

# **Arzneitherapie-Sicherheit bei älteren und hochbetagten Patienten**

**Prof. Dr. med. W. von Renteln-Kruse  
Dr. med. J. Anders  
Prof. Dr. med. C. Sieber \***

**Medizinisch-Geriatriische Klinik  
Albertinen-Haus, Zentrum für Geriatrie und Gerontologie  
Wissenschaftliche Einrichtung an der Universität Hamburg**

**und**

**\* Institut für Biomedizin des Alterns  
Universität Erlangen-Nürnberg**

<b>Inhaltsverzeichnis</b>		<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>4</b>
<b>Teil 1</b>		
<b>2</b>	<b>Methoden</b>	<b>6</b>
2.1	Vorrecherchen	6
2.2	Anlage systematischer Suchpfade	6
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien	7
2.4	Datenextraktion und Verarbeitung	8
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>9</b>
3.1	Definitionen	9
3.2	Zur Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen	10
3.2.1	Vorbemerkungen	10
3.2.2	Studien	11
3.2.3	Referenzen	21
3.3	Studien aus unterschiedlichen Versorgungsbereichen	23
3.3.1	Vorbemerkungen	23
3.3.2	Versorgungsbereich Krankenhaus, stationär und Krankenhausambulanz	25
3.3.2.1	Referenzen	30
3.3.3	Versorgungsbereich der Langzeitpflege (Pflegeheim)	32
3.3.3.1	Referenzen	40
3.3.4	Ambulanter Versorgungsbereich und ausgewählte Medikamente	42
3.3.4.1	Referenzen	45
3.3.5	Orale Antikoagulation	46
3.3.5.1	Referenzen	53
3.3.6	Diuretika	55
3.3.6.1	Hintergrund	55
3.3.6.2	Methoden	55
3.3.6.3	Ergebnisse	56
3.3.6.4	Referenzen	62
3.3.7	Psychotrope Arzneimittel	65
3.3.7.1	Referenzen	71
<b>4</b>	<b>Potenziell für ältere Patienten weniger oder nicht geeignete Medikation, Konzept der „Inappropriate Medication“</b>	<b>72</b>
4.1	Instrumente	72
4.2	Zur Methodik	76
4.3	Häufigkeit potenziell ungeeigneter Medikation	77
4.4	Zur klinischen Relevanz potenziell ungeeigneter Medikation	79
4.5	Bewertung	81
4.6	Referenzen	83

<b>5</b>	<b>Arzneimittelinteraktionen</b>	<b>87</b>
5.1	Studien	87
5.2	Arbeiten mit Bezug zu Arzneimittelinteraktionen	93
5.3	Bewertung	94
5.4	Referenzen	94
<b>Teil 2</b>		
<b>6</b>	<b>Arzneimitteltherapie im Alter – eine Befragung leitender ÄrztInnen geriatrischer Kliniken/Abteilungen in Deutschland</b>	<b>96</b>
6.1	Methodik	96
6.2	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	98
6.3	Diskussion	102
6.4	Schlussfolgerungen	105
6.5	Referenzen	106
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>108</b>
	<b>Teil 1 Literaturübersicht</b>	<b>108</b>
7.1	Risiken für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen	109
7.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und häufig involvierte Arzneimittelgruppen	110
7.3	Arzneimittel-Kombinationen und potenzielle Interaktionen	112
7.4	Potenziell für ältere Patienten weniger oder nicht geeignete Medikation	115
	<b>Teil 2 Umfrage bei leitenden Krankenhausgeriatern</b>	<b>115</b>

## 1 Einleitung

Aufgrund der demografischen und epidemiologischen Entwicklungen mit steigendem Bedarf medizinischer Versorgung von vor allem chronisch Kranken (Robert Koch Institut, Statistisches Bundesamt, 2006) sind Erkenntnisse zur Förderung der Sicherheit medizinischer Interventionen von zunehmender Bedeutung. Der Suchbegriff „patient safety“ (via Internetportal google®) führt zu mehr als 77.700.000 Angaben oder Verbindungen (Internet-Links). Entsprechend sind konzertierte nationale und internationale Aktionen verschiedener Institutionen zu sehen, die sich mit den vielfältigen Gesichtspunkten von „Patientensicherheit“ beschäftigen. Nur beispielhaft seien genannt:

- Das deutsche Aktionsbündnis Patientensicherheit „Für eine sichere Gesundheitsversorgung“ ([www.aktionsbueundnis-patientensicherheit.de](http://www.aktionsbueundnis-patientensicherheit.de))
- Das Forum „Nutzen und Risiken der modernen Arzneimitteltherapie“ (FB Humanmedizin der Georg-August –Universität Göttingen und der KV Niedersachsen)
- Die unter Führung der WHO entstandene internationale Allianz für Patientensicherheit (<http://www.who.int/patientsafety/en/>)

Die Anwendung von Arzneimitteln zählt zu den häufigsten medizinischen Interventionen überhaupt. Aufgrund der relativ überproportionalen Arzneimittelexposition älterer Patienten (Arzneiverordnungs-Report 2007, Springer 2007) sind Erkenntnisse zur Sicherheit von Arzneimittelanwendung bei Patienten im höheren Lebensalter von großer Bedeutung. Grundsätzlich ergeben sich zwei Herausforderungen im Hinblick auf die Pharmakotherapie im Alter. Die erste besteht in der Entwicklung und Weiterentwicklung präventiver Strategien zur Verminderung von Morbidität im Alter, und zwar auch unter Berücksichtigung präventiver medikamentöser Konzepte. Die zweite Herausforderung besteht in der möglichst effektiven und sicheren Anwendung zur Verfügung stehender medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten.

Beginnend in den 60er Jahren wurde aus ersten systematischen Untersuchungen zur Arzneimittelanwendung bei stationär behandelten Patienten und Studien zur Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) in den USA und Großbritannien bekannt, dass unerwünschte Wirkungen mit höherem Lebensalter der Patienten häufiger festzustellen sind.

Diese Befunde gaben die entscheidenden Anstöße dazu, die Ursachen hierfür zu untersuchen. Erst zwischen Mitte der 70er und 90er Jahre kam es zu einem raschen Anstieg entsprechender Publikationen. Die wesentlichen Studienschwerpunkte mit besonderem Bezug zum höheren Lebensalter sind wie folgt zusammenzufassen:

- Epidemiologie von Arzneimittelverordnungen bezogen auf das Lebensalter (Pharmakoepidemiologie),
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (mit sukzessiver Erweiterung der Definition zum Begriff des unerwünschten Arzneimittel-Ereignisses) und folgend Interventionsansätze zur Vermeidung dieses quantitativ hohen, Arzneimittel bedingten Anteiles am Gesamtaufkommen möglicher iatrogenen Störungen,
- Arzneimittelmetabolismus und renale Elimination (Pharmakokinetik) (Verteilung, Stoffwechsel, Ausscheidung von Arzneimitteln)
- Pharmakodynamik (Wirkungsweise von Arzneimitteln im höheren Lebensalter).

Wissenschaftliche Untersuchungen erweiterten sich auf Fragen der praktischen Arzneimittelanwendung durch ältere Patienten selbst, so dass Forschungen zur Medikamenten-Compliance sich zunehmend auch mit den Besonderheiten Älterer beschäftigten. Dies ist konsequent, da sich aus der früheren Compliance-Forschung bekannte Problembereiche, bei Langzeit- oder Dauerbehandlung häufiger stellen. Die Themen dieses methodisch schwierigen Gebietes umfassen: Methodenstudien zu aussagefähigen, d. h. klinisch relevanten Mess-/Erfassungsverfahren, die Identifikation von Risikofaktoren für Non-Compliance (Patientenfaktoren und Therapiefaktoren im engen und erweiterten Sinn [gesamter Behandlungs-Rahmen]), Identifikation von Compliance-Verhalten fördernden Faktoren bzw. Einflüssen und Interventions-Studien zur Sicherung von Medikamenten-Compliance. Der Hintergrund liegt darin, dass Non-Compliance ein unter Regelbedingungen der täglichen Praxis, aber auch in kontrollierten Therapiestudien bedeutsamer Therapiefaktor ist. Dieser beeinflusst letztlich entscheidend den Erfolg jeder Arzneibehandlung und ist auch für einen Teil von unerwünschten Effekten (UAW) sowie ausbleibendem Behandlungserfolg, Eskalation diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen (Kombinationsbehandlungen) und z.B. Krankenhaus-(wieder)aufnahmen, verantwortlich (Col et al. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. J Am Med Ass 1990; 150:841-845).

## **Teil 1**

### **2 Methoden**

#### **2.1 Vorrecherchen**

Zunächst wurden Vorrecherchen in den Datenbanken Dimdi, PubMed, Cochrane und über das Internetportal google durchgeführt. Die gefundenen Dokumente wurden als Hintergrundliteratur archiviert und daraus Suchwörter für die folgende systematische Literaturrecherche abstrahiert.

#### **2.2 Anlage systematischer Suchpfade**

Es wurden mehrere Suchpfade angelegt, die das Thema Arzneimittelsicherheit und Alter zu unterschiedlichen Perspektiven untersuchen sollten.

- Studien aus unterschiedlichen Settings der Altenversorgung, ambulanter Bereich, stationäre Krankenhausbehandlung und Pflegeheime
- Studien zu unterschiedlichen Zielgruppen innerhalb der heterogenen älteren Bevölkerung, noch selbständig lebende, pflegebedürftige und/oder institutionalisierte ältere Personen
- Studien zu ausgesuchten Arzneimitteln, die älteren Menschen besonders häufig verschrieben werden
- Studien mit Ansätzen zur Optimierung der Arzneimittelsicherheit bei älteren Menschen

Angelegt wurden Suchpfade, die auch deutschsprachige Literatur berücksichtigten. Weitere Sprachen als Englisch waren nicht eingeschlossen. Die Literatursuche erfasste den Zeitraum 1998 bis 2006, da Übersichtsarbeiten zu früheren Untersuchungen vorliegen und seit 2003 eine Zunahme von Publikationen verzeichnet wird. Nach Möglichkeit wurden identische Suchpfade für unterschiedliche Altersgruppen (aged = 65+ oder old aged = 80+) angelegt und getestet. Suchkombinationen, die dann entweder keine oder mehr als 1000 Treffer erzielten, wurden verworfen. Dargestellt ist ein Beispiel für die Fragestellung „Sicherheit von Arzneimitteltherapien bei hochaltrigen (80+) Bewohnern von Pflegeheimen“.

Suche via DIMDI in: Medline direkt  
am 16.03.2006

```
#1 ((AU=DRUG ? OR (DRUGS))
AND
#2 ADVERSE
AND
#3 EVENTS
AND
#4 "NURSING HOME"
AND
#5 PY=1998 to 2006
AND
#6 (LA=GERMAN OR LA=ENGLISH)
AND
#7 (PPS=Nebenwirkungen OR PPS=Mensch)
AND
#8 ct="aged, 80 and over"
AND
#9 (DT=JOURNAL ARTICLE OR DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR
DT=CLINICAL TRIAL OR DT=REVIEW)
```

### **2.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

Alle auf diesem Weg gefundenen Literaturtitel wurden elektronisch archiviert. Es erfolgte dann ein Ausschluss von (nicht deutsch- oder englisch-) fremdsprachiger Literatur, Publikationen vor 1998 oder Studien/Untersuchungen bei jüngeren Altersgruppen (< 65 Jahre). Weiter wurden Arbeiten von geringer methodischer Qualität (< Hadorn Kategorie III) ausgeschlossen.

Eingeschlossen wurden Arbeiten, die folgende Kriterien erfüllten:

- Themenschwerpunkt zu definierten Fragestellungen
- Publikation 1998 bis April 2006
- Publikation in deutscher oder englischer Sprache
- Zielgruppe ältere Bevölkerung 65+
- Publikationstyp: Systematischer Review, Meta-Analyse, HTA, evidenzbasierte Leitlinie oder kontrollierte Studie (Hadorn-Kategorien I-III).
- Zugang zur Literatur über die Portale Dimdi, PubMed und Subito.

## **2.4 Datenextraktion und Verarbeitung**

Die zur Bestellung freigegebenen Arbeiten wurden elektronisch und in Papierform archiviert. Es erfolgte dann das Lesen der eingeschlossenen Arbeiten, die Einstufung der Qualität nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin und die Extraktion der Daten. Die so erhaltenen Informationen wurden in Textform (Medaillons) dargestellt und anschließend kritisch vor dem Hintergrund weiterer Dokumente zum Sachverhalt diskutiert.

Außerdem wurden insgesamt 221 in diesem Prozess identifizierte Artikel auf das Vorhandensein jeglicher detaillierter Angaben zu angenommenen Zusammenhängen von Arzneimittel-Gruppen und/oder einzelnen Arzneimitteln mit ADE oder UAW bei Patienten ab 65 Jahren einzeln per Hand durchgesehen. Zusätzlich wurden die 540 Titel des Literaturverzeichnisses einer früheren Literaturarbeit (Kruse, 1994) zur Thematik „Probleme bei der Arzneimittelanwendung“ durchgesehen und sämtliche geeignet erscheinenden Arbeiten entsprechend per Hand nochmals durchgesehen.

Ziel der Recherche (Teil 1) war es, anhand der Literaturübersicht zu Aussagen über UAW-Risiken bei alten Patienten zu gelangen mit Nennung ursächlicher Medikamentenwirkstoffe, ggf. Wirkstoffgruppen mit qualitativen und quantitativen Hinweisen, soweit das die verfügbare Datenlage zulässt. Die Erkenntnisse könnten als Ausgangslage dienen, Häufigkeiten in der Alltagsverordnungspraxis anhand geeigneter Verordnungsdaten zu untersuchen, um dann Möglichkeiten Risiko minimierender Maßnahmen abzuleiten. In die Literatur-Übersicht einbezogen wurde speziell der Bereich „orale Antikoagulation“ wegen des Schweregrades möglicher Interaktion. Diuretika wurden ebenfalls besonders einbezogen, weil sie zu den Arzneimittel-Klassen gehören, die einen ausgeprägten Verordnungsanstieg mit dem höheren Lebensalter zeigen und weil sie, den Ergebnissen der Literatur nach, häufig als beteiligt an unerwünschten Arzneimittelwirkungen Patienten genannt sind.

Im zweiten Teil wurde eine Umfrage zum Thema Arzneimitteltherapie im höheren Lebensalter bei leitenden Krankenhausgeriatern in Deutschland durchgeführt.



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Definitionen

#### **Definition einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW)**

Eine UAW ist eine schädliche und unbeabsichtigte Reaktion, die bei Dosierungen auftritt, wie sie üblicherweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose und Therapie von Krankheiten oder zur Veränderung physiologischer Funktionen eingesetzt wird. (WHO Technical Report 1976)

#### **Definition eines unerwünschten Ereignisses (UE)**

Ein UE ist jedes unerwünschte medizinische Vorkommen, das bei einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels auftritt und das nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.

(Int. Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [ICH]).

Eine UAW wird als schwerwiegend eingestuft, wenn sie unabhängig von der Dosis

- zum Tode führt
- lebensbedrohlich ist
- eine stationäre Behandlung des Patienten oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht
- zu bleibenden Schäden/Behinderungen führt oder
- eine angeborene Fehlbildung darstellt.

