellt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung für Alter, Aufenthaltsdauer, die Anzahl der Morbiditäten sowie den Anteil an Pflegeheimbewohnern in den jeweiligen Diagnosegruppen. Die Prozentangabe bezieht sich auf das angegebene N im Spaltentitel. Mit Hilfe des t-Tests bzw. des Chi-Quadrat-Tests wurde die statistische Signifikanz der Unterschiede dieser Parameter zwischen Patienten mit einer bestimmten psychiatrischen Diagnose und Patienten ohne Vorliegen dieser Diagnose überprüft. Statistisch signifikante Werte wurden mit (*) gekennzeichnet.

4.2. Medikation zum Zeitpunkt der Aufnahme und bei Entlassung

4.2.1. Verordnungsprävalenz von PIW vor Aufnahme

Vor ihrer stationären Aufnahme erhielten insgesamt knapp 30% aller Patienten mindestens einen potentiell inadäquaten Wirkstoff (entsprechend 91 von 304 Patienten; **Tabelle 9**). Während 32,0% der Patientinnen mindestens einen PIW bei Aufnahme verordnet bekamen, lag die PIW-Verordnungsprävalenz bei den männlichen Patienten mit 27,1% etwas niedriger (**Tabelle 9**). Diese prozentuale Abweichung in der Verordnungsprävalenz von PIW zwischen den Geschlechtern zeigte sich jedoch nicht statistisch signifikant (p-Werte nicht abgebildet).

Unterscheidet man nach dem Vorliegen der Diagnose Demenz, so fällt auf, dass demenzerkrankte Patienten deutlich seltener PIW verordnet bekamen als nicht-demenzerkrankte Patienten. 17,2% der demenzerkrankten Patienten erhielten mindestens einen PIW. Unter den Patienten ohne Demenz liegt der Anteil der Patienten, die PIW erhielten mehr als doppelt so hoch bei 43,5% (**Tabelle 10, Abbildung 8**).

Die Verordnungsprävalenz von PIW war nicht nur zwischen Demenzkranken und Patienten, die nicht unter Demenz leiden, sehr unterschiedlich, sondern auch innerhalb weiterer psychiatrischer Diagnosegruppen (**Tabelle 11**). Vor allem unter den schizophrenen Patienten fällt eine besonders hohe PIW-Verordnungsprävalenz auf (62,9%). Die zweithöchste Prävalenz von PIW vor Aufnahme fand sich unter Patienten mit Substanzmissbrauch/-abhängigkeit (44,2%). Patienten mit der Diagnose einer affektiven Störung erhielten vor Aufnahme zu 32,8% mindestens einen PIW. Unter den Patienten mit einer organischen Psychose oder einer somatoformen Störung zeigten sich PIW-Verordnungsprävalenzen von ca. ein Viertel zum Zeitpunkt der Aufnahme. Patienten mit einer „sonstigen psychiatrischen Diagnose“ erhielten zu fast 40% mindestens einen PIW (**Tabelle 11**).

Insgesamt erhielten zum Zeitpunkt der Aufnahme die überwiegende Mehrheit aller Patienten (70,1%, 213 von 304 Patienten) keine potentiell inadäquaten Wirkstoffe. In den meisten Fällen wurde prästationär nur ein PIW verordnet (23,4%, 71 von 304 Patienten). Es erhielten prästationär 20 Patienten (6,3%) mehr als einen PIW (**Abbildung 7**).

In **Tabelle 12** wird dargestellt, welchen Medikamentengruppen die verordneten PIW zuzuordnen sind. In **Tabelle 13** werden die einzelnen Wirkstoffe mit ihren mittleren

Dosierungen aufgelistet. Die Verordnungszahlen der einzelnen PIW vor Aufnahme werden in **Abbildung 9** nochmals graphisch verdeutlicht.

Deutlich zu erkennen ist das Überwiegen der psychopharmakologischen Wirkstoffe unter den potentiell inadäquaten Wirkstoffen. Nicht-psychopharmakologische Wirkstoffe stellten prästationär weniger als ein Fünftel der verordneten PIW dar. Vor Aufnahme entstammten knapp ein Drittel (30,8%) der PIW-Verordnungen aus der Gruppe der Antidepressiva (**Tabelle 12**). Mit Abstand am häufigsten verordnet wurde Doxepin (18 Verordnungen), gefolgt von Amitriptylin (neun Verordnungen) und Trimipramin (sechs Verordnungen; **Tabelle 13**).

Die zweitgrößte Gruppe bildete vor Aufnahme Schlaf- und Beruhigungsmittel mit 29,1% der prästationären PIW-Verordnungen (**Tabelle 12**). Gleichzeitig bestand hier die größte Wirkstoffvielfalt. Unter den 34 insgesamt verordneten PIW dieser Wirkstoffgruppe waren zwei Z-Substanzen (Zolpidem, Zopiclon), neun verschiedene Benzodiazepine (Lorazepam, Diazepam, Bromazepam, Alprazolam, Flunitrazepam, Lormetazepam, Chlordiazepoxid, Clorazepat) sowie ein weiterer schlaffördernder Wirkstoff (Doxylamin) enthalten (**Tabelle 13**).

Wirkstoffe aus der Gruppe der Antipsychotika machten zum Zeitpunkt der Aufnahme ca. ein Fünftel aller PIW-Verordnungen aus (**Tabelle 12**). Am häufigsten wurde Haloperidol mit neun Verordnungen verabreicht, gefolgt von Olanzapin (acht Verordnungen) und Clozapin (fünf Verordnungen). Levomepromazin und Fluphenazin wurden dahingegen mit jeweils nur zwei bzw. einer Verordnung deutlich seltener verordnet (**Tabelle 13**).

Zum Zeitpunkt der Aufnahme wurden aus der Gruppe der nicht-psychopharmakologischen PIW zehn verschiedene Wirkstoffe verordnet. Dies entspricht einem Anteil von 17,5% aller verordneten PIW (**Tabelle 12**). Am häufigsten wurden vor Aufnahme mit insgesamt fünf Verordnungen die Digoxin-Derivate Betaacetyldigoxin, Metildigoxin und Digoxin verordnet. Der selektive α_1 -Rezeptorantagonist Doxazosin, der zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie indiziert ist und zu einer peripheren Erweiterung der Blutgefäße und damit zu schweren orthostatischen Blutdruckabfällen führen kann, war mit vier Verordnungen vertreten. Unter den urologischen Spasmolytika, die ausgeprägte anticholinerge Eigenschaften aufweisen, wurden die Wirkstoffe Tolterodin, Oxybutynin und Solifenacin insgesamt fünf Mal verordnet (**Tabelle 13**).

4.2.2. Verordnungsprävalenz von PIW bei Entlassung

Zum Zeitpunkt der Entlassung lag die PIW-Verordnungsprävalenz der Studienpopulation bei 22,0%. Es erhielten 67 der 304 Patienten mindestens einen PIW. Das bedeutet, dass es zu einer statistisch signifikanten Abnahme der PIW-Verordnungsprävalenz zwischen dem Zeitpunkt der stationären Aufnahme und der Entlassung gekommen ist. Insgesamt bekamen bei Entlassung im Vergleich zum Zeitpunkt der Aufnahme knapp ein Viertel weniger Patienten mindestens einen PIW (67 von 304 Patienten, entsprechend 22,0%; **Tabelle 9**).

Zum Zeitpunkt der Entlassung lag die Verordnungsprävalenz von PIW bei den Männern mit 23,3% dagegen etwas höher als bei den Frauen (21,1%; **Tabelle 9**). Dieser Unterschied zeigte sich jedoch nicht statistisch signifikant (p-Werte nicht abgebildet). Die PIW-Verordnungsprävalenz der Frauen nahm von 32,0% bei Aufnahme bis zur Entlassung um fast ein Drittel auf 21,1% ab (p-Wert = 0,022). Dagegen kam es bei den Männern während des stationären Aufenthaltes lediglich zu einer statistisch nicht-signifikanten numerischen Abnahme der PIW-Verordnungsprävalenz (p-Wert = 0,473; **Tabelle 9**).

Wie bereits vor Aufnahme war die PIW-Verordnungsprävalenz bei Entlassung unter nicht-demenzkranken Patienten mit 34,0% (50 von 147 Patienten) deutlich höher als unter demenzerkrankten Patienten mit 10,8% (17 von 157 Patienten). In beiden Subgruppen waren die PIW-Verordnungsprävalenzen bei Entlassung deutlich niedriger im Vergleich zur Aufnahmesituation. Die Unterschiede innerhalb der einzelnen Gruppen zeigten sich jedoch jeweils nicht als statistisch signifikant (**Tabelle 10, Abbildung 8**).

Betrachtet man die weiteren Diagnosegruppen, so zeigen sich auch zum Zeitpunkt der Entlassung deutliche Unterschiede in den jeweiligen PIW-Verordnungsprävalenzen. Die Verordnungsprävalenz von PIW unter den an Schizophrenie erkrankten Patienten lag weiterhin am höchsten und zeigte sich bei Entlassung unverändert bei 62,9% (22 von 35 Patienten) im Vergleich zur Aufnahmesituation.

In den übrigen Diagnosegruppen konnte eine Reduktion der Prävalenz von PIW-Verordnungen beobachtet werden. Die zweithöchste Prävalenz von PIW bei Entlassung zeigte sich unter den Patienten mit „sonstigen psychiatrischen Diagnosen“ (29,4%, 10 von 34 Patienten) gefolgt von Patienten mit affektiven Störungen (26,0%, 34 von 131 Patienten). In beiden Diagnosegruppen wurde dementsprechend die PIW-Verordnungsprävalenz von um ca. ein Fünftel reduziert. Die deutlichste Reduktion in der PIW-Verordnungsprävalenz zeigte

sich unter den Patienten mit vorbeschriebenem/r Substanzmissbrauch/-abhängigkeit. Bei einigen Patienten wurde im Verlauf des stationären Aufenthaltes eine Entwöhnung der entsprechenden Substanzen angestrebt, bei anderen – zum Beispiel bei Patienten, die mit Lorazepam oder Oxazepam behandelt wurden – erfolgte die Umstellung auf Dosierungen unterhalb der Dosierung des PIM6. Dies hatte zur Folge, dass der Anteil von Suchtpatienten mit Verordnungen von PIW um knapp 40% von ausgehend 44,2% bei Aufnahme auf 25,0% bei Entlassung statistisch signifikant reduziert wurde (p-Wert = 0,039; **Tabelle 11**).

In den Diagnosegruppen organische Psychose und somatoforme Störungen, sowie bei Patienten mit „sonstigen psychiatrischen Diagnosen“ konnten die Verordnungsprävalenzen von PIW bis zur Entlassung jeweils um ca. ein Drittel reduziert werden (**Tabelle 11**).

Bis zum Zeitpunkt der Entlassung zeigte sich eine 13%ige Senkung des Anteils der Patienten, die keine PIW verordnet bekamen, auf 78,0% (237 von 304 Patienten, p-Wert = 0,026; Wert nicht abgebildet). Auch die Zahl der Patienten, die mehr als einen PIW erhielten, nahm im Verlauf des stationären Aufenthaltes um 40% ab (p-Wert nicht statistisch signifikant; Wert nicht abgebildet). So erhielten prästationär 20 Patienten (6,3%) mehr als einen PIW, während es bei Entlassung nur noch 12 Patienten (4,0%) waren (**Abbildung 7**).

Während des stationären Aufenthaltes nahm nicht nur die Anzahl der Patienten, die mindestens einen PIW erhielten ab, es wurde auch die Anzahl der insgesamt verordneten PIW reduziert: Insgesamt enthielt die prästationäre Medikation von 91 aller Patienten (ca. 30%) mindestens einen PIW. Es lagen insgesamt 117 Verordnungen potentiell inadäquater Wirkstoffe vor. Bei Entlassung waren es 30% weniger PIW-Verordnungen (82 PIW bei 67 Patienten).

Auch zum Zeitpunkt der Entlassung zeigte sich eine deutliche Dominanz der psychopharmakologischen Wirkstoffe. Nicht-psychopharmakologische Wirkstoffe stellten weniger als ein Fünftel der verordneten PIW dar (**Tabelle 12**).

Am häufigsten wurden bei Entlassung PIW aus der Gruppe der Antipsychotika verordnet (34 von 82 PIW-Verordnungen). Während vor Aufnahme Antipsychotika ca. ein Fünftel aller PIW-Verordnungen ausmachten, verdoppelte sich ihr Anteil bis zur Entlassung auf 41,5% (**Tabelle 12**). Dies ist maßgeblich auf die Verdopplung der Verordnungszahlen von Haloperidol in PIW-Dosierung während des stationären Aufenthaltes zurückzuführen (neun Verordnungen vor Aufnahme, 20 Verordnungen bei Entlassung). Gleichzeitig nahm die

mittlere Dosis von $10,2 \pm 8,6$ mg auf $5,8 \pm 3,2$ mg täglich ab. Die Dosisreduktion von Haloperidol um 43% war allerdings – wahrscheinlich auf Grund der relativ kleinen Stichprobenzahl – nicht statistisch signifikant ($p = 0,052$; **Tabelle 13**). Die Zahl der Verordnungen von Olanzapin in PIW-Dosierung nahm von acht bei Aufnahme auf fünf Verordnungen bei Entlassung ab. Die Verordnungszahlen von Clozapin, Fluphenazin und Levomepromazin blieben bis zur Entlassung weitestgehend unverändert (**Tabelle 13**).

Bei Entlassung gehörten nur noch etwas mehr als ein Viertel (25,6%) aller PIW-Verordnungen zu der Gruppe der Antidepressiva. Während Doxepin weiterhin oft verordnet wurde (16 Verordnungen), wurden Amitriptylin (zwei Verordnungen) und Trimipramin (eine Verordnung) deutlich seltener oder im Falle von Imipramin gar nicht mehr verabreicht. Die im Vergleich zur Aufnahme bei Entlassung leichte Erhöhung der durchschnittlichen Tagesdosis von Doxepin war nicht statistisch signifikant. Die Zahl der Verordnungen von Fluoxetin blieb unverändert (**Tabelle 13**).

Bis zum Zeitpunkt der Entlassung wurden fast zwei Drittel der Wirkstoffe aus der Gruppe der Schlaf- und Beruhigungsmittel abgesetzt: Der Anteil von PIW aus der Gruppe der Schlaf- und Beruhigungsmittel betrug bei Entlassung nur noch 17,0% aller PIW-Verordnungen (**Tabelle 12**). Zu diesem Zeitpunkt waren nur noch sechs verschiedene Wirkstoffe vertreten. Mit abnehmender Verordnungshäufigkeit waren dies Clorazepat (fünf Verordnungen), Zopiclon (vier Verordnungen), Zolpidem (zwei Verordnungen), Lorazepam, Diazepam und Bromazepam (jeweils eine Verordnung in PIW-Dosierung). Zwar lagen die mittleren Dosierungen der Sedativa (außer Clorazepat) bei allen Patienten bei Entlassung niedriger als bei Aufnahme, diese vorgenommenen Dosisreduktionen erreichten jedoch auf Grund der jeweils niedrigen Verordnungszahlen keine statistische Signifikanz (**Tabelle 13**).

Bei Entlassung wurden ein Drittel weniger PIW aus nicht-psychopharmakologischen Wirkstoffgruppen verordnet. Ihr Anteil an allen verordneten PIW nahm bis zur Entlassung auf 15,7% ab. Während Doxazosin und die Digoxin-Derivate jeweils mit vier Verordnungen weiterhin fast unverändert vertreten waren, nahm die Zahl der PIW unter den urologischen Spasmolytika um 40% ab (**Tabelle 13**).

	Verordnungsprävalenz von PIW		p-Wert
	Vor Aufnahme	Bei Entlassung	
Alle Patienten (N = 304)	91 (29,9%)	67 (22,0%)	0,026*
Frauen (N = 175)	56 (32,0%)	37 (21,1%)	0,021*
Männer (N = 129)	35 (27,1%)	30 (23,3%)	0,473

Tabelle 9: Verordnungsprävalenz von PIW bei Aufnahme und Entlassung in der gesamten Studienpopulation und nach Geschlecht

Die in Klammern gesetzte Prozentzahl bezieht sich jeweils auf die Größe der links angegebenen Studienpopulationsgruppe (N). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen der PIW-Verordnungsprävalenz bei Aufnahme im Vergleich zur Entlassung wurden mit (*) gekennzeichnet.

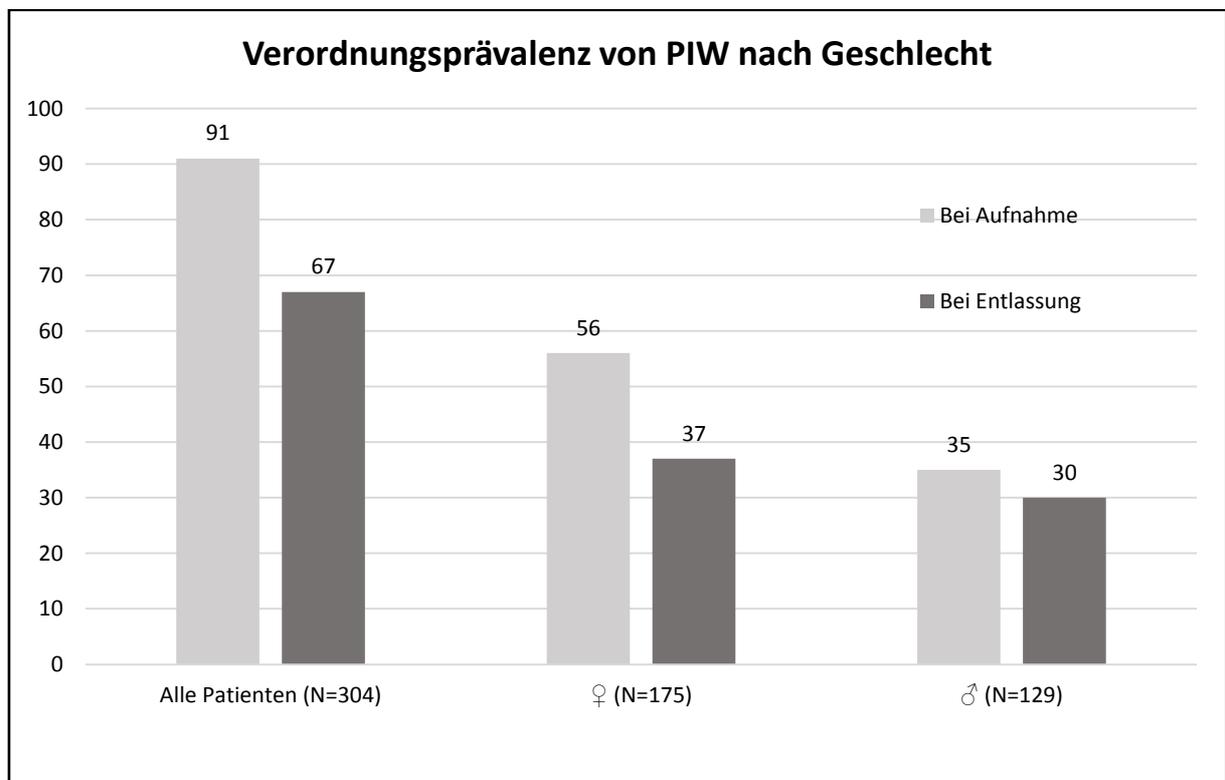


Abbildung 6: Verordnungsprävalenz von PIW bei Aufnahme und Entlassung nach Geschlecht

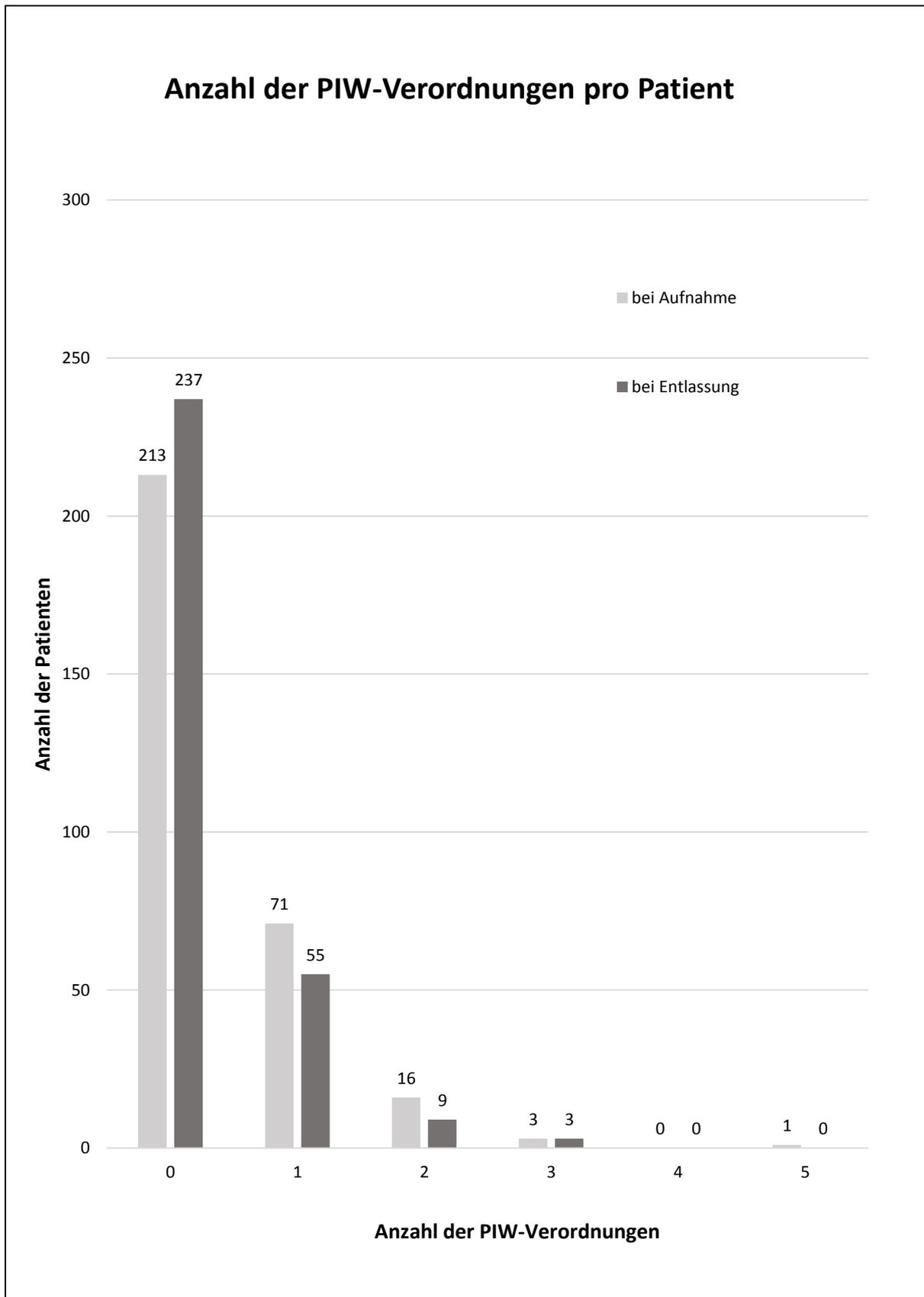


Abbildung 7: Häufigkeit der Anzahl an PIW-Verordnungen pro Patient

Dargestellt ist die Anzahl der Patienten, die zum Zeitpunkt der Aufnahme bzw. bei Entlassung, jeweils keine, ein, zwei, drei, vier oder fünf PIW erhielten.

Vorhandensein von Demenz (N Patienten)	Verordnungsprävalenz von PIW		p-Wert
	Vor Aufnahme	Bei Entlassung	
Alle Patienten (N=304)	91 (29,9%)	67 (22,0%)	0,026*
Demenzerkrankten Patienten (N= 157)	27 (17,2%)	17 (10,8%)	0,104
Nicht-demenzerkrankte Patienten (N=147)	64 (43,5%)	50 (34,0%)	0,094

Tabelle 10: Verordnungsprävalenz von PIW bei Aufnahme und bei Entlassung in Abhängigkeit von der Diagnose Demenz

Die in Klammern gesetzte Prozentzahl bezieht sich jeweils auf die Größe der links angegebenen Studienpopulationsgruppe (N). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen der PIW-Verordnungsprävalenz bei Aufnahme im Vergleich zur Entlassung wurden mit (*) gekennzeichnet.

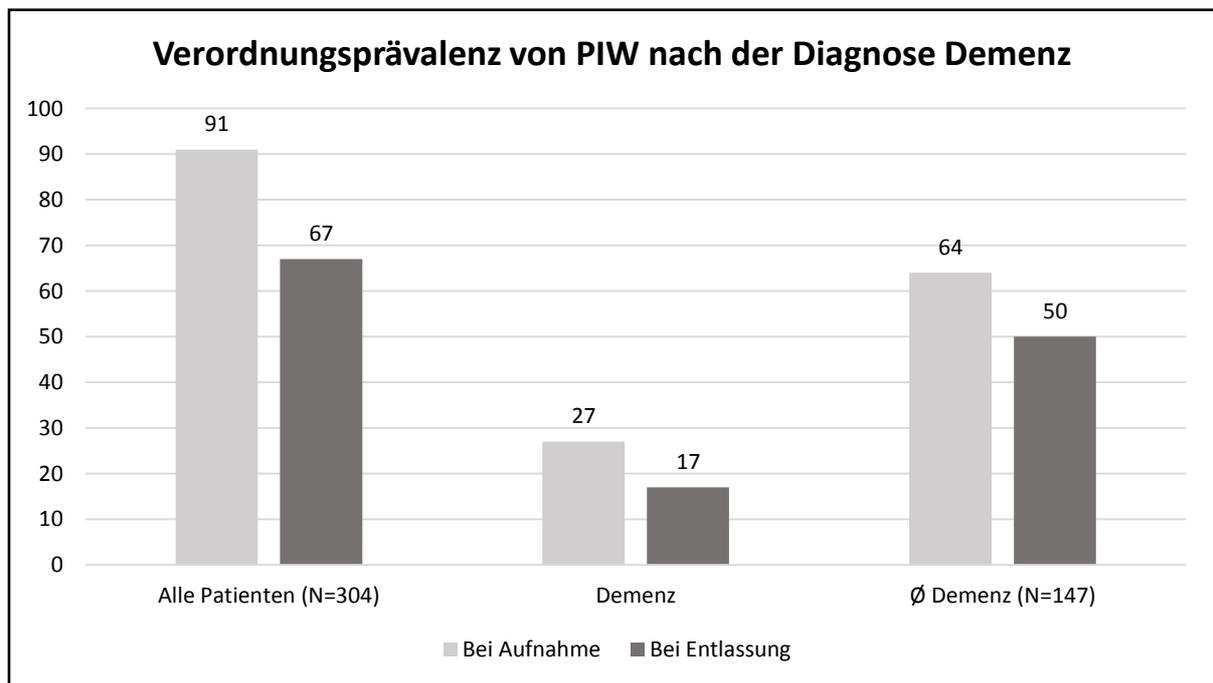


Abbildung 8: Verordnungsprävalenz von PIW bei Aufnahme und Entlassung nach der Diagnose Demenz

Diagnosegruppe (N Patienten)	Verordnungsprävalenz von PIW		p-Wert
	Vor Aufnahme	Bei Entlassung	
Affektive Störung (N = 131)	43 (32,8%)	34 (26,0%)	0,222
Schizophrenie (N = 35)	22 (62,9%)	22 (62,9%)	1,00
Organische Psychose (N = 24)	6 (25,0%)	4 (16,7%)	0,477
Somatoforme Störung (N = 26)	6 (23,1%)	4 (15,4%)	0,419
Substanzmissbrauch/-abhängigkeit (N = 52)	23 (44,2%)	13 (25,0%)	0,039*
Sonstige psychiatrische Diagnosen (N = 34)	13 (38,3%)	10 (29,4%)	0,442
Keine psychiatrischen Diagnosen (N = 9)	3 (33,3%)	2 (22,2%)	0,599

Tabelle 11: Verordnungsprävalenz von PIW in verschiedenen psychiatrischen Diagnosegruppen

Die in Klammern gesetzte Prozentzahl bezieht sich jeweils auf die Größe der links angegebenen Studienpopulationsgruppe (N). Dargestellt ist die PIW-Verordnungsprävalenz in den verschiedenen psychiatrischen Diagnosegruppen. Die mit (*) gekennzeichneten p-Werte sind statistisch signifikant.

Wirkstoffgruppe	Anteil an der Gesamtzahl aller verordneten PIW	
	Vor Aufnahme (N = 117)	Bei Entlassung (N = 82)
Schlaf- und Beruhigungsmittel	34 (29,1%)	14 (17,0%)
Antipsychotika	25 (21,4%)	34 (41,5%)
Antidepressiva	36 (30,8%)	21 (25,6%)
Antidementiva	1 (0,9%)	0
Nicht-Psychopharmaka	21 (17,9%)	13 (15,9%)

Tabelle 12: Anteil verschiedener Wirkstoffgruppen an der Gesamtzahl aller verordneten PIW vor Aufnahme und bei Entlassung

Die in Klammern gesetzte Prozentzahl bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der verordneten PIW (N) vor Aufnahme (1. Spalte) und bei Entlassung (2. Spalte).

	Verordnungen bei Aufnahme		Verordnungen bei Entlassung	
Wirkstoff	N	Dosierung in mg (MW ± SD)	N	Dosierung in mg (MW ± SD)
Schlaf- und Beruhigungsmittel				
Alle Sedativa	34	-	14	-
Zopiclon*	5	22,0 ± 18,2	4	7,5 ± 0
Zolpidem*	4	20,0 ± 17,3	2	10,0 ± 0
Lorazepam*	4	3,5 ± 0,9	1	3,0 ± 0
Diazepam	5	6,5 ± 3,6	1	2,0 ± 0
Bromazepam	5	6,5 ± 2,7	1	3,0 ± 0
Clorazepat	4	8,8 ± 2,2	5	12,0 ± 5,1
Alprazolam	2	1,4 ± 1,1	0	-
Flunitrazepam	1	0,5 ± 0	0	-
Clobazam	1	20,0 ± 0	0	-
Lormetazepam*	1	1,0 ± 0	0	-
Chlordiazepoxid	1	12,5 ± 0	0	-
Doxylamin	1	25,0 ± 0	0	-
Antipsychotika				
Alle Antipsychotika	25	-	34	-
Clozapin	5	270,0 ± 129,8	6	218,8 ± 103,5
Olanzapin*	8	19,4 ± 4,6	5	17,5 ± 6,3
Levomepromazin	2	50,0 ± 25,0	2	56,3 ± 6,3
Fluphenazin	1	2,5 ± 0	1	11,4 ± 0
Haloperidol*	9	10,2 ± 8,6	20	5,8 ± 3,2
Antidementiva				
Alle Antidementiva	1	-	0	-
Piracetam	1	800,0 ± 0	0	-

	Verordnungen bei Aufnahme		Verordnungen bei Entlassung	
Wirkstoff	N	Dosierung in mg (MW ± SD)	N	Dosierung in mg (MW ± SD)
Antidepressiva				
Alle Antidepressiva	36	-	21	-
Fluoxetin	2	30,0 ± 0	2	25,0 ± 5,0
Doxepin	18	48,9 ± 26,1	16	52,5 ± 19,1
Amitriptylin	9	56,3 ± 20,7	2	37,5 ± 12,5
Trimipramin	6	43,8 ± 20,1	1	50,0 ± 0
Imipramin	1	25,0 ± 0	0	-
Nicht-Psychopharmaka				
Alle Nicht-Psychopharmaka	21	-	13	-
Doxazosin	4	4,0 ± 2,4	4	3,0 ± 1
Digoxin-Derivate	5	-	4	-
Oxybutynin	2	7,5 ± 2,5	2	5,0 ± 0
Flecainid	2	150,0 ± 50,0	1	200,0 ± 0
Tolterodin	1	4,0 ± 0	1	4,0 ± 0
Piroxicam	1	10,0 ± 0	1	10,0 ± 0
Sotalol	1	160,0 ± 0	0	-
Solifenacin	2	5,0 ± 0	0	-
Nitrofurantoin	2	250,0 ± 150,0	0	-
Dimetinden	1	1,0 ± 0	0	-

Tabelle 13: Verordnungszahlen und mittlere Dosierung der verordneten PIW bei Aufnahme und bei Entlassung

Aufgelistet sind die PIW, die in der Aufnahme- bzw. der Entlassungsmedikation der Patienten enthalten waren. Bei den mit (*) gekennzeichneten Wirkstoffen handelt es sich um dosisabhängige PIW (PIM6). In dieser Auflistung wurden nur diejenigen Verordnungen berücksichtigt, die oberhalb der PIW-Schwelle lagen. Unter den vorkommenden Digoxin-Derivaten kamen Betaacetyldigoxin, Digoxin und Metildigoxin vor, deren Dosierung nicht unmittelbar vergleichbar ist, weshalb eine Bildung des Mittelwerts nicht sinnvoll war.

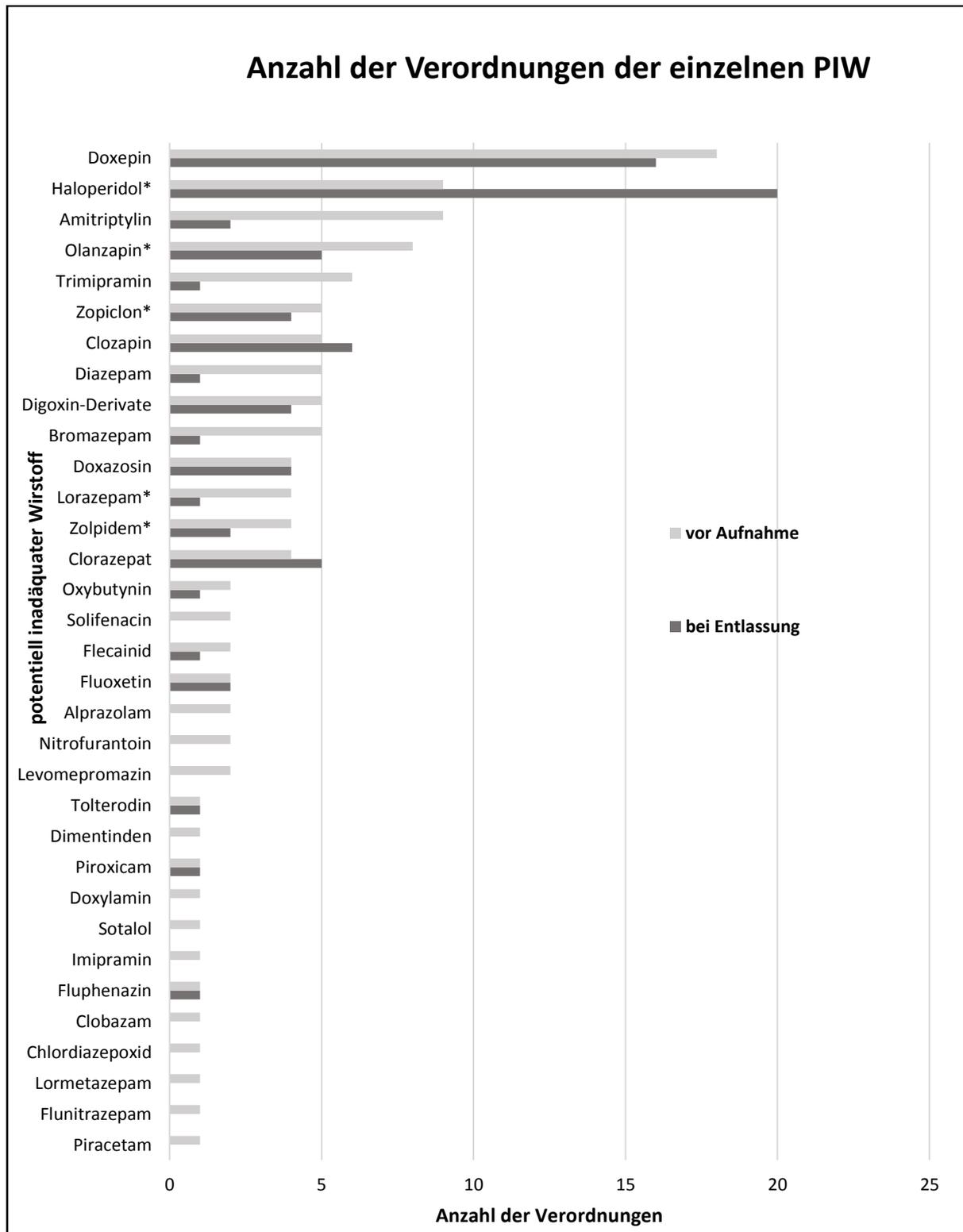


Abbildung 9: Anzahl der Verordnungen sämtlicher PIW zum Zeitpunkt der Aufnahme und bei Entlassung

Bei den mit (*) gekennzeichneten Wirkstoffen handelt es sich um PIM6. In dieser Aufführung wurden nur diejenigen Verordnungen berücksichtigt, die oberhalb der PIW-Schwelle lagen.

4.2.3. Verordnungsprävalenz von PIM6

Einige der in der PRISCUS-Liste aufgeführten Wirkstoffe gelten erst beim Überschreiten einer bestimmten Dosierung (PIM6) als potentiell inadäquat. **Tabelle 14** stellt dar, wie häufig diese Wirkstoffe in allen Dosierungen verordnet wurden und wie hoch die prozentualen Anteile dieser Verordnungen oberhalb der PIW-Schwelle an allen Verordnungen der jeweiligen Wirkstoffe sowohl vor Aufnahme als auch bei Entlassung waren.

Wirkstoff	PIM6 Dosierung	Verordnungen vor Aufnahme		Verordnungen bei Entlassung	
		N	Anteil als PIM6	N	Anteil als PIM6
Lorazepam	>2mg/d	24	4 (16,7%)	13	1 (7,7%)
Zopiclon	>3,75mg/d	6	5 (83,3%)	5	4 (80,0%)
Zolpidem	>5mg/d	5	4 (80,0%)	4	2 (50,0%)
Oxazepam	>60mg/d	2	0	7	0
Lormetazepam	>0,5mg/d	1	1	0	0
Gesamt (Sedativa)		37	13 (35,1%)	29	7 (24,1%)
Haloperidol	>2mg/d	18	9 (50,0%)	27	20 (75,1%)
Olanzapin	>10mg/d	22	8 (36,3%)	27	5 (18,5%)
Gesamt (Antipsychotika)		40	17 (42,5%)	54	25 (46,3%)
Gesamt (Sedativa und Antipsychotika)		77	30 (39,0%)	83	32 (38,6%)

Tabelle 14: Verordnungsprävalenz von PIM6

Aufgeführt sind alle dosisabhängigen PIW (PIM6), welche in der Medikation der Studienpopulation jeweils zum Aufnahmezeitpunkt bzw. bei Entlassung enthalten waren. N gibt die Anzahl der Verordnungen unabhängig von der Höhe der Dosis an. Darüber hinaus wurde der prozentuale Anteil der Verordnungen des jeweiligen Wirkstoffes mit Dosierung als PIM6 an der Gesamtzahl der Verordnungen des jeweiligen Wirkstoffes berechnet.

Beispielsweise war Haloperidol bei Aufnahme in der Medikation von insgesamt 18 Patienten enthalten. In der Hälfte dieser Verordnungen handelte es sich um PIM6 (Dosierung >2mg pro Tag). Bei Entlassung erhielten insgesamt 27 Patienten Haloperidol. Bei 75% der Patienten lag die Dosierung oberhalb der PIW-Schwelle. Der Anteil von Verordnungen von Haloperidol als PIM6 hatte also zwischen Aufnahme und Entlassung um ein Viertel zugenommen. Umgekehrt nahm der Anteil an Verordnungen von Olanzapin als PIM6 um ca. die Hälfte von 36,3% vor Aufnahme auf 18,5% bei Entlassung ab. Die Verordnungshäufigkeit beider Wirkstoffe ungeachtet deren Dosierung nahm zwischen Aufnahme und Entlassung zu. Hingegen sanken während des stationären Aufenthaltes nicht nur die Anzahl Verordnungen von Lorazepam um 46%, auch deren Anteil als PIM6 nahm um 75% ab (**Tabelle 14**).

4.2.4. Vergleich der prästationären Medikation mit der Medikation bei Entlassung

Die Anzahl der durchschnittlich verordneten Wirkstoffe pro Patienten nahm im Zeitraum zwischen der stationären Aufnahme bis zur Entlassung zu. Die durchschnittliche Anzahl verordneter Wirkstoffe betrug vor Aufnahme $6,7 \pm 3,7$ und erhöhte sich um 9% auf $7,3 \pm 3,4$ bei Entlassung. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Die leichten Schwankungen in den durchschnittlichen Verordnungszahlen zwischen den Geschlechtern waren ebenfalls statistisch nicht signifikant (**Abbildung 10**; Mittelwerte nicht abgebildet).

Demenzkranke Patienten erhielten verglichen mit nicht-demenzkranken Patienten sowohl vor Aufnahme als auch bei Entlassung weniger Wirkstoffe. Dieser Unterschied war bei Entlassung statistisch signifikant: Während zu diesem Zeitpunkt demenzkranke Patienten $6,9 \pm 3,1$ Wirkstoffe erhielten, bekamen nicht-demenzkranken Patienten im Vergleich mit $7,8 \pm 3,6$ Wirkstoffe einen Wirkstoff mehr (p-Wert = 0,020). Besonders große statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich sowohl zum Zeitpunkt der Aufnahme und bei Entlassung, zwischen den durchschnittlichen AC-Loads der Medikation demenzkranker und nicht-demenzkranker Patienten: Bei Demenzkranken lag der durchschnittliche AC-Load ihrer Medikation zum Zeitpunkt der Aufnahme um 30% niedriger als bei Nicht-Demenzkranken, deren Medikation mit einem durchschnittlichen AC-Load von $2,2 \pm 2,5$ belastet war. Bei Nicht-Demenzkranken lag die anticholinerge Belastung ihrer Medikation bei Aufnahme bei $3,4 \pm 2,9$ (p-Wert < 0,001). Dieser Unterschied wurde zur Entlassung hin größer. Zu diesem

Zeitpunkt hatte die Medikation demenzkranker Patienten einen um 51,5% niedrigeren durchschnittlichen AC-Load als die nicht-demenzkranker Personen (Tabelle 15).

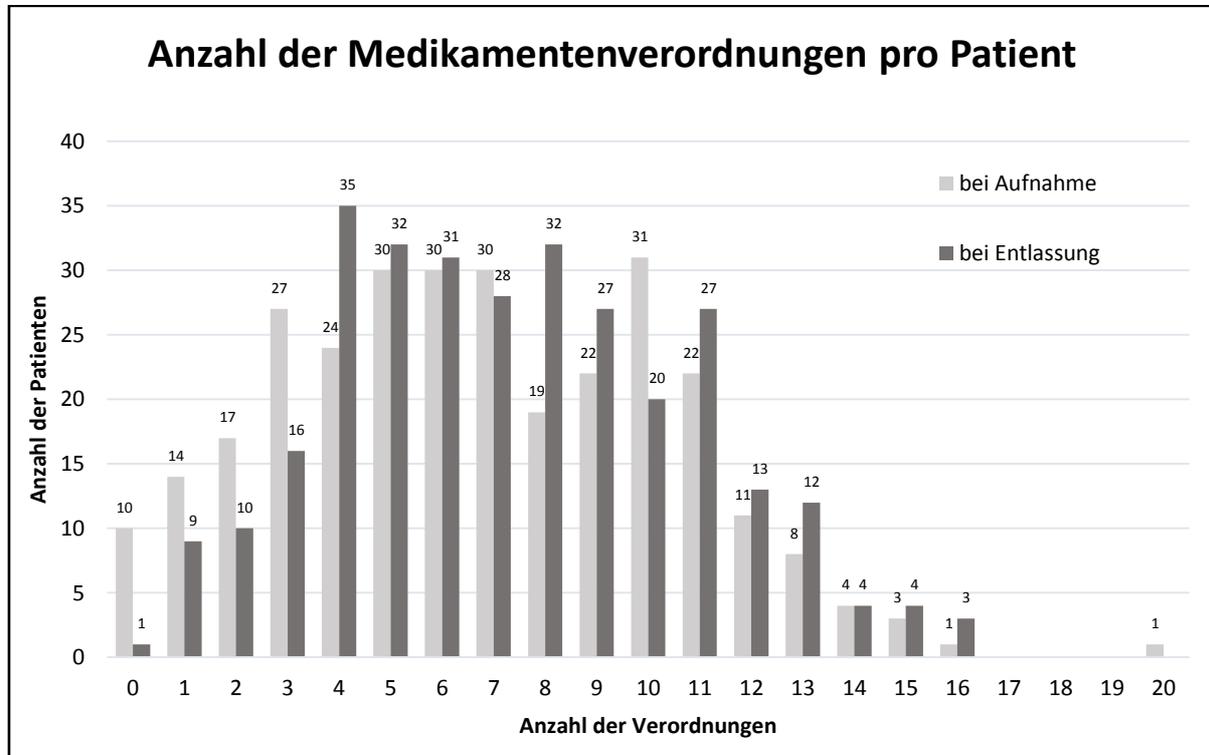


Abbildung 10: Anzahl der Medikamentenverordnungen pro Patienten vor Aufnahme und bei Entlassung

	Demenz (N = 157)	Ø Demenz (N = 147)	p-Wert
Bei Aufnahme			
N Wirkstoffe	6,4 ± 3,4	7,1 ± 3,9	0,096
AC-Load	2,2 ± 2,5	3,4 ± 2,9	< 0,001*
Bei Entlassung			
N Wirkstoffe	6,9 ± 3,1	7,8 ± 3,6	0,020*
AC-Load	1,6 ± 1,9	3,3 ± 2,6	< 0,001*

Tabelle 15: Vergleich der durchschnittlichen Anzahl an Wirkstoffen sowie des anticholinergen Loads der Medikation vor Aufnahme und bei Entlassung bei demenzkranken und nicht-demenzkranken Patienten

Dargestellt werden jeweils Mittelwerte ± Standardabweichung. Die mit (*) gekennzeichneten p-Werte zeigen statistisch signifikante Unterschiede zwischen demenzkranken und nicht-demenzkranken Patienten hinsichtlich der Anzahl der verordneten Wirkstoffe und des AC-Loads ihrer Medikation.

Bei den demenzkranken Patienten wurde zwischen Aufnahme und Entlassung der AC-Load ihrer Medikation um 27% von $2,2 \pm 2,5$ bei Aufnahme auf $1,6 \pm 1,9$ bei Entlassung statistisch signifikant reduziert (p-Wert = 0,017, p-Wert nicht tabellarisch abgebildet). Im Gegensatz dazu blieb die anticholinerge Belastung der Patienten ohne Demenzerkrankung während des stationären Aufenthaltes annähernd gleich. Der Vergleich der durchschnittlichen Zahl verordneter Wirkstoffe vom Zeitpunkt der Aufnahme mit der Zahl verordneter Wirkstoffe zum Zeitpunkt der Entlassung zeigte zwar numerische Unterschiede, die allerdings nicht statistisch signifikant waren (p-Werte nicht tabellarisch abgebildet). Auch zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen, weshalb eine Trennung nach Geschlecht nicht tabellarisch dargestellt wird.

4.2.5. Verordnungsprävalenz nach psychopharmakologischer Wirkstoffgruppe vor Aufnahme und bei Entlassung

Tabelle 16 stellt die Verordnungsprävalenz zum Zeitpunkt der Aufnahme und bei Entlassung verschiedener, vor allem psychopharmakologischer, Wirkstoffgruppen in Abhängigkeit von der Diagnose Demenz dar. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten bekam nicht-psychopharmakologische Wirkstoffe verordnet. Diese Zahl änderte sich zwischen Aufnahme (90,0% aller Patienten) und Entlassung (90,8% aller Patienten; Werte nicht tabellarisch abgebildet) kaum.

Der Anteil der Patienten, die bei Aufnahme bereits mindestens ein Antipsychotikum erhielten, lag insgesamt hoch (49,7%; Wert nicht abgebildet). Unter den Demenzkranken war er mit 58,0% (91 von 157 Patienten) jedoch sogar noch um 42% höher als bei den Nicht-Demenzkranken (60 von 147 Patienten, 40,8%, p-Wert = 0,003). Bis zur Entlassung nahm die Verordnungsprävalenz von Antipsychotika in beiden Gruppen um jeweils 23% zu, wobei weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Verordnungsprävalenzen demenz- und nicht-demenzkranken Patienten bestand. Bei Entlassung erhielten 80,9% der Demenzkranken (127 von 157 Patienten) fest angeordnete Antipsychotika. Dies waren 17% mehr als unter den nicht unter Demenz leidenden Patienten unter denen knapp 64% (94 von 147 Patienten) Antipsychotika erhielten (p-Wert = 0,001).

Antidepressiva aus der Gruppe der SSRI/SSNRI erhielten bei Aufnahme 17,2% (27 von 157 Patienten) der demenzkranken und doppelt so viele (34,7%; 51 von 147) der nicht-

demenzkranken Patienten (p-Wert = 0,005). Bis zur Entlassung nahm die Verordnungsprävalenz von SSRI/SSNRI in beiden Gruppen numerisch nicht statistisch signifikant zu (p-Werte nicht abgebildet).

Aus der Gruppe der nicht-SSRI/SSNRI-Antidepressiva, die hier als „andere Antidepressiva“ bezeichnet wird, erhielten ebenfalls ungefähr doppelt so viele nicht-demenzkranken Patienten (34,7% bei Aufnahme und 42,9% bei Entlassung) als demenzkranke Patienten (17,2% bei Aufnahme und 20,4% bei Entlassung) mindestens einen Wirkstoff. Der Unterschied in der Verordnungsprävalenz zwischen den Gruppen war zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant.

Die Verordnung eines Antidementivums stellte sowohl prästationär als auch bei Entlassung eher eine Ausnahme dar. Während vor Aufnahme insgesamt 17,2%, also 27 der 157 demenzkranken Patienten, ein Antidementivum erhielt, sank die Verordnungsprävalenz bis zur Entlassung um mehr als 50% auf 7,0% (11 von 157 Patienten). Diese Abnahme war statistisch signifikant (p-Wert = 0,006; Wert nicht tabellarisch abgebildet).

Wirkstoffgruppe	Bei Aufnahme			Bei Entlassung		
	Demenz (N =157)	Ø Demenz (N = 147)	p-Wert	Demenz (N =157)	Ø Demenz (N = 147)	p-Wert
Nicht-Psycho-pharmaka	143(91,1%)	130 (88,4%)	0,446	142 (90,4%)	134 (91,2%)	0,831
Antipsychotika	91 (58,0%)	60 (40,8%)	0,003*	127 (80,9%)	94 (63,9%)	0,001*
SSRI/SSNRI	27 (17,2%)	51 (34,7%)	0,005*	32 (20,4%)	63 (42,9%)	< 0,001*
Andere Antidepressiva	31 (19,7%)	59 (40,1%)	< 0,001*	22 (14,1%)	52 (35,4%)	< 0,001*
Antidementiva	27 (17,2%)	1 (0,7%)	< 0,001*	11 (7,0%)	1 (0,7%)	0,005*
Sedativa	23 (14,6%)	32 (21,8%)	0,107	13 (8,3%)	23 (15,6%)	0,047*
PIW	27 (17,2%)	64 (43,5%)	< 0,001*	17 (10,9%)	50 (34,0%)	< 0,001*

Tabelle 16: Verordnungsprävalenzen verschiedener Wirkstoffgruppen bei Aufnahme und bei Entlassung mit Unterscheidung zwischen demenzkranken und nicht-demenzkranken Patienten

Die angegebenen Prozentwerte beziehen sich jeweils auf den Anteil demenzkranker bzw. nicht-demenzkranker Patienten (N wird jeweils im Spaltentitel angegeben). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Verordnungsprävalenz bei demenzkranken versus nicht-demenzkranken Patienten wurden mit (*) gekennzeichnet.

Sedativa erhielten bei Aufnahme 14,6% der demenzkranken (23 von 157) und 21,8% der nicht-demenzkranken (32 von 147) Patienten. Dieser Unterschied war zu diesem Zeitpunkt nicht statistisch signifikant. Bis zur Entlassung sank die Verordnungsprävalenz sowohl bei den demenzkranken um 43% auf 8,3%, als auch bei den nicht-demenzkranken Patienten um 28% auf 15,6%. Während der Unterschied der Verordnungsprävalenz von Sedativa zwischen Demenzkranken und Patienten, die nicht unter Demenz litten, bei Entlassung statistisch signifikant war (p-Wert = 0,047), zeigte sich bei der Abnahme der Verordnungsprävalenzen von Sedativa zwischen Aufnahme und Entlassung keine statistische Signifikanz (p-Werte nicht tabellarisch abgebildet).

4.3. Risikofaktoren für das Verordnen von PIW

Eine wichtige Fragestellung war die Identifikation von Risikofaktoren für die Verordnung von PIW, also die Frage, welche Umstände die Verordnung von PIW begünstigen oder auch eventuell präventiv wirken. Darüber hinaus war es von Interesse, ob vor Aufnahme und während des Aufenthaltes dieselben Faktoren eine Rolle spielten.

4.3.1. Risikofaktoren für das Verordnen von PIW vor Aufnahme

Bei den univariaten binär logistischen Regressionsanalysen zeigten sich die Diagnosen Schizophrenie und Substanzmissbrauch/-abhängigkeit sowie die steigende Anzahl an verordneten Wirkstoffen als wesentliche Risikofaktoren für die Verordnung von mindestens einem PIW vor Aufnahme. Dahingegen bekamen Patienten mit der Diagnose einer Demenz mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit PIW verordnet (OR = 0,381, 95%-KI = 0,209 – 0,692, p-Wert = 0,002). Das Risiko für die Verordnung von PIW nahm zudem auch mit dem steigenden Alter der Patienten leicht ab, wobei dieser Faktor nur in der univariaten Analyse statistisch signifikant war. Geschlecht, Multimorbidität, die Unterkunft in einer Pflegeeinrichtung, das Vorliegen einer affektiven Störung, Morbus Parkinson, das Vorhandensein von mindestens einer neurologischen und/oder kardiovaskulären Erkrankung stellten hingegen keine statistisch signifikanten Risikofaktoren dar (**Tabelle 17**).

In der multivariaten binär logistischen Regressionsanalyse erwies sich die Variable Alter nicht als statistisch signifikanter Faktor. Die übrigen Faktoren zeigten sich weiterhin statistisch signifikant. Darunter stellte die Diagnose einer Schizophrenie das höchste Risiko für die

Verordnung von mindestens einem PIW dar (OR = 4,793, 95%-KI = 2,062 – 11,139, p-Wert < 0,001), gefolgt vom Vorliegen eines Substanzmissbrauch/-abhängigkeit (OR = 2,420, 95%-KI = 1,222 – 4,792, p-Wert = 0,011; **Tabelle 17**).

Risikofaktor für das Verordnen von PIW	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	OR	95%-KI	p-Wert	OR	95%-KI	p-Wert
Schizophrenie	4,905	2,344 – 10,263	< 0,001*	4,793	2,062 – 11,139	< 0,001*
Demenz	0,269	0,159 – 0,456	< 0,001*	0,381	0,209 – 0,692	0,002*
Substanzmissbrauch/-abhängigkeit	2,146	1,162 – 3,965	0,015*	2,420	1,222 – 4,792	0,011*
N Wirkstoffe	1,119	1,045 – 1,199	0,001*	1,142	1,059 – 1,232	0,001*
Alter	0,956	0,923 – 0,991	0,013*	0,996	0,954 – 1,041	0,870
Geschlecht (♂)	0,791	0,479 – 1,306	0,360	0,772	0,442 – 1,347	0,362
Pflegeheim (ja/nein)	0,936	0,559 – 1,568	0,801			
N Morbiditäten	1,054	0,961 – 1,156	0,267			
Affektive Störung	1,272	0,777 – 2,085	0,339			
M. Parkinson	1,327	0,608 – 2,896	0,478			
Diabetes mellitus	1,566	0,908 – 2,968	0,107			
≥ 1 kardiovaskuläre Begleiterkrankung	0,605	0,324 – 1,130	0,115			
≥1 neurologische Begleiterkrankung	1,082	0,634 – 1,847	0,771			

Tabelle 17: Risikofaktoren für die Verordnung von ≥ 1 PIW vor Aufnahme

Dargestellt werden die Ergebnisse der univariaten und multivariaten logistischen Regressionsanalysen. Die Variablen, die bereits in der univariaten Regressionsanalyse statistisch signifikant waren, wurden in die multivariate Analyse integriert. Zusätzlich wurde die Variable Geschlecht, obwohl sie in der univariaten Analyse nicht statistisch signifikant war, in der multivariaten Analyse berücksichtigt, um eine Vergleichbarkeit mit publizierten Studiendaten anderer Autoren zu ermöglichen. Faktoren, die sich als statistisch signifikant gezeigt haben, wurden mit (*) gekennzeichnet.

4.3.2. Risikofaktoren für das Verordnen von PIW bei Entlassung

Bei der Überprüfung einzelner Faktoren im Rahmen der univariaten logistischen Regressionsanalyse konnten fünf Variablen als statistisch signifikante Einflussgrößen identifiziert werden: Das Vorhandensein der Diagnosen Demenz und Schizophrenie, das Alter des Patienten, die Dauer des stationären Aufenthaltes und die Gesamtzahl der bei Entlassung verordneten Wirkstoffe (**Tabelle 18**). Die multivariate logistische Regressionsanalyse zeigte, dass vier dieser Variablen statistisch signifikante Risikofaktoren für die Verordnung von mindestens einem PIW waren. Lediglich die Aufenthaltsdauer verlor ihre statistische Signifikanz.

Je älter der Patient, desto geringer war die Wahrscheinlichkeit, dass dieser mindestens einen PIW verordnet bekam. Pro steigendes Lebensjahr zeigte sich eine 7,4%ige Senkung des Risikos mindestens einen PIW zu erhalten (OR = 0,926, 95%-KI = 0,880 – 0,974, p-Wert = 0,003). Das Risiko eines demenzerkrankten Patienten mindestens einen PIW zu erhalten zeigte sich im Vergleich zu nicht-demenzerkrankten Patienten signifikant niedriger (OR = 0,487, 95%-KI = 0,243 – 0,976, p-Wert = 0,042). Das Risiko, dass ein demenzkranker Patient einen oder mehrere PIW erhält ist halb so groß wie das Risiko eines nicht-demenzkranken Patienten mindestens einen PIW zu erhalten. Dahingegen erhielten Patienten mit einer Schizophrenie zum Zeitpunkt der Entlassung weitaus häufiger PIW als Patienten ohne diese Diagnose (OR = 6,111, 95%-KI = 2,532 – 14,748, p-Wert < 0,001). Auch die Gesamtzahl der verordneten Wirkstoffe stellt ein Risiko für das Erhalten von PIW dar: Pro verordneten Wirkstoff steigt das Risiko mindestens einen PIW zu erhalten um ca. 17% (OR = 1,169, 95%-KI = 1,065 – 1,284, p-Wert = 0,001; **Tabelle 18**).

Risikofaktor für das Verordnen von PIW	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	OR	95%-KI	p-Wert	OR	95%-KI	p-Wert
Schizophrenie	8,424	3,953 – 17,954	< 0,001*	6,111	2,532 – 14,748	< 0,001*
Demenz	0,236	0,128 – 0,433	< 0,001*	0,487	0,243 – 0,976	0,042*
N Wirkstoffe bei Entlassung	1,101	1,016 – 1,193	0,019*	1,169	1,065 – 1,284	0,001*
Alter	0,897	0,860– 0,937	< 0,001*	0,926	0,880 – 0,974	0,003*
Aufenthaltsdauer	1,023	1,002 – 1,045	0,033*	1,005	0,981 – 1,031	0,679
Geschlecht (♂)	0,661	0,654 – 1,952	0,661	1,161	0,617 – 2,183	0,643
Substanzmissbrauch/ -abhängigkeit	1,222	0,609 – 2,452	0,572			
Pflegeheim (ja/nein)	0,994	0,562 – 1,757	0,983			
N Morbiditäten	0,950	0,855 – 1,056	0,344			
Affektive Störung	1,487	0,863– 2,563	0,153			
M. Parkinson	0,654	0,241 – 1,776	0,478			
Diabetes mellitus	1,580	0,875 – 2,855	0,129			
≥ 1 kardiovaskuläre Begleiterkrankung	0,621	0,316 – 1,120	0,115			
≥1 neurologische Begleiterkrankung	0,623	0,330 – 1,177	0,145			

Tabelle 18: Risikofaktoren für die Verordnung von ≥ 1 PIW bei Entlassung

Dargestellt werden die Ergebnisse der univariaten und multivariaten logistischen Regressionsanalysen. Die Variablen, die bereits in der univariaten Regressionsanalyse statistisch signifikant waren, wurden in die multivariate Analyse integriert. Zusätzlich wurden die Variablen Geschlecht und Alter, obwohl sie in der univariaten Analyse nicht statistisch signifikant waren, in der multivariaten Analyse berücksichtigt, um eine Vergleichbarkeit mit publizierten Studiendaten anderer Autoren zu ermöglichen. Faktoren, die sich als statistisch signifikant gezeigt haben, wurden mit (*) gekennzeichnet.

4.4. Prästationär und stationär aufgetretene UAW

Es wurden insgesamt 468 UAW erfasst, hierunter sind 179 prästationär und 289 stationär aufgetreten (**Abbildung 11**). In **Abbildung 12** wird der jeweilige Anteil an UAW mit und ohne Beteiligung von PIW unter allen UAW-Fällen dargestellt.

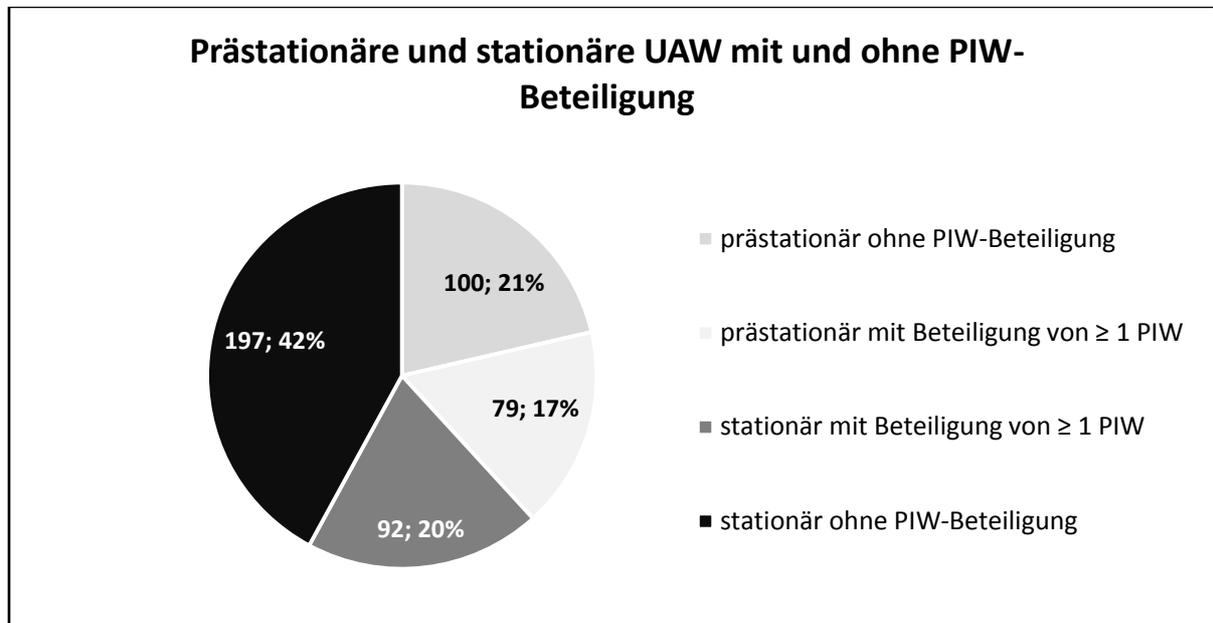


Abbildung 11: Prästationäre und stationäre UAW mit und ohne PIW-Beteiligung

Dargestellt sind sowohl die absoluten Zahlen als auch die Prozentsätze der prästationären und stationären UAW und der Anteil der UAW mit Beteiligung von ≥ 1 PIW. Die Gesamtzahl aller UAW beträgt 468.

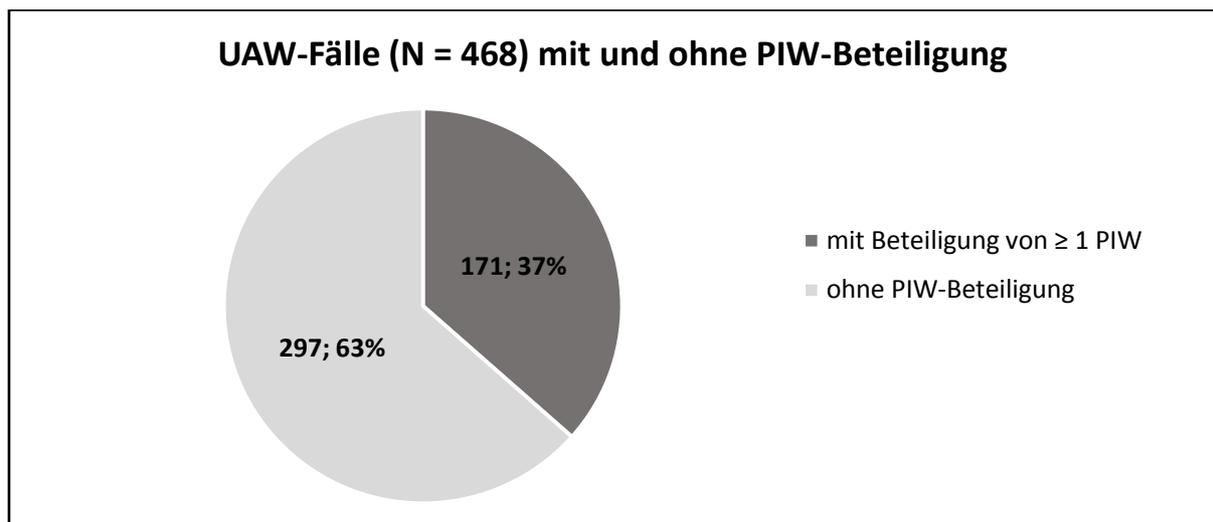


Abbildung 12: UAW-Fälle mit und ohne PIW-Beteiligung

Dargestellt werden alle 468 UAW-Fälle zum Zeitpunkt der Aufnahme und während des stationären Aufenthaltes in Unterscheidung zwischen Fällen mit und ohne Beteiligung von ≥ 1 PIW.

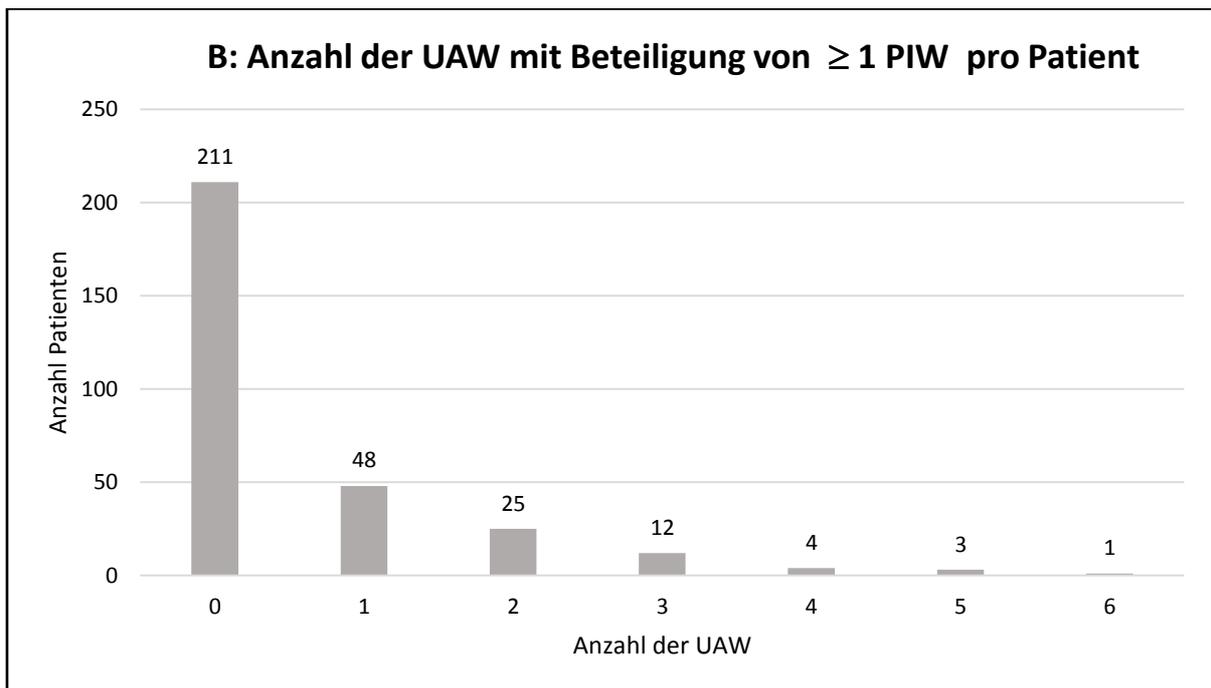
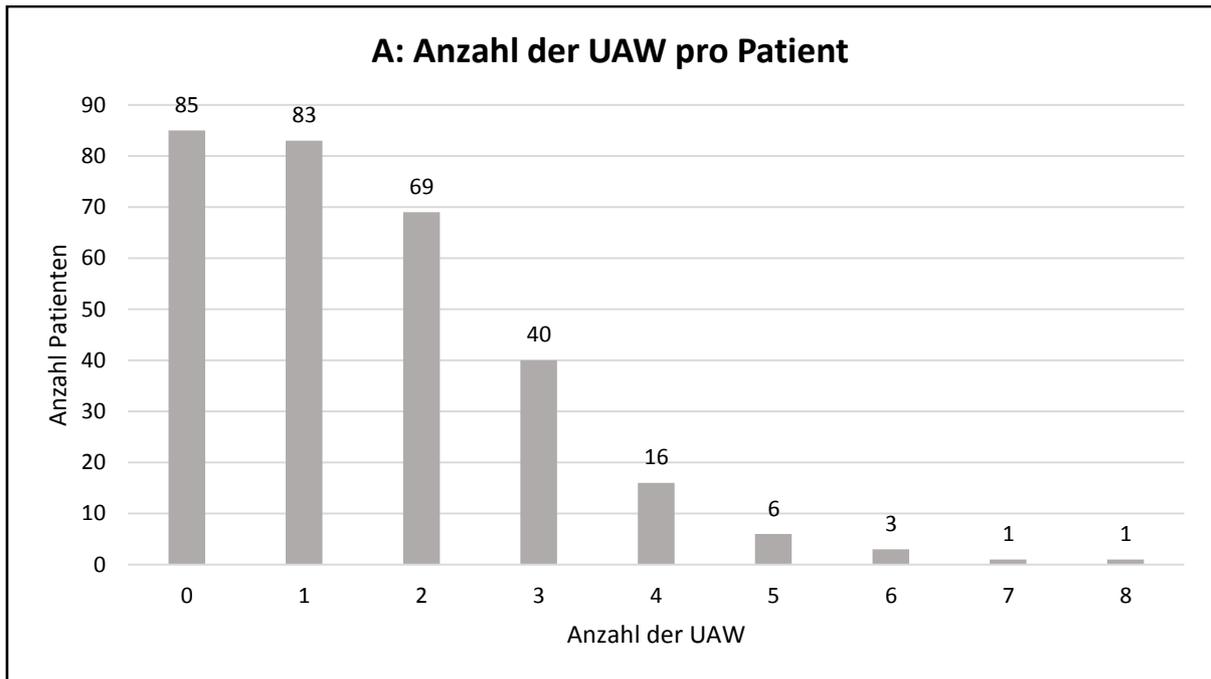


Abbildung 13: A: Anzahl der UAW pro Patient; B: Anzahl der UAW mit Beteiligung von ≥ 1 PIW pro Patient

4.4.1. Allgemeine Betrachtung der UAW nach Kategorien

Abbildung 14 und **Abbildung 15** zeigen die Verteilung der UAW-Fälle mit und ohne Beteiligung von PIW in neun UAW-Kategorien. Hierbei stellten psychiatrische Symptome mit insgesamt 138 Fällen (29,5% aller UAW-Fälle) die größte Gruppe der aufgetretenen UAW dar. In der Hälfte der Fälle (69 UAW-Fälle) waren PIW beteiligt. Somit stellten die psychiatrischen UAW nicht nur die insgesamt größte UAW-Kategorie dar, sondern gleichzeitig auch die häufigste UAW-Art mit PIW-Beteiligung.

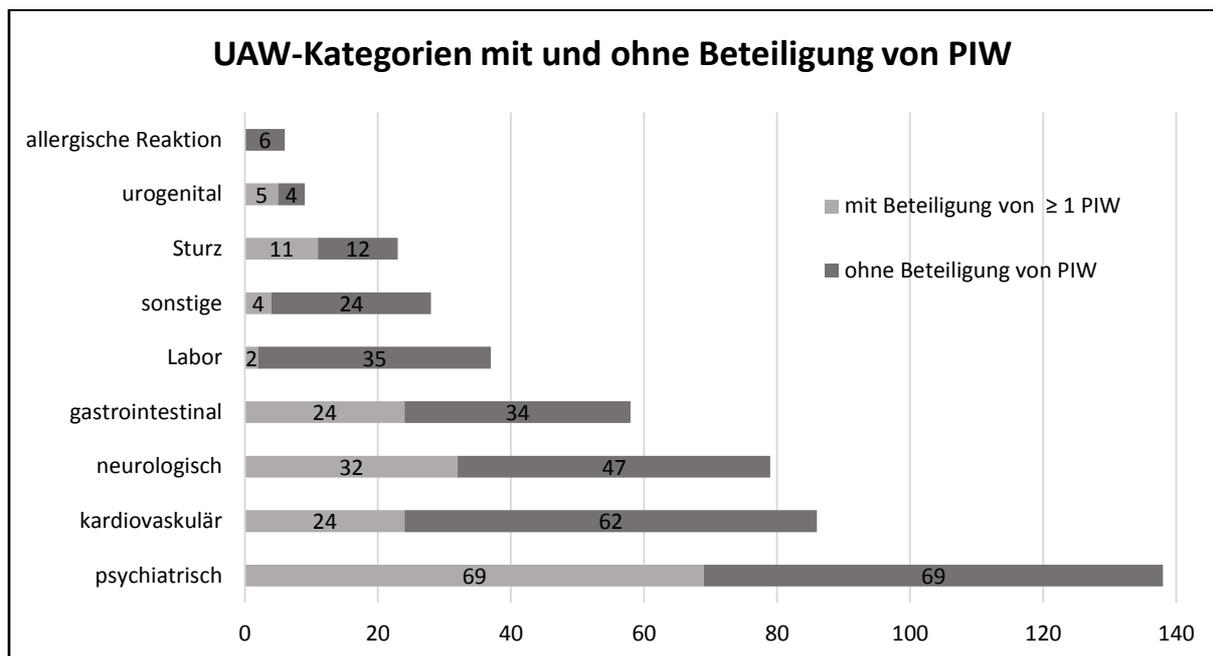
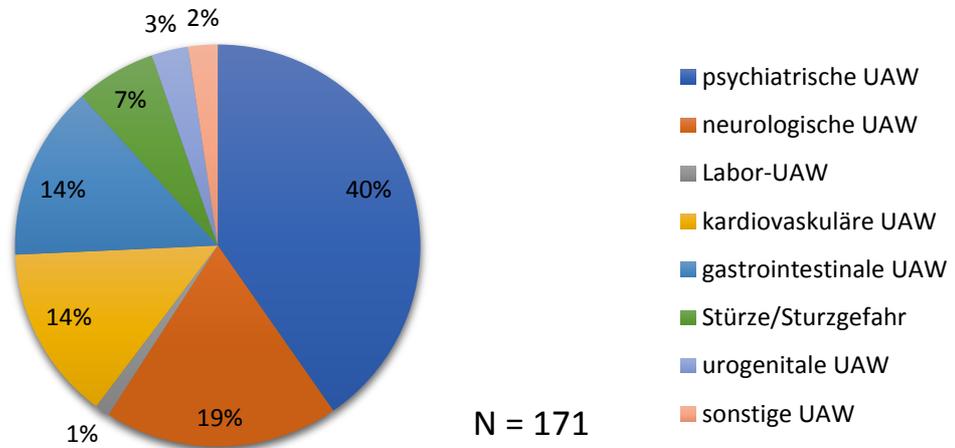


Abbildung 14: UAW-Organ-system-Kategorien mit und ohne Beteiligung von PIW

Dargestellt sind die prästationär aufgetretenen UAW unterteilt nach betroffenem Organsystem. Blau dargestellt sind diejenigen Fälle mit Beteiligung von mindestens einem PIW, grün die Fälle ohne PIW. Der komplette Balken entspricht der Gesamtzahl der UAW-Fälle im jeweiligen Organsystem. Insgesamt traten 468 UAW auf.

Am zweithäufigsten wurden kardiovaskuläre UAW beobachtet (86 Fälle, 18% aller UAW). Weniger als ein Drittel dieser UAW-Fälle (28%; 24 UAW-Fälle) fanden unter Beteiligung von PIW statt. Mit insgesamt 25 kardiovaskulären UAW mit PIW-Beteiligung stellt diese Gruppe die dritthäufigste UAW-Kategorie mit Beteiligung von PIW dar.

A: UAW-Kategorien mit Beteiligung von ≥ 1 PIW



B: UAW-Kategorien ohne PIW-Beteiligung

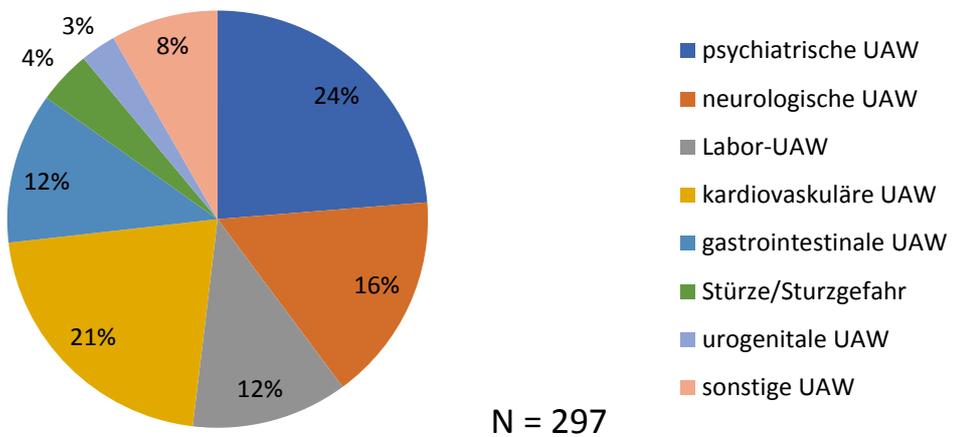


Abbildung 15A und B: UAW-Organ-system-Kategorien aufgeteilt nach Fällen mit und ohne Mitwirkung von PIW

Dargestellt sind die prozentualen Anteile der UAW-Fälle in den jeweiligen Organ-systemen an der Gesamtzahl der UAW mit (A) bzw. ohne (B) Beteiligung von PIW. Insgesamt traten 171 UAW mit Beteiligung von PIW und 297 UAW ohne Beteiligung von PIW auf.

Die Gruppe der neurologischen UAW bildet die drittgrößte Gruppe von UAW-Fällen (79 Fälle, 17% aller UAW). Hier lag der Anteil der Fälle mit PIW-Beteiligung mit 41% (47 von 79 UAW-Fällen) etwas höher als bei den kardiovaskulären UAW und entspricht der zweithäufigsten Symptomgruppe unter den UAW mit PIW.

In 58 UAW-Fälle (12% aller UAW-Fälle) erlitten die betroffenen Patienten gastrointestinale Symptome. Auch hier waren PIW in 41% der Fälle beteiligt und stellen zusammen mit den kardiovaskulären UAW die dritthäufigste Gruppe von UAW mit Beteiligung von PIW dar.

Veränderungen des Blutbildes und der Elektrolyte wurden in der Kategorie „Laborparameter“ zusammengefasst, die mit 37 Fällen (8% aller UAW-Fälle) die fünfthäufigste UAW-Gruppe war. Nur in zwei Fällen konnten PIW als beteiligte Wirkstoffe identifiziert werden. Abgesehen von den allergischen Reaktionen (6 Fälle), von denen keiner mit PIW assoziiert war, sind Laborveränderungen die seltenste UAW-Kategorie mit PIW-Beteiligung.

Es wurden insgesamt 23 Stürze (5% aller UAW), deren Ursache entweder nicht konkret gefunden wurde oder die multifaktoriell bedingt waren, bei denen aber ein Zusammenhang mit der Medikation für sicher oder wahrscheinlich gehalten wurde, beobachtet. Diese traten beinahe zur Hälfte (48%; 11 von 23 UAW-Fällen) unter Beteiligung von PIW auf. Somit sind Stürze die vierthäufigste UAW mit Beteiligung von PIW.

Weitere 13 UAW-Fälle (knapp 3% aller UAW) zeigten Symptome im Bereich des Urogenitaltrakts. Der Anteil von Fällen mit Beteiligung von PIW lag mit sechs Fällen bei fast 50%. Sie waren die fünfthäufigste UAW-Art, die unter PIW beobachtet wurde.

Zuletzt soll auf die Gruppe der „sonstigen UAW“ eingegangen werden. Hierzu zählten Blutungen (3 Fälle), Hypoglykämien (2 Fälle), Ödeme unklarer Genese (15 Fälle), Schwitzen (6 Fälle) und trockene Augen (2 Fälle), welche nicht in angemessene Weise in eines der anderen spezifischeren UAW-Gruppen eingebracht werden konnten.

4.4.2. Kausalitätsbewertung der UAW innerhalb der UAW-Kategorien

4.4.2.1. Gastrointestinale UAW

Die UAW „Obstipation“ war die mit Abstand am häufigsten aufgetretene UAW im Gastrointestinaltrakt. Auf das Symptom wird jedoch erst im Abschnitt 4.4.2.8 zusammen mit der ebenfalls anticholinerg bedingten Mundtrockenheit, sowie anderen peripheren anticholinergen Wirkungen genauer eingegangen.

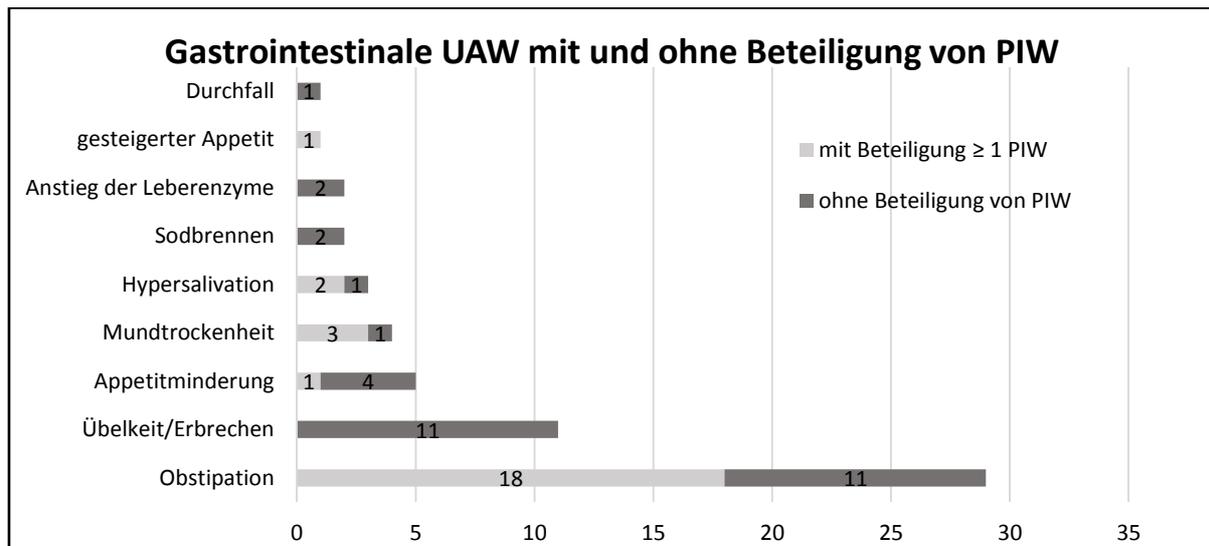


Abbildung 16: Gastrointestinale UAW mit und ohne Beteiligung von ≥ 1 PIW

UAW (Gesamtzahl der Fälle)	N Fälle mit PIW	Kausalitätsbewertung der beteiligten PIW (N mal beteiligt)		Kausalitätsbewertung der beteiligten nicht-PIW (N mal beteiligt)	
		Wahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Möglich
Appetitminderung (5)	1		Doxepin (1)	Citalopram (1)	Fentanyl (1)
Hypersalivation (3)	2	Clozapin (1) Haloperidol (1)	Haloperidol (1)	Aripiprazol (1)	Pipamperon (2) Olanzapin (1)
Gesteigerter Appetit (1)	1		Olanzapin (1)		

Tabelle 19: Gastrointestinale UAW-Fälle mit PIW-Beteiligung

Aufgeführt werden die UAW, die unter Beteiligung von PIW aufgetreten sind. Die Kausalität der Beteiligung von PIW und nicht-PIW am Auftreten der UAW wurde als wahrscheinlich oder möglich bewertet. In Klammern steht hinter jedem Wirkstoffnamen die Anzahl der Fälle, an dem derjenige Wirkstoff beteiligt war.

Eine vermehrte Speichelproduktion wurde v.a. unter der Behandlung mit Antipsychotika beobachtet und gilt insbesondere bei den beiden PIW Clozapin und Haloperidol als „häufige“ oder sogar „sehr häufige“ UAW (97). Bei gleichzeitiger Einnahme weiterer nicht-PIW Antipsychotika ist ein additiver Effekt denkbar. Hierzu gehörten Pipamperon, Olanzapin (Dosierung als PIM6) und Aripiprazol. Ein veränderter Appetit trat einmal in Zusammenhang mit der Verordnung von Doxepin auf. Gleichzeitig wurden Citalopram und Fentanyl verabreicht, die ebenfalls diese UAW begünstigen könnten. Zu einem vermehrten Appetit führte in einem Fall möglicherweise Olanzapin (Tabelle 19).

4.4.2.2. Neurologische UAW

Aufgrund der sehr hohen Ordnungsprävalenz von Antipsychotika von fast 50% zum Zeitpunkt der Aufnahme und 73% zum Zeitpunkt der Entlassung (vgl. Abschnitt 4.2.5.), war die Zahl der UAW-Fälle mit extrapyramidalen Symptomen (EPMS) erwartungsgemäß hoch (Abbildung 17). Vor allem Haloperidol in der PIM6-Dosierung von >2mg/d wurde in vielen Fällen als „wahrscheinlich“ beteiligter Wirkstoff eingestuft (Tabelle 20).

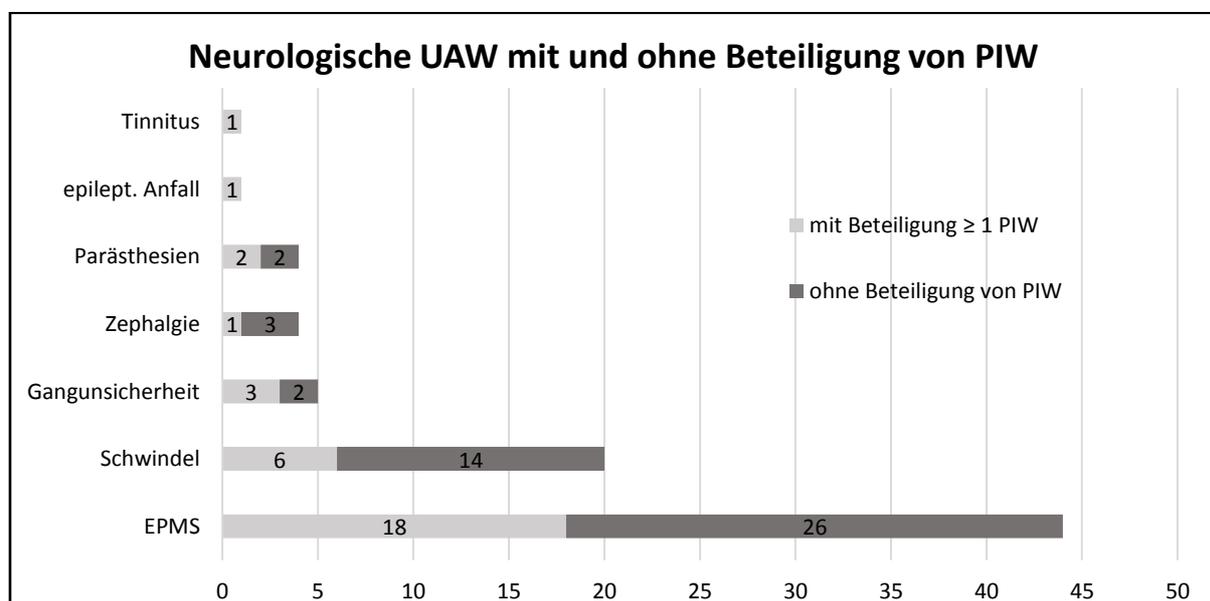


Abbildung 17: Neurologische UAW mit und ohne Beteiligung von ≥ 1 PIW

Bei der schwer in einen eindeutigen kausalen Zusammenhang mit den verordneten Wirkstoffen zu bringenden UAW „Schwindel“ wurden PIW in sechs Fällen als „möglicherweise“ beteiligt bewertet. Hierunter fielen in erster Linie einige Sedativa und die

Wirkstoffe Clozapin und Amitriptylin. Diverse weitere nicht-PIW wurden ebenfalls als mögliche Auslöser des Schwindels gewertet. Hierzu gehörten neben einigen ZNS-wirksamen Wirkstoffen (Mirtazapin, Duloxetin, Quetiapin, Melperon, Olanzapin, Biperiden, Gabapentin) auch Antihypertensiva. Diese können durch eine Senkung des Blutdruckes ebenfalls zu Schwindel führen. Ein mit Clozapin und Pipamperon behandelter Patient erlitt einen epileptischen Anfall (**Tabelle 20**).

UAW (Gesamtzahl der Fälle)	N Fälle mit PIW	Kausalitätsbewertung der beteiligten PIW (N mal beteiligt)		Kausalitätsbewertung der beteiligten nicht-PIW (N mal beteiligt)	
		Wahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Möglich
EPMS (44)	18	Olanzapin (4) Haloperidol (13) Fluphenazin (1) Levomepromazin (1)	Clozapin (3)	Pipamperon (4) Quetiapin (3) Melperon (1) Aripiprazol (2) Olanzapin (2)	Lithium (2) Lorazepam (1) Amitriptylin (1)
Schwindel (20)	6		Bromazepam (1) Diazepam (1) Chlordiazepoxid (2) Zopiclon (1) Zolpidem (1) Clozapin (1) Amitriptylin (2)		Mirtazapin (2) Duloxetin (1) Quetiapin (3) Olanzapin (1) Melperon (1) Biperiden (1) Gabapentin (1) Amlodipin (1) Bisoprolol (1) Enalapril (1) Propranolol (1) Tropiumchlorid (1)
Gangun- sicherheit (5)	3	Clorazepat (1) Lormetazepam (1) Doxylamin (1)	Clomipramin (1) Metildigoxin (1)		Torasemid (1) Enalapril (1) HCT (1) Melperon (1) Quetiapin (2) Bisoprolol (1)
Parästhesien (4)	2		Doxepin (2)		
Zephalgie (4)	1		Amitriptylin (1) Chlordiazepoxid (1)		
Epileptischer Anfall (1)	1		Clozapin (1)		Pipamperon (1)
Tinnitus (1)	1		Amitriptylin (1)		

Tabelle 20: Neurologische UAW-Fälle mit PIW-Beteiligung

Aufgeführt werden die UAW die unter Beteiligung von PIW aufgetreten sind. Die Kausalität der Beteiligung von PIW und nicht-PIW am Auftreten der UAW wurde als wahrscheinlich oder möglich bewertet. In Klammern steht hinter jedem Wirkstoffnamen die Anzahl der Fälle, an dem derjenige Wirkstoff beteiligt war.

4.4.2.3. Psychiatrische UAW

In knapp dreiviertel der 26 verzeichneten Fällen von Substanzmissbrauch/-abhängigkeit waren die zur Abhängigkeit führenden Wirkstoffe PIW. Unter den hierfür verantwortlichen Wirkstoffen fanden sich sechs verschiedene Benzodiazepine, zwei Z-Substanzen sowie Doxylamin (**Tabelle 21**).

Natürlich liegt die sedierende Wirkung der Sedativa nahe, dennoch wurde in 58 UAW-Fällen eine „übermäßige“ Müdigkeit/Sedierung beobachtet. Auch der Überhang, also die nach abendlicher Einnahme zur Schlafförderung am nächsten Morgen noch anhaltende Wirkung, wurde in diese UAW-Gruppe eingeordnet. Neben PIW aus der Gruppe der Sedativa waren auch trizyklische Antidepressiva und drei Antipsychotika möglicherweise an diesen UAW-Fällen beteiligt (**Tabelle 21**).

Bei acht Patienten lag der Verdacht eines durch Medikamente verursachten oder begünstigten Delirs vor. In erster Linie spielten hier zentral aktive Anticholinergika eine Rolle. Es lagen verschiedene Formen des Delirs vor: Ein hypoaktives Delir, ein anticholinerges Delir bei einem AC-Load der Medikation von 13, ein postoperatives Delir sowie auch „nicht näher bezeichnete“ Delirien. Fünf der Betroffenen bekamen mindestens einen PIW. Stark anticholinerg wirksame Medikamente wie Oxybutynin, Doxepin, Amitriptylin, Clozapin, Levomepromazin und Olanzapin, jeweils mit einer anticholinergen Belastung von 3 – 4 (entsprechend einer mittelstarken bis starken anticholinergen Wirkung, vgl. Abschnitt 8.2. im Anhang), wurden in allen fünf Delirien mit PIW-Beteiligung identifiziert. In einem Fall war eine Kombination von Diazepam mit Levomepromazin und Oxybutynin beteiligt, die aufgrund einer additiven Wirkung eine hohe anticholinerge Last von insgesamt 8 und damit ein besonders ausgeprägtes delirogenes Potential aufweist. In einem weiteren Fall führte eine Kombination von Haloperidol und Levomepromazin zu additiven zentralnervösen Effekten (**Tabelle 21**). Sechs der insgesamt aufgetretenen Delirien wurden als „schwere UAW“ gewertet, darunter waren vier durch PIW mitbedingt (nicht abgebildet).

Bei 24 Patienten wurde eine Verschlechterung der Kognition oder eine zunehmende Verwirrung, welche nicht als eine (progrediente) dementielle Entwicklung einzuschätzen war, im Zusammenhang mit ihrer Medikation festgestellt. In 14 dieser Fälle war mindestens ein PIW beteiligt. Hieran waren in erster Linie stark zentral anticholinerg wirksame Wirkstoffe, wie die trizyklischen Antidepressiva und Solifenacin (vgl. Abschnitt 1.4.3.2.) aber

auch Benzodiazepine beteiligt. Das antiarrhythmisch wirksame Flecainid, in der PRISCUS-Liste auf Grund der möglichen schlechten ZNS-Verträglichkeit aufgeführt, war einmal beteiligt (22). Weitere nicht-PIW, die zur Verschlechterung der Kognition beitrugen, waren andere anticholinerge Wirkstoffe wie Chlorprothixen und Opipramol, SSRIs (u.a. Duloxetin, Citalopram), Antipsychotika (u.a. Melperon, Pipamperon, Quetiapin, Risperidon) sowie Opiate (u.a. Fentanyl, Morphin) und auch blutdrucksenkende Medikamente (u.a. Metoprolol, Furosemid; **Tabelle 21**).

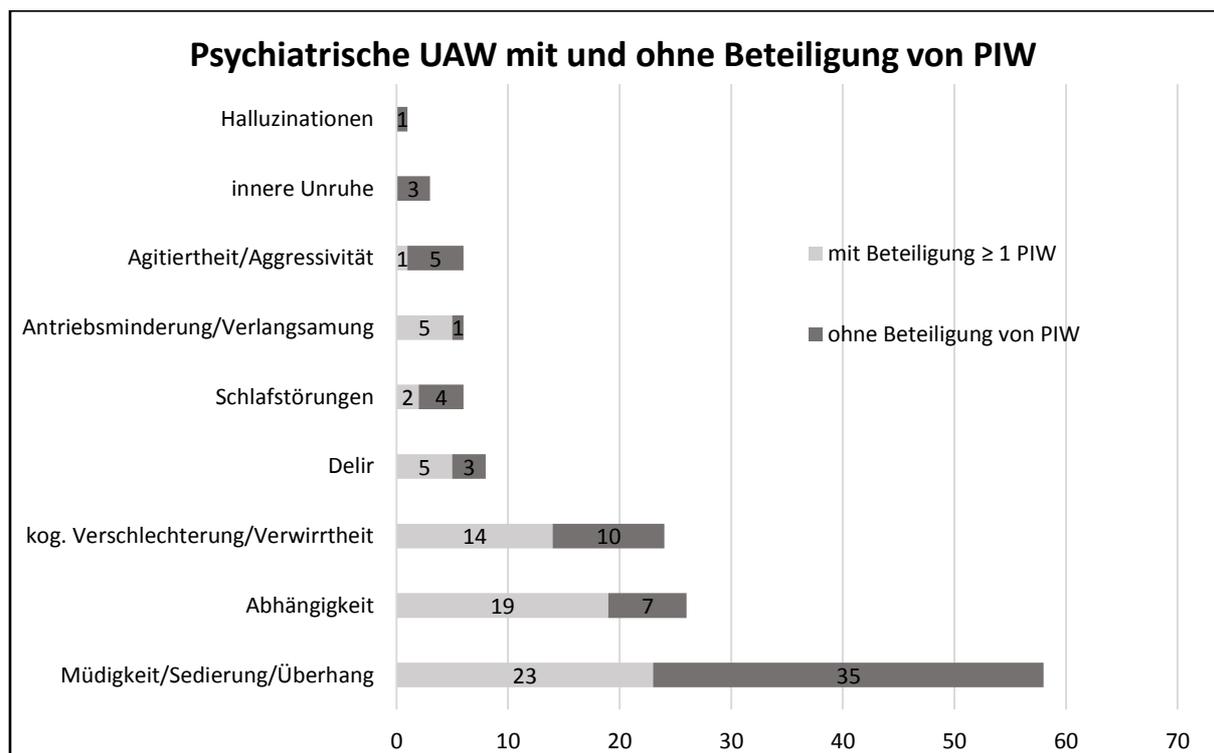


Abbildung 18: Psychiatrische UAW mit und ohne Beteiligung von ≥ 1 PIW

Fluoxetin, das einzige SSRI, das in der PRISCUS-Liste als PIW aufgeführt wird, sowie Haloperidol wurden in zwei Fällen bei Patienten mit Schlafstörungen verabreicht, und haben möglicherweise zur Entstehung oder Begünstigung dieser Symptomatik geführt. Gleichzeitig wurden Aripiprazol und Venlafaxin verabreicht, die gemeinsam mit den PIW, ebenfalls die beobachteten Schlafstörungen begünstigt haben könnten. Ein Patient fiel bereits im Pflegeheim als besonders unruhig und aggressiv auf. Dieser erhielt Piracetam, welches dieses Verhalten möglicherweise begünstigt hatte (**Tabelle 21**).

UAW (Gesamtzahl der Fälle)	N Fälle mit PIW	Kausalitätsbewertung der beteiligten PIW (N mal beteiligt)			Kausalitätsbewertung der beteiligten nicht-PIW (N mal beteiligt)	
		Sicher	Wahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Möglich
Müdigkeit/ Sedierung/ Überhang (58)	23		Dimetinden (1) Haloperidol (5) Trimipramin (1) Clorazepat (2) Clozapin (1) Lorazepam (1) Levomopromazin (2) Zopiclon (2) Zolpidem (2) Doxepin (2)	Doxepin (1) Haloperidol (1)	Pipamperon (6) Risperidon (2) Quetiapin (2) Benperidol (2) Chlorprothixen (1) Melperon (1) Mirtazapin (3) Lorazepam (5) Midazolam (1) Tilidin (1)	Risperidon (5) Melperon (2) Quetiapin (3) Haloperidol (2) Promethazin (2) Olanzapin (1) Mirtazapin (1) Lithium (1) Tilidin (1) Valproinsäure (1) Gabapentin (1) Amlodipin (2) Ramipril (1) Xipamid (1) Candesartan (1) Bisoprolol (2)
Abhängigkeit (26)	19	Bromazepam (2) Lormetazepam (1) Alprazolam (1) Diazepam (1) Lorazepam (3) Flunitrazepam (1) Zopiclon (7) Zolpidem (3) Clorazepat (1) Doxylamin (1)				
Kog. Verschlechterung/ Verwirrtheit (24)	14			Amitriptylin (2) Trimipramin (1) Doxepin (8) Clozapin (1) Olanzapin (1) Lorazepam (1) Bromazepam (1) Flunitrazepam (1) Solifenacin (1) Flecainid (1)		Carbamazepin (1) Valproinsäure(1) Lorazepam (3) Pipamperon (1) Quetiapin (4) Melperon (1) Duloxetin (2) Escitalopram (1) Fentanyl (1) Morphin (1) Triamteren (1) Digitoxin (1) Furosemid (1) Ranitidin (1) Levofloxacin (1) Tiotropiumbromid (1)

UAW (Gesamtzahl der Fälle)	N Fälle mit PIW	Kausalitätsbewertung der beteiligten PIW (N mal beteiligt)			Kausalitätsbewertung der beteiligten nicht-PIW (N mal beteiligt)	
		Sicher	Wahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Möglich
Delir (8)	5		Oxybutynin (1) Doxepin (1) Olanzapin (1) Clozapin (1) Amitriptylin (1)	Doxepin (1) Levomepromazin (1) Diazepam (1) Zolpidem (1)	Lithium (1)	Quetiapin (1) Citalopram (1) Carbamazepin (1) Valproinsäure (1) Gabapentin (1) Memantin (1) Trimamteren (1) Captopril (1) Metoprolol (1) Metformin (1)
Antriebsminderung/ Verlangsamung (6)	5		Trimipramin (2) Alprazolam (1)	Trimipramin (1) Imipramin (1) Olanzapin (1)		Quetiapin (1) Melperon (1) Bisoprolol (1) Amlodipin (2) Telmisartan (1) Glimepirid (1) Metformin (1)
Schlafstörungen (6)	2			Fluoxetin (1) Haloperidol (2)		Venlafaxin (1) Aripiprazol (1)
Agitiertheit/ Aggressivität (6)	1			Piracetam (1)		

Tabelle 21: Psychiatrische UAW-Fälle mit PIW-Beteiligung

Aufgeführt werden die UAW die unter Beteiligung von PIW aufgetreten sind. Die Kausalität der Beteiligung von PIW und nicht-PIW am Auftreten der UAW wurde als wahrscheinlich oder möglich bewertet. In Klammern steht hinter jedem Wirkstoffnamen die Anzahl der Fälle, an dem derjenige Wirkstoff beteiligt war.

4.4.2.4. Kardiovaskuläre UAW

Die kardiovaskulären UAW stellten zwar insgesamt mit 86 UAW-Fällen etwa ein Fünftel der beobachteten UAW dar, der Anteil an Fällen mit PIW-Beteiligung lag mit 28% (entsprechend 24 der 86 UAW-Fälle) aber deutlich unter dem Durchschnitt (vgl. **Abbildung 12**). Am häufigsten waren PIW an Fällen mit Hypotonien beteiligt. Doxazosin und nicht-retardiertes Nifedipin, beides antihypertensiv wirksame Medikamente, die in der PRISCUS-Liste u.a. wegen ihres erhöhten Potenzials Hypotonien auszulösen aufgeführt werden (22), führten in drei Fällen zu starken Blutdruckabfällen. Die Wirkung von Doxazosin wurde dabei durch die gleichzeitige Einnahme von weiteren Antihypertensiva (Amlodipin, Bisoprolol, Torasemid,

Lercanidipin) und Wechselwirkungen mit den Antidepressiva Duloxetin und Trimipramin, dem Antipsychotikum Quetiapin sowie Fentanyl verstärkt.

Während Antipsychotika bereits per se blutdrucksenkend wirken, löste eine Kombination dieser Wirkstoffe mit weiteren kardiovaskulär wirksamen Medikamenten die meisten beobachteten Hypotonien aus. Dies ist auch für die PIW Olanzapin, Clozapin, Haloperidol, Fluphenazin und Levomepromazin der Fall. So führte zum Beispiel die Kombination von Haloperidol als Bedarfsmedikation bei einem mit Torasemid behandelten Patienten zu einem unmittelbaren Abfall des Blutdruckes. In weiteren sechs UAW-Fällen wurde die Wirkung von Trimipramin und Doxepin als kausal möglich erachtet (**Tabelle 22**).

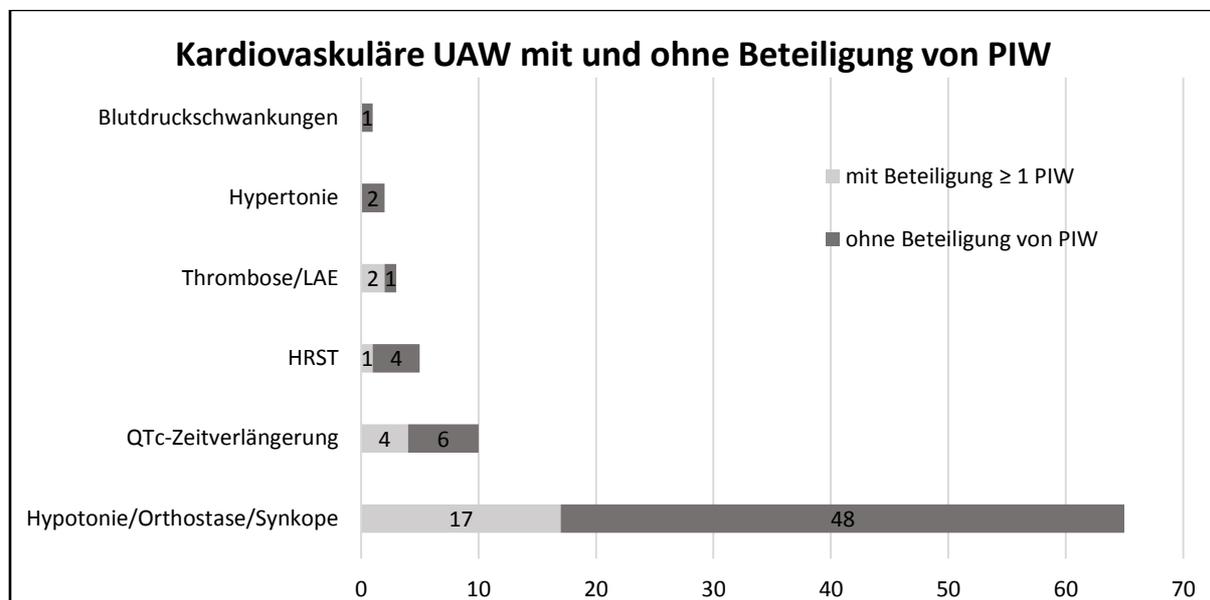


Abbildung 19: Kardiovaskuläre UAW mit und ohne Beteiligung von ≥ 1 PIW

QTc-Zeitverlängerungen und das hierdurch begünstigte Auftreten von Torsade de Pointes Tachyarrhythmien sind eine gefürchtete UAW vieler Psychopharmaka. Pathologisch verlängerte QTc-Intervalle, die im Zusammenhang zur Medikation stehen könnten, wurden zehnmal in dem Patientenkollektiv beobachtet. Daran waren ebenfalls möglicherweise die Psychopharmaka Amitriptylin, Doxepin, Mirtazapin, Melperon, Pipamperon, Citalopram und Quetiapin beteiligt, sowie das Antihypertensivum Losartan, beteiligt. Zwei Patienten erlitten ein thromboembolisches Ereignis, welches möglicherweise durch die Einnahme der PIW Doxazosin und Clozapin begünstigt wurde (**Tabelle 22**).

UAW (Gesamtzahl der Fälle)	N Fälle mit PIW	Kausalitätsbewertung der beteiligten PIW (N mal beteiligt)		Kausalitätsbewertung der beteiligten nicht-PIW (N mal beteiligt)	
		Wahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Möglich
Hypotonie/Orthostase/ Synkope (65)	17	Doxepin (1) Doxazosin (2) Olanzapin (1) Haloperidol (1) Nicht-retardiertes Nifedipin (1) Clorazepat (1)	Doxepin (4) Trimipramin (1) Olanzapin (2) Clozapin (2) Haloperidol (4) Fluphenazin (1) Levomopromazin (1)	Pipamperon (2) Risperidon (1) Quetiapin (1) Bisoprolol (3) Metoprolol (1) Ramipril (3) Losartan (2) Candesartan (1) Irbesartan (1) Lercanidipin (1) Amlodipin (2) Torasemid (3) HCT (2)	Bupropion (1) Citalopram (1) Venlafaxin (1) Duloxetin (1) Quetiapin (2) Pipamperon (2) Risperidon (1) Apo- morphin (1) Levodopa (1) Carbidopa (1) Benserazid (1) Midazolam (1) Fentanyl (1)
QTc-Zeitverlängerung (10)	4		Amitriptylin (2) Doxepin (2)		Citalopram (1) Mirtazapin (1) Quetiapin (1) Melperon (1) Pipamperon (1) Losartan (1)
Thrombose/LAE (3)	2		Haloperidol (1) Clozapin (1) Doxazosin (1)		Risperidon (1) Aripiprazol (1) Bisoprolol (1) Enalapril (1) Furosemid (1) Pipamperon (1)

Tabelle 22: Kardiovaskuläre UAW-Fälle mit PIW-Beteiligung

Aufgeführt werden die UAW die unter Beteiligung von PIW aufgetreten sind. Die Kausalität der Beteiligung von PIW und nicht-PIW am Auftreten der UAW wurde als wahrscheinlich oder möglich bewertet. In Klammern steht hinter jedem Wirkstoffnamen die Anzahl der Fälle, an dem derjenige Wirkstoff beteiligt war.

4.4.2.5. Stürze als UAW und UAW, die zu einem Sturz führten

Iatrogene Stürze als Folge der verabreichten Medikation stellen eine Besonderheit unter den UAW dar. Die dazu beitragenden Wirkstoffe lösen UAW aus, die einen Sturz bedingen oder begünstigen. Der zum Sturz führende Mechanismus kann dabei unterschiedlicher Genese sein: Muskelrelaxation, Schwindel, Gangunsicherheit, Hypotonie, verschwommenes Sehen, u.a. (vgl. Abschnitt 1.4.3.1.). Um diese UAW umfassend zu bewerten, werden über die UAW „Sturz“ (womit Stürze multifaktorieller oder unklarer Genese zusammengefasst werden) hinaus auch die Fälle von „Hypotonie/Orthostase/Synkope“, „Schwindel“, „Müdigkeit/Sedierung“ und „Gangunsicherheit“, die zu einem Sturz führten, betrachtet. Fasst man alle Sturz-UAW jeglicher Genese zusammen, so traten medikamentenassoziierte Stürze insgesamt 48 Mal auf. In 44% (21 von 48) der Fälle waren PIW beteiligt (**Abbildung 20**).

Bemerkenswert ist, dass obwohl PIW in nur 17 der 65 (26%) Hypotonie-UAW beteiligt waren (**Abbildung 19**), sieben der Patienten mit PIW-bedingter Hypotonie tatsächlich stürzten. Hierzu führten wahrscheinlich/möglicherweise Doxazosin, Doxepin, Olanzapin, Haloperidol, Trimipramin und Clozapin (**Tabelle 23**). Somit führten die PIW-bedingten Hypotonien in 41% (7 von 17) der Fälle zu Stürzen (**Abbildung 21**).

Dahingegen stürzten in den übrigen 48 Hypotonie-UAW ohne Beteiligung von PIW nur neun der Patienten (entsprechend 19% der nicht-PIW-bedingte Hypotonien) (**Abbildung 21**). Das bedeutet, dass eine Hypotonie mit PIW-Beteiligung mit einem zweifach erhöhten relativen Risiko ($RR = 2,1$) für einen Sturz einhergeht (nicht abgebildet).

Unter den Stürzen unklarer oder multifaktorieller Genese war der Anteil an UAW-Fällen mit PIW-Beteiligung hoch: In 11 von 23 (48%) dieser Stürze konnten PIW in Kausalzusammenhang mit dem Ereignis gebracht werden. Hierbei spielten nicht zuletzt verschiedene Wirkstoffe aus der Gruppe der Benzodiazepine und Sedativa eine Rolle. Haloperidol wurde in einem Fall mit Diazepam als Bedarfsmedikation kombiniert. Dies wurde mehrfach wiederholt – bei jedem Mal stürzte der Patient. Ein ähnlicher Fall ereignete sich unter der Gabe von Doxepin, Alprazolam und Fentanyl (**Tabelle 23**).

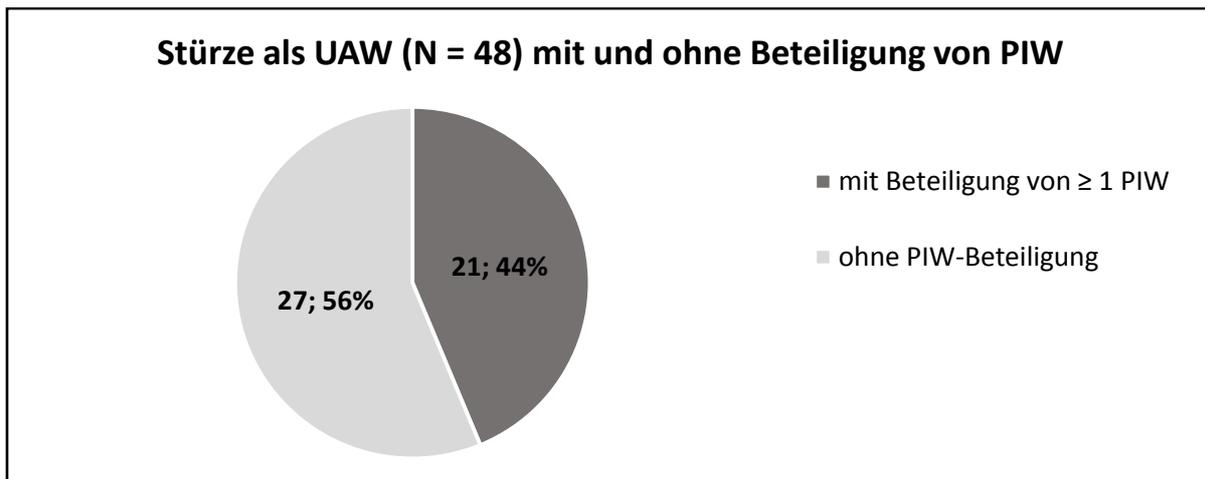


Abbildung 20: Stürze als UAW mit und ohne Beteiligung von ≥ 1 PIW

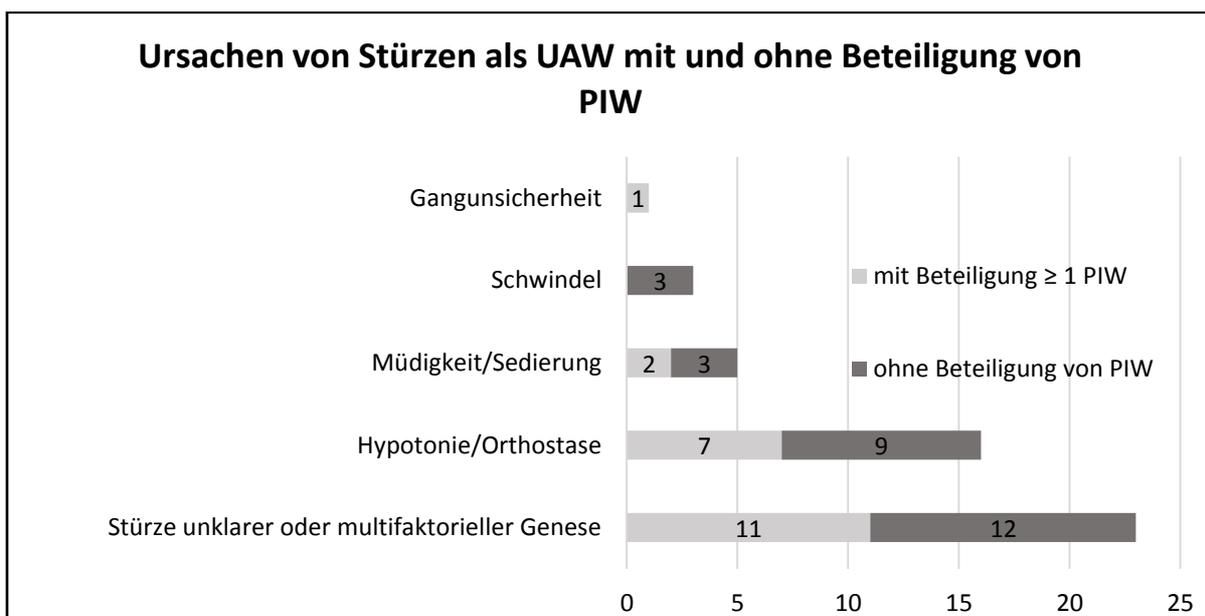


Abbildung 21: Stürze als UAW und UAW mit Sturzgefährdung mit und ohne Beteiligung von ≥ 1 PIW

UAW (Gesamtzahl aller Fälle)	N Fälle mit PIW	Kausalitätsbewertung der beteiligten PIW (N mal beteiligt)		Kausalitätsbewertung der beteiligten nicht-PIW (N mal beteiligt)	
		Wahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Möglich
Unbekannt/ Multifaktoriell (23)	11	Haloperidol (1) Diazepam (1) Clorazepat (1)	Haloperidol (3) Diazepam (2) Bromazepam (1) Alprazolam (1) Acetyldigoxin (1) Doxepin (1)		Mirtazapin (2) Melperon (2) Risperidon (1) Olanzapin (2) Pipamperon (3) Lorazepam (1) Fentanyl (1) Xipamid (1) Cetirizin (1) Furosemid (1) Torasemid (1) Metoprolol (1) Olmesartan (1)
Hypotonie/ Orthostase (6)	7	Doxazosin (2) Doxepin (1) Olanzapin (1) Haloperidol (1)	Doxepin (1) Trimipramin (1) Clozapin (1) Haloperidol (1)	Pipamperon (2) Lercanidipin (1) Amlodipin (2) Bisoprolol (2) Losartan (1) Candesartan (1) Irbesartan (1) Triamteren (1) HCT (1) Torasemid (2)	Duloxetin (1) Venlafaxin (1) Citalopram (2) Pipamperon (2) Quetiapin (1) Fentanyl (1)
Müdigkeit/ Sedierung (5)	2	Zolpidem (2)		Mirtazapin (1) Quetiapin (1) Pipamperon (1)	Gabapentin (1)
Gangunsicherheit (1)	1	Clorazepat (1)	Clomipramin (1)		Quetiapin (1)

Tabelle 23: Stürze als UAW mit PIW-Beteiligung

Aufgeführt werden die UAW die unter Beteiligung von PIW aufgetreten sind. Die Kausalität der Beteiligung von PIW und nicht-PIW am Auftreten der UAW wurde als wahrscheinlich oder möglich bewertet. In Klammern steht hinter jedem Wirkstoffnamen die Anzahl der Fälle, an dem derjenige Wirkstoff beteiligt war. In dieser UAW-Kategorie werden einige bereits erwähnten UAW nochmals aufgegriffen, wenn sie zu einem Sturz geführt haben. Stürzte ein Patient mit hypotonen Blutdruckwerten, wurde dieser in der UAW-Gruppe „Hypotonie“ erfasst, da diese als Ursache des Sturzes gesehen wurde. Dies gilt auch für die Patienten, die aufgrund einer Gangunsicherheit stürzten. Zum Sturz führende Hypotonien, Sedierungen, Schwindel und Gangunsicherheiten wurden zwar noch einmal innerhalb ihrer ursprünglichen UAW-Kategorie erläutert, in der Gesamtaufzählung aller UAW wurden sie jedoch nur einmal mitgezählt.

4.4.2.6. UAW mit Veränderung von Laborparametern

Zur UAW-Kategorie „Laborparameter“ wurden v.a. Veränderungen des Blutbildes (Leukozytopenie, Thrombozytopenie), des Elektrolythaushalts (Kalium und Natrium) sowie in einem Fall ein CK-Anstieg gezählt (**Abbildung 22**). Die Grenzwerte für die jeweiligen Veränderungen werden in Abschnitt 3.4. genannt. Auffallend ist, dass in dieser UAW-Kategorie besonders wenige Fälle mit PIW-Beteiligung aufgetreten sind. Lediglich zweimal konnte bei Hyponatriämien die Mitwirkung von Haloperidol als „mögliche“ UAW verzeichnet werden. Hyponatriämien traten viel häufiger auf als UAW von Diuretika (u.a. Furosemid, Torasemid, HCT, Spironolacton) und anderen ZNS-gängigen Wirkstoffe (Citalopram, Venlafaxin, Valproinsäure, Carbamazepin, Quetiapin; Wirkstoffe nicht abgebildet) auf.

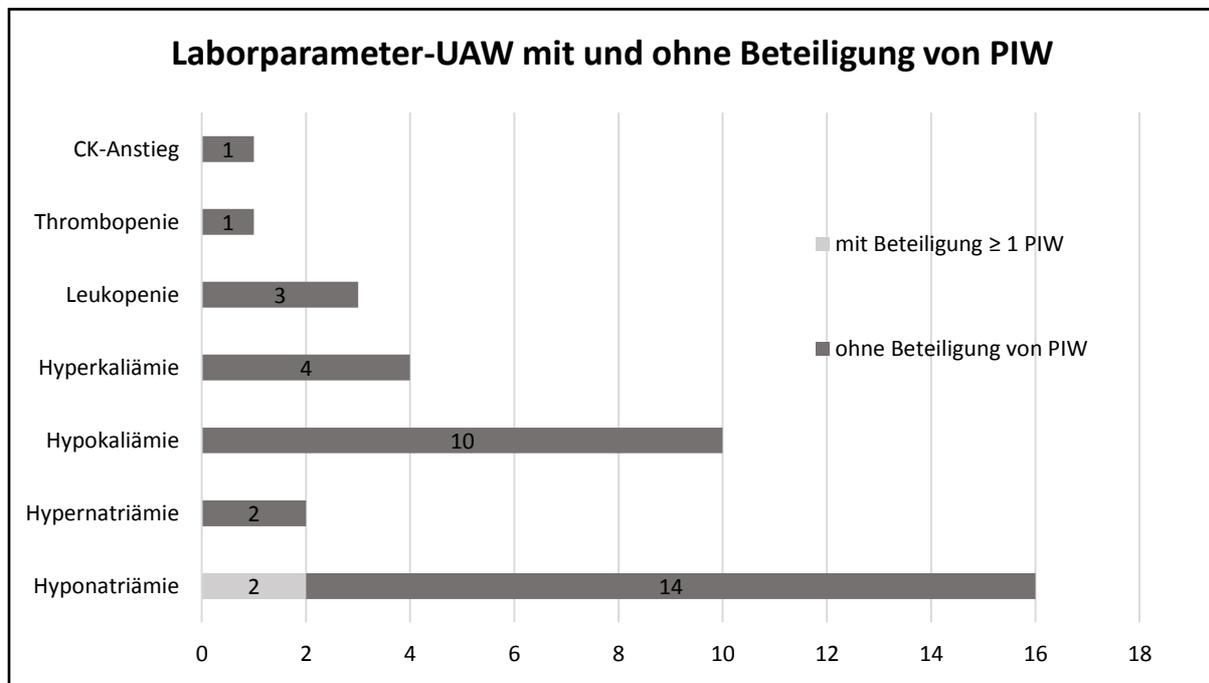


Abbildung 22: Laborparameter-UAW mit und ohne Beteiligung von ≥ 1 PIW

4.4.2.7. Allergische Reaktionen, urogenitale und „sonstige“ UAW

Die in **Abbildung 23** aufgeführten UAW wurden aufgrund der kleinen Fallzahl in einer Tabelle zusammengefasst. Auf die UAW „Harnverhalt“ und „trockene Augen“ wird im Abschnitt 4.4.2.8 eingegangen.

Ödeme, bei denen die Mitwirkung von Medikamenten vermutet wurde, wurden bei insgesamt 15 Patienten beobachtet. Auffallend oft traten Ödeme bei Patienten auf, die mit Amlodipin behandelt wurden (8 UAW-Fälle; nicht abgebildet). Der einzige PIW, der möglicherweise an Ödemen beteiligt war, war Doxepin in Kombination mit Amlodipin (Tabelle 24).

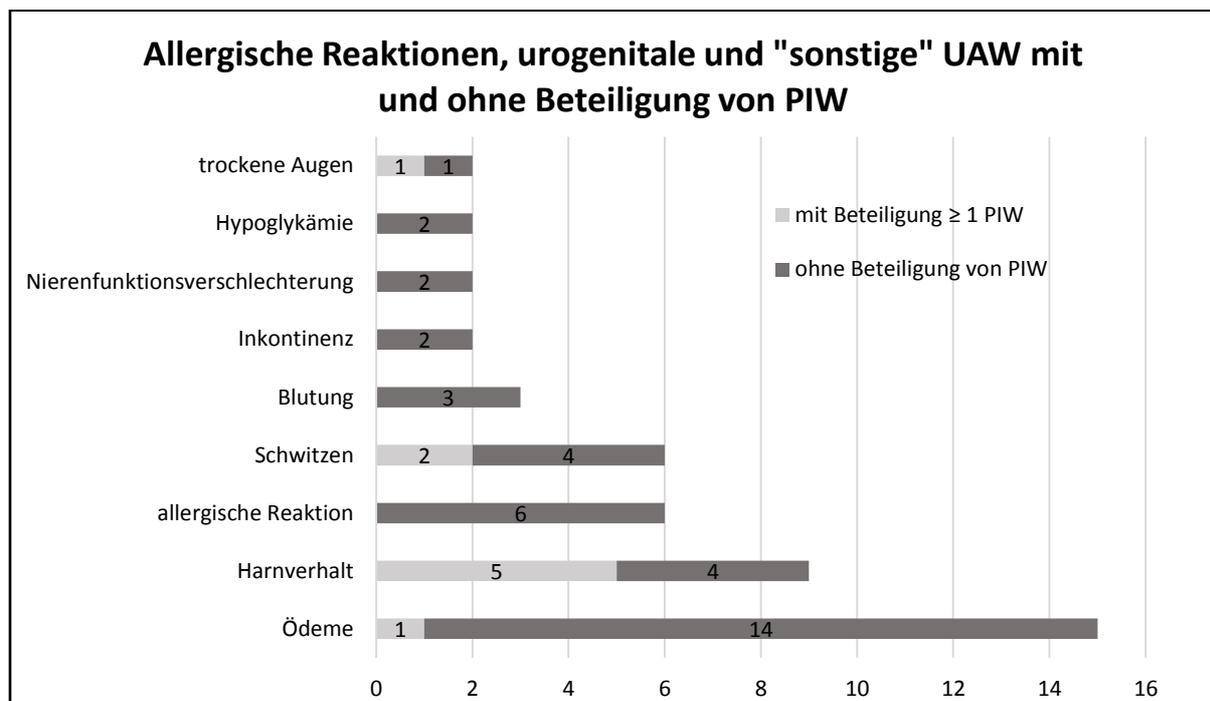


Abbildung 23: Allergische Reaktionen, urogenitale und „sonstige“ UAW mit und ohne Beteiligung von ≥ 1 PIW

UAW (Gesamtzahl aller Fälle)	N Fälle mit PIW	Kausalitätsbewertung der beteiligten PIW (N mal beteiligt)		Kausalitätsbewertung der beteiligten nicht-PIW (N mal beteiligt)	
		Wahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Möglich
Schwitzen (6)	2		Doxepin (2)		Citalopram (1)
Ödeme (15)	1		Doxepin (1)		Amlodipin (1)

Tabelle 24: UAW-Fälle mit PIW-Beteiligung aus den „sonstigen UAW“

Aufgeführt werden die UAW die unter Beteiligung von PIW aufgetreten sind. Die Kausalität der Beteiligung von PIW und nicht-PIW am Auftreten der UAW wurde als wahrscheinlich oder möglich bewertet. In Klammern steht hinter jedem Wirkstoffnamen die Anzahl der Fälle, an dem derjenige Wirkstoff beteiligt war.

Die allergischen Arzneimittelreaktionen wurden alle nicht durch PIW mitverursacht. Auslöser der Arzneimittelexantheme waren vielmehr Enoxaparin, Cefuroxim, Clindamycin, Risperidon und Acetylcystein (nicht abgebildet). Durch Mirtazapin wurde eine Gesichtsrötung mit Lidödemen verursacht (nicht abgebildet). „Schwitzen“ wurde von zwei Patienten beklagt und konnte im Zusammenhang mit ihrer Medikation gedeutet werden. Hierunter wurde in beiden Fällen mit Doxepin in möglichen kausalen Zusammenhang gebracht werden. Bei einem dieser Fälle war die Mitwirkung von Citalopram möglich (**Tabelle 24**).

4.4.2.8. UAW mit peripherer anticholinerg Symptomatik

Zuletzt sollen die UAW betrachtet werden, dessen Ursache auf eine periphere anticholinerge Wirkung zurückzuführen ist. Die einzelnen UAW wurden bereits in der UAW-Kategorie des betroffenen Organsystems mitdargestellt, wobei auf eine Erläuterung an dieser Stelle verzichtet wurden. Die UAW Obstipation, Harnverhalt, Mundtrockenheit, trockene Augen und Tachykardie sollen hier nun gemeinsam betrachtet werden. Insgesamt ergaben sich 46 UAW-Fälle mit peripheren anticholinergen Symptomen. (Anmerkung: Aus der Gruppe der Herzrhythmusstörungen wurden zwei Fälle miteinbezogen, bei dem es zu einer Tachykardie unter der Medikation mit anticholinerg wirksamen Wirkstoffen kam.)

Patienten mit anticholinergen UAW hatten weitaus höhere AC-Load-Belastungen als nicht betroffene Patienten. Die durchschnittliche anticholinerge Belastung eines Patienten mit anticholinerg UAW lag bei $4,9 \pm 3,3$ zum Zeitpunkt des Auftretens der anticholinergen UAW. Vergleicht man diese mit dem durchschnittlichen AC-Load aller 304 Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme ($2,8 \pm 2,8$), so lässt sich ein statistisch hochsignifikanter Unterschied erkennen (p -Wert = 0,001). Der höchste AC-Load, der bei einem Patienten mit anticholinerg UAW zum Zeitpunkt der UAW errechnet wurde lag bei 14 (nicht abgebildet).

Ein erster Blick auf die anticholinergen UAW zeigt bereits, dass über die Hälfte dieser UAW-Fälle (59%) unter Beteiligung von PIW auftraten (**Abbildung 24**). Insgesamt lag der durchschnittliche AC-Load bei anticholinergen UAW-Fällen mit PIW-Beteiligung deutlich höher als bei den Fällen ohne PIW-Beteiligung ($6,2 \pm 3,3$ vs. $3,9 \pm 2,0$, p -Wert < 0,001; Werte nicht abgebildet).

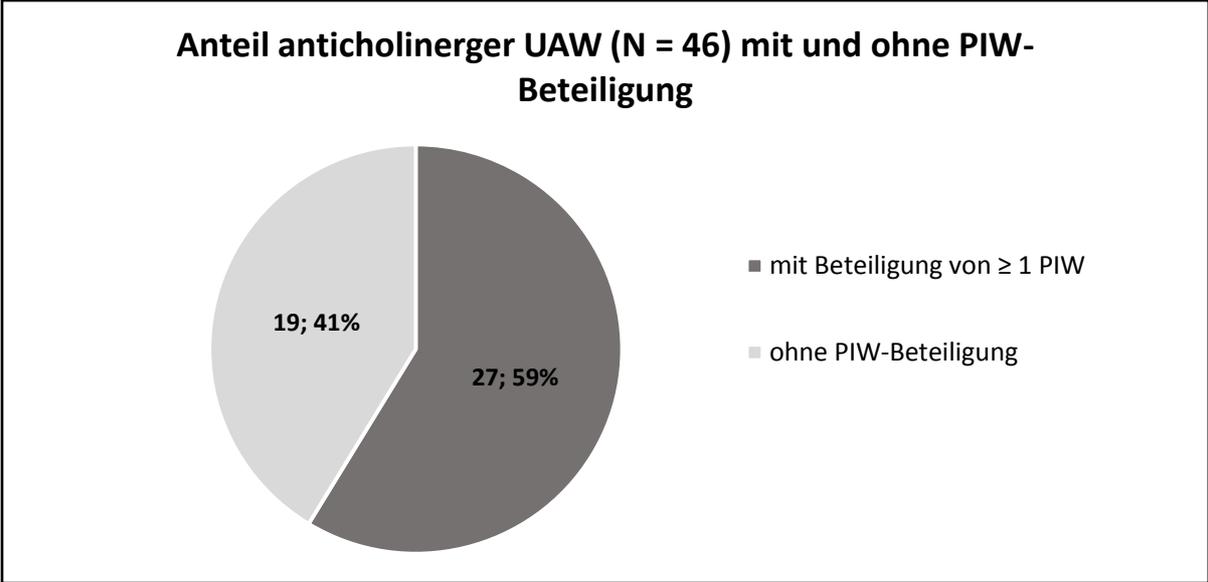


Abbildung 24: Anteil anticholinerger UAW mit und ohne PIW-Beteiligung

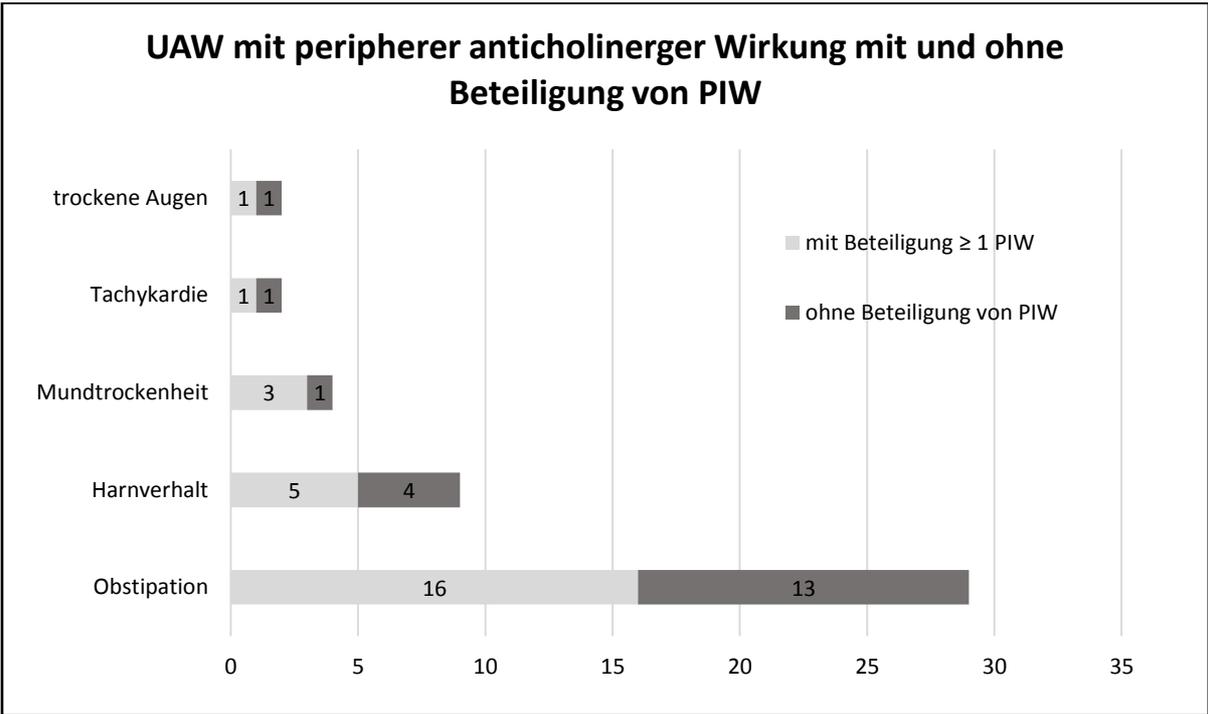


Abbildung 25: UAW mit peripherer anticholinerger Wirkung mit und ohne Beteiligung von ≥ 1 PIW

UAW (Gesamtzahl aller Fälle)	N Fälle mit PIW	Kausalitätsbewertung der beteiligten PIW (N mal beteiligt)		Kausalitätsbewertung der beteiligten nicht-PIW (N mal beteiligt)	
		Wahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Möglich
Obstipation (29)	16	Doxepin (5) Amitriptylin (1) Olanzapin (2) Clozapin (1) Clorazepat (2) Clomipramin (1)	Doxepin (2) Alprazolam (1) Zolpidem (1) Zopiclon (1) Haloperidol (2) Chlordiazepoxid (1)	Sertralin (1) Quetiapin (2) Olanzapin (1) Morphin (1) Tilidin (1) Biperiden (1)	Citalopram (2) Escitalopram (1) Duloxetin (1) Venlafaxin (1) Mirtazapin (1) Trazodon (1) Lithium (1) Quetiapin (5) Olanzapin (1) Valproinsäure (1) Lorazepam (1) Alprazolam (1) Metformin (1) Tamsulosin (1) Amlodipin (1) Bisoprolol (1) Simvastatin (1) Furosemid (1) Torasemid (1) Pantoprazol (1) Omeprazol (1) Tropiumchlorid (1)
Harn- verhalt (9)	5	Doxepin (1) Amitriptylin (1)	Doxepin (1) Olanzapin (1) Clorazepat (1) Haloperidol (1)	Quetiapin (1) Mirtazapin (1) Olanzapin (1)	Quetiapin (1) Sertralin (1) Citalopram (1) Escitalopram (1) Pregabalin (1) Amlodipin (1) Dexamethason (1)
Mundtrocken- heit (4)	3	Doxepin (1)	Haloperidol (1) Doxepin (1)	Mirtazapin (1) Venlafaxin (1) Olanzapin (1)	Pipamperon (1) Mirtazapin (1)
Trockene Augen (2)	1		Doxepin (1)		
Tachy- kardie (2)	1		Amitriptylin (1)		

Tabelle 25: UAW-Fälle mit peripherer anticholinergischer Symptomatik mit PIW-Beteiligung

Aufgeführt werden die UAW die unter Beteiligung von PIW aufgetreten sind. Die Kausalität der Beteiligung von PIW und nicht-PIW am Auftreten der UAW wurde als wahrscheinlich oder möglich bewertet. In Klammern steht hinter jedem Wirkstoffnamen die Anzahl der Fälle, an dem derjenige Wirkstoff beteiligt war.

Die häufigste anticholinerge UAW war Obstipation (16 UAW-Fälle mit PIW-Beteiligung) gefolgt von Harnverhalt (5 UAW-Fälle), Mundtrockenheit (3 UAW-Fälle), trockene Augen und Tachykardie (jeweils 2 UAW-Fälle). Bei all diesen UAW waren vorwiegend PIW mit hohen anticholinergen Loads beteiligt (trizyklische Antidepressiva, Olanzapin, Clozapin, Clorazepat). Zopiclon, Zolpidem und Haloperidol weisen zwar jeweils keinen hohen anticholinergen Load auf (101) werden jedoch sowohl alleine als auch in Kombination mit anticholinerg wirksamen Wirkstoffen ebenfalls mit der UAW Obstipation in Zusammenhang gebracht (97) und könnten daher das Auftreten der UAW Obstipation möglicherweise begünstigt haben (**Tabelle 25**).

4.5. PIW als Risikofaktor für das Auftreten von UAW und Einflussgrößen auf die Länge des stationären Aufenthaltes

4.5.1. Berechnung der Odds Ratio der Verordnung von PIW für das Auftreten von UAW

In der ersten univariaten Analyse der Variablen Geschlecht, Alter, Gesamtzahl der Morbiditäten und Vorliegen verschiedener psychiatrischer Diagnosen (affektive Störung, Schizophrenie, Demenz, Substanzmissbrauch/-abhängigkeit, somatoforme Störung) erwies sich keiner dieser Faktoren als statistisch signifikanter Risikofaktor (p-Werte jeweils $>0,050$; **Tabelle 26**).

Die Verordnung von mindestens einem PIW sowie die Anzahl der verordneten Wirkstoffe erwiesen sich jeweils in der univariaten Regressionsanalyse als statistisch signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von UAW (**Tabelle 27**, **Tabelle 28**). Dies zeigte sich auch nach Adjustierung für Alter und Geschlecht. Das Vorhandensein von mindestens einer PIW-Verordnung führte zu einer fünffachen Erhöhung des Risikos für das Auftreten von UAW (OR = 5,018, 95%-KI = 2,702 – 9,320, p-Wert $< 0,001$; **Tabelle 27**). Das Risiko, eine UAW zu erleiden, nahm mit der Zahl der verordneten PIW zu (**Tabelle 28**): Bekam der Patient nur einen PIW, so hatte er ein vierfach erhöhtes Risiko eine UAW zu erleiden (OR = 3,994, 95%-KI = 1,566 – 10,189, p-Wert = 0,004), während bei zwei oder mehr PIW-Verordnungen das Risiko für das Auftreten einer UAW um fast das sechsfache erhöht war (OR = 5,825, 95%-KI = 5,639 – 11,819, p-Wert $< 0,001$; **Tabelle 28**). Auch die Gesamtzahl der verordneten Wirkstoffe

war in beiden Analysen ein statistisch signifikanter Risikofaktor. So stieg das Risiko für das Auftreten von UAW pro verordneten Wirkstoff um ca. 9% (Tabelle 27, Tabelle 28).

	Univariate Analyse		
Risikofaktor für das Auftreten von UAW	OR	95%-KI	p-Wert
Geschlecht	0,770	0,465 – 1,275	0,310
Alter	0,976	0,942 – 1,011	0,173
N Morbiditäten	1,012	0,920 – 1,114	0,808
Affektive Störung	1,193	0,717 – 1,985	0,498
Schizophrenie	2,010	0,803 – 5,030	0,136
Demenz	0,669	0,403 – 1,110	0,120
Substanzmissbrauch/ -abhängigkeit	1,200	0,605 – 2,380	0,602
Organische Psychose	0,512	0,218 – 1,203	0,124
Somatoforme Störung	1,697	0,619 – 4,656	0,304

Tabelle 26: Logistische Regressionsanalyse möglicher Risikofaktoren für das Auftreten von UAW

	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
Risikofaktor für das Auftreten von UAW	OR	95%-KI	p-Wert	OR	95%-KI	p-Wert
Geschlecht	0,770	0,465 – 1,275	0,310	0,674	0,391 – 1,161	0,155
Alter	0,976	0,942 – 1,011	0,173	0,984	0,946 – 1,023	0,406
N Wirkstoffe	1,109	1,025 – 1,200	0,010	1,092	1,004 – 1,189	0,040
Vorhandensein von ≥ 1 PIW-Verordnung	5,325	2,906 – 9,756	< 0,001	5,018	2,702 – 9,320	< 0,001

Tabelle 27: Univariate und multivariate logistische Regressionsanalyse der Anzahl der verordneten Wirkstoffe und das Vorhandensein von mindestens einer PIW-Verordnung auf das Auftreten von UAW

Die beiden Variablen Alter und Geschlecht wurden, obwohl sie in der univariaten Regressionsanalyse keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von UAW hatte, zur Adjustierung im multivariaten Modell berücksichtigt.

Risikofaktor für das Auftreten von UAW	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	OR	95%-KI	p-Wert	OR	95%-KI	p-Wert
Geschlecht	0,770	0,465 – 1,275	0,310	0,680	0,394 – 1,172	0,165
Alter	0,976	0,942 – 1,011	0,173	0,985	0,947 – 1,024	0,444
N Wirkstoffe	1,109	1,025 – 1,200	0,010	1,090	1,001 – 1,186	0,047
1 PIW-Verordnung	3,755	1,489 – 9,467	0,005	3,994	1,566 – 10,189	0,004
≥ 2 PIW-Verordnungen	6,266	3,042 – 12,908	< 0,001	5,825	5,639 – 11,819	< 0,001

Tabelle 28: Univariate und multivariate logistische Regressionsanalyse der Anzahl der verordneten Wirkstoffe und das Vorhandensein von einer bzw. zwei oder mehr PIW-Verordnungen auf das Auftreten von UAW

Die beiden Variablen Alter und Geschlecht wurden, obwohl sie in der univariaten Regressionsanalyse keinen statisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von UAW hatte, zur Adjustierung im multivariaten Modell berücksichtigt.

4.5.2. Die Verordnung von PIW und das Auftreten von UAW mit PIW-Beteiligung

In **Abbildung 26** wird das Auftreten von UAW bei den Patienten mit und ohne PIW-Verordnung getrennt dargestellt. Fünfundfünfzig Prozent aller Patienten (167 von 304) bekamen zu keinem Zeitpunkt PIW. Von diesen Patienten erlitten 58,7% mindestens eine UAW und 41,3% erlitten keine UAW (B). Das Risiko eines Patienten, der nicht mit PIW behandelt wurde, mindestens eine UAW zu entwickeln, betrug demnach knapp 60%.

Insgesamt erhielten 45,0% (137 von 304) der Patienten zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen Aufnahme und Entlassung mindestens einen PIW. Nur bei 11,7% dieser Patienten trat gar keine UAW auf. Die übrigen 88,3% (121 von 137) der mit PIW behandelten Patienten erlitten mindestens eine UAW. Der Anteil der Patienten, der eine UAW mit Beteiligung von mindestens einem PIW erlitten, war mit 69,3% (95 von 137) deutlich höher als der Anteil der Patienten, bei denen die UAW nicht im kausalen Zusammenhang mit dem gleichzeitig verordnetem PIW stand (26 von 137 Patienten, 19,0%; **Abbildung 26**).

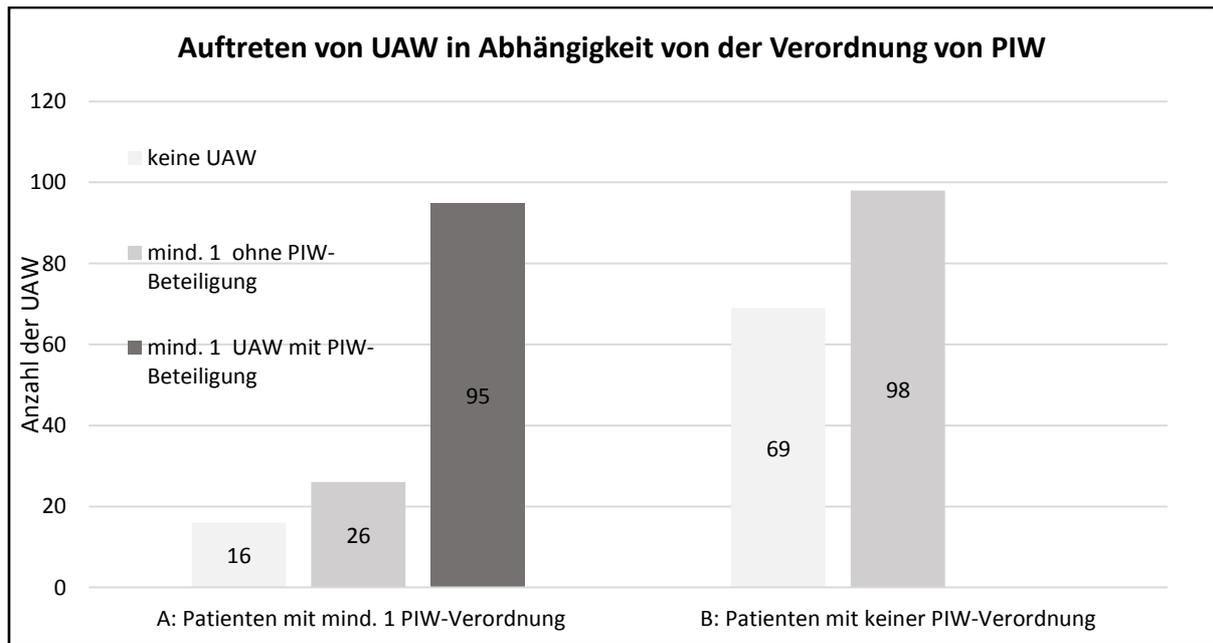


Abbildung 26: Auftreten von UAW in Abhängigkeit von der Verordnung von PIW

Dargestellt ist die Anzahl der UAW von Patienten, die mind. 1 PIW-Verordnung erhielten (A) und von Patienten, die keine PIW-Verordnung erhielten (B). Bei den Patienten, die PIW erhielten, wurde nach UAW, die im kausalen Zusammenhang mit dem verordneten PIW standen, und UAW, die nicht mit Beteiligung von PIW auftraten, unterschieden. Die Prozentangaben entsprechen dem Anteil der Teilpopulation, die jeweils keine UAW (graue Balken), mindestens eine UAW ohne PIW-Beteiligung (grüne Balken) oder mindestens eine UAW mit PIW-Beteiligung (blaue Balken) erlitten.

Im folgenden Abschnitt sollen nur die 121 Patienten, die mindestens einen PIW erhielten und mindestens eine UAW erlitten, betrachtet werden. Unter diesen 121 Patienten erlitten nur 26 Patienten eine UAW, die nicht mit den verordneten PIW im kausalen Zusammenhang stand. Das bedeutet, dass von den Patienten, die PIW bekamen, knapp vierfünftel der Patienten (95 von 121 mit PIW-behandelten Patienten; 78,5%; Prozentwert nicht abgebildet) mindestens eine UAW erlitten, die mit den verordneten PIW im kausalen Zusammenhang stand. Hierbei ist nicht ausgeschlossen, dass an der beobachteten UAW auch andere Wirkstoffe, die nicht als PIW gelten, beteiligt waren. Dies bedeutet entsprechend, dass bei einem Patienten, der mindestens einen PIW verordnet bekam, die potentiell inadäquaten Wirkstoffe mit einer fast 80%igen Wahrscheinlichkeit auch am Auftreten von mindestens einer UAW beteiligt waren.

		N Patienten	Mittelwert ± Standardabweichung	95%-KI	p-Wert
Prozentualer Anteil von PIW	Keine UAW mit PIW-Beteiligung	36	15 ± 8,0%	0,13 – 0,18	0,007
	≥ 1 UAW mit PIW-Beteiligung	55	27 ± 23%	0,20 – 0,33	
Anzahl Wirkstoffe	Keine UAW mit PIW-Beteiligung	36	8,7 ± 3,1	7,7 – 9,7	0,079
	≥ 1 UAW mit PIW-Beteiligung	55	7,5 ± 3,2	6,6 – 8,4	

Tabelle 29: Durchschnittlicher prozentualer Anteil von PIW an der verordneten Gesamtmedikation sowie durchschnittliche Zahl der verordneten Wirkstoffe bei Patienten mit UAW mit und ohne PIW-Beteiligung zum Zeitpunkt der Aufnahme

In der gesamten Studienpopulation betrug der durchschnittliche Anteil von PIW an der Gesamtmedikation durchschnittlich knapp 22% (Wert nicht abgebildet). Differenziert man nach dem Auftreten von UAW mit PIW-Beteiligung zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen Patienten, die mindestens eine bzw. keine UAW mit Beteiligung von PIW erlitten. Bei Patienten mit mindestens einer UAW mit PIW-Beteiligung machten PIW mehr als ein Viertel der Gesamtmedikation aus, während der prozentuale Anteil der verordneten PIW bei Patienten ohne UAW mit Beteiligung von PIW mit 15,0% statistisch signifikant niedriger lag. Gleichzeitig lag bei Patienten ohne PIW-Verordnung die Zahl der durchschnittlich verordneten Wirkstoffe etwas niedriger, wobei der Unterschied nicht statistisch signifikant war ($8,31 \pm 3,16$ vs. $7,42 \pm 3,60$; p-Wert = 0,079; **Tabelle 29**). Daraus lässt sich ablesen, dass eine höhere Anzahl von verordneten PIW auch mit einem erhöhten Risiko von UAW mit Beteiligung von PIW einhergeht und somit ein Beleg für einen kausalen Zusammenhang besteht.

4.5.3. Einfluss des Auftretens von UAW auf die Aufenthaltsdauer

In einer abschließenden Analyse soll der Einfluss von UAW auf die Länge des stationären Aufenthaltes betrachtet werden. Vorab wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA unter

Bildung der Quadratsumme vom Typ III) durchgeführt, um den Einfluss verschiedener möglicher Faktoren wie Alter, Geschlecht, Zahl der Morbiditäten, Zahl der vorordneten PIW und Vorhandensein der psychiatrischen Diagnosen Schizophrenie, Demenz und affektive Störung auf die Länge des stationären Aufenthaltes zu testen. Lediglich der Faktor „Auftreten von UAW“ hatte einen statistisch signifikanten Effekt auf die Länge des stationären Aufenthaltes. Die übrigen Faktoren – auch der Faktor „Anzahl der verordneten PIW“ – hatte hierauf keinen statistisch signifikanten Einfluss (**Tabelle 30**).

Potenzieller Risikofaktor	Quadratsumme vom Typ III	F-Test	p-Wert	Partielles Eta-Quadrat
Alter	40,730	0,347	0,556	0,001
Geschlecht	9,359	0,080	0,778	< 0,001
N Morbiditäten	366,112	3,117	0,079	0,011
Demenz	69,065	0,588	0,444	0,002
Affektive Störung	0,004	< 0,001	0,995	< 0,001
Schizophrenie	215,956	1,838	0,176	0,006
N UAW	3772,850	32,119	< 0,001	0,101
N PIW-Verordnungen	89,100	0,759	0,385	0,003

Tabelle 30: Effektgrößen der getesteten Variablen auf die Länge des Aufenthaltes

In einer separaten ANCOVA, die analog der ersten Kovarianzanalyse erfolgte, wurden außer dem Faktor „Anzahl der UAW“ alle in **Tabelle 30** aufgeführten Variablen eingeschlossen. In dieser Analyse zeigte sich, dass die Zahl der verordneten PIW einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Länge des stationären Aufenthalts hat (p-Wert = 0,006, partielles Eta-Quadrat = 0,0026; Wert nicht tabellarisch dargestellt). Pro verordnetem PIW konnte 2,6% der Varianz der Länge der Aufenthaltsdauer erklärt werden. Sobald jedoch die Variable „Anzahl der UAW“ in die Analyse einging verlor die Verordnung von PIW ihre statistische signifikante Bedeutung.

Insgesamt sind die hier betrachteten Faktoren für 19,3% der Streuung der mittleren Aufenthaltsdauer verantwortlich (korrigiertes R-Quadrat = 0,193; Wert nicht abgebildet). Jede stattgefundene UAW ist für 10% der Streuung der mittleren Aufenthaltsdauer verantwortlich. Dieses Ergebnis ist zwar statistisch hochsignifikant, entspricht nach Cohen aber nur einer mittleren Effektgröße. Die übrigen Faktoren hatten mit einem maximalen partiellen Eta-Quadrat von 0,011 dementsprechend nur einen geringen Einfluss auf die Aufenthaltsdauer (146).

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Patienten mit und ohne UAW unterscheidet sich um etwa fünf Tage. Patienten, die mindestens eine UAW erlitten blieben $23,0 \pm 16,7$ Tage (95%-KI = 20,767 – 25,281) stationär, während Patienten, die keine UAW erlitten $18,0 \pm 15,4$ Tage im Krankenhaus blieben (95%-KI = 14,675 – 21,230). Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert = 0,017 von statischer signifikanter Bedeutung (Tabelle 31).

	Anzahl Patienten	Durchschnittliche Aufenthaltsdauer in Tage ± Standardabweichung	Standardfehler	95%-KI	p-Wert
Keine UAW	85	17,953 ± 15,351	1,665	14,675 – 21,230	0,017
≥ 1 UAW	219	23,024 ± 16,659	1,146	20,767 – 25,281	

Tabelle 31: Durchschnittliche Aufenthaltsdauer, Standardfehler und 95%-Konfidenzintervall des Mittelwerts für die Patienten ohne UAW und mind. einer UAW

Dargestellt sind die durchschnittlichen Mittelwerte der Aufenthaltsdauer nach Adjustierung für Kovariaten.

5. Diskussion

5.1. Diskussion wichtiger Studienergebnisse

Ziel dieser Arbeit war es unter anderem Risikofaktoren für die Verordnung von PIW zu identifizieren und zu untersuchen, inwiefern die Verordnung von PIW sich auf das Auftreten von UAW auswirkt. Anschließend wurde untersucht, welche Faktoren die Länge des stationären Aufenthalts beeinflussen. Die Ergebnisse dieser zentralen Fragestellungen sowie die in dieser Studie ermittelte Verordnungsprävalenz von PIW sollen im folgenden Abschnitt diskutiert werden.

Die klinische Bedeutsamkeit potenziell inadäquate Wirkstoffe wurde bereits vielfach untersucht. Die Ergebnisse der verschiedenen Studien sind jedoch nur eingeschränkt vergleichbar, da deutliche Unterschiede in den gewählten Patientenpopulationen (Altenheimbewohner, ambulante oder stationäre Patienten), der verwendeten PIW-Liste (Beers-Liste, PRISCUS-Liste, START- und STOPP-Kriterien, etc.) sowie in den gewählten Altersgrenzen bestehen. So werden in den Studien unterschiedliche Risikofaktoren genannt, die die Verordnung von PIW begünstigen sollen. Die Studien kommen auch zu diversen Ergebnissen hinsichtlich der Frage ob und welche negativen Folgen die Behandlung mit PIW birgt. Im Folgenden sollen diese Literaturergebnisse näher betrachtet werden, wobei immer bedacht werden sollte, dass ein direkter Vergleich, bzw. eine metaanalytische Analyse, auf Grund der bestehenden Unterschiede in Studiendesign und –durchführung nicht möglich ist.

5.1.1. Vergleich der Verordnungsprävalenzen von PIW in der Literatur mit den Studienergebnissen

Trotz der großen Auswahl internationaler PIW-Listen bleiben die Verordnungszahlen für potentiell inadäquate Wirkstoffe hoch. Ein Review mehrerer Studien ermittelte eine durchschnittliche Prävalenz von PIW gemäß der Beers-Liste von 20% unter den ≥ 65 -Jährigen, worunter Diphenhydramin und Amitriptylin die zwei am häufigsten verordneten PIW darstellten (147).

Da es viele verschiedene PIW-Listen gibt und die Evaluationsstudien sehr unterschiedlich aufgebaut sind, sind die jeweils ermittelten Verordnungsprävalenzen nicht unbedingt

vergleichbar und unterliegen gleichzeitig großen Schwankungen (148). In der Literatur werden Prävalenzen für die Verordnung von PIW von 11,6% (35) bis 77,2% (41) im ambulanten und von 7,3% (60) bis 98,2% (36) im stationären Bereich angegeben. Dieser Unterschied wird vor allem deutlich, wenn man Studien betrachtet, die eine Bewertung von PIW anhand von zwei unterschiedlichen Listen vorgenommen haben (33,52,54,55) (vgl. **Tabelle 2**). Am häufigsten wurden von Studien die Beers und die STOPP-Kriterien herangezogen. Insgesamt scheinen die STOPP-Kriterien höhere Ordnungsprävalenzen von PIW zu generieren als diejenigen, die per Beers-Liste ermittelt werden (148). Mit den neueren Versionen der Beers-Liste aus den Jahren 2012 und 2015 werden im Vergleich zu den früheren Versionen insgesamt höhere PIW-Prävalenzen ermittelt (83).

Stock et al. untersuchten im Jahr 2010 die Ein-Jahres-Verordnungsprävalenz von PIW gemäß der PRISCUS-Liste unter ≥ 65 -Jährigen gesetzlich versicherten Personen in Deutschland. Sie fanden eine Gesamtprävalenz von 23,1%, wobei Frauen mit 26,1% öfters PIW erhielten als Männer mit 19,0%. Im Vergleich zur bestehenden Literatur zeigte sich, dass die Prävalenz von PIW in Deutschland relativ stabil bei etwa 23% liegt mit einem geringfügigen Abfall in den letzten Jahren (149).

Eine Studie aus dem Jahr 2012, welche 804.400 Versicherte im Alter von 65 Jahren und älter einbezog, ergab nach Standardisierung für Alter und Geschlecht eine PIW-Verordnungsprävalenz nach der PRISCUS-Liste von 28,3%. Bei Frauen lag die alterststandardisierte Prävalenz mit 32,0% deutlich höher als bei den Männern (23,3%). Insgesamt nahm die PIW-Verordnungsprävalenz mit zunehmendem Alter der Patienten zu. Während in der Gruppe der 65- bis 69-Jährigen 20,3% einen PIW erhielten, betrug der Anteil bei den 90- bis 94-Jährigen 42,0%. Neben der allgemeinen Ordnungsprävalenz wurden auch die Ordnungszahlen einzelner Wirkstoffe untersucht. Hierbei ergab sich, dass neun der zehn PIW mit der höchsten Ordnungsprävalenz aus der Gruppe der Psychopharmaka entstammten, darunter waren psychopharmakologische Wirkstoffe die am häufigsten verordneten PIW, wobei hier neben einigen trizyklischen Antidepressiva vor allem Antipsychotika häufig verordnet wurden (150).

Die im Rahmen dieser Studie ermittelte prästationäre Ordnungsprävalenz von PIW von 29,9% sowie die PIW-Verordnungsprävalenz zum Zeitpunkt der Entlassung von 22,0% sind vergleichbar mit den in anderen Studien berichteten Werten für die PIW-Verordnungs-

prävalenz in Deutschland. Die im Vergleich etwas höhere PIW-Verordnungsprävalenz bei Aufnahme könnte dadurch begründet sein, dass das untersuchte Patientenkollektiv nicht allgemeinen geriatrischen Stationen entstammte, sondern gerontopsychiatrisch behandelt wurden. Dass in der PRISCUS-Liste ein besonders hoher Anteil von Psychopharmaka enthalten ist, erklärt, weshalb eine gerontopsychiatrische Patientenpopulation eventuell eine höhere PIW-Verordnungsprävalenz aufweisen könnte als beispielsweise eine internistische geriatrische Patientenpopulation.

Bis zur Entlassung nahm die Verordnungshäufigkeit von PIW um ca. 25% ab. Nur noch bei 22,0% der Patienten waren ein oder mehrere PIW in der Entlassungsmedikation enthalten. Diese Prävalenz entspricht in etwa der ermittelten PIW-Verordnungsprävalenz von 23,1% in der deutschen Allgemeinbevölkerung ≥ 65 Jahre (149). Diese erfreuliche Entwicklung deutet darauf hin, dass die Ärzte, die auf diesen geriatrischen Stationen tätig waren, ein verstärktes Bewusstsein für potentiell inadäquate Wirkstoffe haben und vermehrt darauf achten, diese zu vermeiden.

5.1.2. Risikofaktoren für die Verordnung von PIW

5.1.2.1. Risikofaktoren für die Verordnung von PIW bei Aufnahme

In der multivariaten binär logistischen Regressionsanalyse der Risikofaktoren für die Verordnung von PIW vor Aufnahme erwies sich das Alter nicht als statistisch signifikanter protektiver Faktor, obwohl dieser sich in der univariaten Analyse als statistisch signifikant zeigte. Möglicherweise ist dies dadurch zu erklären, dass das mittlere Alter eines Demenzerkrankten $80,5 \pm 6,7$ Jahre betrug, wohingegen das mittlere Alter nichtdementer Patienten bei $75,2 \pm 6,6$ Jahre lag (**Tabelle 6**). Somit sind Demenzerkrankte durchschnittlich in etwa fünf Jahre älter als Nichtdemente, weshalb das Alter des Patienten kein eigenständiger protektiver Faktor darstellt, sondern am ehesten mit der Diagnose Demenz assoziiert ist.

5.1.2.2. Risikofaktoren für die Verordnung von PIW bei Entlassung

Bei der univariaten logistischen Regressionsanalyse zur Analyse der Risikofaktoren für die Verordnung von PIW zum Zeitpunkt der Entlassung erwies sich zunächst die Länge des stationären Aufenthaltes als statistisch signifikanter Einflussfaktor. Dieser verlor jedoch an statistischer Signifikanz in der multivariaten Regressionsanalyse (vgl. **Tabelle 18**). Die Länge

des stationären Aufenthaltes stellte also keinen eigenständigen Risikofaktor für die Verordnung von PIW in der Entlassungsmedikation dar. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass schizophrene Patienten im Durchschnitt eine Woche länger stationär blieben als nicht-schizophrene Patienten (vgl. **Tabelle 7**). Somit war weniger die Aufenthaltsdauer an sich die bedeutende Einflussgröße, sondern vielmehr das Vorliegen der Diagnose einer Schizophrenie.

5.1.2.3. Vergleich der Risikofaktoren für die Verordnung von PIW bei Aufnahme versus bei Entlassung

Die Variablen, die das Risiko für die Verordnung von PIW vor Aufnahme wie auch zum Zeitpunkt der Entlassung beeinflussten, stimmten überwiegend überein. So waren zu beiden Zeitpunkten die Diagnose Schizophrenie und die Gesamtzahl der verordneten Wirkstoffe Risikofaktoren für die Verordnung von mindestens einem PIW, während die Diagnose Demenz eine protektive Wirkung hatte (sh. Abschnitt 4.3.).

Der Substanzmissbrauch/-abhängigkeit spielte zum Zeitpunkt der Entlassung dagegen als Risikofaktor keine Rolle mehr. Der Wegfall des Einflusses der Variable „Vorliegen eines Substanzmissbrauch/-abhängigkeit“ auf die Verordnung von mindestens einem PIW zum Zeitpunkt der Entlassung lässt sich am ehesten durch den starken Rückgang in der Verordnungshäufigkeit von Sedativa während des stationären Aufenthaltes begründen. Während vor Aufnahme insgesamt 34 Sedativaverordnungen, welche als PIW gelten, erfolgten, wurde diese Zahl auf 14 Verordnungen bei Entlassung reduziert (vgl. **Tabelle 13** und **Abbildung 9**). Dieser Rückgang in der Verordnungshäufigkeit von Sedativa oder zumindest die Dosierung des Wirkstoffes ist eine erfreuliche Entwicklung, auch wenn dadurch das Problem des Substanzmissbrauch/-abhängigkeit sicherlich nicht vollständig beseitigt werden konnte (**Tabelle 32**).

Dahingegen erwies sich die Variable Alter bei Entlassung sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Regressionsanalyse als statistisch signifikanter protektiver Faktor (p -Wert = 0,003). Zum Zeitpunkt der Aufnahme war dies noch nicht der Fall (**Tabelle 32**). Bei Entlassung hingegen erhielten Patienten mit steigendem Lebensalter mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit PIW als vor der stationären Aufnahme, unabhängig davon, ob diese demenzkrank waren oder nicht. Die Diagnose einer Demenz stellte dabei weiterhin einen

eigenständigen Risikofaktor dar. Diese Entwicklung deutet darauf hin, dass ältere Patienten insgesamt mit mehr Zurückhaltung PIW verordnet bekamen, und dies nicht nur in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Demenzerkrankung erfolgte.

Risikofaktor für das Verordnen von PIW	Vor Aufnahme			Bei Entlassung		
	OR	95%-KI	p-Wert	OR	95%-KI	p-Wert
Alter	-	-	-	0,926	0,880 – 0,974	0,003
Schizophrenie	4,793	2,062 – 11,139	< 0,001	6,111	2,532 – 14,748	< 0,001
Demenz	0,381	0,209 – 0,692	0,002	0,487	0,243 – 0,976	0,042
Substanzmissbrauch/ -abhängigkeit	2,420	1,222 – 4,792	0,011	-	-	-
N Wirkstoffe	1,142	1,059 – 1,232	0,001	1,169	1,065 – 1,284	0,001

Tabelle 32: Vergleich der statistisch signifikanten Risikofaktoren für die Verordnung von PIW vor Aufnahme und bei Entlassung

Dargestellt sind die im Rahmen der multivariaten logistischen Regressionsanalyse als statistisch signifikant bestimmten Variablen für die Verordnung von PIW vor Aufnahme und zum Zeitpunkt der Entlassung. Diejenigen Variablen, die sich nur in der univariaten Regressionsanalyse als statistisch signifikant zeigten wurden in der multivariaten Analyse nicht berücksichtigt und sind hier nicht aufgeführt.

5.1.2.4. Vergleich der Risikofaktoren für die Verordnung von PIW in der Literatur mit den Studienergebnissen

In der Literatur wird eine Vielzahl von Risikofaktoren für die Verordnung von PIW genannt. So stellen weibliches Geschlecht (46,47,50,149–151), steigende Anzahl an Komorbiditäten (39,43,47,149), steigende Anzahl an verordneten Medikamenten bzw. Polypharmazie (39,43,47,48,58,60,151,152), ein stattgehabter Krankenhausaufenthalt im letzten Jahr (39) und zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustandes (51) Risikofaktoren dar. Hinsichtlich des Alters liegen sowohl Studien vor, die mit zunehmendem Alter häufigere PIW-Verordnungen beobachten (39,47,149,152), als auch Studien, die ein erhöhtes Risiko bei jüngeren Patienten beschreiben (43,48,153). Geriatrische Patienten mit bestimmten Diagnosen wie Arthritis (154), Depression (149,152), Schizophrenie (149) und emotional-

instabile Persönlichkeitsstörungen vom Borderline-Typ (149) bekommen ebenfalls besonders häufig PIW verordnet.

Hingegen gelten die Diagnosen Diabetes (149) und Demenz (42,46) als mögliche protektive Faktoren. Eine Studie aus dem Jahr 2018 untersuchte die PIW-Verordnungsprävalenz anhand von zwei unterschiedlichen PIW-Listen, unter anderem auch der PRISCUS-Liste, und kam zu dem Ergebnis, dass Demenzerkrankte im ambulanten Bereich statistisch signifikant häufiger PIW verordnet bekamen als nicht an Demenz erkrankte Patienten. Unter den im Pflegeheim betreuten demenzkranken Patienten nahm die Verordnungsprävalenz von PIW wiederum ab (155). Es liegen allerdings auch Studien vor, die keinerlei Zusammenhänge zwischen Alter, Geschlecht (42,58,60) oder zunehmender Schwere der Krankheit (60) mit der Verordnung von PIW erkennen konnten.

Endres et al. veröffentlichten 2018 eine differenzierte Studie über die Risikofaktoren für die Verordnung von PIW gemäß der PRISCUS-Liste in Deutschland. Bei einer PIW-Verordnungsprävalenz von 13,0%, welche sie durch Befragung der Patienten über ihre Medikamenteneinnahme in den letzten sieben Tagen vor Befragung ermittelten, fanden sie folgende Faktoren, die einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Verordnung von PIW hatten: Gesamtzahl der eingenommenen Wirkstoffe, Zahl der niedergelassenen Arztgruppen, die von dem Patienten in den letzten 12 Monaten aufgesucht wurde und die Diagnosegruppen „Psyche“ und „Gelenke/Knochen.“ Besonders häufig wurden Wirkstoffe aus der Gruppe der Antidepressiva und Anxiolytika/Sedativa eingenommen. Eine besonders gefährdete Subgruppe stellten ältere Frauen mit Depressionen, Einschlafstörungen und Analgetikabedarf dar (156).

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Risikofaktoren für die Verordnung von mindestens einem PIW lassen sich gut vereinbaren mit den bereits in der Literatur genannten Einflussgrößen Schizophrenie, Substanzmissbrauch/-abhängigkeit und Polymedikation als wesentliche Risikofaktoren sowie Demenz und Alter als protektive Faktoren der PIW-Verordnung (vgl. Abschnitt 4.3). Insgesamt überrascht es wenig, dass die beiden Diagnosen Schizophrenie und Substanzmissbrauch/-abhängigkeit wesentlich zum Risiko mindestens einen PIW verordnet zu bekommen, beitragen, da die PRISCUS-Liste sieben Antipsychotika und 23 Sedativa/Hypnotika enthält. Somit stellen Antipsychotika und Sedativa über ein Drittel (36%) der in der PRISCUS-Liste aufgeführten Wirkstoffe dar. Dass dahingegen das Vorliegen der Diagnose einer Demenzerkrankung zu mehr Zurückhaltung bei

der Verordnung von PIW führt, ist eine erfreuliche Beobachtung. Viele der in der PRISCUS-Liste aufgeführten Wirkstoffe gelten als potentiell inadäquat auf Grund ihrer ausgeprägten anticholinergen Wirkungen, die letztlich eine weitere Verschlechterung der Kognition hervorrufen können (vgl. Abschnitt 1.4.3.2.).

Im Gegensatz dazu konnte in dieser Studie für andere in der Literatur beschriebene Faktoren kein signifikanter Zusammenhang mit dem Verordnungsrisiko von PIW nachgewiesen werden. Das gilt unter anderem für die beiden internistischen Diagnosen Arthritis und Diabetes mellitus. Dies könnte daran liegen, dass die Zahl der Patienten mit diesen Diagnosen in der gerontopsychiatrischen Studienpopulation entweder zu gering war oder diese Diagnosen nicht ausreichend dokumentiert wurden. Die Prävalenz dieser Erkrankungen ist möglicherweise in allgemeinen internistischen oder geriatrischen Abteilungen höher, als es in dieser Studie der Fall war. Die Diagnose einer emotional-instabilen Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ wurde bei keinem der Patienten verzeichnet, weshalb die Auswirkungen dieses Faktors nicht untersucht werden konnte. Andere Faktoren, wie die Verschlechterung des Krankheitszustandes und stattgehabte Krankenhausaufenthalte im letzten Jahr, konnten in dieser Studie nicht ausreichend genau untersucht werden, da sie unter anderem auf Grund des gewählten Studienformats, nicht vollständig erhoben werden konnten. Das liegt zum einen an teils unvollständigen Krankenakten der Patienten, so dass frühere Krankenhausaufenthalte nicht ausgeschlossen werden konnten. Um die Verschlechterung des Krankheitszustandes eines Patienten einschätzen zu können, wäre es nötig gewesen, dass diese präzise vom Arzt und/oder Pflegepersonal dokumentiert wurde, um subjektive Einschätzungen der Datenerhebenden zu vermeiden. Zudem hätte diese Dokumentation für die Datenauswertung in einer einheitlichen Form und nicht nur anekdotisch erfolgen müssen.

5.1.3. Beurteilung des Einflusses von PIW auf das Auftreten von UAW

Die Höhe des Risikos für das Auftreten von UAW unter der Verordnung von PIW wurde mittels multivariater logistischer Regressionsanalyse berechnet. Vorteil dieser Methode ist, dass sie die Möglichkeit der Adjustierung nach weiteren Variablen, zum Beispiel nach Alter und Geschlecht, sowie das Ausschließen von möglichen Störfaktoren („confounding factors“) bietet. Dieses Verfahren berücksichtigt jedoch nicht, inwiefern die verordneten PIW auch tatsächlich kausal am Auftreten von UAW beteiligt sind. Hat also ein Patient, der mit PIW

behandelt wird, eine UAW, die jedoch nicht im kausalen Zusammenhang mit dem verordneten PIW steht sondern mit einem anderen nicht potentiell inadäquaten Wirkstoff, so würde das Verfahren der logistischen Regressionsanalyse diesen Patienten trotzdem mit einem höheren Risiko für das Auftreten von UAW durch das Vorhandensein der PIW-Verordnung in Verbindung bringen. Mit der logistischen Regressionsanalyse ist es also lediglich möglich, eine Aussage darüber zu treffen, inwiefern das *Vorhandensein von PIW-Verordnungen* sich auf das Risiko für das Auftreten von UAW auswirkt. Ob die verordneten PIW dabei tatsächlich an der aufgetretenen UAW beteiligt waren, kann durch das Modell nicht differenziert werden. Durch diese Analyse wird das von PIW ausgehende Risiko für das Auftreten von UAW daher überschätzt.

Wie bei der Frage nach den Risikofaktoren für die Verordnung von PIW muss auch bei den publizierten Ergebnissen zur Abhängigkeit des Auftretens von UAW von der Verordnung von PIW beachtet werden, dass diese Studien nicht direkt miteinander vergleichbar sind. Zum einen waren die Methoden der Datenerhebung qualitativ sehr unterschiedlich. Bei einigen Studien wurden die UAW von Experten erfasst, die diese anhand von Patientenakten und -dokumentationen ermittelten. Dies geschah entweder im Rahmen einer prospektiven oder einer retrospektiven Analyse. Andere Autoren verließen sich auf „self-reported“ UAW, das heißt UAW, die von dem betroffenen Patienten selbst berichtet wurden. Diese wurden entweder in einem Telefoninterview erfasst, welches den Vorteil von Rückfragen bietet, oder schriftlich per Fragebogen. Eine anschließende kausale Bewertung der UAW, ob diese auch durch den PIW (mit)verursacht wurden, erfolgte nicht in allen Studien (**Tabelle 33**).

Weiterhin wurden unterschiedliche PIW-Listen und Kriterien verwendet um potentiell inadäquate Wirkstoffe zu identifizieren. Die dabei ermittelte PIW-Verordnungsprävalenzen schwanken sehr stark zwischen 7,3% (35) und 98,2% (36). Ein weiterer Grund für diese großen Diskrepanzen könnte auch in den jeweils gewählten Studienpopulationen bestehen (vgl. Abschnitt 5.1.1). Insgesamt fällt auf, dass in denjenigen Studien, in denen eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Verordnung von mindestens einem PIW und dem Auftreten von UAW gezeigt werden konnte, meistens auch eine höhere PIW-Verordnungsprävalenz vorlag. Diese lag bei durchschnittlich 46%. In den Studien, in denen sich kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für die Verordnung von PIW und das Auftreten von UAW fand, lag die PIW-Verordnungsprävalenz deutlich niedriger bei durchschnittlich 30,0% (Werte nicht abgebildet). Dieses Ergebnis ist plausibel, da bei einem höheren Anteil

an Patienten, die PIW erhalten, auch mehr UAW unter der Verordnung dieser Wirkstoffe zu erwarten sind.

Am häufigsten wurde zur Berechnung des Risikos für das Auftreten von UAW unter der Verordnung von PIW methodisch eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die dabei ermittelten statistisch signifikanten Effektschätzer variieren stark. Am höchsten schätzten Chang et al. das relative Risiko von PIW-Verordnungen mit einer Odds Ratio von 15,3 ein. Dabei lag die gleichzeitig ermittelte Verordnungsprävalenz mit 11,6% allerdings sehr niedrig (35). Dies überrascht insofern, da die durchschnittliche PIW-Verordnungsprävalenz in den anderen Studien, die ein statistisch signifikantes Risiko für das Auftreten von UAW unter PIW fanden, deutlich höher lag. Diese Studie ist allerdings mit deutlichen Unsicherheiten aufgrund des hohen methodischen Verzerrungspotenzials behaftet, da die Erfassung der UAW per Telefoninterview mit dem Patienten selbst erfolgte und es möglich ist, dass dies nicht nur zu einer Fehleinschätzung der UAW und ihre Häufigkeit geführt haben könnte, sondern dass gehäuft Patienten, die eine UAW erlitten hatten, an den Interviews teilnahmen. Dies könnte zur Überschätzung des mit der Verordnung von PIW assoziierten Risikos des Auftretens von UAW geführt haben. Die von Chang et al. ermittelte Odds Ratio liegt 5 bis 10 mal höher als die Effektschätzer, die in anderen Studien berichtet wurden, und fällt daher aus dem Rahmen (41) (vgl. **Tabelle 33**).

Hamilton et al. untersuchten die Assoziation von PIW mit dem Auftreten von UAW anhand der Beers und der STOPP-Kriterien. Unter den STOPP-Kriterien war die PIW-Verordnungsprävalenz deutlich höher als unter den Beers Kriterien. Gleichzeitig führte die Anwendung der STOPP-Kriterien mit einer Odds Ratio von 1,82 (OR = 1,82, 95%-KI = 1,506 – 2,264, p-Wert < 0,001) zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von UAW unter der Verordnung von PIW, während sich bei Heranziehung der Beers Kriterien kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko ergab (33).

Hedna et al. und Cahir et al. verwendeten ebenfalls die STOPP-Kriterien zur Identifizierung von PIW. Diese Studiengruppen beurteilten zunächst die UAW nach ihrer Kausalität, die jedoch bei der Berechnung des Odds Ratios für das Auftreten von UAW unter der Verordnung von PIW nicht einbezogen wurde. Sie analysierten darüber hinaus, welche durch PIW kausal mitverursachten UAW am häufigsten auftraten, und kamen unter anderem zu dem Ergebnis, dass sich über die Hälfte der Stürze unter der Mitwirkung von PIW ereigneten (34,57).

In der Studie von Cahir et al. war es ein Qualitätsmerkmal, dass die Kausalität zwischen den verordneten PIW und den aufgetretenen UAW von zwei Ärzten überprüft wurde, die mit den STOPP-Kriterien (noch) nicht vertraut waren. Dadurch konnte sichergestellt werden, dass die Kenntnis, ob ein Wirkstoff als PIW eingestuft ist, keinen Einfluss auf die Bewertung der UAW-Kausalität hatte. Insgesamt konnte kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von UAW unter Einnahme von einem PIW errechnet werden (OR = 1,26, $p > 0,05$). Erhielt der Patient jedoch zwei oder mehr PIW, so stieg das Risiko für das Auftreten einer UAW auf das Doppelte an (OR = 2,21, $p < 0,05$)(57).

Die PIW-Verordnungsprävalenz in der Studie von Montastruc et al. war mit 7,3% die niedrigste in den in **Tabelle 33** aufgeführten Studien. Dieses Ergebnis ist maßgeblich durch den geringen Umfang der französischen Laroche-Kriterien zu erklären, die nur 29 PIW und fünf Wirkstoffe, die beim Vorliegen bestimmter Diagnosen als potentiell inadäquat gelten, beinhaltet. Bei einer Studienpopulation, die nur 272 Patienten umfasste, konnten lediglich 29 UAW mit PIW-Beteiligung identifiziert werden. Bei einer so geringen Fallzahl ist es schwierig anschließend statistisch signifikante Aussagen zu machen. Die Autoren kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass das Risiko eines Patienten, eine UAW zu erleiden vor allem davon abhängig war, wie viele PIW der Patient erhielt. Erst wenn ein Patient zwei oder mehr PIW erhielt, erhöhte sich sein Risiko eine UAW zu erleiden um 60% (RR = 1,6, $p < 0,001$). Im Unterschied zu den bisher genannten Studien wurde hier keine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die Berechnung der statistischen Signifikanz erfolgte mit dem t-Test. Es erfolgte demnach auch keine Adjustierung für potentielle Störfaktoren, was die Aussagekraft dieses Studienergebnisses einschränkt (60).

Die Studie von Fick et al. schloss mit fast 17.000 Patienten die größte Studienpopulation ein. Die Daten wurden anhand von Patientenakten ermittelt, allerdings erfolgte, eventuell auf Grund der großen Anzahl an UAW-Fällen, keine Kausalitätsbewertung der aufgetretenen UAW. Die Inzidenz von UAW unter den Patienten mit mindestens einer PIW-Verordnung lag beinahe dreimal so hoch, wie die UAW-Inzidenz unter den Patienten, die keinerlei PIW verordnet bekamen (29). Da es letztendlich nur mit Hilfe von Kausalitätsbewertungen möglich ist zu unterscheiden, ob berichtete unerwünschte Symptome oder Ereignisse durch die eingenommenen Arzneistoffe oder durch die Grunderkrankung verursacht wurden, ist davon auszugehen, dass das UAW-Risiko in dieser Studie überschätzt wurde.

Onder et al. und Page et al. verwendeten beide die Beers-Liste im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie. Die PIW-Verordnungsprävalenzen lagen bei ca. 28%, also deutlich niedriger als die PIW-Verordnungsprävalenzen, die mit den STOPP-Kriterien ermittelt wurden. In beiden Studien zeigte sich mittels logistischer Regressionsanalyse keine statistisch signifikante Assoziation von der Verordnung von PIW mit dem Auftreten von UAW (43,44).

Galli et al. verwendeten als einzige Studiengruppe eine lineare Regressionsanalyse um die Korrelation zwischen der Verordnung von PIW sowie anderer Faktoren wie Dauer des Krankenhausaufenthaltes und Anzahl der verordneten Wirkstoffe mit dem Auftreten von UAW zu untersuchen. Diese Studie stellt auch darüber hinaus eine Besonderheit dar, da sie Patienten einer Intensivstation untersuchte und daher von schwer kranken Patienten ausgegangen werden kann. Im Verlauf des Aufenthaltes erhielten 98,2% der Patienten mindestens eine PIW-Verordnung. Ergebnis der Analysen war, dass PIW nicht mit dem vermehrten Auftreten von UAW assoziiert sind, wohl aber mit der Länge des Krankenhausaufenthaltes, der Anzahl der Tage, in denen ein Patient delirant war, der Anzahl der Komorbiditäten und der Anzahl der verabreichten Wirkstoffe (36). Bei einer so hohen PIW-Verordnungsprävalenz von fast 100% ist die Aussagekraft der Studie jedoch eingeschränkt, da die nicht mit PIW behandelte Kontrollgruppe vergleichsweise sehr klein war.

Autoren; Jahr (Quelle)	Verwendete Kriterien	PIW-Prävalenz; Größe der Studien- population (N)	Studiensetting und -design	Erfassung von UAW	Wichtige Ergebnisse
Cahir et al.; 2013 (57)	STOPP 2008	42,0%; N= 931	Ambulant; retrospektive Kohortenstudie	<ul style="list-style-type: none"> - Selbstberichtete UAW der Patienten und Patientenakte - Kausalitätsbeurteilung durch zwei Experten 	<ul style="list-style-type: none"> - Multivariate logistische Regressionsanalyse - Berechnung der OR für UAW in Abhängigkeit von der PIW-Verordnungsprävalenz - 1 PIW: OR = 1,26, 95%-KI = 0,77 – 2,05, p > 0,05 - ≥ 2 PIW: OR = 2,21, 95%-KI = 1,02 – 4,83, p < 0,05
Chang et al.; 2005 (35)	Beers 1997	11,6%; N = 550	Ambulant; prospektive Kohortenstudie	<ul style="list-style-type: none"> - UAW per Telefoninterview erfragt eine Woche nach Arztbesuch - Kausalitätsbeurteilung der UAW 	<ul style="list-style-type: none"> - Multivariate logistische Regressionsanalyse - Berechnung des RRs für UAW in Abhängigkeit von der PIW-Verordnungsprävalenz - Verordnung von PIW: RR = 15,3, 95%-KI = 4,0 – 58,8, p = 0,001
Chrischilles et al.; 2009 (59)	Diverse selbst- erstellte Kriterien	52,4% (im Verlauf eines Jahres); N = 626	Ambulant; prospektive Kohortenstudie	<ul style="list-style-type: none"> - UAW per Fragebogen erfasst: „Haben Sie in den letzten 12 Monaten eine unerwünschte Arzneimittelwirkung oder Nebenwirkung bemerkt?“ - Keine Kausalitätsüberprüfung 	<ul style="list-style-type: none"> - Multivariate logistische Regressionsanalyse - Berechnung der OR für UAW in Abhängigkeit von der PIW-Verordnungsprävalenz - 1 PIW: OR = 2,02, 95%-KI = 1,14 – 3,56, p < 0,05 - ≥ 2 PIW: OR = 2,47, 95%-KI = 1,30 – 4,70, p < 0,05
Fick et al.; 2008 (29)	Beers 1997	40,7%; N = 16.877	Ambulant; retrospektive Kohortenstudie	<ul style="list-style-type: none"> - UAW-Datenbank - Keine Kausalitätsbeurteilung der UAW 	<ul style="list-style-type: none"> - Prävalenz von UAW bei Patienten, die mind. 1 PIW erhielten: 14,3% - Prävalenz von UAW bei Patienten, die keine PIW erhielten: 4,7% - Statistisch signifikanter Unterschied (p < 0,01)
Galli et al.; 2016 (36)	Beers 2012	98,2% (im Verlauf des stationären Aufent- halts); N = 599	Intensiv- stationär; retrospektive Querschnitt- studie	<ul style="list-style-type: none"> - UAW aus digitalen Patientenakten erfasst - Kausalitätsbewertung der UAW durch klinische Pharmakologen 	<ul style="list-style-type: none"> - Lineare Regressionsanalyse, die die Anzahl der verordneten PIW mit anderen Variablen in Korrelation setzte - Verordnung von PIW korreliert nicht statistisch signifikant mit dem Auftreten von UAW

Autoren; Jahr (Quelle)	Verwendete Kriterien	PIW-Prävalenz; Größe der Studien- population (N)	Studiensetting und -design	Erfassung von UAW	Wichtige Ergebnisse
Hamilton et al.; 2011 (33)	N = 600		Stationär; prospektive Kohortenstudie	<ul style="list-style-type: none"> - UAW aus Patientenakte erfasst - Kausalitätsbeurteilung der UAW durch vier Experten 	<ul style="list-style-type: none"> - Multivariate logistische Regressionsanalyse - Berechnung der OR für UAW in Abhängigkeit von der PIW-Verordnungsprävalenz
	Beers 1997	28,8%			<ul style="list-style-type: none"> - Verordnung von PIW: OR =1,276, 95%-KI = 0,945 – 1,722, p = 0,11
	STOPP 2008	56,2%			<ul style="list-style-type: none"> - Verordnung von PIW: OR = 1,847, 95%-KI = 1,506 – 2,264, p < 0,01
Hedna et al.; 2015 (34)	STOPP 2008	46,0%; N= 813	Ambulant; retrospektive Kohortenstudie	<ul style="list-style-type: none"> - UAW aus Patientenakten erfasst - Kausalitätsbeurteilung der UAW 	<ul style="list-style-type: none"> - Multivariate logistische Regressionsanalyse - Berechnung der OR für UAW in Abhängigkeit von der PIW-Verordnungsprävalenz - Verordnung von PIW: OR = 2,47, 95%-KI = 1,65 – 3,69, p < 0,001 - PIW waren in 60% der UAW des vaskulären Systems, 50% der UAW des ZNS und 62,5% der Stürze beteiligt
Kim et al.; 2018 (41)	Beers 2015	59,2%; N = 166.822	Ambulant; retrospektive Querschnitts- studie	<ul style="list-style-type: none"> - Kausalitätsbewertung der UAW - Kausalitätsbewertung floss in Risikoberechnung mittels Chi-Quadrat-Test mit ein 	<ul style="list-style-type: none"> - Vergleich des aus der Literatur ermittelten Risikos für UAW mit Beteiligung von PIW in den USA mit dem der asiatischen Bevölkerung - Asiatische Patienten haben ein 3x erhöhtes Risiko für das Auftreten von UAW mit PIW-Beteiligung
Montastruc et al.; 2014 (60)	Laroche	7,3%; N = 272	Stationär; retrospektive Kohortenstudie	<ul style="list-style-type: none"> - UAW-Datenbank - Kausalitätsbeurteilung der UAW 	<ul style="list-style-type: none"> - Risikoberechnung mittels Chi-Quadrat-Test - Keine statistisch signifikante Assoziation zwischen PIW und dem Auftreten von UAW

Autoren; Jahr (Quelle)	Verwendete Kriterien	PIW-Prävalenz; Größe der Studien- population (N)	Studiensetting und -design	Erfassung von UAW	Wichtige Ergebnisse
Onder et al.; 2005 (43)	Beers 2003	28,6%; N = 5152	Stationär; retrospektive Kohortenstudie	<ul style="list-style-type: none"> - Von Ärzten ausgefüllte Fragebögen - Kausalitätsbeurteilung der UAW 	<ul style="list-style-type: none"> - Multivariate logistische Regressionsanalyse - Berechnung der OR für UAW in Abhängigkeit von der PIW-Verordnungsprävalenz - Verordnung von PIW: OR = 1,20, 95%-KI = 0,089 – 1,61, p > 0,05
Page et al.; 2006 (44)	Beers 2003	27,5%; N = 389	Stationär; retrospektive Kohortenstudie	<ul style="list-style-type: none"> - Stationäre Patientenakte zur Erfassung von UAW - Kausalitätsbewertung der UAW 	<ul style="list-style-type: none"> - Multivariate logistische Regressionsanalyse - Berechnung der OR für UAW in Abhängigkeit der PIW-Verordnungsprävalenz - Verordnung von PIW: OR = 1,03, 95%-KI = 0,64 – 1,63, p = 0,91
Passarelli et al.; 2006 (30)	Beers 2003	67,7%; N = 186	Stationär; prospektive Kohortenstudie	<ul style="list-style-type: none"> - Daten- und UAW-Erfassung durch eine Person mittels Patientenakte - Kausalitätsbeurteilung der UAW 	<ul style="list-style-type: none"> - Multivariate logistische Regressionsanalyse - Berechnung der OR für UAW in Abhängigkeit von der PIW-Verordnungsprävalenz - Verordnung von PIW: OR = 2,32, 95%-KI = 1,17 – 4,59, p = 0,015
Shiyanbola et al.; 2010 (53)	Beers 2003 und ACOVE	45,8%; N = 874	Ambulant; prospektive Kohortenstudie	<ul style="list-style-type: none"> - Online-Fragebogen für die Patienten (Selbstbericht) - Keine kausale Bewertung der UAW 	<ul style="list-style-type: none"> - Multivariate logistische Regressionsanalyse - Berechnung der OR für UAW in Abhängigkeit von der PIW-Verordnungsprävalenz - Verordnung von PIW: OR = 1,03, 95%-KI = 0,65 – 1,64, p > 0,05

Tabelle 33: Zusammenfassung von Studienergebnissen, die den Zusammenhang von PIW und mit dem Auftreten von UAW untersucht haben

Die hervorgehobenen Textstellen in der Ergebnisspalte entsprechen statistisch signifikante Ergebnisse hinsichtlich des Effektschätzers hinsichtlich des Einflusses von PIW auf das Auftreten von UAW.

Auch die Studie der südkoreanischen Arbeitsgruppe Kim et al. stellt eine Besonderheit unter den in **Tabelle 33** vorgestellten Studien dar und ist mit diesen nur eingeschränkt vergleichbar. Anhand von zwei Patientendatenbanken, einer asiatischen und einer US-amerikanischen, wurden die Verordnungsprävalenzen von PIW gemäß der Beers-Liste aus dem Jahr 2015 für die beiden Patientenkollektive ermittelt. Aus der Literatur wurden Risikoeinschätzungen für das Auftreten spezifischer UAW unter einem bestimmten PIW herausgesucht. So wurde zum Beispiel geschätzt, dass das Risiko für Mundtrockenheit unter Amitriptylin in der asiatischen Bevölkerung eine Inzidenz von 75% hat. Dieser Wert wurde mit der Anzahl der mit dem Wirkstoff behandelten Patienten multipliziert, um die „population at risk“ zu ermitteln, also die Anzahl der Patienten, die gefährdet sind, diese UAW zu erleiden. Von 10.913 koreanischen Patienten, die Amitriptylin erhielten, wäre demnach bei 8.815 Patienten mit dem Auftreten dieses Symptoms zu rechnen. Dieses Vorgehen wiederholten sie für weitere PIW und die mit ihnen assoziierten UAW sowohl für das koreanische als auch für das US-amerikanische Patientenkollektiv. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die asiatischen Patienten im Vergleich zu den US-amerikanischen Patienten ein dreimal so hohes Risiko hatten, eine UAW mit PIW-Beteiligung zu erleiden (41). Diese Studie ist allerdings lediglich als theoretische Einschätzung zu sehen, da die tatsächlichen Inzidenzen der UAW nicht untersucht wurden.

Zusätzlich zu der Risikoberechnung mittels logistischer Regressionsanalyse erfolgte in der vorliegenden Arbeit eine deskriptive Berechnung des Risikos für das Auftreten von UAW mit Beteiligung von PIW unter der Verordnung von PIW. Dadurch war es möglich, spezifisch die Kausalität der Beteiligung der verordneten PIW an der beobachteten UAW zu berücksichtigen. Es konnte gezeigt werden, dass 69,3% der Patienten, die mindestens einen PIW bei Aufnahme erhielten, mindestens eine UAW mit PIW-Beteiligung erlitten. Weitere 19,0% der Patienten mit mindestens einer PIW-Verordnung erlitten mindestens eine UAW ohne Beteiligung von PIW. Genau dieser Anteil der Patienten kann im Rahmen der logistischen Regressionsanalyse nicht herausgefiltert werden und wird durch dieses statistische Modell fälschlicherweise bei der Schätzung des mit PIW-Verordnung assoziierten UAW-Risikos mit einbezogen, so dass dieses Risiko überschätzt wird (vgl. **Abbildung 26**).

Betrachtet man nun die Patienten mit und ohne PIW-Verordnung, die zum Zeitpunkt der Aufnahme keine UAW erlitten hatten, so zeigt sich ein deutlicher Unterschied bei der Größe der beiden Gruppen: Während 41,3% der nicht mit PIW-behandelten Patienten keine UAW

erlitten, waren es bei den mit PIW-behandelten Patienten lediglich 11,7% (vgl. **Abbildung 26**). Die Chance, dass ein Patient keine UAW erleidet ist also deutlich höher, wenn er auch keine PIW verordnet bekommt.

Somit liegt das Risiko eines Patienten, der mindestens eine PIW-Verordnung zum Zeitpunkt der Aufnahme erhielt, eine UAW an der das verordnete PIW beteiligt war zu erleiden, bei knapp 70%. Diese hohe Zahl macht deutlich, dass verordnete PIW an einem Großteil der UAW bei Patienten, die mit PIW behandelt wurden, beteiligt sind, obwohl PIW den geringeren Anteil der Gesamtmedikation ausmachten (vgl. Abschnitt 4.5.2). Nachteilig an dieser rein deskriptiven Risikobewertung ist, dass eine Adjustierung für Risikofaktoren nicht möglich war. Hierdurch ist die Aussagekraft dieser Risikoabschätzung eingeschränkt.

Bei Patienten mit mindestens einer UAW mit PIW-Beteiligung machten PIW einen prozentual höheren Anteil der Gesamtmedikation aus als es bei Patienten ohne UAW mit Beteiligung von PIW der Fall war. Gleichzeitig lag bei Patienten ohne PIW-Verordnung die Zahl der durchschnittlich verordneten Wirkstoffe etwas niedriger, wobei der Unterschied nicht statistisch signifikant war (vgl. **Tabelle 29**). Insgesamt scheint also der prozentuale Anteil von PIW an der Gesamtmedikation einen größeren Einfluss auf das Auftreten von UAW unter den Patienten, die PIW erhalten zu haben, als die Zahl der verordneten Wirkstoffe. Dies ist plausibel, da die Verordnung von PIW und die Gesamtzahl der verordneten Wirkstoffe in der logistischen Regressionsanalyse eigenständige Risikofaktoren für das Auftreten von UAW waren (vgl. Abschnitt 3.5.4.1.2).

5.1.4. Beurteilung des Einflusses des Auftretens von UAW auf die Länge des stationären Aufenthaltes

Die Frage nach dem Einfluss von UAW auf die Verlängerung des stationären Aufenthaltes lässt sich mit statistischen Analysen leider nicht vollständig klären. Ein grundlegendes Problem ist hierbei, dass es nicht möglich ist die Kausalität eindeutig festzustellen: Bleibt der Patient länger auf Station, weil er eine UAW hatte, oder tritt eine UAW auf, weil er länger auf Station war, und somit der Beobachtungszeitraum länger war? Dies ist auch das Ergebnis der vorliegenden Arbeit. Hier war das Auftreten von UAW sogar der einzige statistisch signifikante Faktor, der Einfluss auf die Länge des stationären Aufenthaltes hatte (vgl. **Tabelle 6, Tabelle 7, Tabelle 8**). Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Patienten mit und ohne UAW unterscheidet sich um etwa fünf Tage (vgl. **Tabelle 31**). Grundsätzlich ist also die

Aussage möglich „je mehr UAW ein Patient erlitt, desto länger war er auf Station“, ohne dass festlegbar ist, welcher Faktor als Ursache bzw. Folge zu betrachten ist.

Abgesehen davon, dass die Kausalität des Zusammenhangs zwischen Aufenthaltsdauer und UAW nicht eindeutig feststellbar ist, ist auch noch ein weiterer Aspekt zu beachten: Patienten, die ein Ereignis erlitten, das eine Verlegung in eine andere Abteilung erforderte (z.B. eine schwere Infektion, eine Blutung mit Verlegung auf Intensivstation u.a.), beendeten demnach abrupt und meist vorzeitig den stationären Aufenthalt auf der gerontopsychiatrischen Station. In einem solchen Fall oder bei einer UAW mit Todesfolge, würde eine kürzere Aufenthaltsdauer trotz Auftretens einer (schweren) UAW vorliegen. Dies ist insofern relevant, da die meisten UAW innerhalb der ersten Woche nach Veränderung der Medikation stattfinden (77).

Das Vorhandensein von PIW war kein eigenständiger statistisch signifikanter Risikofaktor, der die Länge des stationären Aufenthaltes beeinflusste. Sobald die beiden Faktoren „Anzahl der UAW“ und „Anzahl der PIW-Verordnungen“ gleichzeitig in der Kovarianzanalyse betrachtet wurden, stellte sich nur noch die Anzahl der UAW als statistisch signifikante Variable dar. Diese Beobachtung zeigt, dass es nicht die PIW an sich sind, die die Aufenthaltslänge beeinflussen, sondern die UAW, die aufgrund der verabreichten PIW vermehrt auftreten.

5.2. Bewertung des Nutzens der PRISCUS-Liste

5.2.1. Vergleich der in der Anwendungsbeobachtung aufgetretenen UAW mit der PRISCUS-Liste

In der PRISCUS-Liste wird für jeden einzelnen aufgeführten Wirkstoff begründet, weshalb dieser als potentiell inadäquat angesehen wird. Teilweise wird bei den Wirkstoffen nur ein allgemeiner Verweis auf ein „häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen“ gegeben, so wie es bei Flecaninid oder Levomepromazin der Fall ist. Bei vielen PIW werden jedoch konkrete Gründe genannt, weshalb der Stoff ungeeignet sein könnte und welche negativen Folgen bei älteren Patienten vermehrt zu erwarten sind. In dieser Studie soll daher auch überprüft werden, ob die durch PIW zumindest mitverursachten beobachteten UAW auch den laut der PRISCUS-Liste zu erwartenden unerwünschten Wirkungen bzw. Risiken entsprechen. In **Abbildung 27** wird dargestellt, wie häufig die unter Beteiligung von PIW beobachteten UAW mit der Begründung ihres Risikos in der PRISCUS-Liste übereinstimmen.

Ein detaillierter Überblick der in der Studie beobachteten UAW einzelner Wirkstoffe wurde bereits im Abschnitt 4.4 gegeben. In **Abbildung 27** wird für die verschiedenen Wirkstoffklassen dargestellt, wie hoch der Anteil der aufgetretenen UAW mit Beteiligung von PIW, die den Begründungen der PRISCUS-Liste entsprechen, ist. Insgesamt entsprachen 63,1% der unter Beteiligung von PIW beobachteten UAW (125 von 198 UAW) den in der PRISCUS-Liste für diesen Wirkstoff genannten Risiken.

In diesem Patientenkollektiv traten vor allem psychiatrische UAW auf. Sie stellten nicht nur die größte UAW-Kategorie im Allgemeinen dar, sondern gleichzeitig auch die größte Gruppe von UAW mit PIW-Beteiligung (vgl. **Abbildung 11**). Dies ist wenig überraschend, wenn man bedenkt, dass das Patientenkollektiv aus gerontopsychiatrischen Patienten bestand, die mehrheitlich psychopharmakologische Wirkstoffe erhielten (vgl. **Abbildung 18**). In vielen Fällen waren die beobachteten UAW auf die anticholinergen Effekte der Wirkstoffe zurückzuführen. Dies liegt darin begründet, dass sehr viele in der PRISCUS-Liste aufgeführte Wirkstoffe auf Grund ihrer starken anticholinergen Wirkungen als potentiell inadäquat eingestuft wurden.

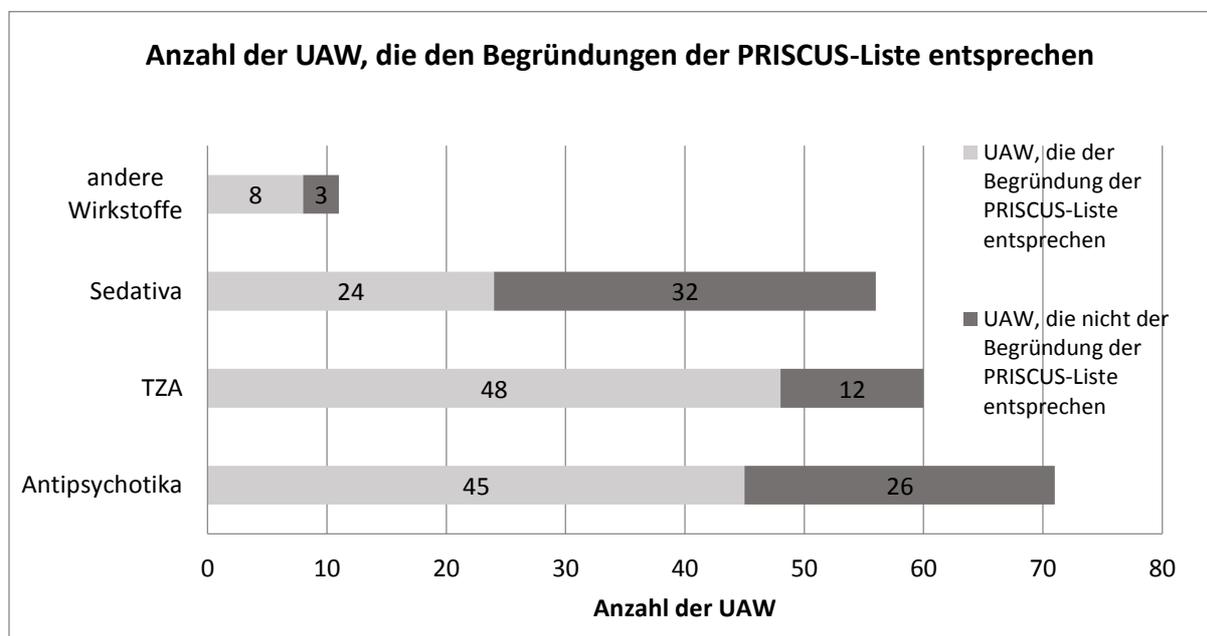


Abbildung 27: Anzahl der UAW innerhalb der großen Wirkstoffgruppen, die den in der PRISCUS-Liste genannten Begründungen entsprechen

Insgesamt wurden 198 UAW mit PIW-Beteiligung verzeichnet. Abgebildet sind die jeweiligen Wirkstoffgruppen der an der UAW beteiligten PIW und die Anzahl der UAWs, die den Begründungen der PRISCUS-Liste entsprach, bzw. nicht entsprach. Zu den „anderen Wirkstoffen“ zählen Fluoxetin, Piracetam, sowie alle nicht-psychopharmakologische PIW.

Insgesamt 71 Mal waren Antipsychotika, die gleichzeitig PIW sind, an UAW beteiligt. Hiervon entsprachen 63,4% der beobachteten UAW (45 von 71 Fällen) einer in der PRISCUS-Liste genannten Begründungen (**Abbildung 27**). Hierunter fallen zu einem Drittel (15 Fälle) UAW mit extrapyramidalmotorischen Störungen, die vor allem durch die PIW Haloperidol, Levomepromazin und Fluphenazin begünstigt wurden, welche alle drei wegen ihres hohen Risikos EPMS auszulösen in der PRISCUS-Liste stehen. Bemerkenswert ist, dass Haloperidol in allen Fällen von EPMS stets in Dosierungen oberhalb der PIM-Schwelle verabreicht wurde (von 4mg bis maximal 24mg). Weitere 12 UAW-Fälle waren iatrogen verursachte Hypotonien/Orthostasen, die ebenfalls in der PRISCUS-Liste als potentiell gefährliche UAW der beteiligten Antipsychotika aufgeführt werden (**Tabelle 34**). Während Antipsychotika selbst bereits blutdrucksenkend wirken (vgl. Abschnitt 1.4.3.1.), erhöht die Kombination dieser Wirkstoffe mit weiteren kardiovaskulär wirksamen Wirkstoffen die Gefahr einer Hypotonie. Auf eine vorsichtige Anwendung bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten wird in der PRISCUS-Liste hingewiesen (22).

Antipsychotika		
PIW (Anzahl der UAW-Fälle)	Begründung in der PRISUCS-Liste [Quelle jeweils aus (22)]	Aufgetretene UAW (Anzahl der Fälle)
Haloperidol (39)	Erhöhtes Risiko für: <ul style="list-style-type: none"> - EPMS - Zentrale und periphere anticholinerge Wirkung - Sedierung - Hypotonie - Sturz/Hüftfraktur 	<ul style="list-style-type: none"> - EPMS (13) - Müdigkeit/Sedierung/Überhang (6) - Hypotonie/Orthostase/Synkope (5) - Sturz (4) - Obstipation (2) - Hypersalivation (2) - Schlafstörungen (2) - Hyponatriämie (2) - Harnverhalt (1) - Mundtrockenheit (1) - Thrombose/LAE (1)
Olanzapin (14)	Erhöhtes Risiko für: <ul style="list-style-type: none"> - Zerebrovaskuläre Ereignisse - Erhöhte Sterblichkeit 	<ul style="list-style-type: none"> - EPMS (4) - Hypotonie/Orthostase/Synkope (3) - Obstipation (2) - Gesteigerter Appetit (1) - Kog. Verschlechterung/Verwirrtheit (1) - Delir (1) - Antriebsminderung/Verlangsamung (1) - Harnverhalt (1)
Clozapin (11)	Erhöhtes Risiko für: <ul style="list-style-type: none"> - Agranulozytose - Myokarditis - Zentrale und periphere anticholinerge Wirkungen - Orthostase/Hypotonie - Tachykardie 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypotonie/Orthostase/Synkope (2) - Müdigkeit/Sedierung/Überhang (1) - Kog. Verschlechterung/Verwirrtheit (1) - Delir (1) - Obstipation (1) - Hypersalivation (1) - EPMS (1) - Schwindel (1) - Epileptischer Anfall (1) - Thrombose/LAE (1)
Levomepromazin (5)	Erhöhtes Risiko: <ul style="list-style-type: none"> - Für das Auftreten von UAW im Allgemeinen 	<ul style="list-style-type: none"> - Müdigkeit/Sedierung/Überhang (2) - EPMS (1) - Delir (1) - Hypotonie/Orthostase/Synkope (1)
Fluphenazin (2)	Erhöhtes Risiko für: <ul style="list-style-type: none"> - Zentrale und periphere anticholinerge Wirkung - EPMS - Sedierung - Hypotonie 	<ul style="list-style-type: none"> - EPMS (1) - Hypotonie/Orthostase/Synkope (1)

Tabelle 34: Vergleich der jeweils unter potentiell inadäquaten Antipsychotika aufgetretenen UAW-Fälle mit der Begründung für die Aufnahme des PIWs in die PRISCUS-Liste

Die fett-gedruckten UAW-Fälle entsprechen einer der in der PRISCUS-Liste gegebenen Begründungen.

Für alle trizyklischen Antidepressiva, die in dieser Studie an UAW beteiligt waren (Doxepin, Amitriptylin, Clomipramin, Trimipramin, Imipramin), liegt der Grund für die Einstufung als PIW maßgeblich an ihrer stark ausgeprägten anticholinergen Wirkung. Anticholinerge UAW stellten in dieser Studie den überwiegenden Teil der unter TZA aufgetretenen UAW dar: Delir, kognitive Verschlechterung/Verwirrtheit, Obstipation, Harnverhalt, Mundtrockenheit u.a. Am häufigsten traten UAW unter Doxepin auf, was nicht zuletzt daran liegen könnte, dass dieser Wirkstoff als häufigster PIW überhaupt verordnet wurde. Doxepin war an insgesamt 39 UAW beteiligt, worunter 29 UAW durch die periphere oder zentrale anticholinerge Wirkung des Wirkstoffes ausgelöst wurden.

Eine durch TZA begünstigte Hypotonie/Orthostase stellt eine weitere Begründung für die Aufnahme in die PRISCUS-Liste dar (22). Diese gehört zu den „sehr häufig“ zu erwartenden UAW dieser Wirkstoff (97). An solchen Ereignissen waren Doxepin fünfmal und Trimipramin einmal beteiligt (**Tabelle 35**). TZA waren insgesamt mit 60 UAW-Fällen assoziiert, wovon in 80% der Fälle Ereignisse auftraten, die den Begründungen der PRISCUS-Liste entsprachen. Die kardiotoxische Wirkung der TZA kann sich in Form von Verlängerungen der QTc-Zeit zeigen, für die u.a. Amitriptylin und Doxepin bekannt sind. Deshalb werden zu Beginn und unter der fortlaufenden Therapie mit diesen Wirkstoffen in der PRISCUS-Liste EKG-Kontrollen empfohlen (22) (**Abbildung 27**).

Trizyklische Antidepressiva		
PIW (Anzahl der UAW- Fälle)	Begründung in der PRISUCS-Liste [Quelle jeweils aus (22)]	Aufgetretene UAW (Anzahl der Fälle)
Doxepin (39)	Erhöhtes Risiko für: <ul style="list-style-type: none"> - Delir - Sturz/Hüftfraktur - Zentrale und periphere anticholinerge Wirkung - Orthostase/Hypotonie - Kardiotoxizität 	<ul style="list-style-type: none"> - Kog. Verschlechterung/Verwirrtheit (8) - Obstipation (7) - Hypotonie/Orthostase/Synkope (5) - Müdigkeit/Sedierung/Überhang (3) - Delir (2) - QTc-Zeitverlängerung (2) - Harnverhalt (2) - Mundtrockenheit (2) - Schwitzen (2) - Parästhesien (2) - Trockene Augen (1) - Thrombose/LAE (1) - Ödeme (1) - Appetitminderung (1)
Amitriptylin (12)	Erhöhtes Risiko für: <ul style="list-style-type: none"> - Delir - Sturz/Hüftfraktur - Venöse Thromboembolien - Sedierung - Zentrale und periphere anticholinerge Wirkung - Orthostase/Hypotonie - Kardiotoxizität 	<ul style="list-style-type: none"> - Kog. Verschlechterung/Verwirrtheit (2) - Schwindel (2) - QTc-Zeitverlängerung (2) - Delir (1) - Obstipation (1) - Harnverhalt (1) - Tachykardie (1) - Zephalgie (1) - Tinnitus (1)
Trimipramin (6)	Erhöhtes Risiko für: <ul style="list-style-type: none"> - Zentrale und periphere anticholinerge Wirkung - Orthostase/Hypotonie - Kardiotoxizität - HRST, Reizleitungsstörungen 	<ul style="list-style-type: none"> - Antriebsminderung/Verlangsamung (3) - Müdigkeit/Sedierung/Überhang (1) - Kog. Verschlechterung/Verwirrtheit (1) - Hypotonie/Orthostase/Synkope (1)
Clomipramin (2)	Erhöhtes Risiko für: <ul style="list-style-type: none"> - Zentrale und periphere anticholinerge Wirkung - Orthostase/Hypotonie - Kardiotoxizität 	<ul style="list-style-type: none"> - Gangunsicherheit (1) - Obstipation (1)
Imipramin (1)	Erhöhtes Risiko für: <ul style="list-style-type: none"> - Delirante Symptome - Verwirrheitszustände - Zentrale und periphere anticholinerge Wirkungen - Orthostase/Hypotonie - Kardiotoxizität 	<ul style="list-style-type: none"> - Antriebsminderung/Verlangsamung (1)

Tabelle 35: Vergleich der jeweils unter potentiell inadäquaten trizyklischen Antidepressiva aufgetretenen UAW-Fälle mit der Begründung für die Aufnahme des PIWs in die PRISUCS-Liste

Die fett-gedruckten UAW-Fälle entsprechen einer der in der PRISUCS-Liste gegebenen Begründungen.

Die häufigste durch Sedativa ausgelöste UAW, die in dieser Studie beobachtet wurde, war die Substanzmissbrauch/-abhängigkeit. Dass diese Wirkstoffe ein ausgeprägtes Suchtpotenzial besitzen ist allerdings nicht der Grund für ihre Auflistung in der PRISCUS-Liste. Daher stimmen die durch PIW-Sedativa ausgelösten UAW im Vergleich zu anderen Wirkstoffgruppen zu einem deutlich geringeren Anteil mit der in der PRISCUS-Liste angegebenen Begründung überein (24 von 56 UAW-Fällen, entsprechend 43,9%; **Abbildung 27**). Die langwirksamen Benzodiazepine (Bromazepam, Clorazepat, Diazepam, Chlordiazepoxid, Flunitrazepam) werden vor allem aufgrund ihrer langen Halbwertszeit (HWZ), der verlängerten Sedierung und des damit einhergehenden erhöhten allgemeinen UAW-Risikos genannt.

Für alle Sedativa führt die PRISCUS-Liste zudem eine Erhöhung der Sturzgefahr als potentiell Risiko an. Neben einer sedierenden Wirkung wirken viele der Substanzen zusätzlich auch muskelrelaxierend. Stürze und UAW, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zu Stürzen führen können (Schwindel, Gangunsicherheit und eine übermäßige Sedierung/Überhang), wurden bei 20 PIW-Sedativa beobachtet und stellen somit die größte Gruppe der unter PIW-Sedativa beobachteten UAW dar. Diese Beobachtung stimmt also mit der Begründung der PRISCUS-Liste überein (**Tabelle 36**). Zusätzlich kann eine Kombination von einer sedierenden Substanz mit einem Antipsychotikum zu einer verstärkten zentral dämpfenden Wirkung und einem Blutdruckabfall führen, welche beide zusätzlich das Sturzrisiko erhöhen. Auf ähnliche Weise addieren sich die zentral dämpfenden Effekte von Sedativa, wenn diese mit Opiaten, wie zum Beispiel Fentanyl, kombiniert werden (Medikationscheck auf PSIAC[®]).

Darüber hinaus ist allgemein bekannt, dass Benzodiazepine negative Auswirkungen auf die Kognition haben können (vgl. Abschnitt 1.5.3.). Viele der mit Benzodiazepinen behandelten Patienten wurden als kognitiv eingeschränkt beschrieben, ein Symptom, das sich unter anderem mit dem verabreichten Wirkstoff erklären lässt. Auch über psychiatrische UAW, zu denen letzten Endes Einschränkungen der Kognition gehören, wird in der PRISCUS-Liste aufmerksam gemacht (22).

Sedativa		
PIW (Anzahl der UAW-Fälle)	Begründung in der PRISUCS-Liste [Quelle jeweils aus (22)]	Aufgetretene UAW (Anzahl der Fälle)
Clorazepat (9)	Erhöhtes Risiko für: <ul style="list-style-type: none"> - Verlängerte Sedierung - Erhöhtes Risiko für UAW im Allgemeinen - Sturzgefahr durch Muskelrelaxation - Verschlechterung des Reaktionsvermögens - Psychiatrische UAW - Paradoxe Reaktion mit Unruhe, Reizbarkeit, etc. Außerdem: lange HWZ	- Müdigkeit/Sedierung/Überhang (2) - Obstipation (2) - Sturz (1) - Gangunsicherheit (1) - Abhängigkeit (1) - Hypotonie/Orthostase/Synkope (1) - Harnverhalt (1)
Bromazepam (5)		- Abhängigkeit (2) - Schwindel (1) - Kog. Verschlechterung/Verwirrtheit (1) - Sturz (1)
Diazepam (4)		- Sturz (1) - Schwindel (1) - Abhängigkeit (1) - Delir (1)
Chlordiazepoxid (4)		- Schwindel (2) - Zephalgie (1) - Obstipation (1)
Flunitrazepam (2)		- Kog. Verschlechterung/Verwirrtheit (1) - Abhängigkeit (1)
Lorazepam (5)	Erhöhtes Risiko für: <ul style="list-style-type: none"> - Psychiatrische UAW - Paradoxe Reaktion - Sturz/Hüftfraktur 	- Müdigkeit/Sedierung/Überhang (1) - Kog. Verschlechterung/Verwirrtheit (1) - Abhängigkeit (3)
Alprazolam (4)		- Antriebsminderung/Verlangsamung (1) - Sturz (1) - Obstipation (1) - Abhängigkeit (1)
Lormetazepam (2)		- Gangunsicherheit (1) - Abhängigkeit (1)
Zopiclon (11)	Erhöhtes Risiko für: <ul style="list-style-type: none"> - Sturz/Hüftfraktur - Verschlechterung der Kognition 	- Abhängigkeit (7) - Müdigkeit/Sedierung/Überhang (2) - Schwindel (1) - Obstipation (1)
Zolpidem (8)		- Abhängigkeit (3) - Müdigkeit/Sedierung/Überhang (2) - Schwindel (1) - Delir (1) - Obstipation (1)
Doxylamin (2)	Erhöhtes Risiko für: <ul style="list-style-type: none"> - Sturz - UAW im Allgemeinen (Schwindel, Kopfschmerzen, etc.) - EKG-Veränderungen - Zentrale und periphere anticholinerge Wirkung - Verschlechterung der Kognition 	- Gangunsicherheit (1) - Abhängigkeit (1)

Tabelle 36: Vergleich der jeweils unter potentiell inadäquaten Sedativa aufgetretenen UAW-Fälle mit der Begründung für die Aufnahme des PIWs in die PRISCUS-Liste

Die fett-gedruckten UAW-Fälle entsprechen einer der in der PRISCUS-Liste gegebenen Begründungen.

In **Tabelle 37** werden nicht psychopharmakologische PIW sowie die PIW, die keiner der größeren psychopharmakologischen Wirkstoffgruppen zugeordnet werden konnten (Fluoxetin, Piracetam), angeführt. Bei neun dieser PIW waren die aufgetretenen UAW in Übereinstimmung mit den Begründungen der PRISCUS-Liste. Auch hier traten wie bei vielen der bereits genannten PIW vor allem die UAW mit Hypotonie/Orthostase, Stürze und anticholinerge Wirkungen auf.

Bei einer Überschneidung von etwas über 60% zwischen den Begründungen der PRISCUS-Liste und den tatsächlich beobachteten UAW ist es schwierig eine klare abschließende Bewertung zum Nutzen der PRISCUS-Liste in Hinblick auf die Vorhersagbarkeit der Art der zu erwartenden UAW zu machen. Es kann jedoch festgestellt werden, dass zwar die Mehrzahl der mit UAW mit PIW-Beteiligung zu den Begründungen in der PRISCUS-Liste passt, die darin angegebenen Begründungen jedoch nicht vollständig sind und einige in der Behandlungsrealität sehr wichtige UAW, wie zum Beispiel die durch Sedativa verursachte Abhängigkeit, nicht berücksichtigt wurden.

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass es auch Wirkstoffe gibt, die nicht als potentiell inadäquate Wirkstoffe eingestuft werden, die aber häufig UAW auslösen. In einer deskriptiven Analyse der Spontanberichte in der Nebenwirkungsdatenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) von 1978 bis 2016 wurde gefunden, dass Antibiotika, Antikoagulanzen sowie orale Antidiabetika und Insuline zu den am häufigsten UAW-auslösenden Wirkstoffgruppen gehören (157). Antibiotika führen vor allem zu Arzneimittelexanthemen und anderen allergischen Reaktionen sowie zu Diarrhoe. Antikoagulanzen lösen häufig Blutungen unterschiedlichsten Schweregrades aus (70), während unter der Therapie mit einigen oralen Antidiabetika und Insulinen ein hohes Risiko für Hypoglykämien besteht (79). Gemeinsam ist diesen Wirkstoffgruppen, dass sie überwiegend nicht Bestandteil der PRISCUS-Liste sind. Die einzigen Ausnahmen sind hier das Antibiotikum Nitrofurantoin, welches aufgrund von pulmonalen UAW und Leberschädigung in der PRISCUS-Liste aufgeführt wird, und die beiden Antikoagulanzen Ticlopidin und Prasugrel, welche beide keine Vorteile gegenüber einer Therapie mit ASS boten bei gleichzeitig erhöhter Lebertoxizität und Blutungsgefahr (22).

Fluoxetin, Piracetam und Nicht-Psychopharmaka		
PIW (Anzahl der UAW- Fälle)	Begründung in der PRISUCS-Liste [Quelle jeweils aus (22)]	Aufgetretene UAW (Anzahl der Fälle)
Digoxinderivate (2)	Erhöhtes Risiko für: <ul style="list-style-type: none"> - Stürze - Intoxikation bei eingeschränkter Nierenfunktion 	<ul style="list-style-type: none"> - Sturz (1) - Gangunsicherheit (1)
Doxazosin (2)	Erhöhtes Risiko für: <ul style="list-style-type: none"> - Schlaganfälle - Kardiovaskuläre Erkrankungen - Hypotonie - Mundtrockenheit - Miktionsstörungen 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypotonie/Orthostase/Synkope (2)
Fluoxetin (1)	Erhöhtes Risiko für: <ul style="list-style-type: none"> - Hyponatriämie - Erhöhte ZNS-Stimulation (z.B. Schlafstörungen) <p>Außerdem: lange HWZ</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Schlafstörungen (1)
Piracetam (1)	Keine nachweisliche signifikante Verbesserung der Kognition	<ul style="list-style-type: none"> - Agitiertheit/Aggressivität (1)
Nicht retardiertes Nifedipin (1)	Erhöhtes Risiko für: <ul style="list-style-type: none"> - Hypotonie - Myokardinfarkt - Schlaganfall - Obstipation - Erhöhte Sterblichkeit 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypotonie/Orthostase/Synkope (1)
Flecainid (1)	Erhöhtes Risiko für: <ul style="list-style-type: none"> - Auftreten von UAW im Allgemeinen 	<ul style="list-style-type: none"> - Kog. Verschlechterung/Verwirrtheit (1)
Dimetinden (1)	Erhöhtes Risiko für: <ul style="list-style-type: none"> - Zentrale und periphere anticholinerge Wirkungen - Delir 	<ul style="list-style-type: none"> - Müdigkeit/Sedierung/Überhang (1)
Solifenacin (1)	Erhöhtes Risiko für: <ul style="list-style-type: none"> - Zentrale und periphere anticholinerge Wirkungen 	<ul style="list-style-type: none"> - Kog. Verschlechterung/Verwirrtheit (1)
Oxybutynin (1)	<ul style="list-style-type: none"> - Sedierung - Verwirrtheit 	<ul style="list-style-type: none"> - Delir (1)

Tabelle 37: Vergleich der jeweils unter potentiell inadäquaten Wirkstoffen (Fluoxetin, Piracetam und Nicht-Psychopharmaka) aufgetretenen UAW-Fälle mit der Begründung für die Aufnahme des PIWs in die PRISUCS-Liste

Die hervorgehobenen UAW-Fälle entsprechen einer der in der PRISUCS-Liste gegebenen Begründungen.

Dies hat zur Folge, dass einige der am häufigsten auftretenden UAW-Arten nicht von der PRISCUS-Liste „vorhergesagt“ werden, da die auslösenden Wirkstoffe nicht in der PRISCUS-Liste enthalten sind. Es wäre auch nicht sinnvoll, Antibiotika, Antidiabetika oder Antikoagulanzen, für deren klinisch indizierten Einsatz es keine Alternativen gibt, aufgrund ihres Nebenwirkungspotentials in die PRISCUS-Liste aufzunehmen. Die Verfügbarkeit einer Liste potentiell inadäquater Arzneistoff darf daher nicht dazu führen, beim Anwender das Gefühl aufkommen zu lassen, die Beachtung der Liste könne allein zu einer sicheren Arzneimitteltherapie geriatrischer Patienten führen.

5.2.2. Beurteilung der PRISCUS-Liste aus der Sicht verschiedener Bereiche des Gesundheitssystems

Voraussetzung dafür, dass die PRISCUS-Liste überhaupt eine protektive Wirkung hat, ist dass sie den behandelnden Ärzten und innerhalb der gesetzlichen Krankenkassen bekannt ist und akzeptiert wird. Inwieweit die PRISCUS-Liste bei deutschen Allgemeinärzten bekannt ist und angewandt wird, ist unbekannt. Es wäre tatsächlich von besonders großer Bedeutung genau in dieser Fachrichtung die Aufmerksamkeit für potentiell inadäquate Arzneistoffe zu erweitern, da die Hausärzte in den meisten Fällen die häufigsten Ansprechpartner für geriatrische Patienten sind.

In einer britischen Studie wurde gezeigt, dass Ärzte, die mit einer Liste potentiell inadäquater Arzneistoffe vertraut sind, gemischte Gefühle hinsichtlich ihres Nutzens und auch Bedenken, dass diese die Therapiefreiheit einschränken könne, haben. Teilweise bestehe der Wunsch nach einer Positivliste, einer sogenannten „white list“, also einer Liste, die diejenigen Wirkstoffe aufführt, deren Einsatz beim geriatrischen Patient für eher unproblematisch gehalten werden (158). Andere wünschen sich eine insgesamt kürzere und überschaubarere Liste (159).

Aus der Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung nahmen Pohl-Dernick et al. eine Kostenschätzung für die Umstellung von PIW gemäß der PRISCUS-Liste auf adäquatere Arzneistoffe vor. Im Jahr 2009 entsprachen die Kosten, die die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland für PIW aufwenden mussten, ungefähr 306 Millionen Euro. Bei einer Umstellung auf Arzneistoffe, die nicht auf der PRISCUS-Liste verzeichnet sind, wäre dahingegen mit Arzneimittelkosten von 326 bis 810 Millionen Euro zu rechnen. Dies sei, zumindest auf kurze Sicht, nicht im wirtschaftlichen Sinne der gesetzlichen

Krankenkassen. Gleichzeitig besteht jedoch ein grundsätzliches Bewusstsein dafür, dass PIW zum vermehrten Auftreten von UAW und zu vermehrten Krankenhauseinweisungen führen können, was sekundär zur Erhöhung der Kosten führen kann. Daher werden seitens der Krankenkassen weitere Informationen zu den Auswirkungen von PIW gemäß der PRISCUS-Liste auf das Auftreten von negativen Gesundheitsauswirkungen gefordert (159).

Um eine mögliche Antwort hierauf bemühten sich im folgenden Jahr Heider et al. (31) Anhand eines großen Patientenkollektivs einer gesetzlichen Krankenkasse wurden die durchschnittlichen Gesundheitskosten von Patienten, die mit PIW behandelt wurden, mit den Kosten von Patienten, die keine PIW erhielten, ermittelt. Patienten, die mit PIW behandelt wurden nahmen mehr Gesundheitsleistungen in Form von ambulanten Arztbesuchen und Krankenhaus- und Rehabilitationsaufenthalten war, und erlitten sowohl mehr nicht-letale als auch letale UAW. Insgesamt verursachte ein Patient, der mit PIW behandelt wurde im Zeitraum von einem Jahr Kosten in Höhe von 6.800 Euro, während ein Patient, der keine PIW erhielt, nur knapp 4.500 Euro an Kosten verursachte. Dieser Unterschied war statisch hochsignifikant. Hier muss jedoch angemerkt werden, dass die Morbidität der mit PIW-behandelten Patienten insgesamt etwas höher zu verzeichnen war als die Morbidität der der Kontrollgruppe (31).

5.3. Limitationen und Stärken der Anwendungsbeobachtung

5.3.1. Limitationen der Anwendungsbeobachtung

In dieser Studie war es von großer Bedeutung UAW, die bereits vor Aufnahme auf die gerontopsychiatrischen Stationen aufgetreten waren sowie UAW, die während des stationären Aufenthaltes auftraten, zu erfassen. Da für die prästationäre Zeit der Patienten weniger detaillierte Berichte zum Verlauf vorlagen konnten prästationäre UAW eventuell nicht immer so genau erfasst werden, wie UAW, die sich während des stationären Aufenthaltes ereigneten. Voraussetzung für die Erfassung prästationärer UAW waren ausführliche und gut dokumentierte Aufnahmeanamnesen mit dem Patienten selbst, oder im Rahmen von Gesprächen mit Angehörigen und betreuenden Personen. Im klinischen Alltag ist eine solch gründliche Dokumentation erfahrungsgemäß allerdings nicht immer umsetzbar. Zudem war es insbesondere im prästationären Setting nicht möglich zu überprüfen, ob die vom ambulant behandelnden Arzt verschriebenen Medikamente

überhaupt vollständig dokumentiert waren und in der vorgesehenen Art und Weise von dem Patienten eingenommen wurden. In einigen Fällen konnte deshalb nur angenommen werden, dass die prästationär verordnete Medikation das Auftreten einer UAW begünstigt hat. Viele der prästationären UAW wurden deshalb vorsichtig bewertet und die Kausalität der Wirkstoffe öfters als „möglicherweise beteiligt“ gewertet. Allerdings sind solche Complianceprobleme, die bekanntermaßen im Behandlungsalltag häufig auftreten, auch in kontrollierten Studien nur schwer auszuschließen.

Im Laufe der Datenerhebung wurde auf eine differenzierte Wertung von festangesetzten Präparaten versus Bedarfsmedikation, die nur bedarfsweise verabreicht wurde, geachtet. Diese gelang jedoch nicht immer fehlerfrei, da aus den Dokumentationen nicht immer genau nachvollziehbar war, welche Präparate wann und in welcher Dosierung verabreicht wurde. Ebenfalls ist davon auszugehen, dass Bedarfsmedikationen nicht immer rechtzeitig dokumentiert wurden und somit zeitliche Zusammenhänge, v.a. bei akut eintretenden UAW, nicht korrekt nachvollziehbar waren. Auch kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten während des stationären Aufenthaltes eine Eigenmedikation mit selbstmitbrachten Arzneimitteln betrieben.

Die vielleicht größte Limitation dieser Studie ist das Studiendesign als prospektive Anwendungsbeobachtung. Die Datenerhebung war von der realitätsgetreuen Dokumentation durch die behandelnden Ärzte und Pflegekräfte sowie der Mitteilungsfähigkeit des Patienten abhängig. Es ist daher nicht auszuschließen, dass es zum Auftreten von UAW kam, welche nicht vermerkt oder vom Patienten berichtet wurden. Da die Studie viele sedierte, demenzkranke oder anderweitig kognitiv eingeschränkte Patienten einschließt, die gegebenenfalls Schwierigkeiten oder gar nicht die Fähigkeiten hatten, ihre Beschwerden konkret zu kommunizieren, ist hiervon sogar auszugehen.

In einigen der Studien, die ebenfalls die Auswirkungen der Verordnung von PIW auf das Auftreten negativer „health outcomes“ untersuchten, wurde eine Bewertung der Komorbiditäten der Patienten mit Hilfe des Charlson Comorbidity Index (CCI) vorgenommen. Dieser ermöglicht eine Objektivierung des Gesundheitszustandes der Patienten. In diesen Score fließen verschiedene Informationen bezüglich des Vorhandenseins und des Schweregrades bestimmter Diagnosen, so z.B. Herz-, Nieren und Leberinsuffizienz, Diabetes mellitus und maligner Tumore ein, mit denen die geschätzte Zehn-Jahres-Sterblichkeit geschätzt wird (160). Die Berechnung des CCI's war in dieser Studie nicht möglich, da eine so differenzierte

Betrachtung der internistischen Erkrankungen aus den vorhandenen Patientenunterlagen nicht für alle Patienten in vollem Umfang entnommen werden konnte.

5.3.2. Stärken der Anwendungsbeobachtung

Zum aktuellen Zeitpunkt (Stand: Juli 2018) liegen keine publizierten Studiendaten über den Zusammenhang der Verordnung PIW gemäß der PRISCUS-Liste und dem Risiko für das Auftreten von UAW vor. Dieser Zusammenhang wurde bisher nur unter Anwendung anderer PIW-Listen (v.a. der amerikanischen Beers Kriterien in verschiedenen Fassungen) untersucht. Somit können durch die in dieser Arbeit dargestellte Studie neue Erkenntnisse hinsichtlich der klinischen Relevanz der für Deutschland angepassten PRISCUS-Liste gewonnen werden. Die Auswahl der gerontopsychiatrischen Abteilungen erlaubt einen ganz besonderen Blick auf den Einsatz von PIW in der Geriatrie, da fast die Hälfte der in der PRISCUS-Liste aufgeführten Medikamente der Gruppe der Psychopharmaka entstammen. Gleichzeitig gehören Arzneimittel aus der Gruppe der Psychopharmaka zu den am häufigsten verschriebenen PIW.

Die kontinuierliche, in wöchentlichen Abständen erfolgte Erfassung des stationären Verlaufs aller Patienten erlaubte ein genaues Nachvollziehen der Zeitpunkte des An- und Absetzens und der Dosierungen verabreichter Medikamente. So konnten in dieser Studie die dosisabhängigen PIW (PIM6) genau berücksichtigt werden und entsprechend als PIW oder nicht-PIW gewertet werden. Der Bedarf wurde separat betrachtet und floss nur in die Bewertung mit ein, wenn dieser tatsächlich verabreicht wurde. Dies konnte unter der Voraussetzung, dass die Verabreichung der Bedarfsmedikation vom Verabreichenden vermerkt wurde, ebenfalls mit dem verwendeten Dokumentationsprogramm nachvollzogen werden. So war es möglich aufgetretene UAW im genauen zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe der Medikamente zu erkennen und auf Kausalität zu überprüfen.

Dadurch, dass die Datenerhebung lediglich mit Dokumentationen erfolgte, die von Personen, die nicht an der Studie beteiligt waren, erstellt wurden, war die Datenerhebung unabhängig von eigenen Beobachtungen der erhebenden Personen. Es bestand zu keinem Zeitpunkt ein direkter Kontakt zu den Patienten. Da drei Personen an der Erhebung der Daten beteiligt waren konnten so interindividuelle subjektive Wahrnehmungen des

Patienten vermieden werden und eine möglichst einheitliche Vorgehensweise umgesetzt werden.

Alle UAW, die auffielen, wurden ausführlich auf Plausibilität und zeitlichen Zusammenhang mit der zu diesem Zeitpunkt verabreichten Medikation geprüft. Dies erfolgte durch insgesamt fünf Personen, darunter zwei Experten. Es wurden nur Ereignisse als UAW-Fälle gewertet, bei denen der kausale Zusammenhang mit der verabreichten Medikation als „sicher“, „wahrscheinlich“ oder „möglich“ bewertet wurde. Unklare oder spekulative Ereignisse oder Symptome, bei denen es relativ unwahrscheinlich erschien, dass sie durch ein Medikament und nicht durch die Grunderkrankungen verursacht wurden, wurden nicht in die Analysen aufgenommen. Die zum UAW-Zeitpunkt eingenommene Medikation wurde unter Berücksichtigung eventuell verabreichter Bedarfsmedikamente gründlich geprüft. Es wurden mehrere Hilfsmittel (PSIAC[®], Literatur, Fachinformationen u.a.) zur Hand genommen, um u.a. beteiligte Arzneimittelinteraktionen untersuchen zu können. Dieses sehr zeitaufwendige Verfahren der UAW-Beurteilung gewährleistet eine höhere Objektivität, Reliabilität und auch Validität der Studie.

Während in vielen publizierten Studien zwar die Kausalität von PIW für das Auftreten der beobachteten Ereignisse oder Symptome von Experten überprüft wurde, wurde zur Berechnung des Einflusses von PIW lediglich die Verordnungsprävalenz als Risikofaktor für das Auftreten von UAW berücksichtigt. Durch diese Betrachtungsweise wird impliziert, dass bei Patienten, die PIW verordnet bekamen und gleichzeitig eine UAW erlitten, diese PIW zu einem höheren Risiko für UAW führen, obwohl sie möglicherweise gar nicht an der UAW beteiligt waren. Das Risiko von PIW für das Auftreten von UAW wird durch solche Analysen überschätzt. Das liegt daran, dass die verwendeten statistischen Modelle nicht differenzieren können, ob die stattgehabte UAW von dem verordneten PIW auch tatsächlich mitverursacht wurde. In dieser Studie wurde versucht diesen Aspekt nochmal genauer zu betrachten. Auch wenn es nicht möglich war, Effektschätzer für das konkrete für zusätzliche Störfaktoren adjustierte Risiko des Auftretens von UAW mit PIW-Beteiligung im Vergleich zu UAW ohne PIW-Beteiligung zu berechnen, war es möglich durch nicht-adjustierte deskriptive Verfahren deutlich zu machen, dass ein Großteil der verordneten PIW auch tatsächlich zu UAW führte bzw. daran beteiligt war. Die Berechnung eines konkreten Risikoschätzers an dieser Stelle war aus methodischen Gründen leider nicht möglich.

5.4. Fazit/Ausblick

Potentiell inadäquate Wirkstoffe und Medikationen sind bereits seit vielen Jahren ein bedeutendes Thema in der Behandlung geriatrischer Patienten. Die in dieser Arbeit beschriebene Anwendungsbeobachtung konnte deutlich aufzeigen, dass die Verordnung von PIW gemäß der Klassifikation der PRISCUS-Liste zum vermehrten Auftreten von UAW führen kann. Die zur Aufnahme in die PRISCUS-Liste führende Begründung vieler PIW entsprach zudem oft den in der Studie beobachteten UAW. So stellt die PRISCUS-Liste nicht nur ein wertvolles Werkzeug zur Erkennung potentiell inadäquater Wirkstoffe dar, sondern hat bis zu einem gewissen Grad auch in der Vorhersage, welche UAW zu erwarten sind, einen Nutzen, so dass geeignete präventive Maßnahmen ergriffen werden können, falls eine Anwendung nicht zu umgehen ist.

Für die Zukunft wäre es wünschenswert, dass ein größeres Bewusstsein für potentiell inadäquate Wirkstoffe nicht nur unter Ärzten, sondern bereits bei Medizinstudenten, entwickelt wird. Viel wichtiger als die konkreten Wirkstoffe und Dosierungen auswendig zu können, ist bereits das Wissen, dass es ein solches Hilfsmittel gibt, wo man die PRISCUS-Liste findet und wie man sie sinnvoll anwendet, um im Idealfall eine für den geriatrischen Patienten optimierte medikamentöse Therapie zu erstellen. Dabei ist es nicht Ziel, PIW gänzlich zu vermeiden – vielmehr sollte ihr Einsatz unter Berücksichtigung möglicher risikoärmerer Alternativen vorsichtig und gründlich abgewogen werden und, im Falle, dass PIW unvermeidbar sind, Maßnahmen ergriffen werden, die die Sicherheit der Arzneimitteltherapie erhöhen (z.B. regelmäßige EKG-Kontrollen bei Therapie mit Amitriptylin), um so UAW rechtzeitig zu erkennen oder im Idealfall zu vermeiden. Im Mittelpunkt sollte weiterhin der Patient, seine Bedürfnisse und seine individuellen Voraussetzungen und Einschränkungen stehen mit dem Ziel, eine für ihn bestmöglich abgestimmte Arzneimitteltherapie zu erstellen.

6. Zusammenfassung

Einleitung:

Aufgrund veränderter physiologischer Funktionen und einer damit einhergehenden veränderten Verträglichkeit von Arzneimitteln, sowie Multimorbidität und einer daraus resultierenden Polypharmazie, stellt der geriatrische Patient eine therapeutische Herausforderung dar. Diese Gegebenheiten führen dazu, dass ältere Patienten ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) haben. Eine Zusammenstellung von Wirkstoffen, die auf Grund ihres vermehrten Auftretens von UAW als potentiell inadäquat für den Patienten ab einem Alter von 65 Jahren gelten, stellt die 2010 veröffentlichte PRISCUS-Liste dar (22). Anhand der PRISCUS-Liste wurden in dieser Arbeit potentiell inadäquate Wirkstoffe (PIW) identifiziert und auf ihre Auswirkungen hinsichtlich des Auftretens von UAW untersucht.

Methode:

In dieser Anwendungsbeobachtung, die im Rahmen einer nicht-interventionellen Kohortenstudie durchgeführt wurde, wurden die Daten gerontopsychiatrischer Patienten des Bezirksklinikums in Regensburg (BKR) im Zeitraum zwischen Februar 2014 und April 2016 erhoben. Die Medikation und der klinische Verlauf der Patienten wurden während ihres gesamten stationären Aufenthaltes in wöchentlichen Abständen erhoben. Anhand der Dokumentation des medizinischen Personals wurde nach Symptomen, die im Zusammenhang mit der verordneten Medikation stehen, gesucht. Die Plausibilität und Kausalität des Zusammenhangs zwischen Medikation und Auftreten von UAW wurde in Fallkonferenzen mit drei Doktorandinnen (zwei Studentinnen der Humanmedizin, eine approbierte Apothekerin), einem klinischen Pharmakologen und einer Fachärztin für Pharmakologie und Toxikologie überprüft. Anschließend erfolgte eine statistische Auswertung der erhobenen Daten und UAW.

Ergebnisse:

Die Studienpopulation bestand aus 304 Patienten, darunter 57,6% Frauen. Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation lag bei $77,9 \pm 7,1$ Jahren. Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer der Patienten betrug $20,9 \pm 12,1$ Tage. Zwischen Männern und Frauen lagen hinsichtlich des Alters und der Aufenthaltsdauer keine statistisch signifikanten

Unterschiede vor. Am häufigsten stellte eine Verschlechterung der dementiellen Symptomatik den Anlass der stationären Aufnahme dar (106 von 304 Patienten, 35%), gefolgt von Verschlechterung einer affektiven Störung (65 von 304 Patienten, 21%) und Wesensveränderung ohne Demenz (36 von 304 Patienten, 12%).

Über die Hälfte der Patienten (51,6%) waren demenzkrank. Bei 43,1% der Patienten lag eine affektive Störung, bei 17,5% der Patienten eine Substanzmissbrauch/-abhängigkeit und bei 11,5% der Patienten eine Schizophrenie vor. Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten (165 von 304 Patienten; 54,3%) lag nur eine psychiatrische Diagnose vor, während bei 130 Patienten mindestens zwei psychiatrische Diagnosen vorlagen.

Vor ihrer stationären Aufnahme erhielten 29,9% der Patienten mindestens einen PIW. Risikofaktoren für die Verordnung von PIW vor Aufnahme waren: Schizophrenie (OR = 4,793, p-Wert < 0,001), Substanzmissbrauch/-abhängigkeit (OR = 2,420, p-Wert = 0,011) sowie die Gesamtzahl der vorordneten Wirkstoffe (OR = 1,142, p-Wert = 0,001 pro verordnetem Wirkstoff). Das Vorliegen einer Demenz galt dahingegen als protektiver Faktor (OR = 0,381, p-Wert = 0,002). Insgesamt lagen 117 PIW-Verordnungen vor. Am häufigsten wurden die Wirkstoffe Doxepin (18 Verordnungen), Haloperidol und Amitriptylin (jeweils 9 Verordnungen), Olanzapin (8 Verordnungen) und Trimipramin (6 Verordnungen) verordnet.

Bei Entlassung lag die Verordnungsprävalenz von PIW bei 22,0%. Dies entspricht einer statistisch signifikanten Senkung der PIW-Verordnungsprävalenz gegenüber dem Zeitpunkt der Aufnahme um 26%. Die Risikofaktoren für mindestens eine PIW-Verordnung bei Entlassung waren: Schizophrenie (OR = 6,111, p-Wert < 0,001) und steigende Anzahl an verordneten Wirkstoffen (OR = 1,169, p-Wert = 0,001 pro verordneten Wirkstoff). Demenz war weiterhin ein protektiver Faktor (OR = 0,487, p-Wert = 0,042). Vermehrt wurden von den behandelnden Ärzten auf das Alter der Patienten geachtet: Pro steigendes Lebensjahr sank das Risiko einen PIW zu erhalten um 7,4% (OR = 0,926, p-Wert = 0,003). Insgesamt lagen bei Entlassung 82 PIW-Verordnungen vor, worunter am häufigsten Haloperidol (20 Verordnungen) und Doxepin (16 Verordnungen) verordnet wurden.

Prästationär und während des stationären Aufenthaltes wurden insgesamt 468 UAW beobachtet, worunter 171 der Fälle unter Mitwirkung von mindestens einem PIW auftraten. Am häufigsten wurden unerwünschte psychiatrische Symptome – vor allem übermäßige Sedierung/Müdigkeit/Überhang, Substanzmissbrauch/-abhängigkeit und kognitive

Verschlechterung/Verwirrtheit – unter PIW-Beteiligung beobachtet (69 Fälle). Zum Auftreten dieser Symptome führten vor allem stark anticholinerg wirksame Wirkstoffe wie Doxepin, sowie Benzodiazepine und andere Sedativa. Am zweithäufigsten traten UAW mit neurologischen Symptomen auf (32 Fälle). Primäre UAW war hier das Auftreten von EPMS (18 Fälle), die am häufigsten durch den PIW Haloperidol mitverursacht wurden.

UAW, die sich im Auftreten von peripheren anticholinergen Symptomen (u.a. Obstipation, Mundtrockenheit, Tachykardie) präsentierten, traten ebenfalls vermehrt bei mit PIW behandelten Patienten auf. Von großer Bedeutung waren zudem Stürze. Bei 21 Patienten wurden Stürze mit Beteiligung von PIW beobachtet, die verschiedenen Ursachen wie Hypotonie, Müdigkeit/Sedierung, Gangunsicherheit hatten, oder auch unklarer bzw. multifaktorieller Genese waren.

Eine multivariate Risikofaktorenanalyse zeigte, dass Patienten, die mindestens einen PIW erhielten ein 5-fach erhöhtes Risiko hatten mindestens eine UAW zu erleiden (OR = 5,018, p-Wert < 0,001). Das Risiko eine UAW zu erleiden hing zusätzlich von der Anzahl der verordneten PIW ab. Erhielt der Patient einen PIW, so war sein Risiko eine UAW zu erleiden 4-fach erhöht (OR = 3,994, p-Wert = 0,004). Erhielt der Patient zwei oder mehr PIW, so stieg das Risiko um fast das 6-fache an (OR = 5,825, p-Wert < 0,001). Das Risiko für das Auftreten von UAW war auch von der Gesamtzahl der verordneten Wirkstoffe abhängig. Jeder verabreichte Wirkstoff erhöhte das UAW-Risiko um ca. 9% (OR = 1,092, p-Wert = 0,040).

Insgesamt erhielten 45,0% (137 von 304) der Patienten zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen Aufnahme und Entlassung mindestens einen PIW. Unter diesen erlitten 69,3% (95 von 137) der Patienten mindestens eine UAW mit PIW-Beteiligung. Weitere 19,0% (26 von 137) dieser Patienten erlitten UAW, an denen keine PIW kausal beteiligt waren und nur 11,7% dieser mit PIW behandelten Patienten erlitten während des Beobachtungszeitraums gar keine UAW. Das bedeutet, dass von den 121 Patienten, die PIW bekamen, 78,5% der Patienten (95 von 121 mit PIW-behandelten Patienten) mindestens eine UAW erlitten, die mit den verordneten potentiell inadäquaten Wirkstoffen im kausalen Zusammenhang stand.

Abschließend wurde analysiert, welche Faktoren einen Einfluss auf die Länge des stationären Aufenthaltes hatten. Im Durchschnitt war ein Patient mit mindestens einer UAW fünf Tage länger ($23,02 \pm 16,66$ Tage, p-Wert = 0,017) in stationärer Behandlung als ein Patient, der keine UAW erlitt ($17,95 \pm 15,35$ Tage, p-Wert = 0,017).

Schlussfolgerungen:

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Wirkstoffe, die gemäß der PRISCUS-Liste als „potentiell inadäquat“ bezeichnet werden, mit einem höheren Risiko für das Auftreten von UAW assoziiert sein können. Das vermehrte Auftreten von UAW kann in Zusammenhang mit einem längeren Krankenhausaufenthalt gebracht werden. Die Bewertung der jeweiligen UAW, an denen PIW kausal beteiligt waren, entspricht nicht immer den in der PRISCUS-Liste aufgeführten Begründungen für den jeweiligen Wirkstoff. In 63,1% der Fälle der UAW mit PIW-Beteiligung wurde das aufgetretene Symptom in der PRISCUS-Liste genannt. So hat die PRISCUS-Liste durchaus einen Nutzen, UAW unter Verordnung von PIW „vorherzusehen.“

Es ist nicht sinnvoll, alle Wirkstoffe, die in der PRISCUS-Liste genannt werden, gänzlich zu vermeiden. Im Mittelpunkt einer erfolgreichen Arzneimitteltherapie stehen weiterhin der Patient und seine individuellen Bedürfnisse. Vielmehr wäre es wünschenswert, bei diesen Wirkstoffen eine gründliche Risiko-Nutzen-Abwägung durchzuführen ehe sie angewandt werden, sowie eine vermehrte Aufmerksamkeit für eventuell auftretende Komplikationen zu entwickeln.

7. Literaturverzeichnis

1. Klein H-G, Haen E. Pharmakogenetik und Therapeutisches Drug Monitoring: Diagnostische Bausteine für die individualisierte Therapie. 1. Aufl. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH; 2018.
2. Müller M. Editorial: Klinische Arzneimitteltherapie. Wien Med Wochenschr. 1. September 2006;156(17):471–471.
3. Thiem U. Listenbasierte Ansätze in der Arzneimitteltherapie bei älteren und geriatrischen Patienten. Z Für Gerontol Geriatr. 1. Juni 2018;51(4):394–8.
4. Steidl S, Nigg B. Gerontologie, Geriatrie und Gerontopsychiatrie: Ein Lehrbuch für Pflege- und Gesundheitsberufe. 2., überarbeitete Auflage. Wien: Facultas Verlag; 2008.
5. Berthold HK, Steinhagen-Thiessen E. Arzneimitteltherapie im Alter: Wo liegen die Probleme? Was soll man tun, was muss man lassen? Internist. Dezember 2009;50(12):1415–24.
6. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG) - Was ist Geriatrie? [Internet]. [zitiert 16. Februar 2016]. Verfügbar unter: <http://www.dggeriatrie.de/nachwuchs/91-was-ist-geriatrie.html>
7. Wehling M. Medikation im Alter: Kognitionseinschränkende Pharmaka. Internist. Oktober 2012;53(10):1240–7.
8. U.S. Department of Health & Human Services. Multiple chronic conditions: a strategic framework. Optimum health and quality of life for individuals with multiple chronic conditions. Washington, DC; 2010.
9. Jakovljević M, Ostojić L. Comorbidity and multimorbidity in medicine today: challenges and opportunities for bringing separated branches of medicine closer to each other. Psychiatr Danub. Juni 2013;25(1):18–28.
10. Dodel R. Multimorbidität: Konzept, Epidemiologie, Versorgung. Nervenarzt. 1. April 2014;85(4):401–8.
11. Kuhlmeier A. Versorgungsforschung zur angemessenen Gesundheitsversorgung im Alter. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. August 2011;54(8):915–21.
12. Pressemitteilung: Ältere Patienten erhalten häufig ungeeignete Arzneimittel. Wido (Wissenschaftliches Institut der AOK). 2010.
13. Eckardt R, Steinhagen-Thiessen E, Kämpfe S, Buchmann N. Polypharmazie und Arzneimitteltherapiesicherheit im Alter: Strategien zur Verbesserung. Z Für Gerontol Geriatr. Juni 2014;47(4):293–301.
14. Lindenberger U, Smith J, Mayer KU, Baltes PB. Die Berliner Altersstudie. 3. erweiterte Auflage. Oldenbourg: Akademieverlag; 2009.
15. Bönisch H, Graefe KH, Hahn J-M, Lutz WK. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011. 856 S.
16. Haen E. Arzneimittelinteraktionen. Nervenarzt. 1. April 2014;85(4):417–26.
17. The American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. November 2015;63(11):2227–46.
18. Klein H-G, Haen E. Potentiell inadäquate Medikationen (PIM). In: Pharmakogenetik und Therapeutisches Drug Monitoring: Diagnostische Bausteine für die individualisierte Therapie. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH; 2018. S. 46–7.
19. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. Arch Intern Med. 1. September 1991;151(9):1825–32.
20. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, Paniz ÉV, Paniz VMV. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. Eur J Clin Pharmacol. Juni 2018;74(6):679–700.

21. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. März 2015;44(2):213–8.
22. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste. *Dtsch Arztebl*. August 2010;107(31-32):543–51.
23. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J. The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. *Scand J Prim Health Care*. 9. September 2009;27(3):153–9.
24. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. August 2007;63(8):725–31.
25. Basger BJ, Chen TF, Moles RJ. Inappropriate Medication Use and Prescribing Indicators in Elderly Australians. *Drugs Aging*. 31. August 2012;25(9):777–93.
26. Mann E, Böhmendorfer B, Frühwald T, Roller-Wirnsberger RE, Dovjak P, Dückelmann-Hofer C, u. a. Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list. *Wien Klin Wochenschr*. März 2012;124(5-6):160–9.
27. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 14. Mai 2015;71(7):861–75.
28. Thiem U. Potenziell inadäquate Medikation: Qualität der Arzneimitteltherapie bei Älteren. *Internist*. September 2012;53(9):1125–30.
29. Fick DM, Mion LC, Beers MH, Waller JL. Health Outcomes Associated with Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Res Nurs Health*. Februar 2008;31(1):42–51.
30. Passarelli MCG, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse Drug Reactions in an Elderly Hospitalised Population. *Drugs Aging*. 9. Januar 2005;22(9):767–77.
31. Heider D, Matschinger H, Meid AD, Quinzler R, Adler J-B, Günster C, u. a. Health Service Use, Costs, and Adverse Events Associated with Potentially Inappropriate Medication in Old Age in Germany: Retrospective Matched Cohort Study. *Drugs Aging*. 1. April 2017;34(4):289–301.
32. Hyttinen V, Jyrkkä J, Saastamoinen LK, Vartiainen A-K, Valtonen H. The association of potentially inappropriate medication use on health outcomes and hospital costs in community-dwelling older persons: a longitudinal 12-year study. *Eur J Health Econ*. 5. Juli 2018;
33. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially Inappropriate Medications Defined by STOPP Criteria and the Risk of Adverse Drug Events in Older Hospitalized Patients. *Arch Intern Med*. Juni 2011;171(11).
34. Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jönsson AK, Petzold M, Hägg S. Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. September 2015;71(12):1525–33.
35. Chang C-M, Liu P-YY, Yang Y-HK, Yang Y-C, Wu C-F, Lu F-H. Use of the Beers Criteria to Predict Adverse Drug Reactions Among First-Visit Elderly Outpatients. *Pharmacotherapy*. Juni 2005;25(6):831–8.
36. Galli TB, Reis WC, Andrzejewski VM. Potentially inappropriate prescribing and the risk of adverse drug reactions in critically ill older adults. *Pharm Pract*. Dezember 2016;14(4):818.
37. Endres HG, Kaufmann-Kolle P, Steeb V, Bauer E, Böttner C, Thürmann P. 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*. 3. Februar 2016;11(2):e0146811.
38. Henschel F, Redaelli M, Siegel M, Stock S. Correlation of Incident Potentially Inappropriate Medication Prescriptions and Hospitalization: An Analysis Based on the PRISCUS List. *Drugs - Real World Outcomes*. September 2015;2(3):249–59.
39. Reich O, Rosemann T, Rapold R, Blozik E, Senn O. Potentially Inappropriate Medication Use in Older Patients in Swiss Managed Care Plans: Prevalence, Determinants and Association with Hospitalization. *PLoS ONE*. 19. August 2014;9(8):e105425.

40. Sato I, Yamamoto Y, Kato G, Kawakami K. Potentially Inappropriate Medication Prescribing and Risk of Unplanned Hospitalization among the Elderly: A Self-Matched, Case-Crossover Study. *Drug Saf.* 30. April 2018;
41. Kim GJ, Lee KH, Kim JH. South Korean geriatrics on Beers Criteria medications at risk of adverse drug events. Wang P-N, Herausgeber. *PLoS ONE.* 15. März 2018;13(3):e0191376.
42. Hosa-Randell HM, Muurinen SM, Pitkälä KH. Exposure to Potentially Inappropriate Drugs and Drug-Drug Interactions in Elderly Nursing Home Residents in Helsinki, Finland: A Cross-Sectional Study. *Drugs Aging.* 31. August 2008;25(8):683–92.
43. Onder G, Landi F, Liperoti R, Fialova D, Gambassi G, Bernabei R. Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol.* Juli 2005;61(5-6):443–59.
44. Page RL 2nd, Ruscin MJ. The risk of adverse drug events and hospital-related morbidity and mortality among older adults with potentially inappropriate medication use. *Am J Geriatr Pharmacother.* Dezember 2006;4(4):297–305.
45. Price SD, Holman CDJ, Sanfilippo FM, Emery JD. Association Between Potentially Inappropriate Medications from the Beers Criteria and the Risk of Unplanned Hospitalization in Elderly Patients. *Drugs Aging.* April 2014;31(4):311–25.
46. Perri 3rd M, Menon AM, Deshpande A, Shinde SB, Jiang R, Cooper JW. Adverse Outcomes Associated with Inappropriate Drug Use in Nursing Homes. *Ann Pharmacother.* Januar 2005;39(3):405–11.
47. Lin HY, Liao CC, Cheng SH, Wang PC, Hsueh YS. Association of Potentially Inappropriate Medication Use with Adverse Outcomes in Ambulatory Elderly Patients with Chronic Diseases: Experience in a Taiwanese Medical Setting. *Drugs Aging.* Januar 2008;25(1):49–59.
48. Barnett K, McCowan C, Evans JMM, Gillespie ND, Davey PG, Fahey T. Prevalence and outcomes of use of potentially inappropriate medicines in older people: cohort study stratified by residence in nursing home or in the community. *BMJ Qual Saf.* 1. März 2011;20(3):275–81.
49. Berdot S, Bertrand M, Dartigues J-F, Fourrier A, Tavernier B, Ritchie K, u. a. Inappropriate medication use and risk of falls – A prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatr.* Juli 2009;9:30.
50. Lau D, Kasper J, Potter D, Lyles A, Bennet R. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med.* 10. Januar 2005;(165):68–74.
51. Fick D. Potentially Inappropriate Medication Use in a Medicare Managed Care Population: Association with Higher Costs and Utilization. *J Manag Care Pharm.* 1. September 2001;7(5):407–13.
52. Albert SM, Colombi A, Hanlon J. Potentially Inappropriate Medications and Risk of Hospitalization in Retirees. *Drugs Aging.* Mai 2010;27(5):407–15.
53. Shiyanbola OO, Farris KB. Concerns and beliefs about medicines and inappropriate medications: An internet-based survey on risk factors for self-reported adverse drug events among older adults. *Am J Geriatr Pharmacother.* Juni 2010;8(3):245–57.
54. Hanlon JT, Fillenbaum GG, Kuchibhatla M, Artz MB, Boulton C, Gross CR, u. a. Impact of inappropriate drug use on mortality and functional status in representative community dwelling elders. *Med Care.* Februar 2002;40(2):166–76.
55. Fillenbaum GG, Hanlon JT, Landerman LR, Artz MB, O'Connor H, Dowd B, u. a. Impact of inappropriate drug use on health services utilization among representative older community-dwelling residents. *Am J Geriatr Pharmacother.* Juni 2004;2(2):92–101.
56. Hamilton HJ, Gallagher PF, O'Mahony D. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatr.* 28. Januar 2009;9:5.
57. Cahir C, Bennett K, Teljeur C, Fahey T. Potentially inappropriate prescribing and adverse health outcomes in community dwelling older patients. *Br J Clin Pharmacol.* Januar 2014;77(1):201–10.

58. Dalleur O, Spinewine A, Henrard S, Losseau C, Speybroeck N, Boland B. Inappropriate prescribing and related hospital admissions in frail older persons according to the STOPP and START criteria. *Drugs Aging*. Oktober 2012;29(10):829–37.
59. Chrischilles EA, VanGilder R, Wright K, Kelly M, Wallace RB. Inappropriate Medication Use as a Risk Factor for Self-Reported Adverse Drug Effects in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. Juni 2009;57(6):1000–6.
60. Montastruc F, Duguet C, Rousseau V, Bagheri H, Montastruc JL. Potentially inappropriate medications and adverse drug reactions in the elderly: a study in a Pharmacovigilance database. *Eur J Clin Pharmacol*. September 2014;70(9):1123–7.
61. Sköldunger A, Fastbom J, Wimo A, Fratiglioni L, Johnell K. Impact of Inappropriate Drug Use on Hospitalizations, Mortality, and Costs in Older Persons and Persons with Dementia: Findings from the SNAC Study. *Drugs Aging*. 1. August 2015;32(8):671–8.
62. Kersten H, Hvidsten LT, Gløersen G, Wyller TB, Wang-Hansen MS. Clinical impact of potentially inappropriate medications during hospitalization of acutely ill older patients with multimorbidity. *Scand J Prim Health Care*. Oktober 2015;33(4):243–51.
63. Bor A, Matuz M, Csator dai M, Szalai G, Bálint A, Benkő R, u. a. Medication use and risk of falls among nursing home residents: a retrospective cohort study. *Int J Clin Pharm*. 1. April 2017;39(2):408–15.
64. Lepakhin VK. *Safety of Medicines: A guide to detecting and reporting adverse drug reactions*. Geneva: WHO (World Health Organization); 2002.
65. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies. *JAMA*. 15. April 1998;279(15):1200.
66. Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T, Svaar H, u. a. Drug-Related Deaths in a Department of Internal Medicine. *Arch Intern Med*. 22. Oktober 2001;161(19):2317–23.
67. Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Bégaud B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol*. Mai 2000;56(2):181–6.
68. Routledge PA, O’Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol*. Februar 2004;57(2):121–6.
69. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, u. a. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 5. März 2003;289(9):1107–16.
70. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, u. a. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med*. 1. August 2000;109(2):87–94.
71. Bates DW, Leape LL, Petrycki S. Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. *J Gen Intern Med*. Juni 1993;8(6):289–94.
72. Schurig AM, Böhme M, Just KS, Scholl C, Dormann H, Plank-Kiegele B, u. a. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in der Krankenhausnotaufnahme. *Dtsch Arztebl Int*. 13. April 2018;115(15):251–8.
73. Schmiedl S, Rottenbolker M, Szymanski J, Drewelow B, Siegmund W, Hippus M, u. a. Preventable ADRs leading to hospitalization - results of a long-term prospective safety study with 6,247 ADR cases focusing on elderly patients. *Expert Opin Drug Saf*. Februar 2018;17(2):125–37.
74. Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J*. Juni 2001;31(4):199–205.
75. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse Drug Reactions in Hospital In-Patients: A Prospective Analysis of 3695 Patient-Episodes. *PLoS ONE*. 11. Februar 2009;4(2):e4439.
76. Bates DW, Miller EB, Culen DJ. Patient Risk Factors for Adverse Drug Events in Hospitalized Patients.

- Arch Intern Med. 22. November 1999;159(21):2553–60.
77. Walker J, Wynne H. Review: The Frequency and Severity of Adverse Drug Reactions in Elderly People. *Age Ageing*. Mai 1994;23:255–9.
 78. Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol*. Februar 2007;63(2):177–86.
 79. Salvi F, Marchetti A, D'Angelo F, Boemi M, Lattanzio F, Cherubini PA. Adverse Drug Events as a Cause of Hospitalization in Older Adults. *Drug Saf*. Januar 2012;35(1):29–45.
 80. Wu C, Bell CM, Wodchis WP. Incidence and Economic Burden of Adverse Drug Reactions among Elderly Patients in Ontario Emergency Departments: A Retrospective Study. *Drug Saf*. 1. September 2012;35(9):769–81.
 81. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, u. a. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ*. 3. Juli 2004;329(7456):15–9.
 82. Lucenteforte E, Lombardi N, Vetrano DL, La Carpia D, Mitrova Z, Kirchmayer U, u. a. Inappropriate pharmacological treatment in older adults affected by cardiovascular disease and other chronic comorbidities: a systematic literature review to identify potentially inappropriate prescription indicators. *Clin Interv Aging*. 19. Oktober 2017;12:1761–78.
 83. Meyer-Massetti C, Meier CR, Guglielmo BJ. The scope of drug-related problems in the home care setting. *Int J Clin Pharm*. 1. April 2018;40(2):325–34.
 84. Shade MY, Berger AM, Chaperon C, Haynatzki G, Sobeski L. Adverse drug events reported by rural older adults. *Geriatr Nur (Lond)*. November 2017;38(6):584–8.
 85. Becker C, Rapp K. Stürze in der Geriatrie: Diagnostik und Therapie. *Internist*. 1. August 2011;52(8):939–45.
 86. Morley JE. Editorial: A Fall Is a Major Event in the Life of an Older Person. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1. August 2002;57(8):M492–5.
 87. Walther LE. Schwindel, Gleichgewichtsstörungen und Stürze im höheren Lebensalter. In: Iro H, Waldfahrer F, Herausgeber. *Vertigo — Kontroverses und Bewährtes: 8 Hennig-Symposium*. Vienna: Springer Vienna; 2011. S. 149–65.
 88. Landi F, Russo A, Liperoti R, Barillaro C, Danese P, Pahor M, u. a. Impact of inappropriate drug use on physical performance among a frail elderly population living in the community. *Eur J Clin Pharmacol*. August 2007;63(8):791–9.
 89. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population-based cohort study. *BMJ*. 2. August 2011;343:d4551.
 90. Hofmann W. Benzodiazepine in der Geriatrie: Risikopotenzial und unerwünschte Arzneimittelwirkungen. *Z Für Gerontol Geriatr*. 1. November 2013;46(8):769–76.
 91. Rozenfeld S, Camacho LAB, Veras RP. Medication as a risk factor for falls in older women in Brazil. *Rev Panam Salud Pública*. Juni 2003;13(6):369–75.
 92. Hartikainen S, Lönnroos E, Louhivuori K. Medication as a Risk Factor for Falls: Critical Systematic Review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. Oktober 2007;62(10):1172–81.
 93. Agashivala N, Wenchen KW. Effects of Potentially Inappropriate Psychoactive Medications on Falls in US Nursing Home Residents. *Drugs Aging*. Oktober 2009;26(10):853–60.
 94. Modreker MK, von Renteln-Kruse W. Arzneimittel und Stürze im Alter. *Internist*. April 2009;50(4):493–500.
 95. Bergland A, Wyller T. Risk factors for serious fall related injury in elderly women living at home. *Inj Prev*. Oktober 2004;10(5):308–13.
 96. PSiAC[®] Online [Internet]. [zitiert 17. Februar 2016]. Verfügbar unter: <http://www.psiac.de/interaction/query/A289+A742>
 97. Benkert O, Hippus H. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 11. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer; 2017.

98. Heck M, Fresenius M, Herausgeber. Zentrales anticholinerges Syndrom. In: Repetitorium Anästhesiologie: Für die Facharztprüfung und das Europäische Diplom. 6. Auflage. Springer Berlin Heidelberg; 2007. S. 467–9.
99. Back C, Wittmann M, Haen E. Verwirrheitszustände als wichtige Arzneimittelwirkung. Ther Umsch. 1. Januar 2011;68(1):27–33.
100. Chatterjee S, Mehta S, Sherer JT, Aparasu RR. Prevalence and Predictors of Anticholinergic Medication Use in Elderly Nursing Home Residents with Dementia: Analysis of Data from the 2004 National Nursing Home Survey. Drugs Aging. Dezember 2010;27(12):987–97.
101. Hefner G, Shams ME, Wenzel-Seifert K, Fellgiebel A, Falter T, Haen E, u. a. Rating the Delirogenic Potential of Drugs for Prediction of Side Effects in Elderly Psychiatric Inpatients. JJ Pharma Pharmacovigil. Oktober 2015;1(1):1–7.
102. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a Measure of Drug-Related Anticholinergic Burden: Associations With Serum Anticholinergic Activity. J Clin Pharmacol. 8. März 2013;46(12):1481–6.
103. Rudolph J, Angelini M, McGlinchey R. The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons. Arch Intern Med. 2008;168(5):508–13.
104. Hansen W, Herausgeber. Medizin des Alterns und des alten Menschen: Querschnitt konkret. 1., Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2006.
105. Kolanowski A, Fick DM, Campbell J, Litaker M, Boustani M. A Preliminary Study of Anticholinergic Burden and Relationship to a Quality of Life Indicator, Engagement in Activities, in Nursing Home Residents with Dementia. J Am Med Dir Assoc. Mai 2009;10(4):252–7.
106. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, u. a. Anticholinergic Medication Use and Cognitive Impairment in the Older Population: The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. J Am Geriatr Soc. 1. August 2011;59(8):1477–83.
107. Frohnhofen H, Schlitzer J. Schlaf und Schlafstörungen beim alten Menschen - Teil 1: Epidemiologie und Diagnostik. Z Für Gerontol Geriatr. August 2014;47(6):527–37.
108. Kinzl JF. Psychische Erkrankungen bei Frauen und Männern im Alter. Z Für Gerontol Geriatr. August 2013;46(6):526–31.
109. Wiegand MH. Arzneimittelbehandlung von Schlafstörungen im Alter. Internist. 1. September 2002;44(9):1187–92.
110. Haupt M, Schneider F. Psychische Erkrankungen bei älteren Patienten. In: Schneider F, Herausgeber. Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie. Springer Berlin Heidelberg; 2012. S. 531–41.
111. Schwarz S, Frölich L, Deuschle M. Schlafstörungen bei älteren Menschen. Internist. 28. Mai 2010;51(7):914–22.
112. Burkhardt H, Gladisch R. Pharmakotherapie des älteren Menschen aus klinischer Sicht. Internist. 1. August 2003;44(8):959–67.
113. Schlitzer J, Heubaum S, Frohnhofen H. Schlaf und Schlafstörungen beim alten Menschen. Z Für Gerontol Geriatr. Oktober 2014;47(7):611–20.
114. Leuner K, Müller WE, Pauly A, Wolf C. Antipsychotika bei Älteren: Berechtigte Indikationen. Pharm Ztg. 2013;(29).
115. Burkhardt H, Wehling M, Gladisch R. Pharmakotherapie älterer Patienten. Internist. November 2007;48(11):1220–31.
116. Pieper L, Schulz H, Klotsche J, Eichler T, Wittchen H-U. Depression als komorbide Störung in der primärärztlichen Versorgung. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 4. April 2008;51(4):411–21.
117. Hewer W, Kopf D. Depression im Alter. Z Für Gerontol Geriatr. Februar 2013;46(2):104–5.
118. Lederbogen F, Deuschle M, Heuser I. Depression – ein kardiovaskulärer Risikofaktor. Internist. September 1999;40(10):1119–21.

119. Stoppe G. Depressionen im Alter. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. April 2008;51(4):406–10.
120. Riedel-Heller S, Weyerer S, König HH, Luppä M. Depression im Alter. Nervenarzt. 28. Oktober 2012;83(11):1373–8.
121. Rhee TG, Schommer JC, Capistrant BD, Hadsall RL, Uden DL. Potentially Inappropriate Antidepressant Prescriptions Among Older Adults in Office-Based Outpatient Settings: National Trends from 2002 to 2012. Adm Policy Ment Health Ment Health Serv Res. 1. März 2018;45(2):224–35.
122. Kok R, Reynolds C. Management of Depression in Older Adults: A Review. JAMA. Mai 2017;317(20):2114–22.
123. Adli M, Berger M. Trizyklische Antidepressiva zur Initialbehandlung einer depressiven Episode? Kontra. Nervenarzt. Mai 2016;87(5):561–2.
124. Hesel K, Luck T, Röhr S, Wiese B, Kaduszkiewicz H, Oey A, u. a. Potentially inappropriate medication: Association between the use of antidepressant drugs and the subsequent risk for dementia. J Affect Disord. 15. Januar 2018;226:28–35.
125. Agorastos A, Lederbogen F, Otte C. Behandlung der Depression bei koronarer Herzerkrankung. Nervenarzt. 5. März 2015;86(3):375–87.
126. Förstl H, Lautenschlager MM, Lautenschlager NT, Laux G. Psychopharmaka in Geriatrie und Gerontopsychiatrie. In: Riederer PF, Laux G, Herausgeber. Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie: Ein Therapiehandbuch. Vienna: Springer; 2010. S. 521–36.
127. Jacob S, Spinier SA. Hyponatremia Associated with Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors in Older Adults. Ann Pharmacother. 1. September 2006;40(9):1618–22.
128. Holthoff V. Pharmakotherapie der Altersdepression. Z Für Gerontol Geriatr. 23. Februar 2013;46(2):112–9.
129. Tölle R, Windgassen K. Psychiatrie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014.
130. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). S3-Leitlinie „Demenzen“. 2009.
131. Benkert O, Hautzinger M, Graf-Morgenstern M, Hiemke C, Heiser P, Schulz E. Antidementiva. In: Psychopharmakologischer Leitfaden für Psychologen und Psychotherapeuten. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012. S. 103–6.
132. Förstl H. Antidementiva – wem nützen sie wirklich? Internist. 1. März 2008;49(3):353–9.
133. Gertz H-J, Stoppe G, Müller-Oerlinghausen B, Schmidt LG, Baethge C, Hiemke C, u. a. Antipsychotika zur Behandlung neuropsychiatrischer Störungen bei Demenz. Nervenarzt. März 2013;84(3):370–3.
134. Jessen F, Spottke A. Therapie von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Demenz. Nervenarzt. Juli 2010;81(7):815–22.
135. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, u. a. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer’s disease: case-control study. BMJ. 9. September 2014;349.
136. Wancata J, Benda N, Meise U, Müller C. Psychotropic drug intake in residents newly admitted to nursing homes. Psychopharmacology (Berl). November 1997;134(2):115–20.
137. Hach I, Rentsch A, Krappweis J, Kirch W. Psychopharmakaverordnungen an älteren Menschen. Z Für Gerontol Geriatr. Juni 2004;37(3):214–20.
138. Nishtala PS, McLachlan AJ, Bell JS, Chen TF. Psychotropic Prescribing in Long-Term Care Facilities: Impact of Medication Reviews and Educational Interventions. Am J Geriatr Psychiatry. August 2008;16(8):621–32.
139. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivelä S-L, Isoaho R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. J Clin Epidemiol. August 2002;55(8):809–17.
140. Lesén E, Petzold M, Andersson K, Carlsten A. To what extent does the indicator “concurrent use of three

- or more psychotropic drugs" capture use of potentially inappropriate psychotropics among the elderly? *Eur J Clin Pharmacol.* Juni 2009;65(6):635–42.
141. Arnold I, Straube K, Himmel W, Heinemann S, Weiss V, Heyden L, u. a. High prevalence of prescription of psychotropic drugs for older patients in a general hospital. *BMC Pharmacol Toxicol.* Dez 2017;18:76.
 142. Haen E, Laux G. Arzneimitteltherapiesicherheit/Pharmakovigilanz in der klinischen Psychopharmakologie - Das Kliniknetzwerk AGATE. *Psychopharmakotherapie.* Dez 2011;18(6):238–43.
 143. Haen E. AGATE: Qualitätssicherung in der Psychopharmakotherapie. *Neurotransmitter.* 2004;15:34–43.
 144. Sperandei S. Understanding logistic regression analysis. *Biochem Medica.* 15. Februar 2014;24(1):12–8.
 145. Bühl A. SPSS 23: Einführung in die moderne Datenanalyse. 15. Aufl. Pearson Studium; 2016.
 146. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* 2. Auflage. New York: Routledge; 1988.
 147. Opondo D, Eslami S, Visscher S, de Rooij SE, Verheij R, Korevaar JC, u. a. Inappropriateness of Medication Prescriptions to Elderly Patients in the Primary Care Setting: A Systematic Review. Simpson C, Herausgeber. *PLoS ONE.* 2012;7(8):e43617.
 148. Storms H, Marquet K, Aertgeerts B, Claes N. Prevalence of inappropriate medication use in residential long-term care facilities for the elderly: A systematic review. *Eur J Gen Pract.* Dezember 2017;23(1):69–77.
 149. Stock S, Redaelli M, Simic D, Siegel M, Henschel F. Risk factors for the prescription of potentially inappropriate medication (PIM) in the elderly. *Wien Klin Wochenschr.* Oktober 2014;126(19):604–12.
 150. Amann U, Schmedt N, Garbe E. Ärztliche Verordnungen von potenziell inadäquater Medikation bei Älteren: Eine Analyse basierend auf der PRISCUS-Liste. *Dtsch Arztebl Int.* 3. Februar 2012;109(5):69–75.
 151. Bradley MC, Fahey T, Cahir C, Bennett K, O'Reilly D, Parsons C, u. a. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a cross-sectional study using the Northern Ireland Enhanced Prescribing Database. *Eur J Clin Pharmacol.* Oktober 2012;68(10):1425–33.
 152. Stuck AE. Inappropriate Medication Use in Community-Residing Older Persons. *Arch Intern Med.* 10. Oktober 1994;154(19):2195.
 153. Hyttinen V, Jyrkkä J, Saastamoinen L, Vartiainen A, Valtonen H. Patient- and health care-related factors associated with initiation of potentially inappropriate medication in community-dwelling older persons. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 13. Juli 2018;doi: 10.1111/bcpt.13096.
 154. Hanlon JT, Schmader KE, Boult C, Artz MB, Gross CR, Fillenbaum GG, u. a. Use of inappropriate prescription drugs by older people. *J Am Geriatr Soc.* Januar 2002;50(1):26–34.
 155. Kristensen R, Norgaard A, Jensen-Dahm C, Gasse C, Wimberley T, Waldemar G. Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication in People with Dementia: A Nationwide Study. *J Alzheimers Dis.* April 2018;63(1):383–94.
 156. Endres HG, Kaufmann-Kolle P, Knopf H, Thürmann PA. Welche Faktoren begünstigen die Anwendung potenziell ungeeigneter Medikamente bei älteren Menschen? *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 1. Januar 2018;61(1):40–51.
 157. Dubrall D, Schmid M, Alešik E, Paeschke N, Stingl J, Sachs B. Häufige Nebenwirkungen und als ursächlich verdächtige Arzneimittelgruppen. *Dtsch Arztebl Int.* 8. Juni 2018;115(23):393–400.
 158. Pohontsch NJ, Hesel K, Löffler A, Haenisch B, Parker D, Luck T, u. a. General practitioners' views on (long-term) prescription and use of problematic and potentially inappropriate medication for oldest-old patients—A qualitative interview study with GPs (CIM-TRIAD study). *BMC Fam Pract.* 17. Februar 2017;18:22.
 159. Pohl-Dernick K, Meier F, Maas R, Schöffski O, Emmert M. Potentially inappropriate medication in the elderly in Germany: an economic appraisal of the PRISCUS list. *BMC Health Serv Res.* 1. April 2016;16:109.
 160. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.

8. Anhang

8.1. Kurzform der PRISCUS-Liste

Priscus-Liste für den Schreibtisch: Die 83 Wirkstoffe im Überblick !								
Arzneimittel	Wesentliche Bedenken (Auswahl)	Therapiealternativen	Arzneimittel	Wesentliche Bedenken (Auswahl)	Therapiealternativen			
Analgetika, Antiphlogistika								
NSAID Indometacin Acemetacin* Ketoprofen* Piroxicam Meloxicam* Phenylbutazon Etoricoxib	<ul style="list-style-type: none"> sehr hohes Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang Indometacin: Zentralnervöse Störungen Phenylbutazon: Blutdyskrasie Etoricoxib: Kardiovaskuläre Kontraindikationen 	<ul style="list-style-type: none"> Paracetamol (schwach wirksame) Opioide (Tramadol, Codein) ggf. schwächere NSAID (z. B. Ibuprofen) 	Urologische Spasmolytika Oxybutynin (nicht retardiert und retardiert) Tolterodin (nicht retardiert) Solifenacin	<ul style="list-style-type: none"> anticholinerge Nebenwirkungen (z. B. Obstipation, Mundtrockenheit, ZNS) EKG-Veränderungen (QT-Verlängerung) 	<ul style="list-style-type: none"> Trospium nichtmedikamentöse Therapien (Beckenbodengymnastik, Physio und Verhaltenstherapie) 			
Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmer								
Ticlopidin				Blutbildveränderungen	<ul style="list-style-type: none"> ASS Clopidogrel 			
Prasugrel*				ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis insbesondere für Patienten ≥ 75 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> ASS Clopidogrel 			
Antidepressiva								
Klassische Antidepressiva Amitriptylin Doxepin Imipramin Clomipramin Maprotilin Trimipramin				<ul style="list-style-type: none"> periphere anticholinerge UAW (z. B. Obstipation, Mundtrockenheit, orthostatische Dysregulation, kardiale Arrhythmien) zentrale anticholinerge UAW (Benommenheit, innere Unruhe, Verwirrheitszustände und andere delirante Syndrome) kognitive Defizite erhöhtes Sturzrisiko 	<ul style="list-style-type: none"> SSRI (z. B. Sertralin, Citalopram, max. 20 mg, cave: Natriumspiegel kontrollieren) Mirtazapin nichtmedikamentöse Therapien (ggf. verhaltenstherapeutische Verfahren) 			
SSRI Fluoxetin				<ul style="list-style-type: none"> Zentralnervöse UAW (Übelkeit, Schlafstörungen, Schwindel, Verwirrtheit) Hyponatriämie 	<ul style="list-style-type: none"> andere SSRI (z. B. Sertralin, Citalopram, max. 20 mg, cave: Natriumspiegel kontrollieren) Trazodonw Mirtazapin nichtmedikamentöse Therapien (z. B. verhaltenstherapeutische Verfahren) 			
MAO-Hemmer Tranylcypromin*				<ul style="list-style-type: none"> irreversibler MAO-Hemmer: Blutdruckkrisen, Hirnblutungen maligne Hyperthermie 	<ul style="list-style-type: none"> SSRI (außer Fluoxetin) nichtmedikamentöse Therapien (z. B. verhaltenstherapeutische Verfahren) 			
Antiemetika								
Dimenhydrinat				anticholinerge UAW	<ul style="list-style-type: none"> Domperidon Metoclopramid (cave: extrapyramidale Symptome) 			
Antihypertensiva, kardiovaskuläre Arzneimittel								
Clonidin				<ul style="list-style-type: none"> Hypotension Bradykardie Synkope zentralnervöse UAW: Sedierung, Verschlechterung der Kognition 	<ul style="list-style-type: none"> andere Antihypertensiva: z. B. ACE-Hemmer, AT₁-Blocker, (Thiazid-) Diuretika, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten (langwirksame, peripher wirkende) 			
Antiarrhythmika								
Chinidin*	<ul style="list-style-type: none"> Zentralnervöse UAW erhöhte Mortalitätsrate Chinidin plus Verapamil: für Patienten älter als 75 Jahre nicht empfohlen 	<ul style="list-style-type: none"> Beta-Blocker Verapamil Diltiazem Amiodaron Defibrillator-Implantation 						
Flecainid*	allgemein höhere Nebenwirkungsrate	<ul style="list-style-type: none"> Beta-Blocker Amiodaron 						
Sotalol*	Beta-Blocker mit zusätzlicher antiarrhythmischer Wirkung	<ul style="list-style-type: none"> Kardioselektive Beta-Blocker (z. B. Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol) Amiodaron Propafenon (je nach Art der Arrhythmie) 						
Digoxin Acetyldigoxin* Metildigoxin*	<ul style="list-style-type: none"> erhöhte Glykosid-Empfindlichkeit (Frauen > Männer) erhöhtes Toxizitätsrisiko 	<ul style="list-style-type: none"> bei Tachykardie/Vorhofflimmern: Beta-Blocker bei Herzinsuffizienz: Diuretika, ACE-Hemmer etc. Digitoxin besitzt möglicherweise geringere Toxizitätsrate 						
Antibiotika								
Nitrofurantoin	<ul style="list-style-type: none"> ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis, insbesondere bei Langzeitgebrauch (pulmonale UAW, Leberschädigungen etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> andere Antibiotika (z. B. Cephalosporine, Cotrimoxazol, Trimethoprim - möglichst nach Antibiogramm) nichtmedikamentöse Maßnahmen: vermehrte Flüssigkeitsaufnahme, Inkontinenzhilfen 						
Anticholinergika								
Antihistaminika Hydroxyzin Clemastin* Dimetinden* Chlorphenamin Triprolidin	<ul style="list-style-type: none"> anticholinerge Nebenwirkungen (z. B. Obstipation, Mundtrockenheit) kognitive Leistungsabnahme EKG-Veränderungen (QT-Verlängerungen) 	<ul style="list-style-type: none"> nichtsedierende/nicht-anticholinerg wirkende Antihistaminika (z. B. Cetirizin, Loratadin, Desloratadin) 						

Priscus-Liste für den Schreibtisch: Die 83 Wirkstoffe im Überblick!

Die vollständige
Liste zum
Download unter:
www.priscus.net

Arzneimittel	Wesentliche Bedenken (Auswahl)	Therapiealternativen	Arzneimittel	Wesentliche Bedenken (Auswahl)	Therapiealternativen
Alpha-Blocker Doxazosin Prazosin Terazosin (als Antihypertensivum)	<ul style="list-style-type: none"> Hypotension (lageabhängig) Mundtrockenheit Harninkontinenz/ Miktionsstörung zentralnervöse UAW (z. B. Schwindel, Benommenheit, Somnolenz) erhöhtes Risiko für zerebro- und kardiovaskuläre Erkrankungen 	<ul style="list-style-type: none"> s. Clonidin 	Sedativa, Hypnotika		
Methyldopa	<ul style="list-style-type: none"> Hypotension (orthostatisch) Bradykardie Sedierung 	<ul style="list-style-type: none"> s. Clonidin 	Langwirksame Benzodiazepine Chlordiazepoxid Diazepam Flurazepam Dikaliumclorazepat Bromazepam Prazepam Clobazam Nitrazepam Flunitrazepam Medazepam*	<ul style="list-style-type: none"> Sturzgefahr (muskelrelaxierende Wirkung) mit erhöhtem Hüftfrakturrisiko verzögertes Reaktionsvermögen psychiatrische Reaktionen (auch paradox: z. B. Unruhe, Reizbarkeit, Halluzinationen, Psychose) kognitive Funktionseinschränkungen Depression 	<ul style="list-style-type: none"> kurz-/kürzer wirksame Benzodiazepine, Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon in niedriger Dosierung Opipramol sedierende Antidepressiva (z. B. Mirtazapin) niederpotente Neuroleptika (z. B. Melperon, Pipamperon)
Reserpin	<ul style="list-style-type: none"> Hypotension (orthostatisch) ZNS-Effekte (Sedierung, Depression) 	<ul style="list-style-type: none"> s. Clonidin 	Kurz- und mittellang wirksame Benzodiazepine Alprazolam Temazepam Triazolam Lorazepam (> 2 mg/d) Oxazepam (> 60 mg/d) Lormetazepam (> 0,5 mg/d) Brotizolam* (> 0,125 mg/d)	<ul style="list-style-type: none"> s. langwirksame Benzodiazepine 	<ul style="list-style-type: none"> Baldrian sedierende Antidepressiva (Trazodon, Mianserin, Mirtazapin) Zolpidem (≤ 5 mg/d) Opipramol niederpotente Neuroleptika (Melperon, Pipamperon) nichtmedikamentöse Therapie der Schlafstörungen (Schlafhygiene)
Calcium-Kanal-Blocker Nifedipin (nichtretardiert)	<ul style="list-style-type: none"> kurzwirksames Nifedipin: erhöhtes Myokardinfarktrisiko, erhöhte Sterblichkeit bei älteren Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> s. Clonidin 	Z-Substanzen Zolpidem (> 5 mg/d) Zopiclon (> 3,75 mg/d) Zaleplon* (> 5 mg/d)		
Neuroleptika			andere Sedativa Doxylamin Diphenhydramin Chloralhydrat	<ul style="list-style-type: none"> Sturzgefahr, erhöhtes Hüftfraktur-Risiko verzögertes Reaktionsvermögen psychiatrische Reaktionen (auch paradox: z. B. Unruhe, Reizbarkeit, Halluzinationen, Psychose) kognitive Funktionseinschränkungen 	<ul style="list-style-type: none"> s. kurz- und mittellang wirksame Benzodiazepine
Klassische Neuroleptika Thioridazin Fluphenazin Levomepromazin Perphenazin Haloperidol* (> 2 mg)	<ul style="list-style-type: none"> anticholinerge und extrapyramidale UAW (Spätdyskinesien) Parkinsonismus Hypotonien Sedierung Sturzgefahr erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit Demenz 	<ul style="list-style-type: none"> atypische Neuroleptika (z. B. Risperidon) mit günstigem Nutzen-Risiko-Profil Melperon Pipamperon Haloperidol: bei akuter Psychose ist eine Kurzzeitanwendung (< 3 Tage) in hoher Dosis mitunter nicht zu vermeiden 	Antidementiva, Vasodilatoren, durchblutungsfördernde Mittel		
Atypische Neuroleptika Olanzapin (> 10 mg) Clozapin	<ul style="list-style-type: none"> s. Thioridazin weniger extrapyramidale UAW Clozapin: erhöhtes Agranulozytose und Myokarditis-Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> s. Thioridazin 	Pentoxifyllin Naftidrofuryl Nicergolin Piracetam	<ul style="list-style-type: none"> kein sicherer Wirksamkeitsnachweis/ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis 	<ul style="list-style-type: none"> zur medikamentösen Behandlung einer Demenz vom Alzheimer-Typ: Acetylcholinesterase-Hemmer, Memantin
Ergotamin und -Derivate			Antiepileptika		
Ergotamin Dihydroergocryptin Dihydroergotoxin	<ul style="list-style-type: none"> ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis 	<ul style="list-style-type: none"> Ergotamin: Indikation Migräne; Triptane (Sumatriptan) Dihydroergocryptin: andere Parkinson-Medikamente 	Phenobarbital*	<ul style="list-style-type: none"> Sedierung paradoxe Erregungszustände 	<ul style="list-style-type: none"> andere Antiepileptika: Lamotrigin, Valproinsäure, Levetiracetam, Gabapentin
Laxantien					
Dickflüssiges Paraffin	<ul style="list-style-type: none"> bei Aspiration pulmonale UAW 	<ul style="list-style-type: none"> osmotisch wirksame Laxantien: Macrogol, Lactulose 			
Muskelrelaxantien					
Baclofen Tetrazepam	<ul style="list-style-type: none"> ZNS-Effekte: Amnesie, Verwirrtheit, Sturz 	<ul style="list-style-type: none"> Tolperison Tizanidin Physiotherapie Tetrazepam: kurz/mittellang wirksame Benzodiazepine in niedriger Dosierung 			

* Arzneimittel, die von keiner der Vorläuferlisten als PIM benannt wurden; NSAID, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*; PPI, Protonenpumpeninhibitoren; UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkungen; ACE, *angiotensin-converting enzyme*; ASS, Acetylsalicylsäure; SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*; MAO, Monoaminoxidase; PIM, potenziell inadäquate Medikation

Quelle :

http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/arztundpraxis/prodialog/2012/priscusliste_gpp.pdf
(abgerufen am 16.07.2018)

8.2. Anticholinerger Load studienrelevanter Wirkstoffe

Wirkstoff	AC-Load
Alprazolam	1
Amitriptylin	4
Bromazepam	1
Brotizolam	1
Chlordiazepoxid	4
Clobazam	1
Clorazepat	1
Clozapin	4
Diazepam	1
Dimetinden	4
Doxepin	4
Flunitrazepam	1
Fluoxetin	2
Fluphenazin	1
Imipramin	4
Levomepromazin	4
Lorazepam	1
Lormetazepam	1
Nortriptylin	3
Olanzapin	3
Oxybutynin	3
Promethazin	4
Tolterodin	4
Trimipramin	4
Zolpidem	1
Zopiclon	1

- 1: minimale anticholinerge Wirkung
- 2: niedrige anticholinerge Wirkung
- 3: mittelstarke anticholinerge Wirkung
- 4: starke anticholinerge Wirkung

Quellen (99,101):

Back C, Wittmann M, Haen E. Verwirrheitszustände als wichtige Arzneimittelwirkung. Ther Umsch. 1. Januar 2011;68(1):27–33.

Hefner G, Shams ME, Wenzel-Seifert K, Fellgiebel A, Falter T, Haen E, u. a. Rating the Delirogenic Potential of Drugs for Prediction of Side Effects in Elderly Psychiatric Inpatients. JJ Pharma Pharmacovigil. 2015;1(1):003.

Aufnahmebogen

Studien-Nr.: _____
 Erfassungsdatum: _____

Laborwerte:

Parameter	Wert (Einheit)	Bewertung	Datum der Messung
Natrium			
Kalium			
Kreatinin			
GFR			
TSH			
fT3, fT4			
GOT			
GPT			
γGT			
HbA1c			
CK			
Hb-Wert			
Leukozyten			
Lymphozyten			
Thrombozyten			
Eosinophile			
Alkalische Phosphatase			
Harnsäure			

Aufnahmebogen

Studien-Nr.: _____
 Erfassungsdatum: _____

UAWs:

- Verwirrtheit
- Delir
- Unruhe
- Mundtrockenheit
- Obstipation
- Durchfall
- Übelkeit/Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Harnverhalt
- Inkontinenz
- Hypotonie
- Hypertonie
- Tachykardie
- Bradykardie
- Herzrhythmusstörung
- Stürze (Anzahl: _____)
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Synkopen
- EPMS
- Krampfanfälle
- unerwünschte Gewichtszunahme
- Müdigkeit
- andere: _____

Welche Medikamente werden angeschuldigt?

1. _____ UAW: _____
2. _____ UAW: _____
3. _____ UAW: _____
4. _____ UAW: _____
5. _____ UAW: _____
6. _____ UAW: _____
7. _____ UAW: _____

Untersuchungsbefunde:

- EKG:
 - normal
 - pathologisch
- QTc: _____ ms
- RR: _____
- HF: _____
- BZ: _____
- KG: _____
- MMST: _____

Aufnahmebogen

Studien-Nr.: _____

Erfassungsdatum: _____

Medikation vor Aufnahme:

	Präparat/Wirkstoff	Behandlungszeitraum	Dosierung	PRISCUS	Psicac	Verwirr- heit/Delir	Sedierung	AC-Load	QTc- Zeit	Sturz- Risiko
1.										
2.										
3.										
4.										
5.										
6.- 25.										
Σ										

5

Aufnahmebogen

Studien-Nr.: _____

Erfassungsdatum: _____

Medikation nach Aufnahme:

	Präparat/Wirkstoff	Behandlungszeitraum	Dosierung	PRISCUS	Psicac	Verwirr- heit/Delir	Sedierung	AC-Load	QTc- Zeit	Sturz- Risiko
1.										
2.										
3.										
4.										
5.										
6.- 25.										
Σ										

6

Verlaufsbogen Studien-Nr: _____ Erfassungsdatum: _____

Untersuchungsbefunde:

EKG: _____
 normal
 pathologisch
 QTc: _____ ms
 RR: _____
 HF: _____
 BZ: _____
 KG: _____
 MMST: _____

Laborwerte:

Parameter	Wert (Einheit)	Bewertung	Datum der Messung
Natrium			
Kalium			
Kreatinin			
GFR			
TSH			
FT3, FT4			
GOT			
GPT			
γGT			
HbA1c			
CK			
Hb-Wert			
Leukozyten			
Lymphozyten			
Thrombozyten			
Eosinophile			
Alkalische Phosphatase			
Harnsäure			

Verlaufsbogen Studien-Nr: _____ Erfassungsdatum: _____

Aktuelle Medikation:

	Präparat/Wirkstoff	Behandlungszeitraum	Dosierung	PRISCUS	Psic	Verwirr- heit/Delir	Sedierung	AC-Load	QTc- Zeit	Sturz- Risiko
1.										
2.										
3.										
4.										
5.										
6.- 25.										
Σ										

UAW 2: _____ Datum: _____

Medikation zum Zeitpunkt UAW 2 :

	Gesamt	Angeschuldigt
PIM		
AP's		
SSRI/SSNRI		
Andere AD's		
Sedativa		
Andere Med		

PSIAC
AC-Load

UAW 3: _____ Datum: _____

Medikation zum Zeitpunkt UAW 3 :

	Gesamt	Angeschuldigt
PIM		
AP's		
SSRI/SSNRI		
Andere AD's		
Sedativa		
Andere Med		

PSIAC
AC-Load

UAW 2: _____ Datum: _____

Medikation zum Zeitpunkt UAW 2 :

	Gesamt	Angeschuldigt
PIM		
AP's		
SSRI/SSNRI		
Andere AD's		
Sedativa		
Andere Med		

PSIAC
AC-Load

UAWs nach Aufnahme:

Anzahl UAWs nach Aufnahme: _____ PIM-assoziierte UAW: _____ AP-assoziierte UAW: _____

UAW 1: _____ Datum: _____

Medikation zum Zeitpunkt UAW 1:

	Gesamt	Angeschuldigt
PIM		
AP's		
SSRI/SSNRI		
Andere AD's		
Sedativa		
Andere Med		

PSIAC
AC-Load

Medikation bei Entlassung:

	Wirkstoff	Dosis	PIM	AC-Load
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				
11.				
12.				
13.				
14.				
15.				
16.				
17.				
18.				
19.				
20.				
Gesamt:				

nAPs: _____ nSedativa: _____ nSSRI/SSNRI: _____ n andere ADs: _____ PSJAC: _____

Bedarfsmedikation bei Entlassung:

	Wirkstoff	Dosis	PIM	AC-Load
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
Gesamt:				

nAPs: _____ nSedativa: _____

Danksagung

Zu aller erst möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen, für seine Betreuung danken. Brauchte ich Hilfe, so erhielt ich sie, brauchte ich Freiraum zur eigenen Gestaltung der Arbeit, so erhielt ich diese ebenfalls. Er stand mir stets als Ansprechpartner zur Verfügung bei allen Fragen, Zweifeln, Bedenken, Höhen und Tiefen. Vielen herzlichen Dank!

Mein besonderer Dank geht an Frau Dr. rer. nat. Bianca Fay und Nina Theresa Strüven, ohne deren Hilfe die Datenaufnahme und -eingabe nicht möglich gewesen wäre. Unsere gegenseitige Unterstützung in unseren jeweiligen Projekten hat mir sehr viel bedeutet.

Des Weiteren möchte ich meiner unerschöpflichen Mutter danken. Meine Dankbarkeit für ihre Unterstützung über die Jahre hinweg lässt sich nicht in Worte fassen. Über jeden Kommunikationsweg, zu jeder Uhrzeit war sie für mich da, mit aufbauenden Worten, neuen Impulsen, Verbesserungsvorschlägen und Lob. Tausend Dank, Mama.

Auch meinem Vater möchte ich vor allem für seinen bedingungslosen Glauben an mich und meinen Fähigkeiten sowie seine zuverlässige Unterstützung in meinem bisherigen Werdegang danken.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei all meinen Freunden, Verwandten und Bekannten, die mein energisches Erzählen über meine Doktorarbeit erduldet haben, meine Höhen und Tiefen abgefangen haben und mir stets zur Seite standen, wenn ich Ablenkung brauchte.

Es wäre ohne all diesen Menschen mir nicht möglich gewesen, so weit zu kommen. Ich danke jedem einzelnen aus ganzen Herzen für ihren Beitrag.

Erklärung

Ich erkläre hiermit, 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.

Hannover, 31.10.2019

Johanna Seifert