

Aus dem Orthopädisch-Unfallchirurgischen Zentrum  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Universität Heidelberg  
(Prof. Dr. med. Udo Obertacke)

**Polypharmazie: Arzneimittelanalyse und Identifikation von  
potentiell unangemessener Medikation bei einem  
orthopädisch-unfallchirurgischen Patientenkollektiv**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Lisa Sophie Maurer

aus  
Stuttgart  
2022

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: Prof. Dr. med. Udo Obertacke

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	1
1 EINLEITUNG .....	2
1.1 Einführung .....	2
1.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) und Arzneimittelinteraktionen .....	4
1.3 Unangemessene Medikation und ihre Folgen.....	8
1.4 Verschreibungskaskaden.....	9
1.5 Ansätze zur Optimierung der Arzneimitteltherapie .....	10
1.6 Vergleich der verschiedenen Hilfsmittel zur Optimierung der Arzneimitteltherapie Älterer.....	18
1.7 Arzneimittelunterversorgung .....	20
1.8 Zwischenresümee.....	22
1.9 Fragestellung .....	23
2 MATERIAL UND METHODEN.....	25
2.1 Datenerhebung .....	25
2.2 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien / Ethikvotum.....	25
2.3 Studiendesign und Patientencharakteristika .....	26
2.4 Ausgeschlossene Arzneimittel .....	29
2.5 Diagnosen.....	30
2.6 <i>AiDKlinik</i> <sup>®</sup> .....	30
2.7 STOPP- / START-Analyse .....	31
2.8 FORTA-Analyse .....	32
2.9 Veränderung der Medikation im stationären Verlauf .....	32
2.10 Statistische Tests und Auswertung .....	33
3 ERGEBNISSE .....	34
3.1 Basischarakteristika .....	34

## Inhaltsverzeichnis

3.2	Arzneimittel-Verordnungsanalyse .....	35
3.3	Inadäquate Dosierungen bei eingeschränkter Nierenfunktion .....	39
3.4	STOPP- / START-Analyse .....	40
3.5	FORTA-Analyse .....	41
3.6	Vergleich der STOPP- / START-Analyse und der FORTA-Analyse .....	42
3.7	Veränderung der Medikation im stationären Verlauf .....	45
4	DISKUSSION .....	47
4.1	Übersicht Studienergebnisse .....	47
4.2	Arzneimittelinteraktionen .....	47
4.3	STOPP / START und FORTA .....	53
4.4	Veränderung der Medikation im stationären Verlauf .....	56
4.5	Studiendesign und -methoden und deren Limitationen .....	57
5	ZUSAMMENFASSUNG .....	62
6	LITERATURVERZEICHNIS .....	64
7	ANHANG .....	74
I.	Erfassungsbogen für das Modul „Akute Behandlungsanlässe“ S. 1-2 .....	74
II.	Erfassungsbogen für das Modul „Akute Behandlungsanlässe“ S. 4 .....	75
III.	Auflistung der ausgeschlossenen Arzneimittel .....	76
IV.	Auflistung der Diagnosen, Erkrankungen und Therapien in Diagnosekategorien .....	77
V.	STOPP- / START-Analyse .....	79
8	LEBENS LAUF .....	84
9	DANKSAGUNG .....	85

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE-Hemmer	<i>Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer</i>
β-Blocker	β-Rezeptoren-Blocker
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
DOLA	<i>Drug-Oriented Listing Approach</i>
DRH	<i>Drug-Related Hospitalisation</i>
FORTA	<i>Fit fOR The Aged</i>
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HRQoL	<i>Health-Related Quality of Life</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KHK	Koronare Herzerkrankung
KIS	Krankeninformationssystem
LADME	Liberation, Absorption, Distribution, Metabolisierung, Exkretion
MAI	<i>Medication Appropriateness Index</i>
NNT	<i>Number Needed to Treat</i>
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PDMS	Patientendatenmanagement-System
PILA	<i>Patient-in-Focus Listing Approach</i>
PIM	<i>Potentially Inappropriate Medication</i>
PPI	Protonenpumpeninhibitor(en)
SD	Standardabweichung
SSRI	Selektive Serotonin- <i>Reuptake</i> Inhibitor(en)
STOPP / START	<i>Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatment</i>
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Anmerkung: Aus Gründen der Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Die männliche Endung (generisches Maskulinum) schließt in jedem Fall alle Geschlechter gleichermaßen ein.

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Einführung

**Polypharmazie** bezeichnet allgemein die chronische Einnahme mehrerer Arzneimittel. Ein häufig genutztes Kriterium sind fünf oder mehr gleichzeitig verordnete Arzneimittel (Dovjak, 2012). Jedoch ist der Begriff Polypharmazie nicht einheitlich definiert. Bei einer Untersuchung von elf Publikationen kann man so bis zu 24 verschiedene Definitionen finden (Bushardt et al., 2008).

Im Allgemeinen betrifft Polypharmazie vor allem ältere Patienten. Dies lässt sich auf die hohe Korrelation des Kriteriums Alter mit der Anzahl behandlungsbedürftiger Erkrankungen zurückführen (Garms-Homolová and Schaeffer, 2003). Damit variiert zusätzlich zu den verschiedenen Definitionen der Polypharmazie und den unterschiedlichsten Herangehensweisen an dieses Phänomen auch die Definition der „Älteren“ in der Medizin. Manche Literaturangaben verwenden das Alter von 65 Jahren (Bushardt et al., 2008; Fick et al., 2008). Andere Studien unterteilen Ältere jedoch in „jüngere Ältere“ (65-79 Jahre) und „ältere Ältere“ oder „Hochbetagte“ (> 80 Jahre) (Olsson et al., 2010).

Im Jahr 2002 wurde anhand einer ambulanten Befragung einer Zufallspopulation in den USA deutlich, dass ein Großteil der älteren Bevölkerung von Polypharmazie betroffen ist. In diesem nicht randomisierten Kollektiv von 2590 Personen, erfüllten 44 % der männlichen und 57 % der weiblichen Patienten ab 65 Jahren dieses Kriterium (Kaufman et al., 2002).

Die ältere Bevölkerung ist der größte Konsument von Arzneimitteln. Im Jahr 2008 waren 25 % der gesetzlich Versicherten in Deutschland > 60 Jahre alt, jedoch machte ihr Arzneimittelumsatz 66 % des gesamten Fertigarzneimittelmarkts aus (© Statistisches Bundesamt - Destatis, 2019; Coca, 2009). In Frankreich werden 75 % der medizinischen Konsultationen der älteren Bevölkerung beim Hausarzt gemacht, wobei dies in 91 % der Fälle zu einer Verschreibung eines Arzneimittels führt (Auvray, 2002).

Die Anzahl der verschriebenen Arzneimittel korreliert hierbei positiv mit der Anzahl der betreuenden Ärzte und negativ mit der Qualität der Verschreibungen (z. B. fehlende Dosisanpassungen und kritische Arzneimittelkombinationen) (Olsson et al., 2010).

## Einleitung

Polypharmazie kann zu verschiedenen Problemen führen. Vor allem bei älteren und vorerkrankten Patienten können diese Probleme im Rahmen von chirurgischen Therapien (elektiv oder dringlich) aggraviert werden. Genannte Probleme umfassen im Allgemeinen: Arzneimittelwechselwirkungen (mit anderen Arzneimitteln oder auch Begleiterkrankungen), beeinträchtigte Organfunktionen und individuell inadäquate Dosierungen. Dazu beitragen können auch **Doppelverordnungen**.

Der Begriff Doppelverordnung bezeichnet hierbei die gleichzeitige Verschreibung von zwei Arzneimitteln mit denselben oder nahe verwandten Wirkstoffen. Die medikamentöse Therapie von polypharmazeutisch behandelten älteren Personen enthält in 14,8 % Doppelverordnungen (Giron et al., 2001). Zu beachten ist jedoch, dass diese Doppelverordnungen bei manchen Erkrankungen (wie zum Beispiel Diabetes mellitus) auch sinnvoll sein können.

Daher stellt Polypharmazie Ärzte zunehmend vor Herausforderungen. Je mehr Arzneimittel verschrieben werden, desto wichtiger wird die konstante Überwachung der Organfunktionen über laborchemische und bildgebende Verfahren, um Arzneimittelunter- oder -überversorgung, sowie Arzneimittelwechselwirkungen und -nebenwirkungen zu vermeiden oder adäquat zu berücksichtigen. Eine optimale Arzneimitteltherapie für einen bestimmten Patienten festzulegen ist somit oftmals sehr schwierig. Teilweise existiert Unter- und Überversorgung bei dem gleichen Patienten und die mangelnde Evidenz der Vorteile und Risiken vieler Arzneimittel in bestimmten Situationen erschwert die optimale Arzneimitteltherapie Älterer (Wehling, 2011; Wehling and Burkhardt, 2013). Gerade bei Älteren komplizieren die hohe Prävalenz von Polypharmazie und die häufig vorliegende Multimorbidität die medikamentöse Therapie und bedeutet zusätzliche Belastungen für die ärztlichen Kapazitäten (Bushardt et al., 2008).

**Multimorbidität** hat zwar keine einheitliche Definition, jedoch wird ab zwei bzw. drei behandlungsbedürftigen Erkrankungen, welche chronisch, also länger andauernd und schwer heilbar sind, eine Multimorbidität angenommen. Weiterhin gehen die Erkrankungen mit einer Verschlechterung von Körperfunktionen und Fähigkeiten einher. Es muss kein Zusammenhang zwischen den einzelnen Erkrankungen bestehen. Einen solchen kann es jedoch zum Beispiel über gemeinsame Risikofaktoren geben (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM), 2017).

## Einleitung

Da in der Forschung kein Konsens über die Definition von Multimorbidität besteht und Untersuchungen stark bezüglich Grundbedingungen und der untersuchten Population variieren, ergeben sich große Unterschiede in der Prävalenz. Diese beträgt bei der älteren Bevölkerung (> 65 Jahre) je nach Datenquelle zwischen 55 % und 98 % (Marengoni et al., 2011; Osborn et al., 2014; Violan et al., 2014). Altersassoziiert sind hierbei Erkrankungen des Herzkreislaufsystems, Osteoporose oder Alzheimer-Demenz (Jakob et al., 2014; Wehling and Burkhardt, 2013).

### 1.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) und Arzneimittelinteraktionen

**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)** bezeichnen das Auftreten einer Beschwerdesymptomatik nach Gabe oder nach Absetzen (Entzugssyndrome) eines Arzneimittels mit einem wahrscheinlichen Kausalzusammenhang. UAW können verschiedene Ursachen haben, unterschiedliche Formen annehmen und auch lebensbedrohlich werden. In jeweils einem Drittel der Fälle der UAW werden gastrointestinale Beschwerden (Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hämatemesis, Meläna) oder Symptome, die das Nervensystem betreffen (Schwindelgefühle, Synkopen) angegeben (siehe Abbildung 1). Allgemeine Beschwerden, wie Schmerzen, Fieber, Ermüdung und reduzierter Allgemeinzustand sind ebenso häufig (30 %) (Schurig et al., 2018).



**Abb. 1: Charakteristik der Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwechselwirkungen (UAW)**

Häufigkeit des Auftretens von Symptomen bei 352 dokumentierten Verdachtsfällen von unerwünschten Arzneimittelwechselwirkungen in zentralen Notaufnahmen in Deutschland. (100 % = 352 Patientenbehandlungsfälle mit UAW-Verdacht). Sortiert sind die Symptome entsprechend Organklassen. Eigene Darstellung nach: Schurig et al. (2018).

## Einleitung

Die Art und Schwere der auftretenden Symptome ist von der Dosis der Arzneimittel abhängig und wird durch die Änderung der Pharmakokinetik und -dynamik der auslösenden Substanzen durch eine Begleitmedikation oder Begleiterkrankung beeinflusst. Die **Pharmakodynamik** beschreibt die Wirkung eines Arzneimittels im Körper. LADME, ein Akronym, das die Gesamtheit der Prozesse der **Pharmakokinetik** umfasst, beschreibt die Liberation, Absorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion von Arzneimitteln. Diese Prozesse werden unter anderem durch physiologische Veränderungen im Alter, wie abnehmende Nieren- und Leberfunktion, sowie veränderter Wasser- und Fettanteil im Körper beeinflusst (Brandes et al., 2019).

UAW werden in verschiedene Typen eingeteilt, welche in konzentrationsabhängig und konzentrationsunabhängig sowie zeitabhängig und komedikationsabhängig unterschieden werden (Edwards and Aronson, 2000). Diese weichen in Risikofaktoren und Management bei Auftreten voneinander ab. Bei konzentrationsabhängigen UAW spielen Clearance-Änderungen (bei z. B. Einschränkungen der Nierenfunktion) eine besondere Rolle. Für (weitgehend) konzentrationsunabhängige UAW (z. B. Allergien) können andere Risikofaktoren relevant sein. Komedikationsabhängige UAW entstehen durch Arzneimittelinteraktionen.

**Arzneimittelinteraktion** bedeutet, dass Pharmakokinetik und / oder Pharmakodynamik eines Arzneimittels durch die Anwesenheit eines anderen Arzneimittels beeinflusst wird, was zu einer Veränderung der Arzneimittelwirkung führen kann. Es werden pharmakodynamische (additive, potenzierende oder antagonistische Interaktionen) und pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen unterschieden. Pharmakokinetische Interaktionen können auf unterschiedlichen Prozessebenen beruhen, z. B. auf der Ebene der Metabolisierung bei der Konkurrenz um Cytochrom-P450-Enzyme. Daher kann bei entsprechender Dosisanpassung der Arzneimittel das Risiko einer unvorteilhaften pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktion minimiert werden (Hafner et al., 2010).

Für Arzneimittelinteraktionen ist die Anzahl der verschriebenen Arzneimittel einer der bedeutendsten Risikofaktoren (Atkin et al., 1999; Stewart and Cooper, 1994; Zopf et al., 2008). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer pharmakodynamischen oder -kinetischen Arzneimittelinteraktion, steigt mit jedem weiteren verordneten Arzneimittel.

## Einleitung

Bei Pflegeheimbewohnern mit im Durchschnitt 10,3 verordneten Arzneimitteln wurden 8 % der detektierten Arzneimittelkombinationen als sehr kritisch und unbedingt vermeidbar eingestuft (Olsson et al., 2010). Bei dieser Einstufung wird das Risiko einer durch die Arzneimittelinteraktion hervorgerufenen schweren UAW gegenüber dem Nutzen der Arzneimittel als zu hoch eingeschätzt, weshalb eine solche Arzneimittelkombination zu vermeiden ist.

Im reinen ambulanten Umfeld sind 46 % der Älteren von mindestens einer potentiellen Arzneimittelinteraktion betroffen, 22 % von mindestens zwei. Eine europaweite Studie detektierte in Deutschland und Irland die höchste Anzahl an potentiellen Arzneimittelinteraktionen bei ambulant von Apotheken bezogener Medikation (Bjorkman et al., 2002).

Polypharmazie kann zu Problemen führen, wenn relevante Eliminationsorgane in ihrer Funktion beeinträchtigt werden und kann z. B. bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung kritische Auswirkungen haben. Etwa 50 % der Arzneimitteleliminationen sind von einer eingeschränkten Nierenfunktion betroffen, da die Grundsubstanz oder ihre Metaboliten fast ausschließlich über die Niere ausgeschieden werden (Corsonello et al., 2005). Patienten mit fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung nehmen im Mittel acht verschiedene Arzneimittel ein, Dialysepatienten mit noch schlechterer Nierenfunktion dagegen zehn bis zwölf (Baillie et al., 2005; St Peter, 2015).

Eine weitere Ursache für UAW kann eine ungenügende Adhärenz des Patienten sein. In 21 % der Fälle wurde eine fehlende bzw. ungenügende Adhärenz als Ursache der im ambulanten Setting dokumentierten UAW identifiziert (Gurwitz et al., 2003). Als **Adhärenz** wird das Einhalten der mit dem Therapeuten vereinbarten Handlungen beschrieben. Das kann die Arzneimitteleinnahme, eine Lebensstiländerung oder das Monitoring (z. B. regelmäßige Blutzuckermessungen) betreffen. Nach Angaben der WHO erreichen nur 50 % der Patienten in der Therapie eine gute Adhärenz (Burkhart and Sabate, 2003). Ein bedeutender Zusammenhang besteht zwischen der Anzahl der verschriebenen Arzneimittel und dem Risiko für geringe Adhärenz (Pasina et al., 2014a). Hierbei kommt es oftmals zu einer Überforderung bei der Organisation der vielen verschiedenen Arzneimittel, was zu unabsichtlichen fehlerhaften Einnahmen und somit zu Doppelverordnungen (z. B. bei Präparatewechsel), Arzneimittelinteraktionen und UAW führen kann.

## Einleitung

Andere Gründe sind, dass große Tabletten nicht geschluckt oder toleriert werden können oder die Verabreichungsform bereitet dem Patienten Probleme (Pulverinhalatoren / Sprays, transdermale Applikationsformen u. a.). Weiterhin verstehen Patienten oftmals die Instruktionen nicht, wie das Arzneimittel einzunehmen ist oder nehmen die Arzneimittel absichtlich nicht. Gründe dafür können vorherige UAW oder intrinsische Überzeugungen, die der Medikation widersprechen, sein (Cipolle et al., 2012).

Ursächlich für UAW ist somit ein komplexes Ineinandergreifen verschiedener Probleme. Das bei Polypharmazie erhöhte Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen wird durch unangemessene Dosierungen und Doppelverordnungen verstärkt. Dies kann beeinträchtigte Organfunktionen zur Folge haben oder es werden Arzneimittelwechselwirkungen bei vorbestehender eingeschränkter Organfunktion verstärkt (Moore et al., 2014).

Als Folge von Arzneimittelinteraktionen oder UAW kann es zu arzneimittelbedingten Hospitalisierungen („**drug-related hospitalisation**“ (**DRH**)) kommen. UAW wurden als Ursache für 10-20 % der Krankenhauseinweisungen älterer Patienten ermittelt (Atkin et al., 1999; Beard, 1992). Von den Arzneimittelinteraktionen, die eine Krankenhauseinweisung nötig machten, wurde ein Großteil als vermeidbar angesehen (Beijer and de Blaey, 2002; Juurlink et al., 2003).

Krankenhauseinweisungen ambulanter Patienten aufgrund von UAW, welche durch Arzneimittelinteraktionen verursacht worden sein können, werden mit dem Alter der Patienten häufiger. Bei den unter 30-Jährigen sind es nur 3,8 von 10000 Untersuchten, bei den über 70-Jährigen jedoch 20 von 10000. Auch die Anzahl der verschriebenen Arzneimittel spielt bei der Schwere der Arzneimittelinteraktionen eine entscheidende Rolle. Bei im Median fünf eingenommenen Medikamenten pro Patient, scheint in 46 % der Fälle mehr als ein Arzneimittel Ursache der DRH zu sein, wobei 79 % dosisabhängig scheinen. Die häufigsten UAW-bedingten Aufnahmeindikationen sind Antithrombotika-assoziierte und gastrointestinale Blutungen (45 %) (Schneeweiss et al., 2002).

Bei Vorstellung in der Notaufnahme wurden 89 % der dokumentierten UAW-Verdachtsfälle stationär aufgenommen, bei im Median sieben verschiedenen Arzneimitteln. Patienten  $\geq 65$  Jahre wurden hierbei signifikant häufiger aufgenommen (Schurig et al., 2018).

## Einleitung

Auch bei hospitalisierten Patienten, die aufgrund unterschiedlichster Gründe stationär aufgenommen wurden, ist die Rate an potentiellen Arzneimittelinteraktionen hoch. Bei 37 % der Patienten fand man mindestens eine mögliche Interaktion, wobei ein längerer Krankenhausaufenthalt mit einer höheren Prävalenz von Arzneimittelinteraktionen korreliert (Moura et al., 2009).

Die schwerwiegendste Folge von UAW ist der Tod. In einer Studie aus 2001 waren 18 % der altersunabhängigen Todesfälle eine Folge von UAW. Bei diesen Todesfällen waren 48 % der UAW ursächlich und 52 % der UAW zum Tode beitragend. Hierbei konnte eine klare Assoziation zwischen tödlichen UAW, Alter, Anzahl der Komorbiditäten und Polypharmazie hergestellt werden. Die Arzneimittel, deren Beteiligung am Tod der Patienten angenommen wurde, waren vorrangig Therapien der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), Antithrombotika und Arzneimittel zur Therapie von Herzinsuffizienz bzw. koronarer Herzerkrankung (KHK) (Buajordet et al., 2001).

### 1.3 Unangemessene Medikation und ihre Folgen

Der Begriff „**potentially inappropriate medication**“ (**PIM**) beschreibt eine für das jeweilige Patientenprofil unangemessene Medikation. Bei diesem Patientenprofil spielen das Alter, die Erkrankungen und die eventuell eingeschränkten physiologischen Körperfunktionen eine entscheidende Rolle. Eine unangemessene Medikation kann UAW zur Folge haben und schätzungsweise 50 % der PIM sind klinisch relevant (Lönnbro and Wallerstedt, 2017). Unangemessene Medikation und UAW können vor allem bei Älteren zu verschiedenen geriatrischen Komplikationen führen. Häufig sind hierbei unter anderem Stürze, kognitive Einschränkungen, Dehydratation und Inkontinenz (Forster et al., 2004; Simonson and Feinberg, 2005).

In Schweden wurden  $\geq 75$ -Jährige untersucht, wobei 30 % des Kollektivs polypharmazeutisch behandelt wurde. Fast 20 % der 785 Untersuchten hatten mindestens ein PIM (nach den Beers-Kriterien von 1997) und 26,6 % starben drei Jahre nach Einschluss in die Studie (Klarin et al., 2005).

Vor allem bei Patienten in Pflegeheimen scheinen PIM ein großes Problem darzustellen. So fand man bei  $> 80$  % der älteren Heimbewohner mindestens eine kontraindizierte Medikation, bei 19 % von ihnen problematische Verschreibungen aufgrund zu hoher Dosierungen (Spore et al., 1997).

## Einleitung

Auch im ambulanten Setting sind PIM und UAW häufig kritisch. Von diesen UAW wurden 38 % als schwerwiegend, lebensbedrohlich oder fatal eingestuft. Davon wären wiederum 42 % vermeidbar gewesen (Gurwitz et al., 2003). UAW werden als vermeidbar eingestuft, wenn Kontraindikationen oder Warnhinweise nicht beachtet wurden<sup>1</sup>. Die Ursache dieser vermeidbaren UAW lag in 58,4 % der Fälle bei der Verschreibung (fehlende Dosisanpassung, Übersehen von möglichen Wechselwirkungen und Doppelverordnungen) und in 60,8 % bei der Therapieüberwachung (Blutwerte, Vitalwerte, Arzneistoff-Konzentrationen etc.) (Gurwitz et al., 2003). Auch das Wissen um die korrekte Einnahme ist essentiell. Bei Protonenpumpeninhibitoren (PPI) zum Beispiel wurde eine inkorrekte Einnahme (unabhängig von den Mahlzeiten) bei 16,7 % der 383 Untersuchten gezeigt, was zugleich mit dem gehäuften Auftreten von Therapieversagen verknüpft war (Freigofas et al., 2014). Aktuelle Schätzungen gehen von ca. 19 000 jährlichen vermeidbaren Todesfällen durch medikationsassoziierte Probleme, im Sinne von UAW, in deutschen Krankenhäusern aus (Klauber, 2014).

### 1.4 Verschreibungskaskaden

UAW bei Älteren werden, unabhängig davon, ob eine unangebrachte Verschreibung die Ursache ist oder nicht, teilweise fälschlich für eine neue Erkrankung oder ein neues Symptom einer bestehenden Erkrankung gehalten. Dies führt dann oft zu einer Verschreibung weiterer Arzneimittel zur Bekämpfung der UAW. Dieses Vorgehen wird als „**prescribing cascade**“ (**Verschreibungskaskade**) bezeichnet (Rochon and Gurwitz, 1995, 1997).

Ein bekanntes Beispiel einer Verschreibungskaskade ist die Folge einer Wechselwirkung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) mit antihypertensiven Therapeutika (Gurwitz et al., 1994). NSAR schwächen die Wirkung von Antihypertensiva und erhöhen hierdurch den Blutdruck, worauf eine Initiierung oder Intensivierung einer antihypertensiven Therapie folgt. Die Wechselwirkung beruht auf einer durch NSAR verursachten Syntheseminderung vasodilatatorischer Prostaglandine und der Vermittlung vasokonstriktorischer Reize.

---

<sup>1</sup> Auch bezeichnet als **Medikationsfehler**: ein unbeabsichtigter inkorrektter Gebrauch von Arzneimitteln, der zu UAW führen kann und somit ggf. einem Patienten schadet. EMA, and Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (2015): Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors. Online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors_en.pdf), Stand: 23.10.2015.

## Einleitung

Zudem wird eine gesteigerte Natriumretention durch NSAR hervorgerufen. Zusammen führt das bei hypertensiven Patienten zu einer Blutdruckerhöhung von bis zu 14 mmHg systolisch (Snowden and Nelson, 2011). Eine Kombination von NSAR mit Antihypertensiva (mit Ausnahme von Calciumkanalblockern) kann zu einer (vorübergehenden) Nierenschädigung führen, was in der Folge wiederum den Blutdruck ansteigen lassen kann. So kann sich trotz ausreichender antihypertensiver Therapie in der Folge die Notwendigkeit der Dosiserhöhung bzw. Augmentation von weiteren Antihypertensiva ergeben (Kalafutova et al., 2014).

In der Aufarbeitung von vermuteten polypharmazeutischen Komplikationen gilt es zu identifizieren, ob und wo eine solche sequentielle Verschreibung von Arzneimitteln vorliegen könnte, um dann den Prozess des Absetzens von möglicherweise nicht benötigten Arzneimitteln zu starten. Dies beinhaltet auch die Dosisreduktion von Arzneimitteln. Diese Reduktion kann bereits zur Folge haben, dass UAW, welche die Verschreibungskaskade aufrechterhalten haben, nicht mehr auftreten. Es wurden genaue Vorgehensweisen beschrieben, um einer Verschreibungskaskade vorzubeugen. Unter anderem wurde empfohlen, dass jedes Symptom eines älteren Patienten zunächst einmal als UAW klassifiziert werden sollte, bis das Gegenteil bewiesen ist (Gurwitz et al., 1995; Rochon and Gurwitz, 2017).

Gerade Symptome wie Verwirrtheit, Vergesslichkeit, Gangunsicherheit oder Symptome des Morbus Parkinson, Inkontinenz und Fatigue sollten nicht einer neuen Krankheit oder dem Altern zugeschrieben werden, solange die Möglichkeit einer UAW nicht ausgeschlossen wurde (Knight and Avorn, 2001).

### 1.5 Ansätze zur Optimierung der Arzneimitteltherapie

Es gibt verschiedene Ansätze den Problemen der Polypharmazie bei multimorbiden Patienten zu entgehen. Als Basismaßnahme sollte eine gesamtheitliche, jährliche Überprüfung des Arzneimittelpfandes eines Patienten durchgeführt werden. Bei Bedarf kann diese auch öfter erfolgen (Simonson and Feinberg, 2005). Mit elektronischen Krankenakten und verschiedensten technischen Hilfsmitteln, die heutzutage zur Verfügung stehen, sollten UAW zu minimieren sein. Dennoch sind die Möglichkeiten einer antizipierenden automatisierten Überwachung noch nicht ausreichend integriert (Gurwitz et al., 2003).

## Einleitung

Eine Unterstützung bezüglich Interaktionen, Doppelverordnungen, Allergien, Dosierungsanpassungen, eingeschränkten Organfunktionen, Dauer der Behandlung und Laborkontrollen fehlt vielfach noch im medizinischen Alltag. Zudem sind die bestehenden Unterstützungs-Programme, wie zum Beispiel „AiDKlinik®“, „ID MEDICS®“ oder „OntoDrug® AMTS“ wenn vorhanden, oftmals nicht direkt mit den Medikationsplänen der Patienten verknüpft oder nicht in der Lage die Komplexität von multimorbiden Patienten zu erfassen.

Man findet verschiedene Herangehensweisen bei der Entwicklung von Hilfsmitteln zur Optimierung der Arzneimitteltherapie Älterer. Es wurden einige Checklisten erstellt, die den behandelnden Ärzten auf unterschiedliche Weise helfen sollen, einen Überblick über die Angemessenheit der Arzneimitteltherapie eines Patienten zu erhalten. Um diese verschiedenen Listen hinsichtlich Anwendung und Effekt vergleichen zu können, unterteilten Pazan et al. die Prüfverfahren in drei Kategorien (s.u.) ein (Pazan et al., 2019b).

**„Patient-in-focus listing approach“ (PILA)** beinhaltet alle Listen, die Therapieempfehlungen für häufige Erkrankungen im Kontext von Patientenprofilen enthalten. Diese Listen erfordern ein umfangreiches Wissen über den Patienten, also nicht nur die Indikation des einzelnen Arzneimittels, sondern auch weitere Diagnosen, Schwere der Erkrankungen, Funktionalität des Patienten und dessen Therapiewünsche. Hierbei werden Empfehlungen sowohl für, als auch gegen Arzneimittel ausgesprochen.

**„Drug-oriented listing approach“ (DOLA)** erfordert vergleichsweise weniger Wissen über den einzelnen Patienten (meist wird einzig das Alter  $\geq 65$  Jahre verwendet). Es werden vorwiegend Vorschläge zur Nichtverwendung einzelner Arzneimittel ausgesprochen, die sich nicht spezifisch auf den einzelnen Patienten beziehen.

**DOLA+** entspricht einem Kompromiss aus den beiden Herangehensweisen. Es handelt sich hierbei ebenso um eine Arzneimittel-orientierte Empfehlungsliste, jedoch in Verbindung mit entsprechenden Indikationen (Pazan et al., 2019b).

Eine andere Unterteilung der Prüfverfahren für Polypharmazie ist die Trennung in reine Negativlisten (zum Beispiel Beers-Liste, PRISCUS) und gemischte Listen mit Negativ- und Positivkriterien (STOPP / START, FORTA). Negativlisten sind leicht anwendbar, da sie nicht viel Wissen über den Patienten erfordern.

## Einleitung

Sie entsprechen der DOLA-Herangehensweise, allerdings ist ihr Nutzen umstritten (Page and Ruscin, 2006). Bei gemischten Listen mit Negativ- und Positivkriterien soll nicht nur eine inadäquate Therapie im Sinne von PIM, sondern auch eine Untertherapie bei Älteren vermieden werden. Die Anwendung der Kriterien erfordert jedoch ausführlicheres Wissen über den einzelnen Patienten, was somit eher der PILA-Herangehensweise entspricht.

Eine Methode der Arzneimitteloptimierung sind die **Beers-Kriterien**. Sie waren historisch Vorreiter einer Entwicklung von Identifikationssystemen, die PIM für Ältere aufzeigen und diese in einer Liste aufführen. Im Jahr 1991 wurde die Liste erstmals veröffentlicht und mehrfach überarbeitet (Beers et al., 1991). Hierbei wurden die ursprünglichen Kriterien von 1991 mehrfach reevaluiert (zuletzt 2019) und neue Informationen sowie neu zugelassene Arzneimittel berücksichtigt. Die Beers-Kriterien basieren auf einer selektiven Literaturrecherche und der Erstellung einer PIM-Liste für den U.S.-amerikanischen Arzneimittelmarkt. Diese Liste wurde dann mit Hilfe der Delphi-Methode, einer strukturierte Expertenbefragung von 13 Beteiligten (2019) aus verschiedenen Fachrichtungen, überarbeitet. Generell ist die Liste für Patienten  $\geq 65$  Jahre bestimmt und kann in allen ambulanten oder stationären Situationen außer der palliativen Situation angewendet werden (American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel, 2012; Beers, 1997; By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019; By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel, 2015; Fick et al., 2003).

Ursprünglich enthielt die Beers-Liste zwei verschiedene Qualitäten: (1) Einzelne Arzneimittel, die generell für Personen  $> 65$  Jahre inadäquat sind und (2) einzelne Arzneimittel, die bei Älteren kontextabhängig vermieden werden sollen, wenn eine bestimmte Kondition oder Erkrankung vorliegt. Diese wurden 2015 um weitere Qualitäten erweitert: (3) Einzelne Arzneimittel, die generell mit Vorsicht einzusetzen sind, (4) Arzneimittelinteraktionen und (5) Arzneimittel, die abhängig von der Nierenfunktion eine Dosisanpassung benötigen. Die neuste Liste von 2019 enthält mittlerweile 30 Kriterien der Qualität (1) und 16 Kriterien der Qualität (2) (By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019; Fick et al., 2003). Ein Ausschnitt der aktuellsten Beers-Liste mit den Kriterien zu PIM ist in Abbildung 2 dargestellt.

## Einleitung

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
<b>Antithrombotics</b>				
Dipyridamole, oral short acting (does not apply to the extended-release combination with aspirin)	May cause orthostatic hypotension; more effective alternatives available; IV form acceptable for use in cardiac stress testing	Avoid	Moderate	Strong
<b>Anti-infective</b>				
Nitrofurantoin	Potential for pulmonary toxicity, hepatotoxicity, and peripheral neuropathy, especially with long-term use; safer alternatives available	Avoid in individuals with creatinine clearance < 30 ml/min or for long-term suppression	Low	Strong
<b>Cardiovascular</b>				
Peripheral alpha-1 blockers for treatment of hypertension	High risk of orthostatic hypotension and associated harms, especially in older adults; not recommended as routine treatment for hypertension; alternative agents have superior risk / benefit profile	Avoid use as an antihypertensive	Moderate	Strong
Doxazosin Prazosin Terazosin				
Central alpha-agonists		Avoid as first-line antihypertensive	Low	Strong

**Abb. 2: Ausschnitt der Beers-Kriterien von 2019 mit Auflistung von „potentially inappropriate medication“ (PIM) Kategorisierung der Arzneimittel nach Organsystem und Arzneimittelklasse mit Begründung der Empfehlung zur Verabreichung.**

Eigene Darstellung nach: American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel (2019).

Es gibt verschiedene Studien die zeigen, dass die Beers-Kriterien in der Anwendung hilfreich sein können, um risikoreiche Verordnungen zu reduzieren (Jano and Aparasu, 2007). Jedoch konnte bisher noch nicht gezeigt werden, dass die Anwendung der Beers-Kriterien einen positiven Einfluss auf relevante Endpunkte (z. B. UAW, Hospitalisierungsdauer, Mortalität) hat (Page and Ruscini, 2006).

Es gab zwar international schon einige Listen mit inadäquater Medikation für Ältere, diese waren jedoch aufgrund von Marktgegebenheiten und Verschreibungspraktiken nur begrenzt auf Deutschland übertragbar. Deshalb wurde 2010 die **PRISCUS-Liste** (von lat. priscus = altherwürdig) entwickelt, die eine für Deutschland gültige Auflistung von Arzneistoffen darstellen sollte, die bei älteren Menschen zu vermeiden sind. Diese entsprechen Arzneimitteln der Qualität (1) aus der Beers-Liste (By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019).

Basis war hierbei ebenso wie bei der Beers-Liste eine selektive Literaturrecherche und die Analyse von bereits existierenden internationalen PIM-Listen. Nachdem diese an den deutschen Arzneimittelmarkt angepasst war, wurde sie mit Hilfe der Delphi-Methode, einer strukturierten Expertenbefragung von 25 bzw. 26 Beteiligten, überarbeitet.

## Einleitung

So wurden 83 verschiedene Arzneistoffe als inadäquat eingestuft, 46 konnten nicht eindeutig zugeordnet werden. Darüber hinaus werden auch Empfehlungen für Dosierungen, besser verträgliche Arzneistoffe und die notwendige Überwachung angegeben, sollte eines der genannten Arzneimittel nicht vermieden werden können (Holt et al., 2010). Dass die PRISCUS-Liste Therapiealternativen enthält, entspricht einem Pendant der Entwicklung einer „Positiv-Beers-Liste“ in der USA (Stefanacci et al., 2009). Im Jahr 2021 wurde ein Delphi-Verfahren zur Überarbeitung der Priscus-Liste abgeschlossen, so dass in naher Zukunft mit der Publikation einer revidierten Liste zu rechnen ist.

Im Jahr 2008 wurde erstmals die in Deutschland entwickelte **FORTA-Klassifikation** (Fit fOR The Aged) vorgestellt. Sie definiert, abhängig von den zugehörigen Diagnosen, vier Kategorien, denen Arzneimittel zugeordnet werden (siehe unten) (Wehling, 2008). Im Jahr 2012 wurde anhand dieser FORTA-Klassifikation die erste Version der **FORTA-Liste** erstellt und 2014 publiziert (Kuhn-Thiel et al., 2014). Die FORTA-Liste enthält nicht nur negativ (Kategorie C und D), sondern auch positiv bewertete Arzneimittel (Kategorie A und B). Ähnlich wie die bisher vorgestellten Methoden, wurde sie zunächst als vorläufige Liste entwickelt und dann anhand der Delphi-Methode mit über 20 beteiligten Experten überarbeitet. Sie enthielt final 225 Arzneimittel und 24 Diagnosegruppen (Kuhn-Thiel et al., 2014; Wehling, 2016). Die zweite Version der FORTA-Liste wurde 2016 publiziert. Im Jahr 2018 folgte die dritte und aktuellste Version der deutschen FORTA-Liste (mit 296 Arzneimitteln und 30 Diagnosegruppen) (Pazan et al., 2016, 2019c). Im selben Jahr wurde auch eine europäische EURO-FORTA-Liste und eine U.S.-FORTA-Liste entwickelt (Pazan et al., 2020; Pazan et al., 2018b).

Die vier Kategorien der FORTA-Klassifikation, denen die Arzneimittel zugeordnet sind, sind mit A-D bezeichnet:

→ **Kategorie A** (*Absolutely* / unverzichtbar): Sie entspricht Arzneimitteln, die eindeutige Vorteile bei der Nutzen-Risiko Bewertung zeigten.

→ **Kategorie B** (*Beneficial* / vorteilhaft): Sie entspricht Arzneimitteln, mit eindeutiger Wirksamkeit jedoch Einschränkungen bei Wirkungsausmaß und Sicherheit bei Älteren.

→ **Kategorie C** (*Careful* / fragwürdig): Sie entspricht Arzneimitteln mit fragwürdiger Nutzen-Risiko-Bewertung, die weggelassen oder durch Alternativen ersetzt werden sollten. Sie erfordern in jedem Fall ein Monitoring.

## Einleitung

→ **Kategorie D** (*Don't* / zu vermeiden): Sie entspricht Arzneimitteln, die weggelassen und durch Alternativen ersetzt werden sollten.

Die Entwickler der FORTA-Klassifikation möchten Ärzten die Möglichkeit geben, eine Einschätzung zu treffen, ob der Patient übertherapiert (bekommt er unnötige Medikation ohne zugehörige Indikation?), untertherapiert (fehlen relevante Arzneimittel?) oder fehltherapiert wird (bekommt er ein Arzneimittel der Kategorie C oder D, obwohl Arzneimittel der Kategorie A oder B verfügbar wären?). Empfohlen wird, dass bei jedem Patienten nicht mehr als zwei C-Arzneimittel eingesetzt werden, da sonst die intensive Überwachung der für das jeweilige Arzneimittel relevanten Parameter nicht mehr zu gewährleisten ist (Wehling and Throm, 2015).

Als Messinstrument der Über-, Unter- und Fehltherapie wurde der **FORTA-Score** entwickelt: Für jede anhand der FORTA-Klassifikation detektierte inadäquate Arzneimitteltherapie gibt es Punkte, wobei ein höherer Score mit einem schlechteren funktionalen Outcome assoziiert ist (Wehling et al., 2016).

Die Validierungsstudie der FORTA-Kriterien (VALFORTA) erzielte bei hospitalisierten älteren Patienten durch Anpassung der Medikation anhand der FORTA-Klassifikation eine signifikante Reduktion des Scores im Vergleich zur Kontrollgruppe. Sie führte zudem zu einer Abnahme der UAW, während sich die Zahl der verordneten Arzneimittel nicht signifikant änderte. Die Qualitätsverbesserung der Medikation bei der Interventionsgruppe hatte somit ein besseres funktionales Outcome zur Folge. Die VALFORTA Studie identifizierte eine häufige Untertherapie bei der Behandlung von Depressionen mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI). Eine Übertherapie war dahingegen häufig bei der Therapie von Schlaflosigkeit / Schlafproblemen mit Benzodiazepinen zu beobachten. Durch die Anwendung der FORTA-Kriterien war die Reduktion von UAW wirksam möglich, mit einer „**number needed to treat**“ (NNT) von nur fünf (Wehling et al., 2016). Die „number needed to treat“ beschreibt, wie viele Patienten in einem gewissen Zeitintervall mit einer Testmethode oder Testsubstanz behandelt werden müssen, um das Therapieziel zu erreichen (Moore, 2008). Bei Anwendung der FORTA-Liste im Rahmen der VALFORTA Studie mussten somit die Medikationspläne von fünf Patienten mit den FORTA-Kriterien überprüft werden, um eine UAW zu vermeiden.

## Einleitung

Interessanterweise kam es in der profitierenden Interventionsgruppe in VALFORTA zu keiner Reduktion der verabreichten Anzahl von Arzneimitteln, was darauf hinweist, dass zahlreiche Arzneimittel der Kategorie C und D durch besser verträgliche Arzneimittel ersetzt wurden (Pazan et al., 2018a, 2019a). Weitere Studien zeigen eine deutliche Reduktion von Stürzen bei Anwendung der FORTA-Liste (Michalek et al., 2014).

Im Jahr 2008 wurden erstmalig die **STOPP- / START-Kriterien** (Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatment) vorgestellt, anhand derer sowohl Über- als auch Fehl- und Untertherapie detektiert werden soll (Gallagher et al., 2008). Sie basieren ebenso wie die anderen Listen auf einer selektiven Literaturrecherche mit Erstellung von vorläufigen Kriterien. Ausgehend von diesen Kriterien wurde mit Hilfe von 18 Experten aus Irland und dem Vereinigten Königreich mit der Delphi-Methode eine endgültige Kriterienliste erstellt.

Diese erste Version der STOPP- / START-Kriterien enthielt 65 STOPP- und 22 START-Kriterien. Die Listen enthalten Aussagen zu Therapien, welche entweder durch Alternativen ersetzt werden oder nur unter bestimmten Bedingungen bzw. in bestimmten Kombinationen erfolgen sollen (Gallagher et al., 2008). Im Jahr 2014 wurde die erste Version der Kriterien überarbeitet. Mit 19 beteiligten Experten aus verschiedenen Nationen wurden die bisherigen Kriterien reevaluiert. Die resultierende zweite Version der STOPP- / START-Kriterien enthält 114 Kriterien, wobei die Handlichkeit der Anwendung im klinischen Alltag durch Softwareentwicklungen verbessert werden soll (O'Mahony et al., 2015).

Die **STOPP-Kriterien** sollen ebenso wie die FORTA C und D Kategorien unangemessene Verschreibungen aufzeigen. Hierbei wird ein Arzneimittel gemäß den STOPP-Kriterien auffällig, wenn es ohne klare Indikation, mit zu hoher Dosis oder über einen zu langen Zeitraum für eine entsprechende Diagnose gegeben wird, also eine Übertherapie stattfindet oder wenn potentielle kritische Wechselwirkungen bestehen. Ebenso wird Fehltherapie aufgezeigt, wenn zum Beispiel das Risiko-Nutzen-Verhältnis schlecht ist und sicherere Alternativen zur Verfügung stehen. Die **START-Kriterien** hingegen sollen mögliche Untertherapien identifizieren, ähnlich der FORTA A Kategorie. Hierbei sind einzelne Arzneimittel gemeint, die trotz klarer Indikation nicht verschrieben wurden (O'Mahony and Gallagher, 2008).

## Einleitung

Da die STOPP-Kriterien auf Studienergebnissen basieren, welche eine signifikante Assoziation zwischen diesen kritischen Arzneimitteltherapien und UAW aufzeigten, soll eine Verbesserung der Medikation durch Anwendung der STOPP- / START-Kriterien erzielt werden.

Bei einer Intervention mit Anwendung der STOPP- / START-Kriterien wurde der „**medication appropriateness index**“ (MAI) als Prüfmittel verwendet, mit dem die einzelnen Verschreibungen bewertet wurden. Der MAI wird auch in der hausärztlichen Leitlinie zur Multimedikation zur Überprüfung von Arzneimitteltherapien empfohlen. Als Prüfliste können mit dem MAI die einzelnen Arzneimittel auf ihre Indikation, Evidenz, Therapiedauer, Dosierung, potentiellen Arzneimittelinteraktionen, Doppelverschreibungen und Adhärenz untersucht werden (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM), 2021; Hanlon et al., 1992; Samsa et al., 1994). Im Gegensatz zu den oben genannten Listen ist der MAI eine Checkliste zum Vorgehen bei der Prüfung einer beliebigen Verordnung, setzt also entsprechendes Wissen zu den verordneten Arzneimitteln voraus. Die Entwickler der vorgenannten Listen haben dieses Wissen für eine große Zahl von Verordnungssituationen bereits zusammengetragen, jedoch sind noch nicht alle möglichen Konstellationen inkludiert.

Durch Anwendung der STOPP- / START-Kriterien konnte eine deutliche Verbesserung der Medikation bzw. des MAI-Werts erzielt werden. Hierbei wurde eine NNT von 2,8 ermittelt, um den MAI zu optimieren. Folglich musste also die Medikation von im Schnitt 2,8 Patienten anhand der STOPP- / START-Kriterien überprüft werden, um die Arzneimitteltherapie eines Patienten zu verbessern (Gallagher et al., 2011b; O'Connor, 2013).

Eine Meta-Analyse von 2016 zeigte, dass die STOPP- / START-Kriterien eine Reduktion von unangemessenen Arzneimittelgaben, Stürzen, Delirium-Episoden, Dauer stationärer Aufenthalte und Therapiekosten erwirken konnten (Hill-Taylor et al., 2016). Auch das Auftreten von UAW und die Polypharmazieprävalenz konnten durch Anwendung der Kriterien innerhalb einer Validierungsstudie deutlich reduziert werden (Frankenthal et al., 2014; O'Mahony, 2020). Jedoch hatte die Anwendung der STOPP- / START-Kriterien keinen Einfluss auf die „health-related quality of life“ (HRQoL) oder Mortalität (Hill-Taylor et al., 2016).

## Einleitung

Eine Intervention bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz zeigte bei Überprüfung der STOPP-Kriterien eine Überversorgung mit Protonenpumpeninhibitoren, Benzodiazepinen und Antihistaminika der ersten Generation. Unterversorgung gemäß den START-Kriterien bestand am häufigsten bei Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer), Statinen und Vitamin D. Trotz Korrektur der Unter- bzw. Überversorgung führte die Intervention weder zu einer Reduktion von PIM, noch zu einer verbesserten Adhärenz (Parker et al., 2019).

### 1.6 Vergleich der verschiedenen Hilfsmittel zur Optimierung der Arzneimitteltherapie Älterer

Bei einem Vergleich der verschiedenen Kriterien und Listen als ärztliche Hilfsmittel für die Therapieoptimierung, muss zunächst das Patientenkollektiv der jeweiligen Instrumente betrachtet werden.

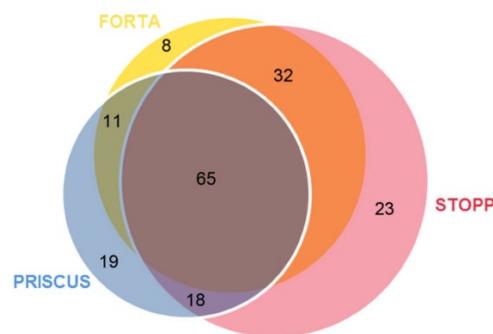
Da die meisten Listen für eine bestimmte Region zu einer bestimmten Zeit mit einem bestimmten Arzneimittelmarkt entwickelt wurden, ist die Vergleichbarkeit erschwert. Zum Beispiel sollten die Beers-Kriterien nicht direkt mit den STOPP-Kriterien verglichen werden. Eine europaweite Studie von 2011 identifizierte mit den STOPP-Kriterien deutlich mehr PIM als mit den Beers-Kriterien (51,3 % und 30,4 %). Da die Beers-Kriterien für den amerikanischen Arzneimittelmarkt erstellt wurden, enthalten sie einige Arzneimittel, die nicht oder nur sehr wenig in Europa eingesetzt werden, wohingegen Arzneimittel des europäischen Markts bei der Entwicklung der Liste nicht berücksichtigt wurden. Daher ist diese Liste für den europäischen Raum ungeeignet (Gallagher et al., 2011a).

Dies verbesserte sich mit den neueren Versionen der Beers-Kriterien, wobei weiterhin Unterschiede bestehen. Eine jüngere Studie identifizierte bei einem Kollektiv von 582 Patienten mit Hilfe der zweiten Version der STOPP-Kriterien wiederum mehr PIM als die Beers-Kriterien von 2015 (66,8 % vs. 54 %). Als ursächliche Faktoren für die PIM detektierten beide Instrumente jedoch die gleichen Arzneimittelgruppen (Benzodiazepine, Protonenpumpeninhibitoren und Opioide) und gesundheitliche Probleme (Gesamtzahl der Arzneimittel, Knochen- und Gelenkerkrankungen, psychische Störungen und Schlafstörungen) (Blanco-Reina et al., 2019).

## Einleitung

Ein großer Vorteil der STOPP-Kriterien ist, dass sie international angewendet werden können, da sie nicht an die lokalen Arzneimittelmärkte adaptiert werden müssen und dennoch in der Lage sind, Arzneimitteldoppelverordnungen oder Kontraindikationen aufzuzeigen. FORTA hingegen unterteilt Empfehlungen in vier Stufen mit aufgezeigten A-Alternativen zu D-Arzneimitteln, was die Evaluation einer medikamentösen Therapie besser veranschaulicht (Wickop et al., 2016).

Beim einem weiteren Vergleich der verschiedenen Instrumente, bezüglich ihrer Identifikation von PIM, zeigen die STOPP-Kriterien signifikant mehr Patienten mit PIM auf (138 Patienten), als FORTA (116 Patienten) und PRISCUS (113 Patienten) (Wickop et al., 2016). Die Überlappung der von FORTA und STOPP identifizierten Patienten mit PIM war relativ groß (97 Patienten) (siehe Abbildung 3). Es wurde zudem ein Anstieg von PIM während des stationären Aufenthalts detektiert, dies entspricht den bisherigen Erfahrungen (Siebert et al., 2013). Dieser Anstieg scheint sich durch den vermehrten Einsatz von Hypnotika, Sedativa und potentiell unangemessenen Analgetika während des stationären Aufenthaltes zu erklären, wobei die Patienten im Gegensatz zur ambulanten Versorgung unter konstanter Überwachung sind. Auf chirurgischen Stationen erhalten Patienten zudem mehr STOPP-PIM, als Patienten auf internistischen Stationen (Wickop et al., 2016).



**Abb. 3: Schnittmengen der mit Hilfe von FORTA, PRISCUS und STOPP detektierten Anzahl an „potentially inappropriate medication“ (PIM) bei Patienten.** Bei 65 Patienten wurden mit Hilfe von drei verschiedenen Prüfverfahren PIM identifiziert. Im Diagramm ist die Anzahl der PIM dargestellt, die nur von einem, von zwei oder von allen drei Prüfsystemen detektiert wurden. Darstellung mit freundlicher Genehmigung aus: Wickop et al. (2016)

(FORTA-Kriterien = Arzneimittelklassifikationssystem für Ältere, PRISCUS-Liste = Liste potentiell inadäquater Arzneimittel (PIM) für Ältere, STOPP-Kriterien = Kriterien zur Identifikation von Übertherapie und PIM)

Die Anzahl der identifizierten PIM durch Anwendung einer Kriterienliste entspricht nicht zwingend dem tatsächlichen Risiko für Komplikationen. Wenn man den Fokus auf klinische Endpunkte (HRQoL, UAW, Hospitalisierung, Mortalität) legt, muss zwischen PIM-Meldungen und tatsächlich vermeidbaren Risikokonstellationen unterschieden werden.

## Einleitung

Negativ-Listen zeigen zwar PIM auf, jedoch ist durch ihre Anwendung in Validierungsstudien ein nur sehr begrenzter Einfluss die Endpunkte gezeigt worden (Pasina et al., 2014b; Rudolf et al., 2021). Vor allem die Unterversorgung mit Arzneimitteln ist maßgeblich an einem schlechteren Outcome von Patienten beteiligt. Im Rahmen einer 2016 publizierten Studie mit hoher Prävalenz von Polypharmazie, Fehl- und Untertherapie, erwies sich bei Unterversorgung (detektiert durch START-Kriterien) die größte Assoziation mit Hospitalisierung und Mortalität (Wauters et al., 2016).

Instrumente mit Positiv- und Negativ-Kriterien, wie die FORTA- und die STOPP- / START-Listen adressieren – zusätzlich zur Fehl- und Übertherapie – eben diese Unterversorgung. Die Anwendung der FORTA-Kriterien hatte so nicht nur eine Reduktion von UAW zu Folge, sondern zeigte eine klinische Endpunktverbesserung (unter anderem durch Anstieg der renalen Funktion) (Wehling et al., 2016).

Angewendet auf die Klassifizierung in PILA und DOLA, erzielt nur der PILA-Ansatz der STOPP- / START- und der FORTA-Kriterien eine Endpunktverbesserung (Pazan et al., 2019b).

### 1.7 Arzneimittelunterversorgung

Eine Unterversorgung mit Arzneimitteln entspricht – ähnlich den Nonadhärenzsituationen – einer fehlenden oder ungenügenden Therapie einer Erkrankung. Wie Wauters et al. bereits zeigen konnten, ist diese Unterversorgung deutlich assoziiert mit Hospitalisierung und Mortalität (Wauters et al., 2016).

Unterversorgung besteht unter anderem bei den Arzneimittelklassen ACE-Hemmer und  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker ( $\beta$ -Blocker), wobei die Korrektur dieser Arzneimittelunterversorgung das Outcome von Patienten entscheidend verbessern kann (Pazan et al., 2018a). Auch die therapeutische Medikation von Osteoporose, eine häufige Erkrankung im Alter, führt zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose. Die Therapie mit Calcium, Vitamin D und Antiosteoporose-Medikation, wie zum Beispiel Bisphosphonaten, kann das Risiko für Frakturen signifikant reduzieren (Smith, 2001).

Eine Arzneimittelunterversorgung geschieht darüber hinaus bei fehlender Auftitration einer Dosis. Ein Patient beginnt zum Beispiel bei einem Antidepressivum mit einer niedrigen Dosis, bleibt aber bei dieser, anstatt sie (nach Absprache mit dem Therapeuten) zu erhöhen, obwohl eine Wirkung nicht oder nur unzureichend eintritt.

## Einleitung

Korrekt wäre eine Dosiserhöhung bis zum gewünschten Effekt, der maximal empfohlenen Dosis oder einer UAW (Depression Guideline Panel, 1994).

Die Unterversorgung mit Arzneimitteln scheint im Gegensatz zu dem Prinzip des Absetzens von Arzneimitteln, dem sog. „**deprescribing**“ zu stehen. Das Absetzen von potentiell schädlichen Arzneimitteln, die zu mehr UAW als Nutzen führen, soll eine Verbesserung des Outcomes von Patienten bewirken. Diese Endpunktverbesserung von festgelegten Zielgrößen soll dann den Erfolg dieses Vorgehens belegen (Gnjidic et al., 2014). Eine Intervention des „deprescribing“ an hospitalisierten Patienten bewirkt zwar eine signifikante Reduktion von PIM (gemessen anhand von u.a. dem MAI, der STOPP-Kriterien und der Beers-Liste), jedoch konnten bisher keine klaren Auswirkungen auf das klinische Outcome nachgewiesen werden (Thillainadesan et al., 2018). Alleiniges Reduzieren der Anzahl der verschriebenen Arzneimittel ist somit nicht die Lösung der Polypharmazie assoziierten Probleme (Johansson et al., 2016; Page et al., 2016).

Obwohl eine Assoziation zwischen der Anzahl an Arzneimitteln und dem Auftreten von Arzneimittelinteraktionen, Arzneimittel-Erkrankungs-Interaktionen, UAW und PIM mehrfach aufgezeigt werden konnte und mathematisch plausibel ist, überwiegen die Risiken einer Arzneimittelunterversorgung die zuvor genannten Problematiken. Eine Mortalitätsreduktion durch die indizierte Gabe von kardioprotektiver Medikation bewirkt so z. B. eine Relativierung der UAW-Risiken (Atkin et al., 1999; Koberlein-Neu et al., 2016; Tinetti et al., 2015; Zopf et al., 2008).

Polypharmazie ist somit nicht grundsätzlich schädlich für Patienten und eine bewusste Vermeidung von polypharmazeutischer Therapie reduziert die Mortalität der Patienten nicht (Johansson et al., 2016; Thillainadesan et al., 2018). Vielmehr sind gut untersuchte, leitliniengetreue Therapien einer einzelnen Erkrankung (z. B. Herzinsuffizienz) bereits in der ersten Stufe mit einer Arzneimittelkombination aus vier Wirkstoffen zu beginnen. Dies kann zu einer Behandlung mit fünf oder sechs Arzneimitteln eskaliert werden (= Polypharmazie einer einzelnen Erkrankung mit bester Evidenzlage) (McDonagh et al., 2021a, b).

Weiterhin kann sich eine Unterversorgung mit Arzneimitteln negativ auf die Lebensqualität von Patienten auswirken. Bei einem Zurückhalten von günstigen Arzneimitteln (definiert anhand der START-Kriterien) wurde eine reduzierte Lebensqualität anhand der EQ-VAS und EQ-5D Scores beobachtet (Meid et al., 2016).

## Einleitung

Erschwerend kommt hinzu, dass eine finanziell bedingte Nicht-Einnahme von essentiellen Arzneimitteln bei Älteren mit einem deutlichen Anstieg von ernsthaften Gesundheitseinschränkungen und häufigeren Aufnahmen in zentralen Notaufnahmen assoziiert ist (Tamblyn et al., 2001). Da bei Anwendung der komplexeren Prüfverfahren (STOPP / START oder FORTA) zur Therapieoptimierung nicht nur Arzneimittel abgesetzt, sondern Alternativen oder neue Arzneimittel angesetzt werden, muss sich somit die Gesamtanzahl der Arzneimittel nicht durch eine Intervention verringern (wie z. B. in VALFORTA beobachtet). Sie kann bei Korrektur einer Unterversorgung sogar ansteigen, was wiederum zu einer erneuten Risikoerhöhung für UAW führt, jedoch auch zu Chancen auf eine Verbesserung des Gesundheitszustandes.

### 1.8 Zwischenresümee

Die Übersicht über den Medikationsplan eines Patienten zu behalten und unangemessene Arzneimittel, potentielle Interaktion von Arzneimittelkombinationen, inadäquate Dosierungen oder Doppelverordnungen zu erkennen, ist eine interdisziplinäre Herausforderung.

Polypharmazie (rein numerisch) birgt zwar potentielle Risiken, kann bei adäquater Abstimmung der notwendigen Arzneimittel allerdings zu einem Gewinn an Lebensqualität führen. So können Krankheitsprogress, Mortalität oder die stationäre Behandlung durch klug gewählte Arzneimittelkombinationen verhindert werden.

Der ältere Anteil der Bevölkerung, welcher mit 40 % des Gesamtverbrauchs der größte Konsument von Arzneimitteln ist, wächst durch den demographischen Wandel. Zudem leben Menschen mit chronischen Erkrankungen heutzutage länger (Gurwitz et al., 2003). Der Bedarf an adäquater Arzneimitteltherapie steigt somit stetig und die verantwortlichen Ärzte müssen ständig größere Anstrengungen unternehmen, um Arzneimittel und Arzneimittelkombinationen angemessen und angepasst an den jeweiligen Erkrankungsstatus zu verschreiben. Pharmakologische Optionen müssen geprüft und die Risiken der Polypharmazie mit potentiellen UAW gegen den erwarteten Nutzen abgewogen werden.

## Einleitung

Nach dem primären Identifizieren von potentiellen medikamentenassoziierten Problemen, sollten diese gelöst werden. Zusätzlich sollte präventiv sowohl Unter-, als auch Überversorgung vermieden werden, also vorteilhafte Medikation angesetzt, unnötige oder nachteilige Medikation abgesetzt und gegebenenfalls nach Alternativen gesucht werden. Auch die frühe Erkennung von UAW und somit die Vermeidung einer Verschreibungskaskade, unter anderem durch Patientenschulungen und Adhärenzerhöhung, sollten zu einer verbesserten medikamentösen Therapie führen (Simonson and Feinberg, 2005).

### 1.9 Fragestellung

Die stetige Reevaluation und Erweiterung von Instrumenten zur Verbesserung von medikamentösen Therapien, führte zu der Frage, ob mit neuen Hilfsmitteln die Arzneimittelversorgung polypharmazeutisch therapierter Patienten optimiert werden kann. Unter Anwendung der teilvalidierten Hilfsmittel (FORTA-Liste und STOPP-/START-Kriterien) sollte überprüft werden, ob relevante Populationsanteile mit potentiell inadäquater Therapie detektiert und Missstände im stationären Verlauf korrigiert werden können. Diese Überprüfung wurde bei einem orthopädisch-unfallchirurgischen Patientenkollektiv durchgeführt, um die Realität einer nicht Arzneimittel-fokussierten Situation abzubilden.

Ältere orthopädisch-unfallchirurgische Patienten stellen einen breiten Querschnitt der Bevölkerung dar, mit einem Schwerpunkt in der geriatrischen Population (Fischer, 2019; Giofrè-Florio et al., 2018). Ihre internistische Situation und medikamentöse Therapie sind weitgehend unabhängig von der geplanten Intervention, wobei Polypharmazie bei stationärer Aufnahme bereits häufig ist. Bei elektiver und notfallmäßiger Operation kommen weitere Arzneimittel (z. B. Anästhetika und Analgetika) zum Einsatz, woraus eine zusätzliche potentielle Gefährdung in einer an sich schon vulnerablen Situation entsteht (Aldecoa et al., 2017; Neuman et al., 2019).

Daher stellt sich bei expliziter Betrachtung älterer Patienten **primär die Frage:**

→ Wie hoch ist die Prävalenz von Polypharmazie bei hospitalisierten orthopädisch-unfallchirurgischen Patienten und wie häufig sind Doppelverordnungen, potentielle Arzneimittelinteraktionen und inadäquate Dosierungen?

## Einleitung

Bei der Prävention von UAW sind die **sekundären Fragestellungen** wichtig:

→ Inwieweit unterscheidet sich bei dem o.g. Patientenkollektiv die Identifikation von PIM durch die STOPP- / START-Kriterien von denen der FORTA-Kriterien?

Ist es sinnvoll beide Prüfverfahren zu kombinieren, da sie sich ergänzen?

Die bisherige, bereits zusammengefassten, Erkenntnisse führen zu folgenden

### **Hypothesen:**

1. Orthopädisch-unfallchirurgische Patienten sind für die Fragestellung nutzbar und haben eine vergleichsweise hohe Prävalenz von PIM (mittleres Alter, wenig Vorselektion, relevante perioperative Medikationsänderung)
2. Die STOPP- / START-Kriterien und die FORTA-Kriterien unterscheiden sich in ihrer Identifikation von PIM. Daher können sie ergänzend angewendet werden.

# 2 MATERIAL UND METHODEN

## 2.1 Datenerhebung

Die verwendeten Primärdaten stammen aus dem Studierendenunterricht der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg. Die Studierenden gehen im Rahmen des Moduls „akute Behandlungsanlässe“ im fünften Studienjahr auf die orthopädisch-unfallchirurgischen Stationen und untersuchen einen Patienten umfassend mit anschließender mündlicher Vorstellung und schriftlichem Arztbrief. Hierbei füllen sie unter anderem einen Erfassungsbogen mit den spezifischen Daten des Patienten aus. Diese Erfassungsbögen wurden im Rahmen dieser Arbeit für drei Jahre (vom Wintersemester 2017 bis zum Wintersemester 2020) als Primärquelle verwendet. Ausschnitte der Erfassungsbögen, sind in Anhang I. und II. abgebildet.

## 2.2 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien / Ethikvotum

Die Patientenselektion für das Lehrmodul geschah rein nach Eignung für den Studierendenunterricht, war also unabhängig von Vorerkrankungen oder aktueller Arzneimitteltherapie. Grund für die stationäre Behandlung war bei allen Patienten eine orthopädisch-unfallchirurgische Indikation. Die Arzneimitteltherapie der Patienten, sowie die zugehörigen Diagnosen wurden bei der vorliegenden Arbeit unabhängig vom Aufnahmegrund betrachtet.

Es wurden alle Daten des Studierendenunterrichts von Patienten ab 50 Jahren verwendet und doppelte Erfassungsbögen (bei wiederholter Untersuchung desselben Patienten im Unterricht) aussortiert. In solchen Fällen wurde der zuerst digitalisierte Erfassungsbogen in die Arbeit eingeschlossen, unabhängig vom Datum der Erhebungen. Zwei unterschiedliche stationäre Aufenthalte desselben Patienten wurden separat gewertet.

Die geplante Arbeit wurde der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg vorgelegt und unter der Nummer 2018-835R-MA genehmigt. Der Datenschutz wurde entsprechend der Richtlinien und Empfehlungen eingehalten.

### 2.3 Studiendesign und Patientencharakteristika

Von den Studierenden wurden auf allen Bögen die Initialen des Patienten, das Alter und das Geschlecht, sowie die soziale Situation erfasst. Diese Daten konnten nur durch das Studienpersonal eingesehen werden. Spezifisch wurden die aktuellen Behandlungsdiagnosen und gegebenenfalls deren Versorgung, sowie die bisherigen Vordiagnosen aufgenommen und der Rehabilitationsplan beschrieben (siehe Anhang I. und II.).

Auch die Vormedikation und die stationär zusätzlich verordneten Arzneimittel wurden dokumentiert, gegebenenfalls mit Bedarfsmedikation. Jedes Arzneimittelpräparat wurde als ein Arzneimittel betrachtet, unabhängig von der Anzahl der Inhaltsstoffe. Kombinationspräparate wurden ebenfalls als ein Arzneimittel gewertet und nicht nach ihren Wirkstoffen aufgetrennt. Doppelverordnungen beziehen sich auf die Inhaltsstoffe der einzelnen Arzneimittelpräparate. Primärquellen für die Arzneimittelerfassung waren die Erfassungsbögen, deren Daten mit der Pflegedokumentation, der elektronische Patientenakte und den Arztbriefen abgeglichen wurden. Bei Diskrepanzen galt die schriftliche dokumentierte Arzneimittelgabe. Fehlende Dosierungsangaben wurden, wenn nicht in der elektronischen Patientenakte einsehbar, mit Standarddosierungen der Stationen und nach Indikationsstellung ergänzt. Änderte sich im Laufe des stationären Aufenthalts die Dosierung eines Arzneimittels (Dosissteigerung, Dosisreduktion, Pausierung oder Deklaration als Bedarfsmedikation) im Vergleich zur Aufnahmemedikation, wurde dies als Dosierungswechsel gewertet.

Wichen die Daten der Erfassungsbögen und der elektronischen Patientenakte bezüglich Diagnosen ab, so wurden die Daten der elektronischen Patientenakte bzw. der Arztbriefe verwendet.

Zur verbesserten Datenakquise wurde der Erfassungsbogen im Rahmen dieser Arbeit editiert (verwendet ab 2018). Der editierte Erfassungsbogen enthielt zusätzliche Fragen nach Gewicht, Kreatinin, Kalium und glomerulärer Filtrationsrate (GFR) der Patienten und Aspekte der Medikation wurden expliziter abgefragt (die Dosis des Arzneimittels, das Einnahmeschema und die Indikation zur Gabe).

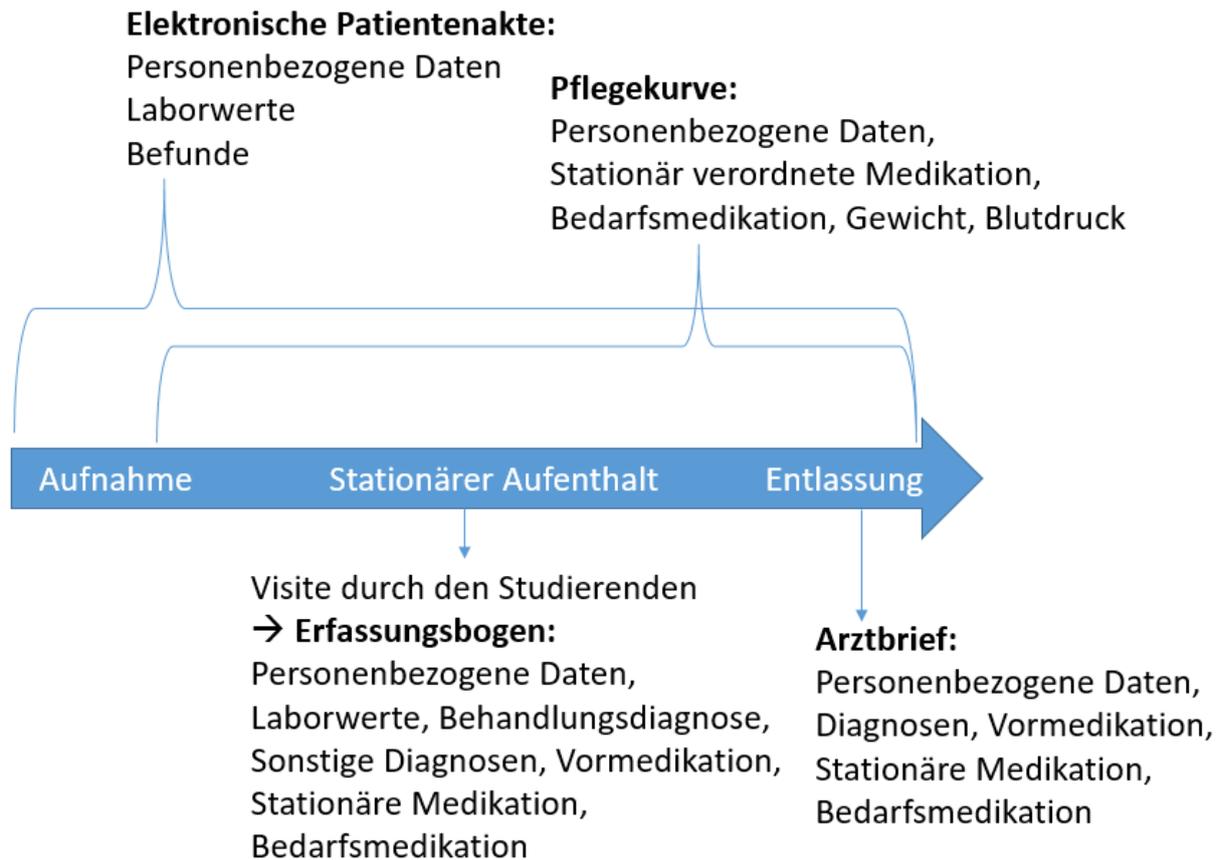
Die erfassten Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: Auflistung der erfassten Patientencharakteristika mit Zuordnung der Primärquellen

Variablen	Erfassungsbogen	Arztbrief	Pflege	Patientenakte
Initialen	X	X	X	X
Alter	X	X	X	X
Geschlecht	X	X	X	X
Datum der Visite	X			
Station	X		X	X
Gewicht	X		X	
Blutdruck			X	
Natrium im Serum				X
Kalium im Serum	X			X
Calcium im Serum				X
Kreatinin im Serum	X			X
Glomeruläre Filtrationsrate	X			X
Behandlungsdiagnose	X	X		
Sonstige Diagnosen	X	X		
Vormedikation mit Dosis und Einnahmeschema	X	X		
Stationär verordnete Medikation mit Dosis und Einnahmeschema	X	X	X	
Bedarfsmedikation	X	X	X	

Erfassungsbogen = von Studierenden ausgefüllt, Arztbrief = Entlass- oder Verlegungsbrief, Pflege = eingescannte Pflegedokumentation und -kurve, Patientenakte = elektronische Patientenakte im Patientendatenmanagementsystem mit Labordaten und Befunden

Für die Labordaten und den Blutdruck wurde der jüngste Wert, ausgehend vom Datum der Datenerhebung des Erfassungsbogens verwendet. Wenn in der Pflegekurve kein Wert des Blutdrucks oder Gewichts dokumentiert war, so wurde dieser Wert der stationären Aufnahmedokumente, der Prämedikationsdokumentation oder der OP-Aufklärung entnommen. Die zeitliche Abfolge der erfassten Datensätze während des stationären Aufenthaltes des Patienten ist in Abbildung 4 dargestellt.



**Abb. 4: Zeitstrahl und Quellen zur Datenerfassung von Patientencharakteristika und Medikation bei stationären orthopädisch-unfallchirurgischen Patienten als Grundlage für die Arzneimittelanalyse und Identifikation von potentiell inadäquater Medikation**

Aufnahme = Stationäre Aufnahme des Patienten, Stationärer Aufenthalt = Zeitraum der Hospitalisierung des Patienten, Entlassung = Tag der Entlassung bzw. Verlegung des Patienten, Erfassungsbogen = von Studierenden ausgefüllt, Arztbrief = Entlass- oder Verlegungsbrief, Pflege = eingescannte Pflegedokumentation und -kurve, Patientenakte = elektronische Patientenakte im Patientendatenmanagementsystem mit Labordaten und Befunden

Indikationen wurden anhand der vervollständigten gelisteten Diagnosen den Arzneimitteln zugeordnet. Hierbei erfolgte eine Unterteilung in zwei Kategorien:

War anhand der gelisteten Diagnosen, Begleitmedikationen (zum Beispiel Laxans bei regulärer Opioid-Gabe) oder Laborwerte eine klare Indikation gegeben, wurde diese dem entsprechenden Arzneimittel zugeordnet. Wenn aus den Daten kein erkennbarer Grund für die Gabe des Arzneimittels abzuleiten war, wurde dies als fragliche Indikation bezeichnet. Somit ergaben sich für manche Fragestellungen zwei Analysen: eine beinhaltete nur sichere Indikationen, eine zweite schloss auch fragliche Indikationen mit ein.

## Material und Methoden

Die Definitionen für die Nierenfunktionseinschränkungen wurden von Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) anhand der GFR wie folgt festgelegt (siehe Tabelle 2) (Alscher, 2021):

**Tabelle 2: Definitionen der Stadien der Niereneinschränkungen nach Vorgaben der Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)**

<b>Grad der Niereneinschränkung</b>	<b>Stadium</b>	<b>GFR (ml/min)</b>
Normale oder erhöhte Nierenfunktion	1	≥ 90
Geringgradige Funktionseinschränkung	2	60 - 89
Mittelgradige Funktionseinschränkung	3	30 - 59
Schwere Funktionseinschränkung	4	15 - 29
Nierenversagen	5	< 15

Es wurde bei 258 Patienten mit Hilfe des Gewichts, des Alters, des jüngsten Kreatininwerts und des Geschlechts anhand der Cockcroft-Gault-Formel (Cockcroft and Gault, 1976) die Kreatinin-Clearance geschätzt. Bei 36 Patienten war das aktuelle Gewicht nicht ermittelbar, hier wurde die GFR schätzungsweise anhand der „Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration“ (CKD-EPI) Formel errechnet und als Wert in ml/min/1,73 m<sup>2</sup> angegeben (Levey et al., 2009).

### 2.4 Ausgeschlossene Arzneimittel

Eine gewisse Auswahl von Arzneimitteln wurde nicht zur Anzahl der verabreichten Arzneimittel gezählt, nicht bei Interaktionen oder Doppelverordnungen berücksichtigt und floss nicht bei der Beurteilung von Dosierungen ein. Es handelte sich dabei um Bedarfsmedikation, bei der nicht in Erfahrung gebracht werden konnte, wie oft diese (vor allem im häuslichen Umfeld) eingenommen wird. Auch pausierte Medikation wurde ausgeschlossen, da hier nicht immer bekannt war, für welchen Zeitraum das Arzneimittel pausiert wurde. Akut ergänzte Analgetika (Bedarfsmedikation, eingriffsbezogene einmalige Medikamente, wie zum Beispiel Narkotika, perioperative Antibiotikaphylaxe und Prothrombinkomplexkonzentrate) wurden ebenfalls ausgeschlossen. Antibiotikatherapien über mehrere Tage wurden jedoch berücksichtigt. Laxantien wurden bei allen Analysen berücksichtigt, sofern sie regelmäßig eingenommen wurden. Grundsätzlich ausgeschlossene Arzneimittel, unabhängig von der angegebenen Einnahme, waren: Kontrazeptiva, Vitamine außer Vitamin D3, Vitamin B1 und Vitamin B12, Elektrolyte, Phytotherapeutika und Nahrungsergänzungsmittel. Die vollständige Auflistung der ausgeschlossenen Arzneimittel ist in Anhang III. zu finden.

### 2.5 Diagnosen

Einige dokumentierten Erkrankungen und Interventionen wurden Kategorien zugeteilt. Hierbei wurden Kategorien für die häufigsten Erkrankungen bzw. Interventionen erstellt, um die Multimorbidität der Patientenkohorte und ggf. deren Therapiebedürftigkeit besser erfassen zu können:

Osteoporose und Osteopenie, Hypertonus, Diabetes und assoziierte Erkrankungen, Schilddrüsenassoziierte Erkrankungen, Kardiale Erkrankungen, Adipositas, Depression, Rheumatische Erkrankungen, Störungen des Gefäßsystems, Lungenerkrankungen, Maligne Erkrankungen und assoziierte Pathologien, Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie.

Die vollständige Auflistung aller Erkrankungen und Interventionen, die zu den jeweiligen Kategorien zugeordnet wurden, ist in Anhang IV. zu finden.

Erkrankungen können bei sekundärer Schädigung eines anderen Organsystems (z. B. hypertensive Herzerkrankung mit linksventrikulärer Hypertrophie → Kategorie: Hypertonus und Kategorie: kardiale Erkrankung) gleichzeitig verschiedenen Kategorien zugeordnet sein.

### 2.6 AiDKlinik®

Nachdem alle Daten erfasst und vervollständigt waren, wurde mit Hilfe des elektronischen Arzneimittel-Informations- und Entscheidungsunterstützungssystems AiDKlinik® ein Interaktionscheck der Medikationspläne aller Patienten vorgenommen. AiDKlinik® wurde in Kooperation mit der Universität Heidelberg entwickelt, um medizinisches Fachpersonal bei der medikamentösen Therapie von Patienten zu unterstützen. Es kann isoliert oder in Kombination mit dem elektronischen Krankeninformationssystem (KIS) bzw. Patientendatenmanagement System (PDMS) genutzt werden. Das Programm enthält relevante Informationen zu allen auf dem deutschen Markt verfügbaren Fertigarzneimitteln, wie Indikationen / Kontraindikationen, Zusammensetzung, mögliche UAW, Fachinformationen und Beipackzettel. Zusätzlich gibt es Auskunft über Dosisanpassungen bei Niereninsuffizienz und Alter, Verschreibungspflicht, Darreichungsform, Teilbarkeit und weiteren Inhalten.

## Material und Methoden

Im Interaktionscheck des Programms werden, abhängig von Dosierung und Verabreichungszeitpunkt, potentielle Interaktionen zwischen Arzneimitteln aufgezeigt und Doppelverordnungen, sowie potentiell inadäquate Arzneimittel bei älteren Patienten kenntlich gemacht (AiDKlinik®).

Die von AiDKlinik® aufgezeigten potentiellen Interaktionen und Doppelverordnungen wurden gegengeprüft und klassifiziert. Bei potentiellen Interaktionen ist die niedrigste Gefahrenstufe eine „leichte, selten klinisch relevante Interaktion“ und verschärft sich über „potentiell klinisch relevante, mittelschwere Interaktion“ und „klinisch schwerwiegende Interaktion“ (dokumentiert zu schwerwiegenden UAW führend) bis hin zu „kontraindizierte bzw. Hochrisikokombination“. Zudem gibt es die Kategorie „widersprüchliche Interaktionsdaten“, wenn widersprüchliche Erkenntnisse in der Literatur vorliegen. Zusätzlich werden auch „therapeutische Interaktionen“ bei additiven Effekten und „sichere“ Arzneimittelkombinationen, die zu keiner UAW führen, aufgezeigt.

Von AiDKlinik® detektierten potentiellen Arzneimittelinteraktionen zwischen einem pausierten bzw. als Bedarfsmedikation deklarierten Arzneimittel (Dosierungswechsel) und den stationär neu angesetzten Arzneimitteln wurden nicht in die Wertung eingeschlossen. Potentielle Interaktionen zwischen einem pausierten bzw. als Bedarfsmedikation deklarierten Arzneimittel und den Arzneimitteln der Vormedikation wurden in die Wertung eingeschlossen. Doppelverordnungen, die den gleichen Wirkstoff in verschiedenen Arzneimitteln betreffen, wurden differenziert betrachtet und auf Maximaldosis, sowie Standarddosierung überprüft. Auftitrationen der Dosis eines Medikamentes durch doppelte Gabe oder individuelle Insulinspritzeinstellungen wurden nicht als auffällige Doppelverordnung gewertet.

### 2.7 STOPP- / START-Analyse

Um die Medikationspläne der Patienten zu analysieren, wurde die zweite Version der STOPP- / START-Kriterien verwendet (O'Mahony et al., 2015). Sie enthält 114 Kriterien, welche jedoch nicht alle in dieser Arbeit verwendet wurden. Kriterien wurden aus der Analyse ausgeschlossen, wenn die erforderlichen Daten dafür nicht vorlagen (Vorbefunde, Vormedikation, Unverträglichkeiten, frustrane Therapien, Dauer der Therapien etc.) oder Untersuchungen (z. B. Echokardiographie) nicht durchgeführt werden konnten. Für die Analyse wurden 70 STOPP-Kriterien und 25 START-Kriterien verwendet.

Es wurde primär die Vormedikation betrachtet, da die STOPP- / START-Kriterien für langfristige Therapie bei älteren Menschen entwickelt wurden und stationär ergänzte Arzneimittel meist nur vorübergehend verabreicht werden.

### 2.8 FORTA-Analyse

Für die Analyse mit FORTA wurde die dritte Version der Liste von 2018 verwendet (Pazan et al., 2019c). Die Medikation der Patienten wurde auf alle FORTA-Kriterien überprüft, wobei die Einstufung der Arzneimittel von der Indikation abhängig ist. Wie in Kapitel 2.3 erläutert, wurden die Indikationen in sicher und fraglich eingeteilt und anhand dessen zwei Analysen durchgeführt.

Eine Analyse bezieht sich nur auf regelmäßig eingenommene Arzneimittel, welchen eine klare Indikation aus den beschriebenen Diagnosen oder der Begleitmedikation zugeordnet werden kann. In die zweite Analyse wurden Arzneimittel mit fraglicher Indikation eingeschlossen und solche, die nur bei Bedarf eingenommen wurden. Diese zweite Analyse erfüllt den Zweck, die nicht vollständig eindeutigen FORTA-Einstufungen in einer Analyse zu berücksichtigen, die im Kontext der gegebenen Datenlücken zu interpretieren ist.

Auch bei der FORTA-A Analyse wurde die Vormedikation betrachtet, wobei ebenso stationäre Veränderungen im Vergleich zur Vormedikation analysiert wurden. Hierbei wurde bei gegebener Indikation überprüft, ob ein Arzneimittel der Kategorie A-D eingenommen wurde. War hierbei kein Arzneimittel der Kategorie A oder B verordnet, wurde dies als Untertherapie eingestuft. Wurde ein Arzneimittel der Kategorie C bzw. D eingenommen, wurde das als Fehltherapie registriert, nicht als Untertherapie.

### 2.9 Veränderung der Medikation im stationären Verlauf

Eine veränderte Medikation im stationären Verlauf entsprach einem Absetzen der kritischen Medikation oder einem Wechsel auf einen anderen Wirkstoff. Es wurde überprüft, ob ein PIM der STOPP-Kriterien bzw. der FORTA-Liste aus der Vormedikation abgesetzt bzw. verändert wurde. Der Überprüfungszeitpunkt der Änderungen war der Tag der Visite durch den Studierenden. Die Arzneimitteltherapie wurde somit nach den vorliegenden Kriterien optimiert. Es wurde nicht überprüft, ob neue PIM angesetzt wurden, da die verwendeten Kriterienlisten für die langfristige Dauertherapie von Patienten entwickelt wurden und die stationäre Medikation häufig nur vorübergehend und unter engen Monitormöglichkeiten verabreicht wird.

### 2.10 Statistische Tests und Auswertung

Die Primärdaten der Patienten wurden pseudonymisiert und mit Microsoft Excel 2013 tabellarisch dargestellt. Von dort wurden die Daten in SAS Version 9.4 für Windows importiert (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Die statistische Analyse erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. C. Weiß, Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg.

Für die deskriptive Analyse wurden der Mittelwert, der Median, die Standardabweichung ( $\pm$  SD), das Minimum und das Maximum berechnet. Für den Vergleich der STOPP- / START- und FORTA-Analyse wurden Kontingenztabelle als Vierfeldertafeln für verbundene Stichproben erstellt und der McNemar's Test durchgeführt. Der kritische Wert für den McNemar's Test beträgt  $\chi^2 = 3,84$  bei einem Signifikanzniveau von 5 % und einem Freiheitsgrad (degree of freedom) von 1. Ist der Prüfwert eines Tests größer als der kritische Wert von  $\chi^2 = 3,84$ , sind die Verteilungen signifikant unterschiedlich und die identifizierten Patienten unterscheiden sich signifikant.

Der Kappa-Koeffizient nach Cohen wurde als Maß für die Interrater-Reliabilität bei verschiedenen Vergleichen der STOPP- / START- und FORTA-Kriterien berechnet.

Interpretation von Kappa (Landis and Koch, 1977):

$\kappa < 0,0$	= schlechte Übereinstimmung (poor agreement)
$0,0 < \kappa < 0,2$	= etwas Übereinstimmung (slight agreement)
$0,2 < \kappa < 0,4$	= ausreichende Übereinstimmung (fair agreement)
$0,4 < \kappa < 0,6$	= mittelmäßige Übereinstimmung (moderate agreement)
$0,6 < \kappa < 0,8$	= beachtliche Übereinstimmung (substantial agreement)
$0,8 < \kappa < 1,0$	= (fast) perfekte Übereinstimmung ((almost) perfect agreement)

Das statistische Signifikanzniveau wurde mit 5 % ( $p < 0,05$ ) festgelegt.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Basischarakteristika

Für die vorliegende Studie wurden die Datensätze von 294 Patienten ausgewertet (63,6 % weiblich). Bei einem durchschnittlichen Gewicht von  $80,9 \pm 19,3$  kg ( $n = 258$ ), betrug die mittlere GFR  $80,3 \pm 38,1$  ml/min (hierbei eingerechnet waren die 36 GFR-Werte, welche mittels der CKD-EPI Formel errechnet wurden). Der kleinste ermittelte Wert der GFR betrug 11 ml/min. Die Basischarakteristika der Studienkohorte sind in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3 Basischarakteristika der Patienten n = 294**

<b>Charakteristika</b>	<b>Patienten (n = 294)</b>	<b>n</b>
Alter, Mittelwert (Spanne) $\pm$ SD	70,1 (50-94) $\pm$ 11,1	294
Geschlecht, %		
Männlich	36,4	107
Weiblich	63,6	187
Gewicht in kg, Mittelwert (Spanne) $\pm$ SD	80,9 (34-150) $\pm$ 19,3	258
Glomeruläre Filtrationsrate in ml/min, Mittelwert (Spanne) $\pm$ SD	80,3 (11-269) $\pm$ 38,1	292
Kreatinin in mg/dl, Mittelwert (Spanne) $\pm$ SD	0,99 (0,42-3,67) $\pm$ 0,44	292

Insgesamt 172 der Patienten (58,5 % aller eingeschlossenen Patienten) hatten einen Hypertonus, was somit die häufigste chronische Erkrankung der Studienkohorte war. Am zweithäufigsten waren kardiale Erkrankungen (34,7 %), 85 Patienten hatten zentrale und periphere Gefäßerkrankungen (28,9 %). Rheumatische Erkrankungen waren bei 96 Patienten gelistet (32,7 %), ein Fünftel der Patienten hatte Schilddrüsenerkrankungen ( $n = 59$ , 20,0 %). 54 Patienten hatten einen Diabetes oder damit assoziierte Erkrankungen (18,4 %) und 58 Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt oder in der Vorgeschichte eine maligne Erkrankung (19,7 %). Die Diagnosen sind in Tabelle 4 gelistet.

Tabelle 4 Häufigkeit der Diagnosekategorien, Gesamtzahl Patienten n = 294

Diagnosen	Patienten, n	(%)
Hypertonus	172	(58,5)
Kardiale Erkrankungen	102	(34,7)
Störungen des Gefäßsystems	85	(28,9)
Rheumatische Erkrankungen	96	(32,7)
Osteoporose und Osteopenie	31	(10,5)
Lungenerkrankungen	36	(12,2)
Schilddrüsenassoziierte Erkrankungen	59	(20,0)
Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie	33	(11,2)
Adipositas	39	(13,3)
Depression	19	(6,5)
Maligne Erkrankungen und assoziierte Pathologien	58	(19,7)
Diabetes und assoziierte Erkrankungen	54	(18,4)

### 3.2 Arzneimittel-Verordnungsanalyse

Die Patienten wurden mit einer durchschnittlichen Anzahl von  $4,6 \pm 3,4$  Arzneimitteln in der Vormedikation stationär aufgenommen. Dabei lag das Maximum bei 13 Arzneimitteln ( $n = 5$ ) und das Minimum bei 0 ( $n = 34$ ). Stationär verordnet wurden im Mittel weitere  $4,8 \pm 1,9$  Arzneimittel mit einer Spannbreite von 0 ( $n = 2$ ) bis 12 ( $n = 1$ ). Die Gesamtanzahl der Arzneimittel, welche stationär gegeben wurden, betrug im Schnitt  $9,4 \pm 3,6$ , bei einer Spannbreite von 0 ( $n = 1$ ) bis maximal 19 ( $n = 4$ ) Arzneimitteln.

Polypharmazieprävalenz: 136 Patienten (46,3 % aller eingeschlossenen Patienten) hatten bereits  $\geq 5$  Arzneimittel in der Vormedikation verordnet und 278 Patienten (94,6 %) erfüllten stationär die Kriterien der Polypharmazie ( $\geq 5$  Arzneimittel).

Bei den Patienten wurden von AiDKlinik® im Durchschnitt  $3 \pm 3,0$  potentielle Interaktionen gefunden, das Maximum lag hier bei 14 potentiellen Interaktionen eines Patienten ( $n = 1$ ).

Die Verordnungscharakteristika der Studienkohorte sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5 Verordnungscharakteristika der Studienkohorte aus n = 294 Patienten

Arzneimittel-Anzahl	Mittelwert $\pm$ SD (Spanne)
Vormedikation	$4,6 \pm 3,4$ (0-13)
Stationär zusätzlich verordnet	$4,8 \pm 1,9$ (0-12)
Gesamtzahl Arzneimittel während der Hospitalisierung	$9,4 \pm 3,6$ (0-21)
Interaktionen	$3,0 \pm 3,0$ (0-14)
Doppelverordnungen	$0,6 \pm 0,8$ (0-4)
Dosierungswechsel	$0,3 \pm 0,7$ (0-8)

## Ergebnisse

AiDKlinik® detektierte 871 potentielle Interaktionen. Hiervon wurden 68,6 % als klinisch relevant eingestuft. Von diesen wurden 205 als potentiell schwerwiegende Interaktionen (56 Interaktionen mit Ibuprofen, 107 Interaktionen mit Acetylsalicylsäure und 70 Interaktionen mit Metamizol) und acht als kontraindizierte Hochrisikokombinationen eingestuft. Die Verteilung der Schweregrade der Interaktionen ist in Tabelle 6 dargestellt.

**Tabelle 6: Anzahl der Interaktionen und Verteilung der Schweregrade (Gesamtanzahl n = 871 bei insgesamt 2763 Verordnungen in der Vormedikation und stationär)**

<b>Interaktionen</b>	<b>Anzahl, n</b>	<b>(%)</b>
Gesamt	871	(100)
Kontraindizierte bzw. Hochrisiko-Kombinationen	8	(0,9)
Klinisch schwerwiegende Interaktionen	205	(23,5)
Potentiell klinisch relevante mittelschwere Interaktionen	386	(44,3)
Leichte, selten klinisch relevante Interaktionen	203	(23,3)
Fragliche Interaktionen mit widersprüchlichen Daten	69	(7,9)

Sowohl von den Arzneimitteln der Vormedikation, als auch von den stationär angeordneten Arzneimitteln (nicht bei Bedarf, pausiert oder in der Dosis geändert), zeigte Acetylsalicylsäure das größte Interaktionspotential. Es wies bei 77 Verschreibungen 273 potentielle Interaktionen auf. Darunter waren eine kontraindizierte Hochrisikokombination (Acetylsalicylsäure + Celecoxib) und 107 potentiell schwerwiegende Interaktionen (39,2 % der 273 potentiellen Interaktionen).

Paracetamol wurde bei 115 Verschreibungen in insgesamt 127 potentiellen Interaktionen auffällig, davon waren 52 mittelschwer eingestuft (40,1 % der 127 potentiellen Interaktionen).

Ibuprofen zeigte bei 102 Verschreibungen 115 potentielle Interaktionen, davon 56 potentiell schwerwiegend (48,7 % der 115 potentiellen Interaktionen). Von den potentiell schwerwiegenden Interaktionen betrafen 25 die zeitgleiche Gabe von Ibuprofen und Acetylsalicylsäure (Reduktion der antiaggregatorischen Wirkung von Acetylsalicylsäure) und 21 eine Kombination, die zu einer GFR-Reduktion führen kann (Ibuprofen + ACE-Hemmer / Sartane + Diuretikum), eine sogenannte Triple-Whammy-Konstellation (Koeck et al., 2021).

Pantoprazol wurde bei 104 potentiellen Interaktionen auffällig. Es wurde 254 Mal verschrieben, davon 84 Mal in der Vormedikation (33,1 %) und 170 Mal stationär (66,9 %).

## Ergebnisse

Oxycodon / Naloxon wies bei 152 Verschreibungen 94 potentielle Interaktionen auf, davon zehn potentiell schwerwiegende (10,6 % der 94 potentiellen Interaktionen) und 21 mittelschwere (22,3 %) Interaktionen.

Metamizol zeigte bei 256 Verschreibungen 80 potentielle Interaktionen. Alle 70 potentiell schwerwiegenden Interaktionen von Metamizol (87,5 % der 80 potentiellen Interaktionen) waren durch die Arzneimittelkombination mit Acetylsalicylsäure zu finden.

Die Arzneimittel mit der höchsten Interaktionshäufigkeit sind in Tabelle 7 dargestellt.

**Tabelle 7: Auflistung von Arzneimitteln unterschiedlicher Dosierung, die häufig bei potentiellen Interaktionen verschiedener Schweregrade auffällig wurden (Prozentual bezogen auf die Gesamtanzahl der Arzneimittelinteraktionen)**

Arzneimittel (Verschreibungen ges.)	AI ges. n	KI n	Schwer n (%*)	Mittel n (%*)	Leicht n (%*)	Fraglich n
Amiodaron	(2)	3	0	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Amitriptylin	(15)	12	0	4 (33,3)	3 (0,25)	5 (41,7)
Acetylsalicylsäure	(77)	273	1	107 (39,2)	77 (28,2)	21 (7,7)
Bisoprolol	(43)	37	0	2 (54,0)	23 (62,2)	12 (32,4)
(Es)Citalopram	(9)	16	0	6 (37,5)	5 (31,3)	5 (31,3)
Enalapril	(16)	15	0	10 (66,7)	4 (26,7)	1 (6,7)
Hydrochlorothiazid	(50)	31	0	13 (41,9)	12 (38,7)	6 (19,4)
Ibuprofen	(102)	115	0	56 (48,7)	32 (27,8)	27 (23,5)
Metamizol	(256)	80	0	70 (87,5)	6 (7,5)	4 (5,0)
Metformin	(24)	31	0	4 (12,9)	0 (0,0)	27 (87,1)
Metoprolol	(63)	53	0	1 (1,9)	35 (66,0)	17 (32,1)
Oxycodon/Naloxon	(152)	94	0	10 (10,6)	21 (22,3)	63 (67,0)
Pantoprazol	(254)	104	0	1 (1,0)	10 (9,6)	29 (27,9)
Paracetamol	(116)	127	0	0 (0,0)	52 (40,1)	75 (59,1)
Phenprocoumon	(4)	12	0	4 (33,3)	2 (16,7)	6 (50,0)
Ramipril	(72)	68	0	14 (20,6)	54 (79,4)	0 (0,0)
Rifampicin	(12)	49	0	9 (18,4)	40 (81,6)	0 (0,0)
Sartane	(58)	37	0	14 (37,8)	10 (27,0)	13 (35,1)
Simvastatin	(44)	29	1	2 (69,0)	12 (41,4)	14 (48,3)

AI ges. = Arzneimittelinteraktionen gesamt, Fraglich = Fragliche Interaktionen mit widersprüchlichen Daten, KI = Kontraindizierte Interaktionen, Leicht = Leichte Interaktionen, Mittel = Mittelschwere Interaktionen, Sartane = Candesartan + Irbesartan + Valsartan + Telmisartan + Losartan + Olmesartan, Schwer = Schwerwiegende Interaktionen, Verschreibungen ges. = Anzahl der gesamten Verschreibungen in der Vormedikation und stationär

\*das Zeilentotal entspricht jeweils 100 %

Die Häufigkeiten der kontraindizierten Hochrisikokombinationen sind in Tabelle 8 abgebildet.

## Ergebnisse

**Tabelle 8: Kontraindizierte Hochrisikokombinationen (Gesamtanzahl n = 8 bei insgesamt 2763 Verordnungen in der Vormedikation und stationär)**

Kontraindizierte Hochrisikokombinationen	Erwartetes Risiko	Anzahl n
Gesamt		8
Apixaban + Nadroparin	Blutungsneigung	1
Nadroparin + Rivaroxaban	Blutungsneigung	1
Acetylsalicylsäure + Celecoxib	Ulkus, Blutungsneigung	1
Erythromycin + Simvastatin	Rhabdomyolyse	1
Lercanidipin + Voriconazol	Hypotonie	1
Erythromycin + Quetiapin	QT-Zeit-Verlängerung, Anticholinerges Syndrom	1
Erythromycin + Lercanidipin	Hypotonie	1
Buprenorphin + Linezolid	Serotonin Syndrom	1

Es wurden 162 Doppelverordnungen bei 127 Patienten identifiziert (43,2% des Patientenkollektivs). Hiervon waren 102 auf die Kombination von Metamizol und Paracetamol (63,0 % aller Doppelverordnungen) zurückzuführen. Insgesamt 15 Doppelverordnungen gab es in Kombination mit Oxycodon / Naloxon (9,3 %). Von diesen 15 Doppelverordnungen waren vier mit Tramadol und vier mit Tilidin / Naloxon (26,7 % und 26,7 %). Die Verteilung der häufigsten Arzneimittel in Doppelverordnungen ist in Tabelle 9 dargestellt.

**Tabelle 9: Häufigste Doppelverordnungen (Gesamtanzahl n = 163)**

Doppelverordnungen	Anzahl n	(%)	Risiko der Doppelverordnung
Gesamt	162	(100)	
Metamizol + Paracetamol	102	(63,0)	Keine Evidenz für die signifikante Verbesserung der Analgesie*
Apixaban + Nadroparin	1	(0,6)	Kombination mehrerer Antikoagulantien kann das Blutungsrisiko erhöhen**
Oxycodon / Naloxon + Tilidin / Naloxon	4	(2,5)	Keine Evidenz für die Kombination von Opioiden der Stufen 2 und 3***
Oxycodon / Naloxon + Tramadol	4	(2,5)	Keine Evidenz für die Kombination von Opioiden der Stufen 2 und 3***
Rivaroxaban + Nadroparin	1	(0,6)	Kombination mehrerer Antikoagulantien kann das Blutungsrisiko erhöhen**
Hydromorphon hydrochlorid + Oxycodon / Naloxon	3	(1,9)	Keine Evidenz für die Kombination von Opioiden der gleichen Stufe als Dauertherapie***

\* Quelle: (Kraft, 2019); \*\* Quelle: (AiDKlinik®); \*\*\* Quelle: (Aktories et al., 2011; Graefe et al., 2011; Krome, 2011)

## Ergebnisse

Bei fehlender Dokumentation wurde in 20 Fällen in der Vormedikation und in 15 Fällen bei stationär verordneten Arzneimitteln eine Standarddosierung verwendet. Standard-Einnahmeschemata von Arzneimitteln wurden in acht Fällen in der Vormedikation und in 14 Fällen bei stationär verordneten Arzneimitteln verwendet.

Es wurden 99 Dosierungswechsel bei 72 Patienten angeordnet. Davon waren 51 Dosierungswechsel eine Pausierung des zuvor verschriebenen Arzneimittels (51,5 % aller Dosierungswechsel) und drei Umstellungen auf Bedarfsmedikation (3,0 %). In 16 Fällen betraf der Dosierungswechsel ein Arzneimittel, bei dem potentielle Arzneimittelinteraktionen mit einem oder mehreren Arzneimitteln der Vormedikation identifiziert wurden. Bei 45 Dosierungswechseln (45,5 %) wurde das Arzneimittel mit einer veränderten Dosis oder einem abgeänderten Einnahmeschema weiter verordnet. Die Arzneimittel, welche am häufigsten von einem Dosierungswechsel betroffen waren, sind in Tabelle 10 aufgeführt.

**Tabelle 10: Auflistung der Arzneimittel mit den häufigsten Dosierungswechseln (Gesamtanzahl der Dosierungswechsel n = 99)**

Dosierungswechsel	Anzahl, n	Veränderung	Anzahl, n
Gesamt	99	Dosierungswechsel	45
		Pausiert	51
		Bedarfsmedikation	3
Metamizol	15	Dosierungswechsel	14
		Pausiert	1
Pantoprazol	10	Dosierungswechsel	10
Ibuprofen	9	Dosierungswechsel	9
Apixaban	13	Pausiert	13
Omeprazol	6	Pausiert	6
Rivaroxaban	5	Pausiert	5
Edoxaban	4	Pausiert	4
Metformin	3	Pausiert	3
Phenprocoumon	3	Pausiert	3
Torasemid	3	Dosierungswechsel	1
		Pausiert	2

### 3.3 Inadäquate Dosierungen bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei 142 Patienten wurden 154 inadäquate Dosierungen von Arzneimitteln in Bezug auf die Nierenfunktion und das Gewicht detektiert. In 124 Fällen betrifft die inadäquate Dosierung die Gewichtsanpassung von Nadroparin.

## Ergebnisse

Insgesamt 24 inadäquate Dosierungen wurden identifiziert bei denen die Gabe des Arzneimittels wegen einer GFR unter dem zulässigen Schwellenwert sogar kontraindiziert gewesen wäre. Am häufigsten war dies bei Nadroparin der Fall, welches 15-mal verschrieben wurde, obwohl bei den Patienten eine GFR von < 30 ml/min vorlag, was eine Kontraindikation darstellt. Bei fünf Patienten überstieg die Tagesdosis der Arzneimittel die für die Nierenfunktion angemessene Dosis (Überdosierung). Die inadäquaten Dosierungen sind in Tabelle 11 aufgelistet.

**Tabelle 11: Inadäquate Dosierungen (Gesamtanzahl n = 154)**

<b>Inadäquate Dosierung</b>	<b>Anzahl n</b>	<b>Anzahl (%)</b>	<b>Arzneimittel (Verschreibungen gesamt)</b>
<b>Gesamt</b>	154	(100,0)	
Fehlende Gewichtsanpassung	124	(80,5)	Nadroparin (220)
Kontraindikation bei zu geringer GFR	24	(15,6)	
GFR < 30 ml/min	21	(13,6)	Nadroparin (220) Duloxetin (6) Hydrochlorothiazid (50) Metformin (24) Lercanidipin (20)
GFR < 35 ml/min	1	(0,6)	Alendronsäure (5)
GFR < 15 ml/min	1	(0,6)	Apixaban (20)
Bei starker Niereninsuffizienz nicht empfohlen	1	(0,6)	Tapentadol (4)
Einzeldosis zu hoch bei eingeschränkter GFR	1	(0,6)	Moxonidin (3)
Tagesdosis zu hoch bei eingeschränkter GFR	5	(3,2)	Gabapentin (10) Cetirizin (5) Tropiumchlorid (4) Sulfasalazin (1)

### 3.4 STOPP- / START-Analyse

Die Vormedikation der 294 Patienten wurde anhand von 70 STOPP- und 25 START-Kriterien überprüft. Bei 142 Patienten lag  $\geq 1$  STOPP-Kriterium vor (48,3 % aller eingeschlossenen Patienten) und 130 Patienten erfüllten  $\geq 1$  START-Kriterium (44,2 %). Die Häufigkeit, mit der STOPP-Kriterien und START-Kriterien auf Patienten zutrafen, ist in Anhang V. dargestellt. Am häufigsten trafen in absteigender Häufigkeit die STOPP-Kriterien A1, L2, A3, K2, B8 und die START-Kriterien A5, A6, H2, A3 und E4 zu (Erläuterung der Kriterien in Anhang V.).

### 3.5 FORTA-Analyse

Für die FORTA-Analyse der Vormedikation der 294 Patientendatensätze wurde die Unterscheidung zwischen sicherer Indikation und unsicherer Indikation vorangestellt (siehe 2.8). Eine sichere Indikation für ein Arzneimittel war nur bei gelisteter Diagnose oder Begleitmedikation gegeben.

Insgesamt 84 Patienten (28,6 % aller eingeschlossenen Patienten) bekamen sicher  $\geq 1$  Arzneimittel der C- und / oder D-Kategorie. Unter Miteinbeziehung der Patienten mit unsicherer Indikation für ein Arzneimittel (bei vermuteter zugehöriger Diagnose eines Arzneimittels), erhielten 109 Patienten (37,1 %)  $\geq 1$  Arzneimittel der C- und / oder D-Kategorie. In beiden Analysen wurden bei den Indikationen chronischer Schmerz, Depression und Diabetes Mellitus Typ 2 die häufigsten Arzneimittel der C- bzw.- D-Kategorie identifiziert. Die Anzahl der Patienten, welche  $\geq 1$  Arzneimittel der C- bzw.- D-Kategorie erhielten und die Anzahl der Arzneimittel der C- bzw. D-Kategorie pro Patient sind in Tabelle 12 abgebildet.

Bei entsprechender Diagnose bzw. Begleitmedikation, konnte eine Unterversorgung der Patienten mit Arzneimitteln der A-Kategorie eingestuft werden. Bei 97 Patienten (33,0 %) wurde  $\geq 1$  Arzneimittel der Kategorie A detektiert, das trotz klarer Indikation und Empfehlung nicht gegeben wurde. Hierbei wurden bei den Indikationen Diabetes Mellitus Typ 2, Anämie und Osteoporose die größte Anzahl der fehlenden Arzneimittel der Kategorie A identifiziert. Die Anzahl der Patienten, welche  $\geq 1$  Arzneimittel der A-Kategorie hätten bekommen sollen und die Anzahl der fehlenden Arzneimittel der A-Kategorie pro Patient sind in Tabelle 12 aufgelistet.

**Tabelle 12: Häufigkeit der Arzneimittel der Kategorie FORTA-C und FORTA-D und Häufigkeit der fehlenden Arzneimittel der Kategorie FORTA-A (Prozentual bezogen auf Gesamtzahl aller 294 Patienten)**

FORTA-Kriterien	$\geq 1$ zutreffend bei Patienten		Zutreffende FORTA-Kriterien pro Patient, n				
	n	(%)	0	1	2	3	4
FORTA C + D gesamt	109	(37,1)					
FORTA C + D sicher	84	(28,6)					
FORTA C gesamt	94	(32,0)	200	72	16	5	1
FORTA C sicher	75	(25,5)	219	62	10	3	0
FORTA C unsicher	28	(9,5)	266	24	4	0	0
FORTA D gesamt	35	(11,9)	259	32	3	0	0
FORTA D sicher	20	(6,8)	274	20	0	0	0
FORTA D unsicher	16	(5,4)	278	14	2	0	0
FORTA A fehlend	97	(33,0)	197	73	21	2	1

## Ergebnisse

### 3.6 Vergleich der STOPP- / START-Analyse und der FORTA-Analyse

Es wurden Kontingenztabelle als Vierfeldertafeln für verbundene Stichproben erstellt und untersucht, inwieweit die 142 durch die STOPP-Kriterien identifizierten Patienten den 109 bzw. 84 Patienten, die durch die FORTA C- bzw. D-Kriterien identifiziert wurden, entsprechen. Es wurden zwei Analysen durchgeführt, eine umfasste nur Arzneimittel mit sicherer Indikation, eine zweite zusätzlich die Arzneimittel mit unsicherer Indikation.

Dabei zeigte sich, dass 80 der von FORTA mit sicherer und unsicherer Indikation identifizierten Patienten auch von den STOPP-Kriterien detektiert wurden. Das entspricht 27,2 % aller 294 Patienten. Es wurden 29 Patienten ausschließlich bei FORTA C / D (9,9 %) und 62 Patienten ausschließlich bei den STOPP-Kriterien (21,1 %) auffällig, somit waren 91 Patienten diskordant (31,0 %) und 203 Patienten konkordant (69,0 %). Folglich erfüllten 171 Patienten mindestens ein STOPP oder ein FORTA C- bzw. D-Kriterium (58,2 % des Patientenkollektivs). Der McNemar's Test ergab unkorrigiert einen Prüfwert von  $\chi^2 = 11,97$  ( $p = 0,0005$ ). Für den Kappa-Koeffizienten wurde ein Wert von  $\kappa = 0,38$  berechnet (asymptotischer Standardfehler = 0,05) mit einem 95 % Konfidenzintervall von 0,27-0,48.

Die gleiche Analyse mit ausschließlich sicherer Indikation für Arzneimittel, identifizierte 58 Patienten, die sowohl bei den FORTA C- bzw. D-, als auch bei den STOPP-Kriterien auffällig wurden (19,7 % aller eingeschlossenen Patienten). Es wurden 26 Patienten ausschließlich bei FORTA C / D (8,8 %) und 84 Patienten ausschließlich bei den STOPP-Kriterien (28,6 %) auffällig, somit waren 110 Patienten diskordant (37,4 %) und 184 Patienten konkordant (62,6 %). Folglich erfüllten 84 Patienten mindestens ein STOPP oder ein FORTA C- bzw. D-Kriterium (28,6 % des Patientenkollektivs). Der McNemar's Test ergab unkorrigiert einen Prüfwert von  $\chi^2 = 30,58$  ( $p < 0,0001$ ). Für den Kappa-Koeffizienten wurde ein Wert von  $\kappa = 0,24$  berechnet (asymptotischer Standardfehler = 0,05) mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,14-0,34.

Weiterhin wurde analysiert, wie groß die Schnittmenge der 130 durch die START-Kriterien identifizierten Patienten und der 97 durch die FORTA A-Kriterien identifizierten Patienten war.

## Ergebnisse

Insgesamt 62 Patienten (21,1 % aller eingeschlossenen Patienten) wurden sowohl von den START-Kriterien, als auch von den FORTA A-Kriterien als unterversorgt identifiziert. Es wurden 35 Patienten ausschließlich bei FORTA A (11,9 %) und 68 Patienten ausschließlich bei den START-Kriterien (23,1 %) auffällig, somit waren 103 Patienten diskordant (35,0 %) und 191 Patienten konkordant (65,0 %). Folglich erfüllten 97 Patienten bei dieser Analyse mindestens ein START oder ein FORTA A-Kriterium (33,0 % des Patientenkollektivs). Der McNemar's Test ergab unkorrigiert einen Prüfwert von  $\chi^2 = 10,57$  ( $p = 0,0011$ ). Für den Kappa-Koeffizienten wurde ein Wert von  $\kappa = 0,27$  berechnet (asymptotischer Standardfehler = 0,06) mit einem 95 % Konfidenzintervall von 0,16-0,38.

Die Ergebnisse sind in den Kontingenztabellen 13, 14 und 15 dargestellt. Für die Vergleiche wurden Venn-Diagramme erstellt, diese sind in Abbildung 5 dargestellt.

**Tabelle 13: Überversorgung: Vergleich der Überschneidung von Patienten, die durch die STOPP-Kriterien und die FORTA C- bzw. D-Kriterien insgesamt (sicher + unsicher) identifiziert wurden (aus der Gesamtanzahl aller 294 Patienten)**

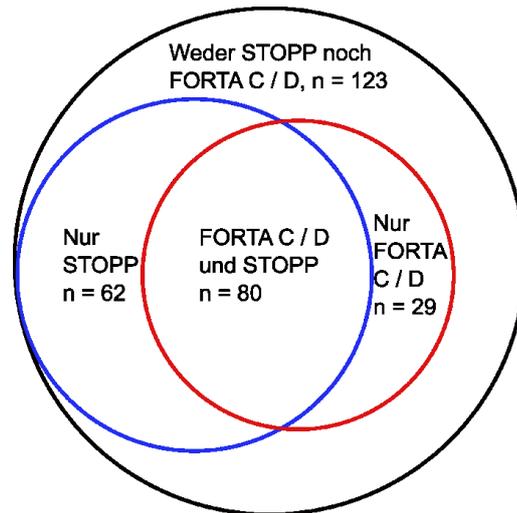
	≥ 1 FORTA C- / D-Kriterium zutreffend	Kein FORTA C- / D-Kriterium zutreffend	Total
≥ 1 STOPP-Kriterium zutreffend	80 (27,2 %)	62 (21,1 %)	142 (48,3 %)
Kein STOPP-Kriterium zutreffend	29 (9,9 %)	123 (41,8 %)	152 (51,7 %)
Total	109 (37,1 %)	185 (62,9 %)	294 (100 %)

**Tabelle 14: Überversorgung: Vergleich der Überschneidung von Patienten, die durch die STOPP-Kriterien und die FORTA C- bzw. D-Kriterien sicher identifiziert wurden (aus der Gesamtanzahl aller 294 Patienten)**

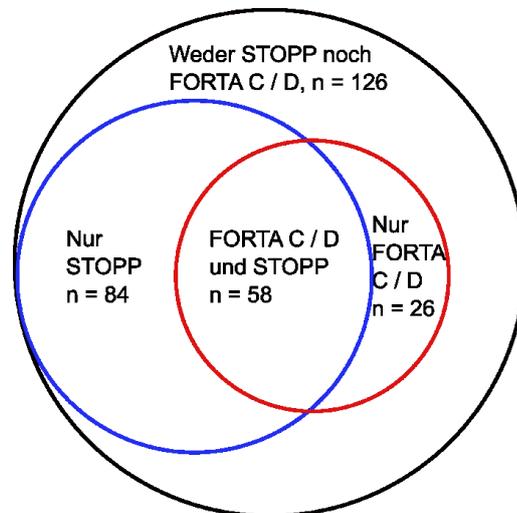
	≥ 1 FORTA C- / D-Kriterium zutreffend	Kein FORTA C- / D-Kriterium zutreffend	Total
≥ 1 STOPP-Kriterium zutreffend	58 (19,7 %)	84 (28,6 %)	142 (48,3 %)
Kein STOPP-Kriterium zutreffend	26 (8,8 %)	126 (42,9 %)	152 (51,7 %)
Total	84 (28,6 %)	210 (71,4 %)	294 (100 %)

## Ergebnisse

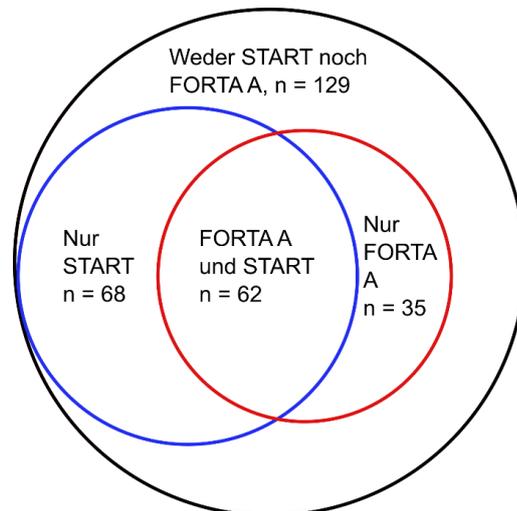
FORTA C / D gesamt + STOPP  
mit Gesamtpopulation n = 294



FORTA C / D sicher + STOPP  
mit Gesamtpopulation n = 294



FORTA A + START  
mit Gesamtpopulation n = 294



**Abb. 5: Venn-Diagramme der Schnittmengen der anhand der Kriterien von FORTA, STOPP und START detektierten Patienten**

(FORTA-Kriterien = Arzneimittelklassifikationssystem für Ältere, STOPP- / START-Kriterien = Kriterien zur Identifikation von Über- und Untertherapie und PIM)

## Ergebnisse

**Tabelle 15: Unterversorgung: Vergleich der Überschneidung von Patienten, die durch die START-Kriterien und die FORTA A-Kriterien identifiziert wurden (aus der Gesamtanzahl aller 294 Patienten)**

	≥ 1 FORTA A-Kriterium zutreffend	Kein FORTA A-Kriterium zutreffend	Total
≥ 1 START-Kriterium zutreffend	62 (21,1 %)	68 (23,1 %)	130 (44,2 %)
Kein START-Kriterium zutreffend	35 (11,9 %)	129 (43,9 %)	164 (55,8 %)
Total	97 (33,0 %)	197 (67,0 %)	294 (100 %)

### 3.7 Veränderung der Medikation im stationären Verlauf

Um zu prüfen, ob ein Krankenhausaufenthalt auf der orthopädisch-unfallchirurgischen Station zu einer Qualitätsverbesserung der Arzneimittelverordnung führt, wurde die Eintrittsmedikation mit der Medikation während des Aufenthalts verglichen. Bei Betrachtung der stationären Medikation zeigte sich bei 20 der 142 Patienten, die bei ≥ 1 STOPP-Kriterium auffällig wurden, eine Reduktion der PIM im Vergleich zur Vormedikation. Dies entspricht 14,8 % der STOPP-auffälligen Patienten und 6,8 % aller Patienten. Bei fünf der Patienten, die bei ≥ 1 FORTA C- bzw. D-Kriterium auffällig wurden zeigte sich bei der stationären Medikation eine PIM-Reduktion im Vergleich zur Vormedikation. Dies entspricht 1,7 % aller Patienten, 4,6 % der Patienten, die mit sicherer und unsicherer Indikation FORTA C- bzw. D-Arzneimittel erhielten und 5,9 % der Patienten, die sicher FORTA C- bzw. D-Arzneimittel erhielten.

Von den 130 Patienten, die bei ≥ 1 START-Kriterium auffällig wurden, wurde bei 23 Patienten stationär ein zusätzliches Arzneimittel verordnet (Unterversorgung korrigiert). Dies entspricht 17,7 % der START-auffälligen Patienten und 7,8 % aller 294 Patienten. Bei den FORTA-A auffälligen Patienten traf dies auf 11 der 97 Patienten zu. Dies entspricht 3,7 % aller Patienten und 11,3 % der Patienten, denen ≥ 1 FORTA A-Arzneimittel fehlte.

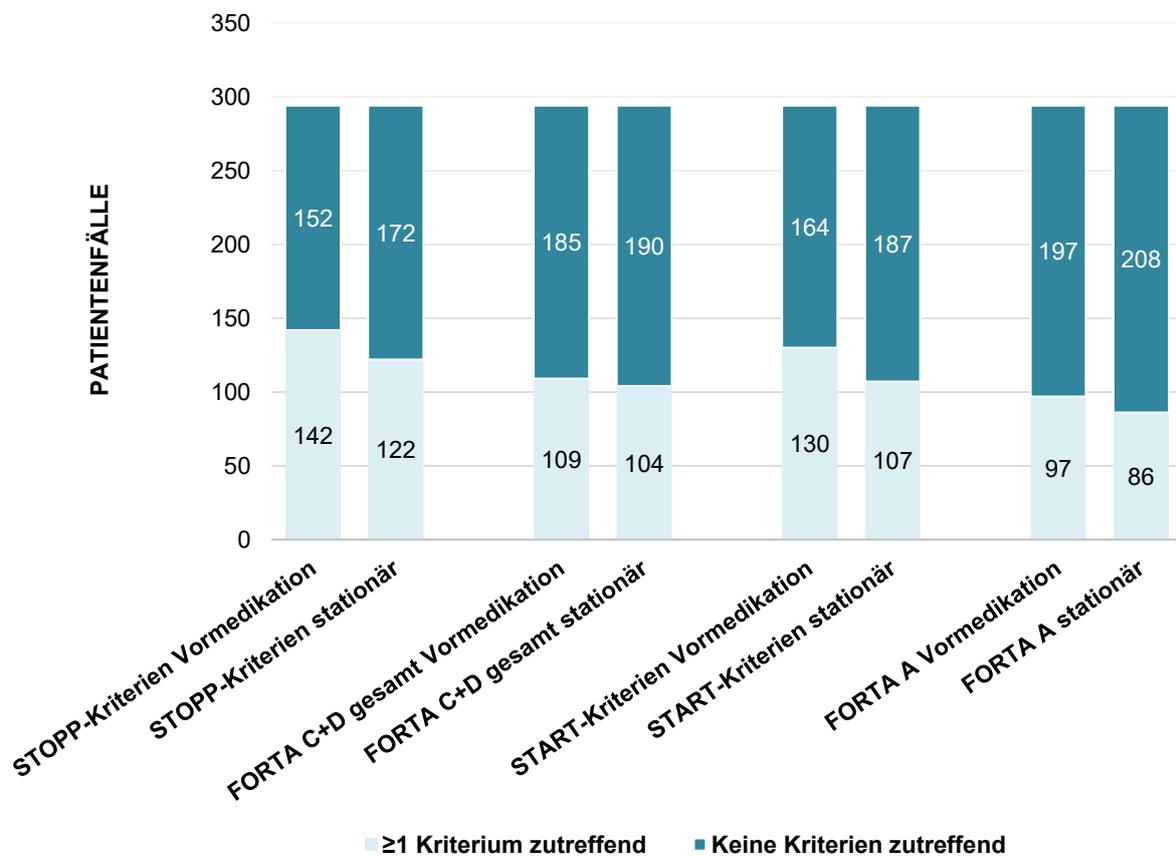
Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 und in Abbildung 6 dargestellt.

## Ergebnisse

**Tabelle 16: Veränderung der Medikation im stationären Verlauf bei den Patienten, die von STOPP / START und FORTA als auffällig identifiziert wurden, Gesamtanzahl Patienten n = 294**

Kriterium	Anzahl der auffälligen Patienten, n (%*)	Veränderung der Medikation im stationären Verlauf, n (%**)
STOPP-Kriterien	142 (48,3)	20 (14,1)
FORTA C + D gesamt	109 (37,1)	5 (4,6)
FORTA C + D sicher	84 (28,6)	5 (5,9)
START-Kriterien	130 (44,2)	23 (17,7)
FORTA A	97 (33,0)	11 (11,3)

\* Prozent aller 294 Patienten; \*\*Prozent der diesbezüglich initial auffälligen Patienten



**Abb. 6: Vergleich der auffälligen Patienten mit Vormedikation und der auffälligen Patienten mit stationärer Medikation. Auffällige Patienten = mindestens ein Kriterium des jeweiligen Prüfverfahrens zutreffend. Gesamtzahl der Patientenfälle = 294 (FORTA-Kriterien = Arzneimittelklassifikationssystem für Ältere, STOPP- / START-Kriterien = Kriterien zur Identifikation von Über- und Untertherapie und Potentially Inappropriate Medication (PIM))**

# 4 DISKUSSION

## 4.1 Übersicht Studienergebnisse

Die vorliegende Arbeit intendiert die Ermittlung der Polypharmazieprävalenz eines hospitalisierten orthopädisch-unfallchirurgischen Patientenkollektivs von 294 weitgehend unselektionierten Patienten. Da zum Zeitpunkt der Datenerhebung dieser Arbeit wenige Vergleichsdaten bei orthopädisch-unfallchirurgischen Patienten vorliegen, müssen viele Vergleiche mit anderen Patientenkollektiven erfolgen.

Die Polypharmazieprävalenz betrug 46,3 %, was vergleichbar mit anderen orthopädisch-unfallchirurgischen Patientenkollektiven ist (Kragh et al., 2011). Während des stationären Aufenthalts wurden nahezu alle Patienten (94,6 %) zumindest zeitweilig mit mindestens fünf Arzneimitteln gleichzeitig therapiert (im Durchschnitt 9,4 Arzneimittel). Auch dies ist vergleichbar mit ähnlichen Patientenkollektiven (Kragh et al., 2011) und zeigt, dass Polypharmazie in orthopädisch-unfallchirurgischen Kollektiven häufig ist.

Obwohl Zahlen zur Anzahl der Arzneimittel bei Entlassung nicht vorlagen, ist eine Reduktion der Prävalenz, entsprechend der Daten von Al-Hashar et al. denkbar (Al-Hashar et al., 2016). Grundsätzlich kann durch Anwendung von Hilfsmitteln wie FORTA oder STOPP / START die Anzahl der Arzneimittel auch gleich bleiben oder sogar ansteigen (Pazan et al., 2018a, 2019a). Dies geschieht durch die Adressierung von potentieller Untertherapie oder dem Ersatz von PIM durch adäquatere Arzneimittel.

Die Analysen anhand der STOPP- / START-Kriterien und der FORTA-Kriterien zeigten, dass sich die durch die Identifikationssysteme detektierten Patienten signifikant unterscheiden, wobei die STOPP- / START-Kriterien mehr PIM identifizieren als die FORTA-Kriterien (siehe 4.3).

## 4.2 Arzneimittelinteraktionen

Potentielle Arzneimittelinteraktionen werden durch verschiedene Datenbanken unterschiedlich gut detektiert (Shariff et al., 2021; Vitry, 2007), wobei für die meisten Datenbanken unbekannt ist, ob ihre Anwendung und das Befolgen der Warnhinweise zu einer Verminderung von UAW führt.

## Diskussion

Wir verwendeten für unsere Analyse das AiDKlinik<sup>®</sup>-System, das im Gegensatz zu vergleichbaren Systemen bereits prospektiv auf klinische Endpunktverbesserung (mit und ohne Unterstützung der Datenbank) untersucht wurde. Durch Anwendung des Programms konnte eine Halbierung wichtiger UAW nachgewiesen werden (Bertsche et al., 2010). Die Wissensbasis von AiDKlinik<sup>®</sup> ist so aufgebaut, dass schwere und kontraindizierte Warnmeldungen in aller Regel eine Maßnahme erfordern und Kontraindikationen als behördliche Gegenanzeige anzusehen sind.

Bei anderen Erhebungen mit orthopädischen Kollektiven, bei z. B. Hüftgelenks- und Kniegelenksendoprothetik, zeigte sich, dass eine höhere Anzahl von Wechselwirkungen mit einem erhöhten Risiko für Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen assoziiert ist (Sorensen et al., 2021). Das unterstreicht, dass diese Patienten besondere medizinische Aufmerksamkeit benötigen, insbesondere bei analgetischer Therapie mit NSAR und Opioiden (Sorensen et al., 2021).

Bei der Analyse der Verordnungsqualität wurden mit Hilfe von AiDKlinik<sup>®</sup> 871 potentielle Arzneimittelinteraktionen entdeckt, was drei Interaktionen pro Patient entsprach. Die detektierten potentiellen Interaktionen waren meist mittelschwer (44,3 %), oft jedoch auch schwer (23,5 %) und in acht Fällen kontraindiziert.

Bei Eintreten der Interaktionen, sind die Risiken ihrer symptomatischen Auswirkungen (als UAW) größer, je kritischer sie eingestuft wurden. Schätzungsweise 22-59 % aller UAW entstehen aufgrund von Arzneimittelinteraktionen (Strandell and Wahlin, 2011).

Von den 871 Interaktionen, wurden nur 203 als leicht und selten klinisch relevant eingestuft. Unabhängig von den 69 Interaktionen, die als fraglich gelten, da widersprüchliche Studienergebnisse vorliegen, wurde der Großteil der Interaktionen als potentiell klinisch relevant eingestuft (68,8 % aller Interaktionen). Auch wenn klinisch relevante Effekte sehr viel seltener als potentielle Interaktionen auftreten, führen ernste UAW häufig zu stationären Aufnahmen (Högger and Strehl, 2015).

Am interaktionsreichsten zeigte sich Acetylsalicylsäure, wobei 39,2 % der Interaktionen mit Acetylsalicylsäure als potentiell schwerwiegend eingestuft wurden.

Hiervon waren 27 Interaktionen mit NSAR, welche vorwiegend stationär verordnet wurden. Solche Interaktionen sind nicht zu vernachlässigen, da NSAR die antiaggregatorische Wirkung von Acetylsalicylsäure abschwächen können (Polzin et al., 2015).

## Diskussion

Dies betrifft viele NSAR wie z. B. Ibuprofen (aber z. B. nicht Celecoxib), daher sollten diese mit einem Abstand von mindestens zwei Stunden nach Gabe von Acetylsalicylsäure verabreicht werden, um eine Wirkungsabschwächung zu vermeiden (Awa et al., 2012). Dieser zeitliche Abstand wurde in diesen Fällen nicht beachtet. Da solche Interaktionen das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko erhöhen können, sollte ein besonderes Augenmerk auf diese zwei Arzneimittel(gruppen) gelegt werden. Falls ein Einhalten des zeitlichen Abstands aus individuellen Gründen nicht möglich ist, scheint Diclofenac in dieser Kombination mit Acetylsalicylsäure die geringste Abschwächung der Thrombozytenaggregationshemmung hervorzurufen (Gladding et al., 2008).

Metamizol als ein Nicht NSAR-Analgetikum ist in diesem Fall keine geeignete Alternative, da es ebenfalls dosisabhängig die Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregationshemmung vollständig aufheben kann (Pfrepper et al., 2019). Umgangen werden kann diese Interaktion auch hier durch einen zeitlichen Abstand von mindestens zwei Stunden zwischen den Arzneimitteleinnahmen. Jedoch weisen die Metabolite von Metamizol eine sehr lange Halbwertszeit auf, weshalb bei einer zeitversetzten Gabe nicht grundsätzlich gegeben ist, dass die volle Wirkung der Acetylsalicylsäure erhalten bleibt (Pfrepper et al., 2020). Trotz der geringen Interaktionspotenz von Metamizol wurden in dieser Studie 87,5 % der detektierten Interaktionen als schwerwiegend eingestuft, wobei alle auf die Kombination mit Acetylsalicylsäure zurückzuführen waren.

Ibuprofen als häufig verschriebenes NSAR zeigte sich mit 115 potentiellen Interaktionen ebenso interaktionsreich. Von diesen 115 Interaktionen wurde fast die Hälfte (48,7 %) als potentiell schwerwiegend klassifiziert, wovon wiederum fast die Hälfte aus Interaktionen von Ibuprofen und Acetylsalicylsäure bestand (s.o.). Ein weiteres Risiko dieser Arzneimittelkombination ist das Auftreten von gastrointestinalen Ulcera und Blutungen (Dubois et al., 2004). NSAR führen neben ihrer entzündungshemmenden und analgetischen Wirkung auch zu einer verminderten Produktion von Schleim im Magen-Darm-Trakt. Die gastrointestinale Schleimhaut wird so anfälliger für schädliche Einflüsse, weshalb das Risiko für gastrointestinale Ulzera steigt (Garcia Rodriguez and Jick, 1994). In Kombination mit Acetylsalicylsäure steigt zudem das Risiko für Blutungen aus diesen Läsionen (Dubois et al., 2004), welches durch die gleichzeitiger Einnahme von PPI gesenkt werden kann (Higuchi et al., 2009). Die Zugabe von PPI erfolgte in 24 der 25 Fälle mit genannter Kombination, was für eine durchgeführte Risikoevaluation spricht.

## Diskussion

Interaktionen mit Paracetamol hingegen wurden als minder schwer eingestuft und sind nur in 40,1 % der Fälle als klinisch relevant zu werten.

Es lässt sich feststellen, dass die (meist stationär) verschriebenen Analgetika ein hohes Interaktionspotential aufweisen. Nach Traumata und unfallchirurgischen-orthopädischen Eingriffen ist der Bedarf an Analgetika in der Regel hoch (Bruhn et al., 2017). Da eine adäquate postoperative Analgesie im Rahmen der perioperativen Managements nachweislich förderlich für Rehabilitation der Patienten ist (Capdevila et al., 1999; Gan, 2017), sollte keine Reduktion der analgetischen Therapie erfolgen. Dennoch sollte bei Neuverordnung von Analgetika die Komedikation in Hinblick auf potentielle Blutungsrisiken oder reduzierte Thrombozytenaggregationshemmung berücksichtigt werden.

Es wurden insgesamt acht kontraindizierte Hochrisikokombinationen von AiDKlinik® identifiziert. Zwei der acht detektierten Fälle betreffen ein nicht korrekt durchgeführtes Switching (s.u.). Bei Patienten mit dauerhafter oraler Antikoagulation, ist deren Fortführung, aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos, bei bestimmten Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko nicht empfohlen. Im Rahmen des perioperativen Managements werden die oralen Antikoagulantien (in der Regel postoperativ) übergangsweise durch niedermolekulare Heparine ersetzt (Bauersachs et al., 2007). In diesem Fall erfolgt keine Überlappung der Arzneimittelgaben („Bridging“), sondern das unmittelbar Umstellen („Switching“) (von Heymann and Koscielny, 2016). In den zwei Fällen des inkorrekten Switching wurden ohne entsprechenden zeitlichen Abstand Rivaroxaban bzw. Apixaban und Nadroparin am selben Tag verabreicht. Eine solche Arzneimittelkombination ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Gabe mehrerer Antikoagulanzen das Blutungsrisiko deutlich erhöhen kann (Nowak and Unterberg, 2018). Die Gabe von Rivaroxaban bzw. Apixaban und Nadroparin wird auch als Doppelverordnung gewertet.

Weitere detektierte Hochrisikokombinationen betrafen die Antibiotika Erythromycin und Linezolid. Erythromycin ist als Makrolid-Antibiotikum ein starker und irreversibler Inhibitor von Cytochrom P450 3A4, was zu einer verminderten Metabolisierung der Wirkstoffe führt, die über dieses Isoenzym verstoffwechselt werden (Zhou, 2008). Bei den detektierten Hochrisikokombinationen erhöht sich die Serumkonzentration des Interaktionspartners so stark, dass das Risiko für schwere UAW (abhängig von der therapeutischen Breite des Arzneimittels) deutlich steigt.

## Diskussion

Für die Analyse von Doppelverordnungen wurde ebenfalls die Wissensbasis von *AiDKlinik*<sup>®</sup> verwendet, die sich von anderen Datenbanken unterscheidet, indem sie nicht nur gleiche (z. B. Enalapril) und sehr nahe verwandete Wirkstoffe (z. B. Ramipril) mit einer Warnung versieht, sondern auch nahe verwandte und ggf. austauschbare Substanzgruppen erwähnt (z. B. Aliskiren oder Sartane). Im Mittel wurden  $0,6 \pm 0,8$  Doppelverordnungen bei jedem Patienten identifiziert, was im Vergleich mit anderen stationären Populationen oder auch ambulanten Kollektiven hoch ist (Takahashi et al., 2016). Der Unterschied entsteht unter anderem daraus, dass *AiDKlinik*<sup>®</sup> auch die übliche, gleichzeitige Verordnung von mehreren Nicht-Opioid-Analgetika zur Analgesie (z. B. Metamizol und Paracetamol) als Doppelverordnung wertet.

Diese Kombination aus Metamizol und Paracetamol war mit 63 % die häufigste detektierte Doppelverordnung. Diese wurde stationär standardmäßig als Analgesiekombination mit antiphlogistischen Wirkungen verordnet. Die Österreichische Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin veröffentlichte 2019 dazu folgende Empfehlung: „Die Kombination von Metamizol mit traditionellen NSAR, Coxiben und Opioiden führt zu einer signifikanten Verbesserung der Analgesie im Vergleich zu den Einzelsubstanzen. Keine entsprechende Evidenz hingegen gibt es für die Kombination von Metamizol mit Paracetamol.“ (Kraft, 2019). Auch wenn bei dieser Kombination keine Wechselwirkung der Arzneimittel im Vordergrund steht, sollte eine gleichzeitige Gabe bezüglich ihrer Wirkung kritisch hinterfragt werden. Die Kombination von Opioiden mit Paracetamol führt hingegen zu einer signifikanten Reduktion des Opioidverbrauchs und zu einer verbesserten analgetischen Wirkung (Olbrecht et al., 2018).

Weitere Doppelverordnungen wurden bei den Opioid-Analgetika gefunden. Tramadol und Tilidin / Naloxon wurden mehrfach gleichzeitig mit Oxycodon / Naloxon verordnet. Hier muss kritisch hinterfragt werden, ob die Arzneimitteltherapie korrekt dokumentiert wurde. In jedem Fall ist die Kombination von schwachen Opioid Analgetika (Tramadol, Tilidin) und starken Opioid Analgetika (Oxycodon) nicht indiziert. Bei einer gleichzeitigen Gabe konkurrieren die unterschiedlich starken Opioide um die gleichen Rezeptoren und es kommt nicht, wie gewünscht, zu einem verstärkenden Effekt (Aktories et al., 2011; Graefe et al., 2011; Krome, 2011). Bei ungenügender Wirkung sollen daher schwache Opioide durch starke Opioide ersetzt werden (Bolten et al., 2011).

## Diskussion

Da stationär im Mittel bei jedem dritten Patienten ein Dosierungswechsel eines Arzneimittels angeordnet wurde (bis zu acht bei einem Patienten), scheint eine Reevaluation der Vormedikation durchgeführt worden zu sein. Dies ist positiv zu werten, wenngleich nur bei knapp der Hälfte der Dosierungswechsel die Dosis erhöht oder erniedrigt wurde (45,5 % aller Dosierungswechsel). In sehr wenigen Fällen wurde ein Arzneimittel aus der Vormedikation stationär als Bedarfsmedikation deklariert. Bei 51,5 % der Dosierungswechsel wurde ein Arzneimittel aus der Vormedikation pausiert, was vorwiegend aus Gründen des perioperativen Managements geschah. Perioperatives Management umfasst die Abwägung, welche Arzneimittel während des Eingriffs weiter eingenommen werden können, welche pausiert und welche nach individuellen Maßstäben betrachtet werden müssen. Die Arzneimittel, die am häufigsten von Dosierungswechseln betroffen waren, sind Metamizol und Pantoprazol.

Bei knapp der Hälfte der Patienten wurde mindestens eine inadäquate Dosierung detektiert, in 80,5 % war es eine inkorrekte Gewichtsanpassung der Dosis von Nadroparin. Bei der Betrachtung der inadäquaten Dosierungen von Nadroparin zeigen sich verschiedene Problematiken. Beispielsweise sollte einer der untersuchten Patienten mit einem Gewicht von 91 kg eine Dosis von 0,6 ml täglich erhalten, jedoch war die GFR mit 25 ml/min unter der kritischen Grenze von 30 ml/min und somit Nadroparin kontraindiziert. Da *AiDKlinik*<sup>®</sup> nicht automatisch alle Hinweise aus den verschiedenen Betrachtungsperspektiven integriert, muss der Anwender selbst abwägen, welche Hinweise Vorrang haben.

In diesem Fall wäre die Kontraindikation der Dosisanpassung vorzuziehen. Eine weitere Problematik zeigt sich bei Patienten, die eine Nierenfunktion knapp oberhalb oder unterhalb einer bestimmten Grenze haben. Bei einer GFR von 31 ml/min und mehr als 70 kg Körpergewicht wären 0,6 ml Nadroparin indiziert. Knapp oberhalb der Grenze zur Kontraindikation, steigt jedoch aufgrund der in ihrer Funktion eingeschränkten Niere das Risiko für die Akkumulation des Heparins mit entsprechender Blutungsneigung. Eine Lösung wäre die Wahl einer alternativen Thromboseprophylaxe mit Enoxaparin. Diese widersprüchlichen Empfehlungen zeigen die noch bestehenden Schwächen von Programmen zur Unterstützung der Arzneimitteltherapie auf. Alle Empfehlungen eines solchen Programms wie zum Beispiel *AiDKlinik*<sup>®</sup> müssen kritisch hinterfragt werden.

## Diskussion

Weitere Auffälligkeiten zeigten sich bei der potentiellen Akkumulation von Arzneimitteln durch zu hohe Dosierungen bei eingeschränkter Nierenfunktion. Diese Arzneimittel wurden größtenteils schon in der Vormedikation mit dieser Dosis verordnet. Da viele Patienten stationär einen Abfall der Nierenfunktion in Form eines akuten Nierenversagens erleiden, sollte auch hier stets eine Reevaluation der bisherigen Arzneimitteldosis und eine wiederholte Prüfung der Nierenfunktion erfolgen (Hou et al., 1983).

### 4.3 STOPP / START und FORTA

Zur Überprüfung der aufgestellten Hypothese, dass die STOPP- / START-Kriterien und die FORTA-Kriterien sich in ihrer Identifikation von PIM unterscheiden, wurden verschiedene Vergleiche der identifizierten Patienten durchgeführt. Grundsätzlich wurden durch die STOPP- / START-Kriterien mehr Patienten mit PIM identifiziert als durch die FORTA-Kriterien. Dies liegt unter anderem daran, dass die verwendeten STOPP-Kriterien A1 und A3 sehr allgemein gefasst sind und in FORTA nicht enthalten sind. Das STOPP-Kriterium A1 umfasst alle Arzneimittel, die nicht mit einer eindeutigen evidenzbasierten Indikation verabreicht werden, das STOPP-Kriterium A3 alle Doppelverordnungen (O'Mahony et al., 2015), die jedoch in dieser Studie anhand von *AiDKlinik*<sup>®</sup> analysiert wurden. Diese zwei Kriterien sind z. B. auch im MAI enthalten (Hanlon et al., 1992), jedoch nicht in den FORTA-Kriterien.

Im Kontext dieses Unterschieds erhielt bei reiner Betrachtung der Vormedikation knapp die Hälfte des Patientenkollektivs nach den STOPP-Kriterien mindestens ein PIM (48,3 % aller eingeschlossenen Patienten), wohingegen dies nach den FORTA-Kriterien nur auf 28,6 % bzw. 37,1 % zutraf. Dass die STOPP-Kriterien mehr PIM detektieren als die FORTA-Kriterien, zeigte sich bereits in anderen Vergleichen von PIM-Identifikationssystemen (Awad and Hanna, 2019; Nguyen et al., 2021; Wickop et al., 2016).

Die in dieser Studie anhand der STOPP-Kriterien ermittelte PIM-Prävalenz von 48,3 % (mindestens ein PIM bei einem Patienten) ist mit einer schweizer Studie aus dem Jahr 2016 vergleichbar. Hier wurde mit den STOPP-Kriterien bei Aufnahme eine PIM-Prävalenz von 43,7 % in der Kontrollgruppe detektiert (Urfer et al., 2016). Untersucht wurde hierbei ein internistisches hospitalisiertes Patientenkollektiv mit einem Mindestalter von 65 Jahren.

## Diskussion

Höhere PIM-Prävalenzen (79 %, 68,8 %) sind bei anderen Studien zu finden (Mucalo et al., 2017; Wickop, 2014; Wickop et al., 2016), was unter anderem an den verschiedenen Einschlusskriterien der Patienten (Mindestalter von 65 Jahren, Mindestanzahl von einem bzw. fünf Arzneimitteln pro Patient, Erhebungszeitpunkt) liegt. Ein Vergleich mit einer anderen hospitalisierten orthopädisch-unfallchirurgischen Patientenkohorte war nicht möglich, da in der Literatur zu einem solchen Kollektiv keine Vergleichsstudien zu Polypharmazie zu finden waren. Für die in dieser Studie detektierte PIM-Prävalenz nach den FORTA-Kriterien (28,6 % bzw. 37,1 %) konnten zum Vergleich ebenso keine orthopädisch-unfallchirurgischen Patientenkollektive herangezogen werden. Wickop et. al detektierten (aufgrund der selektiveren Einschlusskriterien) eine deutlich höhere PIM-Prävalenz nach den FORTA-Kriterien (61,0 %) (Wickop et al., 2016).

Die Übereinstimmung der detektierten Patienten durch die STOPP-Kriterien bzw. die FORTA-Kriterien war nur mäßig. In dem von uns durchgeführten McNemar's Test waren alle Prüfwerte größer als der kritische Wert von  $\chi^2 = 3,84$ . Der Unterschied zwischen den Patienten die von den STOPP- / START-Kriterien bzw. von den FORTA-Kriterien identifiziert wurden ist somit signifikant und die allenfalls ausreichende Übereinstimmung der Prüfverfahren wurde mit einem bei allen Analysen berechneten  $\kappa < 0,4$  ( $\kappa = 0,38$ ;  $\kappa = 0,24$ ;  $\kappa = 0,27$ ) bestätigt. Diese Erkenntnisse decken sich ebenfalls mit den bisherigen Studienergebnissen zum Vergleich der PIM-Identifikationssysteme (Nguyen et al., 2021; Wickop et al., 2016). Generell muss auch hier der gegebene Unterschied der PIM-Identifikation aufgrund der STOPP-Kriterien A1 und A3 berücksichtigt werden. Dieser Unterschied beeinflusste auch die Ergebnisse anderer Studien (Awad and Hanna, 2019), dennoch zeigte unabhängig davon keiner der Vergleiche eine Übereinstimmung, die darauf hindeutet, dass die Prüfverfahren gleichgesetzt werden können. Die STOPP- / START-Kriterien und die FORTA-Kriterien basieren auf unterschiedlichen Systemen und führen so zu verschiedenen Ergebnissen, wenngleich mit Überschneidungspunkten.

Bei der Frage nach der Unterversorgung mit Arzneimitteln, identifizierten die START-Kriterien in der vorliegenden Arbeit ebenfalls mehr Patienten als die FORTA-Kriterien (44,2 % und 33,0 % der eingeschlossenen Patienten).

## Diskussion

Auffällig ist, dass ein Fünftel der Patienten nach Identifikation sowohl durch die START-, als auch durch die FORTA A-Kriterien mit Arzneimitteln unterversorgt sind. Auf die meisten Patienten traf zwar nur ein START- bzw. FORTA A-Kriterium zu, jedoch gab es auch Patienten, die mit drei bis vier Arzneimitteln unterversorgt waren. Andere Studien zeigten bereits wie problematisch Unterversorgung sein kann und dass die damit verbundenen Risiken (Mortalität, Hospitalisierung) signifikanter sein können, als die von Übertherapie (Tinetti et al., 2015; Wauters et al., 2016).

Es kann bestätigt werden, dass die STOPP-Kriterien aufgrund ihrer Ausführlichkeit und Individualisierung gut für die Identifikation von PIM geeignet sind. Sie gehen spezifisch auf Arzneimittelgruppen und deren Indikation ein, ohne bestimmte Arzneimittel explizit in den Vordergrund zu heben. Das gewährleistet eine länderübergreifende Anwendungsmöglichkeit mit Anpassung an den jeweiligen Arzneimittelmarkt.

Die notwendigen Informationen zum korrekten Anwenden der Kriterien können jedoch ein Hindernis für die Anwendung im klinischen Alltag darstellen. Oftmals sind nicht alle benötigten patientenspezifischen Daten vorhanden oder einfach zu ermitteln, weshalb manche Kriterien (wie in der vorliegenden Arbeit) nicht immer überprüft werden können. Dazu gehören insbesondere Informationen über die Dauer der aktuellen Therapien, Unverträglichkeiten vorheriger Therapien und Indikationen für regelmäßig eingenommene Arzneimittel (z. B. Laxantien), die häufig nicht vorliegen. Da diese Faktoren bei zahlreichen Kriterien bedeutungsvoll sind, sollten sie künftig in der stationären Versorgung konsequent erhoben und dokumentiert werden.

Die FORTA-Kriterien benötigen weniger patientenspezifische Daten, sind jedoch auch für die Identifikation von PIM geeignet. Die A-D Kategorisierung macht ein anschauliches Einschätzen der Arzneimittel leicht und zeigt unmittelbar A-Alternativen zu D-Arzneimitteln auf.

Für beide Prüfverfahren konnte jeweils gezeigt werden, dass ihre Anwendung bei älteren Patienten eine Reduktion von relevanten PIM und eine damit einhergehende Endpunktverbesserung erzielen kann (Frankenthal et al., 2014; Wehling et al., 2016). Für eine präzise Anwendung benötigen die STOPP- / START-Kriterien mehr Kontextangaben als die FORTA-Kriterien, welche fast nur auf Diagnosen basieren, selten auch auf der Therapiedauer.

## Diskussion

Dies bedeutet einen größeren Aufwand bei Anwendung der STOPP-/START-Kriterien, führt jedoch möglicherweise zu einer spezifischeren Warnung relevanter PIM. Eine gleichzeitige Anwendung der beiden Prüfverfahren würde somit viele Patienten mit PIM identifizieren, jedoch wären teilweise widersprüchliche Ergebnisse zu erwarten. Der in den durchgeführten Analysen ermittelte diskordante Anteil der Patienten (31,0 %; 37,4 %; 35,0 %), erfordert bei gleichzeitiger Anwendung beider Prüfverfahren eine festgelegte Systematik, nach der Kriterien ihrer Relevanz nach beurteilt werden. Die STOPP-Kriterien A1-A3 sind zudem so allgemein gefasst, dass ein realer Unterschied zwischen FORTA und STOPP nur durch Ausschluss dieser Kriterien ermittelt werden kann. Eine Lösung für die gleichzeitige Anwendung der beiden Prüfverfahren könnte so ein Ergänzen einzelner Kriterien des einen Prüfverfahrens zum anderen sein.

### 4.4 Veränderung der Medikation im stationären Verlauf

Positiv zeigte sich die Entwicklung von PIM im stationären Verlauf. Bei 14,1 % der Patienten, die bei mindestens einem STOPP-Kriterium auffällig wurden, zeigte sich eine stationäre Verbesserung der Medikation. Dies traf auf 4,6 % bzw. 5,9 % der Patienten zu, die mindestens einem FORTA C- und / oder D-Arzneimittel erhielten. Diese Optimierung scheint ohne eine Reduktion der Anzahl an Arzneimitteln zu erfolgen, was zum einen an einem Ersatz risikoreicher Arzneistoffe durch ähnlich wirksame aber besser verträgliche Alternativen liegt und zum anderen durch die Reduktion der Unterversorgung (Pazan et al., 2018a, 2019a) hervorgerufen wird. Schon 2016 konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Arzneimittel nicht allein ausschlaggebend für die Risiken von Polypharmazie ist (Johansson et al., 2016) und eine Endpunktverbesserung ohne Reduktion der Arzneimittellanzahl erfolgen kann (Wehling et al., 2016).

Dass Interventionen zur Identifikation von PIM und damit assoziierter Vermeidung von UAW die Prognose der Patienten verbessern, konnte noch nicht gezeigt werden. Auch intensive Interventionen müssen trotz verbesserter Medikation (gemessen am MAI oder FORTA-Score) und weniger UAW nicht zwingend eine verbesserte Lebensqualität (HRQoL) oder verringerte Mortalität zur Folge haben (Gallagher et al., 2011b; Hill-Taylor et al., 2016; O'Connor, 2013; Parker et al., 2019; Pazan et al., 2019a).

## Diskussion

Dies bestätigte eine Metaanalyse von Studien zu Interventionen bei Polypharmazie, bei der kein Hilfsmittel identifiziert werden konnte, welches die Prognose der Patienten signifikant verbesserte. Der Großteil der Studien zielte auf die Verbesserung der Qualität der Medikation ab, doch bei im Mittel 7,4 Arzneimitteln, wurde weder die allgemeine Sterblichkeit, noch die Anzahl und Schwere der Hospitalisierungen durch die Interventionen signifikant gesenkt (Johansson et al., 2016). Insgesamt sollten jedoch bei Betrachtung der Endpunktverbesserung durch eine Intervention immer die individuellen Bedürfnisse des gewählten Patientenkollektivs berücksichtigt werden. Bei älteren Patienten (> 85 Jahre) ist das primäre Ziel meist nicht mehr eine gesenkte Mortalität, sondern z. B. eine Reduktion von Stürzen und der damit einhergehende Verbleib im häuslichen Umfeld (Frankenthal et al., 2014).

### 4.5 Studiendesign und -methoden und deren Limitationen

#### *Patientenkollektiv:*

Bei Betrachtung der Patienten zeigte sich, dass knapp zwei Drittel der Patienten weiblich war. Dieser Überhang erklärt sich zum einen durch die Korrelation von zunehmendem Alter und weiblichem Geschlecht mit der Prävalenz von Multimorbidität (Violan et al., 2014). Weiterhin ist das Verhältnis der weiblichen zur männlichen Bevölkerung im Alter von 80 Jahren etwa 2:1 (Statistisches Bundesamt et al., 2009). Bei Betrachtung der orthopädisch-unfallchirurgischen Patientenkohorte war zudem bei über 10 % der Patienten eine Osteoporose / Osteopenie diagnostiziert. Dies ist eine Erkrankung überwiegend älterer Frauen und führt häufig zu Stürzen mit Frakturen, welche stationär versorgt werden müssen (Häussler et al., 2007). Ähnlich überwiegende Anteile an weiblichen Patienten dokumentierten verschiedene andere Studien zur Arzneimitteltherapie Älterer (Gallagher et al., 2011a; Siebert et al., 2013).

Obwohl die Patienten nicht aufgrund internistischer Grunderkrankungen stationär aufgenommen wurden, gehörten Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Gefäßerkrankungen zu den häufigsten chronischen Erkrankungen dieser Patienten. Ein Hypertonus war bei über der Hälfte der Patienten als Diagnose dokumentiert (58,5 % aller eingeschlossenen Patienten) und war somit die häufigste chronische Erkrankung. Kardiale Erkrankungen waren am zweithäufigsten und betrafen über ein

## Diskussion

Drittel der Patienten (34,7 %), Gefäßerkrankungen betrafen 28,9 % des Patientenkollektivs.

Diese Zahlen decken sich auch mit Daten ambulanter älterer Patienten in Deutschland (Van den Bussche et al., 2012). Die hohe Prävalenz von rheumatischen Erkrankungen (32,7 %) erklärt sich durch das orthopädisch-unfallchirurgische Kollektiv und das Durchschnittsalter der Patienten (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, 2008; Watts et al., 2013). Diese Prävalenz ist beispielsweise der Prävalenz von Gelenksarthrosen (29,5 %) bei multimorbiden ambulanten älteren Patienten in Deutschland ähnlich (Van den Bussche et al., 2012).

Die vorliegende Untersuchung wurde bewusst an Patienten durchgeführt, die rein nach ihrer Eignung für den Studierendenunterricht ausgewählt wurden. Ein „aktiver“ Ausschluss von Patienten wurde so innerhalb der Studie nicht durchgeführt, jedoch waren gewisse Patienten weniger geeignet für den Studierendenunterricht (bei Kommunikationsproblemen, schwerer kognitiver Einschränkung, stark reduziertem Allgemeinzustand, Intensivpflichtigkeit u.a.). Unabhängig von Grunderkrankungen, Aufnahmeindikation oder Anzahl der Arzneimittel in der Vormedikation, wurde so als einziges Einschlusskriterium das Alter von  $\geq 50$  Jahren festgelegt, da die Studie explizit „ältere“ hospitalisierte Patienten im Fokus hatte. Eine solche Patientenselektion – explizit unabhängig von den Grunderkrankungen – wurde auch in anderen Studien zu PIM angestrebt (Wickop et al., 2016).

Die Größe des Patientenkollektivs wurde so gewählt, dass repräsentative Aussagen über PIM und die Polypharmazieprävalenz möglich waren. Die Anzahl von  $n = 294$  Patienten entspricht ungefähr der Größe anderer vergleichbarer Studien zu PIM (Siebert et al., 2013). Eine Vergrößerung des Patientenkollektivs hätte zu einer deutlichen Verlängerung der Studiendauer geführt, bei einer nicht zu erwartenden Veränderung der Studienergebnisse. Der Anteil an Patienten, der bei  $\geq 1$  STOPP-Kriterium auffällig wurde (48,3 % aller eingeschlossenen Patienten) entspricht etwa dem Anteil, der STOPP-auffälligen Patienten einer deutlich größeren Studie aus dem Jahr 2014 (Tosato et al., 2014). Ein Vergleich mit einem reinen orthopädisch-unfallchirurgischen Kollektiv ist aufgrund der fehlenden Vergleichsstudien nicht möglich, jedoch scheinen die Basischarakteristika und Grunderkrankungen der Patientenkohorte vergleichbar mit anderen Kollektiven (Gallagher et al., 2011a; Kragh et al., 2011).

## Diskussion

Die Patienten wurden nicht zusätzlich durch die an dieser Studie beteiligten Personen befragt, weshalb eine Erhebung von fehlenden Daten nicht möglich war. Dieser Vorteil eines prospektiven Studiendesigns hätte jedoch durch die oftmals eingeschränkte Auskunftsmöglichkeit des Patientenkollektivs (bei Unwissenheit über den aktuellen Medikationsplan oder kognitiver Beeinträchtigung) nicht immer einen zusätzlichen Informationsgewinn bedeutet. Aus diesem Grund und aufgrund der besseren Umsetzbarkeit eines retrospektiven Studiendesigns wurde auf eine aktive Befragung und Intervention verzichtet. Mit Hilfe dieser Arbeit wurden Voraussetzungen für eine potentielle weiterführende Studie mit prospektivem randomisiertem Studiendesign geschaffen. Um den effektiven Nutzen einer Intervention abzuschätzen, kann eine Interventionsstudie auf Basis dieser Daten geplant werden.

### *Interaktionsanalyse und PIM-Identifikation:*

Die Interaktionsanalyse wurde mit AiDKlinik® durchgeführt, da dieses Programm viele relevante Informationen zu den untersuchten Arzneimitteln bietet. Der Interaktionscheck beachtet im Vergleich zu anderen Arzneimittelanalyseprogrammen zusätzlich zu Dosierungen auch den Verabreichungszeitpunkt und berücksichtigt auch Dreier- und Viererkombinationen. Dies ermöglicht eine bessere Vorselektion von möglicherweise nicht relevanten potentiellen Interaktionen (höhere Spezifität der Warnhinweise, geringeres Over-Alerting) und die Klassifizierung der Interaktionen erleichtert die Einschätzung der klinischen Relevanz. Weiterhin werden Doppelverordnungen als solche markiert und Arzneimittel, wenn sie als inadäquat für Ältere gelten, ähnlich PIM direkt kenntlich gemacht. Dennoch mussten alle aufgezeigten Interaktionen und Doppelverordnungen gegengeprüft werden und die Einschätzung der Dosierungen kritisch betrachtet werden. Die bereits aufgezeigte Problematik von Dosierungen nach Gewicht und Kontraindikationen bei Niereninsuffizienz erfordert immer ein Nachprüfen der gegebenen Informationen durch ein elektronisches Programm.

Für die vorliegende Arbeit wurden die FORTA- und die STOPP- / START-Kriterien ausgewählt, da sie im Vergleich zu reinen Negativlisten eine Endpunktverbesserung erzielen konnten (Hamilton et al., 2011; Pazan et al., 2019b; Wehling et al., 2016). Zudem werden in der FORTA-Liste meistens Arzneimittelgruppen anstelle von länderspezifischen Präparaten genannt und für die STOPP- / START-Kriterien

## Diskussion

konnte eine länderübergreifende Übertragbarkeit bereits gezeigt werden (Gallagher et al., 2011a).

Obwohl aufgrund der Studienlimitationen (siehe unten) nicht alle STOPP- bzw. START-Kriterien verwendet werden konnten und zwei Analysen für FORTA durchgeführt wurden (um bei fehlender Information zu einer Erkrankung nicht fälschlicherweise ein PIM zu identifizieren), konnten Studienergebnisse ermittelt werden, die Aussagen zu PIM auf orthopädisch-unfallchirurgischen Stationen ermöglichen. Die Überarbeitung des Erfassungsbogens, sowie der Abgleich mit Arztbriefen, Pflegedokumentationen und der elektrischen Patientenakte, ermöglichte eine zusätzliche und ausführlichere Informationsbeschaffung als Basis für die Analysen.

### *Limitationen:*

Für die Beantwortung der Forschungsfragen und Betrachtung der Hypothesen wurde ein Patientenkollektiv ausgewählt, das anhand seiner Größe und Auswahlkriterien einige Aussagen zu Polypharmazie und PIM ermöglicht. Aufgrund der jedoch notwendigen Eignung für den Studierendenunterricht, wurden für die vorliegende Arbeit nur Patienten ohne relevante Kommunikationsprobleme oder kognitive Einschränkungen bzw. mit einem nicht zu stark reduzierten Allgemeinzustand eingeschlossen. Es kam so potentiell zu einem Selektionsbias unabhängig von den Auswahlkriterien der Studie selbst ( $\geq 50$  Jahre).

Eine weitere potentielle Einflussgröße auf die Datenerhebung stelle die Visite durch die Studierenden selbst dar. Hiermit wurde das Datum für die Erhebung der patientenspezifischen Daten festgelegt, wobei nicht untersucht wurde, ob nachgehend noch Änderungen an der stationären Medikation erfolgten. Ob aufgrund der Visite ggf. Maßnahmen eingeleitet wurden, wenn PIM o.ä. auffielen, wurde ebenfalls nicht untersucht.

Zur Beantwortung der Forschungsfragen bezüglich der Polypharmazieprävalenz, der Doppelverordnungen, der inadäquaten Dosierungen und der potentiellen Arzneimittelinteraktionen konnte AiDKlinik® erfolgreich angewendet werden.

Es wurden für die PIM-Analyse zwei Prüfverfahren angewendet, die für  $\geq 65$ -Jährige entwickelt wurden. Auch wenn eine überwiegende Mehrheit des Patientenkollektivs zum Untersuchungszeitpunkt mindestens 65 Jahre alt war, gelten die Aussagen von STOPP / START und FORTA nur eingeschränkt für die jüngeren, in dieser Studie eingeschlossenen Patienten.

## Diskussion

Die relevantere Limitation der PIM-Analyse ergab sich jedoch aus den patientenspezifischen Daten, die nicht ermittelt werden konnten. Für die Aussage zu einer bestimmten Untertherapie konnte so z. B. nicht überprüft werden, ob ein Arzneimittel zwingend notwendig war (z. B. wenn ein Laxans trotz Opioid-Therapie nicht benötigt wurde bei begleitender Diarrhö, über die keine Auskunft bestand). Zur Überprüfung aller STOPP- und START-Kriterien ist ein umfangreiches Wissen über den Patienten nötig (Vorbefunde, Vormedikation, Unverträglichkeiten, frustrane Therapien, Dauer der Therapien etc.). Diese Limitation wurde abgewogen gegen die Vorteile des retrospektiven Studiendesigns. Von den insgesamt 114 STOPP- und START-Kriterien konnte eine große Mehrheit von 95 Kriterien für die vorliegende Arbeit verwendet werden. Für die Analyse mit FORTA ergab sich ebenfalls eine Limitation aus den nicht zu ermittelnden Diagnosedaten der Patienten. Es wurde für die Analyse mit FORTA eine Unterscheidung zwischen sicherer und unsicherer Indikation getroffen, dies ermöglichte die Beantwortung der Forschungsfragen unter Berücksichtigung der Limitationen.

Die Analyse mit STOPP / START und FORTA untersuchte die Vormedikation der Patienten (da diese Prüfverfahren, für die Dauermedikation entwickelt wurden), jedoch nicht, ob stationär neue PIM angesetzt wurden. Obwohl gezeigt werden konnte, dass ein Teil der PIM stationär abgesetzt oder durch besser verträgliche Arzneimittel ersetzt wurde, wurde die resultierende Entlassmedikation nicht erneut mittels STOPP / START und FORTA überprüft. Die vierte Version der FORTA-Kriterien wurde Anfang des Jahres 2022 veröffentlicht (Pazan et al., 2022), die Analyse dieser Arbeit war zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossen. Eine Aufarbeitung der Änderungen, sowie eine erweiterte Analyse mit den Neuerungen kann im Rahmen einer weiteren Studie erfolgen.

Als Grundlage für eine weiterführende Studie zu PIM im stationären Bereich orthopädisch-unfallchirurgischer Patienten konnten mit dieser Arbeit viele Erkenntnisse gewonnen werden. Es besteht eine relevante Polypharmazieprävalenz bei orthopädisch-unfallchirurgischen Patienten, die stationär über 90 % erreicht. Um das damit einhergehende relevante Risiko für potentielle UAW und PIM zu minimieren, muss die klinische Relevanz der Ereignisse eingeschätzt werden. Für eine Analyse zu der klinischen Relevanz der detektierten potentiellen UAW und PIM sollte ein prospektives Studiendesign mit Vergleichsgruppen gewählt werden. Darauf aufbauend könnte ein Konzept zur realistischen Umsetzung im klinischen Alltag entwickelt werden.

# 5 ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Polypharmazie, als multimedikamentöse Therapie eines Patienten mit (meist) mindestens fünf verschiedenen Arzneimitteln beschreibt eine Risikokonstellation, die durch verschiedene pharmakodynamische und pharmakokinetische Effekte (z. B. Arzneimittelinteraktionen) eigene, neue Probleme für die Patienten darstellen kann. Erwartungsgemäß nimmt die Polypharmazieprävalenz mit steigendem Alter und zunehmenden Komorbiditäten zu. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind eine häufige Folge von Polypharmazie. Zu ihren Ursachen und Risikofaktoren gehören zum einen Verordnungsarzneimittelkaskaden, aber auch „potentially inappropriate medication“ (PIM), also eine für das Patientenprofil unangemessene Medikation. Es wurden Arzneimittel-Therapiesicherheits-Datenbanken, sowie Listen und Kriterien entwickelt, mithilfe derer Ärzte risikoreiche Arzneimittelkombinationen erkennen und vermeiden sollen. Mit diesen Systemen soll sowohl Über-, Fehl-, als auch Untertherapie adressiert werden. Diese Versuche führten bei verschiedenen Patientenkollektiven durchaus zu Erfolgen (Steigerung der Lebensqualität, Reduktion von Stürzen u.a.), die umso wahrscheinlicher waren, je mehr patientenspezifische Kontextinformationen mitberücksichtigt wurden.

Zielsetzung: An einem hospitalisierten orthopädisch-unfallchirurgischen Patientenkollektiv sollte die Prävalenz von Polypharmazie ermittelt, sowie die Häufigkeit von Doppelverordnungen, potentiellen Arzneimittelinteraktionen und inadäquate Dosierungen untersucht werden. Weiterhin sollte die PIM-Prävalenz des Patientenkollektivs anhand von zwei verschiedenen Prüfverfahren ermittelt werden, mit Fokus auf die Unterschiede der Ergebnisse.

Methodik: An einem zufällig (aufgrund einer klinischen Lehrsituation) definierten orthopädisch-unfallchirurgischem Patientenkollektiv ab 50 Jahren wurde die Polypharmazieprävalenz in der Vormedikation, sowie während des stationären Aufenthalts ermittelt. Mit AiDKlinik® wurde die Medikation auf Doppelverordnungen, potentielle Arzneimittelinteraktionen und inadäquate Dosierungen untersucht. Mit den Prüfverfahren STOPP / START (Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatment) und FORTA (Fit fOR The Aged) wurde die Vormedikation der Patienten auf PIM überprüft und die Ergebnisse der Analysen verglichen.

## Zusammenfassung

Ergebnisse: Bei dem Patientenkollektiv von n = 294 Patienten (mittleres Alter 70,1 Jahre, 63,6 % weiblich) wurde eine mittlere Anzahl von 4,6 Arzneimitteln in der Vormedikation und 9,4 Arzneimittel während des stationären Aufenthalts detektiert. Es zeigte sich eine Polypharmazieprävalenz von 46,3 % in der Vormedikation und 94,6 % stationär. Mit Hilfe von *AiDKlinik*<sup>®</sup> wurden bei dem Patientenkollektiv im Mittel 3,0 potentielle Interaktionen pro Patient detektiert, wobei 68,8 % der 871 Interaktionen als potentiell klinisch relevant eingestuft wurden. Hochrisikokombinationen betrafen unter anderem Antikoagulanzen, Doppelverordnungen häufig Metamizol und Paracetamol (63,0 %). Inadäquate Dosierungen kamen durch fehlende Gewichtsanpassung bei Nadroparin zur low-dose-Heparinisierung als Thromboseprophylaxe vor (80,5 %), in 19,5 % war eine eingeschränkte Nierenfunktion ausschlaggebend. Die STOPP- / START-Kriterien zeigten mehr PIM auf, als die FORTA-Kriterien: 142 Patienten wurden bei  $\geq 1$  STOPP-Kriterium auffällig (48,3 %) und 130 Patienten erfüllten  $\geq 1$  START-Kriterium (44,2 %). Bei FORTA C / D betraf dies 84 Patienten (28,6 %) bzw. 109 Patienten (37,1 %) unter Miteinbeziehung der Patienten mit unsicherer Indikation für ein Arzneimittel. Insgesamt 97 Patienten wurden bei FORTA A auffällig (33,0 %). Die Übereinstimmung der Ergebnisse dieser beiden Identifikationssysteme kann aber höchstens als mäßig bezeichnet werden ( $\kappa < 0,4$ ).

Schlussfolgerung: Es besteht eine hohe Polypharmazieprävalenz bei hospitalisierten orthopädisch-unfallchirurgischen Patienten. Es besteht ein relevantes Risiko für UAW, da ein Großteil der identifizierten potentiellen Arzneimittelinteraktionen als klinisch relevant eingestuft wurde. Die STOPP- / START-Kriterien zeigen (unter anderem aufgrund der STOPP-Kriterien A1 und A3) mehr PIM auf als die FORTA-Kriterien, wobei sich die identifizierten Patienten der beiden Prüfverfahren signifikant unterscheiden.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

- © Statistisches Bundesamt - Destatis (2019): Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Online: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2008&a=20,60&v=2&g>, Stand: 2019.
- AiDKlinik®. Online: <https://www.aid-klinik.de/>  
<https://www.dosing-gmbh.de/>, Stand: 2022.
- Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F.B., and Starke, K. (2011). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (München: Urban&Fischer).
- Al-Hashar, A., Al Sinawi, H., Al Mahrizi, A., and Al-Hatrushi, M. (2016). Prevalence and Covariates of Polypharmacy in Elderly Patients on Discharge from a Tertiary Care Hospital in Oman. *Oman Med J* 31, 421-425.
- Aldecoa, C., Bettelli, G., Bilotta, F., Sanders, R.D., Audisio, R., Borozdina, A., Cherubini, A., Jones, C., Kehlet, H., MacLulich, A., *et al.* (2017). European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *European Journal of Anaesthesiology | EJA* 34, 192-214.
- Alscher, M.D. (2021). *Klinikleitfaden Nephrologie* (München: Elsevier).
- American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel (2012). American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 60, 616-631.
- Atkin, P.A., Veitch, P.C., Veitch, E.M., and Ogle, S.J. (1999). The epidemiology of serious adverse drug reactions among the elderly. *Drugs Aging* 14, 141-152.
- Auvray, L.S., C. (2002). Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées. *Gérontologie Et Société* 103, 13-27.
- Awa, K., Satoh, H., Hori, S., and Sawada, Y. (2012). Prediction of time-dependent interaction of aspirin with ibuprofen using a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *J Clin Pharm Ther* 37, 469-474.
- Awad, A., and Hanna, O. (2019). Potentially inappropriate medication use among geriatric patients in primary care setting: A cross-sectional study using the Beers, STOPP, FORTA and MAI criteria. *PLoS One* 14, e0218174.
- Baillie, G.R., Eisele, G., Liu, L., Roys, E., Kiser, M., Finkelstein, F., Wolfe, R., Port, F., Burrows-Hudson, S., and Saran, R. (2005). Patterns of medication use in the RRI-CKD study: focus on medications with cardiovascular effects. *Nephrol Dial Transplant* 20, 1110-1115.
- Bauersachs, R.M., Schellong, S., Haas, S., Gogarten, W., Riess, H., and Omran, H. (2007). Überbrückung der oralen Antikoagulation bei interventionellen Eingriffen. *Dtsch Arztebl International* 104, A-1237.
- Beard, K. (1992). Adverse reactions as a cause of hospital admission in the aged. *Drugs Aging* 2, 356-367.
- Beers, M.H. (1997). Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 157, 1531-1536.
- Beers, M.H., Ouslander, J.G., Rollinger, I., Reuben, D.B., Brooks, J., and Beck, J.C. (1991). Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 151, 1825-1832.
- Beijer, H.J., and de Blaey, C.J. (2002). Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 24, 46-54.
- Bertsche, T., Pfaff, J., Schiller, P., Kaltschmidt, J., Pruszydlo, M.G., Stremmel, W., Walter-Sack, I., Haefeli, W.E., and Encke, J. (2010). Prevention of adverse drug

- reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system. *Intensive Care Med* 36, 665-672.
- Bjorkman, I.K., Fastbom, J., Schmidt, I.K., Bernsten, C.B., and Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research, G. (2002). Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother* 36, 1675-1681.
- Blanco-Reina, E., Valdellos, J., Aguilar-Cano, L., Garcia-Merino, M.R., Ocana-Riola, R., Ariza-Zafra, G., and Bellido-Estevez, I. (2019). 2015 Beers Criteria and STOPP v2 for detecting potentially inappropriate medication in community-dwelling older people: prevalence, profile, and risk factors. *Eur J Clin Pharmacol* 75, 1459-1466.
- Bolten, W., Reiter, S., and Die Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (2011): Empfehlungen zur symptomatischen Therapie mit Opioid-Analgetika bei rheumatischen Schmerzen. Online: [https://dgrh.de/dam/jcr:2597693d-9047-4114-b9d1-9d05c9a2bfca/opioide\\_final\\_07\\_11.pdf](https://dgrh.de/dam/jcr:2597693d-9047-4114-b9d1-9d05c9a2bfca/opioide_final_07_11.pdf), Stand: 21.06.2011.
- Brandes, R., Lang, F., and Schmidt, R. (2019). *Physiologie des Menschen*, 32. edn (Springer).
- Bruhn, J., Scheffer, G.J., and van Geffen, G.J. (2017). Clinical application of perioperative multimodal analgesia. *Curr Opin Support Palliat Care* 11, 106-111.
- Buajordet, I., Ebbesen, J., Erikssen, J., Brors, O., and Hilberg, T. (2001). Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med* 250, 327-341.
- Burkhart, P.V., and Sabate, E. (2003). Adherence to long-term therapies: evidence for action. *J Nurs Scholarsh* 35, 207.
- Bushardt, R.L., Massey, E.B., Simpson, T.W., Ariail, J.C., and Simpson, K.N. (2008). Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Interv Aging* 3, 383-389.
- By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel (2019). American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 67, 674-694.
- By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel (2015). American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 63, 2227-2246.
- Capdevila, X., Barthelet, Y., Biboulet, P., Ryckwaert, Y., Rubenovitch, J., and d'Athis, F. (1999). Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology* 91, 8-15.
- Cipolle, R.J., Strand, L.M., and Morley, P.C. (2012). *Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management Services*, 3 edn (McGraw Hill).
- Coca, V.N., K. (2009). *Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht*. Springer Medizin Verlag, 901–914.
- Cockcroft, D.W., and Gault, M.H. (1976). Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron* 16, 31-41.
- Corsonello, A., Pedone, C., Corica, F., Mussi, C., Carbonin, P., Antonelli Incalzi, R., and Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano, I. (2005). Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med* 165, 790-795.
- Depression Guideline Panel (1994). Depression in Primary Care: Detection, Diagnosis, and Treatment. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 6, 224-238.
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) (2017): Leitlinie Multimorbidität. Online: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-047I\\_S3\\_Multimorbiditaet\\_2018-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-047I_S3_Multimorbiditaet_2018-01.pdf), Stand: 28.02.2017.

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) (2021): Hausärztliche Leitlinie: Multimedikation. Online: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-043l\\_S3\\_Multimedikation\\_2021-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-043l_S3_Multimedikation_2021-08.pdf), Stand: 31.07.2021.
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (2008): Memorandum Rheumatologische Versorgung von akut und chronisch Rheumakranken in Deutschland. Online: [https://dgrh.de/dam/jcr:79cbee1d-c811-4cc3-9e07-3a3ad58268fe/Exzerpt\\_Memorandum.pdf](https://dgrh.de/dam/jcr:79cbee1d-c811-4cc3-9e07-3a3ad58268fe/Exzerpt_Memorandum.pdf), Stand: 2008.
- Dovjak, P. (2012). Tools in polypharmacy. Current evidence from observational and controlled studies. *Z Gerontol Geriatr* 45, 468-472.
- Dubois, R.W., Melmed, G.Y., Henning, J.M., and Laine, L. (2004). Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 19, 197-208.
- Edwards, I.R., and Aronson, J.K. (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 356, 1255-1259.
- EMA, and Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (2015): Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors. Online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors_en.pdf), Stand: 23.10.2015.
- Fick, D.M., Cooper, J.W., Wade, W.E., Waller, J.L., Maclean, J.R., and Beers, M.H. (2003). Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 163, 2716-2724.
- Fick, D.M., Mion, L.C., Beers, M.H., and J, L.W. (2008). Health outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Res Nurs Health* 31, 42-51.
- Fischer, K. (2019). [Geriatric patients in orthopedics]. *Orthopade* 48, 441-450.
- Forster, A.J., Clark, H.D., Menard, A., Dupuis, N., Chernish, R., Chandok, N., Khan, A., and van Walraven, C. (2004). Adverse events among medical patients after discharge from hospital. *Cmaj* 170, 345-349.
- Frankenthal, D., Lerman, Y., Kalendaryev, E., and Lerman, Y. (2014). Intervention with the screening tool of older persons potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to right treatment criteria in elderly residents of a chronic geriatric facility: a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 62, 1658-1665.
- Freigofas, J., Haefeli, W.E., Schottker, B., Brenner, H., and Quinzler, R. (2014). Indirect evidence for proton pump inhibitor failure in patients taking them independent of meals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 23, 768-772.
- Gallagher, P., Lang, P.O., Cherubini, A., Topinkova, E., Cruz-Jentoft, A., Montero Errasquin, B., Madlova, P., Gasperini, B., Baeyens, H., Baeyens, J.P., *et al.* (2011a). Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 67, 1175-1188.
- Gallagher, P., Ryan, C., Byrne, S., Kennedy, J., and O'Mahony, D. (2008). STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 46, 72-83.
- Gallagher, P.F., O'Connor, M.N., and O'Mahony, D. (2011b). Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clin Pharmacol Ther* 89, 845-854.

- Gan, T.J. (2017). Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res* 10, 2287-2298.
- Garcia Rodriguez, L.A., and Jick, H. (1994). Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 343, 769-772.
- Garms-Homolová, V., and Schaeffer, D. (2003). Einzelne Bevölkerungsgruppen: Ältere und Alte. In *Das Public Health Buch Gesundheit und Gesundheitswesen*, F.W.B. Schwartz, B., and R. Busse, eds. (München Jena: Urban & Fischer), pp. 675 – 686
- Giofrè-Florio, M., Murabito, L.M., Visalli, C., Pergolizzi, F.P., and Famà, F. (2018). Trauma in elderly patients: a study of prevalence, comorbidities and gender differences. *G Chir* 39, 35-40.
- Giron, M.S., Wang, H.X., Bernstein, C., Thorslund, M., Winblad, B., and Fastbom, J. (2001). The appropriateness of drug use in an older nondemented and demented population. *J Am Geriatr Soc* 49, 277-283.
- Gladding, P.A., Webster, M.W., Farrell, H.B., Zeng, I.S., Park, R., and Ruijne, N. (2008). The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 101, 1060-1063.
- Gnjidic, D., Le Couteur, D.G., and Hilmer, S.N. (2014). Discontinuing drug treatments. *BMJ* 349, g7013.
- Graefe, K.H., Lutz, W., and Bönisch, H. (2011). *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie* (Stuttgart: Thieme).
- Gurwitz, J.H., Avorn, J., Bohn, R.L., Glynn, R.J., Monane, M., and Mogun, H. (1994). Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *JAMA* 272, 781-786.
- Gurwitz, J.H., Field, T.S., Harrold, L.R., Rothschild, J., Debellis, K., Seger, A.C., Cadoret, C., Fish, L.S., Garber, L., Kelleher, M., *et al.* (2003). Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 289, 1107-1116.
- Gurwitz, M., Monane, M., and Monane, S. (1995). Long-term care quality letter (Providence, Rhode Island: Brown University).
- Hafner, V., Grün, B., Markert, C., Czock, D., Mikus, G., and Haefeli, W.E. (2010). Arzneimittelinteraktionen. *Der Internist* 51, 359-370.
- Hamilton, H., Gallagher, P., Ryan, C., Byrne, S., and O'Mahony, D. (2011). Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med* 171, 1013-1019.
- Hanlon, J.T., Schmader, K.E., Samsa, G.P., Weinberger, M., Uttech, K.M., Lewis, I.K., Cohen, H.J., and Feussner, J.R. (1992). A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 45, 1045-1051.
- Häussler, B., Gothe, H., Göl, D., Glaeske, G., Pientka, L., and Felsenberg, D. (2007). Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany—the BoneEVA Study. *Osteoporosis International* 18, 77-84.
- Higuchi, K., Yoda, Y., Amagase, K., Kato, S., Tokioka, S., Murano, M., Takeuchi, K., and Umegaki, E. (2009). Prevention of NSAID-Induced Small Intestinal Mucosal Injury: Prophylactic Potential of Lansoprazole. *J Clin Biochem Nutr* 45, 125-130.
- Hill-Taylor, B., Walsh, K.A., Stewart, S., Hayden, J., Byrne, S., and Sketris, I.S. (2016). Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria: systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Pharm Ther* 41, 158-169.

- Högger, P., and Strehl, E. (2015). Repetitorium Klinische Pharmazie, 3. edn (Eschborn: Govi-Verlag).
- Holt, S., Schmiedl, S., and Thurmann, P.A. (2010). Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 107, 543-551.
- Hou, S.H., Bushinsky, D.A., Wish, J.B., Cohen, J.J., and Harrington, J.T. (1983). Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 74, 243-248.
- Jakob, F., Seefried, L., and Schwab, M. (2014). Age and osteoporosis. Effects of aging on osteoporosis, the diagnostics and therapy. *Internist (Berl)* 55, 755-761.
- Jano, E., and Aparasu, R.R. (2007). Healthcare outcomes associated with beers' criteria: a systematic review. *Ann Pharmacother* 41, 438-447.
- Johansson, T., Abuzahra, M.E., Keller, S., Mann, E., Faller, B., Sommerauer, C., Hock, J., Loffler, C., Kochling, A., Schuler, J., *et al.* (2016). Impact of strategies to reduce polypharmacy on clinically relevant endpoints: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 82, 532-548.
- Juurink, D.N., Mamdani, M., Kopp, A., Laupacis, A., and Redelmeier, D.A. (2003). Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 289, 1652-1658.
- Kalafutova, S., Juraskova, B., and Vlcek, J. (2014). The impact of combinations of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-hypertensive agents on blood pressure. *Adv Clin Exp Med* 23, 993-1000.
- Kaufman, D.W., Kelly, J.P., Rosenberg, L., Anderson, T.E., and Mitchell, A.A. (2002). Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA* 287, 337-344.
- Klarin, I., Wimo, A., and Fastbom, J. (2005). The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality: a population-based study of the very old. *Drugs Aging* 22, 69-82.
- Klauber, J.G., M.; Friedrich, J.; Wasem, J. (2014). Krankenhausreport 2014, Schwerpunkt: Patientensicherheit, 2014, pp. 10.
- Knight, E.L., and Avorn, J. (2001). Quality indicators for appropriate medication use in vulnerable elders. *Ann Intern Med* 135, 703-710.
- Koberlein-Neu, J., Mennemann, H., Hamacher, S., Waltering, I., Jaehde, U., Schaffert, C., and Rose, O. (2016). Interprofessional Medication Management in Patients With Multiple Morbidities. *Dtsch Arztebl Int* 113, 741-748.
- Koeck, J.A., Mastragelopoulos, N., Just, K.S., and Eisert, A. (2021). The prevalence of 'triple whammy' prescriptions in surgical inpatients and associated pharmacist recommendations. *Pharmazie* 76, 317-327.
- Kraft, B. (2019): Information Kompakt „Nichtopioide“ Online: [https://www.oegari.at/web\\_files/cms\\_daten/periop.schmerzth\\_nicht-opioide\\_kraft.final.pdf](https://www.oegari.at/web_files/cms_daten/periop.schmerzth_nicht-opioide_kraft.final.pdf), Stand: 09.10.2019.
- Kragh, A., Elmstahl, S., and Atroshi, I. (2011). Older adults' medication use 6 months before and after hip fracture: a population-based cohort study. *J Am Geriatr Soc* 59, 863-868.
- Krome, S. (2011). Cancer pain management: the WHO's analgesic ladder as guideline. *Dtsch Med Wochenschr* 136 Suppl 3, S94-96.
- Kuhn-Thiel, A.M., Weiss, C., Wehling, M., and members, F.a.e.p. (2014). Consensus validation of the FORTA (Fit fOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging* 31, 131-140.
- Landis, J.R., and Koch, G.G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33, 159-174.
- Levey, A.S., Stevens, L.A., Schmid, C.H., Zhang, Y.L., Castro, A.F., 3rd, Feldman, H.I., Kusek, J.W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T., *et al.* (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 150, 604-612.

- Lönnbro, J., and Wallerstedt, S.M. (2017). Clinical relevance of the STOPP/START criteria in hip fracture patients. *Eur J Clin Pharmacol* 73, 499-505.
- Marengoni, A., Angleman, S., Melis, R., Mangialasche, F., Karp, A., Garmen, A., Meinow, B., and Fratiglioni, L. (2011). Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev* 10, 430-439.
- McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., *et al.* (2021a). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 42, 4901.
- McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., *et al.* (2021b). Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 42.
- Meid, A.D., Quinzler, R., Groll, A., Wild, B., Saum, K.U., Schottker, B., Heider, D., König, H.H., Brenner, H., and Haefeli, W.E. (2016). Longitudinal evaluation of medication underuse in older outpatients and its association with quality of life. *Eur J Clin Pharmacol* 72, 877-885.
- Michalek, C., Wehling, M., Schlitzer, J., and Frohnhofen, H. (2014). Effects of "Fit for The Aged" (FORTA) on pharmacotherapy and clinical endpoints--a pilot randomized controlled study. *Eur J Clin Pharmacol* 70, 1261-1267.
- Moore, A.M., H. J. (2008). Was ist die Number Needed to Treat (NNT)? *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 84, S.161–164.
- Moore, K.T., Vaidyanathan, S., Natarajan, J., Ariyawansa, J., Haskell, L., and Turner, K.C. (2014). An open-label study to estimate the effect of steady-state erythromycin on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban in subjects with renal impairment and normal renal function. *J Clin Pharmacol* 54, 1407-1420.
- Moura, C.S., Acurcio, F.A., and Belo, N.O. (2009). Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J Pharm Pharm Sci* 12, 266-272.
- Mucalo, I., Hadžiabdić, M.O., Brajković, A., Lukić, S., Marić, P., Marinović, I., and Bačić-Vrca, V. (2017). Potentially inappropriate medicines in elderly hospitalised patients according to the EU(7)-PIM list, STOPP version 2 criteria and comprehensive protocol. *European Journal of Clinical Pharmacology* 73, 991-999.
- Neuman, M.D., Bateman, B.T., and Wunsch, H. (2019). Inappropriate opioid prescription after surgery. *Lancet* 393, 1547-1557.
- Nguyen, T.N.M., Laetsch, D.C., Chen, L.J., Hollecsek, B., Meid, A.D., Brenner, H., and Schottker, B. (2021). Comparison of Five Lists to Identify Potentially Inappropriate Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Older Adults. *Pain Med* 22, 1962-1969.
- Nowak, H., and Unterberg, M. (2018). Orale Antikoagulanzen: Management von elektiven und Notfalleingriffen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 53, 543-550.
- O'Connor, M.N. (2013). Adverse Drug Reactions in Older People During Hospitalisation: Prevalence, Risk factors and Recognition. Unpublished MD thesis.
- O'Mahony, D. (2020). STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. *Expert Rev Clin Pharmacol* 13, 15-22.

- O'Mahony, D., and Gallagher, P.F. (2008). Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age Ageing* 37, 138-141.
- O'Mahony, D., O'Sullivan, D., Byrne, S., O'Connor, M.N., Ryan, C., and Gallagher, P. (2015). STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 44, 213-218.
- Olbrecht, V.A., Ding, L., Spruance, K., Hossain, M., Sadhasivam, S., and Chidambaran, V. (2018). Intravenous Acetaminophen Reduces Length of Stay Via Mediation of Postoperative Opioid Consumption After Posterior Spinal Fusion in a Pediatric Cohort. *Clin J Pain* 34, 593-599.
- Olsson, J., Bergman, A., Carlsten, A., Oké, T., Bernsten, C., Schmidt, I.K., and Fastbom, J. (2010). Quality of Drug Prescribing in Elderly People in Nursing Homes and Special Care Units for Dementia. *Clin Drug Investig* 30, 289-300.
- Osborn, R., Moulds, D., Squires, D., Doty, M.M., and Anderson, C. (2014). International survey of older adults finds shortcomings in access, coordination, and patient-centered care. *Health Aff (Millwood)* 33, 2247-2255.
- Page, A.T., Clifford, R.M., Potter, K., Schwartz, D., and Etherton-Ber, C.D. (2016). The feasibility and effect of deprescribing in older adults on mortality and health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 82, 583-623.
- Page, R.L., 2nd, and Ruscin, J.M. (2006). The risk of adverse drug events and hospital-related morbidity and mortality among older adults with potentially inappropriate medication use. *Am J Geriatr Pharmacother* 4, 297-305.
- Parker, K., Bull-Engelstad, I., Benth, J.S., Aasebo, W., von der Lippe, N., Reier-Nilsen, M., Os, I., and Stavem, K. (2019). Effectiveness of using STOPP/START criteria to identify potentially inappropriate medication in people aged  $\geq 65$  years with chronic kidney disease: a randomized clinical trial. *Eur J Clin Pharmacol* 75, 1503-1511.
- Pasina, L., Brucato, A.L., Falcone, C., Cucchi, E., Bresciani, A., Sottocorno, M., Taddei, G.C., Casati, M., Franchi, C., Djade, C.D., *et al.* (2014a). Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs Aging* 31, 283-289.
- Pasina, L., Djade, C.D., Tettamanti, M., Franchi, C., Salerno, F., Corrao, S., Marengoni, A., Marcucci, M., Mannucci, P.M., Nobili, A., *et al.* (2014b). Prevalence of potentially inappropriate medications and risk of adverse clinical outcome in a cohort of hospitalized elderly patients: results from the REPOSI Study. *J Clin Pharm Ther* 39, 511-515.
- Pazan, F., Burkhardt, H., Frohnhofen, H., Weiss, C., Throm, C., Kuhn-Thiel, A., and Wehling, M. (2018a). Changes in prescription patterns in older hospitalized patients: the impact of FORTA on disease-related over- and under-treatments. *Eur J Clin Pharmacol* 74, 339-347.
- Pazan, F., Burkhardt, H., Frohnhofen, H., Weiss, C., Throm, C., Kuhn-Thiel, A., and Wehling, M. (2019a). Higher Fit-fOR-The-Aged (FORTA) Scores Comprising Medication Errors are Associated with Impaired Cognitive and Physical Function Tests in the VALFORTA Trial. *Drugs Aging* 36, 269-277.
- Pazan, F., Gercke, Y., Weiss, C., Wehling, M., and Raters, F. (2020). The U.S.-FORTA (Fit fOR The Aged) List: Consensus Validation of a Clinical Tool to Improve Drug Therapy in Older Adults. *J Am Med Dir Assoc* 21, 439 e439-439 e413.
- Pazan, F., Kather, J., and Wehling, M. (2019b). A systematic review and novel classification of listing tools to improve medication in older people. *Eur J Clin Pharmacol* 75, 619-625.
- Pazan, F., Weiss, C., Wehling, M., and Forta (2016). The FORTA (Fit fOR The Aged) List 2015: Update of a Validated Clinical Tool for Improved Pharmacotherapy in the Elderly. *Drugs Aging* 33, 447-449.

- Pazan, F., Weiss, C., Wehling, M., and Forta (2018b). The EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs Aging* 35, 61-71.
- Pazan, F., Weiss, C., Wehling, M., and Forta (2019c). The FORTA (Fit FOR The Aged) List 2018: Third Version of a Validated Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs Aging* 36, 481-484.
- Pazan, F., Weiss, C., Wehling, M., and Forta (2022). The FORTA (Fit FOR The Aged) List 2021: Fourth Version of a Validated Clinical Aid for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. *Drugs Aging* 39, 245-247.
- Pfrepper, C., Deters, S., Metzke, M., Siegemund, R., Gockel, I., and Petros, S. (2019). Metamizole inhibits arachidonic acid-induced platelet aggregation after surgery and impairs the effect of aspirin in hospitalized patients. *Eur J Clin Pharmacol* 75, 777-784.
- Pfrepper, C., Dietze, C., Remane, Y., Bertsche, T., Schiek, S., Kaiser, T., Gockel, I., Josten, C., and Petros, S. (2020). Intake of aspirin prior to metamizole does not completely prevent high on treatment platelet reactivity. *Eur J Clin Pharmacol* 76, 483-490.
- Polzin, A., Hohlfeld, T., Kelm, M., and Zeus, T. (2015). Impairment of aspirin antiplatelet effects by non-opioid analgesic medication. *World J Cardiol* 7, 383-391.
- Rochon, P.A., and Gurwitz, J.H. (1995). Drug therapy. *Lancet* 346, 32-36.
- Rochon, P.A., and Gurwitz, J.H. (1997). Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ* 315, 1096-1099.
- Rochon, P.A., and Gurwitz, J.H. (2017). The prescribing cascade revisited. *Lancet* 389, 1778-1780.
- Rudolf, H., Thiem, U., Aust, K., Krause, D., Klaassen-Mielke, R., Greiner, W., Trampisch, H.J., Timmesfeld, N., Thurmann, P., Hackmann, E., *et al.* (2021). Reduction of Potentially Inappropriate Medication in the Elderly-Results of a Cluster-Randomized, Controlled Trial in German Primary Care Practices (RIME). *Dtsch Arztebl Int* 118, 875-882.
- Samsa, G.P., Hanlon, J.T., Schmader, K.E., Weinberger, M., Clipp, E.C., Uttech, K.M., Lewis, I.K., Landsman, P.B., and Cohen, H.J. (1994). A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *J Clin Epidemiol* 47, 891-896.
- Schneeweiss, S., Hasford, J., Gottler, M., Hoffmann, A., Riethling, A.K., and Avorn, J. (2002). Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 58, 285-291.
- Schurig, A.M., Böhme, M., Just, K.S., Scholl, C., Dormann, H., Plank-Kiegele, B., Seufferlein, T., Gräff, I., Schwab, M., and Stingl, J.C. (2018). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in der Krankenhausnotaufnahme. *Dtsch Arztebl International* 115, 251-258.
- Shariff, A., Belagodu Sridhar, S., Abdullah Basha, N.F., Bin Taleth Alshemeil, S.S.H., and Ahmed Aljallaf Alzaabi, N.A.t. (2021). Assessing Consistency of Drug-Drug Interaction-Related Information Across Various Drug Information Resources. *Cureus* 13, e13766.
- Siebert, S., Elkeles, B., Hempel, G., Kruse, J., and Smollich, M. (2013). [The PRISCUS list in clinical routine. Practicability and comparison to international PIM lists]. *Z Gerontol Geriatr* 46, 35-47.
- Simonson, W., and Feinberg, J.L. (2005). Medication-related problems in the elderly : defining the issues and identifying solutions. *Drugs Aging* 22, 559-569.
- Smith, R.L. (2001). Calcium and vitamin D supplementation in nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc* 2, 289-296.

- Snowden, S., and Nelson, R. (2011). The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in hypertensive patients. *Cardiol Rev* 19, 184-191.
- Sorensen, A.M.S., Nyeland, M.E., Odgaard, A., Overgaard, S., Jimenez-Solem, E., and Schelde, A.B. (2021). Drug-related challenges following primary total hip and knee arthroplasty. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 129, 139-147.
- Spore, D.L., Mor, V., Larrat, P., Hawes, C., and Hiris, J. (1997). Inappropriate drug prescriptions for elderly residents of board and care facilities. *Am J Public Health* 87, 404-409.
- St Peter, W.L. (2015). Management of Polypharmacy in Dialysis Patients. *Semin Dial* 28, 427-432.
- Statistisches Bundesamt, Deutsches Zentrum für Altersfragen, and Robert Koch-Institut (2009): Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheit und Krankheit im Alter – Eine gemeinsame Veröffentlichung des Statistischen Bundesamtes, des Deutschen Zentrums für Altersfragen und des Robert Koch-Instituts. Online: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/gesundheits-krankheit-im-alter-5230003099004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/gesundheits-krankheit-im-alter-5230003099004.pdf?__blob=publicationFile), Stand: 2009.
- Stefanacci, R.G., Cavallaro, E., Beers, M.H., and Fick, D.M. (2009). Developing explicit positive beers criteria for preferred central nervous system medications in older adults. *Consult Pharm* 24, 601-610.
- Stewart, R.B., and Cooper, J.W. (1994). Polypharmacy in the aged. Practical solutions. *Drugs Aging* 4, 449-461.
- Strandell, J., and Wahlin, S. (2011). Pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions reported to VigiBase, the WHO global individual case safety report database. *Eur J Clin Pharmacol* 67, 633-641.
- Takahashi, Y., Ishizaki, T., Nakayama, T., and Kawachi, I. (2016). Social network analysis of duplicative prescriptions: One-month analysis of medical facilities in Japan. *Health Policy* 120, 334-341.
- Tamblyn, R., Laprise, R., Hanley, J.A., Abrahamowicz, M., Scott, S., Mayo, N., Hurley, J., Grad, R., Latimer, E., Perreault, R., *et al.* (2001). Adverse events associated with prescription drug cost-sharing among poor and elderly persons. *JAMA* 285, 421-429.
- Thillainadesan, J., Gnjjidic, D., Green, S., and Hilmer, S.N. (2018). Impact of Deprescribing Interventions in Older Hospitalised Patients on Prescribing and Clinical Outcomes: A Systematic Review of Randomised Trials. *Drugs Aging* 35, 303-319.
- Tinetti, M.E., McAvay, G., Trentalange, M., Cohen, A.B., and Allore, H.G. (2015). Association between guideline recommended drugs and death in older adults with multiple chronic conditions: population based cohort study. *BMJ* 351, h4984.
- Tosato, M., Landi, F., Martone, A.M., Cherubini, A., Corsonello, A., Volpato, S., Bernabei, R., Onder, G., and Investigators of the, C.S. (2014). Potentially inappropriate drug use among hospitalised older adults: results from the CRIME study. *Age Ageing* 43, 767-773.
- Urfer, M., Elzi, L., Dell-Kuster, S., and Bassetti, S. (2016). Intervention to Improve Appropriate Prescribing and Reduce Polypharmacy in Elderly Patients Admitted to an Internal Medicine Unit. *PloS one* 11, e0166359-e0166359.
- Van den Bussche, H., Schäfer, I., Koller, D., Hansen, H., Von Leitner, E.-C., Scherer, M., Wegscheider, K., Glaeske, G., and Schön, G. (2012). Multimorbidität in der älteren Bevölkerung – Teil 1: Prävalenz in der vertragsärztlichen Versorgung. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 88, S. 365-371.
- Violan, C., Foguet-Boreu, Q., Flores-Mateo, G., Salisbury, C., Blom, J., Freitag, M., Glynn, L., Muth, C., and Valderas, J.M. (2014). Prevalence, determinants and

- patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One* 9, e102149.
- Vitry, A.I. (2007). Comparative assessment of four drug interaction compendia. *Br J Clin Pharmacol* 63, 709-714.
- von Heymann, C., and Koscielny, J. (2016). Update: Patients with oral anticoagulation therapy with VKA or NOAC – "bridging" or "switching" anticoagulation in the perioperative phase? *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 57, 316-331
- Watts, R.A., Conaghan, P.G., Denton, C., Foster, H., Isaacs, J., and Müller-Ladner, U. (2013). *Oxford Textbook of Rheumatology*, 4. edn (Oxford: Oxford University Press).
- Wauters, M., Elseviers, M., Vaes, B., Degryse, J., Dalleur, O., Vander Stichele, R., Christiaens, T., and Azermay, M. (2016). Too many, too few, or too unsafe? Impact of inappropriate prescribing on mortality, and hospitalization in a cohort of community-dwelling oldest old. *Br J Clin Pharmacol* 82, 1382-1392.
- Wehling, M. (2008). Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA). *Dtsch Med Wochenschr* 133, 2289-2291.
- Wehling, M. (2011). Guideline-driven polypharmacy in elderly, multimorbid patients is basically flawed: there are almost no guidelines for these patients. *J Am Geriatr Soc* 59, 376-377.
- Wehling, M. (2016). Older People, a Plethora of Drugs, and Drug List Approaches: Useful, Efficacious, or a Waste of Time? *J Am Med Dir Assoc* 17, 1073-1075.
- Wehling, M., and Burkhardt, H. (2013). *Arzneitherapie für Ältere*, 4. edn (Berlin Heidelberg: Springer).
- Wehling, M., Burkhardt, H., Kuhn-Thiel, A., Pazan, F., Throm, C., Weiss, C., and Frohnhofen, H. (2016). VALFORTA: a randomised trial to validate the FORTA (Fit fOR The Aged) classification. *Age Ageing* 45, 262-267.
- Wehling, M., and Throm, C. (2015). [Polypharmacy in the elderly - choosing wisely by using the FORTA list]. *Dtsch Med Wochenschr* 140, 1378-1382.
- Wickop, B. (2014). *Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten - Eine retrospektive Erhebung zur Bedeutung potentiell inadäquater Medikation (PIM) mit dem Ziel ein alltagstaugliches Tool „GERAS“ zur Minimierung des Einsatzes von PIM zu entwickeln* (Dissertation - Institut für Pharmazie: Universität Hamburg).
- Wickop, B., Harterich, S., Sommer, C., Daubmann, A., Baehr, M., and Langebrake, C. (2016). Potentially Inappropriate Medication Use in Multimorbid Elderly Inpatients: Differences Between the FORTA, PRISCUS and STOPP Ratings. *Drugs Real World Outcomes* 3, 317-325.
- Zhou, S.F. (2008). Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4. *Curr Drug Metab* 9, 310-322.
- Zopf, Y., Rabe, C., Neubert, A., Hahn, E.G., and Dormann, H. (2008). Risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admission: a prospective analysis of 907 patients in two German university hospitals. *Drug Saf* 31, 789-798.

7 ANHANG

I. Erfassungsbogen für das Modul „Akute Behandlungsanlässe“ S. 1-2

<b>MODUL Akute Behandlungsanlässe</b>		Seite 1
NAME: _____ Matrikel-Nr.: _____		
Pseudonymisierung des Patienten (Datum/Station/ Initialen/w-m/Alter) . . . . . 201 /..... [ . . ] w m Jahre		
-----		
Ergänzende allgemeine Angaben zum Patienten:		GEWICHT: _____ kg
<b>Berufstätigkeit</b>		
<b>Häusliche Situation</b>		
<b>Mobilität vor dem Behandlungsanlass</b>		
LABOR: Kreatinin _____ Kalium _____ GFR _____.		

Tabellarische Daten zur Übersicht:			
Aktuelle Behandlungsdiagnose			
Aktuelle Behandlung(en) und/oder OPs mit Datum			
Vorgaben zur Belastung/Bewegung/ Limitierung mit Angabe der Dauer			
Verwendete Hilfs- mittel zur Mobilität			
Weitere Diagnosen der Bewegungsorgane + ggf. daraus resultierende Einschränkungen			
Diagnosen anderer Organsysteme + ggf. daraus resultierende Einschränkungen			

**Erfassungsbogen für das Modul „Akute Behandlungsanlässe“ als primäre Datenquelle für diese Arbeit**  
**S. 1-2** Erfasst werden: persönliche Daten des Patienten, die akute Behandlungsdiagnose mit Behandlungen und Operationen, Vorerkrankungen und Diagnosen der Bewegungsorgane und anderer Organsysteme.

II. Erfassungsbogen für das Modul „Akute Behandlungsanlässe“ S. 4

<b>A) Vormedikation (= VOR dem Behandlungsanlass bereits verordnet)</b>					
Medikation (Dosis)	Zugehörige Diagnose	Einnahmeschema			
		Morgens	Mittags	Abends	zur Nacht

<b>B) zusätzliche Medikation anlässlich des Behandlungsanlasses (nur lfd. Medikation)</b>					
Medikation (Dosis)	Zugehörige Diagnose	Einnahmeschema			
		Morgens	Mittags	Abends	zur Nacht

**C) ggf.: weitere Medikation aufgrund von Komplikationen, u.a. der Grundkrankheiten**

**Erfassungsbogen für das Modul „Akute Behandlungsanlässe“ als primäre Datenquelle für diese Arbeit S. 4** Erfasst werden: Vormedikation des Patienten mit zugehöriger Diagnose und Einnahmeschema und zusätzliche Medikation während des stationären Aufenthalts mit zugehöriger Indikation / Diagnose und Einnahmeschema.

III. Auflistung der ausgeschlossenen Arzneimittel

---

**Arzneimittel Vormedikation, n (Patienten)**

---

Bedarfsmedikation, 56 (42)

Pausierende Medikation

Akut ergänzte Analgetika

Eingriffsbezogene Arzneimittel (Narkotika, Prophylaxe, perioperative

Antibiotikagabe, Prothrombinkomplexkonzentrate)

Kontrazeptiva

Vitamine (außer Vitamin D3, Vitamin B1 und Vitamin B12)

Elektrolyte (Kaliumchlorid, Calcium(Carbonat), Natriumchlorid / -hydrogencarbonat,

Alendronsäure (Bisphosphonat), Magnesium, Iodid), 39 (33)

Minerale (Selen, Zink)

Hepamerz (Ornithin aspartat), Deltajonin, Maaloxan (Aluminiumoxid +

Magnesiumhydroxid)

Phytotherapeutika (Baldrian, Anamirta cocculus D3, Teufelskralle, Prostagutt forte,

Wobenzym, Gingium, Mucofalc Flohsamenschalen), 8 (6)

Nahrungsergänzungsmittel (Fresubin Trinknahrung, Eiweißshake, Olimel), 1 (1)

---

**Arzneimittel stationär, n (Patienten)**

---

Bedarfsmedikation, 68 (47)

Pausierende Medikation

Akut ergänzte Analgetika

Eingriffsbezogene Arzneimittel (Narkotika, Prophylaxe, perioperative

Antibiotikagabe, Prothrombinkomplexkonzentrate)

Kontrazeptiva

Vitamine (außer Vitamin D3, Vitamin B1 und Vitamin B12)

Elektrolyte (Kaliumchlorid, Calcium(Carbonat), Natriumchlorid / -hydrogencarbonat,

Alendronsäure (Bisphosphonat), Magnesium, Iodid), 18 (16)

Minerale (Selen, Zink)

Hepamerz (Ornithin aspartat), Deltajonin, Maaloxan (Aluminiumoxid +

Magnesiumhydroxid)

Phytotherapeutika (Baldrian, Anamirta cocculus D3, Teufelskralle, Prostagutt forte,

Wobenzym, Gingium, Mucofalc Flohsamenschalen), 1 (1)

Nahrungsergänzungsmittel (Fresubin Trinknahrung, Eiweißshake, Olimel), 9 (8)

---

Auflistung der ausgeschlossenen Arzneimittel für die Analyse der Arzneimittelanzahl, Interaktionen, inadäquaten Dosierungen und Doppelverordnungen

IV. Auflistung der Diagnosen, Erkrankungen und Therapien in Diagnosekategorien

---

**Diagnosekategorien mit zugehörigen Diagnosen**

---

**Hypertonus**

(benigne) essentielle Hypertonie, arterielle Hypertonie, hypertensive Herzerkrankung, primäre Hypertonie

**Diabetes und assoziierte Erkrankungen**

Diabetes Mellitus Typ 1 und Typ 2, diabetische Nephropathie, diabetische Retinopathie, Cortison induzierter Diabetes Mellitus, non insulin dependent diabetes mellitus Typ 2, diabetisches Fußsyndrom, diabetische Polyneuropathie

**Schilddrüsenassoziierte Erkrankungen**

(euthyreote) Struma nodosa, (latente) Hypothyreose, Hashimoto Thyreoiditis, Autoimmunthyreoiditis, Schilddrüsen-Teilresektion, Thyreoidektomie, Strumektomie der Hypophyse, Radiatio der Hypophyse, Schilddrüsenkarzinom, Hypophysenadenom

**Kardiale Erkrankungen**

Herzrhythmusstörungen, Vorhofflimmern, Synkopen bei bradykardem Vorhofflimmern, paroxysmales Vorhofflimmern, absolute Arrhythmie, Tachyarrhythmia absoluta, AV-Knoten Reentry-Tachykardie Ablation, monomorphe ventrikuläre Tachykardie, Sinusbradykardie, Atrioventrikulärer Block 2. Grades, Atrioventrikulärer Block 3. Grades, Linksschenkelblock, Rechtsschenkelblock, atherosklerotische Herzkrankheit, Koronarsklerose, Koronare Herzerkrankung (KHK), 1-Gefäß koronare Herzerkrankung, 2-Gefäß koronare Herzerkrankung, 3-Gefäß koronare Herzerkrankung, Koronarangiographie, Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie mit Stentimplantation, Aorto-Coronarer-Venen-Bypass bei koronarer Herzerkrankung, ST-Streckenhebungsinfarkt, Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, Myokardinfarkt, Hinterwandinfarkt, hypertensive Herzerkrankung, Linksherzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz, kompensierte Herzinsuffizienz, Myokardinsuffizienz, Trikuspidalinsuffizienz, (bilaterale / dilatative) Kardiomyopathie, Tachymyopathie, Myokardhypertrophie, Linksventrikuläre Hypertrophie, cor pulmonale, kardiale Insuffizienz mit Belastungsdyspnoe, kardiale Dekompensation, Aortenklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose, Aortenklappenersatz, Mitralklappenverkalkung, Mitralklappeninsuffizienz (jeden Grades), Aorten- und Mitralklappenvitium, Herzvitium, DDD-Zweikammern-Herzschrittmacher, Schrittmacherimplantation, Defibrillator, Sinusarrest, Implantierbarer Cardioverter Defibrillator, Kardioversion, Prellung des Herzens, Pericarditis constrictive, kardiale Amyloidose

**Adipositas**

Adipositas (alle Grade), Adipositas per magna

**Osteoporose und Osteopenie**

Osteoporose, Osteopenie

**Depression**

depressive Episode, Depression, Suizidversuch

**Rheumatische Erkrankungen**

Arthrose, juvenile Arthritis, rheumatoide Arthritis, Polyarthrose, Polyarthritits, Gonarthrose, Coxarthrose (jeden Grades), Coxarthritits, Omarthrose, Spondylarthrose, Facettengelenksarthrose, Rhizarthrose, Heberden-Arthrose, Pseudoarthrose, Handgelenksarthrose, Lupus erythematodes, Systemische Sklerodermie, Polymyalgia rheumatica, Gicht

**Störungen des Gefäßsystems**

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (Beckentyp mit Leriche-Syndrom),

arterielle Verschlusskrankheit, Thrombosierung der Aorta, Aortensklerose, Aorteninsuffizienz, chronisch venöse Insuffizienz (mit Stauungsdermatitis), Ulcera cruris venosa, Varizen-Stripping, Venenstriktur, Crossektomie, Venenligatur, Varikosis, Varizen, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Lungenarterienembolie, Thrombophilie, heterozygotes Faktor 5 Leiden-Syndrom, heterozygote Betafibrinogen-Promotor-Mutation, heterozygote Prothrombinmutation, Thrombozytopenie, von-Willebrand-Jürgens-Syndrom Typ 2, Gerinnungsstörung, disseminierte intravasale Gerinnung, Verschluss und Thrombosen einzelner Venen und Arterien, Transitorische Ischämische Attacke, Sinus-sigmoideus-Thrombose, Arteria carotis interna (Abgangs-) Stenose, Arteria subclavia- Abgangsstenose, Carotisstenose, Basilarisstenose, (embolischer) Arteria cerebri media-Infarkt, Apoplex, linkshemisphärische Ischämien, hämorrhagischer Insult, Augeninfarkt, Fundus hypertonicus, cerebrale transitorische Ischämie, Hirnstamminfarkt, Aneurysmen, Angiodysplasien, mesenteriale Arteriosklerose, mikroskopische Polyangiitis, periprozedurale Venenwanddissektion, Anastomoseninsuffizienz, Mikroangiopathie, Makroangiopathie, Hämangiom

### **Lungenerkrankungen**

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Lungenemphysem mit mehrfachen Exazerbationen, COPD / Asthma-Overlap-Syndrom, allergisches Asthma, Asthma bronchiale, respiratorische Insuffizienz, Pneumothorax, Hämato-pneumothorax, Spannungspneumothorax, Pleuraempyem, Pleuraerguss, Pneumonie, nosokomiale Pneumonie, Aspirationspneumonie, Lungenkontusion

### **Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie**

Gemischte Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hyperlipoproteinämie

### **Maligne Erkrankungen und assoziierte Pathologien**

Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom, Schilddrüsenkarzinom, Bronchialkarzinom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Mammakarzinom, duktales Karzinom in situ, Endometriumkarzinom, (metastasiertes) Prostatakarzinom, Adenokarzinom, Rektumkarzinom, Sigmakarzinom, Leberkarzinom, Nierenzellkarzinom, Urothelkarzinom, multiples Myelom mit Knochenmetastasen, Knochenmarksinfiltration durch ein niedrigmalignes B-Zell-Lymphom, chronisch lymphatische Leukämie, Cancer-of-Unknown-Primary, Metastasen, ossäre Metastasen, osteolytische Metastasen, pathologische Frakturen, Tumorbedingte Spinalkanalstenose, cerebrale Metastasen, pulmonale Metastasen, hepatische Metastasen

---

Auflistung der Diagnosen, Erkrankungen und Therapien zugeteilt zu Diagnosekategorien  
KHK = Koronare Herzerkrankung, COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease

## V. STOPP- / START-Analyse

a) Zutreffende Anzahl der STOPP-Kriterien (Prozentual bezogen auf die Gesamtanzahl aller 294 Patienten), Anzahl berücksichtigte Kriterien = 70

STOPP-Kriterien	≥ 1 zutreffend bei Patienten, n (%)	Zutreffende STOPP-Kriterien pro Patient, n						
		0	1	2	3	4	5	
Gesamt	142 (48,3)							
A1	Any drug prescribed without an evidence-based clinical indication.	89 (30,3)	205	48	22	10	5	4
A3	Any drug prescribed beyond the recommended duration, where treatment duration is well defined.	26 (8,8)	268	21	4	1	0	0
B2	Verapamil or diltiazem with NYHA Class III or IV heart failure (may worsen heart failure).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
B3	Beta-blocker in combination with verapamil or diltiazem (risk of heart block).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
B4	Beta blocker with bradycardia (< 50/min), type II heart block or complete heart block (risk of complete heart block, asystole).	4 (1,4)	290	4	0	0	0	0
B5	Amiodarone as first-line antiarrhythmic therapy in supraventricular tachyarrhythmias (higher risk of side-effects than beta-blockers, digoxin, verapamil or diltiazem).	2 (0,7)	292	2	0	0	0	0
B6	Loop diuretic as first-line treatment for hypertension (safer, more effective alternatives available).	4 (1,4)	290	4	0	0	0	0
B7	Loop diuretic for dependent ankle oedema without clinical, biochemical evidence or radiological evidence of heart failure, liver failure, nephrotic syndrome or renal failure [...].	1 (0,3)	293	1	0	0	0	0
B8	Thiazide diuretic with current significant hypokalaemia (i.e. serum K <sup>+</sup> < 3.0 mmol/l), hyponatraemia (i.e. serum Na <sup>+</sup> < 130 mmol/l) hypercalcaemia (i.e. corrected serum calcium > 2.65 mmol/l) or with a history of gout [...].	9 (3,1)	285	9	0	0	0	0
B9	Loop diuretic for treatment of hypertension with concurrent urinary incontinence (may exacerbate incontinence).	1 (0,3)	293	1	0	0	0	0
B10	Centrally-acting antihypertensives (e.g. methyldopa, clonidine, moxonidine, rilmenidine, guanfacine), unless clear intolerance of, or lack of efficacy with, other classes of antihypertensives [...].	1 (0,3)	293	1	0	0	0	0
B11	ACE inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in patients with hyperkalaemia.	2 (0,7)	292	2	0	0	0	0
B12	Aldosterone antagonists (e.g. spironolactone, eplerenone) with concurrent potassium-conserving drugs (e.g. ACEI's, ARB's, amiloride, triamterene) without monitoring of serum potassium [...].	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
B13	Phosphodiesterase type-5 inhibitors (e.g. sildenafil, tadalafil, vardenafil) in severe heart failure characterised by hypotension i.e. systolic BP < 90 mmHg, or concurrent nitrate therapy for angina [...].	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
C1	Long-term aspirin at doses greater than 160mg per day (increased risk of bleeding, no evidence for increased efficacy).	3 (1,0)	291	3	0	0	0	0
C2	Aspirin with a past history of peptic ulcer disease without concomitant PPI (risk of recurrent peptic ulcer).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
C3	Aspirin, clopidogrel, dipyridamole, vitamin K antagonists, direct thrombin inhibitors or factor Xa inhibitors with concurrent significant bleeding risk [...].	1 (0,3)	293	1	0	0	0	0
C4	Aspirin plus clopidogrel as secondary stroke prevention, unless [...] coronary stent(s) inserted in the previous 12	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0

## Anhang

	months or concurrent acute coronary syndrome or has a high grade symptomatic carotid arterial stenosis [...].								
C5	Aspirin in combination with vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors in patients with chronic atrial fibrillation (no added benefit from aspirin).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0	0
C6	Antiplatelet agents with vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors in patients with stable coronary, cerebrovascular or peripheral arterial disease (No added benefit from dual therapy).	5 (1,7)	289	5	0	0	0	0	0
C7	Ticlopidine in any circumstances (clopidogrel and prasugrel have similar efficacy, stronger evidence and fewer side-effects).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0	0
C8	Vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors for first deep venous thrombosis without continuing provoking risk factors [...] for > 6 months [...].	2 (0,7)	292	2	0	0	0	0	0
C9	Vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors for first pulmonary embolus without continuing provoking risk factors [...] for > 12 months [...].	2 (0,7)	292	2	0	0	0	0	0
C10	NSAID and vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors in combination (risk of major gastrointestinal bleeding).	1 (0,3)	293	1	0	0	0	0	0
C11	NSAID with concurrent antiplatelet agent(s) without PPI prophylaxis (increased risk of peptic ulcer disease).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0	0
D1	TriCyclic Antidepressants (TCAs) with dementia, narrow angle glaucoma, cardiac conduction abnormalities, prostatism, or prior history of urinary retention (risk of worsening these conditions).	1 (0,3)	293	1	0	0	0	0	0
D3	Neuroleptics with moderate-marked antimuscarinic/anticholinergic effects [...]with a history of prostatism or previous urinary retention (high risk of urinary retention).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0	0
D4	Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRI's) with current or recent significant hyponatraemia i.e. serum Na+ < 130 mmol/l (risk of exacerbating or precipitating hyponatraemia).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0	0
D5	Benzodiazepines for ≥ 4 weeks (no indication for longer treatment; risk of prolonged sedation, confusion, impaired balance, falls, road traffic accidents [...]).	2 (0,7)	292	2	0	0	0	0	0
D6	Antipsychotics (i.e. other than quetiapine or clozapine) in those with parkinsonism or Lewy Body Disease (risk of severe extra-pyramidal symptoms).	2 (0,7)	292	2	0	0	0	0	0
D7	Anticholinergics/antimuscarinics to treat extra-pyramidal side-effects of neuroleptic medications (risk of anticholinergic toxicity).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0	0
D8	Anticholinergics/antimuscarinics in patients with delirium or dementia (risk of exacerbation of cognitive impairment).	1 (0,3)	293	1	0	0	0	0	0
D11	Acetylcholinesterase inhibitors with a known history of persistent bradycardia (< 60 beats/min.), heart block or recurrent unexplained syncope or concurrent treatment with drugs that reduce heart rate [...].	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0	0
D12	Phenothiazines as first-line treatment, since safer and more efficacious alternatives exist (phenothiazines are sedative, have significant anti-muscarinic toxicity in older people [...]).	1 (0,3)	293	1	0	0	0	0	0
D13	Levodopa or dopamine agonists for benign essential tremor (no evidence of efficacy).	1 (0,3)	293	1	0	0	0	0	0
D14	First-generation antihistamines (safer, less toxic antihistamines now widely available).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0	0
E1	Digoxin at a long-term dose greater than 125µg/day if eGFR < 30 ml/min/1.73m2 (risk of digoxin toxicity if plasma levels not measured).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0	0
E2	Direct thrombin inhibitors (e.g. dabigatran) if eGFR < 30 ml/min/1.73m2 (risk of bleeding).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0	0
E3	Factor Xa inhibitors (e.g. rivaroxaban, apixaban) if eGFR < 15 ml/min/1.73m2 (risk of bleeding).	2 (0,7)	292	2	0	0	0	0	0
E4	NSAID's if eGFR < 50 ml/min/1.73m2 (risk of deterioration in renal function).	5 (1,7)	289	5	0	0	0	0	0
E5	Colchicine if eGFR < 10 ml/min/1.73m2 (risk of colchicine toxicity).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0	0
E6	Metformin if eGFR < 30 ml/min/1.73m2 (risk of lactic acidosis).	1 (0,3)	292	1	0	0	0	0	0

## Anhang

F1	Prochlorperazine or metoclopramide with Parkinsonism (risk of exacerbating Parkinsonian symptoms).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
F2	PPI for uncomplicated peptic ulcer disease or erosive peptic oesophagitis at full therapeutic dosage for > 8 weeks (dose reduction or earlier discontinuation indicated).	2 (0,7)	292	2	0	0	0	0
F4	Oral elemental iron doses greater than 200 mg daily (e.g. ferrous fumarate > 600 mg/day, ferrous sulphate > 600 mg/day, ferrous gluconate > 1800 mg/day; no evidence of enhanced iron absorption above these doses).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
G1	Theophylline as monotherapy for COPD (safer, more effective alternative; risk of adverse effects due to narrow therapeutic index).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
G2	Systemic corticosteroids instead of inhaled corticosteroids for maintenance therapy in moderate-severe COPD (unnecessary exposure to long-term side-effects of systemic corticosteroids [...]).	1 (0,3)	293	1	0	0	0	0
G3	Anti-muscarinic bronchodilators (e.g. ipratropium, tiotropium) with a history of narrow angle glaucoma (may exacerbate glaucoma) or bladder outflow obstruction (may cause urinary retention).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
G4	Benzodiazepines with acute or chronic respiratory failure i.e. $pO_2 < 8.0 \text{ kPa} \pm pCO_2 > 6.5 \text{ kPa}$ (risk of exacerbation of respiratory failure).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
H1	Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) other than COX-2 selective agents with history of peptic ulcer disease or gastrointestinal bleeding, unless with concurrent PPI or H2 antagonist (risk of peptic ulcer relapse).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
H2	NSAID with severe hypertension (risk of exacerbation of hypertension) or severe heart failure (risk of exacerbation of heart failure).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
H4	Long-term corticosteroids (>3 months) as monotherapy for rheumatoid arthritis (risk of systemic corticosteroid side-effects).	1 (0,3)	293	1	0	0	0	0
H5	Corticosteroids (other than periodic intra-articular injections for mono-articular pain) for osteoarthritis (risk of systemic corticosteroid side-effects).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
H6	Long-term NSAID or colchicine (>3 months) for chronic treatment of gout where there is no contraindication to a xanthine-oxidase inhibitor [...] (xanthine-oxidase inhibitors are first choice prophylactic drugs in gout).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
H7	COX-2 selective NSAIDs with concurrent cardiovascular disease (increased risk of myocardial infarction and stroke).	2 (0,7)	292	2	0	0	0	0
H8	NSAID with concurrent corticosteroids without PPI prophylaxis (increased risk of peptic ulcer disease).	2 (0,7)	292	2	0	0	0	0
H9	Oral bisphosphonates in patients with a current or recent history of upper gastrointestinal disease [...] (risk of relapse/exacerbation of oesophagitis, oesophageal ulcer, oesophageal stricture).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
I1	Antimuscarinic drugs with dementia, or chronic cognitive impairment (risk of increased confusion, agitation) or narrow-angle glaucoma (risk of acute exacerbation of glaucoma), or chronic prostatism (risk of urinary retention).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
I2	Selective alpha-1 selective alpha blockers in those with symptomatic orthostatic hypotension or micturition syncope (risk of precipitating recurrent syncope).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
J1	Sulphonylureas with a long duration of action (e.g. glibenclamide, chlorpropamide, glimepiride) with type 2 diabetes mellitus (risk of prolonged hypoglycaemia).	3 (1,0)	291	3	0	0	0	0
J2	Thiazolidenediones (e.g. rosiglitazone, pioglitazone) in patients with heart failure (risk of exacerbation of heart failure).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
J4	Oestrogens with a history of breast cancer or venous thromboembolism (increased risk of recurrence).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
J5	Oral oestrogens without progestogen in patients with intact uterus (risk of endometrial cancer).	2 (0,7)	292	2	0	0	0	0
J6	Androgens (male sex hormones) in the absence of primary or secondary hypogonadism (risk of androgen toxicity; no proven benefit outside of the hypogonadism indication).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
K1	Benzodiazepines (sedative, may cause reduced sensorium, impair balance).	2 (0,7)	292	2	0	0	0	0
K2	Neuroleptic drugs (may cause gait dyspraxia, Parkinsonism).	12 (4,1)	282	12	0	0	0	0

## Anhang

K4	Hypnotic Z-drugs e.g. zopiclone, zolpidem, zaleplon (may cause protracted daytime sedation, ataxia).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
L2	Use of regular (as distinct from PRN) opioids without concomitant laxative (risk of severe constipation).	33 (11,2)	261	33	0	0	0	0
L3	Long-acting opioids without short-acting opioids for break-through pain (risk of persistence of severe pain).	2 (0,7)	292	2	0	0	0	0
M	Concomitant use of two or more drugs with antimuscarinic/anticholinergic properties [...] (risk of increased antimuscarinic/anticholinergic toxicity).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0

### b) Zutreffende Anzahl der START-Kriterien (Prozentual bezogen auf die Gesamtanzahl aller 294 Patienten), Anzahl berücksichtigte Kriterien = 25

START-Kriterien	≥ 1 zutreffend bei Patienten, n (%)	Zutreffende START-Kriterien pro Patient, n						
		0	1	2	3	4	5	
<b>Gesamt</b>	<b>130 (44,2)</b>							
A1	Vitamin K antagonists or direct thrombin inhibitors or factor Xa inhibitors in the presence of chronic atrial fibrillation.	9 (3,0)	285	9	0	0	0	0
A2	Aspirin (75 mg – 160 mg once daily) in the presence of chronic atrial fibrillation, where Vitamin K antagonists or direct thrombin inhibitors or factor Xa inhibitors are contraindicated.	5 (1,7)	258	5	0	0	0	0
A3	Antiplatelet therapy (aspirin or clopidogrel or prasugrel or ticagrelor) with a documented history of coronary, cerebral or peripheral vascular disease.	26 (8,8)	268	26	0	0	0	0
A4	Antihypertensive therapy where systolic blood pressure consistently > 160 mmHg and/or diastolic blood pressure consistently >90 mmHg; if systolic blood pressure > 140 mmHg [...] diastolic blood pressure > 90 mmHg, if diabetic.	2 (0,7)	292	2	0	0	0	0
A5	Statin therapy with a documented history of coronary, cerebral or peripheral vascular disease, unless the patient's status is end-of-life or age is > 85 years.	34 (11,6)	260	34	0	0	0	0
A6	Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitor with systolic heart failure and/or documented coronary artery disease.	34 (11,6)	260	34	0	0	0	0
A7	Beta-blocker with ischaemic heart disease.	8 (2,7)	286	8	0	0	0	0
A8	Appropriate beta-blocker (bisoprolol, nebivolol, metoprolol or carvedilol) with stable systolic heart failure.	4 (1,4)	290	4	0	0	0	0
B1	Regular inhaled β2 agonist or antimuscarinic bronchodilator (e.g. ipratropium, tiotropium) for mild to moderate asthma or COPD.	6 (2,0)	288	6	0	0	0	0
C2	Non-TCA antidepressant drug in the presence of persistent major depressive symptoms.	9 (3,0)	285	9	0	0	0	0
C3	Acetylcholinesterase inhibitor (e.g. donepezil, rivastigmine, galantamine) for mild-moderate Alzheimer's dementia or Lewy Body dementia (rivastigmine).	1 (0,3)	293	1	0	0	0	0
C4	Topical prostaglandin, prostamide or beta-blocker for primary open-angle glaucoma.	1 (0,3)	293	1	0	0	0	0
C6	Dopamine agonist (ropinirole or pramipexole or rotigotine) for Restless Legs Syndrome, once iron deficiency and severe renal failure have been excluded.	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
D1	Proton Pump Inhibitor with severe gastro-oesophageal reflux disease or peptic stricture requiring dilatation.	2 (0,7)	292	2	0	0	0	0
D2	Fibre supplements (e.g. bran, ispaghula, methylcellulose, sterculia) for diverticulosis with a history of constipation.	1 (0,3)	293	1	0	0	0	0

## Anhang

E1	Disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) with active, disabling rheumatoid disease.	6 (2,0)	288	6	0	0	0	0
E2	Bisphosphonates and vitamin D and calcium in patients taking long-term systemic corticosteroid therapy.	8 (2,7)	286	8	0	0	0	0
E3	Vitamin D and calcium supplement in patients with known osteoporosis and/or previous fragility fracture(s) and/or (Bone Mineral Density T-scores more than -2.5 in multiple sites).	24 (8,2)	270	24	0	0	0	0
E4	Bone anti-resorptive or anabolic therapy [...] in patients with documented osteoporosis, where no pharmacological or clinical status contraindication exists [...] and/or previous history of fragility fracture(s).	26 (8,8)	268	26	0	0	0	0
E5	Vitamin D supplement in older people who are housebound or experiencing falls or with osteopenia (Bone Mineral Density T-score is > -1.0 but < -2.5 in multiple sites).	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
E6	Xanthine-oxidase inhibitors (e.g. allopurinol, febuxostat) with a history of recurrent episodes of gout.	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
E7	Folic acid supplement in patients taking methotexate.	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
F1	ACE inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker (if intolerant of ACE inhibitor) in diabetes with evidence of renal disease [...] with or without serum biochemical renal impairment.	3 (1,0)	291	3	0	0	0	0
G3	Topical vaginal oestrogen or vaginal oestrogen pessary for symptomatic atrophic vaginitis.	0 (0,0)	294	0	0	0	0	0
H2	Laxatives in patients receiving opioids regularly.	33 (11,2)	261	33	0	0	0	0

---

## 8 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name: Lisa Sophie Maurer  
Geburtsdatum: 18.08.1996  
Geburtsort: Stuttgart  
Familienstand: ledig  
Vater: Dr. med. Günter Maurer, Arzt  
Mutter: Astrid Maurer, Physiotherapeutin

### SCHULISCHER WERDEGANG

2002 – 2006 Filderschule, Grundschule, Stuttgart  
2006 – 2014 Wilhelms-Gymnasium, Stuttgart  
03.06.2014 Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2015/2016 Beginn des Studiums für Humanmedizin  
an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-  
Karls-Universität Heidelberg  
09/2017 Physikum, Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)  
2017-2022 Klinisches Hauptstudium an der Medizinischen Fakultät  
Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
04/2021 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)  
05/2021-05/2022 Praktisches Jahr  
06/2022 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

## 9 DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Herrn Prof. Obertacke für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, seine Betreuung und die stete Unterstützung im Prozess.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Haefeli für seine beratende Funktion, seine zahlreichen wertvollen Ratschläge und die Durchsicht meiner Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Prof. Weiß für die Hilfe bei der statistischen Analyse.

Weiterhin danke ich meinen Freunden und meiner Familie, die mich stets unterstützt und motiviert haben, diese Arbeit zu vollenden.