Unterschieden werden folgende UAW Typen:

UAW-Typ A                      dosisabhängig (augmented)

UAW-Typ B                      dosisunabhängig (bizarre)

(Rawlins MD, Thompson JW, 1977)

UAW-Typ C                      chronic (kumulative Dosis)

UAW-Typ D                      delayed (zeitl. Verzögert)

UAW-Typ E                      end of use (z. B. Entzug)

UAW-Typ F                      failure

(Edwards IR, Aronson JW, 2000)

## **3.2 Zur Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen**

### **3.2.1 Vorbemerkungen**

Zur Häufigkeit von UAW und unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit Arzneimittelanwendung in verschiedenen Behandlungs-Settings (ambulant, stationär, Pflegeeinrichtungen) liegen sehr variable Angaben vor. Hierfür sind mehrere Gründe verantwortlich: unterschiedliche Stichprobenumfänge, Patientenselektion, unterschiedliche zugrunde gelegte Definitionen, Erfassungsmethoden sowie unterschiedliche Bewertungskriterien (Wahrscheinlichkeit des kausalen Zusammenhangs, fehlende Angabe zum Schweregrad), fehlende Berücksichtigung von Einflussfaktoren (Dosierung, Krankheitsschweregrad der betroffenen Patienten).

Aufgrund methodischer Schwierigkeiten (Dokumentation, Datenqualität) stammt die überwiegende Mehrzahl verfügbarer Daten aus dem Bereich stationärer Krankenhausbehandlung und aus dem Bereich stationärer Pflegeeinrichtungen. Die Datenlage zum Bereich ambulanter Behandlung ist insgesamt spärlich. Die überwiegende Mehrzahl von Daten stammt außerdem vor allem aus dem anglo-amerikanischen Raum, u. a. auch abzulesen an einer aktuelleren deutschen Übersichtsarbeit zur Thematik der Arzneimittelsicherheit (Grandt et al., 2005).

Speziell bei älteren Patienten sind neben allgemein relativ gering ausgeprägter Aufmerksamkeit für UAW spezifische Hindernisse der Erkennung von UAW zu berücksichtigen:

- Tendenz zum „Underreporting“ im höheren und sehr hohen Alter
- Relativ geringe Selbstwahrnehmung von UAW bei alten Menschen
- Erschwerte Zuordnung bei häufiger Mehrfachmedikation
- Unspezifische Symptomatik

Eine Liste der WHO (Technical Report 1981) fasste die im höheren Lebensalter besonders häufige, unspezifische symptomatische Phänomenologie von UAW zusammen:

- Verwirrheitszustände
- Depression
- Orthostase
- Stürze
- Obstipation
- Harninkontinenz
- Parkinsonismus

### **3.2.2 Studien**

Systematische Reviews beschreiben Angaben zur Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

#### **Lazarou et al., 1998**

Eingeschlossen wurden 39 Studien ausschließlich aus amerikanischen Krankenhäusern. Berücksichtigt wurden UAW, die im Krankenhaus auftraten und die zur stationären Aufnahme führten. Per Definition nicht berücksichtigt wurden: „mögliche UAW“, fehlerhafte Anwendung von Arzneimitteln, Non-Compliance, Überdosierung, Missbrauch und Therapieversagen. UAW waren als „schwer“ definiert, wenn sie die Krankenhausaufnahme verursachten, bleibende Schäden verursachten oder tödlich verliefen.

Die Gesamtinzidenz der UAW im Krankenhaus und solcher, die zur stationären Aufnahme führten, betrug 15,1% (95%CI 12,0%-18,1%), davon als schwer beurteilt 6,7% (95%CI 5,2%-8,2%) und mit tödlichem Ausgang 0,3% (95%CI 0,2%-0,4%). Die Inzidenz im Krankenhaus betrug 10,9%, die Inzidenz der UAW bedingten Aufnahmen 4,7%. Für die Variabilität waren Ausmaß der Arzneimittelexposition, Länge des Aufenthaltes und Lebensalter der Patienten bedeutsam.

### **GAO (United States General Accounting Office), 2000**

Berücksichtigt wurden ausschließlich US-amerikanische Studien ab dem Jahr 1980, davon sechs Krankenhaus-Studien, von denen drei Studien Angaben zu Arzneimittel bedingten Ereignissen (ADE) im Krankenhaus mit unterschiedlicher Definition lieferten. Die Raten waren sehr variabel, 1,99 ADE/100 Aufnahmen (1,9 mittel- bis schwer gradig), 6,5/100 Aufnahmen (2,8 schwer, lebensbedrohlich oder tödlich) und 29,7/100 Aufnahmen (18,7 mittel bis schwer gradig).

Drei Studien fanden sich aus Langzeit-Pflegeeinrichtungen. Die Populationen waren klein, die Definitionen wiederum unterschiedlich. Die Häufigkeit von ADEs/Patienten-Monat betrug 0,44 – 0,71 bzw. in einer Studie angegeben als 134 ADE/100 Aufnahmen.

Vier Studien aus Notfall-Ambulanzen (emergency department visits), in denen ebenfalls unterschiedlich weit gefasste ADE-Definitionen verwendet wurden, bezifferten die Häufigkeit zwischen 1,73 – 4,24 ADE/100 Patienten-Besuche. Die durch ADE bedingte Notwendigkeit zur Krankenhausaufnahme wurde mit 0,244 – 0,697/100 Patienten-Besuche in Notfallambulanzen ermittelt.

Die GAO Analyse kam zu dem Schluss, dass die Größenordnung der durch Arzneimittel bedingten unerwünschten Ereignisse aufgrund der beschränkten Datenlage zur Inzidenz unsicher sei.

### **Wiffen et al., 2002**

Eine umfassende Recherche erfasste einen weiteren Zeitraum, war nicht auf englische Artikel beschränkt und schloss prospektive und retrospektive Studien ein; (MEDLINE 1966-1999), EMBASE (1980-1999) und International Pharmaceutical Abstracts (1970-1999). Berücksichtigt wurde die o.g. WHO-Definition. Diese Definition schließt UAW durch beabsichtigte Überdosierung und Missbrauch aus. Es wurden also unerwünschte Ereignisse durch Anwendungsfehler, Non-Compliance, Überdosierung, Missbrauch und Therapieversagen nicht berücksichtigt.

Die Daten wurden gepoolt und gewichtete mittlere ADR-Raten berechnet. Berücksichtigung fanden Design, geographische Region, klinisches Setting und die Zeit der Studien vor und nach 1985. Diese Unterteilung wurde gewählt, um verändertes Verordnungsaufkommen sowie auch die Zunahme der Behandlung älterer Patienten als eigene medizinische Disziplin zu berücksichtigen. Die Gewichtung erfolgte unter Berücksichtigung der Zahl der Patienten bzw. Aufnahmen.

Die Recherche erbrachte 138 Arbeiten, von denen schließlich 69 Studien eingeschlossen wurden; 54 prospektiv (193.000 Patienten) und 15 retrospektiv (220.000 Patienten).

Die mittleren ADR-Häufigkeiten in Europa waren sowohl in Studien vor 1985 als auch danach höher als in den USA, insgesamt jedoch nach 1985 niedriger als vor 1985 (s. Tabelle).

**Tabelle 3.1**

<b>Setting</b>	<b>Pre / Post 1985</b>	<b>No. of studies</b>	<b>No. of subjects</b>	<b>ADR rate %</b>
<b>ADR inpatient</b>	All	18	154,154	3.7
	Pre	6	34,897	4.0
	Post	12	110,257	3.5
<b>ADR admission</b>	All	37	133,471	3.1
	Pre	15	20,017	6.3
	Post	22	113,454	2.6

Die Tabelle 3.2 zeigt ADR-Häufigkeiten für verschiedene klinische Behandlungsbereiche.

**Tabelle 3.2 ADR-Häufigkeit und klinische Behandlungsbereiche**

Speciality	Pre / Post 1985	No. of subjects	ADR rate (95%CI)
General medicine	Pre	60,401	8.5 (8.2-8.7)
General medicine	Post	243,803	2.9 (2.8-3.0)
Geriatric	Pre	11,212	4.3 (3.9-4.7)
Geriatric	Post	3,488	20 (19-21)
Paediatric	Pre	469	4.2 (2.4-6.0)
Paediatric	Post	837	3.1 (1.9-4.3)

Den Anstieg der ADR-Rate im geriatrischen Bereich führten die Autoren entweder auf die kleinen Fallzahlen oder auf den systematischeren Ansatz zurück, der Studien aus geriatrischen Abteilungen bzw. Kliniken zugrunde lag. (Eine Übersicht, die Untersuchungen der Jahre 1965-1992 berücksichtigte, gab die UAW-Häufigkeit geriatrischer Patienten während stationärer Behandlung mit 6 – 20% an [**Bundesministerium für Familie und Senioren, Kohlhammer, 1994**]).

Diese umfassende Analyse ermittelte als wichtige Risikofaktoren für das Auftreten von UAW, von denen die überwiegende Mehrzahl dem Typ A zuzuordnen waren (durch bekannte pharmakologische Wirkung des Medikaments erklärt, dosisabhängig) die steigende Anzahl von Medikamenten und höhere Anzahl Diagnosen. Es waren 60 – 70% erfasster UAW auf folgende Medikamenten-Klassen verteilt: Antibiotika, Antikoagulantien, Digitalisglykoside, Diuretika, orale Antidiabetika und nichtsteroidale Antiphlogistika.

Von unterschiedlichen Annahmen ausgehend (niedrige, mittlere, hohe Schätzung) kamen die Autoren zur Einschätzung für Großbritannien, dass eine UAW Rate im Krankenhaus von 7,3% mit durchschnittlich 2 Extratagen zu insgesamt 1 647 947 UAW bedingten zusätzlichen Krankenhaustagen führt, die 13,6 400-Betten-Krankenhaus Äquivalenten entspräche.

### **Thomas und Brennan, 2000**

Die Daten der 15.000 Krankenhauspatienten der Utah and Colorado Medical Practice Study wurden altersbezogen ausgewertet. Die Inzidenz als vermeidbar eingeschätzter unerwünschter Ereignisse (adverse events) bei 65-jährigen und älteren Patienten war für die durch Arzneimittel bedingten Ereignisse signifikant erhöht im Vergleich zu jüngeren Patienten. Multivariate Analysen unter Berücksichtigung von Patienten- und Krankenhausmerkmalen zeigten, dass das Lebensalter per se kein unabhängiger Faktor für als vermeidbar eingestufte unerwünschte Ereignisse war. Bedeutsam war allerdings, dass der Grad der Komplexität der DRG-Eingruppierung hoch signifikant mit der Inzidenz vermeidbarer unerwünschter Ereignisse verbunden war. Die OR stieg von 7,8 über 11,4 auf 14,3 für DRG level 2, 3 und 4 an. Details zu Arzneimittel bedingten Ereignissen wurden nicht mitgeteilt.

### **Onder et al., 2002**

Eine italienische Multicenter-Studie untersuchte 1988 - 1997 die Häufigkeit ADR bedingter Krankenhausaufnahmen, an der 81 Kliniken beteiligt waren. Als unerwünschte Arzneimittelreaktion wurden schädliche, unerwünschte und unbeabsichtigte Wirkungen angenommen, beabsichtigte und unbeabsichtigte Vergiftungen sowie Missbrauch ausgeschlossen. Es wurden 28.411 Patienten eingeschlossen, mittl. Alter 70 Jahre, ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis. Es wurden 1704 ADR ermittelt, von denen 964 (3,4% aller Aufnahmen) als Grund für die stationäre Aufnahme eingeschätzt wurden.

Häufig involvierte Arzneimittel waren Diuretika (17%), Kalziumantagonisten (9%), Digoxin (8%) und nichtsteroidale Antiphlogistika (8%). Folgende fünf Medikamenten-Klassen hatten das höchste Risikoprofil (ADR Häufigkeit bezogen auf Patienten mit Verordnungen), antineoplastische Medikamente, nichtsteroidale Antiphlogistika, Antipsychotika, Antibiotika und Kortikosteroide.

Multivariate Analysen ermittelten folgende Risikofaktoren für ADR bedingte stationäre Aufnahmen: weibliches Geschlecht, Alkoholkonsum und die Anzahl von Medikamenten. Alter war kein Prädiktor für ADR bedingte Aufnahmen. Wenn

ausschließlich schwerwiegende ADR berücksichtigt wurden, waren Alter und Komorbidität (Charlson-Score) unabhängig mit ADR bedingten Aufnahmen assoziiert.

### **Pirmohamed et al., 2004**

Prospektiv über einen Monat wurden in zwei Krankenhäusern sämtliche aufgenommenen Patienten (>16 Jahre) bezüglich Arzneimittel bedingter Gründe untersucht. Die Häufigkeit betrug 6,5% (95% CI 6,2%-6,9%) von insgesamt 18.820 Aufnahmen. Patienten, deren Aufnahme als mit Arzneimittelleffekten im Zusammenhang (ADR) beurteilt wurde, waren signifikant älter als Patienten ohne ADR; Median 76 Jahre vs. 66 Jahre. 95% der ADR wurden dem Typ A zugeordnet, und 80% der ADR wurden als unmittelbar verantwortlich für die Aufnahme eingeschätzt. Tödlich verliefen 2,3% der ADR-Fälle (28 Patienten; GI-Blutung 15, perforiertes Duodenalulkus 2, intrazerebrale Blutung 5, Nierenversagen 5, Lithiumintoxikation 1) und die Häufigkeit tödlicher ADR-Fälle bezogen auf sämtliche aufgenommenen Patienten betrug 0,15%.

Die im Zusammenhang mit ADR genannten Medikamenten-Gruppen waren: Nichtsteroidale Antiphlogistika (29,6%), Diuretika (27,3%), Warfarin (10,5%), ACE-Hemmer und Rezeptor-Antagonisten (7,7%), Antidepressiva (7,1%), Beta-Blocker (6,8%), Opiate (6,0%), Digoxin (2,9%), Prednisolon (2,5%) und Clopidogrel (2,4). Die Häufigkeit des Anteils von Interaktionen an den ADR wurde mit 16,6% angegeben.

### **Schneeweiss et al., 2002**

Ziel der prospektiven Studie (Laufzeit 30 Monate) war es, die Inzidenz für Arzneimittel bedingte Krankenhausaufnahmen zu ermitteln. Die Häufigkeit ADR bedingter Aufnahmen bezogen auf alle Aufnahmen im Untersuchungszeitraum betrug 2,4%. Die pro Quartal ermittelte Inzidenz-Rate ADR bedingter Aufnahmen betrug im Mittel 9,4/10.000 Behandelte. Die Inzidenz per 10.000 behandelter Patienten stieg mit dem Lebensalter signifikant an; ≤ 30 Jahre: 3,8; ≥70 Jahre 19,8. Die Mortalitätsrate der ADR bedingten Aufnahmen betrug 1,7%, 0,05% aller Aufnahmen (95%CI 0,01%-0,1%). Patienten mit ADR bedingten Aufnahmen waren



durchschnittlich mit 5 Medikamenten behandelt (Median 5). In 46% der Fälle waren mehr als ein Medikament als verantwortlich für die Aufnahme eingeschätzt worden, in 16,6%  $\geq 3$  Medikamente. Als Typ A wurden 79,2% aller ADR eingestuft. Für Antithrombose-Medikamente (nicht differenziert angegeben) wurde die höchste Inzidenz ADR bedingter Aufnahmen ermittelt, 26,9/10.000 behandelte Patienten.

### **Gurwitz et al., 2003**

In der Kohortenstudie einer Mehrdisziplin-Gruppenpraxis (HMO in Neu England, USA) wurden bei 65jährigen und älteren Patienten über den Zeitraum eines Jahres Arzneimittel bedingte unerwünschte Ereignisse ermittelt. Dabei wurden multiple Informationsquellen verwendet, die z. T. im EDV-basierten Berichtswesen zur Verfügung standen (Berichte und Telefon-Hotline, administrative Inzidenz-Daten, Computer generierte „Signale“ zu „möglichen“ ADE und Durchsicht von Krankenhausentlassungsberichten und Notfallambulanzen führten zur Durchsicht ambulanter Krankenunterlagen). Die Extraktion von Informationen erfolgte zu großen Teilen automatisiert. Die möglichen ADE wurden dann durch klinische Pharmazeuten bearbeitet und durch Ärzte standardisiert beurteilt. Die Definition der ADE war weit und schloss u. a. auch Non-Compliance als Ursache ein.

Von den 2268 auf diese Weise ermittelten möglichen ADE (27.617 Patienten) wurden 33% im ärztlichen Review nicht als ADE klassifiziert. Die restlichen ADE resultierten aus folgenden Quellen: 11,0% Berichte von med. Personal, 10,8% Review von Krankenhausentlassungsberichten, 12,1% Review von Notfallambulanz-Berichten, 28,7% Computer generierte „Signale“, 37,1% automatisiertes Freitext Screening elektronischer Berichte und <1% aus administrativen Inzidenz-Reporten.

Die so ermittelte Rate betrug 50,1/1000 Personenjahre mit einer Rate von 13,8 als vermeidbar eingeschätzter ADE/1000 Personenjahre (27,6% aller ermittelter ADE). Für die auf diese Weise bestimmten 1523 ADE wurden in absteigender Reihenfolge folgende Medikamentengruppen verantwortlich gemacht: kardiovaskuläre Medikamente 26,0%, Antibiotika 14,7%, Diuretika 13,3%, Nichtopioide Analgetika 11,8%, Antikoagulantien 7,9%, Antidiabetika 6,8%, Steroide 5,3%, Opioide 4,9%, Antidepressiva 3,2% und Antiepileptika 2,3% (zusammen über 96% der im

Zusammenhang mit ADE genannten Medikamentengruppen). Von den 421 als vermeidbar eingestuften ADE wurden 89 (21,1%) auf fehlerhafte Einnahme durch Patienten zurückgeführt, 56 (13,3%) auf die Verordnung von Medikamenten mit bekannten klinisch relevanten Interaktionen.

### **Field et al., 2004**

In einer zusätzlichen Analyse der Daten aus der o. g. Arbeit wurden weibliches Geschlecht und ein Lebensalter  $\geq 80$  Jahre als unabhängige Risikofaktoren für ADE ermittelt. Außerdem ergaben sich Hinweise auf einen Zusammenhang mit dem Schweregrad des Krankheitszustandes sowie mit der Höhe der Arzneimittelexposition.

### **Gandhi et al., 2003**

Vor dem Hintergrund, dass Daten zum Vorkommen von UAW im ambulanten Bereich kaum vorliegen, wurde eine prospektive Kohortenstudie in vier Praxen in Boston durchgeführt. Zwei der Praxen waren an einem Krankenhaus assoziiert, die anderen „community-based“. Jeweils eine Praxis der beiden Praxisarten nutzte Computer gestützte Systeme zur Medikamentenverordnung.

Einen Tag nach dem Index-Besuch in der Praxis wurden die Patienten angeschrieben und gebeten, an einem Projekt zur „Verbesserung der Medikamentenverschreibung“ teilzunehmen und einem Telefoninterview teilzunehmen. Das Interview erfolgte bei den Teilnehmern 10 bis 14 Tage nach dem Praxisbesuch. Das Interview wurde nach drei Monaten wiederholt, indem nach Symptomen und dem Gesundheitszustand gefragt wurde. Ebenfalls nach drei Monaten reviewte eine Krankenschwester die Krankenunterlagen der Teilnehmer nach jeglicher Form von ADE und Arzneimittelunverträglichkeiten sowie Angaben zu Beschwerden. Mögliche ADE wurden ärztlich unabhängig beurteilt und bzgl. Schweregrad eingestuft. Außerdem wurde beurteilt, ob ADE vermeidbar oder verbesserbar war. Ergab die Durchsicht Vermeidbarkeit oder mögliche Verbesserung, wurde die vermeintliche Ursache des Fehlers dokumentiert und die mögliche Art, den Fehler zu vermeiden.

Von 1202 angeschriebenen Patienten nahmen 600 auch nach drei Monaten am Projekt teil (Durchschnittsalter 52 Jahre). Es fanden sich bei 162 Patienten (25%; 95%CI 20%-29%) 181 ADE (27,4/100 Patienten) während eines Zeitraums von drei Monaten. Davon waren 24 ADE als ernst eingestuft (13%; 95%CI 7%-19%) und 20 als vermeidbar (11%; 95%CI 6%-16%); 51 linderungsfähig (28%; 95%CI 19%-37%) und 11 ADE sowohl ernst als auch vermeidbar oder linderungsfähig (6%; 95%CI 2%-10%). Es waren keine tödlichen oder lebensbedrohlichen ADE dokumentiert.

Von den 181 ADE wurden 166 (92%) durch ärztliches Interview und 50 (28%) nach Durchsicht der Krankenunterlagen ermittelt. Am häufigsten an ADE beteiligt waren selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI), verschiedene Antihypertensiva und nichtsteroidale Antiphlogistika. Bezogen auf die Verordnungshäufigkeit waren ADE am häufigsten bei Kortikosteroiden, nichtopioiden Analgetika und Penicillin. Die höchsten Raten als vermeidbar oder linderungsfähig eingestufte ADE fanden sich für SSRI, Kalzium-Antagonisten und nichtsteroidale Antiphlogistika. Die häufigsten ADE-Manifestationen betrafen ZNS-Symptome, gastrointestinale und kardiovaskuläre Symptome. Die Anzahl verordneter Medikamente war der einzige mit ADE assoziierte Faktor (univariat und multivariat). Ein wichtiger Befund dieser Studie ist, dass Patienten es versäumten, Ärzten über ADE zu berichten und Ärzte es versäumten danach zu fragen.

### **Budnitz et al., 2006**

Es handelt sich um eine einjährige USA weite Beobachtungsstudie des National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Event Surveillance Projektes (NEISS-CADES) des Centers for Disease Control and Prevention (CDS), der US Consumer Product Safety Commission (CPSC) und der US Food and Drug Administration (FDA), an der die Notfall-Abteilungen von insgesamt 63 Krankenhäusern während eines zweijährigen Zeitraums (2004 und 2005) teilnahmen (National Electronic Injury Surveillance System-All Injury Program; NEISS-AIP).

Geschulte Personen führen reviewten elektronische Dokumentationen über Notfallambulanz-Besuche wegen Verletzungen, Vergiftungen und ADEs. Per Definition ist ein ADE ein Notfallambulanzbesuch, der nach Einschätzung des

behandelnden Arztes im Zusammenhang mit einer Arzneimittelanwendung oder einer Arzneimittelwirkung steht. Die Definition unerwünschter Ereignisse schloss mittelbaren Folgen wie z.B. Stürzen ein.

Von 922.196 Meldungen über geschätzte Notfallambulanz-Besuche betrafen 2,5% ADE Fälle (95%CI 2,0%-3,1%), 6,7% (95%CI 4,7%-8,7%) geschätzter Krankenhausaufnahmen waren ADE bedingt. Notfallambulanz-Besuche betrafen Patienten im Alter von 65 Jahren und älter zu 10,8% und in 25,3% der ADE bedingten Besuche sowie in 37,0% (95%CI 31,8%-42,2%) der Besuche mit erforderlicher Krankenhausaufnahme. Frauen waren häufiger betroffen (60,6%).

Die geschätzte Bevölkerungs basierte jährliche Rate für ADE betrug 2,4/1000 Personen. Diese Rate stieg mit höherem Lebensalter auf ein Maximum von 6,8/1000 Personen (95%CI 3,6-10,1) für 85-jährigere und ältere an. Die ADE bedingte Hospitalisierungsrate wurde entsprechend mit 0,4/1000 Personen berechnet, für 65-jährige und ältere betrug sie 1,6/1000 Personen jährlich (95%CI 0,7-2,5).

Die häufigsten ADE bedingten Manifestationen betrafen die Haut, den GI-Trakt und neurologische Symptomatik, gefolgt von Stoffwechsel/endokrinologischen Störungen. Ein Drittel der ADE waren allergische Reaktionen, ein Drittel unbeabsichtigte Überdosierungen. Stationäre Aufnahmen betrafen in über der Hälfte unbeabsichtigte Überdosierungen, bei denen anteilig wiederum in etwas mehr als der Hälfte Medikamente involviert waren, die einer regelmäßigen Überwachung unterliegen sollten: Antidiabetika, Warfarin, Antikonvulsiva, Digitalisglykoside, Theophyllin und Lithium. Bei den über 65-jährigen Patienten waren Medikamente dieser Gruppe zu 85,4% der Besuche in der Notfallambulanz und zu 87% der wegen Überdosierung erforderlichen stationären Aufnahmen beteiligt.

Die am häufigsten beteiligten Medikamenten-Gruppen für ADE waren Insuline, opioidhaltige Analgetika, Antikoagulantien, Amoxicillin haltige Medikamente und Antihistaminika/Erkältungsmittel. Für ADE bedingte Aufnahmen waren es Antikoagulantien, Insuline, Opioid haltige Analgetika, orale Antidiabetika und Zytostatika.

Für 65-jährige und ältere Patienten waren in einem von drei geschätzten ADE Fällen in der Notfallambulanz Insulin, Warfarin oder Digoxin involviert, 33,3% (95%CI 27,8%-38,7%) und in 41,5% der ADE mit folgender stationärer Aufnahme (95%CI 32,4%-50,6%).

Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter waren entsprechend dieser Bevölkerungs basierten Berechnungen in den USA gut doppelt so häufig wegen ADE in einer Notfallambulanz und wurden nahezu 7 mal häufiger wegen einer ADE im Krankenhaus aufgenommen als jüngere Patienten.

### 3.2.3 Referenzen

Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. J Am Med Ass 2006; 296:1858-1866

Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR et al. Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. J Am Geriatr Soc 2004; 52:1349-1354

Gandhi TK, Burstin HR, Cook EF et al. Adverse drug events in ambulatory care. N Engl J Med 2003; 348:1556-1564

GAO (United States General Accounting Office) Report to Congressional Requesters, Adverse Drug Events, (GAO/HEHS-00-21), 2000

Grandt D, Friebel H, Müller-Oerlinghausen B. Arzneitherapie(un)sicherheit. Dtsch Ärztebl 2005; 102:A509-515

Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. J Am Med Ass 2003; 289:1107-1116

Kruse W. Medikamente in der Geriatrie: Probleme bei der Arzneimittelanwendung und Lösungsmöglichkeiten. Schriftenreihe des Bundesministeriums für Familie und Senioren, Band 25, Stuttgart, Kohlhammer, 1994

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients A meta-analysis of prospective studies. J Am Med Ass 1998; 279:1200-1205

Onder G, Pedone C, Landi F et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA) J Am Geriatr Soc 2002; 50:1962-1968

Pirmohamed M et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. Br Med J 2004; 329:15-19

Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M et al. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58:285-291

Thomas EJ, Brennan TA. Incidence and types of preventable adverse events in elderly patients: population based review of medical records. *Br Med J* 2000; 320:741-747

Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients. A systematic review of the prospective and retrospective studies. [www.ebandolier.com](http://www.ebandolier.com), 2002

### **3.3 Studien aus unterschiedlichen Versorgungsbereichen**

#### **3.3.1 Vorbemerkungen**

Es gibt gegenwärtig weder in der medizinischen noch soziologischen Beschreibung eine sinnvolle Aufteilung der heterogenen älteren Bevölkerung unter Berücksichtigung funktioneller Gesichtspunkte. Das Konzept der Gebrechlichkeit (Frailty) ist noch nicht verbreitet (Fried et al., 2001; Schuurmans et al., 2004; Sieber, 2007; Strandberg und Pitkälä, 2007). Verwendet werden eher undifferenzierte Unterteilungen nach dem kalendarischen Alter oder beschränken sich auf zahlenmäßig sehr kleine Gruppen (z.B. ältere Leistungssportler).

Um eine Studienauswahl zu finden, die nicht allein nach Altersklassen unterscheidet, sondern auch körperliche und psychosoziale Parameter berücksichtigt, wurde der Aufenthaltsort der jeweiligen Stichproben als Unterscheidungsmerkmal herangezogen (Fried und Wallace, 1992).

So ist davon auszugehen, dass das Setting „Pflegeheim“ eher Zugang zu einer multimorbiden, funktionell stark beeinträchtigten Bevölkerungsgruppe bietet. In Pflegeheimen leben überproportional viele Personen, die kognitiv beeinträchtigt sind und Verhaltensprobleme zeigen (Stoppe und Staedt, 1999; Pittrow et al. 2002; Hach et al., 2004; Molter-Bock et al., 2006).

In Studien aus dem stationären Versorgungsbereich (Krankenhäuser) finden sich darüber hinaus Patienten mit akuten Erkrankungen und besonderer Vulnerabilität (Borchelt, 2005).

Die nicht institutionalisiert lebende ältere Bevölkerung (community-dwelling elderly persons) ist nicht gut charakterisiert und umfasst gesunde, selbstständig lebende ältere Menschen mit relativ hoher körperlicher Leistungsfähigkeit, aber auch beginnend gebrechliche Personen („frail“) bis zu multimorbiden, pflegebedürftigen Personen (Freeman et al., 1992). Die skizzierten Charakterisierungen älterer Menschen unterliegen zusätzlich zeitabhängigen Veränderungen (Manton et al. 1997).

Die Heterogenität funktioneller Ressourcen und Beeinträchtigungen älterer Menschen sowie die Variabilität der Exposition mit Arzneimitteln sind bei der Bewertung von Studienergebnissen unbedingt stets zu berücksichtigen. Studienteilnehmer sind in der Mehrzahl von Studien nicht sehr aussagefähig charakterisiert.



### 3.3.2 Versorgungsbereich Krankenhaus, stationär und Krankenhausambulanz

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bzw. Adverse Drug Events (ADE) zählen zu den häufigsten iatrogenen Störungen im Krankenhaus. Um vornehmlich multimorbide und funktionell beeinträchtigte ältere Patienten zu berücksichtigen, wurden auch besonders Studien aus geriatrischen Settings gesucht. Dabei erfüllen die Stichproben die Merkmale geriatrischer Patienten, Multimorbidität, hohes Alter und erhöhte Vulnerabilität für das Auftreten von Komplikationen, das Risiko des Verlustes funktionaler Kompetenz.

Die Abbildung 3.1 zeigt einen entsprechenden Suchpfad für stationäre, die Abbildung 3.2 für Ambulanz-Patienten.

#### Abbildung 3.1 Medline direkt am 02. und 31.03.2006 und Cochrane Database

```
#1 ((AU=DRUG ? OR (DRUGS))
AND
#2 ADVERSE
AND
#3 EVENTS OR REACTION
AND
#4 “geriatrics” OR “geriatric inpatient”
AND
#5 PY=1998 to 2006
AND
#6 (LA=GERMAN OR LA=ENGLISH)
AND
#7 (PPS=Nebenwirkungen OR PPS=Mensch)
OR/AND
#8 ct="aged, 80 and over" OR “elderly”
AND
#9 (DT=JOURNAL ARTICLE OR DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR
DT=CLINICAL TRIAL OR DT=REVIEW)
```

### Abbildung 3.2 Medline direkt am 31.03.2006 und Cochrane Database

```
#1 ((AU=DRUG ? OR (DRUGS))
AND
#2 ADVERSE
AND
#3 EVENTS OR REACTION
AND
#4 "outpatient" OR "geriatric outpatient"
AND
#5 PY=1998 to 2006
AND
#6 (LA=GERMAN OR LA=ENGLISH)
AND
#7 (PPS=Nebenwirkungen OR PPS=Mensch)
OR/AND
#8 ct="aged, 80 and over" OR "elderly"
AND
#9 (DT=JOURNAL ARTICLE OR DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR
DT=CLINICAL TRIAL OR DT=REVIEW)
```

#### **Mannesse et al. 2000**

In einer Querschnittuntersuchung von 106 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 78 (70-91) Jahren aus 5 klinischen Abteilungen in den Niederlanden wurden bei der Aufnahme in die stationäre Behandlung bei 44 Patienten (42%) ADE dokumentiert. 13 (12%) Patienten waren bereits mit dem Verdacht auf ADE eingewiesen worden. Von durchschnittlich 6 verordneten Medikamenten pro Patient wurden meist Kardiaka (67%), Neurologika (44%) und Magen-Darmmittel (43%) identifiziert. Als signifikante Risiko-Indikatoren für ADE mit schweren Verläufen (24%) wurden retrospektiv ein Sturzereignis vor der Klinikeinweisung (OR 51,3), gastrointestinale Blutungen (OR 19,8) und der Gebrauch von drei oder mehr Medikamenten (OR 9,8) sowie Multimorbidität (5 oder mehr Erkrankungen) bestimmt. Die Autoren diskutieren kritisch, dass eine Kausalität zwischen verordneten Medikament und ADE u. U. schwierig zu belegen sei. In dieser Untersuchung angewandt wurde der validierte Algorithmus nach Kramer, der auch Risikofaktoren wie die Pflegesituation, soziale Lage, Nikotinabusus etc. berücksichtigt (Kramer et al., 1979; Hutchinson et al., 1979).

### **Malhotra et al., 2001**

In einer Studie aus Indien wurden 578 Patienten im Alter zwischen 65 und 91 Jahren (durchschnittlich 72,5 Jahre) nach ihrer Einweisung in eine internistische Notaufnahme eines Krankenhauses zu möglichen ADE oder Non-Compliance bei der Medikamenteneinnahme befragt. Frauen und Männer waren annähernd gleich häufig vertreten. Die Patienten gaben an, regelmäßig etwa 6 verschiedene Medikamente täglich einzunehmen, von denen aber nur etwa 4 ärztlich verordnet waren. Insgesamt standen 83 Hospitalisierungen (14,4%) im Zusammenhang mit Medikamenten; 6,7% waren auf ADE zurückzuführen; in 7,6% hatte Non-Compliance (z.B. Therapieabbruch oder Überdosierung) zur Einweisung geführt. Am häufigsten gesehen wurden Hypoglykämien unter oralen Anti-Diabetika (Glibenclamid, Gliciazid und Glipizid), gefolgt von Blutungen unter NSAD (Indomethacin und ASS). Etwa gleich häufig wurden unerwünschte Wirkungen durch Chemotherapie oder unter Antibiotika aufgeführt (Penicillin, Anti-Tuberkulostatika) sowie unter Digoxin.

Beschrieben wurde eine Hoch-Risikogruppe für ADE aufgrund von Non-Compliance, weibliches Geschlecht (Trend), Probleme bei der Wiederholung von Medikamenten-Verordnungen, regelmäßige Besuche bei mehreren Ärzten und Multimedikation ( $\geq 3$  Medikamente).

### **Arai et al., 2005**

Eine Studie aus geriatrischen Abteilungen an fünf Universitätskrankenhäusern in Japan analysierte die Häufigkeit von UAW retrospektiv bei 1289 Patienten, die zwischen 2000 und 2002 behandelt wurden. Die Häufigkeit (ADE) betrug insgesamt 9% mit einer Variabilität von 6,3% bis 15,8% zwischen den einzelnen Einrichtungen. Unabhängig von Alter ( $72 \pm 14$  Jahre) und Geschlecht, waren ADE signifikant mit Zahl der Diagnosen, Anzahl verordneter Medikamente ( $>5$ ), Depression sowie Einweisung über die Notaufnahme assoziiert. Mitteilungen über die Art der ADR wurden nicht mitgeteilt. Weitere Risikofaktoren für ADE waren geringe Vitalität (japanischer Vitality Index), die Anzahl klinischer, geriatrischer Syndrome unabhängig vom Selbsthilfestatus und mehr als zwei neu verordnete Medikamente während des stationären Aufenthaltes.

### **Rothschild et al., 2000**

Anhand von Meta-Analysen der Datensätze (n = 31 429) aus der Harvard Medical Practice Rates Study ergab sich für alle Kategorien iatrogenen Störungen ein überproportionales Risiko für ältere Patienten. Diese Gefährdung stand weniger mit dem kalendarischen Alter und damit assoziierten Verlusten körperlicher Reserven im Zusammenhang, als vielmehr mit Schwere und Anzahl vorliegender Grunderkrankungen (Ko-Morbidität) sowie mit deren Folgeschäden (Verlust von Fähigkeiten). Leider lagen weitaus mehr Datensätze für junge Patienten (n = 26 184) vor als für Patienten ab dem 65. Lebensjahr (5 245). In der Gruppe der Hochaltrigen über 84 Jahre waren nur 589 Datensätze vorhanden. Details wurden nicht mitgeteilt.

### **Reynolds et al., 2006**

In einer Studie wurden ältere Patienten (70+) mit schweren Depressionen (Major-Symptomatik mit 55% Erstmanifestation) zunächst einer kombinierten Behandlung mit Paroxetin (SSRI) und Psychotherapie unterzogen. 116 Personen mit positiver Response wurden anschließend randomisiert zur Fortführung dieser Kombination oder Placebo-Gaben mit entweder psychotherapeutischer Behandlung oder klinischen Sitzungen mit Fachpersonal (Fall-Management). Die als Fall-Management bezeichneten Sitzungen wurden allerdings von den gleichen, qualifizierten Personen ausgeführt, wie die regulären psychotherapeutischen Angebote.

Es brachen 10 von 195 (5%) der rekrutierten Patienten die initiale Kombinationsbehandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab (Hyponatriämie (3), Hautreaktionen (2), Übelkeit und Gangstörung (1). In den zwei Folgejahren beendeten fünf weitere Personen die medikamentöse Behandlung (sexuelle Dysfunktion (2), Verdauungsbeschwerden (2) und Zittern (1).

### **Karlsson et al., 2000**

In einer randomisierten, Placebo kontrollierten Studie aus der Schweiz wurden 336 depressive Patienten (DSM-III-R) mit leichter Demenz (MMSE 16-24) oder ohne Demenz über 12 Wochen mit Citalopram (SSRI) oder Mianserin (noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum = NSSA) behandelt. Die Patienten wurden

in 34 europäischen Kliniken und Abteilungen rekrutiert. Das durchschnittliche Alter lag bei ca. 75 Jahren, etwa 70% der Patienten litten an einer ersten depressiven Episode.

Unter Mianserin waren die häufigsten Beschwerden Kopfschmerz (6,9%), Übelkeit (6,9%) und Müdigkeit (8,1%), unter Citalopram Übelkeit (12,3%) und Schlaflosigkeit (11%). Während der kurzen Beobachtungsphase wurden unter Mianserin drei (Somnolenz, epileptischer Anfall, Dyspepsie) unter Citalopram zwei mittelschwere Fälle möglicher ADE (Angst sowie Delir nach irrtümlicher Überdosierung) registriert. Etwa 40% der Patienten wurden überwiegend stationär behandelt, der Rest gemischt teilstationär und ambulant. Angaben zur Begleitmedikation fehlen.

### **Pantoni et al., 2005**

230 Patienten wurden in einer randomisierten, Placebo kontrollierten Multizenter-Studie in Italien eingeschlossen. Untersucht wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nimodipin (Kalzium-Antagonist) zur Behandlung subkortikaler, vaskulärer Demenzen. Seltener traten unter Nimodipin Verwirrtheit und Desorientierung auf (28,1% vs. 50,5%). Über leichtere Nebenwirkungen der Medikation wurde nichts berichtet.

### **Aparasu et al. 1999**

Eine Untersuchung von US-Daten (National Hospital Ambulatory Medical Care Survey 1994) ambulant behandelter älterer Patienten (65+) beschreibt die Häufigkeit von Verordnungen als potenziell ungeeignet eingeschätzte Medikamente im Alter (Beer's Kriterien; s. Abschnitt 4). In insgesamt 319 302 Datensätzen war die Verordnung von potenziell ungeeigneten Medikamenten dokumentiert (2,9% aller Ambulanzbesuche). Die Mehrzahl der Verordnungen, die diesen Kriterien entsprachen, waren: Diazepam, Propoxyphen, Amitriptylin und Chlordiazepoxid. Mit der Verordnung assoziierte Merkmale waren ärztliche Überweisung an die Klinik aus ländlichen Gebieten, Multimedikation sowie psychische Probleme der betroffenen Patienten (Angst, Depression, Unruhe). Es fehlten Interpretationsmöglichkeiten zu anderen möglichen Einflussfaktoren.

### **Allard et al., 2004**

In einer randomisierten, multizentrischen Studie wurden bei Patienten, die in ambulanten Sprechstunden behandelt wurden, Wirksamkeit und Verträglichkeit des selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers (SNRI) Venlafaxin mit dem Antidepressivum Citalopram (SSRI) verglichen. Von 151 rekrutierten Patienten (durchschnittliches Alter 73 Jahre, 64-89 Jahre) beendeten 118 die Beobachtungsphase von 6 Monaten. Neun Therapieabbrüche erfolgten wegen ADE. Während Blutdruck und Körpergewicht der behandelten Patienten sich nicht veränderten, waren andere Nebenwirkungen häufig. Bereits in der ersten Woche beklagten Patienten Müdigkeit (62% vs. 55%), Schwindel und Orthostase-Probleme (30% vs. 34%), Tremor (je 30%), Kopfschmerzen (26% vs. 31%), nachlassende Libido (30% vs. 28%) sowie Übelkeit und Erbrechen (30% vs. 16%). Im Verlauf waren Patienten unter Venlafaxin eher von Übelkeit betroffen, während Patienten unter Citalopram eher an Tremor litten.

### **3.3.2.1 Referenzen**

Allard P, Gram L, Timdahl K et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. *Int J Geriatr Psych* 2004; 19:1123-1130

Aparasu RA, Sitzman SJ. Inappropriate prescribing for elderly outpatients. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56:433-439

Arai H, Akishita M, Teramoto S et al. Incidence of adverse drug reactions in geriatric units of university hospitals. *Geriatrics and Gerontology International* 2005; 5:293-297

Borchelt M. Wichtige Aspekte der Pharmakotherapie beim geriatrischen Patienten. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2005; 48:593-598

Freeman DH, Bruce ML, Leaf P, Berkman LF. Sampling strategies for studying older populations. In Wallace RB, Woolson RF (eds). *The epidemiologic study of the elderly*. New York, NY, Oxford University Press 1992, pp 46-59

Fried LP, Wallace RB. The complexity of chronic illness in the elderly: from clinic to community. In Wallace RB, Woolson RF (eds). *The epidemiologic study of the elderly*. New York, NY, Oxford University Press, 1992, pp 10-19

Fried L P, Tangen C M, Walston J for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med* 2001; 56:M146-M156

Hach I, Rentsch A, Krappweis J, Kirch W. Psychopharmakaverordnungen an älteren Menschen Ein Vergleich zwischen Patienten aus Alten- und Pflegeheimen, ambulant behandelten Pflegefällen und ambulanten Patienten ohne Pflegebedarf. *Z Gerontol Geriat* 2004; 37:214-220

Karlsson I, Godderis J, Augusto De Mendonca Lima C et al. A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. *Int J Geriatr Psych* 2000; 15:295-305

Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA et al. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I: Background, description, and instructions for use. *J Am Med Ass* 1979; 242:623-632

Hutchinson TA, Leventhal JM, Kramer MS et al. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. II: Demonstration of reproducibility and validity. *J Am Med Ass* 1979; 242:633-638

Malhotra S, Karan RS, Pandhi P, Jain S. Drug related medical emergencies in the elderly: role of adverse drug reactions and non-compliance. *Postgrad Med J* 2001; 77:703-707

Mannesse CK, Derkx FHM, de Ridder MAJ, Man in't Veld AJ, van der Cammen TJM. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing* 2000; 29:35-39

Manton KG, Stallard E, Corder L. Changes in the age dependence of mortality and disability: cohort and other determinants. *Demography* 1997; 34:135-137

Molter-Bock E, Hasford J, Pfundstein T. Psychopharmakologische Behandlungspraxis in Münchner Altenpflegeheimen. *Z Gerontol Geriat* 2006; 39:336-343

Pantoni L, del Ser T, Sogliani AG et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a randomized placebo-controlled trial. *Stroke*, 2005; 36:619-624

Pittrow D, Krappweis J, Kirch W. Arzneimittelanwendung bei Alten- und Pflegeheimbewohnern im Vergleich zu Patienten in ambulanter Pflege bzw. ohne Pflegebedarf. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127:1995-2000

Reynolds CF 3rd, Dew MA, Pollock BG et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med*, 2006; 354:1130-1138

Rothschild JM, Bates DW, Leape LL. Preventable medical injuries in older patients. *Arch Intern Med* 2000; 160:2717-2728

Schuurmans H et al. Old or frail: what tells us more? J Gerontol Biol Sci Med Sci 2004; 59:M962-M965

Sieber CC. Der ältere Patient – wer ist das? Der Internist 2007; 48:1190-1194

Stoppe G, Staedt J. Psychopharmakotherapie von Verhaltensstörungen bei Demenzkranken. Z Gerontol Geriat 1999; 32:153-158

Strandberg T E, Pitkälä KH. Frailty in elderly people. Lancet 2007; 369:1328-1329

### 3.3.3 Versorgungsbereich der Langzeit-Pflege (Pflegeheim)

Die folgenden Untersuchungen beschreiben das Vorkommen unerwünschter Arzneimittelwirkungen, z. T. für einzelne Medikamentengruppen bei Bewohnern von Pflegeeinrichtungen. Bei mehreren der angelegten Suchpfade ergaben sich wiederholt identische Treffer für die Altersgruppe zwischen dem 60. und 79. Lebensjahr sowie dem 80. Lebensjahr, so dass zwischen älteren und hochaltrigen Pflegeheimbewohnern nicht differenziert werden kann.

#### Abbildung 3.3 Medline direkt am 16.03.2006 und Cochrane Database

```
#1 ((AU=DRUG ? OR (DRUGS))
AND
#2 ADVERSE
AND
#3 EVENTS
AND
#4 "NURSING HOME"
AND
#5 PY=1998 to 2006
AND
#6 (LA=GERMAN OR LA=ENGLISH)
AND
#7 (PPS=Nebenwirkungen OR PPS=Mensch)
OR/AND
#8 ct="aged, 80 and over"
AND
#9 (DT=JOURNAL ARTICLE OR DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR
DT=CLINICAL TRIAL OR DT=REVIEW)
```



### **Gurwitz et al., 2005**

Im Jahr 2000 wurden in einer Kohorten-Studie Inzidenz und in einer nachgeordneten Fall-Kontroll-Studie Risikofaktoren von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in zwei akademischen Einrichtungen der Langzeitpflege in Connecticut und Ontario mit insgesamt 1229 Betten untersucht.

Es ergab sich insgesamt eine Rate von 9.8 UAW pro 100 Bewohner-Monaten; überwiegend neurologische (24%), gastrointestinale Symptome (17%) oder Blutungen (20%). Als kritisch erwiesen sich die Phase der Neuverordnung und Mehrfachmedikation. Insbesondere die Verordnungen von Antipsychotika (OR 3,4), Antikoagulantien (OR 2,0), Diuretika (OR 2,2) und Antiepileptika (OR 2,0) waren assoziiert mit einem erhöhten UAW Risiko. Am häufigsten mit UAW verknüpft waren Warfarin, atypische Antipsychotika, Schleifendiuretika, Opiode, Thrombozytenaggregationshemmer, ACE-Hemmer, Antidepressiva, Laxantien, Benzodiazepine und Insulin. Tödliche (<1%) und lebensbedrohliche (4%) UAW traten wesentlich seltener auf als ernste (23%) oder geringfügige Nebenwirkungen (72%). Knapp 42% der UAW wurden als vermeidbar eingeschätzt. Die Autoren wiesen in diesem Zusammenhang auf Dosis-Anpassungen, die geeignete Medikamenten-Auswahl, die Vermeidung bekannter Interaktionen sowie Überwachung regelmäßig verordneter Medikation hin.

### **Cooper, 1999**

Über vier Jahre wurden bei 332 Pflegeheimbewohnern monatlich die verordneten Medikamente, ADE sowie Hospitalisierungen dokumentiert. Vermeintliche ADE wurden in Form eines Empfehlungsschreibens behandelnden Ärzten und Pflegekräften mitgeteilt.

Es wurden insgesamt 64 Hospitalisierungen im Zusammenhang mit Medikamenteneffekten bei 52 Bewohnern gesehen (Digoxin-Intoxikation (5), Stürze mit Frakturfolge (14), Blutungen unter nichtsteroidalen Antiphlogistika (30)).

Die Autoren sahen ursächlich für die Häufigkeit von ADE bei Pflegeheimbewohnern: erhöhte Ko-Morbidität, Multimedikation und die fehlende Berücksichtigung individueller Unverträglichkeiten (in der Patientenakte dokumentierte ADE).

### **Gurwitz et al., 2000**

Im Rahmen einer größer angelegten prospektiven Beobachtung in 18 Pflegeheimen in Massachusetts wurden Kohorten von 2916 Langzeit-Bewohnern über ein Jahr auf das Vorkommen unerwünschter Medikamentenwirkungen bzw. Zwischenfälle (ADE) hin untersucht. Ausgenommen waren Kurzzeitpflege-Patienten und Neuzugänge.

Insgesamt wurden 546 Ereignisse dokumentiert, was einer Häufigkeit von 1,89 pro 100 Bewohner-Monaten entsprach. Es wurden 50% dieser ADE als vermeidbar eingeschätzt. Die Mehrzahl aller ADE trat mit deutlichen Symptomen auf (56%), aber weniger oft fanden sich ernste (38%) oder gar lebensbedrohliche (6%) Zwischenfälle. Am häufigsten verordnet wurden Antipsychotika, Antidepressiva und Antibiotika. Die am häufigsten an ADE verbundenen Arzneimittel-Gruppen waren: Antipsychotika, Antibiotika, Antidepressiva, Sedativa/Hypnotika, Antikoagulantien und Antiphlogistika. Detaillierte Angaben wurden nicht berichtet.

### **Field et al., 2001**

Im Rahmen einer prospektiven Beobachtung erfolgte eine retrospektive Fall-Kontroll-Analyse zur Ermittlung möglicher Risikofaktoren. Es dominierten in der klinischen Symptomatik neuropsychiatrische Zwischenfälle (Delir, Dyskinesien ca. 38%), Blutungen (10%), Allergien (12%), Verdauungsstörungen oder Gewichtsverlust (ca. 15%) sowie Stürze (ca. 12%). Multivariate Analysen ergaben unabhängige Risikofaktoren für ADE, Anzahl der chronischen Grunderkrankungen (gemessen am Charlson Comorbidity Index) und Anzahl regelmäßig verordneter Medikamente. Besonders gefährdet waren außerdem neue Bewohner während der ersten ein bis zwei Monate nach Heimeinzug. Als vermeidbar eingeschätzte ADE waren besonders häufig verknüpft mit der Verordnung von Antibiotika, Antidepressiva und Antipsychotika. Detailangaben wurden nicht mitgeteilt. Die zusätzliche Gabe von

Nährstoffen oder nährstoffreichen Supplementen war mit niedrigerem ADE Risiko assoziiert.

### **Ryan et al., 2002**

In einem Review über acht Einzelstudien werden typische Nebenwirkungen von Psychopharmaka benannt und kommentiert. Drei Studien untersuchten unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Benzodiazepinen. Stürze und/oder hüftnahe Frakturen wurden unter allen Benzodiazepinen beobachtet; häufiger mit steigender Dosierung oder bei Substanzen mit längerer Halbwertszeit. In einer Studie fand sich zusätzlich eine Sturzhäufung bei hochaltrigen Personen (85plus). Eine andere Studie wies Verbesserungen des Kurzzeitgedächtnisses nach Beendigung einer Behandlung mit Benzodiazepinen nach.

Weiter werden unter konventionellen Neuroleptika bekannte extrapyramidale Symptome mit einer Prävalenz von 50% der behandelten älteren Personen beschrieben. Diese können zu Stürzen führen und beeinträchtigen die alltäglichen Funktionen sowie die Lebensqualität. Trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer waren gleichermaßen mit einem erhöhten Risiko zu stürzen bei Pflegeheimbewohnern verknüpft. Die Sturzrate stieg noch einmal unter trizyklischen Antidepressiva und Begleitmedikation mit mehreren kardiovaskulären Arzneimitteln.

Anticholinerg wirksame Substanzen führen zu zahlreichen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation, Verminderung kognitiver Leistung und der Selbsthilfefähigkeit. Drei Einzelstudien wiesen einen Zusammenhang zwischen der wirksamen Dosis, gemessen am Serumspiegel, und der Stärke typischer Nebenwirkungen nach. Darüber hinaus nahmen Probanden mit einer stark anticholinergen Medikation auch öfter Laxantien ein.

### **Liperoti et al., 2005**

Liperoti et al. führten 1999 anhand der Daten von MediCare-Versicherten in Pflegeheimen von sechs U.S.-Staaten eine Fall-Kontrolluntersuchung durch. Geprüft

wurde, ob Pflegeheimbewohner mit demenziellen Erkrankungen unter dem Gebrauch von Antipsychotika (typische vs. atypische Substanzen) gehäuft zerebrovaskuläre Ereignisse zeigten. Eine Risikosteigerung wurde nicht nachgewiesen, konnte aber aufgrund methodischer Einschränkungen auch nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden.

### **Frenchman, 2005**

Eine retrospektive Analyse der Pflegedokumentationen von 289 Pflegeheimbewohnern mit demenziellen oder psychotischen Erkrankungen untersuchte erwünschte und unerwünschte Effekte atypischer Neuroleptika. Die Autoren schätzten Risperidon als effizienter in der Behandlung von Verhaltensstörungen und besser verträglich (geringere Sturzrate) ein als Olanzapin. Dies betraf auch das Auftreten von Nebenwirkungen wie Verstopfung, Mundtrockenheit, Schwindel und Sedierung (6% vs. 34%). Allerdings blieben erhebliche Zweifel, ob Olanzapin kausal beteiligt war.

### **Jackson und Lipman, 2004**

Angst, Unruhe und motorische Agitiertheit können frühe begleitende Symptome einer demenziellen Erkrankung sein, können aber auch zusammen mit Schmerzen und Übelkeit die Lebensqualität bei infauster Prognose beeinträchtigen unabhängig von der Grunderkrankung.

In einem Review (Cochrane-Review) begründen die Autoren, dass der sonst bei älteren Patienten aufgrund von UAW zu vermeidende längerfristige Einsatz von Benzodiazepinen hier den Patienten deutliche Erleichterung bringen kann. Es fehlen besonders im Bereich der Palliativmedizin kontrollierte Studien zu Wirksamkeit, Verträglichkeit und Anwendbarkeit zu Antidepressiva oder Buspiron. Diese Substanzen benötigen längere Zeit für die Wirksamkeit. Daher werden kurzwirksame Benzodiazepine mit schnellem Wirkeintritt und guter anxiolytischer Wirkung zur Behandlung von Patienten mit begrenzter Lebenserwartung gemeinsam mit psychotherapeutischen Angeboten und adjuvanten Maßnahmen weiterhin eine wichtige Rolle spielen.

### **Tariot et al., 2001**

Die Studie zur therapeutischen Wirksamkeit und Sicherheit von Donepezil (Acetylcholinesterase-Hemmer) war randomisiert-kontrolliert, doppelt verblindet und multizentrisch angelegt, wies aber mit vergleichbaren Studien eine relativ kurze Beobachtungsphase von etwa sechs Monaten auf. Eingeschlossen wurden 208 mäßig gradig bis schwer demenziell Erkrankte (durchschnittliches Alter 85,7 Jahre).

Die beobachteten Nebenwirkungen waren in Häufigkeit, Art und Schwere vergleichbar zu früheren Untersuchungen. Die Autoren folgerten, dass das Risikoprofil von Hochaltrigkeit, Multimorbidität und Pflegebedürftigkeit kein Ausschlussgrund für eine Behandlung sei. Vermeintliche Nebenwirkungen wurden in Therapie- und Placebogruppe gleich häufig dokumentiert (96% vs. 97%). Unter Donepezil wurde in dieser Studie eine nicht signifikante Zunahme von zufälligen Verletzungen (65% vs. 55%), Gangstörungen (12% vs. 8%) und Gewichtsverlust (19% vs. 10%) gefunden. Der Vergleich der jüngeren (<84 Jahre) mit den hochaltrigen Patienten ergab keine Zunahme oder Verschiebung des Nebenwirkungsspektrums.

### **Jacobi et al., 2004**

Depressionen beeinträchtigen die Lebensqualität und Lebensführung, gelten bei älteren Patienten als grundsätzlich genauso behandelbar wie bei jüngeren Erwachsenen. Die Aussagen differenzieren nicht zwischen rüstigen und gebrechlichen bzw. pflegebedürftigen älteren Menschen. Die antidepressive Therapie von demenziell Erkrankten, meist multimorbiden Personen stellt eine besondere Herausforderung dar. Trizyklische Antidepressiva weisen ein ungünstiges Spektrum anticholinergischer Nebenwirkungen auf (Mundtrockenheit, Sehstörungen, Tachykardie, Miktionsstörungen, Obstipation sowie kognitive Beeinträchtigungen und Verwirrtheit).

### **Oslin et al., 2003**

Über einen Zeitraum von 10 Wochen wurde in einem randomisiert kontrollierten Ansatz die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Venlafaxin (Maximaldosis von 150 mg pro Tag) gegenüber Sertralin (Maximaldosis von 100 mg pro Tag) an 52 Pflegeheimbewohnern mit schwerer Depression (DSM-IV) und mäßig ausgeprägter demenzieller Erkrankung verglichen. Die medikamentöse Einstellung erfolgte mit niedriger Eingangsdosis und langsamer Dosissteigerung. Personen mit bekannter Unverträglichkeit, Kommunikationsstörung, Gewichtsverlust, Suizidalität oder instabilem medizinischen Zustand waren von der Studie ausgeschlossen. Die eingeschlossenen Personen (23 Frauen, 29 Männer) im durchschnittlichen Alter von 82,5 Jahren (61-99 Jahre) waren überwiegend multimorbid mit durchschnittlich 7,4 begleitenden Erkrankungen pro Person.

Die Behandlung wurde aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse wie Herzrhythmusstörungen, zerebrovaskulären Ereignissen, Delir oder Thrombozytopenie (Sertralin 3 vs. Venlafaxin 9 Patienten) sowie wegen Nebenwirkungen (Übelkeit, Angst, Agitation oder Bradykardien; 1 vs. 4 Patienten) abgebrochen.

### **Wang et al., 2002**

Anhand Daten aus den USA (n = 14638 Datensätze aus Medicare- und Medicaid-Versicherte; 1991-1995) analysierten Wang et al. den Einsatz verschiedener Substanzen mit spasmolytischer Wirkung auf den Harntrakt bei Dranginkontinenz. Im Mittelpunkt des Interesses standen vermutete ernste Nebenwirkungen wie neu einsetzende kardiale Arrhythmien mit letalem Ausgang.

In der untersuchten Stichprobe befanden sich sowohl in Kliniken behandelte ältere Patienten als auch Bewohner von Pflegeeinrichtungen. Etwa jeder Fünfte, 3898 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 78 Jahren, nutzte Spasmolytika. Multimedikation mit durchschnittlich 8,5 verordneten Medikamenten pro Person war häufig, ebenso Multimorbidität (durchschnittlicher Charlson Comorbidity Index 1,8), vorausgegangene Arztbesuche (7,3) und Aufenthalte in Kliniken oder Pflegeheimen während der letzten sechs Monate (6,8 bzw. 17 Tage).

Der Verdacht eines Zusammenhanges kardialer Zwischenfälle bestätigte sich nicht für die vor 1996 häufig eingesetzten Substanzen wie Oxybutynin, Flavoxat, Hyoscyamin und Hyoscyamin-Sulfat. Es fanden sich patientenseitige Risikofaktoren für die Endpunkte Herzrhythmusstörungen und Herztod wie das Vorliegen einer Koronaren Herzkrankheit, kongestive Herzinsuffizienz, männliches Geschlecht oder schwarze Hautfarbe.

Allerdings fand sich eine signifikante Häufung ventrikulärer Arrhythmien und plötzlichen Herztodes unter gleichzeitiger Einnahme von nicht-sedierenden Antihistaminika und Substanzen mit Cytochrom P450 3A4 hemmender Wirkung.

Die Leitlinie zur Harninkontinenz im AWMF-Leitlinien-Register fasst den Stand der medikamentösen Behandlung der Dranginkontinenz zusammen. Darin finden sich Angaben zum UAW-Profil entsprechender Medikamente (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/084-001.htm>).

### **Gomolin et al., 2001**

In der Studie wurden in einem randomisiert kontrollierten Ansatz mit Intention-to-treat Analyse Wirksamkeit, Therapieerfolg und Sicherheit der häufig bei Infekten der unteren Harnwege genutzten Antibiotika Ciprofloxacin in oraler Suspension (Gyrase-Hemmer) und Trimethoprim-Sulfamethoxazol in oraler Suspension verglichen. Die angestrebte Therapiedauer betrug 10 Tage. Die untersuchte Stichprobe (n=261) mit vergleichbaren Gruppen war charakterisiert durch ein hohes durchschnittliches Alter von ca. 80 Jahren (63-102), einem hohen Anteil von Pflegeheimbewohnern (ca. 45%) und zuvor länger bestehende Symptomatik von ca. 5 Tagen.

Es fand sich eine bessere klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ciprofloxacin gegenüber Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Abnahme der jeweiligen Leitsymptome, höhere bakterielle Eradikationsrate, geringere Rezidivrate, weniger Nebenwirkungen und vorzeitige Therapieabbrüche).

Im Nebenwirkungsspektrum beider Substanzen fanden sich bei maximal 5% der Probanden Beschwerden wie Kopfschmerz, Durchfälle oder Schwindel.

Trimethoprim-Sulfamethoxazol ging allerdings öfter (13%) mit Übelkeit einher, und in dieser Gruppe wurden vier Personen aus einem Pflegeheim in ein Krankenhaus eingewiesen. Es entwickelten zwei Patienten eine pseudomembranöse Kolitis. Von fünf während der Studie verstorbenen Patienten (Pflegeheimbewohner) waren zwei mit Ciprofloxacin, drei mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol behandelt worden. Ein Zusammenhang zur Antibiose wurde in einem Fall vermutet (Nierenversagen unter Trimethoprim-Sulfamethoxazol).

### **Lapane et al., 2001**

Die Untersuchung einer für die USA repräsentativen MediCare und Medicaid-Stichprobe aller neu zugezogenen 125.516 Pflegeheimbewohner zwischen 1992 und 1996 ergab ein hohes Verordnungsaufkommen von Acetylsalicylsäure (ca. 15%) und anderer NSAR (ca. 7,8%). Die einjährige Nachbeobachtung ergab ein assoziiertes erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen, Geschwüre, Perforationen sowie eine Krankenhausaufnahme. Die Wahrscheinlichkeit von Personen, die NSAR einnahmen, mit ernststen Komplikationen in eine Klinik eingewiesen zu werden, war 2,64mal (Männer) bzw. 3,23mal (Frauen) größer als bei Personen, denen diese Medikamente (Sulindac, Naproxen, Diclofenac, Indomethacin) nicht verordnet waren. Das höchste Risiko für Hospitalisierungen in diesem Zusammenhang betraf Frauen mit folgenden Verordnungen, Diflunisal (RR 6,08) und Oxaprozin (RR 6,03).

### **3.3.3.1 Referenzen**

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

Field TS, Gurwitz JH, Avorn J et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med* 2001; 161:1629-1634

Frenchman BI. Atypical antipsychotics for nursing home patients: a retrospective chart review. *Drugs Aging* 2005; 22:257-264

Gomolin IH, Siami PF, Reuning-Scherer J, Haverstock DC, Heyd A and the Oral Suspension Group. Efficacy and safety of ciprofloxacin oral suspension versus trimethoprim-sulfamethoxazole oral suspension for treatment of older women with acute urinary tract infection. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:1606-1613



Gurwitz JH, Field TS, Avorn J et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med* 2000; 109:87-94

Gurwitz JH, Field TS, Judge J et al. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *Am J Med* 2005; 118:251-258

Jackson KC, Lipman AG. Drug therapy for anxiety in palliative care. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1

Jacobi F, Wittchen HU, Höltling C et al. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med* 2004; 34:1-15

Lapane KL, Spooner JJ, Mucha L, Straus WL. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug use on the rate of gastrointestinal hospitalizations among people living in long-term care. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:577-584

Liperoti R, Gambassi G, Lapane KL et al. Cerebrovascular events among elderly nursing home patients treated with conventional or atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatr* 2005; 66: 1090-1096

Oslin DW, Ten Have TR, Streim JE et al. Probing the safety of medications in the frail elderly: evidence from a randomized clinical trial of sertraline and venlafaxine in depressed nursing home residents. *J Clin Psychiatr* 2003; 64:875-882

Ryan JM, Kidder SW, Daiello LA, Tariot PN. Psychopharmacologic interventions in nursing homes: what do we know and where should we go? *Psychiatric services* 2002; 53:1407-1413

Tariot PN, Cummings JL, Katz IR et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:1590-1599

Wang PS, Levin R, Zhao SZ, Avorn J. Urinary antispasmodic use and the risks of ventricular arrhythmia and sudden death in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:117-124

### 3.3.4 Ambulanter Versorgungsbereich und ausgewählte Medikamente

**Abbildung 3.4** Medline direkt am 16.03.2006 und Cochrane Database

```
#1 ((AU=DRUG ? OR (DRUGS))
AND
#2 ADVERSE
AND
#3 EVENTS OR REACTION
AND
#4 "community" OR "community-dwelling-elderly"
AND
#5 PY=1998 to 2006
AND
#6 (LA=GERMAN OR LA=ENGLISH)
AND
#7 (PPS=Nebenwirkungen OR PPS=Mensch)
OR/AND
#8 ct="aged, 80 and over"
AND
#9 (DT=JOURNAL ARTICLE OR DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR
DT=CLINICAL TRIAL OR DT=REVIEW)
```

#### **Gray et al., 1999**

In einer prospektiven Untersuchung wurden 256 Patienten einen Monat nach Entlassung aus einem Krankenhaus in eine häusliche Pflege zu möglichen medikamentösen Zwischenfällen (ADE) befragt. In diesem Zeitraum, in dem z.B. die Medikation durch den Hausarzt erneut verändert wurde oder die Einnahme weniger als im Krankenhaus kontrolliert wurde, berichteten 52 (20%) Patienten über 64 mögliche ADE wie gastrointestinale oder zentral-nervöse Beschwerden. Vier ADEs wurden auf verwendete Arzneimittel zurückgeführt und 37 weitere als wahrscheinlich klassifiziert.

Als Risikofaktoren für ADE identifizierten die Autoren retrospektiv weibliches Geschlecht, zugrunde liegende kognitive Störungen und eine hohe Anzahl neu verschriebener Medikamente bei Entlassung.

### **Cutroneo et al., 1999**

In einer prospektiven Beobachtung von älteren (65+) Patienten auf Sizilien wurden ADE bewertet, die in den Jahren 1995-1997 spontan von behandelnden Ärzten an das pharmakologische Institut der Universität von Messina gemeldet wurden. Es erfolgte eine Klassifizierung nach einem WHO-Programm („International Monitoring of Adverse Reactions to Drugs“). Es wurden mehr ADE bei älteren (37 ADE pro 100 000 Einwohner 65+) als bei jungen Patienten oder Kindern (ca. 17 bis 25 ADE pro 100 000 Einwohner 65+) erfasst.

Die im Zusammenhang mit ADE benannten Medikamente wurden nach der Anatomisch-Therapeutischen Klassifikation (ATC) in Gruppen eingeteilt. Demnach entfielen über die Hälfte auf Arzneimittel, die das Blut oder Blutbildende Organe beeinflussen, 50% Kardiaka, dann genital-urinale bzw. gastrointestinale Therapeutika. Die 10 am häufigsten genannten Substanzen waren: Acetylsalicylsäure, Lomefloxacin, Ceftriaxon, Diclofenac, Piroxicam, Cefodizim, Co-Amoxiclav, Copirofloxacin, Rufloxacin und Ticlopidin.

### **Gurwitz et al., 2003**

Die Untersuchung fand statt bei ambulanten Patienten polyklinischer Einrichtungen in den USA. Beobachtet wurde prospektiv über ein Jahr eine Kohorte 30 397 MediCare-Versicherten. Um mögliche ADE zu entdecken, wurden Ärzte und Praxispersonal befragt, Entlassungsberichte aus Kliniken oder Notaufnahmen ausgewertet, EDV-gestützte Praxisdokumentationen mit bestimmten Programmen automatisch überprüft und Berichte des Qualitätsmanagements zu Irrtümern bei der Medikation hinzugezogen.

Es fanden sich bei ca. 5% der Patienten insgesamt 1523 als ADE klassifizierte Ereignisse, von denen die Experten wiederum 421 (27,6% aller ADE) als potenziell vermeidbar einstufen. Dies entsprach hochgerechnet einer gesamten ADE-Rate von 50,1 Ereignissen pro 1000 Personen-Jahre bzw. von eventuell 13,8 vermeidbaren ADE pro 1000 Personen-Jahre. Klassifiziert wurden die ADE nach ihren Folgen in 945 leichte, aber klinisch relevante Zwischenfälle gegenüber 578 (38.0%) ernsten,

lebensbedrohlichen oder tödlichen Ereignissen. Als vermeidbar wurden eher die ernsteren Ereignisse, 244 (42.2%) eingeschätzt.

Beteiligt an ADE waren der Häufigkeit nach Herz-Kreislaufmittel (24.5%), Diuretika (22.1%), nicht-opioide Analgetika (15.4%), Antidiabetika (10.9%) und Antikoagulantien (10.2%).

### **Hanlon et al., 2006**

Eine prospektive Kohortenstudie untersuchte die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Patienten (98% Männer), die aus dem Krankenhaus entlassen worden waren (in der Mehrzahl < 75 Jahre). Es handelte sich um 808 Patienten, die mindestens zwei von 10 Kriterien für Frailty erfüllten.

Von insgesamt 497 UAW wurden 183 als wahrscheinlich und 16 als definitiv beurteilt. Die am häufigsten angeschuldigten Medikamente bzw. Arzneimittelgruppen waren: Antikoagulanzen (Warfarin), Diuretika, ACE-Hemmer, Antidiabetika, Anticholinergika, Antibiotika, Nichtsteroidale Antiphlogistika, Antidepressiva (nicht-trizyklisch) und Digoxin. Die häufigsten Symptome waren gastrointestinal, zentralnervös, kardiovaskulär (Schwindel) oder betrafen Nierenfunktionsstörungen. Detailinformationen wurden nicht mitgeteilt.

### **Zeppetella, 1999**

In London wurden 111 Patienten mit infauster Prognose, die zu Hause gepflegt wurden, untersucht auf ihre Compliance hinsichtlich der Einnahme von Arzneimitteln, die mit palliativer Zielsetzung (Linderung von Schmerzen oder Übelkeit) verordnet waren. Die meisten Patienten (60%) wichen von den Therapieempfehlungen ab. Es nahmen 33% der Patienten aus Sorge vor möglichen Nebenwirkungen weniger Arzneimittel (häufig Schmerzmittel) als verordnet, 17% nahmen zusätzlich frei verkäuflichen Präparate, um Symptome der Erkrankung oder Nebenwirkungen der Therapie zu lindern. Weitere 11% verzichteten zugunsten frei verkäuflicher Mittel auf einige der verordneten. Patienten mit geringerer Compliance suchten eher zusätzlich ein Krankenhaus auf, anstatt sich an ihren Arzt zu wenden. Obwohl für die meisten

befragten Personen der Hausarzt erster Ansprechpartner war, erhielten fast alle (90%) zusätzliche Medikamente von anderen Ärzten.

### **Bang und Goa, 2003**

In einer Übersichtsarbeit wurden Gebrauch, Nutzen und unerwünschte Wirkungen sekundärpräventiver Behandlung älterer Patienten (60+) mit dem HMG-CoA Reduktase-Hemmer Pravastatin analysiert.

Leider wurden gerade bei älteren Patienten Interaktionen mit anderen Arzneimitteln kaum untersucht. Die PROSPER Studie stellt lediglich fest, von den eingeschlossenen Patienten mit Hypercholesterinämie und kardivaskulärem Risiko seien die meisten mit einer Multimedikation (hier durchschnittlich 5 oder mehr verschiedene Präparate) behandelt worden. Es wird geschätzt, dass ca. 12% der seltenen Rhabdomyolysen unter Pravastation Folge von Interaktionen mit Mibefradil, Fibraten, Cyclosporin oder Makrolid-Antibiotika waren (retrospektive Analysen) (Omar und Wilson, 2002).

#### **3.3.4.1 Referenzen**

Bang LM, Goa KL. Pravastatin: a review of its use in elderly patients. *Drugs Aging* 2003; 20:1061-1082

Cutroneo P, Greco S, Cucinotta G et al. Spontaneous reporting of adverse drug reactions in elderly patients in Sicily (Italy). *Pharmacol Res* 1999; 40:41-46

Gray SL, Mahoney JE, Blough DK. Adverse drug events in elderly patients receiving home health services following hospital discharge. *Ann Pharmacother* 1999; 33:1147-1153

Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *J Am Med Ass* 2003; 289:1107-1116)

Hanlon JT, Pieper CF, Hajjar ER et al. Incidence and predictors of all and preventable adverse drug reactions in frail elderly persons after hospital stay. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2006; 61:511-515

Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002; 36:288-295

Zeppetella G. How do terminally ill patients at home take their medication? *J Palliative Med* 1999; 13:469-475

### 3.3.5 Orale Antikoagulation

**Abbildung 3.5** Medline direkt am 05.04.2006 und Cochrane-Database

```
#1 ((AU=DRUG ? OR (DRUGS))
AND
#2 ADVERSE
AND
#3 EVENTS OR REACTION
AND
#4 "warfarin" OR "oral anticoagulation"
AND
#5 PY=1998 to 2006
AND
#6 (LA=GERMAN OR LA=ENGLISH)
AND
#7 (PPS=Nebenwirkungen OR PPS=Mensch)
OR/AND
#8 ct="aged, 80 and over" OR "elderly"
AND
#9 (DT=JOURNAL ARTICLE OR DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR
DT=CLINICAL TRIAL OR DT=REVIEW)
```

Sowohl der Nutzen einer Behandlung mit Antikoagulantien (bei alterskorreliert steigendem Risiko für ischämische Insulte) als auch die Gefahr, eine Blutung als Begleitfolge der Behandlung zu erleiden, nehmen mit dem Alter zu. Untersuchungen zeigen, dass der Einsatz oraler Antikoagulantien für ältere Patienten mehr Nutzen als Schaden bringt, wenn absolute Kontraindikationen beachtet werden.

Wesentlich für eine sichere Therapie mit oralen Antikoagulantien ist dabei das Management der pharmakologischen Behandlung durch sorgfältige Aufklärung und Schulung des Patienten, regelmäßige Kontrollen und Dokumentation der Therapieeinstellung sowie Dosisanpassungen nach Zielgröße des INR.

Die Befürwortung einer oralen Antikoagulation (OAK) bei Vorhofflimmern (VHF) auch im höheren Alter unterstreicht eine Cochrane-Meta-Analyse (Aguilar und Hart, 2005). Bei Patienten mit VHF ohne Vitien senkt OAK mit Warfarin unter Verlaufskontrollen und Dosisanpassungen (Zielgröße INR 2-3) die Gefahr von Schlaganfällen (NNT = 40), Behinderung dadurch oder Tod (NNT = 83). Ungeklärt ist die Tatsache, dass Frauen eher von Nebenwirkungen unter Warfarin/Phenprocoumon betroffen zu sein

scheinen als Männer. Eventuell sind postulierte Assoziationen zwischen Lebensalter und Blutungsrisiko eher mit dem Geschlecht korreliert. Zusätzliche, zum Cochrane-Review gefundene Studien und deren Schlussfolgerungen sind in Tabelle 3.3 dargestellt.

**Tabelle 3.3 Nutzen und Risiken oraler Antikoagulation (OAK) bei Vorhofflimmern (VHF)**

Referenz (Übersichtsarbeiten)	Schlussfolgerung	Indikation zur Behandlung (- = nein: Risiko > Nutzen + = eher ja: Nutzen > Risiko ++ = ja : Nutzen deutlich)
Rochat und Bula, 2005	OAK für alle Patienten 75+ mit VHF und ohne Kontraindikationen OAK für alle Patienten 65+ mit Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen, mit VHF und ohne Kontraindikationen	++
Torn et al., 2005	Inzidenz von Thrombembolien steigt bei Patienten 60+ von 1.0 pro 100 Patientenjahren auf 2.4 pro 100 Patientenjahren bei Patienten 80+ (95% CI 1.2-4.2). Auch die Inzidenz der Blutungsereignisse steigt mit zunehmendem Alter, aber weniger stark. Da ältere Patienten nicht von der Behandlung ausgeschlossen werden sollten, müssen Möglichkeiten zur Minimierung des Blutungsrisikos untersucht werden.	+
Poli et al., 2005	Bei Patienten mit VHF ohne Vitien unterschied sich die Blutungsrate nicht in den Altersgruppen; aber Thrombembolien waren signifikant häufiger ab 75+ Jahren. Bei Patienten mit VHF ohne Vitien waren insgesamt Komplikationen unter OAK selten; im Trend etwas häufiger bei Frauen und gleichzeitig weniger Therapieerfolge (häufiger ischämische Schlaganfälle unter OAK).	++ (Männer) + (Frauen)
De Vleeschouwer et al., 2005	Bei intrakraniellen Blutungen unter OAK kann die OAK-Behandlung für eine ausreichende Zeit zur Konsolidierung unterbrochen (geringe Rate Thrombembolien) und danach mit nur geringem Rezidivrisiko für Blutungen wieder aufgenommen werden.	++



Referenz (Übersichtsarbeiten)	Schlussfolgerung	Indikation zur Behandlung (- = nein: Risiko > Nutzen + = eher ja: Nutzen > Risiko ++ = ja : Nutzen deutlich)
Vemmos et al.,	Unter fixer Dosierung (OAK) entwickeln ältere Patienten oft gefährliche Anstiege des INR. Zu Verlaufskontrollen und Dosisanpassungen wird geraten.	+ (fixe Dosis) ++ (Drug Monitoring)
Tatro DS (ed)., 2001	<p>Zu Verlaufskontrollen und Dosisanpassungen wird geraten aufgrund zu beachtender Interaktionen (Auswahl):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiotika (Azithromycin, Erythromycin, Tetracycline)</li> <li>• Non-steroidale Anti-phlogistika (Celecoxib Acetylsalicylsäure,)</li> <li>• Acetaminophen</li> <li>• Antidepressiva (Fluoxetine, Paroxetine, Sertraline)</li> <li>• Antazida (Cimetidin, Omeprazol, Ranitidin)</li> <li>• Statine (Lovastatin, Simvastatin) und Fibrate</li> <li>• Anti-Mykotika (Itraconazol)</li> <li>• Johanniskraut</li> <li>• Gingko biloba</li> <li>• Teufelskralle (<i>Harpagophytum procumbens</i>)</li> <li>• Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)</li> <li>• Knoblauch</li> <li>• Dan Shen (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)</li> <li>• Lakritze, Cranberry</li> <li>• Grapefruitsaft, Papaya</li> </ul>	+ (Interaktionen) ++ (Drug Monitoring)

Referenz (Übersichtsarbeiten)	Schlussfolgerung	Indikation zur Behandlung (- = nein: Risiko > Nutzen + = eher ja: Nutzen > Risiko ++ = ja : Nutzen deutlich)
Algra et al., 2006	Regelhafte OAK nach TIA in niedriger Dosierung wird nicht unterstützt. Bei OAK mit mittlerer Dosierung (INR 2.0 to 3.0) bleibt eine unklare Risiko-Nutzen-Abwägung. Hohe Dosierungen (INR 3.0 to 4.5) sind unsicher und zu vermeiden.	+ (Indikation VHF) .- (andere Indikation)
Saxena und Koudstaal, 2004	In 2 Studien mit 485 Patienten über 1,7 bis 2,3 Jahre reduzierte OAK das Risiko für Schlaganfälle um zwei Drittel (odds ratio 0.36, 95% CI 0.22-0.58) und um die Hälfte für andere Thrombembolien (OR 0.55, 95% CI 0.37-0.82). Dabei stieg das extrakranielle Blutungsrisiko um das Vierfache (OR 4.32, 95% CI 1.55-12.10), ohne dass intrakranielle Blutungen auftraten. OAK wird daher für Patienten mit VHF und vorübergehenden Problemen (TIA) empfohlen.	+
Fitzmaurice et al., 2002	Selbstmanagement der OAK (Warfarin) durch Patienten nach 2 Trainingseinheiten (1-2 Stunden: Testung von INR mittels Coagucheck® und Protokoll zur Dosisanpassung) ist sicher, wenn in Zweifelsfällen Ansprechpartner erreichbar sind (Pflegekraft oder Arzt).	++
Man-Son-Hing et al., 1999	Je nach individuellem Risikoprofil des Patienten (Kontraindikationen OAK versus vaskuläre RF) ist der Profit der Behandlung höher. Ein Sturzrisiko sollte auf eine Nutzen-Risikobewertung nur geringen Einfluss haben.	++

Referenz (Übersichtsarbeiten)	Schlussfolgerung	Indikation zur Behandlung (- = nein: Risiko > Nutzen + = eher ja: Nutzen > Risiko ++ = ja : Nutzen deutlich)
Aujesky et al., 2005	Unterschiedliche Indikationen und therapeutische Regime von OAK nach idiopathischer Thrombembolie wurden untersucht und ein Gewinn an Jahren in Gesundheit und Lebensqualität (als WHO-QALYs) für alle Altersgruppen gefunden. Jüngere Alte (60-79) gewannen rein rechnerisch mehr Lebensjahre, da ihre Restlebenserwartung höher war als hochaltrige Personen (80+). Frauen profitierten etwas stärker als Männer. Je nach Patientengruppe und Regime wurden durchschnittlich mindestens 4,5; maximal mehr als 11 Jahre ohne Behinderung (als WHO-QALYs) dazu gewonnen. Auch die Gesamtlebenserwartung stieg in allen Patientengruppen.	++ (VHF und andere Indikation)
Dunn und Turpie, 2003	Unter OAK können ohne Unterbrechung der Therapie bei fast allen Patienten kleine Eingriffe wie Zahnbehandlungen, Katarakt-OP oder diagnostische Endoskopie durchgeführt werden. Größere Operationen erfordern eine Risiko-Nutzen-Abwägung und ggf. individuelle Entscheidung zur Überbrückung einer OAK-Pause durch Heparinbehandlung intravenös oder subcutan.	++
Caraballo et al., 1999	Die Knochendichte unter OAK nahm nur am ultra-distalen Radius ab, nicht am übrigen Radius, der lumbalen Wirbelsäule, am Nacken oder femuralen Trochanter. Daher scheint das Risiko für osteoporotische Frakturen allenfalls gering zu steigen.	++ (auch unter Langzeitanwendung vermutlich keine massive Zunahme von Osteoporose)
Man-Son-Hing und Laupacis, 2003	Eine Behandlung laut Leitlinien ist anzustreben. Die Indikation richtet sich nach dem Patienten-Risiko für Thrombembolien. Andere RF wie Sturz oder ADE wie Blutungen werden von behandelnden Ärzten überschätzt.	++

Referenz (Übersichtsarbeiten)	Schlussfolgerung	Indikation zur Behandlung (- = nein: Risiko > Nutzen + = eher ja: Nutzen > Risiko ++ = ja : Nutzen deutlich)
White et al., 1999	<p>Laut Leitlinien Behandlung (OAK) aller älteren Patienten 75+ mit VHF und aller Patienten 65+ mit VHF und vaskulären Risiken.</p> <p>In der Cardiovascular Health Study 1995 zählten 172 Personen (&gt;4%) der Gesamtstichprobe) zu diesen Indikationsgruppen, aber nur 63 Personen (37%) wurden behandelt.</p>	++
Levine et al., 2001	<p>In Studien wie CARS oder EPSIM entwickelten etwa 1,5% bis 3% der Patienten ernste, aber nicht tödliche Blutungen. Gleichzeitige Einnahme von Aspirin® erhöhte das Risiko und ist zu vermeiden. Andere Interaktionen sind zu beachten. Eine mittlere Dosierung (Ziel INR 2-3) ist anzustreben. Je nach individuellem Risikoprofil des Patienten ist der Profit der Behandlung höher (vaskuläre RF).</p>	+
Lackie et al., 2002	<p>Eine mittlere Dosierung der OAK (Ziel INR 2-3) ist anzustreben. Eine Einstellung auch hochaltriger Patienten ist nicht erschwert, außer bei mangelnder kognitiver Einsichtsfähigkeit (relative Kontraindikation). In diesen Fällen sei eine besondere Organisation des Drug-Monitoring und der Einnahme (Pflegerkräfte, Angehörige) erforderlich.</p>	++ (allgemein) + (kognitiv beeinträchtigte Patienten)
Jacobs, 2006	<p>Bei Patienten mit Herzklappenersatz und VHF verhindert OAK Thrombembolien, Schlaganfall, Herzinfarkt und Tod. Bei VHF beträgt die relative Risikoreduktion für Schlaganfall unter OAK 68%. Es besteht großer Nutzen und eine Kostenersparnis trotz des Aufwandes für Arzneimittel, Verlaufskontrolle und ADE (Blutungen). Weiterhin werden nur ca. 40% der in Frage kommenden Patienten behandelt - insbesondere hochaltrige würden profitieren (80+).</p>	++
Perrero et al., 2004	<p>Eine Behandlung laut Leitlinien ist anzustreben. Ein sicheres Management (Drug Monitoring) ist essentiell und auch bei hochaltrigen Personen gut möglich: Fremd-oder</p>	+

	Selbstmanagement (je nach kognitivem Zustand des Patienten), Patientenschulung, schriftliche Empfehlungen und Dokumentation (Flow-Chart)	
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

### 3.3.5.1 Referenzen

Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3

Algra A, De Schreyer E, van Gijn J et al. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3

Aujesky D, Smith KJ, Roberts MS. Oral anticoagulation strategies after a first idiopathic venous thromboembolic event. Am J Med 2005; 118:625-635

Caraballo PJ, Gabriel SE, Castro MR et al. Changes in bone density after exposure to oral anticoagulants: a meta-analysis. Osteoporosis International 1999; 9:441-448

De Vleeschouwer et al. Risk analysis of thrombo-embolic and recurrent bleeding events in the management of intracranial haemorrhage due to oral anticoagulation. Acta Chir Belg 2005; 105:268-74

Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. Arch Intern Med 2003; 163:901-908

Fitzmaurice DA, Murray ET, Gee KM et al. A randomised controlled trial of patient self management of oral anticoagulation treatment compared with primary care management. J Clin Pathol 2002; 55:845-849

Jacobs LG. Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly. Clin Geriatr Med 2006; 22:17-32

Lackie CL, Carbarino KA, Pruetz JA. Warfarin therapy for atrial fibrillation in the elderly. Ann Pharmacother 2002; 36:200-204

Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. Chest 2001; 119:108S-121S

Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. Arch Intern Med 1999; 159:677-685

Perrero PP, Willoughby DF, Eggert JA, Counts SH. Warfarin therapy in older adults: managing treatment in the primary care setting. J Gerontol Nurs 2004; 30:44-54

Poli D, Antonucci E, Lombardi A et al. Management of oral anticoagulant therapy in the real practice of an anticoagulation clinic: focus on atrial fibrillation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16:461-464

Rochat S, Bula C. Oral anticoagulation in elderly people. *Rev Med Suisse*. 2005; 1(39):2505-6, 2509-11

Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2

Tatro DS (ed). *Drug Interaction Facts*. St. Louis, MO: Facts and Comparisons, 2001

Torn M, Bollen WL, van der Mer FJ et al. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med*. 2005; 165:1527-32

Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in the oldest old with atrial fibrillation - a randomized pilot trial comparing adjusted-dose and fixed low-dose coumadin with aspirin.

White RH, McBurnie MA, Manolio T et al. Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: adherence with guidelines in an elderly cohort. *Am J Med* 1999; 106:165-171

### **3.3.6 Diuretika**

#### **3.3.6.1 Hintergrund**

Diuretika gehören bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter zu den am häufigsten verordneten Arzneimittelgruppen. Jedem Versicherten der Gesetzlichen Krankenversicherung wurden 2004 im Mittel 107 DDD verordnet. Diuretika stehen damit an Platz drei hinter der Indikationsgruppe Betablocker, Kalziumkanalblocker, Angiotensin-Hemmstoffe und der Indikationsgruppe Antihypertonika, die Alpharezeptorenblocker, Antisymphotonika und Kombinationspräparate von Betablockern und Calciumkanalblockern umfasst (Arzneiverordnungs-Report 2005).

#### **3.3.6.2 Methoden**

##### **Ein- und Ausschlusskriterien**

Folgende Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

Einschlusskriterien:

- Publikationen zu Diuretika: Sicherheit/Verträglichkeit wird untersucht; Diuretika als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln
- Zielgruppe ältere Bevölkerung 65+: Mittleres Alter der Patienten  $\geq 65$  Jahre oder  $\geq 50\%$  der Patienten  $\geq 65$  Jahre oder separate Analyse der Daten zur Sicherheit von Patienten  $\geq 65$  Jahre
- Artikel in deutscher oder englischer Sprache
- Publikationstyp: Systematische Übersichten, Meta-Analysen, HTAs, evidenzbasierte Leitlinien, kontrollierte Studien (Hadorn-Kategorien I-IV)
- Publikation innerhalb der letzten 5 Jahre

Ausschlusskriterien:

- Publikationen zu Arzneimitteln, die in Deutschland nicht zugelassen sind
- Publikationen zu Ophthalmika

##### **Literatursuche**

Die Suche wurde ausschließlich in der Datenbank PubMed durchgeführt (Zugang über <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed> am 17.07.2006).

Folgende Suchstrategie wurde verwendet:

```
"diuretics"[MeSH Terms] OR "diuretics"[Pharmacological Action] OR diuretics[Text  
Word]  
AND  
adverse[All Fields]  
AND  
events[All Fields]  
AND  
Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR  
Review[ptyp]  
AND  
English[lang] OR German[lang]  
AND  
"aged"[MeSH Terms] OR "aged, 80 and over"[MeSH Terms]  
AND  
"humans"[MeSH Terms]  
AND  
"2001/07/17 05.16"[PDAT] : "2006/07/17 05.16"[PDAT] AND "2001/07/17  
05.16"[EDAT] : "2006/07/17 05.16"[EDAT]
```

MeSH: Medical Subject Headings; ptyp: Publication type; lang: Language; PDAT: Publication date; EDAT: Entrez date

### **Auswahl relevanter Artikel**

In einem ersten Screeningschritt wurden anhand des Titels und nach Durchlesen des Abstracts alle Referenzen aussortiert, die eindeutig für die Fragestellung nicht relevant sind. Bei den übrigen Studien wurden die oben beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien anhand des Volltextes überprüft.

### **Datenextraktion und Qualitätsbeurteilung**

Die Extraktion der Daten erfolgte mit einem Formular im Excel-Format (siehe Datei Datenextraktion.xls). Um Studien identifizieren zu können, die keine nachvollziehbaren, validen Daten vermitteln (bzw. grobe systematische Abweichungen zeigen), wurde das Modell nach Hadorn angewandt.

#### **3.3.6.3 Ergebnisse**

Durch die Literatursuche wurden insgesamt 64 Artikel identifiziert, darunter sechs Übersichten. Der Großteil der Publikationen (n=56) wurde als nicht relevant eingestuft.



## **Eingeschlossene Publikationen**

Die folgenden acht Artikel wurden unter der Fragestellung zur Sicherheit von Diuretika bei älteren Patienten eingeschlossen (drei epidemiologische Studien: Gurwitz 2005, Field 2004, Onder 2002; vier randomisierte kontrollierte Studien: Manolis 2004, Müller 2003, Sachse 2002, Grimm 2002; die Sub-Analyse einer randomisierten kontrollierten Studie: Kuwajima 2001. Die epidemiologischen Studien werden an dieser Stelle nur kurz beschrieben, da sie nicht gezielt das Sicherheitsprofil von Diuretika bei älteren Menschen untersuchten.

### **Gurwitz et al., 2005**

In der Kohorten-Studie von Gurwitz et al wurden Anzahl, Schwere und Vermeidbarkeit von unerwünschten Arzneimittelereignissen (unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Medikationsfehler) bei Bewohnern von zwei Pflegeheimen (n=1247, mittleres Alter 86 Jahre) in den USA und Kanada untersucht. Eine nested Fall-Kontroll-Studie wurde durchgeführt, um Risikofaktoren für unerwünschte Arzneimittelereignisse zu identifizieren. In multivariaten Analysen war unter anderem die Einnahme von Diuretika mit dem Auftreten von vermeidbaren unerwünschten Arzneimittelereignissen (Medikationsfehlern) assoziiert (Odds Ratio: 2,2, 95%iges Vertrauensintervall: 1,2-4,0). Die Studie untersuchte jedoch nicht gezielt die Sicherheit oder Verträglichkeit von Diuretika.

### **Field et al., 2004**

Field et al. führten eine Fall-Kontroll-Studie durch, um patientenbezogene Risikofaktoren für unerwünschte Arzneimittelereignisse (unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Medikationsfehler) bei älteren Menschen in einem ambulanten Setting (ambulante, multidisziplinäre Praxis; USA) zu identifizieren. Das mittlere Alter der Patienten mit unerwünschten Arzneimittelereignissen betrug 77,1 Jahre (Fälle; n=1299), die Kontroll-Gruppe (n=1299) war im Mittel 75,8 Jahre alt. Einer von mehreren unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelereignissen war der Gebrauch von Diuretika (Odds Ratio: 1,3, 95%iges Vertrauensintervall: 1,1-1,6 für unerwünschte Arzneimittelereignisse;

Odds Ratio: 2,0, 95%iges Vertrauensintervall: 1,4-2,8 für vermeidbare unerwünschte Arzneimittelereignisse).

### **Manolis et al., 2004**

Manolis et al. führten bei Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studie durch, um zu überprüfen, ob der Angiotensin-II-Antagonist Telmisartan in unterschiedlichen Dosierungen (20 mg, 40 mg und 80 mg pro Tag) stärker antihypertensiv wirksam ist als Placebo und dem Thiaziddiuretikum Hydrochlorothiazid (HCT; 12,5 mg pro Tag) nicht unterlegen ist. Auch die Sicherheit und Verträglichkeit der Studienmedikation wurde untersucht. Die Studie wurde in Europa, Australien und Südafrika durchgeführt. Die Patienten (n=1039) wiesen ein mittleres Alter von 63 Jahren auf, 49,7% der Patienten waren 65 Jahre alt oder älter. Bei 3,6% (n=37) der Patienten traten unerwünschte Ereignisse (UE) auf, die mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht wurden. Die Häufigkeiten von UE in den unterschiedlichen Patientengruppen waren nach Angabe der Autoren vergleichbar. Einzelne UE wurden nicht benannt. Schwerwiegende UE, die in den mit Verum behandelten Patientengruppen auftraten, standen nicht im Zusammenhang mit der Therapie. Die meisten UE waren mild oder mäßiggradig stark ausgeprägt. Die Therapie wurde aufgrund von UE bei 1,9-2,4% der Patienten abgesetzt. Es traten keine relevanten Änderungen von medianen Laborwerten, der Herzfrequenz oder EKG-Parametern auf. HCT wurde von den Patienten der Studie gut vertragen. Die doppelblinde Therapie der Patienten wurde nur über 6 Wochen und in niedriger Dosierung (12,5 mg HCT/Tag) durchgeführt. Die Studie kann somit nur im begrenzten Maße für die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von HCT bei älteren Menschen herangezogen werden.

### **Müller et al., 2003**

Müller et al. überprüften in einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten, offenen Parallelgruppen-Studie, ob die Einnahme des Schleifendiuretikums Torasemid unter Alltagsbedingungen zu einer stärkeren Verbesserung des funktionellen Status und zu weniger Krankenhauseinweisungen von Patienten mit

chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) führt als die Einnahme des Schleifendiuretikums Furosemid. Der Einfluß der Studienmedikation auf die Lebensqualität der Patienten wurde mit Hilfe eines einfachen Fragebogens untersucht. Die allgemeine Verträglichkeit und Sicherheit der Studienmedikation wurde von den behandelnden Ärzten eingeschätzt (schlecht, mäßig, gut, sehr gut). Müller et al. beschrieben nicht die Methoden, die zur Erfassung von UE verwendet wurden. Die Studie wurde in der Schweiz durchgeführt, und es wurden 1039 Patienten eingeschlossen (mittleres Alter Torasemid-Gruppe: 74,4 Jahre; mittleres Alter Furosemid-Gruppe: 73,2 Jahre). Torasemid führte zu einer geringeren Beeinträchtigung der Lebensqualität von Patienten als Furosemid. Dies betraf sowohl die Anzahl von Miktionen innerhalb von 12 h nach Einnahme der Studienmedikation, die Stärke des Harndrangs, die Einschränkung der Alltags durch die Einnahme des jeweiligen Diuretikums als auch die Verbesserung von Diuretika bedingten täglichen Einschränkungen nach Umsetzen auf Furosemid oder Torasemid. Die allgemeine Verträglichkeit von Torasemid wurde von den behandelnden Ärzten als besser eingeschätzt als die von Furosemid. Unter der Therapie mit Furosemid traten 23 UE auf, von denen drei auf die Einnahme der Studienmedikation zurückgeführt wurden. Alle UE (n=31) unter Torasemid standen nach Einschätzung der behandelnden Ärzte nicht im Zusammenhang mit der Therapie. Weder Torasemid noch Furosemid führte zu relevanten Veränderungen von Serum-Kalium, Magnesium oder Harnstoff. Eine signifikante Zunahme vom Kreatinin in der Torasemid-Gruppe innerhalb des Normbereichs wird von Müller et al. berichtet. Es wurden jedoch nicht von allen Patienten Laborparameter erhoben. Insbesondere die offene Behandlung der Patienten in Verbindung mit den einfachen, sehr stark auf subjektiven Einschätzungen beruhenden Methoden, die zur Erfassung der Verträglichkeit und des Einflusses der Studienmedikation auf die Lebensqualität der Patienten verwendet wurden, macht es schwer, von den Ergebnissen der Studie konkrete Schlüsse für die Therapie von älteren Patienten zu ziehen.

### **Onder et al., 2002**

In einer multizentrischen pharmakoepidemiologischen Studie wurde die Häufigkeit von UAW-bedingten Krankenhausaufnahmen bei älteren Patienten erfaßt. Es wurden die häufigsten klinischen Manifestationen beschrieben und die Arzneimittel ermittelt, die für die Krankenhausaufnahmen verantwortlich waren. Prädiktive Faktoren für die

UAW-bedingte Krankenhausaufnahmen sollten im Rahmen der Studie identifiziert werden. Die Patientendaten wurden einer pharmakoepidemiologischen Datenbank entnommen (GIFA-Datenbank, Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly). Eingeschlossen wurden alle Patienten (n=28411, mittleres Alter 70 Jahre), die konsekutiv in die 81 teilnehmenden Studienzentren in Italien eingewiesen wurden.

Diuretika wurden von 26% der Patienten eingenommen. Ursächlich für eine Krankenhausaufnahme waren 964 der 1704 UAW, die bei Aufnahme erfaßt wurden. Je nach Altersgruppe erfolgte bei 3,1-3,6% der Patienten die Aufnahme wegen UAW. 167 der 964 UAW (17%) wurden auf Diuretika zurückgeführt. Als Diuretika bedingt wurden 10% der schweren UAW (17 von 187) eingeschätzt. Details wurden nicht mitgeteilt. Basierend auf multivariaten Analysen war die Einnahme von Diuretika kein unabhängiger Prädiktor für UAW bedingte Krankenhausaufnahmen.

### **Sachse et al., 2002**

Die Wirksamkeit der Kombination des Angiotensin-II-Antagonisten Eprosartan (600 mg/Tag) mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid (HCT; 12,5 mg/Tag) wurde in der prospektiven, multizentrischen (29 Zentren in Frankreich, Belgien und Irland), randomisierten, doppelblinden Parallelgruppen-Studie bei Patienten untersucht, deren Hypertonus mit Eprosartan-Monotherapie (600 mg/Tag) nicht ausreichend kontrolliert war. Zusätzlich sollte auch die Verträglichkeit der Studienmedikation bewertet werden. Die Patienten der Studie waren zwar im Mittel nur 56,1 Jahre alt, es wurde jedoch eine separate Analyse der Daten zur Sicherheit von Patienten  $\geq 65$  Jahre durchgeführt, so dass die Studie mit in die systematische Übersicht aufgenommen wurde. Die Häufigkeit von UE war bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre, n=81) im Allgemeinen geringer als bei jüngeren Patienten ( $< 65$  Jahre, n=228; 33,3% vs. 45,6%). Es wurden keine weiteren Vergleiche durchgeführt. Insbesondere eine vergleichende Beurteilung der Sicherheit von Eprosartan/HCT vs. Eprosartan-Monotherapie bei älteren Patienten wurde nicht vorgenommen.

### **Grimm et al., 2002**

In einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppen-Studie wurde die antihypertensive Wirksamkeit des Calciumkanalblockers Amlodipin im Vergleich zum Diuretikum Chlortalidon und Placebo bei 150 Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie untersucht. Das mittlere Alter der Patienten betrug 66,8 Jahre in der Amlodipin-Gruppe, 64,7 Jahre in der Chlortalidon-Gruppe und 65,6 Jahre in der Placebo-Gruppe. UE, die nicht notwendigerweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, traten bei über 50% der Patienten in jeder Behandlungsgruppe auf. Bei drei der mit Amlodipin behandelten Patienten (6%) und bei zwei der mit Chlortalidon behandelten Patienten (4%) wurde die Therapie aufgrund von UE abgesetzt. Im Zusammenhang mit der Studienmedikation wurden die folgenden UE erwähnt: Periphere Ödeme bei 10,4% der Patienten unter Amlodipin-Therapie, Hyperglykämie und Hypokalimie bei jeweils 4% der Patienten unter Chlortalidon-Therapie. Die Methoden, die zur Erfassung der genannten unerwünschten Ereignisse verwendet wurden, wurden nicht erwähnt. Die Autoren beschrieben einzelne UE nur selektiv. Insgesamt können von der Studie kaum Rückschlüsse auf das Sicherheitsprofil von Amlodipin oder Chlortalidon bei älteren Patienten gezogen werden.

### **Kuwajima et al., 2001**

Kuwajima et al. publizierten 2001 eine Sub-Analyse der National Cooperative Study in Elderly Hypertensives (NICS-EH), die in Japan durchgeführt wurde. Das Ziel der Analyse war, die Sicherheit und Verträglichkeit des Calciumkanalblockers Nicardipin mit der des Diuretikums Trichlormethiazid bei den Patienten zu vergleichen, die in NICS-EH eingeschlossen wurden. Der Vergleich bezog sich auf einen sekundären Endpunkt der Studie, den Studienabbruch aufgrund einer unerwünschten Wirkung, eines nicht-kardiovaskulären Ereignisses oder eines exzessiv erhöhten oder erniedrigten Blutdrucks. Daten von 414 Patienten wurden analysiert (mittleres Alter 69,8 Jahre). In der Nicardipin-Gruppe trat der zusammengesetzte sekundäre Endpunkt seltener auf als in der Trichlormethiazid-Gruppe (n=31, 15% vs. n=47, 22,4%; adjustierte Risk Ratio: 0,61, 95%iges Vertrauensintervall: 0,38-0,96, p=0,032).

### **Ausgeschlossene Publikationen**

Es wurden insgesamt 56 Publikationen ausgeschlossen. Drei Referenzen wurden nach Lesen des Abstracts als nicht relevant eingestuft (Mitrovic 2005: Studienmedikation, Urodilatin, nicht zugelassen; Stewart 2002: Studie zu Ophthalmika; Ferdinand 2001: Studienmedikation, Omapatrilat, nicht zugelassen). Bei den restlichen 53 Artikeln wurde erst nach Durchsicht des Volltextes über den Ausschluß entschieden. Eine Langzeit-Nachbeobachtung von Kostis et al. (2005) wurde als nicht relevant eingestuft, da der Arzneimittelgebrauch der Studienpopulation nicht erfaßt wurde. Vier Studien waren zwar nicht für die hier beschriebene Fragestellung relevant, könnten aber eventuell unter anderen Gesichtspunkten berücksichtigt werden (White 2005, Julius 2004, Gattis 2004, Lithell 2003). Rickli et al. publizierten 2004 eine offene, nicht-kontrollierte Studie zur Sicherheit und Verträglichkeit von Carvedilol bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Diese Studie wurde als Hadorn V eingestuft. Fünf Übersichten wurden ausgeschlossen, da es sich hierbei nicht um systematische Übersichten handelt (McCabe 2004, Gaddi 2004, Lopes 2003, Benetos 2002, Rosenkranz 2001). Bei einer systematischen Übersicht (Kang 2004) war das Alter der Patienten kein Einschlusskriterium für die Auswahl der Studien. Eingeschlossen wurden Studien an Patienten unterschiedlichen Alters. Diese Übersicht kann eventuell als Quelle für Originalpublikationen dienen. Der Großteil (n=40) der Publikationen wurde ausgeschlossen, da sie unter anderem nicht das Einschlusskriterium Zielpopulation ältere Bevölkerung 65+ erfüllten.

#### **3.3.6.4 Referenzen**

Benetos A, Adamopoulos C, Argyriadis P et al. