

Aus dem Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie
und der Klinik für Neurologie (Knappschaftskrankenhaus Püttlingen, akademisches
Lehrkrankenhaus der Universität des Saarlandes)

(Universitätsprofessor Dr. med. Veit Flockerzi und Chefarzt Dr. med. Dipl. Math.
Helmut Jäger)

Medizinische Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg

**Verordnungshäufigkeit potentiell inadäquater Medikamente bei
älteren Menschen in einer neurologischen Akutklinik –
Möglichkeiten der Verbesserung der Arzneimittelsicherheit in der
Pharmakotherapie**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

2012

vorgelegt von: Bastian Krauß
geboren am 23.06.1984 in Saarbrücken

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Michael D. Menger

1. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. Veit Flockerzi

2. Berichterstatter:

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorgelegte Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche erkenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und der Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützung erhalten. Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Diese Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt und ist auch noch nicht veröffentlicht.

Homburg, den 1.9.2012

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	7
2	Summary	9
3	Einleitung	11
3.1	Demographische Entwicklung in Deutschland	11
3.2	Polymorbidität und Polymedikation im Alter	12
3.3	Veränderte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik im Alter	13
3.4	Potentiell inadäquate Medikamente für ältere Menschen (=PIM)	16
3.5	Die amerikanische Beers-Liste und PIM-Listen anderer Länder	17
3.6	Erste Anwendungen der PRISCUS-Liste	19
3.7	Ziel der Studie	20
4	Untersuchungsgut und Methodik	21
4.1	Die PRISCUS-Liste	21
4.2	Die Delphi-Methode	24
4.3	Die PRISCUS-Liste im Vergleich mit PIM-Listen anderer Länder	24
4.4	Wirkstoffe der PRISCUS-Liste	25
4.4.1	Analgetika und Antiphlogistika	26
4.4.2	Antiarrhythmika	26
4.4.3	Antibiotika	26
4.4.4	Anticholinergika	26
4.4.5	Urologische Spasmolytika	26
4.4.6	Antikoagulantien	26
4.4.7	Antidepressiva	26
4.4.8	Antiemetika	27
4.4.9	Antihypertensiva	27
4.4.10	Neuroleptika	27
4.4.11	Ergotamin und Derivate	27
4.4.12	Laxantien	28
4.4.13	Muskelrelaxantien	28
4.4.14	Sedativa und Hypnotika	28
4.4.15	Antidementiva und Vasodilatoren	28
4.4.16	Antiepileptika	28
4.5	Elektronisches Patientenverwaltungsprogramm HOWOS	29
4.5.1	Elektronisches Medikamentenerfassungsprogramm	33
4.6	Studienpopulation	36
4.7	Statistische Auswertung	36
5	Ergebnisse	37
5.1	Geschlechts- und Altersverteilung	37
5.2	Anzahl der verordneten Medikamente	38
5.3	Anzahl der Diagnosen	42
5.4	Anzahl der Verordnungen aus der PRISCUS-Liste	43
5.5	Anzahl der einzelnen Verordnungen aus der PRISCUS-Liste	44
5.5.1	Analgetika und Antiphlogistika	45
5.5.2	Antiarrhythmika	46
5.5.3	Antibiotika	47
5.5.4	Anticholinergika	47
5.5.5	Spasmolytika	48
5.5.6	Antikoagulantien	49
5.5.7	Antidepressiva	49
5.5.8	Antiemetika	50

5.5.9	Antihypertensiva	50
5.5.10	Neuroleptika	52
5.5.11	Ergotamin und Derivate	53
5.5.12	Laxantien	53
5.5.13	Muskelrelaxantien	53
5.5.14	Sedativa und Hypnotika	54
5.5.15	Antidementiva und Vasodilatoren	58
5.5.16	Antiepileptika	59
5.6	Geschlechtsspezifische Unterschiede von Verordnungen aus der PRISCUS-Liste.....	60
5.7	Altersabhängige Verordnungshäufigkeit von Medikamenten der PRISCUS-Liste.....	63
5.8	Anwendungshäufigkeit von besser verträglichen Alternativmedikamenten.....	64
5.8.1	Demenz.....	65
5.8.2	Depression	66
5.8.3	M. Parkinson	66
5.8.4	Psychose	67
5.9	Einschränkungen der Alternativpräparate bei bestimmten Krankheitsbildern	68
6	Diskussion	70
6.1	Bedeutung der PRISCUS-Liste	70
6.2	Kritische Beurteilung der Ersetzbarkeit von PRISCUS-Medikamenten.....	77
6.3	Möglichkeiten zur Einbindung der PRISCUS-Liste in den klinischen Alltag.....	80
6.4	Kritische Beurteilung der PRISCUS-Liste.....	85
6.5	Risiken der Anwendung von Antidepressiva beim alten Patienten	89
6.6	Methoden-Kritik.....	92
7	Literaturverzeichnis.....	94
8	Abkürzungsverzeichnis	105
9	Lebenslauf	106

1 Zusammenfassung

Die demographische Entwicklung in Deutschland sowie in anderen Industrieländern beschreibt seit dem Zweiten Weltkrieg eine Verschiebung der Alterspyramide zum höheren Lebensalter. In den folgenden Jahrzehnten ist zudem ein rasanter Anstieg an älteren und alten Menschen in der Bevölkerung zu erwarten [www.destatis.de/...psml]. Neben sozialpolitischen Problemen, insbesondere im Hinblick auf die Rentensicherung der nachfolgenden Generationen bei zunehmendem Missverhältnis zwischen Rentennehmern und rentenbeitragspflichtigen Arbeitnehmern, treten hierdurch auch neue Gesichtspunkte im medizinischen Alltag in den Vordergrund. So ist mit zunehmendem Patientenalter häufig eine Polymorbidität verknüpft [AKKER et al. 1996].

Auf Grund der ständigen Weiterentwicklung und Differenzierung der Pharmakotherapie bedingt diese Polymorbidität meist eine Polymedikation im Alter. So wurden 2009 in Deutschland 66% aller Arzneimittel an über 60 Jährige verschrieben, obwohl diese Gruppe nur etwa ein Viertel der Gesamtbevölkerung ausmacht [COCA et al 2009]. Bei zahlreichen Medikamenten besteht auf Grund der veränderten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei älteren Menschen ein erhöhtes Nebenwirkungspotential. Dies führt bei Anwendung dieser Medikamente zu einer erhöhten Hospitalisierungsrate mit entsprechender finanzieller Belastung des Gesundheitssystems in der Folge [THÜRMAN et al. 2007, ONDER et al. 2002].

Zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit im Alter wurde nach dem Beispiel anderer Länder 2010 schließlich auch in Deutschland eine Liste von 83 Medikamenten, die sogenannte PRISCUS-Liste, erstellt. Die aufgelisteten Wirkstoffe sollen auf Grund eines erhöhten Nebenwirkungspotentials bei älteren Menschen ab einem Alter von 65 Jahren nicht mehr verordnet werden [HOLT et al. 2010].

In dieser Studie sollte untersucht werden, wie häufig es in einer neurologischen Akutklinik zu einem Verstoß gegen die PRISCUS-Liste kommt. Auch folgte eine Analyse der Wirkstoffe, welche am häufigsten verordnet wurden in Hinblick auf eine mögliche Vermeidbarkeit oder Ersetzbarkeit. Als Studienpopulation dienten alle Patienten ab 65 Jahren, die sich im Zeitraum von 2007 bis 2010 in der neurologischen Klinik des Knappschaftskrankenhauses Püttlingen in stationärer Behandlung befanden. Die elektronisch geführte Entlassungsmedikation dieser Patienten wurde dann auf Verstöße gegen die PRISCUS-Liste untersucht.

Bei 5228 Patienten wurden im Zeitraum von 2007 bis 2010 insgesamt 37076 Medikamente verordnet. Hierbei traten 1799 Verstöße gegen die PRISCUS-Liste auf. Die häufigsten Verstöße kamen aus der Gruppe der *Sedativa* und *Hypnotika* (n=721), der *Antiarrhythmika* (n=315) und *Antidepressiva* (n=252). Seltener wurden *Antidementiva* (n=16), *Analgetika* (n=32) oder *Anticholinergika* (n=16) verordnet. Weitere Verstöße gegen die PRISCUS-Liste zeigten sich in der Gruppe der *Muskelrelaxantien* (n=144) und *Neuroleptika* (n=63) als typische neurologische Therapeutika.

In mehreren Fällen konnte die Behandlung auf besser verträgliche Medikamente abgeändert werden. Oft wurden bereits besser verträgliche Präparate bevorzugt. Bei Verstößen gegen die PRISCUS-Liste in der Gruppe der *Muskelrelaxantien* und der *Neuroleptika* bestehen, abhängig von der klinischen Beschwerdesymptomatik und den Diagnosen, jedoch meist keine sinnvollen und effektiven Behandlungsalternativen.

Auf Grund der Ergebnisse unserer Untersuchung haben wir uns nun die Implementierung der PRISCUS-Liste mittels eines Hinweises für das Computergestützte Medikamenten-Verordnungssystemen zum Ziel gemacht. Es soll so eine Verbesserung der Arzneimittelsicherheit in der Pharmakotherapie beim alten Menschen erreicht werden. Inwieweit sich hierdurch medikamentenbedingte Komplikationen und Hospitalisierungen tatsächlich vermeiden lassen, muss in nachfolgenden Studien überprüft werden.

2 Summary

The demographic development in Germany and other industrialized countries since the Second World War has caused a shift of the age pyramid up to higher ages. Furthermore in the future a fast increase in the elderly has to be expected [www.destatis.de/...psml]. Besides sociopolitical problems, especially to ensure old age pension for following generations despite increasing discrepancy of retired persons and working population, also in medical daily routine new problems appear and have to be considered.

Increased age of patients usually is related to polymorbidity [AKKER et al. 1996]. Based of rapid development of pharmacotherapy this polymorbidity generally leads to polymedication. For example in 2009 in Germany 66% of medications were prescribed for people that were over 60 years old even though this group represents only 25% of the whole population [COCA et al 2009]. Modified pharmacokinetics and –dynamics of the elderly leads to numerous medications, which induce an elevated risk of adverse drug events. This effect leads to increasing hospitalisation rates and results higher costs for the health care system [THÜRMANN et al. 2007, ONDER et al. 2002].

To improve pharmaceutical drug safety in pharmacotherapy of the elderly, following the example of other countries, Germany finally generated the PRISCUS-list in 2010. It contains 83 medications that should be avoided for patients of age 65 and older because they are related to advanced risk of adverse drug events in the treatment of the elderly [HOLT et al. 2010]. In our study we wanted to investigate how often discharge medications in a neurological clinic of acute medical care violate the PRISCUS list. We also analysed wether the prescription of these medications could have been avoided or different age-compatible drugs could have been given.

The study population included all patients of age 65 and older that were under hospital treatment in the Knappschafts Krankenhaus Püttlingen between 2007 and 2010. By using the data processing supported documentation (HoWos/GimTec GmbH) discharge medications of all patients were recorded. Later these data were analysed with respect to violations of the PRISCUS-list.

In 5228 patients 37076 discharge medications were recorded. In 1799 cases PRISCUS-list was violated. Most of these medications belonged to the class of *sedatives* (n=721), *antiarrhythmics* (n=315) and *antidepressants* (n=252). Less

frequently prescribed were *anti-dementia drugs* (n=16), *analgetics* (n=32) and *anticholinergic drugs* (n=16). We found further violations of the PRISCUS-list by neurologically relevant medications in the class of *muscle relaxants* (n=144) and *neuroleptic drugs* (n=63).

In several cases it would have been possible to exchange these medications with alternative drugs with lower risk of adverse drug events. In many cases alternative drugs already were prescribed. In the class of *muscle relaxants* and *neuroleptic drugs*, depending on clinical symptoms, we did not see any effective alternative for therapy.

The results of our study lead us to the implementation of the PRISCUS-list by computer-assisted drug monitoring. This can serve to increase drug safety in the treatment of the elderly in clinical practice. The success of this method has to be investigated in further studies.

3 Einleitung

3.1 Demographische Entwicklung in Deutschland

Nach den Veröffentlichungen des statistischen Bundesamtes waren im Jahre 2009 20% der in Deutschland lebenden Bevölkerung 65 oder mehr Jahre alt [www.destatis.de/.../psml]. Auf Grund der gestiegenen Lebenserwartung und der geringen Geburtenziffer ist in den nächsten Jahrzehnten ein starker Anstieg des prozentualen Anteils von alten Menschen an der Gesamtbevölkerung zu erwarten. So soll z.B. bis 2060 der Anteil der über 65 Jährigen von heute 20% auf etwa 34% ansteigen. Hiermit verbunden gewinnen unter anderem sozialpolitische Probleme - insbesondere durch ein zunehmendes numerisches Ungleichgewicht zwischen Rentenempfängern und rentenversicherungspflichtigen Arbeitnehmern - an Bedeutung [www.ap-amts.de]. Immer weniger Arbeitnehmer müssen mit ihren Lohnabgaben die Rentenversorgung und Aufwendungen für Pflege sowie medizinische Versorgung der restlichen Bevölkerung sicherstellen.

Laut Berechnungen des statistischen Bundesamtes wird ein Rückgang der Menschen im erwerbsfähigen Alter von heute 50 Mio. auf 36 Mio. im Jahre 2060 erwartet [www.destatis.de/.../pdf]. Für den Altenquotient "65", d.h. die Anzahl an Personen in der Bevölkerung ab 65 Jahren pro 100 Personen im Alter zwischen 20 und 64 Jahren, wird ein Anstieg von 32,6 im Jahre 2006 auf über 60 im Jahre 2060 prognostiziert [www.ap-amts.de]. Dies entspricht in etwa einer Verdopplung. Der Altenquotient "80" soll im gleichen Zeitraum von 7,57 auf etwa 28 ansteigen, was sogar einem Faktor von fast vier entspricht. Der Altenquotient "85" soll sogar noch stärker ansteigen, etwa um den Faktor 5 von 3,22 auf fast 16 [www.ap-amts.de]. Im europäischen Vergleich zählt Deutschland beim Altenquotient "65" im Jahr 2060 zu den Spitzenreitern bei einem europäischen Mittel von 52. Nur Italien mit etwa 66 und Spanien mit fast 70 liegen zu diesem Zeitpunkt noch höher. In den USA wird ein Anstieg von derzeit 20,5 auf 37,7 erwartet. In Afrika, einem Entwicklungsland, liegt der Quotient bei insgesamt deutlich jüngerer Bevölkerung bei 7,7 und soll bis 2060 lediglich auf 12,6 ansteigen.

Mit der zunehmenden Alterung der Gesellschaft rücken neue medizinische Problematiken in den Vordergrund. Das Altern ist ein Prozess von fortschreitenden Veränderungen der Körperfunktionen, der individuell unterschiedlich abläuft. Eine allumfassende Definition von Altern ist daher nicht möglich [MANGONI et al. 2003].

In unserer Arbeit wird als untere Altersgrenze für den älteren Menschen 65 Jahre gewählt, da diese von den Autoren der im Folgenden berücksichtigten PRISCUS-Liste auf Basis ihrer Recherchen festgelegt wurde [HOLT et al. 2010].

3.2 Polymorbidität und Polymedikation im Alter

Eine mit dem Alter zunehmend auftretende Polymorbidität [AKKER et al. 1996] führt im Rahmen des raschen Fortschritts der Medizin im Bereich der Pharmakotherapie meist zu einer Polymedikation. So werden beispielsweise bei der medikamentösen Einstellung einer arteriellen Hypertonie, welche als Wohlstandserkrankung im Rahmen des metabolischen Syndroms in Industrieländern wie Deutschland weite Verbreitung findet, Mehrfachkombinationen mit bis zu fünf Präparaten verwendet. Durch altersbedingte Veränderungen der physiologischen Organfunktionen und -strukturen kommt es bei der Anwendung einiger Präparate zu gehäuftem Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen bei alten Menschen [MANGONI et al. 2003]. Zahlreiche Medikamente werden auf Grund ihres Wirkungsprofils häufig bei alten Menschen eingesetzt. In der Phase der Medikamentenzulassung werden diese jedoch meist nur an einem jüngeren Patientenkiel getestet. Daher fällt ein erhöhtes Nebenwirkungspotential bei älteren Menschen erst bei breiter Anwendung solcher Medikamente auf.

Es bleibt darauf hinzuweisen, dass 66% der verordneten Medikamente bei über 60-jährigen Patienten gegeben werden, obwohl diese Gruppe nur etwa ein viertel der Gesamtpopulation ausmacht [COCA et al. 2009].

Eine Untersuchung aus Schweden zeigt die deutliche Zunahme an Verordnungen im Laufe der letzten Jahre. Während 1972 in der Gruppe der 70-Jährigen 60% der Männer und 76% der Frauen Medikamente erhielten, waren es im Jahr 2000 bereits 79 bzw. 88%. In der Gruppe der 80-Jährigen erhielten 1980 noch 21% der Männer und 11% der Frauen keine Medikamente, während 1995 lediglich 7% insgesamt ohne Medikation waren. Zudem zeigte sich im Verlauf der Jahre eine Zunahme der mittleren Zahl an Medikamentenverordnungen pro Patient. So stieg diese bei 80-jährigen Männern von 3,3 und bei Frauen von 4,0 im Jahre 1980 auf 4,0 bzw. 4,7 Medikamente pro Patient im Jahre 1995. Vornehmlich fanden sich hier Verordnungen aus der Gruppe der *Analgetika* sowie Medikamente zur Behandlung kardiovaskulärer und zentralnervöser Erkrankungen [LERNFELT et al 2003]. Insbesondere mit zunehmendem Alter führen unerwünschte

Medikamentennebenwirkungen gehäuft zu Hospitalisierungen [ONDER et al. 2002] mit entsprechender finanzieller Belastung des Gesundheitssystems.

In der Literatur werden zwischen drei [ONDER et al 2002] und 30% [HANLON et al. 1997] der Hospitalisierungen im Alter auf Medikamentennebenwirkungen zurückgeführt. Häufig auftretende Nebenwirkungen sind insbesondere Depressionen, Verwirrtheitszustände, Stürze, Hüftfrakturen sowie Obstipation [HANLON et al. 1997, BOOTMANN et al. 1997]. In Pflegeheimen treten bei etwa zwei Dritteln der Heimbewohner innerhalb von vier Jahren Medikamentennebenwirkungen auf [COOPER 1996]. In einem von sieben Fällen ist eine Einweisung ins Krankenhaus erforderlich [COOPER 1999]. In den USA wurden im Jahr 2000 über 100000 Todesfälle mit Medikamentennebenwirkungen in Zusammenhang gebracht. Bei der Gesamtheit der Patienten, die ins Krankenhaus aufgenommen werden, sind Medikamentennebenwirkungen die fünfthäufigste Todesursache [HANLON et al 2001]. Die finanzielle Belastung des Gesundheitssystems in den USA durch Medikamentennebenwirkungen wurde auf über 80 Milliarden US-Dollar jährlich geschätzt [PERRY 1999].

3.3 Veränderte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik im Alter

Auf Grund der veränderten Pharmakokinetik und –dynamik im Alter gelten zahlreiche Medikamente als ungeeignet für die Anwendung im Alter [THÜRMAN et al. 2007, ONDER et al. 2002]. Durch Anwendung derartiger Medikamente kommt es insbesondere zum Anstieg von alterstypischen Komplikationen wie Stürzen oder zur Abnahme der kognitiven Leistung [BERDOT et al. 2009]. Im Alter finden sowohl strukturell-anatomische als auch funktionelle Veränderungen der Organe im menschlichen Körper statt. Der zu beobachtende Alterungsprozess ist als Effekt dieser Veränderungen zu erklären.

Altersbedingte physiologische Veränderungen finden sich im Bereich der kardialen Funktion, der Nierenfunktion, des Gastrointestinaltrakts, des neuroendokrinen Systems und der Körperzusammensetzung. Dies hat Auswirkungen auf die Pharmakokinetik mit veränderter Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung von Medikamenten. Ebenso ist eine veränderte Pharmakodynamik zu beobachten [MANGONI et al. 2003]. An der Aorta und den großen Arterien tritt eine Abnahme der Elastizität und Compliance auf [VAIKEVICIUS et al. 1993]. Folgen sind Anstieg des arteriellen Blutdrucks, Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion,

linksventrikuläre Hypertrophie und interstitielle Fibrose [CEHN et al. 1998]. Es kommt zu einer Abnahme der Herzfrequenz bei Ruhe und in Belastung mit der Konsequenz eines reduzierten Herzminutenvolumens und somit zur Abnahme der körperlichen Belastbarkeit [RODEHEFFER et al. 1984].

Im Alter tritt eine Abnahme der Nierenfunktion mit Reduktion der glomerulären Filtrationsrate [LINDEMANN et al. 1985] auf, bedingt durch die Abnahme der Nephrone [McLACHLAN et al. 1978] und der renalen Perfusion. Die Fähigkeit der Urinkonzentration und der Salzurückresorption ist eingeschränkt. Die Clearance für wasserlösliche Medikamente wie z.B. *Digoxin* ist bei verminderter Nierenfunktion erniedrigt, was insbesondere bei Vorliegen einer geringen therapeutischen Breite gehäuft zum Auftreten von Medikamentennebenwirkungen beiträgt [PORTNOI 1979]. Hierbei ist zu beachten, dass auf Grund der abnehmenden Muskelmasse im Alter die Kreatininclearance kein sicherer Indikator für die glomeruläre Filtrationsrate ist [O'RIORDAN et al. 2002]. Erschwerend tritt eine beobachtete Abnahme des Durstgefühls mit ansteigender Osmolalität des Blutes hinzu. Gleichzeitig ist die Gegenregulation durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System abgeschwächt [PHILLIPS et al. 1984].

Im Bereich des Magen-Darm-Trakts findet man Veränderungen bei der Enzymsekretion und bei den neuronal-hormonellen Steuerungsmechanismen [BLECHMANN et al. 1999]. Bestimmte Substanzen wie z.B. Zucker, Calcium, Vitamin B12 und Eisen werden vermindert resorbiert, während die Peristaltik im Wesentlichen unbeeinträchtigt bleibt. Für die Medikamentenresorption kann bei allgemein uneinheitlicher Studienlage keine eindeutige Aussage bezüglich einer Resorptionsstörung getroffen werden [HUSEBYE et al. 1992].

Das Lebervolumen und die Durchblutung der Leber nehmen signifikant ab, während ansonsten keine ausgeprägten Einschränkungen der Enzymfunktionen festgestellt werden konnten [KOFF et al. 1973]. Der verminderte Leberblutfluss führt aber bei Medikamenteneinnahme zu einem reduzierten first-pass Effekt. Dadurch erhöht sich die Blutkonzentration von Medikamenten wie z.B. *Propranolol*, die in der Leber abgebaut werden [CASTLEDEN et al. 1979]. Andererseits gibt es Medikamente, sogenannte Prodrugs, wie z.B. der *ACE-Hemmer Enalapril*, die erst durch den first-pass Effekt aktiviert werden. Dies könnte dann verlangsamt oder reduziert ablaufen [DAVIES et al. 1984].

Im Hinblick auf das neuroendokrine System ist eine Beeinträchtigung der Funktion des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Systems zu beobachten. Hierbei kommt es bei körperlichem und psychischem Stress zu einer vermehrten und unkontrollierten Freisetzung von *Glucocorticoiden*. Folge ist eine Atrophie der Dendriten und das Absterben von Neuronen im Bereich des Hippocampus mit Auftreten von Lern- und Gedächtnisstörungen [SAPOLSKI et al. 1985].

Durch Reduktion des Körperwassers und der Muskelmasse nimmt der relative Körperfettanteil zu. Das Verteilungsvolumen für wasserlösliche Medikamente nimmt ab [FULOP et al. 1985], und es treten so erhöhte Plasmakonzentrationen auf wie z.B. bei *Digoxin* [CUSACK et al. 1979]. Fettlösliche Medikamente wie z.B. *Diazepam* verbleiben wegen des höheren Körperfettanteils länger im Körper und neigen zu Akkumulation [GREENBLATT et al. 1980]. Saure Wirkstoffe wie z.B. *Diazepam* werden vornehmlich an Albumin gebunden, basische Wirkstoffe wie z.B. *Propranolol* an alpha-1-saures Glycoprotein. Eine wesentliche Veränderung der Serumkonzentration dieser beiden Proteine im Alter kann jedoch nicht beobachtet werden [GUNASEKERA et al. 1996, FU et al. 1998].

Altersabhängig wurde in vielen Situationen eine veränderte Pharmakokinetik festgestellt. Bei *Digoxin* beispielsweise erhöht sich die Zeit bis zum Erreichen der maximalen *Digoxin*-Plasmakonzentration von 38 Stunden bei jungen Patienten auf 69 Stunden bei älteren Patienten. Die Zeit bis zum Erreichen einer konstanten Plasmakonzentration steigt von sieben auf zwölf Tage. Weil auch die renale Clearance des Medikaments im Alter reduziert ist, muss hier eine entsprechende Dosisreduktion durchgeführt werden [CUSACK et al. 1979].

Bei Untersuchung zahlreicher Medikamente im Hinblick auf die Pharmakodynamik fanden sich sowohl Präparate mit altersabhängig abgeschwächter, zunehmender, als auch unbeeinträchtigter Wirkung [MANGONI et al. 2003]. So ist im Alter eine erhöhte Sensitivität des zentralen Nervensystems gegenüber sedierenden Medikamenten wie z.B. *Benzodiazepinen* schon bei niedrigeren Plasmakonzentrationen zu beobachten [KRUSE 1990]. Die Empfindlichkeit bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen wie Delir, extrapyramidal-motorische Symptome, Arrhythmien und Hypotension bei Einnahme von *Neuroleptika* ist erhöht [MAIXNER et al. 1999]. Bei fast allen der häufig verordneten Medikamentengruppen treten zahlreiche Nebenwirkungen besonders bei älteren Patienten auf. So werden bei Anwendung blutdrucksenkender Medikamente gehäuft Hypotonien beobachtet, bei Diuretikaeannahme Dehydratation

und Elektrolytverschiebungen. Ebenso finden sich unter Einsatz von *Antikoagulantien* vermehrt Blutungskomplikationen sowie *Hypoglykämien* durch Antidiabetika. *Psychostimulantien* und *Antikonvulsiva* können die intellektuelle Leistungsfähigkeit und die motorische Koordination deutlich herabsetzen [TURNHEIM 2004].

3.4 Potentiell inadäquate Medikamente für ältere Menschen (=PIM)

Als potentiell inadäquat für ältere Menschen werden solche Medikamente bezeichnet, welche bei Anwendung im Alter mit einem erhöhten Nebenwirkungspotential verknüpft sind [Thürmann et al. 2010]. Weiterhin besteht bei solchen Medikamenten meist die Möglichkeit des Austausches durch ein Alternativpräparat mit vergleichbarer Wirkung, aber geringerem Nebenwirkungspotential.

Bereits in den vergangenen Jahren wurde erkannt, dass bestimmte Medikamentengruppen im Alter ein erhöhtes Nebenwirkungspotential bergen [MANGONI et al. 2003]. Derartige Medikamente wurden mit Hilfe von Studien und Expertenbefragungen detektiert und in Listen zusammengefasst. Solche Bemühungen haben zur Aufstellung von PIM-Listen (PIM=Potentiell inadäquate Medikamente) in Ländern wie USA [BEERS 1997, FICK et al. 2003], Kanada [McLEOD et al. 1997], Frankreich [LAROUCHE et al. 2007], Irland [GALLAGHER et al. 2008] und Norwegen [ROGNSTAD et al. 2009] geführt. Hierbei waren die Ersteller darauf bedacht die Listen möglichst entsprechend der Verschreibungshäufigkeit und den Zulassungsgegebenheiten auf dem Medikamentenmarkt des jeweiligen Landes anzupassen. Als bekannteste dieser Listen wäre die sogenannte Beers-Liste zu nennen [BEERS 1991].

Die Identifizierung von ungeeigneten Medikamenten und die Vermeidung der Verordnung dieser stellt eine effektive und kostensparende Methode dar die Medikamentensicherheit im Alter zu optimieren. Die Kriterien zur Identifizierung von potentiell inadäquaten Medikamenten (PIM) müssen sensitiv und spezifisch sein und außerdem zu vergleichbaren Resultaten führen, trotz Anwendung durch verschiedene Untersucher. Zudem sollten hierdurch insbesondere die Medikamente erfasst werden, die nur bei älteren Patienten gehäuft zu Arzneimittelnebenwirkungen

beitragen [HAMILTON et al. 2009], während sie bei jüngeren Personen als weniger bedenklich eingestuft werden. Die Anwendung besser verträglicher Präparate sollte dann zu einer Reduktion von Arzneimittelnebenwirkungen führen.

3.5 Die amerikanische Beers-Liste und PIM-Listen anderer Länder

Die auf den amerikanischen Markt abgestimmte Beers-Liste wurde 1991 von Mark H.Beers, einem Geriater, erstellt und in den darauf folgenden Jahren unter Berücksichtigung neuer Studienergebnisse und neu zugelassener Medikamente immer wieder aktualisiert [BEERS 1991, BEERS 1997, FICK et al. 2003, STEFANACCI et al. 2009].

Für die aktuellste Beers-Liste [FICK et al. 2003] wurde unter Hinzuziehung von zwölf Experten aus den Bereichen Geriatrie, klinischen Pharmakologie und Psychopharmakologie unter der Verwendung der Delphi-Methode in mehreren Runden eine Abstimmung herbeigeführt. Diese nennt 48 Medikamente bzw. Medikamentenklassen, die bei der Anwendung bei älteren Menschen mit einem erhöhten Risiko des Auftretens von Arzneimittelnebenwirkungen verbunden sind. Zudem werden hier die möglichen und insbesondere bei der Anwendung im höheren Alter zu erwartenden Nebenwirkungen der jeweiligen Präparate aufgezählt. Ergänzend wird von den Autoren noch eine Bewertung abgegeben, ob das Risiko für das Auftreten der genannten Nebenwirkungen eher gering oder hoch einzuschätzen ist. Neben dieser Aufzählung von risikohaften Medikamenten beinhaltet die Beers-Liste von 2003 zusätzlich eine Liste mit 20 Erkrankungen, bei deren Auftreten bestimmte Medikamente beim alten Patienten nicht mehr angewendet werden sollten. Auch hier werden die möglichen Nebenwirkungen sowie eine Risikobewertung genannt.

Bei der letzten Aktualisierung der Beers-Liste im Jahre 2009 wurde zusätzlich als sogenannte positive Beers-Liste für die Behandlung der im Alter häufigen Erkrankungen Demenz, M.Parkinson, Psychose und Depression eine Zusammenstellung von 13 Medikamenten herausgegeben. Diese 13 Präparate sollen wegen guter Verträglichkeit im Alter bevorzugt verordnet werden [STEFANACCI et al. 2009].

Eine auf Basis der Beers-Liste von 1997 entworfene vereinfachte Liste zur Bestimmung von PIM (=Potentiell inadäquate Medikamente) ist unter dem Begriff

Zhan-Kriterien [ZHAN et al. 2001] herausgegeben worden. Hierbei werden die ungeeigneten Medikamente in drei Klassen aufgeteilt: Medikamente, die stets vermieden werden sollten, Medikamente, die meistens ungeeignet sind und solche, die eigentlich meist geeignet sind, jedoch häufig von Medikamentenmissbrauch betroffen sind.

Mittlerweile findet die Beers-Liste große Anerkennung und Verbreitung in der Medikamententherapie älterer Menschen. In vielen Einzelstudien konnte eine Abnahme von Medikamentennebenwirkungen, den hiermit verbundenen Hospitalisierungen und damit den medikamentenverursachten Kosten für das Gesundheitssystem durch die Beachtung der Beers-Liste nachgewiesen werden [DOUCET et al. 1996, GOLDEN et al., MORT et al. 2000, SMALLEY et al. 1996, THAPA et al. 1998]. Durch die konsequente Anwendung dieser Liste im ambulanten und stationären Bereich sowie in Pflegeeinrichtungen sollte eine Reduktion der auftretenden Medikamentennebenwirkungen erreicht werden.

Eine Anwendung der Beers-Liste wurde mangels landesspezifischer Listen auch in anderen Ländern, Deutschland mit eingenommen, erprobt. Eine europaweit angelegte Studie zur Untersuchung der Verordnung potentiell inadäquater Medikamente (PIM) bei mindestens 65-jährigen Pflegeheimbewohnern zeigte, dass bei regional und landesspezifisch deutlichen Unterschieden im Mittel 19,8% der 2707 untersuchten Pflegeheim-Patienten (das mittlere Alter der Studienpopulation lag bei 82 Jahren) mindestens ein PIM aus der amerikanischen Beers-Liste (Version 1997 oder 2003) bzw. der kanadischen PIM-Liste einnahmen [FIAVOLA et al. 2005]. Die Spanne reichte von 41,1% in Tschechien bis 5,8% in Dänemark. Dabei traten Verordnungen von PIM insbesondere vermehrt in Osteuropa, bei Polymedikation, bei Polymorbidität, bei gleichzeitigem Vorliegen einer Depression, bei Einnahme von Psychopharmaka und in finanziell schwächeren Bevölkerungsgruppen auf. Auch gab es bei den einzelnen Medikamenten starke Abweichungen der Verordnungshäufigkeit in den verschiedenen Ländern. So wurde beispielsweise *Pentoxifyllin* in Tschechien bei 20% der Patienten verordnet, während dieses Medikament in Norwegen nicht auf dem Markt ist. In der Gruppe der über 85-Jährigen verringerte sich die relative Zahl der Verordnungen von PIMs.

Derartige Studien sind jedoch in ihrer Aussagekraft begrenzt, denn eine direkte Übertragung der PIM-Listen anderer Länder auf Deutschland ist auf Grund anderer Zulassungsgegebenheiten und Verschreibungsgewohnheiten nicht möglich. So gibt

es auf der Beers-Liste Medikamente, die in Deutschland nicht zugelassen sind, so z.B. *Propoxyphen*. Auf der anderen Seite werden in verschiedenen europäischen Ländern Medikamente verordnet, die in den USA nicht auf dem Markt sind, jedoch ein ähnliches Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil haben wie Medikamente auf der Beers-Liste und somit vermutlich auch als PIM einzustufen sind [FIAVOLA et al. 2005].

Im Hinblick auf die zunehmende Bedeutung der Arzneimitteltherapie bei alten Menschen in einer alternden Gesellschaft wurde im Rahmen des Aktionsplans "Arzneimittelsicherheit" die Aufstellung einer solchen, auf den deutschen Arzneimittelmarkt zugeschnittenen PIM-Liste durch das Bundesgesundheitsministerium forciert. Im Rahmen des Verbundprojektes PRISCUS kam es schließlich zur Aufstellung der sog. PRISCUS-Liste durch die Arbeitsgruppe um Frau Prof. Dr.med. Petra A. Thürmann an der Universität in Witten Herdecke [Bundesministerium für Gesundheit...2007]. Die PRISCUS-Liste enthält 83 Medikamente aus verschiedenen Wirkstoffklassen, die auf Grund eines erhöhten Nebenwirkungspotentials im Alter bei Patienten ab 65 Jahren als potentiell inadäquat eingestuft wurden und daher bei Möglichkeit nicht mehr angewendet werden sollten [HOLT et al. 2010].

3.6 Erste Anwendungen der PRISCUS-Liste

An der Universitätsklinik Freiburg ist seit 2008 ein elektronisches Medikamentenerfassungsprogramm (MEONA) im Einsatz. Dieses Verordnungssystem überprüft zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit die medikamentösen Verordnungen auf verschiedene Aspekte wie Allergien, Interaktionen, Dosierungen oder Kontraindikationen. Mit Hilfe dieses Systems konnte nun überprüft werden wie häufig im betrachteten Zeitraum Verstöße gegen die PRISCUS-Liste erfolgt sind [SCHÄFER et al. 2010].

Bis zum Untersuchungszeitpunkt waren 9656 Patienten, die 65 Jahre oder älter waren, behandelt worden. Dabei wurden 186419 medikamentöse Verordnungen vorgenommen. Es wurde festgestellt, dass 8836, also 4,7% der Verordnungen gegen die PRISCUS-Liste verstoßen und 4169 der Patienten, also 43%, Medikamente aus der PRISCUS-Liste erhielten. Insbesondere bei den Präparaten Lormetazepam in der Dosierung >0,5mg mit 1861 Anordnungen, Lorazepam mit 957 Verordnungen und Acetyldigoxin mit 334 Verordnungen wurden hierbei die

häufigsten Verstöße festgestellt. Das elektronische Verordnungssystem wurde danach so angepasst, dass bei Verordnung von Medikamenten, die in der PRISCUS-Liste geführt werden, ein Warnhinweis erscheint. Zusätzlich werden mögliche Alternativpräparate vorgeschlagen [SCHÄFER et al. 2010].

3.7 Ziel der Studie

In der vorliegenden Arbeit soll nun untersucht werden wie häufig in einer neurologischen Akutklinik im Zeitraum zwischen 2007 und 2010 bei Patienten älter als 65 Jahre in der Entlassungsmedikation Medikamente aus der PRISCUS-Liste verordnet wurden. Dabei soll sowohl die Anzahl der Verordnungen insgesamt als auch die Anzahl der Patienten, die mindestens ein Medikament aus der PRISCUS-Liste erhalten haben, festgestellt werden. Hierbei soll durch Unterteilung der Population in verschiedene Altersgruppen beurteilt werden, ob die Häufigkeit der Verstöße gegen die PRISCUS-Liste Altersabhängigkeit zeigt. Zudem sollen die einzelnen Medikamente aus der PRISCUS-Liste nach der Häufigkeit ihrer Verordnung aufgeschlüsselt werden und diejenigen Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen herausgefunden werden, die am häufigsten verordnet wurden. Bezüglich einiger neurologischer Krankheitsbilder soll überprüft werden, wie häufig die in der PRISCUS-Liste bzw. positiven Beers-Liste genannten Alternativmedikamente verordnet wurden.

4 Untersuchungsgut und Methodik

4.1 Die PRISCUS-Liste

Initiiert durch ein Gutachten des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen [www.svr.gesundheit.de/... 2009], als Bestandteil des Aktionsplans Arzneimitteltherapiesicherheit 2008/2009 des Bundesministeriums für Gesundheit, wurde das Verbundprojekt PRISCUS gestartet [www.ap-amts.de Bundesministerium 2007]. In diesem sollte eine für Deutschland relevante Liste von potentiell inadäquaten Medikamenten (=PIM) [BEERS 1997, FICK et al. 2003], die man bei älteren Menschen möglichst nicht anwenden sollte oder deren Dosierung angepasst werden muss, geschaffen werden.

Begonnen wurde mit der Sichtung verschiedener Publikationen von internationalen PIM-Listen aus den USA [BEERS 1997, FICK et al. 2003], Frankreich [Laroche et al. 2007] und Kanada [McLEOD et al. 1997]. Ziel war eine Anpassung dieser Listen an die Verfügbarkeit und die Verordnungshäufigkeit auf dem deutschen Arzneimittelmarkt. Nach ausführlicher Literaturrecherche und unter Berücksichtigung internationaler Listen potentiell inadäquater Medikamente und ihrer Übertragbarkeit auf den deutschen Arzneimittelmarkt wurde eine vorläufige Liste von potentiell inadäquaten Medikamenten zusammengestellt. Diese wurde dann von der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. med. Petra A. Thürmann [HOLT et al. 2010] zur Beurteilung und Konsensbildung in einer zwei Runden umfassenden Delphi-Befragung [JONES et al. 1995] einer ausgewählten Expertengruppe mit Teilnehmern aus verschiedenen medizinischen Fachabteilungen vorgelegt.

Hierbei wurde den Experten eine aus den Voranalysen generierte Liste mit insgesamt 136 Arzneistoffen aus 24 verschiedenen Wirkstoffklassen zur Bewertung gegeben. Zusätzlich wurden zahlreiche zuvor zu diesen Medikamenten gesammelte Informationen als Hilfestellung angeboten. Mit Hilfe von Experten aus acht verschiedenen Fachrichtungen (Geriatric, klinische Pharmakologie, Allgemeinmedizin, Innere Medizin, Schmerztherapie, Psychiatrie, Neurologie und Pharmazie) wurde schließlich in einem zwei Runden umfassenden Delphi-Verfahren die endgültige Liste generiert. Zur Bewertung der potentiell unangemessenen Medikation diente eine 5-Punkte-Likert-Skala [MATELL et al. 1971]. Von insgesamt 50 deutschsprachigen Experten, die angeschrieben wurden, gaben 38 ihr

Einverständnis an der Befragung teilzunehmen. In der ersten Runde gaben schließlich 25, in der zweiten Runde 26 ihre Beurteilung ab, wobei ein Experte nur an der ersten und zwei Experten nur an der zweiten Runde teilnahmen.

Bei der Bewertung nach der 5-Punkte-Likert-Skala bekamen solche Medikamente, die sicher ein erhöhtes Nebenwirkungspotential bei älteren Menschen bergen, die Ziffer eins, solche, die ein vergleichbares Risiko für ältere und jüngere darstellen, die Ziffer fünf. Als neutrale Beurteilung diente der Wert drei. Alle Medikamente, bei denen Mittelwert und 95% Konfidenzintervall kleiner drei war, wurden ohne weitere Abstimmung in die Liste übernommen, waren Mittelwert und 95% Konfidenzintervall größer als drei waren, wurde das Medikament nicht in die Liste aufgenommen.

So wurden in der ersten Runde der Delphi-Befragung von den 136 vorgeschlagenen Medikamenten 61 Medikamente als potentiell inadäquat bewertet, 17 Medikamenten wurde kein erhöhtes Nebenwirkungspotential bei der Anwendung bei älteren Patienten zugeschrieben. Für 58 Medikamente konnte keine eindeutige Entscheidung getroffen werden (d.h. das 95% Konfidenzintervall schloss die Ziffer drei mit ein).

In der zweiten Runde wurden somit diese 58 Medikamente zur erneuten Beurteilung vorgelegt. Hierbei wurde von den Experten angeregt neun dieser Wirkstoffe nach Dosis und Galenik getrennt zu beurteilen. Zusätzlich waren von den Experten zehn weitere Medikamente vorgeschlagen worden. Somit mussten in der zweiten Runde der Delphi-Befragung 77 Medikamente, teils in verschiedenen Dosierungen beurteilt werden. In der zweiten Runde wurden nun nochmals 21 Medikamente als PIM eingestuft. *Prasugrel*, welches von den Experten nicht eindeutig als PIM bewertet worden war, wurde von den Autoren der PRISCUS-Liste auf Grund der Angaben des Herstellers in der Fachinformation zusätzlich in die Liste mit aufgenommen.

Hieraus ergab sich letztendlich eine Anzahl von 83 Medikamenten. Zusätzlich zur Bewertung der Medikamente bezüglich ihres Nebenwirkungspotentials bei der Anwendung beim älteren Patienten wurden Vorschläge und Anmerkungen der Experten zu den einzelnen Präparaten ausgewertet.

Es entstand eine Zusammenstellung von möglichen Alternativpräparaten, Monitoring-Parametern bei fehlender Ersatzmöglichkeit des Präparates sowie risikosteigernde Begleiterkrankungen. Als fester Bestandteil wurden diese dann in die PRISCUS-Liste übernommen [priscus.net/...2011.pdf].

Die endgültige PRISCUS-Liste enthält 83 Medikamente, die als potentiell inadäquate Medikamente (PIM) deklariert wurden. Bei zwei Medikamenten (*Nifedipin*, *Tolterodin*) ist nur die schnell freisetzende Form als PIM bezeichnet, bei neun Medikamenten gelten Dosisbegrenzungen. Als untere Altersgrenze wurde 65 Jahre festgelegt [HOLT et al. 2010]. Die in der PRISCUS-Liste enthaltenen Medikamente wurden entsprechend ihres Wirkpotentials in 16 verschiedene Medikamentengruppen aufgeteilt.

Neben den gelisteten Medikamenten enthält die PRISCUS-Liste noch weiteres Informationsmaterial, insbesondere zur Vereinfachung der praktischen Anwendung. Zu jedem der genannten Wirkstoffe wird angegeben, welche Nebenwirkungen bei dessen Anwendung beim älteren Menschen vermehrt auftreten können. Hierzu sind dann auch die entsprechenden Literaturstellen aufgeführt, aus denen diese Information gewonnen worden war. Zudem werden mögliche Alternativpräparate mit ähnlicher Wirkung aber geringerem Nebenwirkungspotential genannt. Ergänzend werden teilweise weitere, auch nicht-medikamentöse Maßnahmen zur unterstützenden Behandlung aufgelistet. Für den Fall, dass das Medikament trotz des erhöhten Nebenwirkungspotentials nicht abgesetzt bzw. ersetzt werden kann, sind Empfehlungen über bestimmte Monitoring - oder Laborkontrollen angegeben, die dann in jedem Fall durchgeführt werden sollen. Desweiteren werden bestimmte Begleiterkrankungen genannt, bei deren Vorliegen besonders darauf geachtet werden sollte das genannte Präparat zu vermeiden.

Als Beispiel soll nun das in der Liste enthaltene Präparat *Indometacin* genauer erläutert werden. *Indometacin* gehört zur Gruppe der *Analgetika* und *Antiphlogistika* und ist nochmal in die Gruppe der *nicht-steroidalen Antirheumatika* (*NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drug*) eingeordnet. *Indometacin* wird ein höheres Nebenwirkungspotential bezüglich des Auftretens von gastrointestinalen Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, zugesprochen. Als mögliche Alternativpräparate werden *Paracetamol* oder schwach wirksame Opiode wie *Tramadol* oder *Codein* genannt. Desweiteren werden auch andere, schwächere *NSAIDs* wie *Ibuprofen* oder *Metamizol* vorgeschlagen. Auch der Einsatz von Koanalgetika aus der Gruppe der *Antiepileptika* und *Antidepressiva* bei entsprechender Symptomatik wird vorgeschlagen. Desweiteren werden als nicht-medikamentöse Maßnahmen Kühlung, Entlastung, physikalische Therapie sowie psychologisch-psychotherapeutische Behandlung und Erlernen von

Schmerzbewältigungsstrategien und Entspannungsverfahren empfohlen. Bei fehlender Möglichkeit das Präparat abzusetzen oder zu ersetzen werden verschiedene Maßnahmen empfohlen. Hierbei wird die Kombination mit protektiven Medikamenten wie *Protonenpumpeninhibitoren* vorgeschlagen. Zudem werden Laborwertkontrollen empfohlen, um frühzeitig Hinweise auf eine mögliche Hb-wirksame gastrointestinale Blutung sowie Einschränkungen der Nierenfunktion zu erkennen. Bei Vorliegen von Magen- oder Darm-Ulzera, Herz-Kreislaufkrankungen, schweren Leberfunktionsstörungen, schweren Nierenfunktionsstörungen oder Blutungsneigung wird generell von der Verwendung von Indometacin abgeraten [www.priscus.net/].

4.2 Die Delphi-Methode

Die Delphi-Methode wurde 1963 von der amerikanischen RAND-Cooperation entwickelt und dient zur Konsensbildung bei spezifischen Fragestellungen u.a. im medizinischen Bereich bei komplexen Zusammenhängen [HÄDER 2002, JONES et al. 1995]. Bei der Delphi-Befragung wird einer Gruppe von Experten ein Fragen- oder Themenkatalog des betreffenden Fachgebietes vorgelegt. Die Experten haben in zwei oder mehreren sogenannten „Runden“ die Möglichkeit die Thesen einzuschätzen. Ab der zweiten Runde erhalten die Beteiligten ein anonymes Feedback über die Ergebnisse der vorherigen Runde, anonymisiert und aufgelistet nach vorheriger statistischer Auswertung mit Mittelwertbildung oder Berechnung von Durchschnittswerten.

4.3 Die PRISCUS-Liste im Vergleich mit PIM-Listen anderer Länder

Während in verschiedenen anderen Ländern wie z.B. USA, Kanada und Frankreich bereits seit einigen Jahren PIM-Listen existieren und praktisch angewendet werden, gab es in Deutschland lange Zeit keine landesspezifische PIM-Liste. Dieser Mangel wurde schließlich durch die Bemühungen der Arbeitsgruppe um Frau Prof. Dr. med. Petra A. Thürmann mit Zusammenstellung der PRISCUS-Liste behoben.

Zuvor versuchte man sich in der Anwendung von PIM-Listen anderer Länder, besonders der amerikanischen Beers-Liste. In den USA hatte deren Anwendung zu einer Reduktion der Komplikationsrate durch Arzneimittelnebenwirkungen bei älteren Menschen beigetragen und eine Abnahme der Medikamenten-induzierten

Hospitalisierungsrate bewirkt [JANO et al 2007]. Eine Übertragbarkeit von PIM-Listen anderer Länder auf Deutschland ist jedoch nur eingeschränkt möglich, da es in den verschiedenen Ländern sehr große Unterschiede bezüglich der Arzneimittelzulassung sowie der Verschreibungsgewohnheiten gibt [Holt et al. 2010]. So gibt es zahlreiche Medikamente, die zwar im Ausland auf PIM-Listen erscheinen, in Deutschland jedoch überhaupt nicht zugelassen sind oder in nicht relevanter Zahl verschrieben werden. Andererseits gibt es umgekehrt Medikamente auf dem deutschen Markt, die auf Grund ihres Nebenwirkungspotentials sicher als PIM einzustufen sind und daher nun auch in der PRISCUS-Liste erscheinen. Auf den Listen anderer Länder sind sie jedoch nicht zu finden, da sie dort nicht zugelassen sind oder in nicht ausreichender Anzahl verordnet werden.

Wenn man die endgültige PRISCUS-Liste mit den Listen anderer Länder vergleicht, findet sich diese Feststellung bestätigt, was die besondere Bedeutung der PRISCUS-Liste deutlich macht. Von den 83 Wirkstoffen der PRISCUS-Liste finden sich 64 mindestens auf einer der vier internationalen PIM-Listen (zwei Listen in den USA und jeweils eine Liste in Frankreich und Kanada) wieder. Von den restlichen 19 Medikamenten, die in keiner der anderen PIM-Listen vorkommen, waren zwölf mindestens in einem Land nicht im Handel. Insgesamt 124 Medikamente werden zumindest von einer der PIM-Listen als potentiell inadäquat bezeichnet, erscheinen jedoch nicht auf der PRISCUS-Liste. Hiervon sind 70 Medikamente auf dem deutschen Markt nicht erhältlich, 37 Medikamente standen nicht auf der vorläufigen deutschen PIM-Liste wie z.B. *Cimetidin*, wegen fehlender evidenzbasierter Daten oder Dosulepin, wegen nicht-relevanter Verordnungszahlen. Von den restlichen 17 Medikamenten wurden sechs als geeignet eingestuft, bei elf konnte keine eindeutige Einstufung erreicht werden.

4.4 Wirkstoffe der PRISCUS-Liste

Die Wirkstoffe der PRISCUS-Liste wurden nach ihrem Wirkungsprofil in 16 Gruppen, teilweise mit Bildung von Untergruppen unterteilt. Begründungen für die Deklaration der genannten Medikamente als ungeeignet werden dort mit Hinweis auf die zugrunde liegenden Originalarbeiten aufgeführt [priscus.net/...2011.pdf].

4.4.1 Analgetika und Antiphlogistika

Diese Gruppe enthält acht verschiedene Wirkstoffe. Hierbei wird nochmals zwischen den Untergruppen *NSAID* und *Opioidanalgetika* unterschieden. Bei den *NSAID*'s werden *Indometacin*, *Acemetacin*, *Ketoprofen*, *Phenylbutazon*, *Piroxicam*, *Meloxicam* sowie *Etoricoxib* genannt, bei den *Opioidanalgetika* ist es *Pethidin*.

4.4.2 Antiarrhythmika

In der Gruppe der *Antiarrhythmika* wird den sechs Wirkstoffen *Chinidin*, *Flecainid*, *Sotalol* sowie den *Digoxin-Derivaten* *Digoxin*, *Acetyldigoxin* und *Metildigoxin* bei der Anwendung im Alter ein erhöhtes Nebenwirkungspotential beigemessen.

4.4.3 Antibiotika

In der Gruppe der *Antibiotika* wird lediglich *Nitrofurantoin* genannt.

4.4.4 Anticholinergika

Aus der Gruppe der *anticholinerg wirkenden Medikamente* werden die *Antihistaminika* *Hydroxyzin*, *Clemastin* und *Dimetinden* sowie *Chlorphenamin* und *Tripolidin* als potentiell inadäquate Präparate für ältere Menschen deklariert.

4.4.5 Urologische Spasmolytika

Als potentiell inadäquate Medikamente für ältere Menschen werden in der PRISCUS-Liste *Oxybutynin* sowohl retardiert als auch nicht retardiert, nicht retardiertes *Tolteridon* und *Solifenacin* genannt.

4.4.6 Antikoagulantien

Die oralen Antikoagulantien *Ticlopidin* und *Prasugrel* werden als potentiell inadäquat deklariert. Als Alternativpräparate mit geringerem Blutungsrisiko werden die im klinischen Alltag breit angewendeten Wirkstoffe *Acetylsalicylsäure* und *Clopidogrel* genannt.

4.4.7 Antidepressiva

Die Gruppe der *Antidepressiva* wurde in der PRISCUS-Liste nochmals in drei Unterklassen unterteilt. Unter den *klassischen Antidepressiva* werden *Amitriptylin*, *Doxepin*, *Imipramin*, *Clomipramin*, *Maprotilin* sowie *Trimipramin* als potentiell inadäquat eingestuft. Als mögliche Alternativen werden *SSRI* (= *Selektive Serotonin-*

Reuptake Inhibitoren) oder *Mirtazapin* empfohlen. Die zweite Gruppe, die *SSRI*, enthält *Fluoxetin*. Es werden alternativ andere *SSRI* wie *Sertralin* oder *Citalopram* sowie *Mirtazapin* empfohlen. Daneben wird zur Gruppe der *MAO-Hemmer* gehörend *Tranylcypromin* als potentiell inadäquat aufgeführt.

4.4.8 Antiemetika

In der Gruppe der *Antiemetika* wird *Dimenhydrinat* als potentiell inadäquat in der Anwendung bei älteren Menschen deklariert. Als mögliche und besser verträgliche Alternativen werden *Domperidon* und *Metoclopramid* genannt.

4.4.9 Antihypertensiva

In der PRISCUS-Liste wird die Gruppe der *Antihypertensiva* nochmals in die drei Untergruppen *alpha-Blocker*, *Calciumkanalblocker* und *andere kardiovaskuläre Mittel* unterteilt. In der Gruppe der *alpha-Blocker* werden *Prazosin*, *Doxazosin*, *Terazosin* und *Methyldopa* als potentiell inadäquate Wirkstoffe genannt. Bei den *Calcium-Kanalblockern* wird lediglich *Nifedipin* in nicht-retardierter Form als potentiell inadäquat deklariert. In der Gruppe der *anderen kardiovaskulären Arzneimittel* werden *Clonidin* und *Reserpin* genannt. Als mögliche Alternativen zur antihypertensiven Behandlung werden *Beta-Blocker*, *ACE-Hemmer* sowie *Diuretika* vorgeschlagen.

4.4.10 Neuroleptika

In der Gruppe der *Neuroleptika* werden in der PRISCUS-Liste als *klassische Neuroleptika* *Thioridazin*, *Fluphenazin*, *Levomepromazin*, *Perphenazin* und *Haloperidol* (>2mg/d) genannt. Zudem werden die *atypischen Neuroleptika* *Olanzapin* (>10mg/d) und *Clozapin* aufgeführt. Als mögliche Alternativen werden *atypische Neuroleptika* mit geringerem Nebenwirkungspotential wie z.B. *Risperidon* sowie *Melperon* oder *Pipamperon* vorgeschlagen.

4.4.11 Ergotamin und Derivate

Ergotamin und dessen Derivate sowie *Dihydroergocryptin* und *Dihydroergotoxin* wurden von den Autoren der PRISCUS-Liste als potentiell inadäquat für die Anwendung bei älteren Menschen bestimmt. Bei Anwendung von *Ergotamin* zur Migränebehandlung werden *Triptane* als Alternativpräparat vorgeschlagen. Bei

Anwendung von *Dihydroergocryptin* in der Behandlung der Parkinson-Erkrankung sollte auf andere Parkinsonmedikamente umgestellt werden.

4.4.12 Laxantien

Hier wird von den Autoren *dickflüssiges Paraffin* als bedenklich in der Anwendung bei älteren Patienten genannt.

4.4.13 Muskelrelaxantien

Die *Muskelrelaxantien Tetrazepam* und *Baclofen* werden von der PRISCUS-Liste als PIM bezeichnet.

4.4.14 Sedativa und Hypnotika

Die Klasse der *Sedativa* und *Hypnotika* wird von den Verfassern der PRISCUS-Liste nochmals in mehrere Gruppen unterteilt: *Benzodiazepine*, *Z-Substanzen* und *weitere Sedativa*. Man unterscheidet nochmals *langwirksame Benzodiazepine* und *kurz-/mittellangwirksame Benzodiazepine*. Aus der Gruppe der *kurz-/mittellangwirksamen Benzodiazepine* werden *Oxazepam* (>60mg/d), *Alprazolam*, *Lormetazepam* (>0,5mg/d), *Temazepam*, *Triazolam*, *Lorazepam* (>2mg/d) und *Brotizolam* (>0,125mg/d) genannt. Als *langwirksame Benzodiazepine* erscheinen in der Liste *Bromazepam*, *Chlordiazepoxid*, *Clobazam*, *Diazepam*, *Dikaliumclorazepat*, *Flunitrazepam*, *Prazepam*, *Flurazepam*, *Nitrazepam* und *Medazepam*. Aus der Gruppe der *Z-Substanzen* finden sich *Zolpidem* (>5mg/d), *Zopiclon* (>3,75mg/d) und *Zaleplon* (>5mg/d). Zuletzt erscheinen in der Liste der *anderen Sedativa* *Diphenhydramin*, *Chloralhydrat* und *Doxylamin*.

4.4.15 Antidementiva und Vasodilatoren

Hier erscheinen *Pentoxifyllin*, *Naftidrofuryl*, *Nicergolin* und *Piracetam*. Alternativ wird bei der Behandlung der Demenz zur Verwendung von *Acetylcholinesterasehemmern* oder *Memantin* geraten.

4.4.16 Antiepileptika

Unter den *Antiepileptika* erscheint *Phenobarbital* in der PRISCUS-Liste. Als Alternativen werden andere *Antiepileptika* wie z.B. *Lamotrigin*, *Valproinsäure* und *Levetiracetam* vorgeschlagen.

4.5 Elektronisches Patientenverwaltungsprogramm HOWOS

In der neurologischen Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Püttlingen ist seit 2003 das elektronische Patientenverwaltungsprogramm HOWOS der Firma GimTec GmbH im Einsatz. Dieses erlaubt mitunter die Erfassung der Patientenstammdaten wie Name, Geburtsdatum, Krankenversicherung oder Hausarzt, welche meist zu Beginn des stationären Aufenthalts bzw. der ambulanten Behandlung vom Verwaltungspersonal eingetragen werden (Abb.a).

The screenshot shows the 'Patient (KIS)' interface in the HOWOS system. The top navigation bar includes icons for 'Stammdaten', 'Versicherung', 'Arzt', 'Besonderheiten', and 'Angehörige'. Below this is a toolbar with 'Speichern', 'Abbrechen', 'Bearbeiten', 'Drucken', and 'Akte öffnen'. The main form is titled 'Patient' and is divided into three sections: 'Persönliche Daten', 'Adresse', and 'Geburts- / Todesdaten'. Each section contains various input fields, including dropdown menus, text boxes, and checkboxes.

Patient (KIS) Register

Stammdaten Versicherung Arzt Besonderheiten Angehörige

Speichern Abbrechen Bearbeiten Drucken Akte öffnen

Patient

Persönliche Daten

Anrede: [] Titel: [] Fam. Stand: [] VIP

Vorname: [] Zusatz: [] Vorsatz: []

Name: [] Pseudon.: []

Adresse

Straße: [] Land: []

Ort: [] Bundesl.: []

Tel. 1: [] Tel. 2: [] Ortsteil: []

Fax: [] E-Mail: []

Geburts- / Todesdaten

Geb.-Dat.: [] Geschl.: [] Nationalität: []

Geburtsn.: [] Religion: []

Geburtsort: [] Mutterspr.: []

Geburtsl.: []

verstorben: Datum von: [] [] 00:00 Datum bis: [] [] 00:00

Abb.a: Schablone für den Eintrag der Stammdaten der Patienten im Patientenverwaltungsprogramm HOWOS

Zudem stellt das Programm während des gesamten stationären Aufenthaltes ein wichtiges Werkzeug für den behandelnden Arzt dar. Zunächst werden im Anschluss an Anamnese und klinische Untersuchung des jeweiligen Patienten die hier gewonnenen Informationen abgespeichert. Desweiteren werden die vorbekannten Diagnosen sowie die aus Zusammenschau von Beschwerden und Untersuchung vermutete aktuelle Diagnose eingetragen. Hierbei wird noch zwischen Haupt- und Nebendiagnosen unterschieden. Zu den Diagnosen werden gleichzeitig die entsprechenden ICD-Nummern abgelegt, welche später für die Abrechnung der Krankheitsfälle von Bedeutung sind. Die eingetragenen Diagnosen werden während des stationären Aufenthaltes ständig aktualisiert je nach Stand der diagnostischen Erkenntnisse. Am Entlassungstag wird nochmals beurteilt, welches die Haupt- und Entlassungsdiagnose ist und dies entsprechend gekennzeichnet (Abb.b).

Diagnose hinzufügen
Diagnose bearbeiten

Erfasser:

ICD - Schlüssel: Zusatz: Version:

Beschreibung:

Anmerkung:

Arbeitsdiagnosen

ICD 10	Zusatz	Beschreibung	Typ	Anmerkung
G20.90		Parkinson-Syndrom	AHEB	
R11		Übelkeit, Erbrechen	AB	
T88.7		Iodunverträglichkeit bei Schilddrüsenadenomen, aktuell euthyreot	AB	
J43.9		Lungenemphysem	AB	
M42.12		Osteochondrose C3-C7. Unarthrose	AB	
J94.8		Pleuritis calcarea	AB	

Abb.b: Schablone für den Eintrag der Diagnosen der Patienten im Patientenverwaltungsprogramm HOWOS

Als Hauptdiagnose wird hierbei diejenige bezeichnet, die für die Dauer des stationären Aufenthalts verantwortlich ist. Die Befunde aller Untersuchungen, die während des stationären Aufenthalts durchgeführt werden, wie beispielsweise radiologische Diagnostik, Doppler-Untersuchungen oder neurologisch-elektrophysiologische Messungen sowie alle Laborwerte werden ebenfalls patientenbezogen abgespeichert (Abb.c).

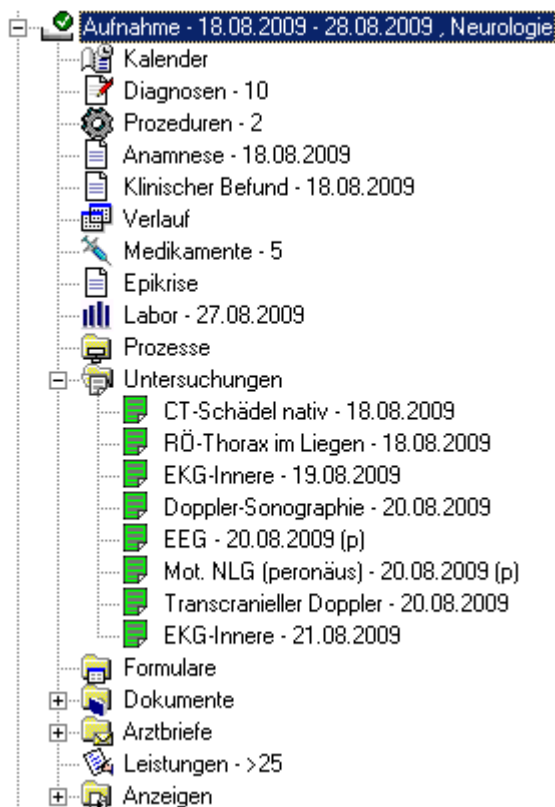


Abb.c: Übersicht über die gesammelten Patientendaten sowie die durchgeführte Diagnostik

Zusätzlich erlaubt eine Vernetzung mit dem hausinternen Programm der radiologischen Abteilung zu dem abgespeicherten radiologischen Befund das entsprechende Bild anzuschauen und selbst zu beurteilen. Als weitere Option enthält das Computersystem seit 2005 ein elektronisches Medikamentenerfassungs- und verwaltungsprogramm. Hier wird bei Einweisung die aktuelle Medikation, sowie nach möglichen Modifikationen die neueste Medikation, die der Patient ab Ende des stationären Aufenthalts auch zu Hause weiter einnehmen soll, eingetragen (Abd.d).

AI	Präparat	Wirkstoffe	Dosierung	Bem.	Datum	Er...	PZN	Packung
	Norm							
	Standard							
	Amaryl® 3mg Tbl.	3 mg Glimepirid	1-0-0-0		19.08.2011	as...	3121514	Amaryl® 3mg 112 Tb...
	Bifiteral® Sirup	0,66 g/ml Lactulose	1-1-0-0		19.08.2011	as...	1476532	Bifiteral® 1000ml Siru...
	Delmuno® 5/5mg Retardtbl.	5 mg Felodipin, 5 mg Ramipril	1-0-0-0		19.08.2011	as...	7286287	Delmuno® 5/5mg 50...
	Doxazosin 8 - 1 A Pharma, Tabletten	9,7 mg Doxazosinmesilat (8 mg Doxazosin)	0,5-0,5-0,5-0		19.08.2011	asu wal	6964029	Doxazosin 1 - 1 A Pharma 100 Tbl. N3
	Pentalong® 80mg Tbl.	80 mg Pentaerythryltetranitrat	1-0-1-0		19.08.2011	as...	4749427	Pentalong® 80mg 10...
	Tavor® 2,5 mg Expidet®	2,5 mg Lorazepam	0,5-0,5-0,5-0		19.08.2011	as...	3565599	Tavor® 2,5mg Expid...
	Trimipramin 50 - 1A-Pharma®, Tbl.	69,72 mg Trimipraminmaleat (50 mg Trimipramin)	1-0-1-0		19.08.2011	asu wal	0278497	Trimipramin 50 - 1A-Pharma® 50 Tbl. ...
	Beutel							
	Movicol Emra Pulver Btl.	13,13 g Macrogol 3350, 0,35 g Natriumchlorid, 0,18 g Natriumhydrogencarbonat, 0,05 g ...	1-1-1-0		19.08.2011	asu wal	1622353	Movicol Emra Pulv. z. Herst. einer Lsg. 20 Btl. N2

Abb.d: Übersicht über die verordneten Medikamente bei Entlassung

Am Ende des stationären Aufenthaltes werden alle gewonnenen Informationen einschließlich Beschwerden, klinischer Untersuchung und erfolgter Diagnostik sowie der daraus erfolgten therapeutischen Maßnahmen vom behandelnden Arzt nochmals beurteilt und in der Epikrise zusammengefasst. Aus der Gesamtheit der abgespeicherten Daten wird schließlich ein standardisierter vorläufiger Arztbericht zusammengestellt und dem Patienten am Entlassungstag ausgehändigt. In diesem Bericht werden Diagnosen, Anamnese, klinischer Untersuchungsbefund, Befunde der durchgeführten Diagnostik, die Epikrise sowie die Medikation bei Entlassung aufgeführt. Eventuell nachfolgende Befunde, deren Ergebnis bei Entlassung noch aussteht, werden dann in einem endgültigen Bericht dem Hausarzt übersandt.

4.5.1 Elektronisches Medikamentenerfassungsprogramm

Seit 2004 werden bei den in der neurologischen Abteilung des Knappschaftskrankenhaus Püttlingen behandelten Patienten die Medikamente mit Hilfe eines Medikamentenerfassungsprogramms elektronisch geführt. Bei Erstkontakt mit dem Patienten wird die aktuell bestehende Medikation als Aufnahmemedikation abgespeichert. Hierbei kann für jedes Präparat einzeln entweder der Präparatname oder der Wirkstoff eingegeben werden. Das Programm sucht dann das entsprechende im Haus verfügbare Präparat mit dem passenden Wirkstoff. Sollte der Wirkstoff in der hausinternen Apotheke nicht vorrätig sein, kann zusätzlich in einer Liste, die alle nach der gelben Liste verfügbaren Medikamente und Wirkstoffe enthält, nach dem Präparat gesucht werden.

Die am Ende der Eingabe entstehende Liste kann schließlich auf mögliche Medikamenteninteraktionen überprüft werden. Hierzu wird mittels Validierung eine Verbindung zum Programm AiD Klinik (Dosing GmbH, Klinische Pharmakologie und –epidemiologie der Universität Heidelberg, Prof. Dr. W. Haefeli) hergestellt. Falls Interaktionen bestehen, werden diese der Schwere nach farblich gekennzeichnet aufgelistet. Zudem werden teilweise wichtige Empfehlungen gegeben, was zu tun ist, falls diese Medikamente nicht ausgetauscht werden können. In einigen Fällen wird auch eine Empfehlung bezüglich eines möglichen Alternativpräparates gegeben. Je nach Schweregrad der möglichen Interaktion und Indikationsstellung werden dann die jeweiligen Medikamente sofort um- oder abgesetzt oder im Entlassungsbericht an den Hausarzt auf das Interaktionspotential hingewiesen.

Bei jedem neu verordneten Medikament während des stationären Aufenthalts kann durch erneute Validierung eine hierdurch neu verursachte Interaktion überprüft werden. Am Ende des stationären Aufenthalts wird nun die Medikation entsprechend der Aufnahmemedikation und den während des Aufenthalts erfolgten Änderungen zusammengestellt und in den Arztbrief übernommen.

Im Brief erscheinen sowohl die Präparatenamen, der Wirkstoff mit Dosierung, die Anzahl der einzunehmenden Tabletten, als auch die Tageszeiten, zu denen das Präparat eingenommen werden soll. Ist der genaue Zeitpunkt der Einnahme von Bedeutung und nicht lediglich die Unterteilung in morgens, mittags und abends ausreichend, wie beispielsweise bei Parkinson-Patienten, kann zu solchen Medikamenten die genaue Uhrzeit der Einnahme eingegeben werden. Zusätzlich gibt es die Möglichkeit einen kurzen Kommentar zu jedem Medikament zu ergänzen, falls

ein Medikament beispielsweise nur eine bestimmte Zeit lang eingenommen werden soll, wie es öfters bei einer begonnenen Antibiotikabehandlung der Fall ist.

Für die praktische Anwendung von Vorteil ist, dass die Medikamente, sofern sie einmal eingetragen wurden, mit Datum im Computer gespeichert werden und somit bei erneuter Vorstellung desselben Patienten wieder abgerufen werden können. Das ist insbesondere von Bedeutung, wenn der Patient seine Medikamente vergessen hat und diese auch nicht benennen kann oder wegen fehlender Ansprechbarkeit nicht danach gefragt werden kann. So hat man dann wenigstens -abgesehen von möglichen Medikamentenänderungen seit dem letzten stationären bzw. ambulanten Kontakt- in etwa einen Überblick über die Medikamente, die der Patient einnimmt. Während in der neurologischen Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Püttlingen Aufnahme- und Entlassungsmedikation mittlerweile bei jedem Patienten elektronisch erfasst werden, erfolgt die Medikamentenänderung und das Richten der Medikamente größtenteils unabhängig von der elektronischen Erfassung mittels der üblichen handschriftlich geführten Medikamentenanordnungsbögen in den Patientenakten.

Teilweise gibt es jedoch Bestrebungen die gesamte Medikamentenführung ausschließlich elektronisch zu gestalten. So werden in einigen Bereichen der Klinik die Medikamente im sogenannten „Cockpit“ ähnlich wie zuvor in der Krankenakte zeitnah geführt. Das Cockpit ist ein weiterer Baustein des Patientenverwaltungssystems HOWOS. Hier wird in der Regel bei der Visite die Medikation vom nächsten Tag durch den behandelnden Arzt überprüft und gegebenenfalls angepasst. Die Medikamente für den nächsten Tag werden dann auch direkt nach der elektronischen Liste gerichtet. Dieses System bringt den Vorteil, dass bei häufigen Therapieänderungen mit zahlreichen Medikamentenanordnungen die Übersicht erhalten bleibt (Abb.e).

Medikamentenverordnung										
Präparat	Bem.				M...	Di...	Mittwoch, 15. Februar 2012			
							1. ...	2. ...	3. Behandlungstag	
							08:00	12:00	18:00	22:00
Norm										
Standard										
Atacand® 16 mg Tbl.								1		
B-Komplex forte-Hevert Tabletten							1	1	1	
Concor® 5mg Filmtbl.							1			
L-Thyroxin Henning® 125							1			
LANSOPRAZOL BASICS 30 mg magensaftresistente Hart...							1			
Magnesium Verla 6,2 mmol Kapseln							1	1	1	
Neurontin® 300 mg Hartkapseln							1	1	1	
Plavix® 75mg Filmtbl.								1		
Urbason® 4 mg Tbl.									0,5	
Vigantoletten® 500 I.E. Tbl.							1	1	1	
Vomex A® Retardkapseln									1	
i.v.										
Ringer Lactat Lösung 500ml Free Flex Fresenius										
s.c.										
Mono-Embolex® 3000 I.E. PROPHYLAXE Sicherheitsspri...									1	

Abb.e: Cockpit mit Übersicht über die aktuelle Medikation eines Patienten

Auch können Übertragungsfehler vermindert werden, da es zum einen keine Probleme mit schlecht leserlichen Eintragungen gibt und die Medikamente mit bzw. ohne Änderungen automatisch vom Computer für den nächsten Tag übernommen werden. Somit kann durch eine gezielte Anwendung zu einer Verbesserung der Medikamentensicherheit beigetragen werden. Diese Anwendung ist bereits in Teilen der neurologischen Klinik vertreten, kann jedoch noch weiter ausgebaut werden. Die mit dem Patientenverwaltungsprogramm HOWOS in der neurologischen Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Püttlingen gewonnenen Daten werden abgespeichert und können so anschließend nach verschiedenen Kriterien umfangreich ausgewertet werden.

So ist es nun im Nachhinein möglich die Entlassungsmedikation aller Patienten im Erfassungszeitraum nominal zu betrachten und zu analysieren. Zusätzlich besteht die Möglichkeit eine Korrelation mit den ebenfalls erfassten patientenbezogenen Daten zu schaffen, wie z.B. mit Alter, Geschlecht, Diagnosen sowie den sonstigen miterfassten Daten. Schließlich lassen sich mit einer großen Anzahl an Daten recht verlässliche Aussagen über das Verschreibungsverhalten im jeweiligen Zeitraum treffen, z.B. darüber, wie häufig bestimmte Medikamente verordnet worden sind.

4.6 Studienpopulation

In der Studie wurden retrospektiv alle Patienten ab einem Alter von mindestens 65 Jahren erfasst, die sich im Zeitraum von 2007 bis 2010 in stationärer Behandlung in der neurologischen Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Püttlingen befanden und bei Entlassung mindestens ein Medikament erhielten. Betrachtet wurden Entlassungsmedikation, Alter, Geschlecht, Anzahl der Entlassungsmedikamente sowie die Diagnosen.

4.7 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung erfolgte numerische Erfassung und an gegebener Stelle Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung sowie des prozentualen Anteils an der Gesamtheit. Zur statistischen Analyse wurden die statistischen Werkzeuge des Computerprogramms Excel verwendet. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels des Software-Tools Sigma-Plot.

5 Ergebnisse

5.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Nach Anwendung der Einschlusskriterien konnten die Daten von 5228 Patienten zur statistischen Auswertung herangezogen werden. Hierbei waren 2845 der Patienten weiblich (54,4%) und 2383 der Patienten männlich (45,6%), was einer Geschlechtsverteilung von 1,19:1 entspricht. Das mittlere Alter in der Gruppe der Patienten ab 65 Jahren betrug 76,27 Jahre. Die Altersspanne verlief von 65 bis 100 Jahre (Abb.1).

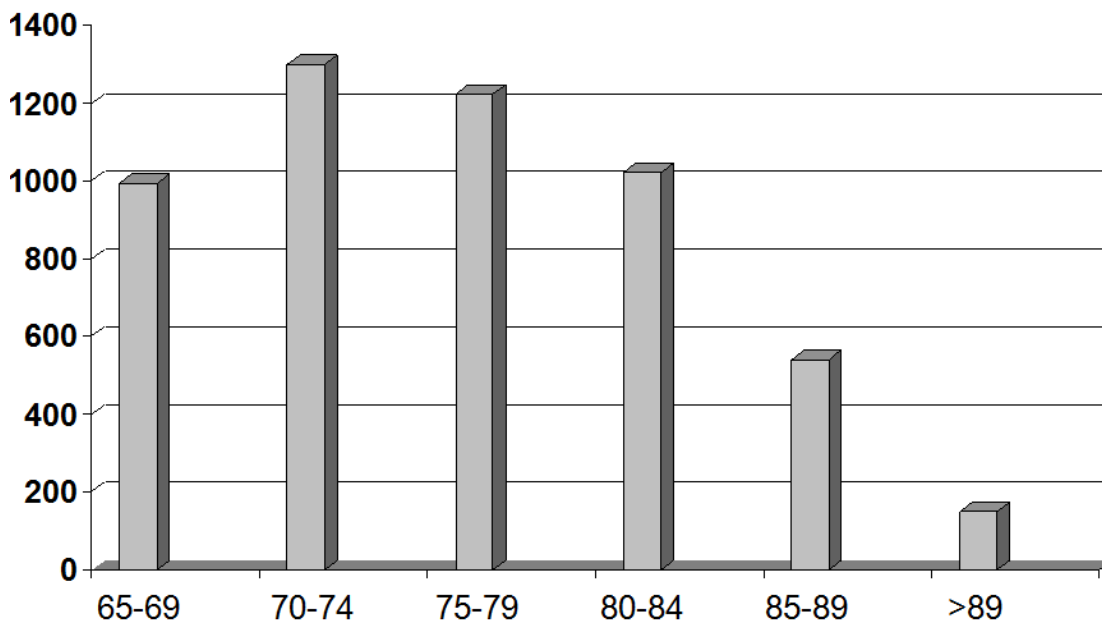


Abb.1: Patientenanzahl der Studienpopulation aufgliedert nach Altersgruppen (in Jahren)

In der Gruppe der 65 bis 69-Jährigen gab es 994 Personen (davon 498 männlich=50,1%/ 496 weiblich), in der Gruppe der 70 bis 74-Jährigen 1300 (davon 674 männlich=51,8%/ 626 weiblich), in der Gruppe der 75 bis 79-Jährigen 1223 (davon 607 männlich=49,7%, 615 weiblich) in der Gruppe der 80 bis 84-Jährigen 1021 (davon 407 männlich=39,9%, weiblich 614), in der Gruppe der 85 bis 89-Jährigen 540 (davon 156 männlich=28,9%, weiblich 384). Insgesamt 150 Personen waren älter als 89 Jahre (davon 40 männlich=26,7%/ 110 weiblich). Die prozentuale

Geschlechtsverteilung in den einzelnen Altersgruppen zeigte eine deutliche Zunahme des Anteils an weiblichen Patienten in den höheren Altersgruppen (Abb.2).

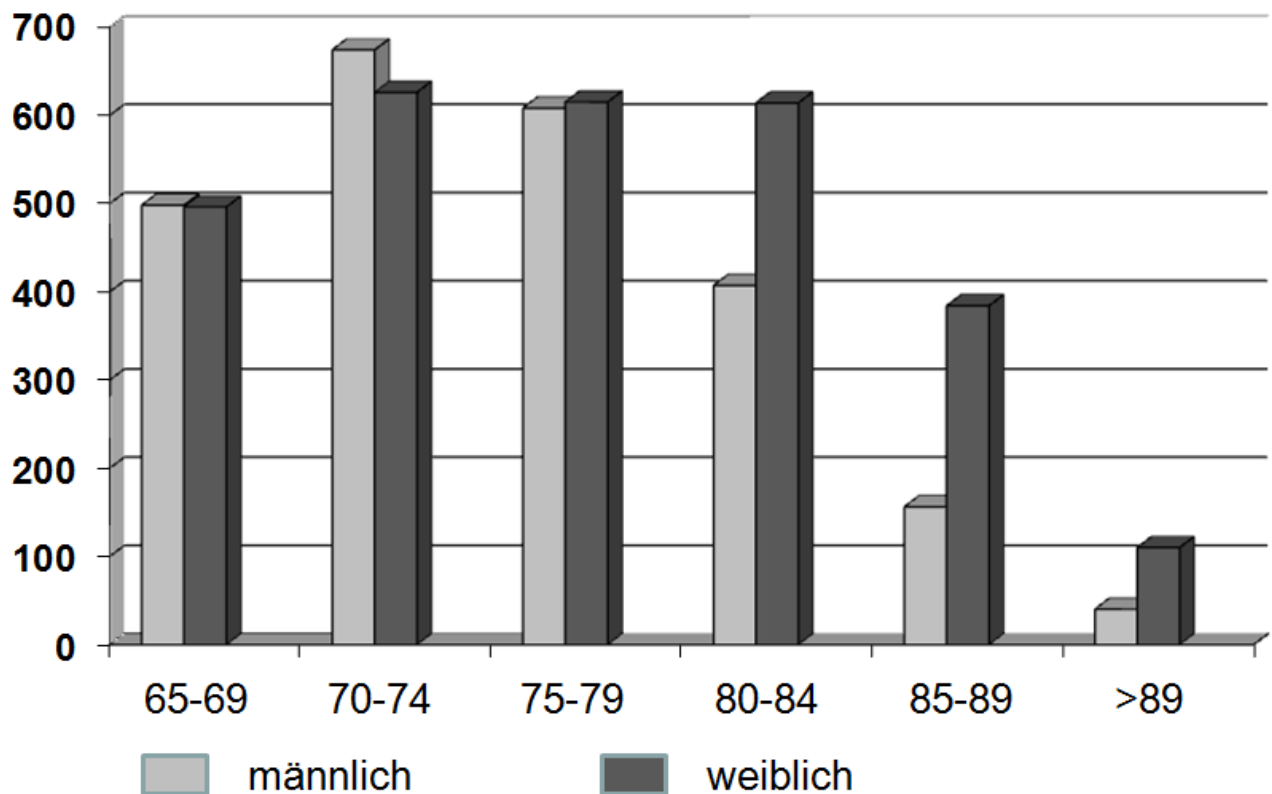


Abb.2: Geschlechtsverteilung der Studienpopulation in den verschiedenen Altersgruppen

5.2 Anzahl der verordneten Medikamente

Die Gesamtzahl der verordneten Medikamente bei 5228 Patienten betrug 37076. Die weiblichen Patienten erhielten 20160 Verordnungen, die männlichen Patienten 16916. Im Mittel bekam jeder Patient 7,1 ($\pm 2,6$) Medikamente ohne Geschlechtsunterschied. Entsprechend den Einschlusskriterien erhielten die Patienten mindestens ein Medikament, maximal waren es 20 Medikamente. Die Frauen bekamen im Mittel 7,09 Medikamente, die Männer im Mittel 7,1. Ein Medikament wurde bei 98 Patienten verordnet, zwei Medikamente bei 229 Patienten, drei Medikamente bei 360 Patienten, vier Medikamente bei 523 Patienten, fünf Medikamente bei 577 Patienten, sechs Medikamente bei 631 Patienten, sieben Medikamente bei 611 Patienten, acht Medikamente bei 545 Patienten, neun Medikamente bei 460 Patienten, zehn Medikamente bei 390 Patienten, elf Medikamente bei 300 Patienten, zwölf Medikamente bei 201 Patienten, 13

Medikamente bei 133 Patienten, 14 Medikamente bei 83 Patienten, 15 Medikamente bei 47 Patienten. Bei 40 Patienten wurden mehr als 15 Medikamente gegeben (Abb.3).

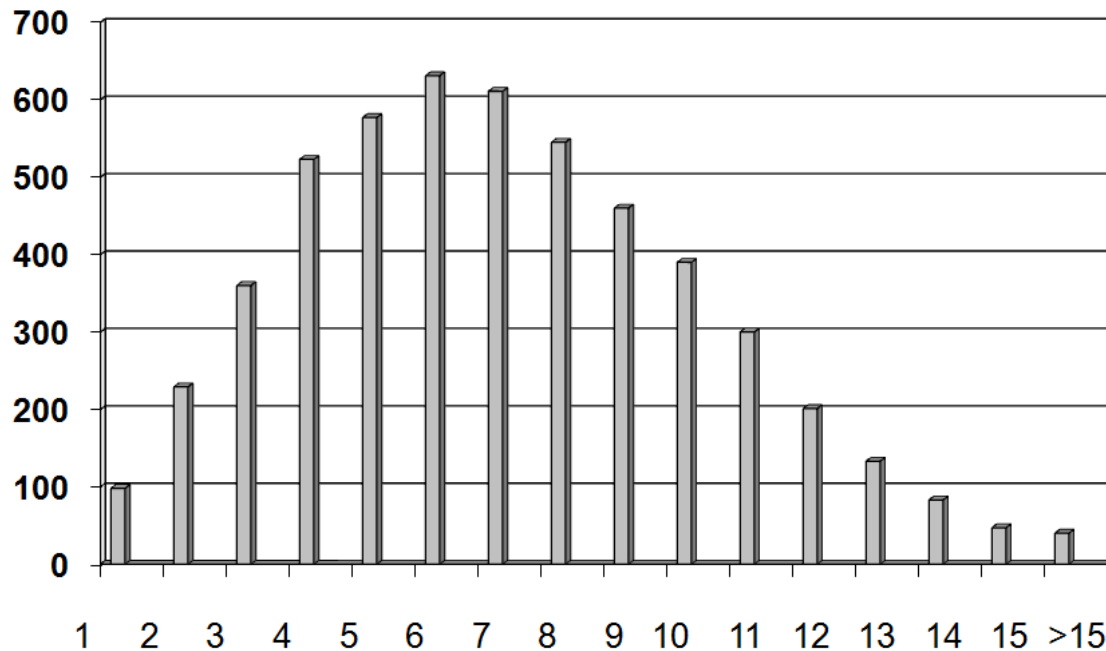


Abb.3: Darstellung der Anzahl an verordneten Medikamente (x-Achse) aufgetragen gegen die Anzahl an Patienten (y-Achse), die genau die jeweilige Anzahl an Medikamenten erhielt

Bei Betrachtung der einzelnen Altersgruppen zeigte sich eine Zunahme der durchschnittlich pro Patient verordneten Anzahl an Medikamenten mit zunehmendem Alter im Sinne einer Polymedikation. In der Gruppe der Patienten ab 90 Jahre nahm die durchschnittliche Anzahl an Medikamenten pro Patient wieder leicht ab, möglicherweise bedingt durch eine besonders kritische Indikationsstellung zur Medikamentengabe in dieser Altersklasse. In der Gruppe der 65 bis 69-Jährigen erhielt jeder Patient im Mittel $6,46(\pm 2,6)$ Medikamente, in der Gruppe der 70 bis 74-Jährigen $7,07(\pm 2,4)$, in der Gruppe der 75 bis 79-Jährigen $7,2(\pm 2,6)$, in der Gruppe der 80 bis 84-Jährigen $7,37(\pm 2,6)$, in der Gruppe der 85 bis 89-Jährigen $7,81(\pm 2,7)$, in der Gruppe der über 89-Jährigen waren es im Mittel nur noch $6,15(\pm 2,6)$ Medikamente pro Patient (Abb.4).

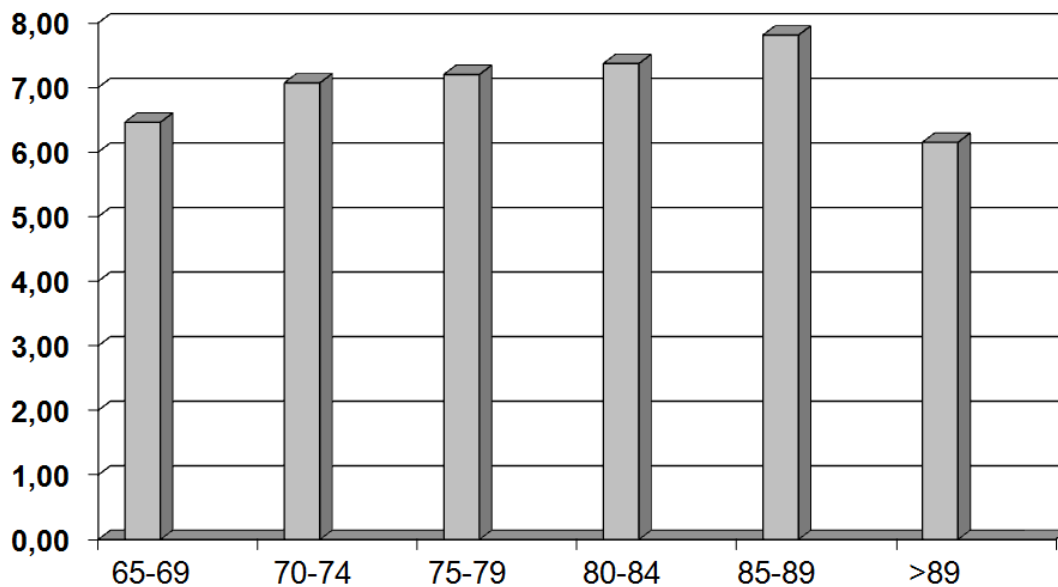


Abb.4: Mittlere Anzahl an Medikamenten pro Patient in den einzelnen Altersgruppen

Die mittlere Anzahl an Verordnungen pro Patient ist in der Altersgruppe 65 bis 69 Jahre bei weiblichen Patienten höher, in den mittleren Altersklassen haben die männlichen Patienten im Schnitt mehr Medikamente. Dahingegen steigt die mittlere Medikamentenanzahl mit zunehmendem Alter bei Frauen stärker an. Bei der Gruppe der über 89-Jährigen erhalten sowohl die weiblichen als auch die männlichen Patienten im Mittel wieder weniger Medikamente (Abb.5).

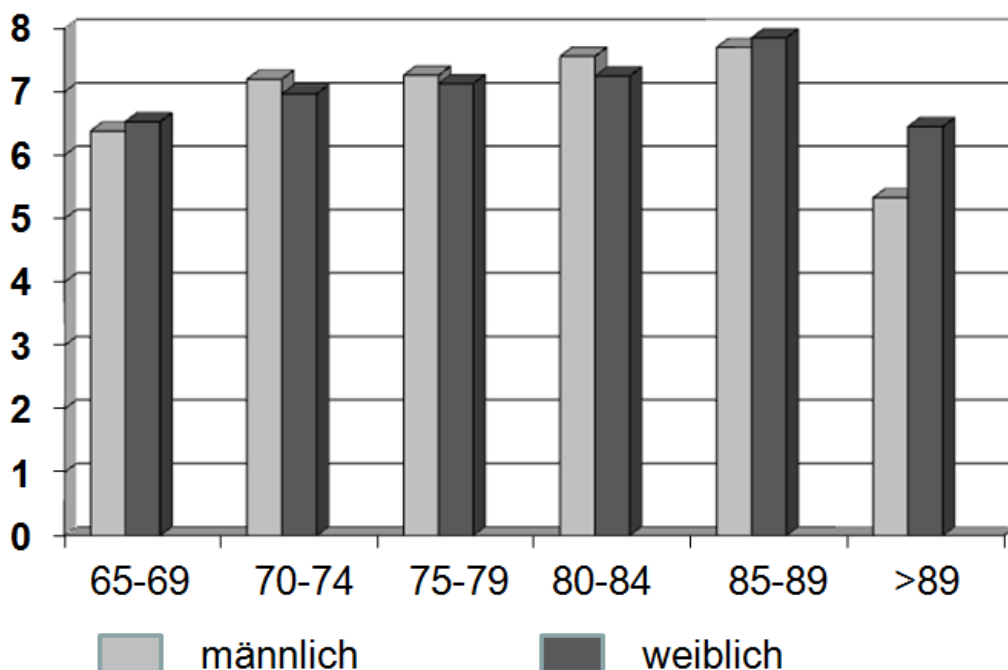


Abb.5: Mittlere Anzahl an Medikamenten pro Patient getrennt nach Geschlecht und Altersklassen

Betrachtet man die Anzahl der Verordnungen aufgeteilt nach Alter und Geschlecht zeigt sich ebenfalls eine deutliche Zunahme der Verordnungen bei weiblichen Patienten mit zunehmendem Alter, allerdings zusätzlich überlagert durch die höhere Anzahl an betagten Patientinnen (Abb.6).

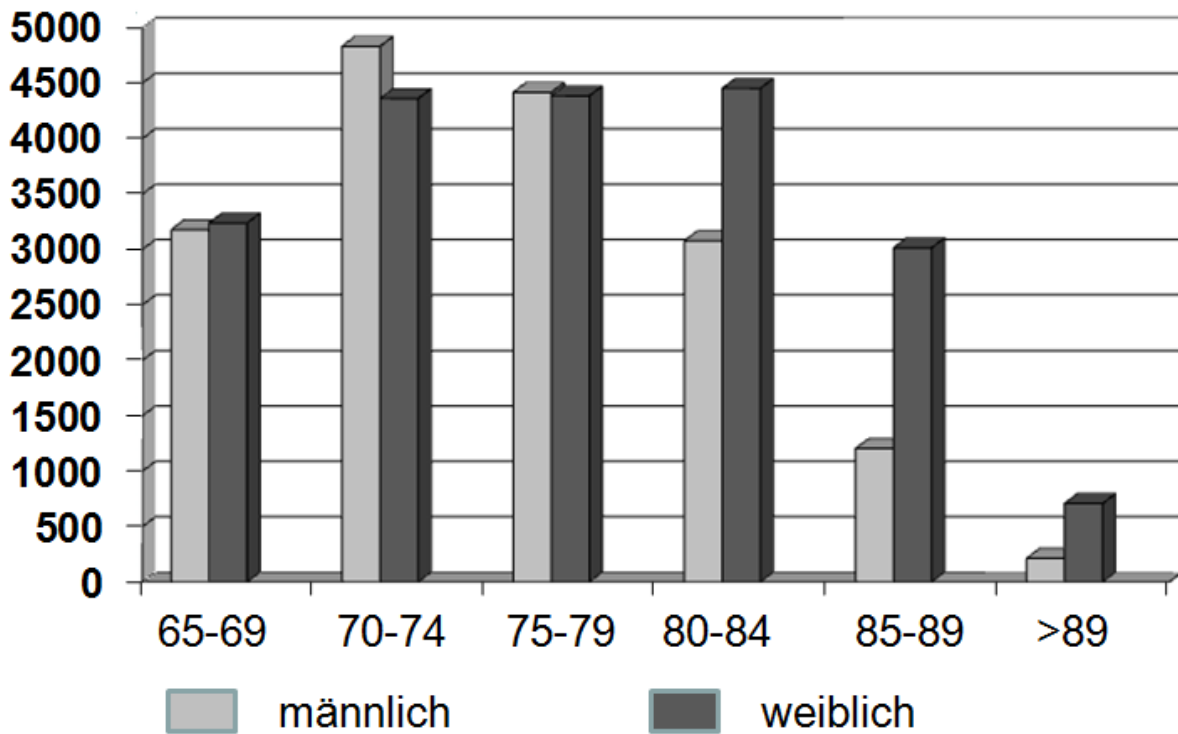


Abb.6: Anzahl der Verordnungen nach Altersklassen und Geschlecht getrennt

5.3 Anzahl der Diagnosen

Die gesamte Anzahl der elektronisch geführten Diagnosen im betrachteten Zeitraum lag bei 42643. Im Mittel hatte jeder Patient 8,16 ($\pm 2,9$) verschiedene Diagnosen. Hierbei lagen die Patientinnen mit im Mittel 8,08 ($\pm 2,8$) etwas hinter den männlichen Patienten mit 8,25 ($\pm 2,9$). In den verschiedenen Altersgruppen zeigte sich eine Zunahme der mittleren Anzahl an Diagnosen pro Patient mit zunehmendem Alter im Sinne einer Polymorbidität. Ähnlich wie bei der Medikation konnte in der Gruppe der Patienten über 89 Jahre auch eine Abnahme der Anzahl der Diagnosen festgestellt werden. In der Gruppe der 65 bis 69-Jährigen hatte jeder Patient im Mittel 7,11 ($\pm 2,8$) Diagnosen, in der Gruppe der 70 bis 74-Jährigen 7,87 ($\pm 2,8$), in der Gruppe der 75 bis 79-Jährigen 8,43 ($\pm 2,9$), in der Gruppe der 80 bis 84-Jährigen 7,72 ($\pm 2,9$), in der Gruppe der 85 bis 89-Jährigen 9,04 ($\pm 3,0$), in der Gruppe der über 89-Jährigen waren es im Mittel nur noch 8,23 ($\pm 2,9$) Diagnosen pro Patient (Abb.7).

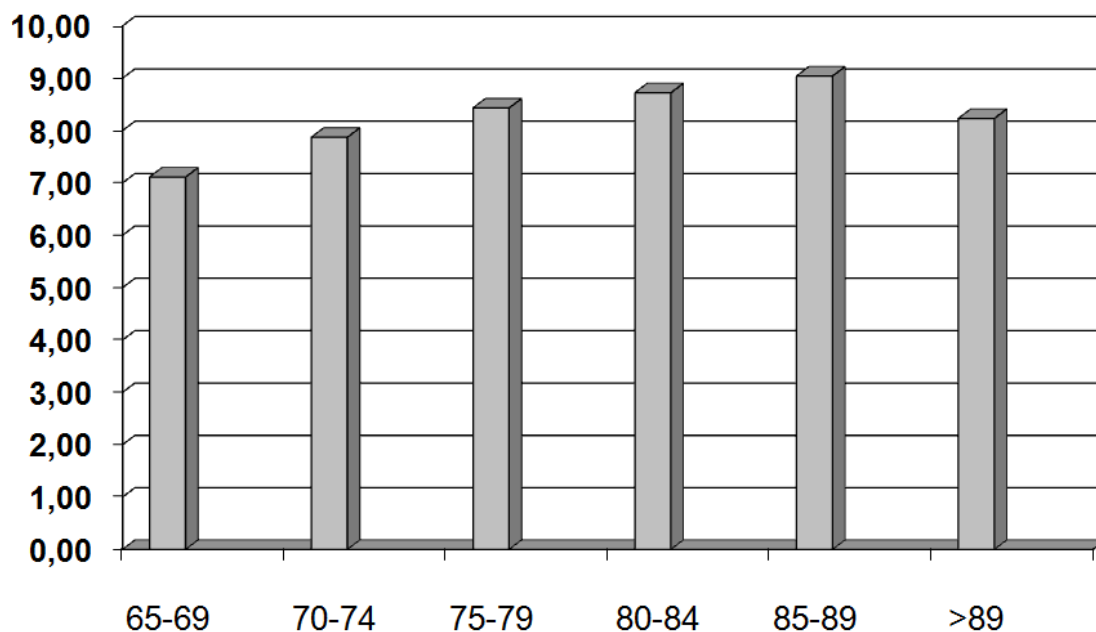


Abb.7: Mittlere Anzahl an Diagnosen pro Patient aufgliedert nach Altersgruppen

5.4 Anzahl der Verordnungen aus der PRISCUS-Liste

Insgesamt waren bei den mindestens 65 Jahre alten Patienten, die sich im Zeitraum zwischen 2007 und 2010 in stationärer Behandlung in der neurologischen Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Püttlingen befanden und mindestens ein Medikament bei Entlassung erhielten, 1799 Verordnungen von Medikamenten aus der PRISCUS-Liste. Bei einer Gesamtzahl von 37068 entspricht dies einem prozentualen Anteil von 4,85% (Abb.8).

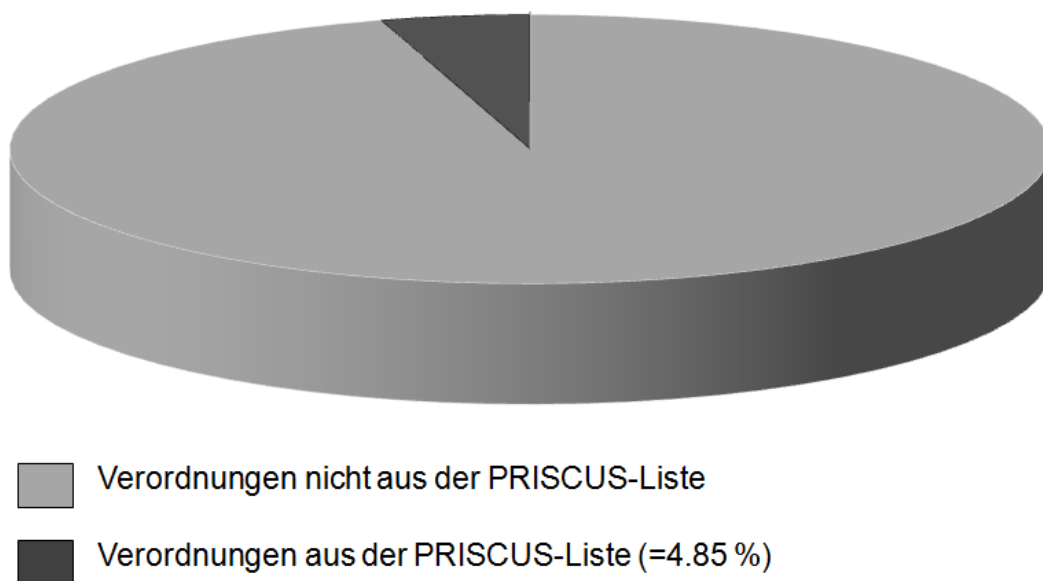


Abb.8: Anteil der Medikamentenverordnungen aus der PRISCUS-Liste in der Entlassungsmedikation

Insgesamt erhielten die weiblichen Patienten mit 60,31% der Verordnungen aus der PRISCUS-Liste mehr PIMs. Betrachtet man nur die weiblichen Patienten so waren bei diesen 5,38% der Verordnungen aus der PRISCUS-Liste, bei den männlichen Patienten waren es 4,21%. Somit erhielten die weiblichen Patienten mehr Medikamente aus der PRISCUS-Liste, sowohl absolut gesehen, als auch relativ, unter Berücksichtigung der höheren Anzahl an Patientinnen und an Verordnungen bei Patientinnen. Von 5228 Patienten erhielten 1513 Patienten mindestens ein Präparat aus der PRISCUS-Liste. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 27,64% aller Patienten. Genau ein Medikament aus der PRISCUS-Liste erhielten 1260 Patienten (Prävalenz=24,1%). Genau zwei Medikamente aus der PRISCUS-

Liste erhielten 224 Patienten (Prävalenz=4,28%). Genau drei Medikamente aus der PRISCUS-Liste wurden bei 22 Patienten verordnet (Prävalenz=0,42%), genau vier bei vier Patienten (Prävalenz=0,08%). Einmal wurden bei einem Patienten fünf Medikamente aus der PRISCUS-Liste gleichzeitig verordnet (Prävalenz=0,02%).

5.5 Anzahl der einzelnen Verordnungen aus der PRISCUS-Liste

Im Folgenden werden die einzelnen Medikamentengruppen und die Einzelmedikamente der PRISCUS-Liste im Hinblick auf ihre Verschreibungshäufigkeit dargestellt und diejenigen Medikamente identifiziert, die besonders häufig verordnet worden sind (Abb.9).

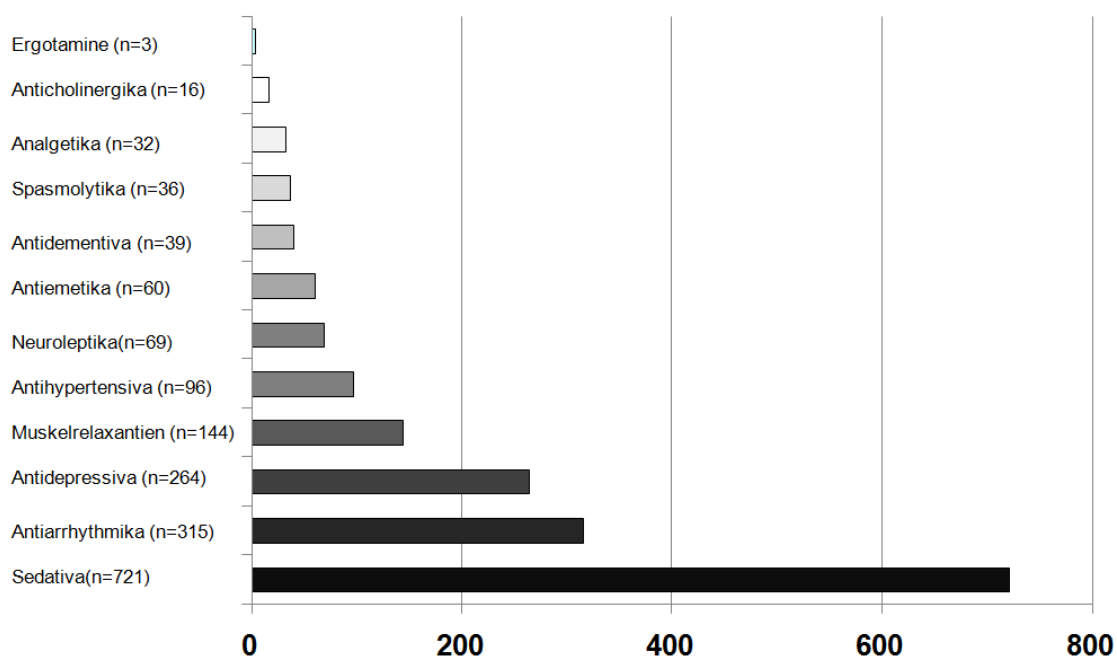


Abb.9: Anzahl der Verordnungen aus der PRISCUS-Liste (n=1799) aufgegliedert nach Medikamentenklassen; nicht dargestellt sind Antiepileptika (n=2), Antikoagulantien (n=1), Antibiotika (n=1) sowie Laxantien (n=0)

5.5.1 Analgetika und Antiphlogistika

Insgesamt wurden aus dieser Gruppe im betrachteten Zeitraum 32 Verordnungen getätigt, davon 17 Verordnungen bei weiblichen und 15 Verordnungen bei männlichen Patienten, was einer Geschlechtsverteilung von 1:1 entspricht (Abb.10).

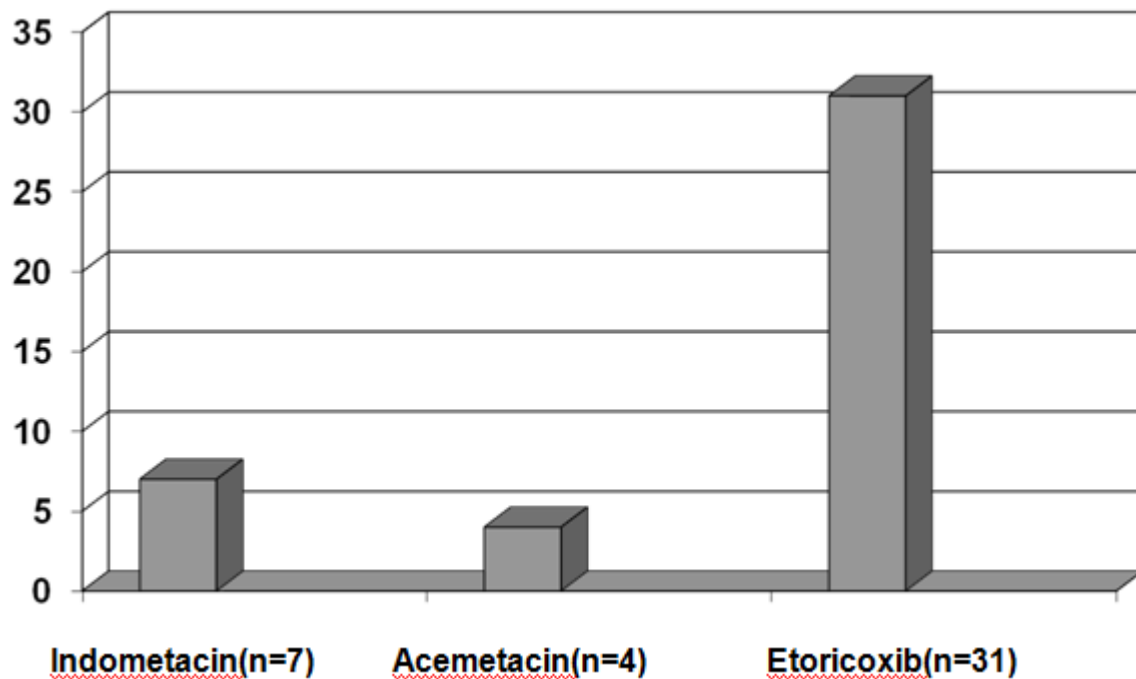


Abb.10: Verordnungshäufigkeit der einzelnen Analgetika; Ketoprofen (n=0), Phenylbutazon (n=0), Piroxicam(n=0), Meloxicam (n=0) und Pethidin (n=0) sind nicht abgebildet

Die 32 Verschreibungen aus dieser Wirkstoffgruppe verteilten sich wie folgt auf die verschiedenen Altersgruppen:

Die 65 bis 69-Jährigen erhielten sieben (weiblich : männlich = 3:4) Verordnungen, die 70 bis 74-Jährigen erhielten fünf (weiblich : männlich = 3:2), die 75 bis 79-Jährigen erhielten zwölf (weiblich : männlich = 6:6) die 80 bis 84-Jährigen erhielten drei (weiblich : männlich = 1:2), die 85 bis 89-Jährigen erhielten vier (weiblich : männlich = 3:1) und die über 89-Jährigen erhielten eine (weiblich : männlich = 1:0) Verordnungen. Der jüngste Patient, bei dem das Medikament verordnet wurde, war 66, der älteste war 94 Jahre. Die Anzahl der Entlassmedikamente der betroffenen Patienten reichte von fünf bis 14, im Mittel waren es 8,9.

5.5.2 Antiarrhythmika

Von den insgesamt 315 Verordnungen aus dieser Gruppe wurden die *Digoxinderivate* mit 206 Verordnungen am häufigsten verschrieben. Hierbei wurde *Acetyldigoxin* 110mal, *Metildigoxin* 93mal und reines *Digoxin* dreimal verordnet. *Flecainid* wurde 39mal, *Sotalol* 70mal verordnet. *Chinidin* wurde nicht angewendet (Abb.11).

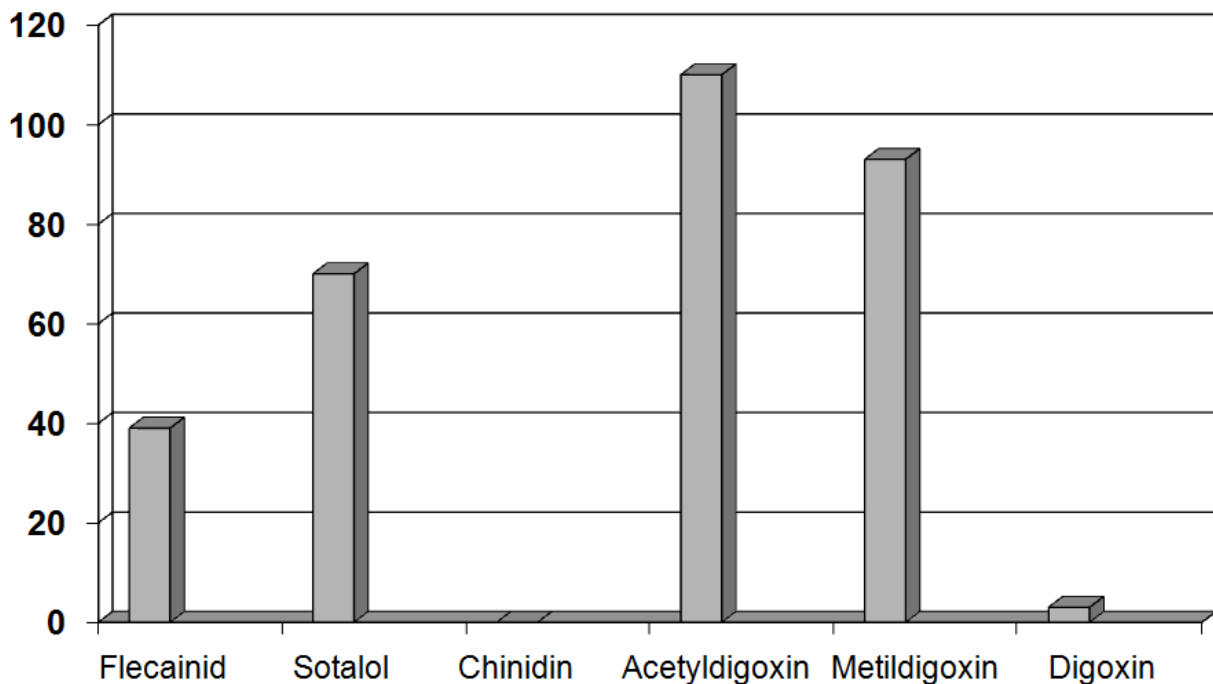


Abb.11: Verordnungshäufigkeit der einzelnen Präparate aus der Gruppe der Antiarrhythmika

Die 315 Verschreibungen aus dieser Wirkstoffgruppe verteilten sich wie folgt auf die verschiedenen Altersgruppen:

Die 65 bis 69-Jährigen erhielten 25 (weiblich : männlich = 15:10) Verordnungen, die 70 bis 74-Jährigen erhielten 52 (weiblich : männlich = 25:27), die 75 bis 79-Jährigen erhielten 85 (weiblich : männlich = 38:47), die 80 bis 84-Jährigen erhielten 83 (weiblich : männlich = 55:28), die 85 bis 89-Jährigen erhielten 55 (weiblich : männlich = 45:10) und die über 89-Jährigen erhielten 16 Verordnungen (weiblich : männlich = 15:1). Das Verschreibungsalter reichte von 65 bis 97 Jahre, im Mittel waren es 71,8 Jahre. Die Anzahl der Entlassungsmedikamente reichte von 2 bis maximal 21, im Mittel hatte jeder Patient 8,1 Medikamente.

5.5.3 Antibiotika

Nitrofurantoin wurde im beobachteten Zeitraum nur einmal bei einer 78-jährigen Patientin angewendet.

5.5.4 Anticholinergika

Aus dieser Gruppe erfolgten 16 Verordnungen (Abb.12).

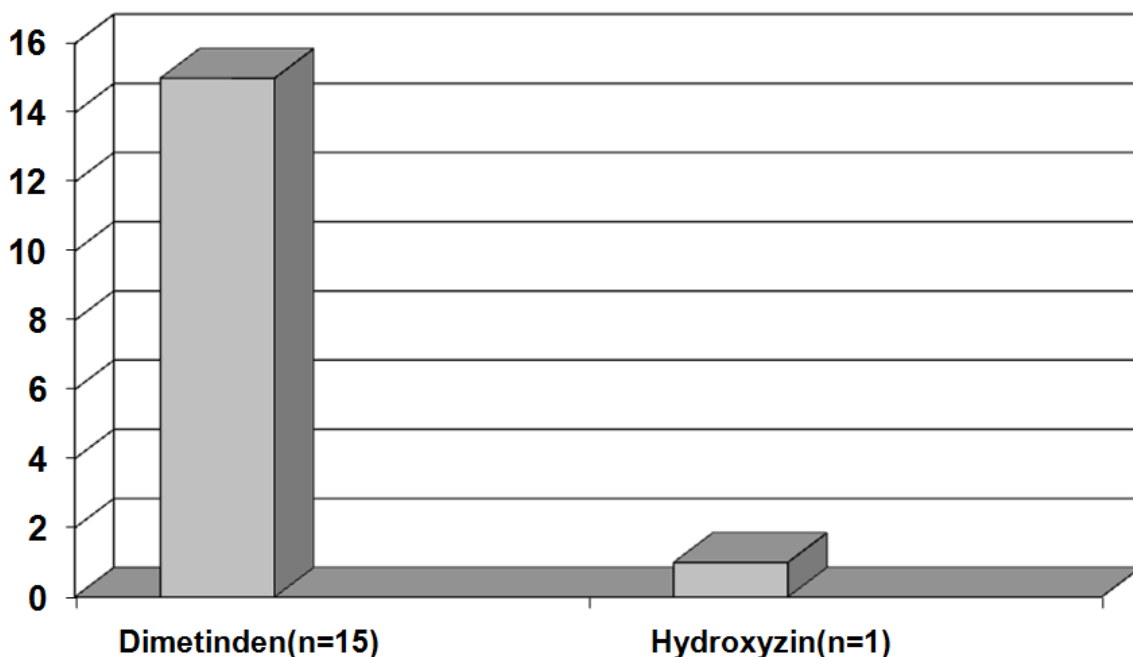


Abb.12: Verordnungshäufigkeit von Anticholinergika aus der PRISCUS-Liste; Clemastin (n=0), Chlorphenamin (n=0) und Tripolidin (n=0) sind nicht dargestellt

Im Mittel erhielten die betroffenen Patienten 9,1 Medikamente, minimal waren es 5, maximal 13. Die 16 Verschreibungen aus dieser Wirkstoffgruppe verteilten sich wie folgt auf die verschiedenen Altersgruppen:

Die 65 bis 69-Jährigen erhielten zwei (weiblich : männlich = 0:2)Verordnungen, die 70 bis 74-Jährigen erhielten drei (weiblich : männlich = 3:0), die 75 bis 79-Jährigen erhielten eine (weiblich : männlich = 1:0), die 80 bis 84-Jährigen erhielten drei (weiblich : männlich=1:2), die 85 bis 89-Jährigen erhielten fünf (weiblich : männlich= 5:0) und die über 89-Jährigen erhielten zwei Verordnungen (weiblich : männlich = 2:0).

5.5.5 Spasmolytika

In der Gruppe der *Spasmolytika* fanden sich 36 Verordnungen aus der PRISCUS-Liste (Abb.13).

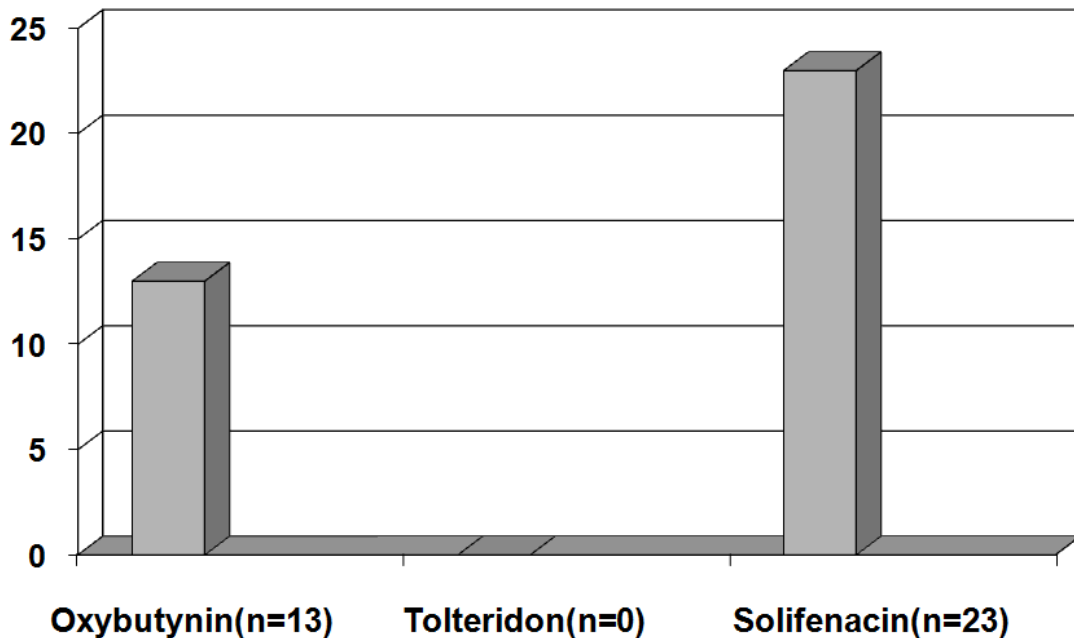


Abb.131: Verordnungshäufigkeit der einzelnen Spasmolytika aus der PRISCUS-Liste

Das Alter der Patienten variierte in dieser Gruppe zwischen 65 und 89 Jahren, im Mittel lag es bei 72,6 Jahren. Die mittlere Anzahl der verordneten Medikamente pro Patient lag in dieser Gruppe bei sieben, minimal war es ein Medikament, maximal waren es 16 Medikamente. Die 36 Verordnungen aus dieser Wirkstoffgruppe verteilten sich wie folgt auf die verschiedenen Altersgruppen:

Die 65 bis 69-Jährigen erhielten sechs (weiblich : männlich = 4:2) Verordnungen, die 70 bis 74-Jährigen erhielten acht (weiblich : männlich = 5:3), die 75 bis 79-Jährigen erhielten zwölf (weiblich : männlich= 3:9), die 80 bis 84-Jährigen erhielten fünf (weiblich : männlich = 1:4), die 85 bis 89-Jährigen fünf (weiblich : männlich= 4:1) und die über 89-Jährigen erhielten keine Verordnungen aus dieser Wirkstoffgruppe der PRISCUS-Liste.

5.5.6 Antikoagulantien

Ticlopidin wurde im Beobachtungszeitraum einmal bei einem 74 Jährigen männlichen Patienten verordnet.

5.5.7 Antidepressiva

Insgesamt wurden bei Entlassung 264mal *Antidepressiva* verschrieben, die von der PRISCUS-Liste als ungeeignet deklariert werden. Aus der Gruppe der *klassischen Antidepressiva* wurden *Amitriptylin* 107mal, *Doxepin* 86mal, *Trimipramin* 52mal und *Maprotilin* siebenmal verordnet. *Imipramin* und *Clomipramin* wurden im Beobachtungszeitraum nicht verordnet. Aus der Gruppe der *Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer* wurde *Fluoxetin* zwölfmal verordnet. Der *MAO-Hemmer Tranylcypromin* wurde nicht verordnet. Im Gegensatz dazu wurden besser verträgliche *Antidepressiva* wie z.B. *Mirtazapin* (n=738) im selben Zeitraum deutlich häufiger verabreicht (Abb14).

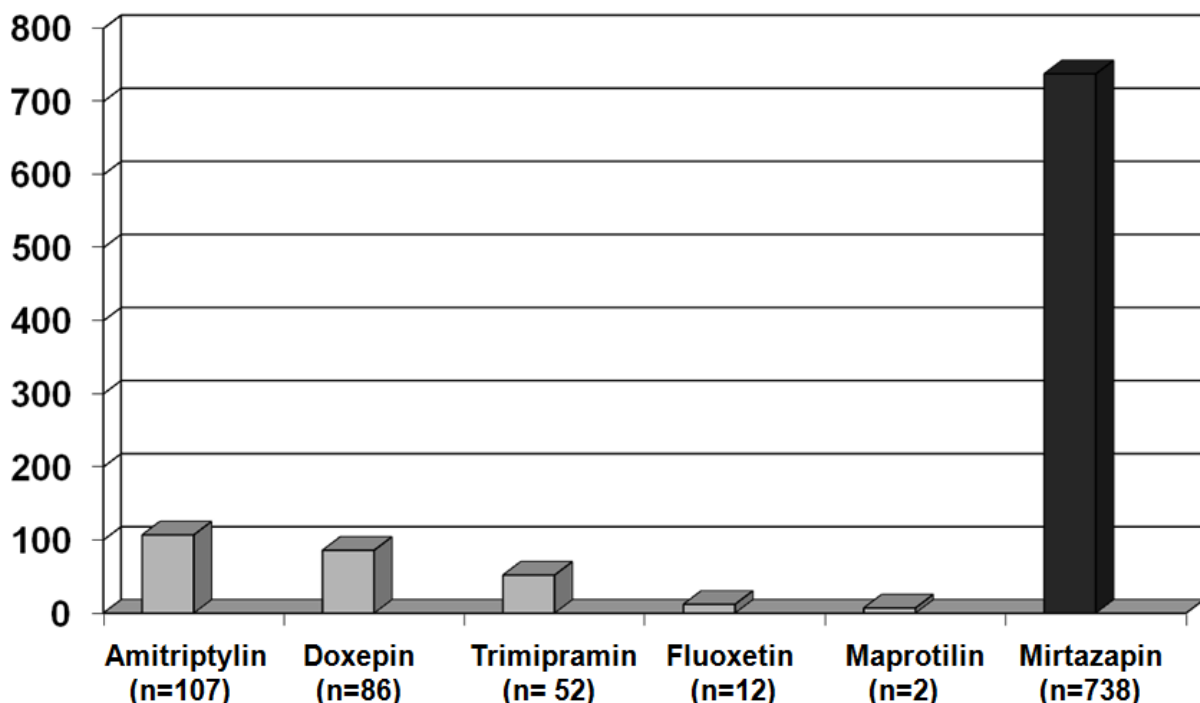


Abb.14: Verordnungshäufigkeit der einzelnen Antidepressiva; nicht abgebildet sind Imipramin und Tranylcypromin, die im Beobachtungszeitraum nicht verordnet wurden; vergleichend dargestellt ist die Verordnungshäufigkeit des laut PRISCUS-Liste besser vertäglichen und als Alternativpräparat gelisteten Mirtazapin

Die schlechter verträglichen *Antidepressiva* wurden deutlich häufiger bei Frauen (n=189) als bei Männern (n=75) verordnet. Der jüngste Patient war 65, der älteste 97, im Schnitt waren es 75 Jahre. Die Anzahl der pro Patient verordneten Medikamente reichte von 2 bis 20 Medikamenten, im Mittel waren es 8,3. Die 264 Verordnungen aus dieser Wirkstoffgruppe verteilten sich wie folgt auf die verschiedenen Altersgruppen:

Die 65 bis 69-Jährigen erhielten 68 (weiblich : männlich = 51:17) Verordnungen, die 70 bis 74-Jährigen erhielten 81 (weiblich : männlich = 57:24), die 75 bis 79-Jährigen erhielten 57 (weiblich : männlich = 32:25), die 80 bis 84-Jährigen erhielten 29 (weiblich : männlich = 25:4), die 85 bis 89-Jährigen 24 (weiblich : männlich = 20:4) und die über 89-Jährigen erhielten fünf (weiblich : männlich = 4:1) Verordnungen aus dieser Medikamentengruppe.

5.5.8 Antiemetika

Das von der PRISCUS-Liste als ungeeignet deklarierte *Antiemetikum Dimenhydrinat* wurde im betrachteten Zeitraum 60mal verordnet. Die 60 Verordnungen aus dieser Wirkstoffgruppe verteilten sich wie folgt auf die verschiedenen Altersgruppen:

Die 65 bis 69-Jährigen erhielten neun (weiblich : männlich = 5:4) Verordnungen, die 70 bis 74-Jährigen erhielten 14 (weiblich : männlich = 9:5), die 75 bis 79-Jährigen erhielten 17 (weiblich : männlich= 9:8), die 80 bis 84-Jährigen erhielten 15 (weiblich : männlich=10:5), die 85 bis 89-Jährigen erhielten drei (weiblich : männlich= 3:0) und die über 89-Jährigen erhielten zwei (weiblich:männlich = 2: 0) Verordnungen.

5.5.9 Antihypertensiva

Aus der Gruppe der *Antihypertensiva* fanden sich insgesamt 96 Verordnungen aus der PRISCUS-Liste. *Alpha-Blocker* wurden 44mal verordnet. Hiervon fanden sich 25mal *Doxazosin*, 14mal *Terazosin* und fünfmal *Prazosin*. *Metyldopa* wurde nicht verordnet. Aus der Gruppe der „*anderen kardiovaskulären Mittel*“ fanden sich *Clonidin* mit 32, *Reserpin* mit acht und *Nifedipin* in nicht-retardierter Form mit zwölf Verordnungen. *Nifedipin* in retardierter Form wurde 20mal verordnet, als solches wird es von der PRISCUS-Liste aber nicht als PIM bewertet (Abb.15).

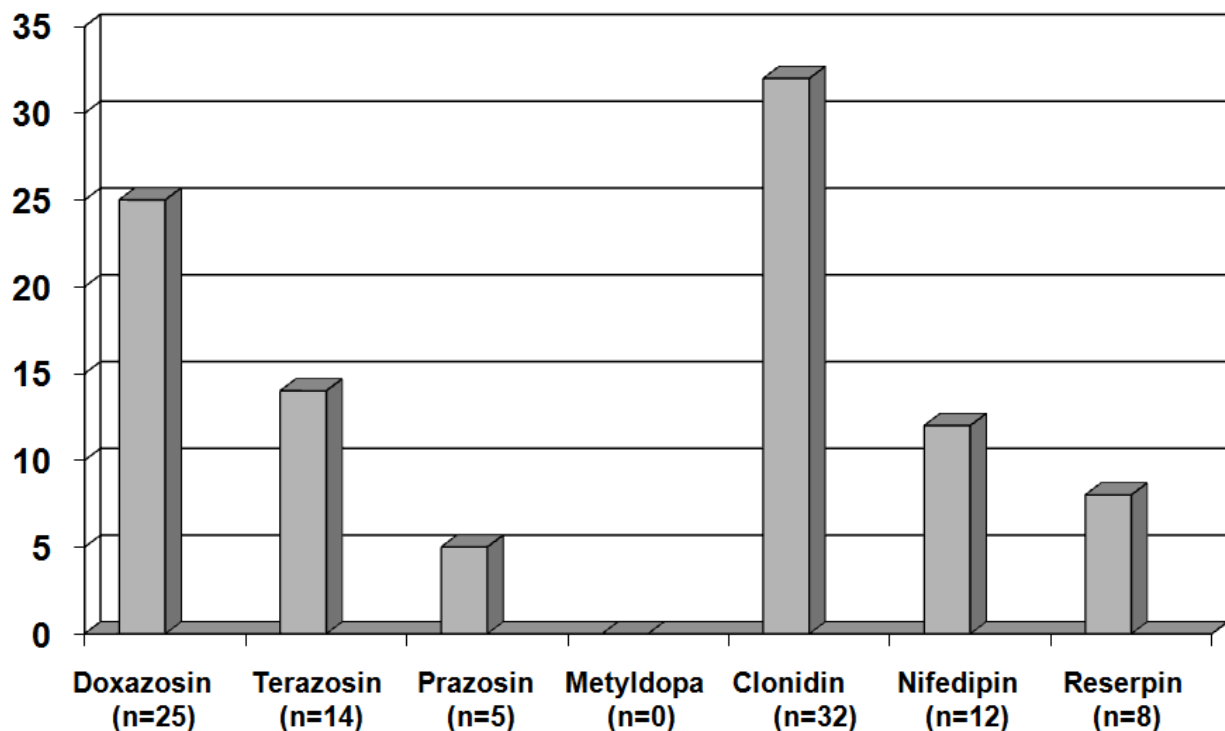


Abb.15: Verordnungshäufigkeit der einzelnen Antihypertensiva, links alpha-Blocker, rechts „andere kardiovaskuläre Mittel“

Die Anzahl der Medikamente pro Patient variierte zwischen 1 und 18, im Mittel waren es 8,6. Das mittlere Alter betrug 75,7 Jahre bei einer Altersspanne von 65 bis 93. Die 96 Verordnungen aus Gruppe der Antihypertensiva verteilten sich wie folgt auf die verschiedenen Altersgruppen:

Die 65 bis 69-Jährigen erhielten 20 (weiblich : männlich = 11:9) Verordnungen, die 70 bis 74-Jährigen erhielten 23 (weiblich : männlich = 11:12), die 75 bis 79-Jährigen erhielten 24 (weiblich : männlich = 5:19), die 80 bis 84-Jährigen erhielten 19 (weiblich : männlich=8:11), die 85 bis 89-Jährigen erhielten neun (weiblich : männlich= 7:2) und die über 90-Jährigen erhielten eine (weiblich : männlich = 1: 0) Verordnung.

5.5.10 Neuroleptika

Aus der Gruppe der *Neuroleptika* wurden im beobachteten Zeitraum insgesamt 69 Medikamente verordnet. Es fanden sich *Haloperidol* 25mal, *Clozapin* 23mal, *Olanzapin* ebenfalls 23mal, *Levomepromazin* 17mal, *Thioridazin* sowie *Fluphenazin* jeweils zweimal und *Perphenazin* einmal (Abb.16).

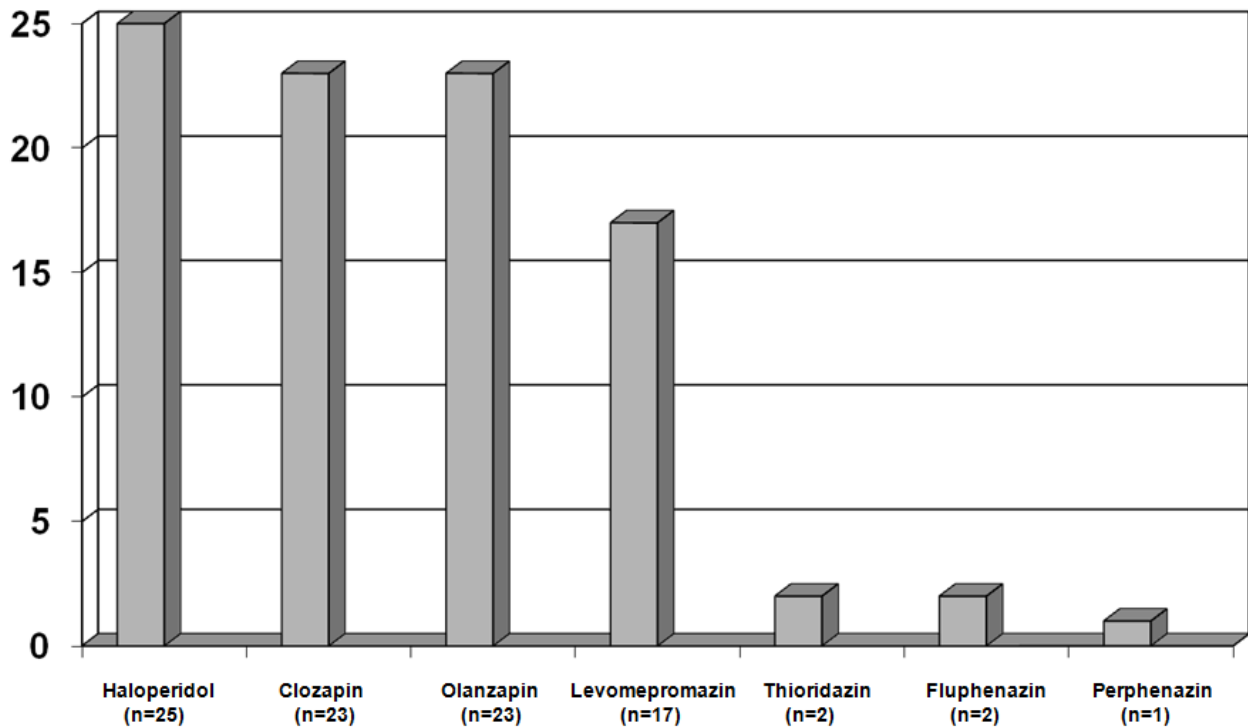


Abb.16: Verordnungshäufigkeit der einzelnen PIM-Medikamente aus der Gruppe der Neuroleptika

Das mittlere Alter in dieser Gruppe betrug 76,4 Jahre, der jüngste Patient war 65, der älteste 89 Jahre. Die mittlere Anzahl an Medikamenten lag bei 8,75 minimal waren es vier, maximal 16. Die 69 Verordnungen aus Gruppe der Neuroleptika verteilten sich wie folgt auf die verschiedenen Altersgruppen:

Die 65 bis 69-Jährigen erhielten elf (weiblich : männlich = 2:9) Verordnungen, die 70 bis 74-Jährigen erhielten 16 (weiblich : männlich = 10:6), die 75 bis 79-Jährigen erhielten 20 (weiblich : männlich = 6:14), die 80 bis 84-Jährigen erhielten 17 (weiblich : männlich = 6:11), die 85 bis 89-Jährigen erhielten fünf (weiblich : männlich= 2:3) und die über 89-Jährigen erhielten keine Verordnungen aus dieser Gruppe.

5.5.11 Ergotamin und Derivate

Im beobachteten Zeitraum wurde lediglich bei 3 Patienten ein Präparat aus dieser Gruppe verordnet. *Dihydroergotoxin* wurde zweimal, *Dihydroergotamin* einmal verordnet. *Dihydroergocryptin* wurde im Beobachtungszeitraum bei Entlassung nicht verordnet. Die Geschlechtsverteilung war 2:1 zugunsten der weiblichen Patienten. Der jüngste Patient war 75, der älteste 83, im Mittel 78. Die Patienten waren im Einzelnen 75, 78 und 83 Jahre alt. Die Anzahl der Entlassmedikamente war minimal 4, maximal 10, im Mittel 7,5.

5.5.12 Laxantien

Dickflüssiges Paraffin wurde im beobachteten Zeitraum bei mindestens 65-Jährigen Patienten nicht angewendet.

5.5.13 Muskelrelaxantien

Insgesamt erfolgten aus dieser Gruppe 144 Verordnungen. *Baclofen* wurde 86mal verordnet, *Tetrazepam* 58mal (Abb.17).

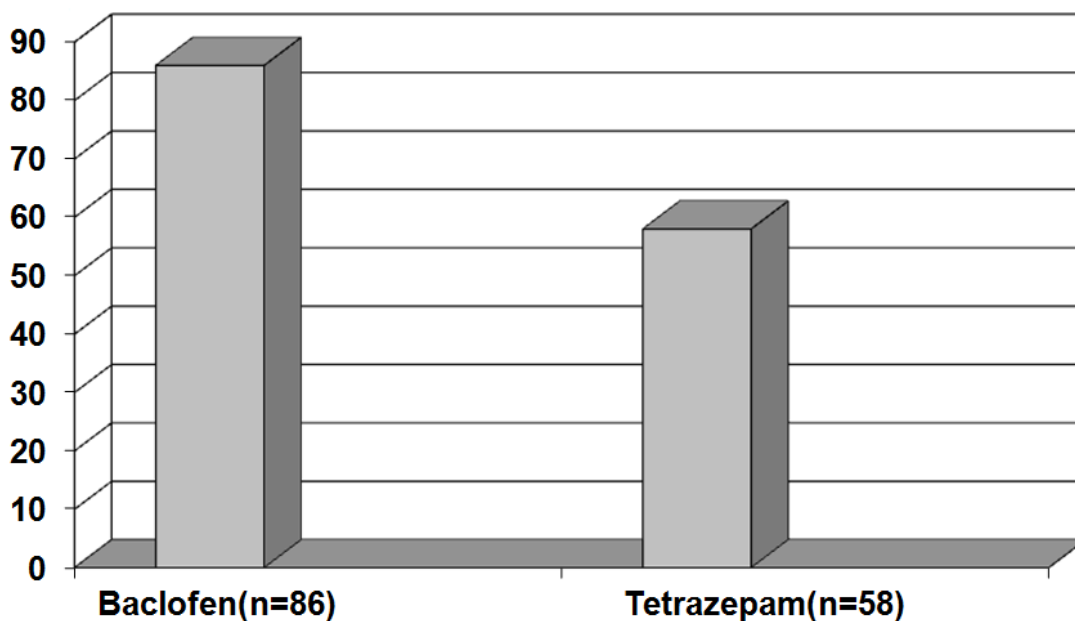


Abb.17: Verordnungshäufigkeit der einzelnen Muskelrelaxantien

Das mittlere Alter in dieser Gruppe betrug 71,9 Jahre und reichte von 65 bis 87 Jahre. Die mittlere Anzahl an Verordnungen lag bei 8,1 und reichte von einem bis zu 16 Medikamenten pro Patient. Die 144 Verordnungen aus Gruppe der Muskelrelaxantien verteilten sich wie folgt auf die verschiedenen Altersgruppen: Die 65 bis 69-Jährigen erhielten 67 (weiblich : männlich = 38:29) Verordnungen, die 70 bis 74-Jährigen erhielten 36 (weiblich : männlich = 19:17), die 75 bis 79-Jährigen erhielten 23 (weiblich : männlich = 10:13), die 80 bis 84-Jährigen erhielten zwölf (weiblich : männlich = 4:8), die 85 bis 89-Jährigen erhielten sechs (weiblich : männlich = 6:0) und die über 89-Jährigen erhielten keine Verordnungen aus dieser Gruppe.

5.5.14 Sedativa und Hypnotika

Aus der Gruppe der *Sedativa* und *Hypnotika* wurden im betrachteten Zeitraum insgesamt 721 Medikamente verschrieben. Aus der Gruppe der *kurz- und mittellangwirksamen Benzodiazepine* wurden insgesamt 248 Verordnungen getätigt. Aus der Gruppe der *langwirksamen Benzodiazepine* erfolgten 243 Verordnungen. Aus der Gruppe der *Z-Substanzen* erfolgten 197 Verschreibungen. Aus der Gruppe der „*anderen Sedativa*“ erfolgten insgesamt 33 Verordnungen (Abb.18).

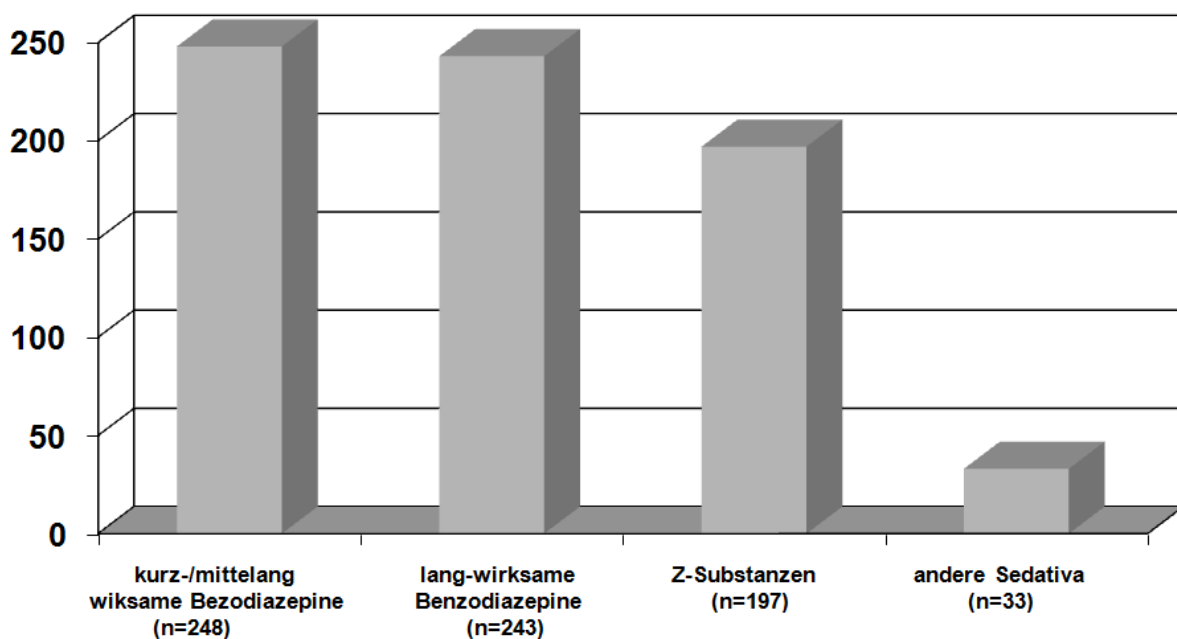


Abb.18: Verordnungshäufigkeit in den einzelnen Untergruppen der Medikamentenklasse der Sedativa/Hypnotika

Bei den *kurz- bzw. mittellang wirksamen Benzodiazepinen* verteilen sich die $n=248$ Verordnungen auf *Oxazepam* ($n=226$), *Temazepam* ($n=17$), *Lormetazepam* ($n=3$) und *Alprazolam* ($n=2$). *Triazolam*, *Lorazepam* und *Brotizolam* waren bei Entlassung in keinem Fall verordnet worden (Abb.19).

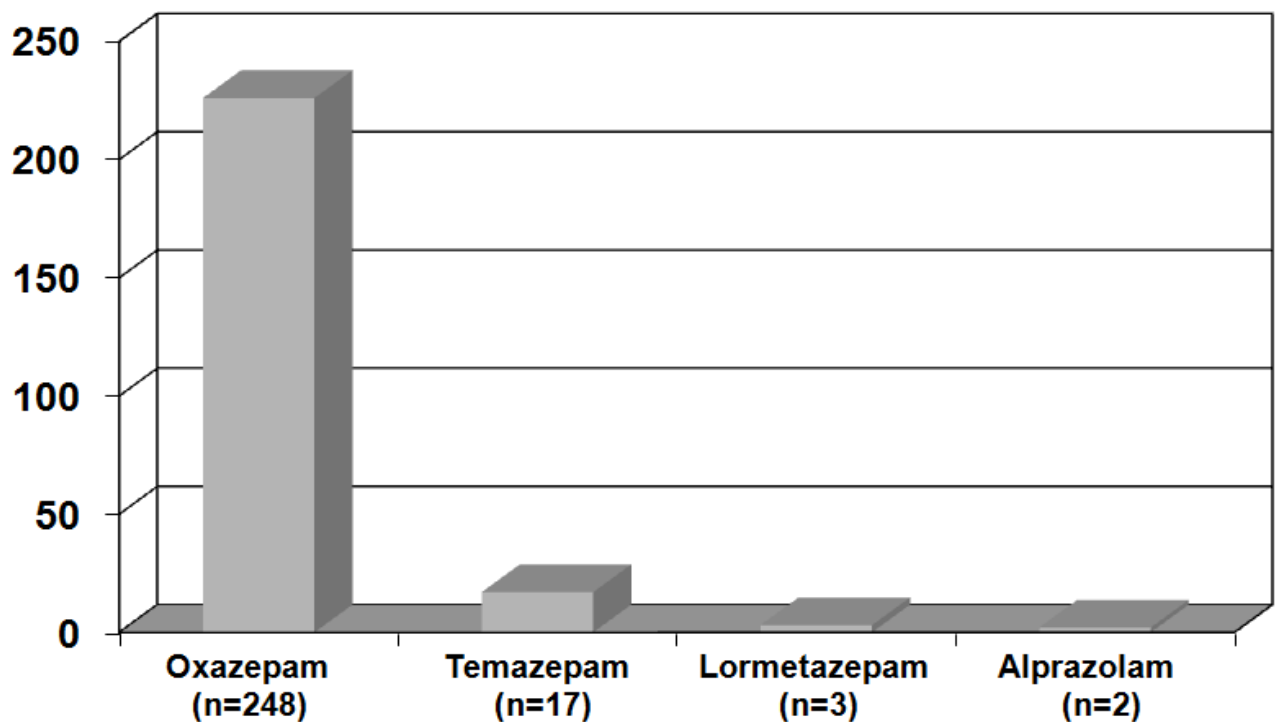


Abb.19: Verordnungshäufigkeit der einzelnen kurz- bzw. mittellang wirksamen Benzodiazepine; Triazolam, Lorazepam und Brotizolam, welche im Betrachtungszeitraum nicht verordnet wurden ($n=0$), sind nicht dargestellt

Bei den *langwirksamen Benzodiazepinen* ($n=243$) wurden *Bromazepam* ($n=121$), *Diazepam* ($n=101$), *Flunitrazepam* ($n=16$), *Prazepam* ($n=2$), *Chlordiazepoxid* ($n=1$), *Clobazam* ($n=1$) und *Dikaliumchlorazepat* ($n=1$) verordnet. *Flurazepam*, *Nitrazepam* und *Medazepam* waren bei Entlassung im Betrachtungszeitraum nicht verordnet worden (Abb.20).

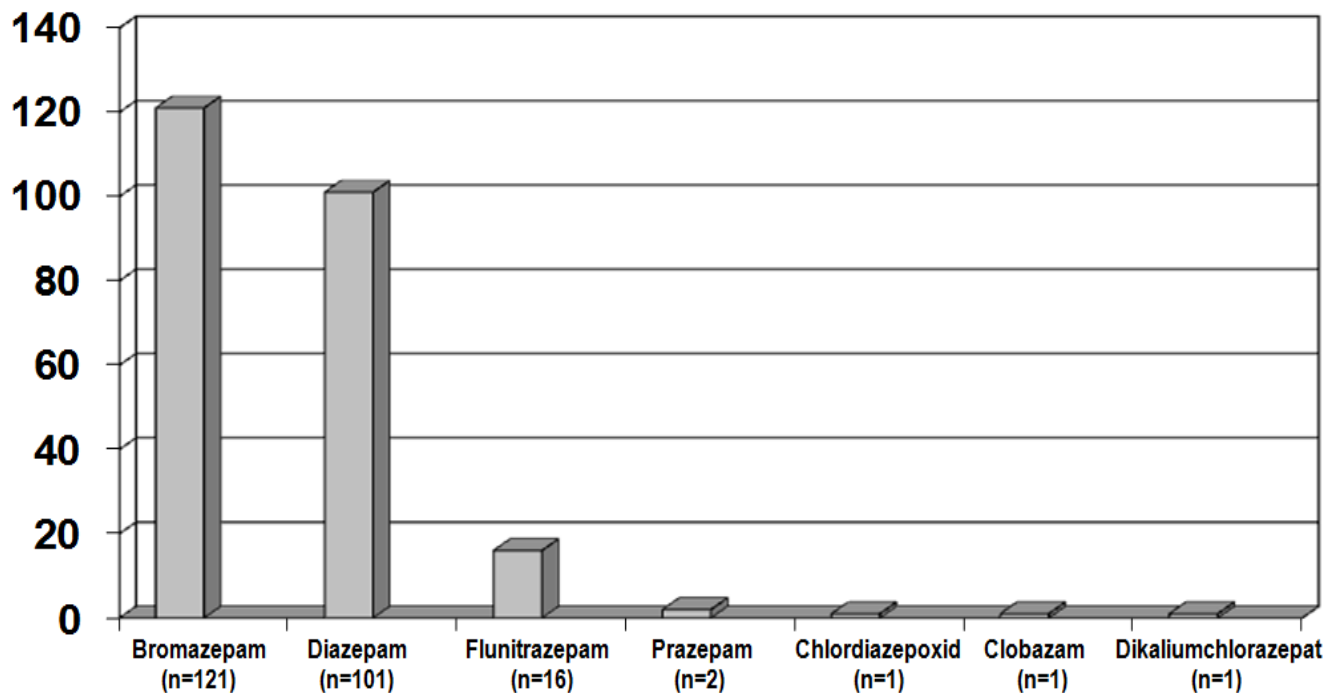


Abb.20.: Verordnungshäufigkeit der einzelnen lang wirksamen Benzodiazepine; Flurazepam, Nitrazepam und Medazepam welche im Betrachtungszeitraum nicht verordnet wurden (n=0), sind nicht dargestellt

Bei den *Z-Substanzen* (n=197) wurden *Zolpidem* (n=127) und *Zopiclon* (n=70) verordnet. *Zaleplon* war bei Entlassung im Betrachtungszeitraum nicht verordnet worden (Abb.21).

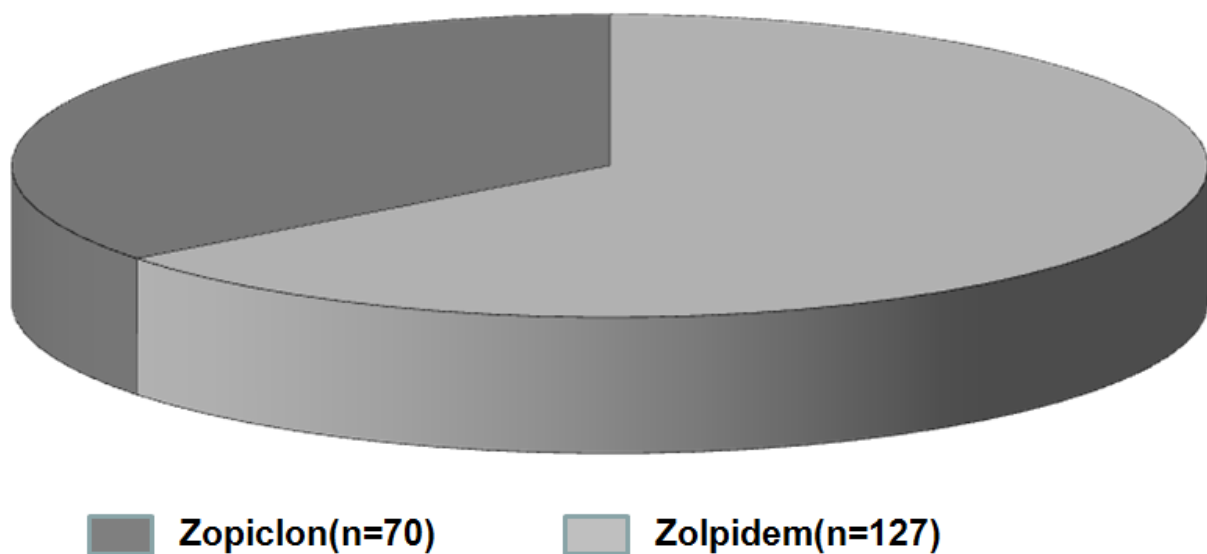


Abb.21: Verordnungshäufigkeit der einzelnen Z-Substanzen; Zaleplon, welches im Betrachtungszeitraum nicht verordnet wurde (n=0), ist nicht dargestellt

In der Gruppe der „anderen Sedativa“ wurden *Chloralhydrat* (n=33) und *Diphenhydramin* (n=1) verordnet. *Doxylamin* war bei Entlassung im Betrachtungszeitraum nicht verordnet worden (Abb.22).

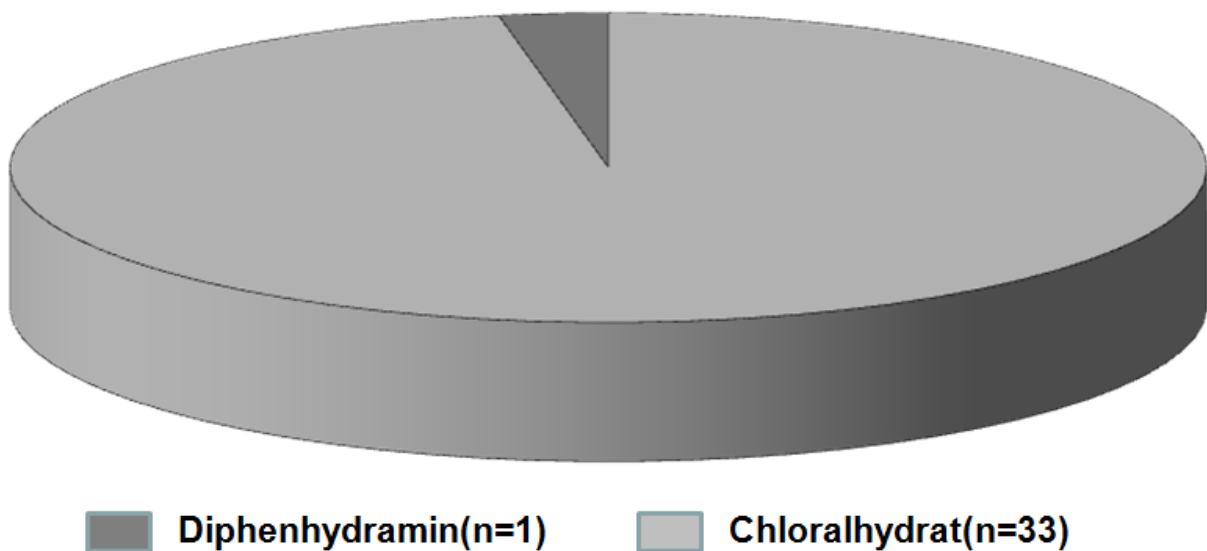


Abb.22: Verordnungshäufigkeit der einzelnen „anderen Sedativa“; Doxylamin, welches im Betrachtungszeitraum nicht verordnet wurde (n=0), ist nicht dargestellt

Betrachtet für die gesamte Gruppe der *Sedativa/Hypnotika* waren 273 der Patienten weiblich und 448 männlich. Das mittlere Alter der Patienten war 77,2 Jahre, der jüngste Patient war 65, der älteste war 98. Die Patienten erhielten im Mittel 8,7 Medikamente, minimal war es eins, maximal waren es 19. Die 721 Verordnungen aus Gruppe der *Sedativa* und *Hypnotika* verteilten sich wie folgt auf die verschiedenen Altersgruppen:

Die 65 bis 69-Jährigen erhielten 125 (weiblich : männlich = 69:56) Verordnungen, die 70 bis 74-Jährigen erhielten 136 (weiblich : männlich = 75:61), die 75 bis 79-Jährigen erhielten 196 (weiblich : männlich = 117:79), die 80 bis 84-Jährigen erhielten 142 (weiblich : männlich = 95:47), die 85 bis 89-Jährigen erhielten 98 (weiblich : männlich = 75:23) und die über 89-Jährigen erhielten 24 (weiblich : männlich = 17:7) Verordnungen.

5.5.15 Antidementiva und Vasodilatoren

Insgesamt wurden aus dieser Gruppe (n=39) nur *Naftidrofuryl* (n=23) und *Pentoxifyllin* (n=16) verordnet. *Nicergolin* und *Piracetam* waren bei Entlassung im Beobachtungszeitraum nicht verordnet worden. Im Vergleich hierzu waren im gleichen Zeitraum in der Studienpopulation deutlich häufiger die besser verträglichen und daher laut PRISCUS-Liste empfohlenen Antidementiva *Donepezil* (n=153), *Rivastigmin* (n=113) und *Memantin* (n=123) verordnet worden (Abb.23).

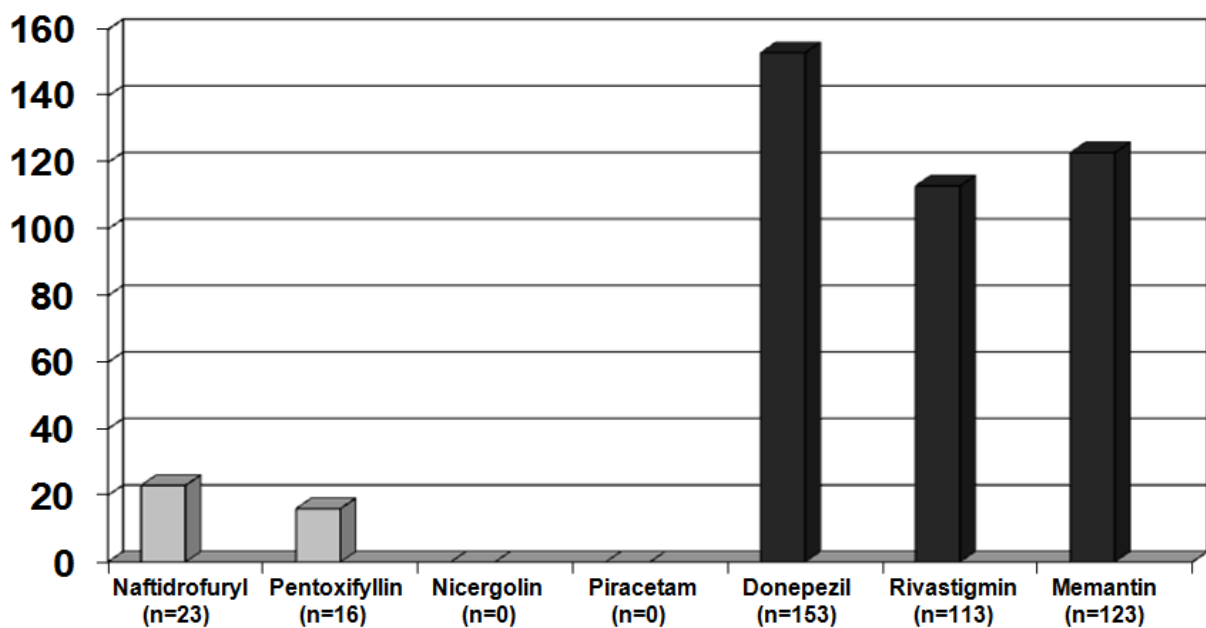


Abb.23: Verordnungshäufigkeit der einzelnen Antidementiva, Vasodilatoren; im Vergleich Verordnungshäufigkeit der besser verträglichen Antidementiva Donepezil, Rivastigmin und Memantin

Das mittlere Alter in dieser Gruppe lag bei 77,3, der jüngste Patient war 67, der älteste 88. Im Mittel hatte jeder Patient 7,2 Medikamente, minimal waren es 2, maximal waren es 14. Die 39 Verordnungen aus Gruppe der *Antidementiva*, *Vasodilatoren* und *durchblutungsfördernde Mittel* verteilten sich wie folgt auf die verschiedenen Altersgruppen:

Die 65bis 69-Jährigen erhielten vier (weiblich : männlich = 2:2) Verordnungen, die 70 bis 74-Jährigen erhielten sieben (weiblich : männlich =3:4), die 75 bis 79-Jährigen erhielten 16 (weiblich : männlich= 8:8), die 80 bis 84-Jährigen erhielten sechs (weiblich : männlich=3:3), die 85 bis 89-Jährigen erhielten sechs (weiblich : männlich = 6:0) und die über 89-Jährigen erhielten keine Verordnungen.

5.5.16 Antiepileptika

Phenobarbital wurde im beobachteten Zeitraum lediglich zweimal verordnet, an einen 70 und einen 72 Jahre alten männlichen Patienten.

5.6 Geschlechtsspezifische Unterschiede von Verordnungen aus - der PRISCUS-Liste

Betrachtet man die verschiedenen Medikamentengruppen stellt man teilweise deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Verordnungshäufigkeit fest, auch nach Berücksichtigung des Überwiegens weiblicher Patienten (2845 versus 2383) und der hierdurch bedingten höheren Gesamtzahl an Verordnungen bei weiblichen Patienten (20160 versus 16916).

Die größten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Verordnungshäufigkeit waren in der Gruppe der *Antidepressiva*, der *Antihypertensiva*, der *Neuroleptika* und *Sedativa/Hypnotika* zu beobachten (Abb.24). Die Patientinnen erhielten 189 *Antidepressiva* (0,94% der Verordnungen bei weiblichen Patientinnen), die männlichen Patienten lediglich 75 (0,47% der Verordnungen bei männlichen Patienten). Hier dominierten insbesondere die Präparate *Amitriptylin* und *Doxepin*.

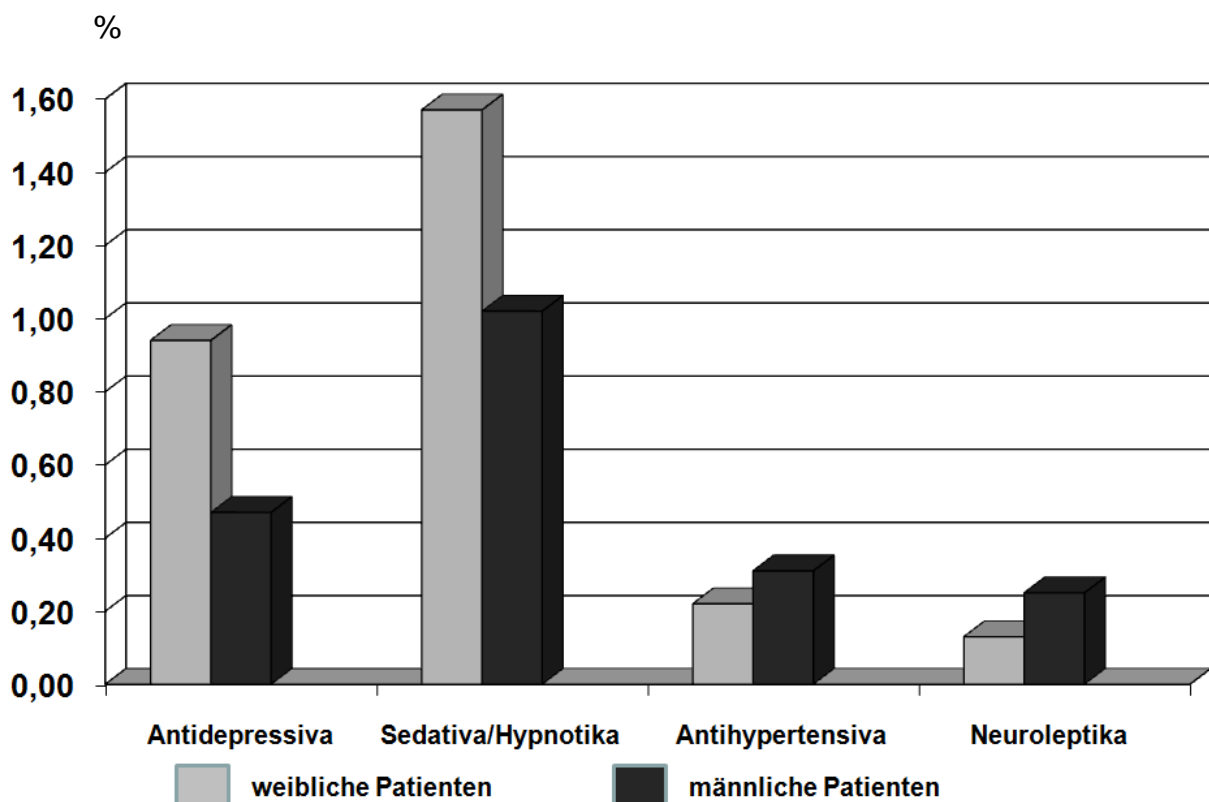


Abb.24: Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Verordnungshäufigkeit ausgewählter Medikamentengruppen; Darstellung als prozentualer Anteil der Verordnungen bei weiblichen bzw. männlichen Patienten

Ebenso wurde im Bereich der *Benzodiazepine* aus der Gruppe der *Hypnotika/Sedativa*, eine deutlich häufigere Verordnung bei Patientinnen beobachtet. Bei Patientinnen wurden 316 mal (1,57% der Verordnungen bei Patientinnen), bei männlichen Patienten 172 mal (1,02% der Verordnungen bei männlichen Patienten) *Benzodiazepine* verordnet. Bei den *kurz-/mittellangwirksamen* trat insbesondere *Oxazepam* auf, bei den *langwirksamen* dominierten *Bromazepam* und *Diazepam*.

Dem gegenüber fanden sich bei männlichen Patienten deutlich mehr Verstöße gegen die PRISCUS-Liste in der Gruppe der *Antihypertensiva* (0,31% der Verordnungen bei Männern versus 0,22% bei Frauen) und der Gruppe der *Neuroleptika* (0,25% versus 0,13%) (Abb.24).

Betrachtet man nun die Prävalenz der PIM-Verordnungen getrennt nach Medikamentenklassen, das bedeutet den prozentualen Anteil der Patienten mit Verordnungen aus der jeweiligen Medikamentenklasse, zeigt sich diese in den meisten Medikamentenklassen für die weiblichen Patienten höher (Abb.25 und 26).

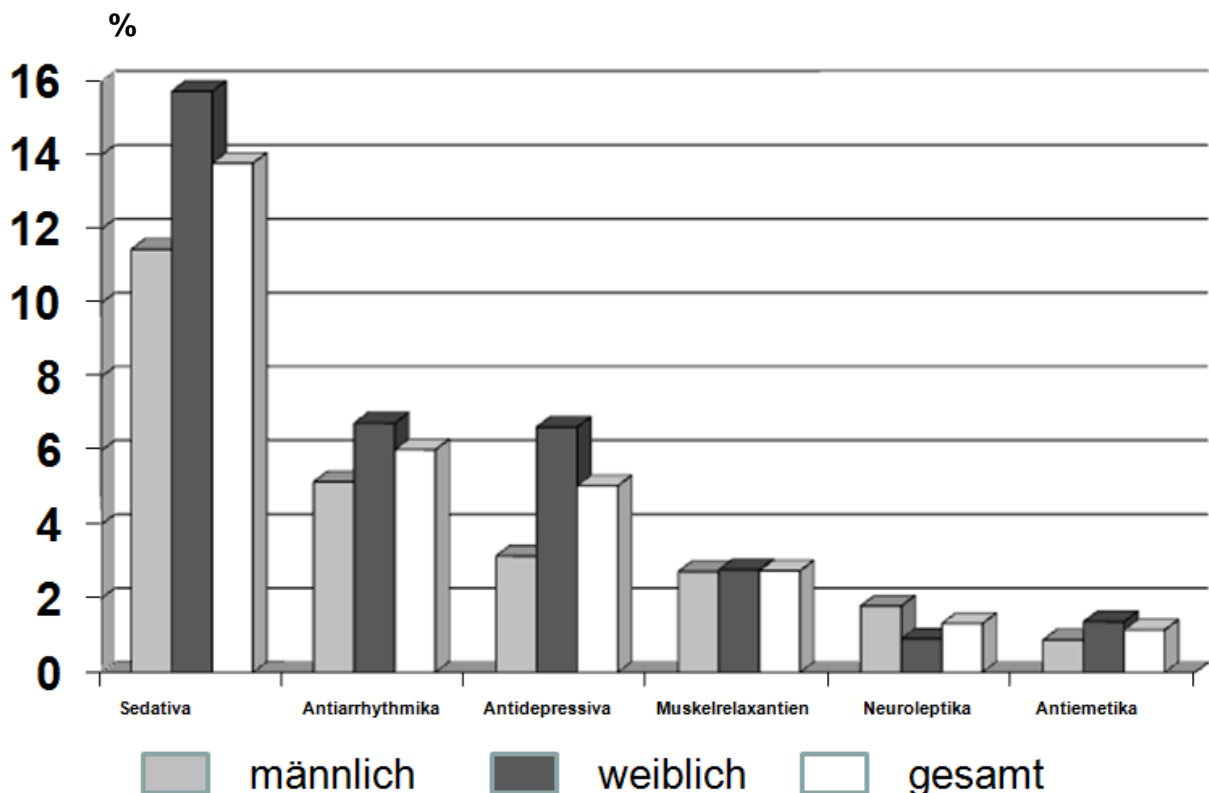


Abb.25: Prävalenz von PIM-Verordnungen aufgeteilt nach Geschlecht und Medikamentenklassen bei Prävalenz > 1%; im Vergleich dazu geschlechtsunspezifischer „gesamt“-Mittelwert der Prävalenz der jeweiligen Medikamentenklasse

Die Prävalenz von PIM-Verordnungen aus der Gruppe der *Neuroleptika*, der *Antihypertensiva* und der *Urologika* ist jedoch bei männlichen Patienten höher (Abb26).

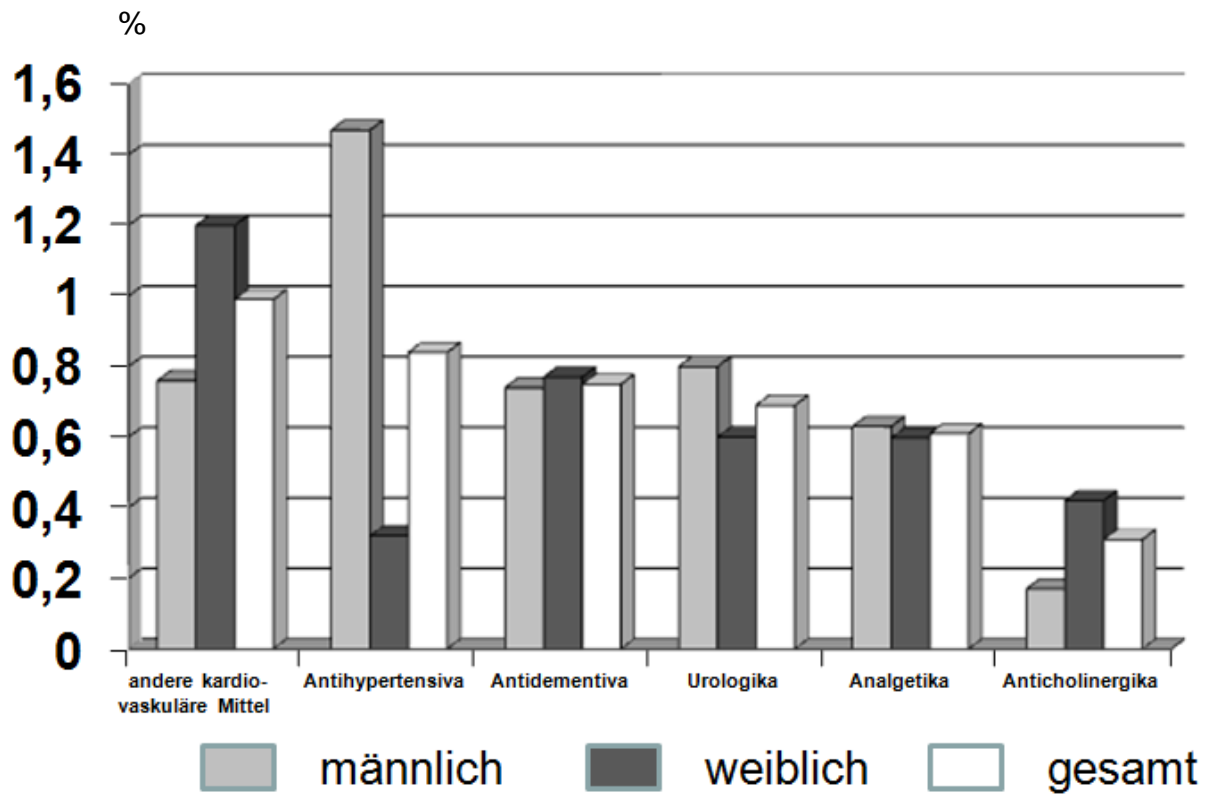


Abb.26: Prävalenz von PIM-Verordnungen aufgeteilt nach Geschlecht und Medikamentenklassen bei Prävalenz < 1%; im Vergleich dazu geschlechtsunspezifischer Mittelwert der Prävalenz der Medikamentenklasse; nicht dargestellt sind die Medikamentenklassen Ergotamine, Antiepileptika, Antikoagulantien, Antibiotika und Laxantien mit einer Prävalenz von je >0,1%

5.7 Altersabhängige Verordnungshäufigkeit von Medikamenten der PRISCUS-Liste

Die absolute Anzahl der Verordnungen aus der PRISCUS-Liste in den einzelnen Altersgruppen nimmt mit zunehmendem Patientenalter ab, bedingt durch die geringeren Patientenzahlen in den höheren Altersklassen (Abb.27).

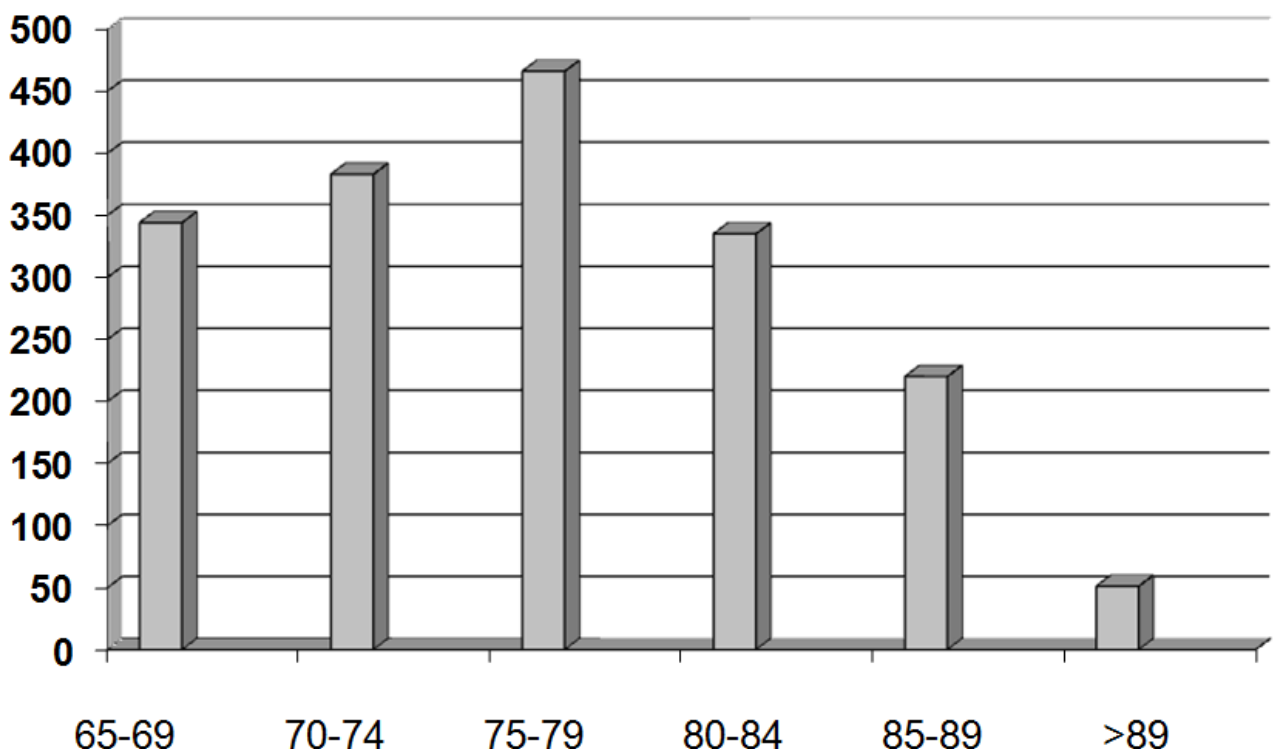


Abb.27: Absolute Anzahl an Verordnungen aus der PRISCUS-Liste in den einzelnen Altersklassen

Betrachtet man jedoch den prozentualen Anteil der Verordnungen aus der PRISCUS-Liste an der Gesamtzahl der Verordnungen in einer Altersgruppe, fällt zunächst auf, dass über alle Altersgruppen hinweg prozentual gesehen die weiblichen Patienten mehr Medikamente aus der PRISCUS-Liste erhielten. Zudem lässt sich zumindest in den letzten drei Altersgruppen ein Anstieg des prozentualen Anteils an Verordnungen aus der PRISCUS-Liste feststellen (Abb.28). Die Gruppe der über 89-Jährigen liegt mit 5,57% an Verordnungen aus der PRISCUS-Liste deutlich über dem Mittel der Gesamtpopulation (4,85%). Insgesamt finden sich in dieser Gruppe prozentual gesehen die meisten PIM-Verordnungen.

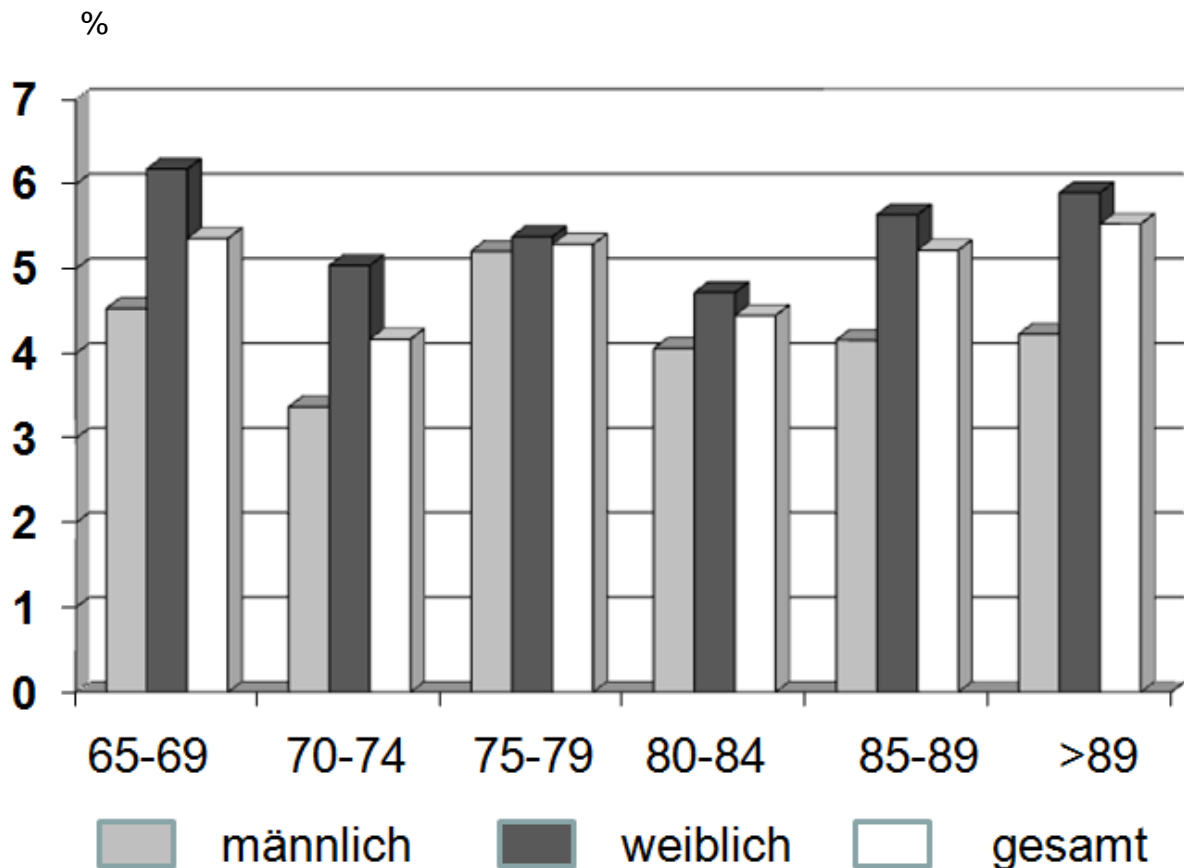


Abb.28: Prozentualer Anteil an Verordnungen aus der PRISCUS-Liste getrennt nach Altersgruppen und

5.8 Anwendungshäufigkeit von besser verträglichen Alternativmedikamenten

In der PRISCUS-Liste werden zu den jeweiligen Medikamenten, die bei der Anwendung bei älteren Menschen gehäuft mit unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen in Zusammenhang gebracht werden, mögliche Alternativpräparate mit einem geringeren Nebenwirkungspotential genannt. Vergleichend soll nun an einigen Präparaten dargestellt werden, wie häufig diese bereits angewandt wurden. Die Auswahl der untersuchten Präparate geschieht anhand der sogenannten positiven Beers-Liste und den Empfehlungen von Alternativpräparaten in der PRISCUS-Liste.

Die positive Beers-Liste ist eine Liste von 13 Medikamenten, die als Aktualisierung der Beers-Liste 2009 veröffentlicht wurde [STEFANACCI et al. 2009]. Hierbei werden

für die vier neurologischen Krankheitsbilder Demenz, Depression, M. Parkinson und Psychosen Medikamente zur Behandlung empfohlen, bei denen bei Patienten ab 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten kein erhöhtes Nebenwirkungspotential bestehen soll.

5.8.1 Demenz

Hier werden in der positiven Beers-Liste als besonders verträglich die Wirkstoffe *Donepezil*, sowie die *Cholinesterase-Hemmer Galantamin* und *Memantin* (als add-on Präparat) genannt. In der PRISCUS-Liste werden als mögliche Alternativpräparate zur antidementiven Behandlung lediglich *Memantin* und ohne genaue Spezifizierung *Cholinesterase-Hemmer* aufgeführt. Aus dieser Gruppe erfolgten im Zeitraum von 2007 bis 2010 insgesamt 379 Verordnungen (Abb.29) (vergleiche auch Abb.23 Seite 58).

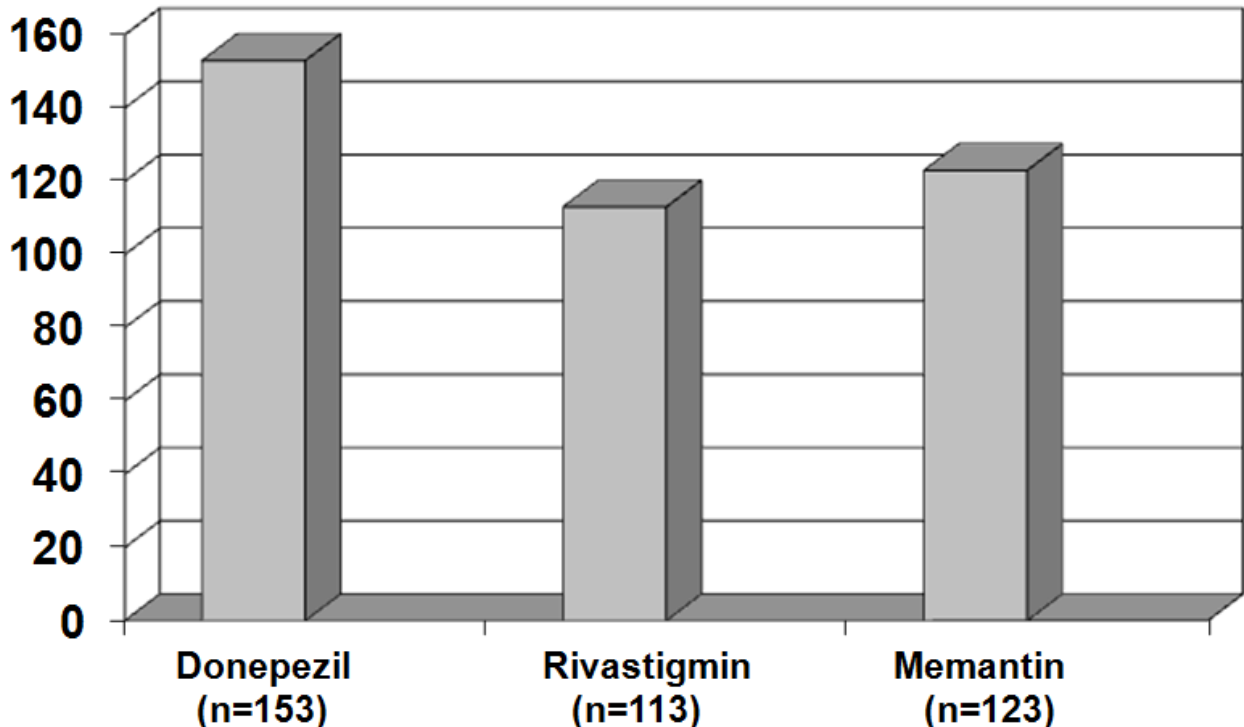


Abb.29: Verordnungshäufigkeit möglicher Alternativpräparate in der Gruppe der Antidementiva

5.8.2 Depression

Hier werden in der positiven Beers-Liste als besonders verträglich die Wirkstoffe *Citalopram*, *Duloxetin*, *Escitalopram*, *Bupropion* und *Mirtazapin* genannt. Die PRISCUS-Liste empfiehlt bei der Behandlung von Depressionen den Einsatz von *Mirtazapin* oder SSRI wie *Citalopram* und *Escitalopram*. *Bupropion* und *Duloxetin* werden dort nicht als mögliche Alternativen genannt. Aus dieser Gruppe erfolgten im Zeitraum von 2007 bis 2010 insgesamt 831 Verordnungen. Im gleichen Zeitraum wurden, wie bereits betrachtet, lediglich 264 potentiell inadäquaten *Antidepressiva* verordnet (Abb.30) (vergleiche auch Abb.14 Seite 49).

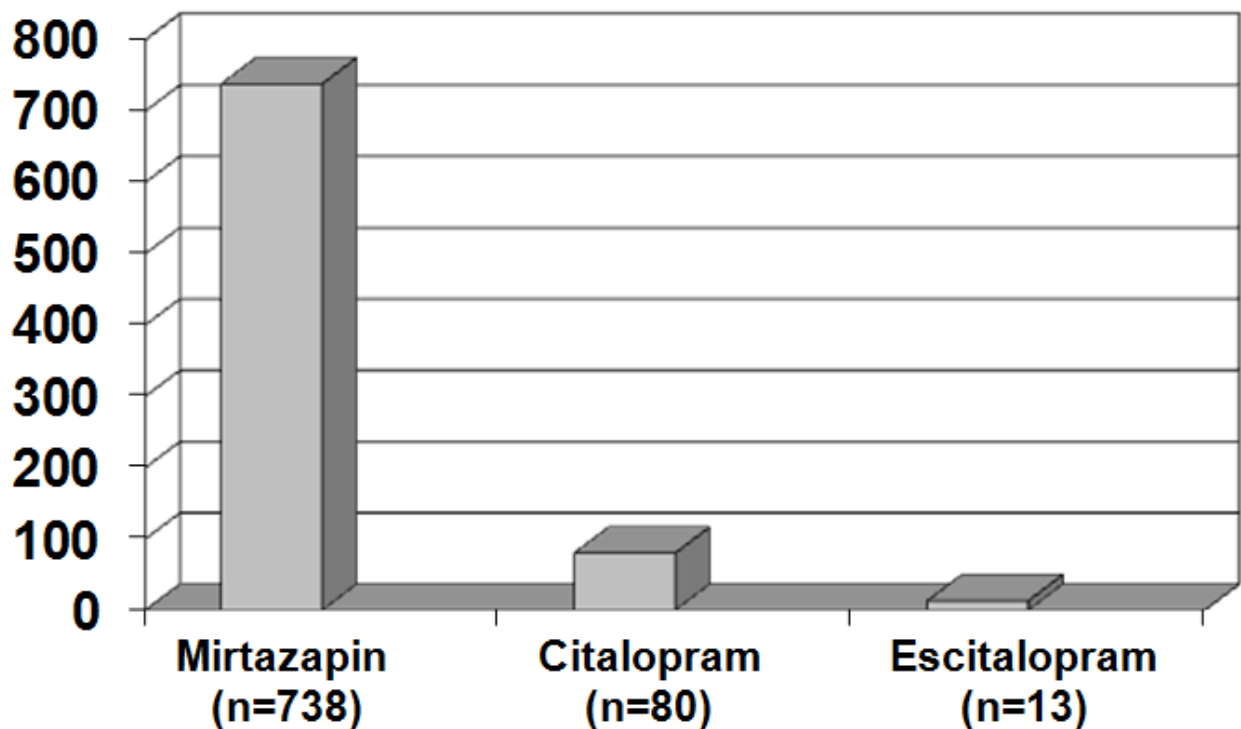


Abb.30: Verordnungshäufigkeit ausgewählter Alternativpräparate aus der Gruppe der Antidepressiva

5.8.3 M. Parkinson

In Bezug auf die Behandlung des M. Parkinson wird in der PRISCUS-Liste lediglich *Dihydroergocryptin* als besonders risikoreiches Präparat genannt, welches in unserer neurologischen Klinik im betrachteten Zeitraum nicht als Entlassungsmedikament bei über 65-Jährigen verordnet wurde. Als mögliche Alternative wird pauschal auf

„andere“ Parkinson-Medikamente verwiesen. In der positiven Beers-Liste werden zur Behandlung des M. Parkinson *Ropinirol-Hydrochlorid*, *Carbidopa* und *Levodopa* als Kombi-Präparat sowie *Entacapon* (als add-on Therapie) als besonders verträgliche Präparate empfohlen.

5.8.4 Psychose

In der positiven Beers-Liste wird als besonders verträglicher Wirkstoff *Risperidon* genannt. Nur zur Anwendung bei der Akuttherapie wird zusätzlich *Haldol* als verträgliches Medikament aufgeführt. In dieser Arbeit wurde *Haldol* in der Entlassungsmedikation als risikoreiches Medikament bereits betrachtet. Über Einsatz in der Akuttherapie kann wegen fehlender Dokumentation keine Aussage getroffen werden. In der PRISCUS-Liste wird *Risperidon* als erstes Alternativpräparat genannt. Es werden in der PRISCUS-Liste jedoch zusätzlich *Pipamperon*, *Melperon* sowie *Perazin* (mittlerweile außer Handel) als mögliche Alternativen aufgeführt. Diese Alternativpräparate wurden im betrachteten Zeitraum 277mal verordnet (Abb.31). Im gleichen Zeitraum wurden, wie bereits betrachtet, lediglich 69 schlecht verträgliche *Neuroleptika* verordnet (siehe auch Abb.16 auf Seite 52).

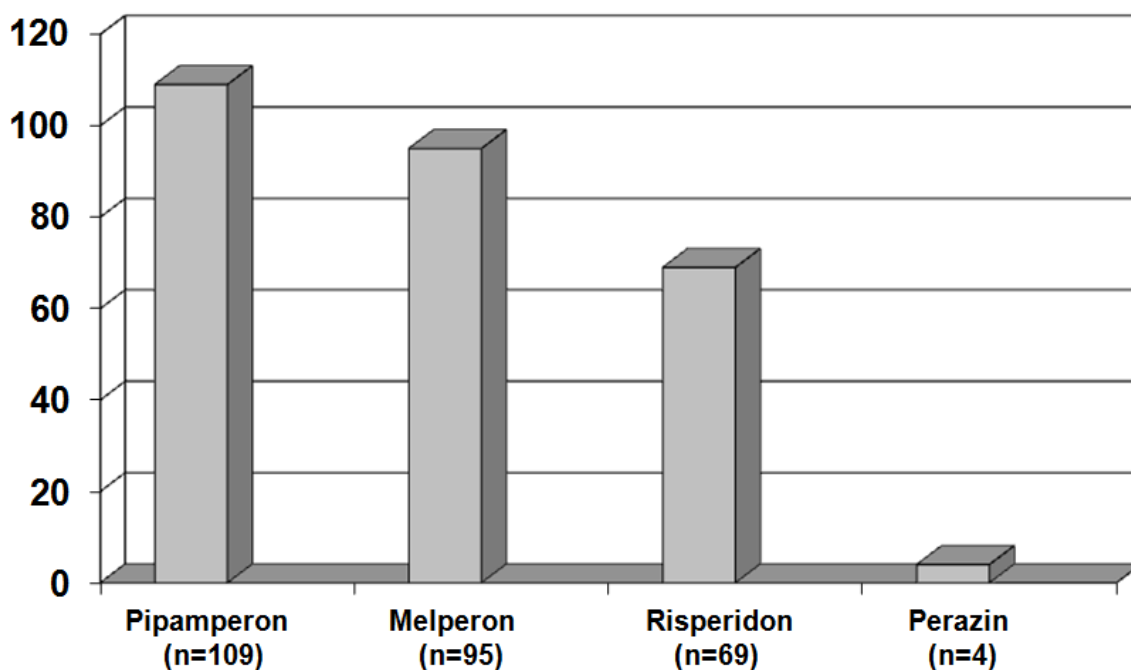


Abb.31: Verordnungshäufigkeit von möglichen Alternativpräparaten aus der Gruppe der Neuroleptika

5.9 Einschränkungen der Alternativpräparate bei bestimmten Krankheitsbildern

In der PRISCUS-Liste wird *Baclofen* als besonders risikohaftes Medikament aufgeführt. Dieses Medikament zählt zur Klasse der *Muskelrelaxantien* und wird insbesondere bei spastischen Lähmungen nach Apoplex oder sonstigen Spastiken eingesetzt. In der Studienpopulation wurde *Baclofen* 86mal in der Entlassungsmedikation verordnet. Hierbei fanden sich in den einzelnen Fällen verschiedene Hauptdiagnosen (Abb.32).

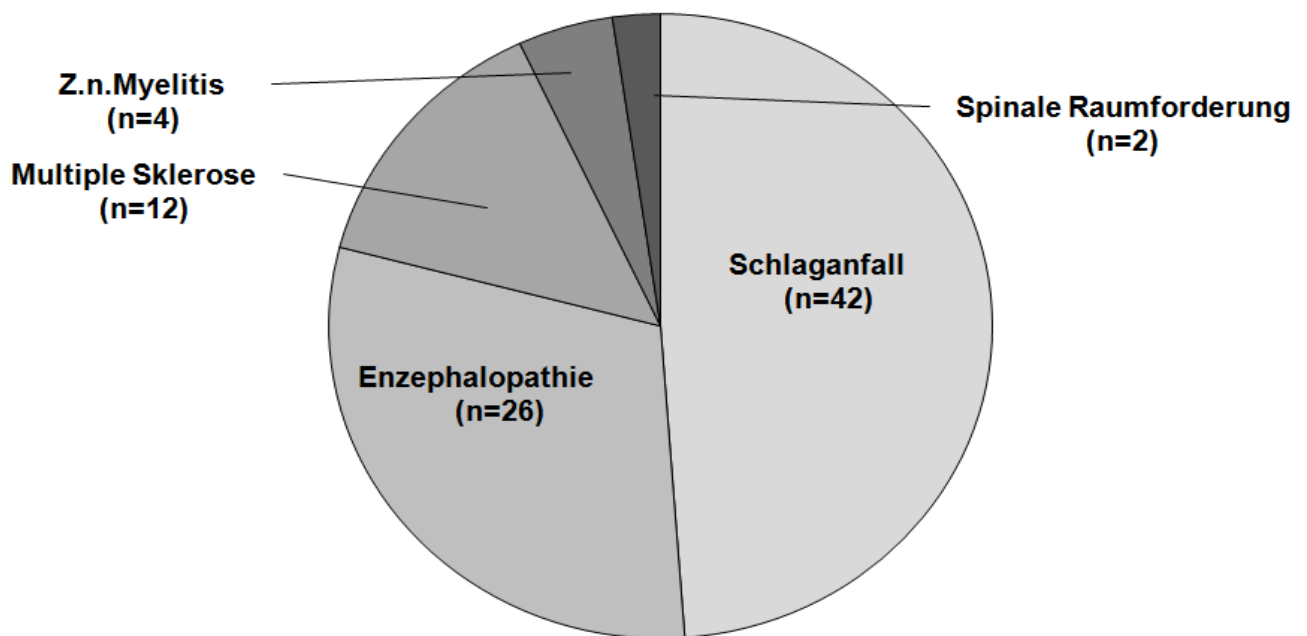


Abb.32: Hauptdiagnosen bei Verordnung von Baclofen (n=86)

Ähnlich verhält es sich mit *Tetrazepam*, welches im Untersuchungszeitraum 58mal verordnet worden war (Abb.33).

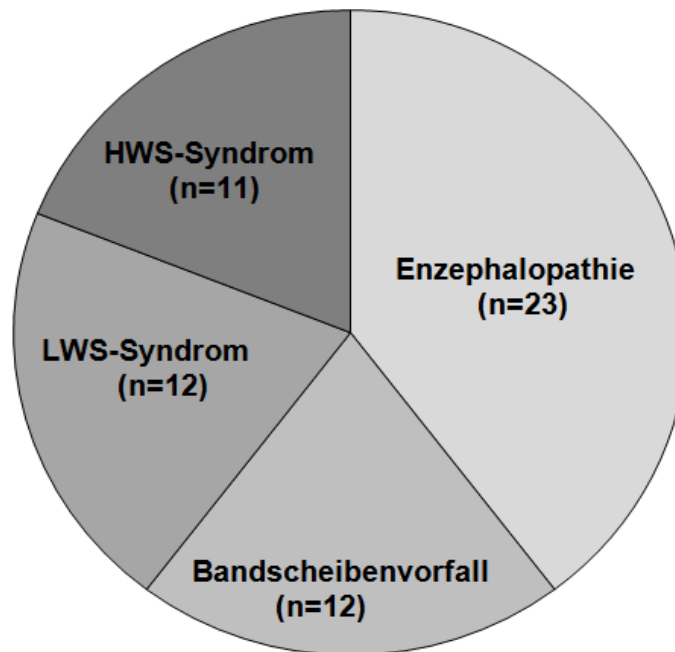


Abb.33: Hauptdiagnosen bei Verordnung von Tetrazepam (n=58)

Im Vergleich wurde das laut PRISCUS-Liste besser verträgliche *Tolperison* im gleichen Zeitraum 162mal verordnet. Hierbei traten verschiedene Hauptdiagnosen auf, die Häufigsten waren Parkinson-Syndrom (n=15), Multiple Sklerose (n=14) und Schlaganfall (n=14).

In der Gruppe der *Neuroleptika* wird *Clozapin* als ungeeignet in der Anwendung beim älteren Menschen deklariert. Im beobachteten Zeitraum wurde dieses Präparat in unserer Untersuchung 23mal verordnet. Hierbei traten als Hauptdiagnosen 16mal Parkinson-Syndrom und siebenmal die endogene Psychose auf.

6 Diskussion

6.1 Bedeutung der PRISCUS-Liste

Auf Grund der zunehmend alternden Gesellschaft in den Industrieländern drängen sich im klinischen Alltag der Patientenversorgung neue Schwerpunkte in den Vordergrund. So führt die mit dem Alter verknüpfte Polymorbidität [AKKER et al. 1996] meist zu einer Polymedikation bei den Patienten. Viele Medikamente bergen jedoch auf Grund einer veränderten Pharmakokinetik und –dynamik im Alter ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen [MANGONI et al. 2003]. Insbesondere bei älteren Patienten, die meist viele Medikamente einnehmen, kommt es daher gehäuft zu medikamentenbedingten Behandlungskomplikationen. Oftmals wird sogar eine Hospitalisierung nötig. Im Hinblick auf die Zunahme an alten Patienten müssen daher dringend Strategien entwickelt und eingesetzt werden, die die Arzneimittelsicherheit bei der Pharmakotherapie im Alter verbessern. Hierdurch können zum einen die gesundheitliche Situation und Lebensqualität der Patienten verbessert werden. Zum anderen kann so eine zunehmende finanzielle Belastung des Gesundheitssystems durch ambulante und stationäre Maßnahmen, die zur Therapie von Arzneimittelnebenwirkungen notwendig werden, vermieden werden.

Den ersten Schritt in diesem Prozess stellt die Erstellung von auf den deutschen Arzneimittelmarkt angepassten Medikamentenlisten, wie beispielsweise die PRISCUS-Liste, dar. Diese enthält 83 Medikamente, die auf Grund eines erhöhten Nebenwirkungspotentials ab 65 Jahren nicht angewendet werden sollen. Die klinische Relevanz der PRISCUS-Liste zeigt sich, wenn man überprüft, wie häufig bei Patienten ab 65 Jahren solche Medikamente dennoch verordnet werden.

In unserer Arbeit haben wir untersucht, in welchem Umfang Medikamente der PRISCUS-Liste in der Entlassungsmedikation enthalten waren. In der stationären Behandlung können Arzneimittelnebenwirkungen durch ständige Überwachung frühzeitig erkannt und therapiert werden. Im ambulanten Bereich ist eine derart engmaschige Überwachung nicht möglich. Daher besteht die Gefahr, dass medikamentös bedingte Komplikationen nicht rechtzeitig erkannt werden und eine Krankenhausbehandlung erforderlich machen.

In einer Untersuchung der Uniklinik Freiburg wurden für das Jahr 2008 elektronisch erfasste und abgespeicherte Medikamentenverordnungen während der gesamten stationären Behandlung ausgewertet. Aus unseren Erfahrungen muss man davon ausgehen, dass davon nur ein Teil als Entlassungsmedikation nach Ende der stationären Behandlung dauerhaft eingenommen wird. Es konnte gezeigt werden, dass in Freiburg bei 186419 registrierten oralen medikamentösen Anordnungen bei Patienten ab 65 Jahren 4,7% der Verordnungen die PRISCUS-Liste verletzen und 43% der über 65 Jährigen Medikamente aus der PRISCUS-Liste erhielten.

Als am häufigsten verordneten Präparate wurden *Lormetazepam* (1861), *Lorazepam* (957) und *Acetyldigoxin* (334) genannt [SCHÄFER et al. 2010]. In unserer Studie wurde untersucht wie häufig in einer neurologischen Akutklinik in der Entlassungsmedikation Verstöße gegen die PRISCUS-Liste auftreten. Im Zeitraum zwischen 2007 und 2010 wurden bei 5228 Patienten 37076 Verordnungen mit insgesamt 1799 Verstößen gegen die PRISCUS-Liste getätigt (siehe 5.1. bis 5.4). Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 4,85% der gesamten Verordnungen. Von allen Patienten über 65 Jahre erhielten 27.64% der Patienten Medikamente aus der PRISCUS-Liste.

Grundlegend ergab sich somit, dass in unserer neurologischen Klinik, wie bereits in Freiburg festgestellt, bei älter als 65-Jährigen zahlreiche Medikamente aus der PRISCUS-Liste verordnet wurden. Während in unserer Studie die Medikation bei Entlassung betrachtet wurde, wurden in Freiburg alle Medikamentengaben während des stationären Aufenthaltes der Patienten registriert. Hieraus erklärt sich auch die im Vergleich zu unserer Untersuchung hohe Anzahl an Verordnungen in Freiburg bei lediglich etwa doppelter Patientenzahl.

Betrachtet man nun die Medikamente, welche in Freiburg am häufigsten verordnet wurden, so zeigt sich, dass gerade die dort sehr häufig verordneten *Benzodiazepine Lorametzepam* und *Lorazepam*, bei uns mit drei bzw. null Verordnungen praktisch keine Rolle spielten. Diese Diskrepanz lässt sich zum einen sicher damit erklären, dass diese Medikamente häufig in der Akuttherapie, d.h. während des stationären Aufenthaltes, seltener jedoch als Dauermedikation eingesetzt werden. Somit werden diese Medikamente bei Entlassung meist nicht mehr verordnet und treten daher in unsere Untersuchung nicht in Erscheinung. Zudem könnten regional bzw. klinikspezifisch variierende Verschreibungsgewohnheiten ebenfalls eine Rolle spielen.

Die Produktinformation limitiert die maximal empfohlene Dauer der Anwendung von *Benzodiazepinen* insbesondere wegen des Abhängigkeitspotentials altersunabhängig auf vier Wochen [AMANN et al. 2012]. Dennoch fanden wir aus der Gruppe der *Benzodiazepine* eine relevante Anzahl von Verordnungen aus der PRISCUS-Liste (n=471) in der Entlassungsmedikation. Hierbei zählten *Oxazepam* (n=226), *Bromazepam* (n=121) und *Diazepam* (n=101) zu den am häufigsten verordneten *Benzodiazepinen*.

Betrachtet man das *Antiarrhythmikum Acetyldigoxin*, zeigt sich in unserer Studie ebenfalls eine relevante Verordnungshäufigkeit (n=110). Dies erklärt sich im Rahmen der kardialen Begleiterkrankungen, die meist im hohen Alter gehäuft auftreten. Üblicherweise werden *Digitalis-Präparate* bei Vorliegen einer tachykarden Herzrhythmusstörung, insbesondere bei Vorhofflimmern, zur Frequenzlimitierung verordnet [CAMM et al. 2010].

Innerhalb der Gruppe der *Antidementiva* und *Vasodilatoren* wird von der Verwendung von *Pentoxifyllin*, *Naftidrofuryl*, *Nicergolin* und *Priracetam* auf Grund fehlender Hinweisen auf Verbesserung der vaskulären Demenz bzw. der kognitiven Funktion abgeraten [McLEOD et al. 1997, LAROCHE et al. 2007].

Seltener fanden sich *Anticholinergika*, die bei älteren Menschen besonders häufig die kognitiven Funktionen beeinträchtigten [LECHEVALIER-MICHEL et al. 2004]. Aus anderen Wirkstoffgruppen der PRISCUS-Liste traten in unserer Studie nur vereinzelte Verordnungen auf.

Nur einmal wurde das *Antibiotikum Nitrofurantoin* verordnet. Bei dessen Anwendung steigt mit dem Alter das Risiko für Leber- und Nierenschädigung [HOLMBERG et al. 1980].

Die oralen *Antikoagulantien Ticlopidin* und *Prasugrel*, von denen nur einmal *Ticlopidin* verordnet worden war, wurden insbesondere wegen dem im Alter erhöhten Risiko von toxischen Effekten [BEERS 1997, FICK et al. 2003] mit Leberschädigungen und Blutbildveränderungen [LAROCHE et al. 2007] als potentiell inadäquat deklariert. *Prasugrel* wurde als PIM eingestuft, obwohl es in der zweiten Befragungsrunde von den Experten nicht als PIM bewertet wurde. Dies geschah auf Basis der Fachinformation, welche den Hinweis "keine Empfehlung für Patienten über 75 Jahre" enthält.

Ebenso erhielten in unserer Studienpopulation nur 3 Patienten Verordnungen aus der Gruppe der *Ergotamine* und Derivate. Bereits die Fachinformation erwähnt

fehlende Erfahrungen in der Anwendung dieser Präparate bei über 65-Jährigen. Außerdem wird darauf hingewiesen, dass in verschiedenen Studien bei Anwendung als *Antidementivum* kein positiver Effekt auf die kognitive Leistung nachgewiesen werden konnte [BEERS 1997, FICK et al. 2003].

Das in der Gruppe der *Antiepileptika* genannte *Phenobarbital* hat laut Fachinformation des Herstellers ein erhöhtes Risiko von paradoxen Erregungszuständen. Es wurde im Betrachtungszeitraum lediglich zweimal verordnet. Nicht verordnet im Beobachtungszeitraum wurde *dickflüssiges Paraffin* als *Laxans*. Insbesondere besteht bei Anwendung das erhöhte Risiko einer Lipid-Pneumonie sowie ein erhöhtes Aspirationsrisiko [MELTZER et al. 2006].

Eine kürzlich veröffentlichte Studie mehrerer Krankenkassen zeigt ebenfalls eine relevante Anwendung von PIMs in Deutschland. Hierbei wurden die Daten der drei Krankenkasse AOK Bremen/Bremerhaven, Techniker Krankenkasse und hhk mit insgesamt mehr als acht Millionen Versicherten deutschlandweit zu Grunde gelegt. Auf Basis der Daten der pharmakoepidemiologischen Forschungsdatenbank des Instituts für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS) erfolgte eine Analyse für den Zeitraum 1.2.2007 bis 31.12.2007 [AMANN et al. 2012]. Es wurden Abrechnungsdaten zu Krankenhausbehandlungen, zur ambulanten kassenärztlichen Versorgung und zu ambulanten Arzneimittelverordnungen ausgewertet.

Die Studienpopulation hatte nach Anwendung der Ausschlusskriterien eine Größe von 804400 Versicherten. Der Anteil an Männern betrug hierbei 55,6%. Dem hingegen lag in unserer Studienpopulation mit 54,4% ein größerer Anteil an weiblichen Patienten vor, welcher Wert dem Bundesdurchschnitt von 58% über 65-jährigen Frauen recht nahe kommt. Das mittlere Alter betrug 71,6 ($\pm 6,1$) im Gegensatz zu 76,3 Jahren in unserer Untersuchung. Die durchschnittliche Anzahl an Verordnungen pro Person betrug 6,2 ($\pm 4,8$) für Frauen und 5,6 ($\pm 4,7$) für Männer, im Vergleich zu unserer Population mit 7,1 ($\pm 2,6$) Medikamenten pro Patient (bei männlichen und weiblichen Patienten).

25,3% der erfassten Personen wurden stationär behandelt. Im Mittel waren 5,6% aller Verordnungen Medikamente aus der PRISCUS-Liste. In der Gruppe der über 89-Jährigen waren es 6,6%. Vergleichend hierzu fanden wir in unserer ausschließlich stationär behandelten Studienpopulation einen deutlich geringeren Anteil von 4,85% (bei Frauen 5,4%, bei Männern 4,2%) der Verordnungen aus der PRISCUS-Liste,

was auf eine höhere Verordnungshäufigkeit von PIMs im ambulanten Bereich hinweist.

Ein Anstieg zu den höheren Altersgruppen hin zeigte sich ebenfalls bis hin zur Gruppe der über 89-Jährigen. Hier betrug der Anteil an Medikamentenverordnungen aus der PRISCUS-Liste in unserer Studienpopulation 5,57%. Mindestens eine PIM-Verordnung konnte bei der Analyse der Krankenkassen bei 25% der über 65-Jährigen gefunden werden. Bei Männern lag die Prävalenz bei 21,6%, bei Frauen waren es 29,4%. Mit zunehmendem Alter wurde ein Anstieg der PIM-Prävalenz von 23% in der Gruppe der 65 bis 69-Jährigen bis auf 42% in der Gruppe der 90 bis 94-Jährigen festgestellt. Die PIM-Prävalenz in unserer Studie lag bei 27,6% im Mittel, bei Frauen mit 29,9% höher als bei Männern mit 25,3%. Das bedeutet, dass in unserer Untersuchung zwar insgesamt weniger PIM-Verordnungen getätigt wurden, aber mehr Patienten wenigstens ein Medikament aus der PRISCUS-Liste erhielten. Somit war die Gabe von mehreren PIMs bei einem Patienten geringer. 74% der Patienten mit PIM in der Auswertung der Krankenkassendaten erhielten nur eine Verordnung, 19% erhielten zwei unterschiedliche Präparate, 5,1% erhielten 3 und 1,4% erhielten 4 oder mehr Präparate aus der PRISCUS-Liste.

Die höchste Prävalenz von PRISCUS-Medikamenten wurde in der Gruppe der *Psycholeptika* (Zusammenfassung von *Neuroleptika* und *Sedativa/Hypnotika*) gefunden mit 10,9%. In unserer Klinik lag die Prävalenz dieser Medikamentengruppe mit 15,11% deutlich höher. Als besondere Gefahr bei der Anwendung der *Sedativa* und *Hypnotika* wird auf ein erhöhtes Sturzrisiko sowie auf eine verstärkte Beeinträchtigung der kognitiven Leistung hingewiesen [BEERS 1997, FICK al. 2003, McLEOD et al. 1997, LAROCHE et al. 2007]. Ebenso zeigte sich in unserer Patientengruppe eine höhere Prävalenz von *Muskelrelaxantien* (2,75 versus 2,28%). In der Gruppe der *Antiarrhythmika* fanden wir in unserer Studienpopulation eine Prävalenz von 6,06%, womit Medikamente aus dieser Gruppe fast doppelt so häufig wie in der Auswertung der Kassendaten (3,33%) auftraten. Bei den *Psychoanaleptika* (Zusammenfassung von *Neuroleptika* und *Piracetam* zu einer Gruppe) war die Prävalenz in unserer Studie bei 5,05%, während die Krankenkassendaten einen Wert von 6,56% ergaben.

In unserer Studie traten deutlich weniger *Antiphlogistika* (0,6 versus 3,4%) auf. Bei den *NSAIDs* werden *Indometacin*, *Acemetacin*, *Ketoprofen*, *Phenylbutazon*, *Piroxicam*, *Meloxicam* sowie *Etoricoxib* genannt. Es wird insbesondere auf das im

Alter erhöhte Risiko von vermehrten Blutungen, besonders im Bereich des Gastrointestinaltraktes hingewiesen. Auf dieses Risiko macht bereits die Fachinformation des Herstellers aufmerksam. Bei dem *Opioidanalgetikum Pethidin* steht laut PRISCUS-Liste als potentielle Nebenwirkung das Auftreten eines Delirs an vorderster Stelle [MORRISON et al. 2003, ADUNSKY et al. 2002].

Im Hinblick auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Prävalenz von PIM-Verordnungen zeigte die Auswertung der Krankenkassendaten eine höhere Prävalenz bei Frauen in der Gruppe der *Psycholeptika (Neuroleptika und Hypnotika/Sedativa: 13,66 versus 7,14%)* und *Psychoanaleptika (Antidepressiva und Piracetam: 8,51 versus 3,88%)*.

Demhingegen traten bei Männern häufiger PIM-Verordnungen aus der Gruppe der *Antihypertensiva (2,62 versus 1,63%)*, aus der Gruppe der *Urologika (2,8 versus 1,7%)* sowie aus der Gruppe der *peripheren Vasodilatoren (1,66 versus 1,58%)* auf. Als Hauptgrund für die Deklaration der *urologischen Spasmolytika* als PIM wird auf die Erhöhung des Risikos von vermehrtem Auftreten kognitiver Funktionseinschränkungen hingewiesen [SCHEIFE et al. 2005]. Es kommt zudem gehäuft zum Auftreten von Mundtrockenheit [ANDERSON et al. 1999].

In unserer Untersuchung zeigte sich insbesondere eine erhöhte Verordnungsprävalenz bei weiblichen Patienten in der Gruppe der *Sedativa/Hypnotika (15,74 versus 11,46%)* während *Neuroleptika* häufiger bei männlichen Patienten verordnet wurden (1,8 versus 0,91%), zusammengefasst als *Psycholeptika* bedeutet dies dennoch eine höhere Prävalenz bei weiblichen Patienten (16,66 versus 13,26%). *Antidepressiva* aus der PRISCUS-Liste wurden bevorzugt bei weiblichen Patienten angeordnet (6,64 versus 3,14%), *Antihypertensiva* bei männlichen Patienten (1,47 versus 0,32%). *Urologika* wurden auch in unserer Studienpopulation bei Männern etwas häufiger verordnet (0,8 versus 0,6%).

Insgesamt zeigt der Vergleich unserer Ergebnisse mit den Resultaten der Auswertung der Krankenhausdaten ein ähnliches Bild. PIM-Medikamente werden derzeit in relevanter Zahl bei älteren Menschen verordnet. Die etwas geringere relative Anzahl an Verordnungen aus der PRISCUS-Liste in unserer Klinik lässt sich vermutlich durch allgemein höhere PIM-Prävalenz im ambulanten Bereich sowie insbesondere in stationären Pflegeeinrichtungen erklären [GALLAGHER et al. 2007, LULL et al. 2007]. Es ist hierbei zu beachten, dass in unserer Studie nur die

Patienten betrachtet wurden, die mindestens ein Medikament erhielten. Daher würde sich bei Einbeziehung aller Patienten, wie in der Untersuchung der Krankenkassen geschehen, die relative Verordnungshäufigkeit tendenziell noch etwas verringern. Weitere Unterschiede in Verordnungshäufigkeit und der Verteilung der Verordnungen sind möglicherweise mit der unterschiedlichen Geschlechtsverteilung zu erklären, da geschlechtsspezifisch eine unterschiedliche PIM-Prävalenz zu finden ist.

Desweiteren zeigten sich auf Grund der Untersuchung eines selektierten neurologisch-psychiatrischen Patientengutes fachspezifisch vermehrte Verordnungen im Bereich spezifischer neurologisch-psychiatrischer Medikation. So lässt sich die vermehrte Anwendung von PRISCUS-Medikamenten aus der Gruppe der *Sedativa/Hypnotika* sowie der *Muskelrelaxantien* erklären, da diese fach- und krankheitsspezifisch in der Behandlung neurologisch-psychiatrischer Erkrankungen gehäuft zum Einsatz kommen. Die deutliche Häufung von *Antiarrhythmika* lässt sich am ehesten mit der Assoziation zwischen Herzrhythmusstörungen und dem Auftreten eines Schlaganfalls, welches einen der häufigsten Aufnahmegründe im Bereich der Neurologie darstellt, erklären. Ob weitere Auswertungen zur Verordnungshäufigkeit aus anderen Fachkliniken ebenfalls eine fachspezifische Verteilung der Verordnungen zeigen, muss durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Generell zeigen die verschiedenen Auswertungen, dass häufig Medikamente aus der PRISCUS-Liste, in vielen Fällen sogar mehrere gleichzeitig bei einem Patienten, verordnet werden. Auf der einen Seite sieht man hieran, dass die Besonderheiten der Arzneimitteltherapie im Alter oft nicht ausreichend beachtet werden. Auf der anderen Seite werden aber anscheinend selbst im Alter besonders risikohaft bewertete Medikamente entgegen den Erwartungen erstaunlich gut vertragen. In wieweit das einem Präparat pharmakologisch zugeschriebene Nebenwirkungspotential im Alltag tatsächlich ein Risiko darstellt und zu vermehrten Komplikationen wie z.B. Stürzen führt, ist rückblickend anhand einer statistischen Auswertung schwer abzuschätzen. Mit Hilfe einer demnächst beginnenden prospektiven, randomisierten Studie sollen mittels Auswertung von patientenbezogenen Daten zahlreicher Hausarztpraxen mit und ohne Beachtung der PRISCUS-Liste mögliche Effekte auf die Häufigkeit von Arzneimittelnebenwirkungen detektiert werden [Der Arzneimittelbrief 2012].

6.2 Kritische Beurteilung der Ersetzbarkeit von PRISCUS-Medikamenten

In unserer Studie zeigten sich passend zum Patientenkontext häufigere Verstöße gegen die PRISCUS-Liste bei solchen Medikamentengruppen, die insbesondere zur Therapie neurologischer Krankheitsbilder verordnet werden. So traten in der Entlassungsmedikation 144 *Muskelrelaxantien* und 69 *Neuroleptika* aus der PRISCUS-Liste auf. Wegen vermehrt auftretender Stürze und Störungen der Gedächtnisfunktion im Alter [LAROCHE et al. 2007] werden die *Muskelrelaxantien Baclofen* und *Tetrazepam* als PIM bezeichnet. Bei Anwendung der genannten *Neuroleptika* wird in der PRISCUS-Liste entsprechend der Fachinformation des Herstellers auf die besondere Gefahr für das Auftreten von extrapyramidalen Nebenwirkungen wie Spätdyskinesien und Parkinsonismus hingewiesen [www.priscus.net]. Im Vergleich mit der im gleichen Zeitraum verordneten Anzahl besser verträglicher und laut PRISCUS-Liste oder positiver Beers-Liste empfohlener Alternativpräparate, wie *Risperidon* [STEFANACCI et al. 2009] mit alleine 69 Verordnungen, relativiert sich die Zahl der verordneten *Neuroleptika* aus der PRISCUS-Liste. *Tolperison*, als Alternative zu *Baclofen* oder *Tetrazepam* wurde im Beobachtungszeitraum 162mal verordnet.

Die Definition potentiell inadäquater Medikamente für die Anwendung im Alter, wie sie von der PRISCUS-Liste genannt werden, beinhaltet die Möglichkeit der Ersetzbarkeit des Präparates durch ein besser verträgliches. Wir haben nun in unserer Untersuchung im beobachteten Zeitraum die Medikamente identifiziert und gezählt, die gegen die PRISCUS-Liste verstoßen. Der nächste Schritt zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit wäre nun der Ersatz eines solchen Medikamentes durch eine besser verträgliche Alternative, beispielsweise durch ein in der PRISCUS-Liste als mögliches Alternativpräparat genanntes Medikament.

Es muss jedoch im Einzelfall analysiert werden, ob es wirklich eine sinnvolle Alternative für das verordnete Medikament gibt. So sind beispielsweise die Möglichkeiten der *Neuroleptikagabe* bei Vorliegen eines M. Parkinson wegen der Verstärkung des Auftretens von Akinesien sehr beschränkt. In der Regel werden hier daher *Olanzapin* und *Clozapin* bevorzugt. Insbesondere *Clozapin* wird bei der Parkinson-Erkrankung als *Neuroleptikum* häufig präferiert, da hierunter im Vergleich zu anderen *Neuroleptika* die geringsten extrapyramidal-motorischen

Nebenwirkungen auftreten. Psychische Symptome bis hin zum Auftreten von Halluzinationen sind im Verlauf der Parkinson-Erkrankung sehr häufig und müssen behandelt werden. Daher muss sicher auch in Zukunft in einigen speziellen Fällen nach kritischer Risiko-Nutzen Abwägung entgegen den Empfehlungen der PRISCUS-Liste gehandelt werden.

Ähnliches gilt für die endogene Psychose. Hier wurde *Clozapin* nach Versagen anderer *Neuroleptika* als Reservemittel eingesetzt. Ein Umstellen auf alternative *Neuroleptika* scheint hier ebenso nicht sinnvoll. In diesen Fällen bleibt also nur engmaschiges Monitoring zum raschen Erkennen des Auftretens schwerer Nebenwirkungen. Insbesondere wegen der Gefahr der Blutbildveränderungen mit Leukopenie darf *Clozapin* nur bei zwingender Indikation und unter strenger Einhaltung regelmäßiger Blutbildkontrollen verordnet werden.

In unserer Untersuchung wurden diese *Neuroleptika* zusammen 40mal verordnet. In etwa 70% der Fälle lagen ein M. Parkinson oder ein Parkinson-Syndrom vor.

Ein weiteres Beispiel der fraglichen Ersetzbarkeit sehen wir auch im Bereich der *Muskelrelaxantien*. Hier erfolgten im beobachteten Zeitraum 144 Verordnungen, davon wurde 86mal *Baclofen* und 58mal *Tetrazepam* verordnet. In zahlreichen Fällen litten die Patienten an einer Spastik, die mittels dieser Medikamente therapiert wurde. Dem von den Autoren der PRISCUS-Liste genannten Alternativpräparat *Tolperison* wird in der Literatur eine vergleichbare spasmolytische Wirkung zugeschrieben [REIFENSCHNEIDER et al. 2007, STAMENOVA et al. 2006]. Nach unserer klinischen Erfahrungen ist die spasmolytische Wirkung von *Tolperison* zur Behandlung einer ausgeprägten Spastik jedoch nicht ausreichend. Die von den Autoren der PRISCUS-Liste vorgeschlagenen Alternativpräparate, die sich durch bessere Verträglichkeit auszeichnen sollen, stellen nach unseren klinischen Erfahrungen im Hinblick auf die therapeutische Wirksamkeit bei ausgeprägten Krankheitsbildern jedoch keine ausreichende Alternative dar.

Diese Betrachtung individueller Krankheitsverläufe in einer neurologischen Akutklinik machen deutlich, dass es in einigen Fällen nicht möglich ist, bei Erkennen eines Verstoßes gegen die PRISCUS-Liste einfach das risikobehaftete Medikament abzusetzen und gegen ein in der Liste vorgeschlagenes Alternativpräparat zu ersetzen. Insbesondere bei einer fachfremden Medikation sollte daher eine Umsetzung des Präparates bei Möglichkeit nur in Absprache mit einem entsprechenden Facharzt erfolgen.

In der Gruppe der *Antiarrhythmika* kann die Anwendung von *Chinidin* mit einer erhöhten Mortalitätsrate in Zusammenhang gebracht werden [COPLEN et al 1990, MORGANROTH et al. 1991]. Die Anwendung von *Digoxin*präparaten führt zu einem erhöhten Sturzrisiko [LEIPZIG et al. 1999]. Bei den *Antihypertensiva* wird den *alpha-Blockern* *Prazosin*, *Doxazosin*, *Terazosin* und *Metyldopa* eine Beeinträchtigung der kognitiven und motorischen Funktion sowie das Risiko von orthostatischer Hypotension zugewiesen [JACKSON et al. 1976]. Bei den „*anderen kardiovaskulären Mitteln*“ *Clonidin* und *Reserpin* wird eine negative Auswirkung auf die Kognition und ein mögliches Auslösen oder Verstärken einer Depression genannt [www.pirscus.net].

In unserer Studie wurden zahlreiche Verstöße gegen die PRISCUS-Liste in der Gruppe der *Antiarrhythmika* (n=315) und *Antihypertensiva* (n=95) beobachtet. Hier ist die Umsetzung der Medikation im Hinblick auf eine zumeist langjährig bestehende und wirksame Pharmakotherapie während des stationären Aufenthaltes teilweise schwierig zu realisieren. In solchen Fällen sollte, nachdem das Problem erkannt wurde, bei Möglichkeit eine Umsetzung in Absprache mit dem Hausarzt und möglicherweise einem Kardiologen erfolgen. Auch macht die Umsetzung solcher Medikamente eine längerfristige Beobachtung erforderlich, um zu beurteilen, ob mit der neuen Medikation eine suffiziente Therapie der zugrundeliegenden Erkrankungen gewährleistet ist.

In weiteren Fällen, wie beispielsweise beim begleitenden Einsatz von *Antidepressiva* und *Antikonvulsiva* in der Schmerztherapie, muss auf die Indikationsstellung der verordneten Medikamente geachtet werden, damit hier keine Verschlechterung der Schmerzsymptomatik auftritt. Insbesondere das *trizyklische Antidepressivum Amitriptylin* wird in niedriger Dosierung zur Behandlung neuropathischer Schmerzen auch im Alter als geeignet angesehen [DGN 2008]. Im Hinblick auf diese Therapieindikation nennt die PRISCUS-Liste keine geeigneten Alternativpräparate.

Der Begriff der ungeeigneten Medikation beinhaltet laut Definition auch die Möglichkeit, dass ein ansonsten gut verträgliches Medikament ab einer bestimmten Dosierung vermehrt Nebenwirkungen hervorrufen kann. Dieser Aspekt ist in der PRISCUS-Liste vereinzelt auch berücksichtigt, beispielsweise beim *Haloperidol*, welches ab einer Dosierung von 2mg als PIM bewertet wird. Als ungeeignete Medikation oder ungeeignete Verordnung wird jedoch im weiteren Sinne auch eine mögliche zu lange Anwendung eines Präparates angesehen. So limitiert der

Hersteller in der Fachinformation die empfohlene Anwendungsdauer von *Benzodiazepinen* auf maximal vier Wochen. Ebenso fällt hierunter auch die Unterdosierung eines hilfreichen Präparates, welches somit keine ausreichende Wirksamkeit erreicht [HANLON et al. 2009]. Diese Aspekte fehlen in den aktuellen PIM-Listen gänzlich, sind aber im klinischen Alltag dennoch relevant.

6.3 Möglichkeiten zur Einbindung der PRISCUS-Liste in den klinischen Alltag

Nachdem mit der Generierung der PRISCUS-Liste ein wichtiges Instrument zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit bei der Pharmakotherapie im Alter geschaffen wurde, muss im nächsten Schritt überlegt werden, wie dieses Instrument sinnvoll und effektiv in den klinischen Alltag eingebunden werden kann. Denn in anderen Ländern konnte durch konsequente Anwendung ähnlicher Listen, wie beispielsweise der Beers-Liste in den USA, zu einem deutlichen Rückgang der Verordnung von potentiell inadäquaten Medikamenten im Alter beigetragen werden [MATTISON et al. 2010].

Zur Verbesserung der Information und Sensibilisierung der Ärzte und Patienten im Hinblick auf diese Problematik wäre es möglich die PRISCUS-Liste zur Durchsicht an alle Mediziner zu verteilen und Informationsveranstaltungen abzuhalten. Dies erfordert jedoch einen großen logistischen und organisatorischen Aufwand, da sowohl die Mediziner im stationären, als auch im niedergelassenen Bereich erreicht werden müssen. Zudem ist es fraglich, ob sich jeder Arzt im entsprechenden Fall an jedes der 83 Medikamente erinnert, wenn er es bei einem älteren Patienten verordnet.

In vielen Kliniken und teilweise auch im ambulanten Bereich haben sich mittlerweile elektronische Medikamentenverordnungssysteme etabliert. Bereits seit mehreren Jahren wird in der neurologischen Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Püttlingen die Entlassungsmedikation in der Patientenverwaltungssoftware HOWOS der Firma GimTec bei allen stationären Patienten elektronisch geführt. Durch elektronische Vernetzung mit dem Programm AiD Klinik (Dosing GmbH, Klinische Pharmakologie und –epidemiologie der Universität Heidelberg, Prof. Dr. W. Haefeli), gibt es durch die sogenannte Validierung bereits seit längerer Zeit die Möglichkeit die

Entlassungsmedikation auf mögliche Medikamenteninteraktionen zu überprüfen (Abb.f).

<input checked="" type="checkbox"/> Interaktionen (1) <input checked="" type="checkbox"/> Niereninsuffizienz (5) <input checked="" type="checkbox"/> Doppelverordn. (1) <input type="checkbox"/> Inkompatibilitäten (?)		
Handelsname	Wirkstoffe	WS-Mengen
Amaryl® 3mg Tbl.	Glimepirid	3 mg
Delmuno® 5/5mg Retardtbl.	Felodipin, Ramipril	5 mg, 5 mg
Doxazosin 8 - 1 A Pharma, Tabletten	Doxazosinmesilat	9.7 mg
Pentalong® 80mg Tbl.	Pentaerythryltetranitrat	80 mg
Tavor® 2,5 mg Expidet®	Lorazepam	2.5 mg
Trimipramin 50 - 1A-Pharma®, Tbl.	Trimipraminmaleat	69.72 mg
Bifiteral® Sirup	Lactulose	3.3 g

Abb.f: Validierung der Entlassungsmedikation mit Aid Klinik auf mögliche Interaktionen

In ähnlicher Weise hat man nun die Möglichkeit zur Vereinfachung der Anwendung im klinischen Alltag, die Erkenntnisse der PRISCUS-Liste in das elektronische Medikamentenverordnungsprogramm zu integrieren. Als Reaktion auf die Herausgabe der PRISCUS-Liste wurden alle Medikamente der PRISCUS-Liste mit dem Warnhinweis „Alter“ versehen sowie mit einem Verweis auf die PRISCUS-Liste und der Empfehlung diese Medikamente ab 65 Jahren nicht mehr zu verordnen (Abb.g).

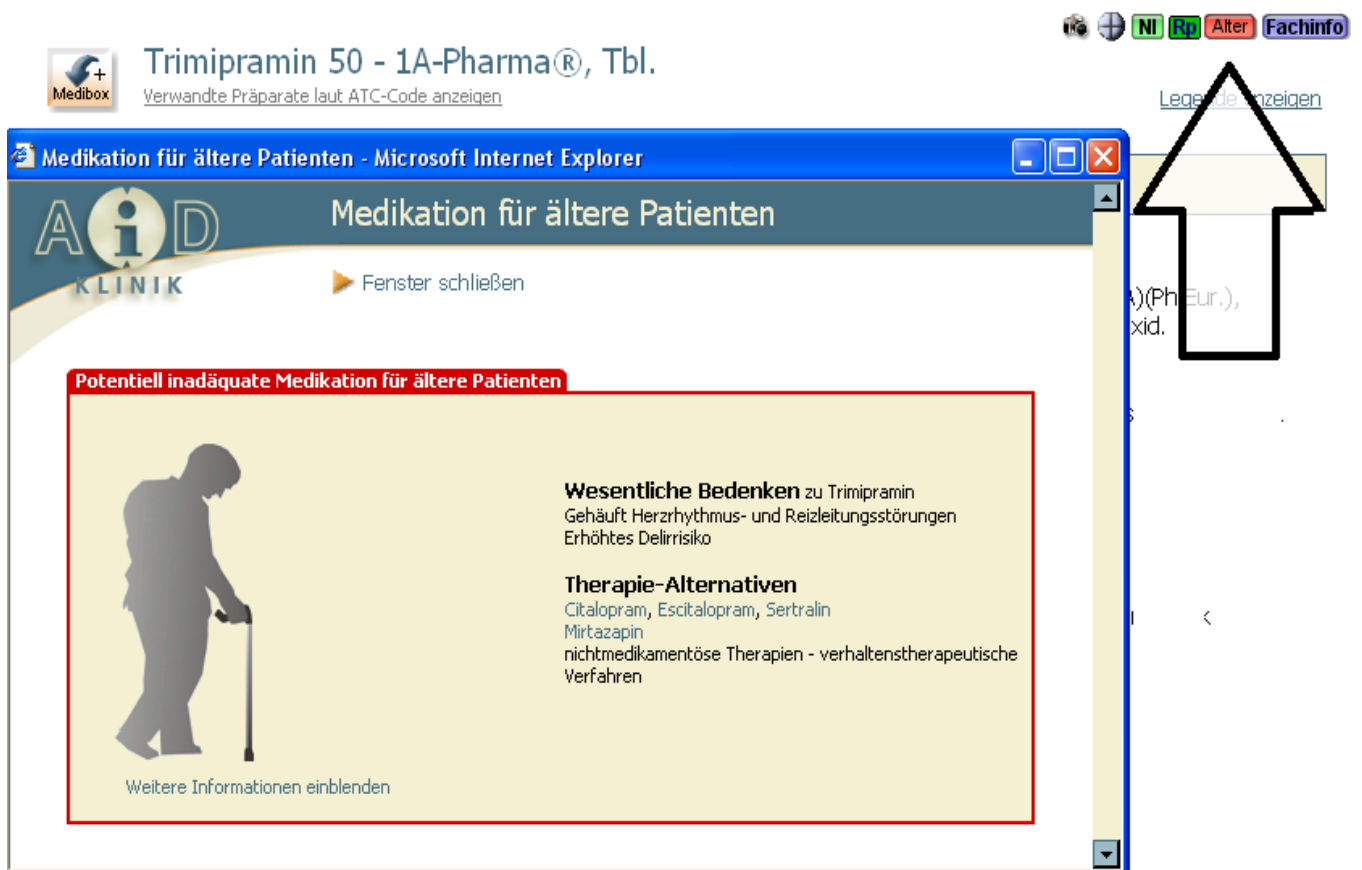


Abb.g : Warnhinweis bei Verordnung von Medikamenten aus der PRISCUS-Liste in AiD Klinik

Zusätzlich hat man die Möglichkeit durch Auswahl der Schaltfläche "Weitere Informationen einblenden" detaillierte Informationen zu den möglichen Nebenwirkungen und Alternativpräparaten entsprechend den Empfehlungen der PRISCUS-Liste zu erhalten (Abb. h).

Potentiell inadäquate Medikation für ältere Patienten



Wesentliche Bedenken zu Trimipramin
Gehäuft Herzrhythmus- und Reizleitungsstörungen
Erhöhtes Delirrisiko

Therapie-Alternativen
Citalopram, Escitalopram, Sertralin
Mirtazapin
nichtmedikamentöse Therapien - verhaltenstherapeutische Verfahren

Weitere Informationen ausblenden

Weitere Bedenken

- EKG-Veränderungen möglich

Falls Trimipramin trotzdem verwendet werden soll:

Dosierungsempfehlung

- Ältere Patienten benötigen meist eine deutlich niedrigere Dosis
- Einschleichend dosieren

Zu vermeidende Komorbiditäten

- Erkrankungen, die mit erhöhter Sensitivität gegenüber anticholinergen UAW einhergehen (z.B. Demenz, Miktionsstörungen)
- Schwere Herzerkrankungen
- ZNS-Funktionsstörungen (Demenz, Delir)
- Obstruktive urologische Störungen (BPH mit Restharnbildung, Harnverhalt)
- Orthostatische Hypotonie
- Vorsicht bei Epilepsie
- Leukopenie
- Phäochromozytom

Maßnahmen

- Therapeutisches Drug-Monitoring
- Kontrolle der Verträglichkeit (anticholinerge Effekte, ZNS-Funktion [Kognition, Demenz, Delir])
- Kontrolle der Herz-Kreislauffunktion (Blutdruck, orthostatische Blutdruckregulation)
- EKG-Kontrolle (QT-Intervall)
- Kontrolle des Blutbildes (Thrombozyten, Leukozyten)
- Kontrolle der Nierenfunktion (Serum-Kreatinin, Kreatinin-(Schätz-)Clearance)
- Serumelektrolyte (Kalium)

Abb.h: Detailinformationen zu Wirkstoffen aus der PRISCUS-Liste durch das AiD Klinik Programm

Dies entspricht etwa dem Vorgehen der Uniklinik Freiburg, die nun in ihrem Programm (MEONA) bei Verstoß gegen die PRISCUS-Liste ebenfalls mit Warnhinweisen arbeitet. Zusätzlich werden dort auch bereits mögliche Alternativpräparate vorgeschlagen.

Grundsätzlich muss man überlegen, in wieweit man die PRISCUS-Liste in das elektronische Verordnungsprogramm integrieren möchte. Die Spannweite reicht von simplen Warnhinweisen, sei es mit oder ohne Begründung, bis zur Aufzählung von Alternativpräparaten. Auch wäre es denkbar bei zusätzlicher Erfassung der Erkrankungen der Patienten diese Information ebenfalls einzubinden und zusätzliche Warnhinweise zu generieren, falls eine Begleiterkrankung vorliegt, die laut PRISCUS-Liste ebenfalls zu einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen bei dem jeweiligen Medikament führt.

Ein Agieren ausschließlich nach den Empfehlungen der PRISCUS-Liste ohne Rücksicht auf die individuelle Krankheitssituation ist jedoch von den Autoren sicherlich nicht beabsichtigt. Vor der Absetzung oder Umsetzung eines Medikamentes sollte daher, insbesondere bei langjährig etablierter und wirksamer Medikation, stets kritisch überlegt werden sollte, ob danach noch eine suffiziente Therapie der Erkrankungen des Patienten gewährleistet bleibt.

Nach Einbau der PRISCUS-Liste in den klinischen Alltag muss zunächst durch nachfolgende Studien überprüft werden, ob hierdurch ein Rückgang von Verordnungen potentiell inadäquater Medikamente bei den über 65-Jährigen beobachtet werden kann. Kann ein solcher Effekt nachgewiesen werden, muss durch nachfolgende detaillierte Untersuchungen schließlich beurteilt werden, ob das angestrebte Ziel, nämlich ein Rückgang von Arzneimittelnebenwirkungen im Alter und der hiermit verbundenen Hospitalisierungen, eingetreten ist. Denn erst dann wäre eine Aussage über die Effektivität der PRISCUS-Liste möglich.

In unserer Untersuchung wurde die PRISCUS-Liste nur auf die Entlassungsmedikation der behandelten Patienten angewendet. Eine genaue Überprüfung dieser Medikation als Dauermedikation, die nachfolgend lange Zeit eingenommen wird, ist natürlich von besonderer Bedeutung.

Jedoch sollten auch während des stationären Aufenthaltes Kontrollmechanismen eingesetzt werden, die eine sichere Arzneimitteltherapie gewährleisten. Häufig werden in der Akuttherapie einige Medikamente aus der PRISCUS-Liste verwendet, die in der Entlassungsmedikation nicht mehr erscheinen. Werden die Medikamente

während des Klinikaufenthaltes elektronische geführt, können auch hier durch Validierung mögliche Warnhinweise beachtet werden.

Im ambulanten Bereich soll in Kürze bei Patienten mit und ohne PRISCUS-Intervention eine Studie zur detaillierten Darstellung von möglichen Einflüssen auf die Häufigkeit von Arzneimittelnebenwirkungen beginnen [Der Arzneimittelbrief 2012].

6.4 Kritische Beurteilung der PRISCUS-Liste

Wie bereits erwähnt wurde mit Erstellung der PRISCUS-Liste ein Instrument zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit im Alter bereitgestellt. Jedoch gibt es im Hinblick auf diese Liste auch einige Kritikpunkte. Bei der Generierung der Liste wurde zwar zunächst umfangreiche Literaturrecherche betrieben, an der anschließenden Delphibefragung mit dem Ziel der Verfassung der endgültigen Liste nahmen jedoch von insgesamt 50 Experten, die um Teilnahme gebeten wurden, nur 25 in der ersten Runde und 26 von in der zweiten Runde teil [HOLT et al. 2010]. Trotz der Vertretung acht verschiedener Fachrichtungen -Geriatric, Klinische Pharmakologie, Innere Medizin, Schmerztherapie, Neurologie, Psychiatrie und Pharmazie- scheint diese Anzahl an Experten im Hinblick auf Bedeutung und Umfang der Problematik recht gering.

In anderen Ländern finden sich aber vergleichbare Zahlen. So waren an der letzten Aktualisierung der amerikanischen Beers-Liste im Jahre 2003 in der Endabstimmung lediglich zwölf Experten aus drei verschiedenen Bereichen -Pharmakologie, Psychiatrie, Geriatric- beteiligt [FICK et al. 2003]. Es ist somit verständlich, dass ähnlich wie in anderen Ländern, beispielsweise wie bei der Beers-Liste in den USA, eine ständige Überprüfung und Aktualisierung der PRISCUS-Liste anhand Evidenzbasierter Studien und klinischer Erfahrungswerte unter Beteiligung von zahlreichen Experten erfolgen muss.

So wurden in einer Studie von 2009 [STEINMANN et al. 2009] am städtischen Krankenhaus in Iowa (USA) bei 256 ambulanten mindestens 65 Jahre alten Patienten, die mindestens 5 Medikamente einnahmen, von einer Expertengruppe, bestehend aus Pharmazeuten und Medizinern, andere Medikamente als potentiell inadäquat tituliert als in der Beers-Liste. Von den insgesamt 3678 Medikamenten

wurden von den Experten 15% (563) als potentiell inadäquat bestimmt, nach der Beers-Liste wären es jedoch lediglich 6% (214), nach den Zahn-Kriterien sogar nur 2,3% (91) gewesen. Auf der anderen Seite wurden aber auch zahlreiche in der Beers-Liste [FICK et al. 2003] (61%) enthaltene bzw. nach den Zhan-Kriterien [ZHAN et al. 1996] (49%) als ungeeignet eingestufte Medikamente von dieser Expertengruppe als nicht bedenklich klassifiziert.

Durch die zahlreichen möglichen Kombinationen an Medikamenten und Begleiterkrankungen im Rahmen der Polymorbidität und Polymedikation im Alter ist es schwierig Studien durchzuführen, die alle individuellen Parameter erfassen und reproduzierbare Versuchsbedingungen möglich machen. Die Ergebnisse der Studien lassen sich daher zumeist nicht direkt auf den einzelnen Patienten bzw. auf dessen individuelles Krankheitsbild übertragen. Daher ist es hilfreich, dass die Studienergebnisse zusätzlich von Experten auf Basis deren Berufserfahrung bewertet und ergänzt werden, wie bei der Zusammenstellung der PRISCUS-Liste. Auf Grund der komplexen Problematik scheint die Generierung einer allgemein gültigen und allseits akzeptierten Liste von ungeeigneten Medikamenten durch eine kleine Gruppe von Experten schwierig.

So wird von den Autoren der PRISCUS-Liste bereits darauf hingewiesen, dass diese keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt und auch die individuelle Nutzen-Risikoabwägung beim einzelnen Patienten nicht ersetzen kann. Ein kritischer Einsatz der Liste wird daher empfohlen [HOLT* et al. 2010]. Die Liste dient lediglich zur Information und Sensibilisierung für die altersabhängigen Risiken der Pharmakotherapie sowie mögliche Lösungswege. Die Festlegung der individuell auf den einzelnen Patienten abgestimmten medikamentösen Therapie liegt weiterhin in der Verantwortung des behandelnden Arztes.

Ein weiterer kritischer Punkt ist die angegebene Altersgrenze von 65 Jahren. Hier weisen die Autoren der PRISCUS-Liste auch darauf hin, dass bei der Literaturrecherche in den zahlreichen Veröffentlichungen unterschiedliche Altersgrenzen angegeben waren. Es wurde in der PRISCUS-Liste nun die kritische Grenze pauschal für alle Medikamente bei 65 Jahren gesetzt, da meistens dieses Alter in der gesichteten Literatur genannt wurde. Entsprechende Evidenz-basierte Studien bezüglich der Altersgrenze konnten nicht zugrundegelegt werden. Da die meisten Untersuchungen über potentiell inadäquate Medikamente von diesem Alter als Grenze ausgehen, werden Medikamente, die erst in einem deutlich höheren

Lebensalter vermehrt Nebenwirkungen verursachen, oft nicht als ungeeignet in der Anwendung bei alten Menschen erkannt. Diese werden dann auch nicht in PIM-Listen aufgenommen.

Bei der Arzneimitteltherapie im Alter ist ein erhöhtes Nebenwirkungspotential im Vergleich zu jüngeren Patienten meist auch durch veränderte Organfunktionen bedingt [MANZONI et al. 2003]. Daher sollte neben dem rechnerischen Alter insbesondere auch das „biologische Alter“ der Patienten in die Therapieentscheidung einfließen. Als Umsetzung dieses Gedankens werden in der PRISCUS-Liste zusätzlich Erkrankungen gelistet, die bei Verschreibung des jeweiligen genannten Medikamentes nicht vorliegen sollten. Ähnlich findet sich in der Aktualisierung der amerikanischen Beers-Liste von 2003 eine Aufzählung von 20 häufig im Alter auftretenden Erkrankungen, bei denen nachfolgend genannte Medikamente nicht gegeben werden sollten [FICK et al. 2003].

Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit und Vereinfachung der Arzneimitteltherapie im Alter in Deutschland wäre die Erstellung einer positiven PRISCUS-Liste. Hier sollten dann ähnlich wie bei der positiven Beers-Liste, der letzten Aktualisierung der Beers-Liste in den USA [STEFANNACI et al. 2009], zu den verschiedenen Krankheitsbildern Medikamente gelistet werden, die kein erhöhtes Nebenwirkungspotential bei alten Menschen bergen. Die positive Beers-Liste enthält jedoch leider nur Therapieempfehlungen für einzelne ausgewählte neurologische Krankheitsbilder [STEFANACCI et al. 2009]. Eine Ausweitung zumindest auf die wichtigsten alterstypischen Krankheitsbilder der verschiedenen Fachrichtungen scheint sinnvoll.

Zwar gelten die Empfehlungen der PRISCUS-Liste besonders für Patienten, die älter als 65 Jahre sind, jedoch sollte bei der medikamentösen Behandlung chronischer Erkrankungen auch bereits bei jüngeren Patienten an die Liste gedacht werden und bei gleicher Wirksamkeit solche Medikamente bevorzugt werden, die mit der PRISCUS-Liste verträglich sind. Somit erspart man den Patienten eine Umstellung der Medikation bei Überschreiten der Altersgrenze von 65 Jahren.

Ein weiterer Aspekt ist die genaue Definition von ungeeigneten Medikamenten. Hier muss insbesondere Rücksicht auf die individuelle Situation mit Betrachtung der Krankengeschichte und Medikamentenanamnese genommen werden. Möglicherweise können nach Betrachtung der Gesamtsituation in bestimmten Fällen eigentlich als ungeeignet deklarierte Medikation individuell beim Patienten eine

geeignete Medikation oder, mangels sinnvoller Alternativen, die einzige mögliche Medikation darstellen [FIALOVA et al. 2005].

Aus den Daten unserer Studie ist nicht ersichtlich, ob die Patienten, die potentiell inadäquate Medikamente einnehmen, nicht bereits vorher besser verträgliche Alternativen probiert haben. Auch erlaubt das Studiendesign nicht zu bestimmen, ob die Einnahme von potentiell inadäquaten Medikamenten tatsächlich zu einem vermehrten Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen beigetragen hat.

Die erhöhte Anzahl an eingenommenen Medikamenten erhöht das Risiko, dass auch Medikamente verordnet werden, die gegen die PRISCUS-Liste verstoßen. Neben dem erhöhten Nebenwirkungspotential einzelner Medikamente ist aber bei gleichzeitiger Einnahme zahlreicher Medikamente auch das Risiko von Medikamenteninteraktionen deutlich erhöht [JÄGER et al. 2011]. Diese Interaktionen basieren beispielsweise auf dem Abbau durch das gleiche Enzymsystem oder gegensätzliche Wirkung an den Rezeptoren. Diese Effekte stellen ebenso ein Problem bei der sicheren Anwendung von Arzneimitteln bei älteren Menschen dar. Daher wäre es von besonderer Bedeutung, dass auch Studien bezüglich möglicher Arzneimittelinteraktionen bei Polymedikation durchgeführt werden und entsprechende Empfehlungen verfasst werden.

Hierbei ist es denkbar, die Erkenntnisse zur Vereinfachung der Anwendung im klinischen Alltag in elektrische Verordnungssysteme einzubinden. Bereits seit einigen Jahren wird in der neurologischen Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Püttlingen die Entlassungsmedikation der Patienten unter Verwendung der elektronischen Software AiD Klinik auf mögliche Interaktionen untersucht. Bei Erkennen von möglichen Interaktionen werden die Medikamente bei Möglichkeit umgesetzt oder es wird eine entsprechende Empfehlung an den weiterbehandelnden Arzt im Entlassungsbericht formuliert.

Eine sichere Anwendung von Medikamenten im Alter ist auch im ambulanten Bereich von entscheidender Bedeutung. Derzeit liegt in einer allgemeinärztlichen Praxis der Anteil älterer Patienten bei ca. 35%, während in einer internistischen Schwerpunktpraxis bereits etwa die Hälfte der Patienten älter sind [JUNIS et al. 2003]. Zudem wird sich diese Situation in den nächsten Jahren noch deutlich zuspitzen, da die steigende Anzahl an alten und behinderten Patienten bisweilen eher unterschätzt wird [BECK et al. 1996]. Desweiteren verschiebt sich die Behandlungsverantwortung durch die immer kürzeren Krankenhausliegezeiten weiter

in den ambulanten Bereich. Daher müssen die neu generierten Werkzeuge zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit auch im ambulanten Bereich zugänglich gemacht und angewendet werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im Alter besteht in der Vermeidung der meist vorliegenden Polymedikation, sofern dies im Hinblick auf die Erkrankungen des Patienten möglich ist. Die Indikation jedes Medikamentes sollte daher in regelmäßigen Abständen kritisch überprüft werden, unnötige oder unwirksame Medikamente sollten nicht verordnet bzw. abgesetzt werden. Außerdem muss im Hinblick auf die Gesamtkonstitution und das Alter des Patienten nicht unbedingt jede Erkrankung in jedem Alter in eine medikamentöse Behandlung münden. Insbesondere gilt dies, wenn die möglichen Nebenwirkungen den angestrebten Nutzen gar übersteigen.

Eine Tendenz zur Reduktion der Medikamentengabe bei Hochbetagten zeigte sich in unserer Studie mit Abnahme der mittleren Anzahl an Medikamenten pro Patient in der Gruppe der über 89-Jährigen. Demhingegen war die mittlere Medikamentenzahl in den jüngeren Altersklassen zuvor mit dem Alter angestiegen. Allein durch die kritische Indikationsstellung aller verordneten Präparate beim einzelnen Patienten ist es möglich, die Anzahl der Medikamente und somit der möglichen Nebenwirkungen zu reduzieren. In den verschiedenen Altersgruppen zeigte sich ähnlich wie bei der Anzahl der Medikamente eine Zunahme der mittleren Anzahl an Diagnosen pro Patient mit zunehmendem Alter im Sinne einer Polymorbidität. Zudem konnte in der Gruppe der Patienten über 89 Jahre ebenfalls eine Abnahme der Anzahl der Diagnosen festgestellt werden. Die Ursache hierfür ist unklar und könnte mit einer unvollständigen Dokumentation in Zusammenhang stehen. Andererseits wäre ein Selektionsvorteil für das Erreichen eines höheren Alters durch weniger Erkrankungen bzw. Diagnosen als Erklärung denkbar.

6.5 Risiken der Anwendung von Antidepressiva beim alten Patienten

In Pflegeheimen findet sich bei etwa 50% der Patienten die Diagnose Depression, bei 15-20% liegt eine schwere Form vor [Gesundheitsberichterstattung...2009]. Aufgrund dieser Häufung des Auftretens einer Depression im Alter gehören *Antidepressiva* mittlerweile zu den im Alter am häufigsten verordneten

Medikamenten. Etwa 20% aller Neuverordnungen von *Antidepressiva* in einem Jahr gehen an Patienten über 70 Jahre.

Hierbei führen die *selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI)* mit 61%, vor den *anderen Antidepressiva (AAD)*, wie *Mirtazapin* oder *Venlafaxin*, mit 34%. Seltener, in fünf Prozent der Fälle, wurden *nichtselektiven Monoamino-Reuptake-Inhibitoren (NSMRI)* verordnet [Der Arzneimittelbrief 2011]. Hierbei wurden etwa 2/3 der Verordnungen von Hausärzten getätigt.

Wegen unwesentlicher Wirkungsunterschiede der einzelnen Präparate geschieht die Auswahl zumeist anhand des Nebenwirkungsprofils [Der Arzneimittelbrief 2011]. PIM-Listen, wie die PRISCUS-Liste, weisen die *trizyklischen Antidepressiva* als besonders gefährlich in der Anwendung beim älteren Patienten aus, insbesondere wegen der peripheren und zentralen anticholinergen Eigenschaften [WILSON et al. 2004]. Zudem wird auf ein erhöhtes Sturzrisiko hingewiesen [RAY et al. 1987]. Empfohlen werden *SSRI* und *AAD* [HOLT et al 2010]. Jedoch ist zu beachten, dass bei Studien mit diesen Medikamenten alte Menschen meist unterrepräsentiert sind und die Medikamente nur über einen kurzen Zeitraum angewandt werden, während sie im klinischen Alltag eher im Sinne einer Dauertherapie gegeben werden. Daher ist die Aussagekraft der Studien im Hinblick auf die Fragestellung nach der Medikamentensicherheit im Alter kritisch zu bewerten. Desweiteren werden diesen Präparaten andere potentielle Nebenwirkungen zugewiesen, wie Hyponatriämie bei *Fluoxetin* laut der Fachinformation.

Tendenziell hat in Deutschland die Anzahl der Verordnungen von *Antidepressiva* in den letzten zwei Jahrzehnten deutlich zugenommen. Während 2001 noch 528 Mio. Tagesdosen verordnet worden waren, waren es 2010 bereits 973 Mio. Tagesdosen [LOHSE et al. 2011]. Insbesondere Präparate aus der Gruppe der *Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI)* wurden vermehrt verordnet, mit einem Anstieg von 16 auf 149 Mio. Tagesdosen. Weniger stark war der Anstieg in der Gruppe der *selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI)*, von 256 auf 530 Mio. Tagesdosen. Kaum angestiegen zeigten sich die Verordnungen aus der Gruppe der *nicht selektiven Monomanie-Reuptake-Inhibitoren (NSMRI)*, ehemals auch als *trizyklische Antidepressiva* bekannt, von 256 auf 294 Mio. Tagesdosen [LOHSE et al. 2011].

Dem entgegen steht eine verhältnismäßig geringe "Responderquote" zwischen 50 und 70%, mit verhältnismäßig besserem Ansprechen bei schwereren Depressionen.

Vergleichend hierzu liegt die Responderquote beim *Plazebo* bereits bei 30-40%. Klinisch-relevante Effekte der *Antidepressiva* im Vergleich zum *Plazebo* sind nur bei schweren Depressionen überhaupt nachgewiesen [AMB 2011, LOHSE et al 2011]. In einer großangelegten Studie aus Großbritannien wurde die Anwendung von *Antidepressiva* im Alter untersucht [COUPLAND et al. 2011].

Als Grundlage diente eine retrospektive Auswertung der "QResearch primary care research database", einer großen Hausärztedatenbank. Die Untersuchung schloss 60746 Patienten aus 570 Arztpraxen ein, bei denen im Zeitraum zwischen 1996 und 2007 die Diagnose "Depression" gestellt worden war. Das mittlere Alter war 75 Jahre, 66,7% der Patienten waren weiblich. Nach Diagnosestellung wurde bei 89% der Patienten mindestens einmalig ein *Antidepressivum* verordnet. Im Mittel betrug die Einnahmedauer etwa ein Jahr. 55% der Patienten erhielten *SSRI*, 32% *NSMRI*, 13% ein neueres *Antidepressivum*. Die elf häufigsten Verordnungen *Citalopram*, *Fluoxetin*, *Amitriptylin*, *Dosulepin*, *Paroxetin*, *Venlafaxin*, *Sertralin*, *Mirtazapin*, *Lofepramin*, *Escitalopram* und *Trazodon* machten 96% aller Verordnungen aus.

Auffallend war, dass bei den *NSMRI* die empfohlene Tagesdosis bei 70% um mindestens 50% unterschritten wurde. Relativ niedrige Dosierungen traten bei den *SSRI* in 13,8% der Fälle auf, bei den anderen *Antidepressiva* in 19,2% der Fälle. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) traten meist in den ersten vier Behandlungswochen auf. Die Jahresletaliät stieg von 7% ohne auf 11% mit *Antidepressiva* an. Die Suizidrate vervierfachte sich, das Risiko für Sturz, Fraktur, Hyponatriämie und Schlaganfall stieg um 20-50% an.

Unter *NSMRI* wurden entgegen den Erwartungen weniger Ereignisse beobachtet als bei Patienten, die mit *SSRI* oder *AAD* behandelt wurden. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre die häufig festgestellte geringe Dosierung insbesondere bei *NSMRI*. Die häufigsten UAW traten unter *Mirtazapin* und *Venlafaxin* auf, welche von den PIM-Listen eigentlich als besser verträglich genannt werden. Möglicherweise ist diese Beobachtung durch eine Assoziation bestimmter klinischer Ereignisse mit der Verordnung bestimmter Präparate zu erklären, was anhand des Studiendesigns im Verborgenen bleibt.

Eine Einschränkung der Aussagekraft der Studie ergibt sich auch aus der fehlenden Dokumentation des Schweregrades der Depression, der damit auch nicht in der Auswertung mitberücksichtigt werden konnte. Zur eindeutigen Beurteilung müssten

prospektive, randomisierte klinische Studien erfolgen, was sich zumeist jedoch schwierig bis unmöglich gestaltet [Der Arzneimittelbrief 2011].

Insgesamt zeigt die Studie, dass es durchaus widersprüchliche Ergebnisse im Hinblick auf die Verträglichkeit bestimmter Medikamente im Alter geben kann und PIM-Listen wie die PRISCUS-Liste möglicherweise auch Empfehlungen enthalten, die im tatsächlichen klinischen Alltag eher das Risiko von Medikamentennebenwirkungen erhöhen. Zur Vermeidung von UAW sollte der Einsatz von *Antidepressiva* im Alter stets kritisch und zurückhaltend überdacht werden, insbesondere bei leichten bis mittelschweren Depressionen, bei denen in Studien kein Effekt der *Antidepressiva* nachgewiesen ist.

Die Sicherheit der Medikamententherapie im Alter kann durch sparsame und gezielte Anwendung vertrauter Präparate verbessert werden, auch wenn diese vielleicht laut Meinung einiger Experten nicht geeignet sind. PIM-Listen sollten daher insbesondere nicht nur zur Anwendung besser verträglicher Präparate raten, sondern auch die Ärzte zur kritischen Abwägung anregen, ob im jeweiligen Fall die Verordnung eines Medikamentes für den Patienten überhaupt einen Benefit darstellt. Umfangreiche Studien können zur Sicherung von Empfehlungen beitragen.

6.6 Methoden-Kritik

In unserer Studie wurde untersucht, wie häufig und bei welchen Wirkstoffklassen in einer neurologischen Akutklinik in der Entlassungsmedikation Verstöße gegen die PRISCUS-Liste auftraten. Eine genaue Aussage darüber, wie häufig diese Verstöße schließlich zum Auftreten von vermehrten Arzneimittelnebenwirkungen geführt haben, konnte jedoch nicht erfasst werden. Es muss daher in nachfolgenden Untersuchungen auch überprüft werden, in wieweit die Verstöße gegen die PRISCUS-Liste tatsächlich mit vermehrten Nebenwirkungen verbunden sind.

Auch ist bisher aus den Erkenntnissen keine therapeutische Konsequenz gefolgt, da die Betrachtung retrospektiv durchgeführt wurde. Bei der Studienplanung wurde keine Überprüfung der korrekten Eingabe der patientenbezogenen Daten vorgesehen. Es muss daher von einer gewissen Ungenauigkeit ausgegangen werden in Bezug auf die korrekte Eingabe aller Medikamente und Diagnosen der Patienten. Nach Integration der PRISCUS-Liste in das elektronische Medikamentenverordnungssystem muss das ärztliche Personal von nun an

zunehmend die Verordnungsgewohnheiten an die Vorgaben der PRISCUS-Liste annähern um die Arzneimittelsicherheit zu verbessern. Im weiteren Verlauf muss dann evaluiert werden, ob es zu einer Reduktion der Verordnungen aus der PRISCUS-Liste gekommen ist und ob hierdurch eine Reduktion von Arzneimittelnebenwirkungen erreicht werden konnte.

7 Literaturverzeichnis

Adunsky A, Levy R, Heim M, Mizrahi E, Arad M: The unfavorable nature of preoperative delirium in elderly hip fractured patients. Arch Gerontol Geriatr. 2003 Jan-Feb; 36(1): 67-74

Akker M vd, Buntinx F, Knottnerus A: Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature. Eur J GenPract 1996; 2: 65–70

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

AMB 2010, 44, 33

Anderson RU, Mobley D, Blank B, Saltzstein D, Susset J, Brown JS: Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence. OROS Oxybutynin Study Group. J Urol. 1999 Jun;161 (6): 1809-12

Beck J, Stuck A: Preventing disability. Beyond the black box; JAMA 1996; 276: 1756–7

Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC: Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. Arch Intern Med 1991, 151: 1825-32

Beers MH: Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. Arch Intern Med 1997; 157: 1531–6

Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF: Inappropriate medication use and risk of falls—A prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. BMC Geriatrics 2009; 9: 30

Blechman MB, Gelb AM: Aging and gastrointestinal physiology. Clin Geriatr Med 1999; 15: 429–38

Bootman JL, Harrison DL, Cox E: The health care cost of drug-related morbidity and mortality in nursing facilities. *Arch Intern Med.* 1997;157: 2089-2096.

Bundesministerium für Gesundheit: Aktionsplan 2008/2009 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit 2007; page26. www.ap-amts.de

Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY: Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; 12: 1360-420

Castleden CM, George CF: The effect of ageing on the hepatic clearance of propranolol. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7: 49–54

Chen CH, Nakayama M, Nevo E, Fetics BJ, Maughan WL, Kass DA: Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1221–7

Coca V, Nink K: Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht. In: Schwabe U, Paffrath D (eds.): *Arzneiverordnungsreport 2009*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2009; 901–14

Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC: Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990 Oct;82(4):1106-16. Erratum in: *Circulation* 1991 Feb; 83(2): 714

Cooper JW: Probable adverse drug reactions in a rural geriatric nursing home population: a four-year study. *J Am Geriatr Soc.* 1996; 44: 194-197

Cooper JW: Adverse drug reaction-related hospitalizations of nursing facility patients: a 4-year study. *South Med J.* 1999; 92: 485-490

Coupland, C: *BMJ* 2011, 343, d4551

Cusack B, Kelly J, O'Malley K, Noel J, Lavan J, Horgan J: Digoxin in the elderly: pharmacokinetic consequences of old age. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25: 772–6

Davies RO, Gomez HJ, Irvin JD, Walker JF: An overview of the clinical pharmacology of enalapril. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18(Suppl 2): S.215–29

Der Arzneimittelbrief Jahrgang 45, Nr. 12, Dezember 2011, S.89-91

Der Arzneimittelbrief Jahrgang Jahrgang 46, Nr.4, April 2012, S.25-27

DGN: Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Therapie neuropathischer Schmerzen. Leitlinie DGN 2008; available at: <http://www.dgn.org/inhalte-a-z/467-leitlinien-der-dgn-therapie-neuropathischer-schmerzen.html>

Doucet J, Chassagne P, Trivalle C: Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc.* 1996; 44: 944-948

Fialová D, Topinková E, Gambassi G: Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005; 293: 1348–58

Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean R, Beers MH: Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716–24

Fu A, Sreekumaran Nair K: Age effect on fibrinogen and albumin synthesis in humans. *Am J Physiol* 1998; 275: E1023–E1030

Fulop T Jr, Worum I, Csongor J, Foris G, Leovey A: Body composition in elderly people. I. Determination of body composition by multiisotope method and the elimination kinetics of these isotopes in healthy elderly subjects. *Gerontology* 1985; 31: 6–14

Gallagher P, Barry P, O'Mahony D: Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 113-21

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

Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2009: <http://www.gbe-bund.de>

Golden AG, Preston RA, Barnett SD, Liorente M, Hamdan K, Silverman MA: Inappropriate medication prescribing in homebound older adults. *J Am Geriatr Soc.* 1999; 47: 948-953

Gunasekera JBL, Lee DR, Jones L, Maskrey VL, Swift CG, Jackson SHD: Does albumin fall with increasing age in the absence of disease? *Age Ageing* 1996; 25 (Suppl 1): P29 (Abstract)

Greenblatt DJ, Allen MD, Harmatz JS, Shuder RI: Diazepam disposition determinants. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 301–12

Häder M: Delphi-Befragungen – ein Arbeitsbuch. 1st edition. Wiesbaden: Westdeutscher Verlag

Hamilton HJ, Gallagher PF, O'Mahony D: Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatrics* 2009; 9: 5

Hanlon JT, Schmader KE, Kornkowski MJ: Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc.* 1997; 45: 945-948

Hanlon JT, Schmader KE, Ruby CM, Weinberger M: Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. *J Am Geriatr Soc.* 2001; 49: 200-209

Holmberg L, Boman G, Böttiger LE, Eriksson B, Spross R, Wessling A: Adverse reactions to nitrofurantoin. *Am J Med.: Analysis of 921 reports.* 1980 Nov; 69 (5): 733-8

Holt Stefanie, Schmiedl Sven, Thürmann Petra A: Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste, *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107 (31–32): 543–51

***Holt Stefanie, Schmiedl Sven, Thürmann Petra A:** Schlusswort, *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107 (50): 900-1

Husebye E, Engedal K: The patterns of motility are maintained in the human small intestine throughout the process of aging. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 397–404

Jackson G, Pierscianowski TA, Mahon W, Condon J: Inappropriate antihypertensive therapy in the elderly. *Lancet* 1976 Dec 18; 2 (7999): 1317-8

Jäger H, Gombert B, Alkinj M: CPOE: The value of computerized physician order entry systems in daily clinical care. *Br J Pharmacol* 2011, 72 (Suppl.1): 44

Jano E, Aparasu RR: Healthcare outcomes associated with Beers' Criteria: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 438–48

Jones J, Hunter D: Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995; 311: 376–80

Junius U, Schultz C, Fischer G: Evidenz-basiertes präventives Assessment für betagte Patienten. *Z Allg Med* 2003; 79: 143–8

Koff RS, Garvey AJ, Burney SW, Bell B: Absence of an age effect on sulfobromophtalein retention in healthy men. *Gastroenterology* 1973; 65: 300–2

Kruse WH: Problems and pitfalls in the use of benzodiazepines in the elderly. *Drug Saf* 1990; 5: 328–34

Laroche ML, Charmes JP, Merle L: Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 725–31

Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues JF, Fabrigoule C, Fourrier-Réglat A: Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Feb; 59 (2): 143-51

Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME: Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs. *J Am Geriatr Soc*. 1999 Jan; 47 (1): 40-50.

Lernfelt B, Samuelsson O, Skoog I, Landahl S: Changes in drug treatment in the elderly between 1971 and 2000. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 637–44

Lindeman RD, Tobin J, Shock NW: Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 278–85

Liu GG, Christensen DB: The continuing challenge of inappropriate prescribing in the elderly: an update of evidence. *J Am Pharm Assoc* 2002; 42: 847-57

Maixner SM, Mellow AM, Tandon R: The efficacy, safety, and tolerability of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl 8): 29–41

Mangoni AA, Jackson SHD: Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 57: 6–14

Matell MS, Jacoby J: Is there an optimal number of alternatives for Likert scale items? I: reliability and validity. *Educ Psychol Measure* 1971; 31: 657–74

Mattison MLP, Afonso KS, Ngo LH, Mukamal KJ: Preventing potentially inappropriate medication use in hospitalized older patients with a computerized provider order entry warning system. *Arch Intern Med* 2010; 170: 133-6

McLachlan MS: The ageing kidney. *Lancet* 1978; ii: 143–5

McLeod PJ, Huang A, Tamblyn RM, Gayton DC: Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J* 1997; 156: 385–91

Meltzer E, Guranda L, Vassilenko L, Krupsky M, Steinlauf S, Sidi Y: Lipoid pneumonia: a preventable complication. *Isr Med Assoc J*. 2006 Jan; 8 (1): 33-5

Morganroth J: Determination of antiarrhythmic drug efficacy in the treatment of ventricular arrhythmias. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1990 Jun; 4 (3): 669-73. Review

Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, Koval KJ, McLaughlin MA, Orosz G, Strauss E, Siu AL: Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003 Jan; 58 (1): 76-81

Mort JR, Aparasu RR: Prescribing potentially inappropriate psychotropic medications to the ambulatory elderly. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 2825-2831

Onder G, Pedone C, Landi F: Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian group of pharmacoepidemiology in the elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1962–8

O’Riordan S, Ouldred E, Brice S, Jackson SH, Swift CG: Serum cystatin C is not a better marker of creatinine or digoxin clearance than serum creatinine. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 398–402

Perry DP: When medicine hurts instead of helps. *Consultant Pharmacist* 1999; 14: 1326-1330

Phillips PA, Rolls BJ, Ledingham JG: Reduced thirst after water deprivation in healthy elderly men. *N Engl J Med* 1984; 311: 753–9

Portnoi VA: Digitalis delirium in elderly patients. *J Clin Pharmacol* 1979; 19: 747–50.
priscus.net/download/PRISCUS-Liste_PRISCUS-TP3_2011.pdf

Ray WA, Griffin MR, Schaffner W, Baugh DK, Melton LJ: Psychotropic drug use and risk of hip fracture. *N Engl J Med.* 1987 Feb 12; 316 (7): 363-9

Reifschneider G, Ries S: Die Wirkung von Tolperison bei spastischen hemiparetischen Patienten, *Nervenheilkunde* 10/2007, S. 935-938

Rodeheffer RJ, Gerstenblith G, Becker LC, Fleg JL, Weisfeldt ML, Lakatta EG: Exercise cardiac output is maintained with advancing age in healthy human subjects: cardiac dilatation and increased stroke volume compensate for a diminished heart rate. *Circulation* 1984; 69: 203–13

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

Sapolski RM, Krey LC, McEwen BS: Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *J Neurosci* 1985; 5: 1222–7

Schäfer T, Rothe N, Kim E, Wuttke M: Implementierung eines elektronischen Verordnungssystems(CPOE), *Krankenhauspharmazie* 2009, 30 (12): 569-74

Schäfer T, Wuttke M: Elektronisches Verordnungssystem, *Dtsch Ärzteb I Int* 2010; 107 (50): 899

Scheife R, Takeda M: Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther* 2005 Feb; 27 (2): 144-53.

Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2011. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2011, S.813

Smalley WE, Griffin MR:The risks and costs of upper gastrointestinal disease attributable to NSAIDs. *Gastroenterol Clin North Am.* 1996; 25: 373-396

Stamenova P: A randomized, double blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke, Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im S. S. Korsakova 2006; 106 (1): 34-42

Stefanacci RG, Cavallara e, Beers MH, Fick DM: Developing explicit positive Beers criteria for preferred central nervous system medications in older adults, The consultant Pharmacist, august 2009; 24(8): 601-610

Steinman MA, Rosenthal GE, Landefeld CS, Bertenthal D, Kaboli PJ: Agreement between drugs-to-avoid criteria and expert assessments of problematic prescribing. Arch Intern Med 2009; 169: 1326–32

Thapa PB, Gideon P, Cost TW, Milam AB, Ray WA: Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. N Engl J Med. 1998; 339: 875-882

Thürmann PA, Werner U, Hanke F.: Arzneimittelrisiken bei hochbetagten Patienten: Ergebnisse deutscher Studien. In (ed. BÄK): Fortschritt und Fortbildung in der Medizin. Band 31. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag Band 31; 2007: 216–24

Turnheim K: Drug therapy in the elderly. Exp Gerontol 2004; 39: 1731–8

Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH: Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. Circulation 1993; 88: 1456–62

Wilson K, Mottram P: A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis. Int J Geriatr Psychiatry. 2004 Aug;19 (8): 754-62.

www.ap-amts.de Bundesministerium für Gesundheit: Aktionsplan 2008/2009 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit. 2007; page 26

www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Internationales/InternationaleStatistik/Thema/Tabellen/Basistabelle__Bevoelkerung65,templateld=renderPrint.psml

www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pk/2009/Bevoelkerung/pressebroschuere__bevoelkerungsentwicklung2009,property=file.pdf

www.svr.gesundheit.de/Gutachten/Uebersicht/GA2009-LF.pdf; Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: Koordination und Integration – Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens. Sondergutachten 2009; page 476–8. letzter Zugriff 05.07.2010

Zhan C, Sangl J, Bierman AS, et al. Potentially inappropriate medication use in the communitydwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. JAMA Dec 12; 2001 286 (22): 2823–2829

Eigene Veröffentlichungen:

Jäger H, Krauss B, Gombert: The Frequency of inappropriate drugs prescribing for older patients in neurology department. Br J Pharmacol 2011, 72 (Suppl.1): 44

8 Abkürzungsverzeichnis

AAD	Andere Antidepressiva
Abb.	Abbildung
mg	Milligramm
mg/d	Milligramm pro Tag
Mio.	Millionen
PIM	Potentiell inadäquate Medikamente
NSAID	Non-steroidal anti inflammatory drug
NSMRI	nichtselektive Monoamino-Reuptake-Inhibitoren
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren
SSRI	selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

9 Lebenslauf

Name: Krauß

Vornamen: Bastian Nicolaj Bernhardt Hans Friedrich

Anschrift: Fliederstr.38
66119 Saarbrücken

Geburtsdatum: 23. Juni 1984

Geburtsort: Saarbrücken

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig

Bildungsweg:

Schulbildung:
1990-1994 Grundschule Hohe Wacht Saarbrücken
1994-2003 Ludwigsgymnasium Saarbrücken
2003 Abitur

Studium:
WS 2003/04 - WS 2009/10 Humanmedizinstudium
an der Universität des Saarlandes in Homburg
2005 Erste ärztliche Prüfung
2009 Zweite ärztliche Prüfung und Approbation

Beruf:
Seit Dezember 2009 Assistenzarzt in der
neurologischen Klinik des
Knappschaftskrankenhauses Püttlingen

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Veit Flockerzi danke ich für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung.

Herrn Dr. med. Dipl. Math. Helmut Jäger danke ich für die Überlassung des Themas und seine wissenschaftliche Unterstützung in allen Abschnitten der Arbeit.

Ebenso möchte ich meinem Kollegen Herrn Bastian Gombert danken, für viele konstruktive Gespräche und Ratschläge, die mir auf dem Weg zur Fertigstellung der Arbeit entscheidend weitergeholfen haben.

Ein herzlicher Dank gilt allen Kolleginnen und Kollegen sowie allen Mitarbeitern der neurologischen Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Püttlingen, die durch ihre Vorarbeit, insbesondere durch die Pflege der Medikamentendatenbank in den vergangenen Jahren, die Durchführung meiner Arbeit erst ermöglicht haben.

Im besonderen Maße möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, die mir zu jeder Zeit ihre volle Unterstützung gewährt haben.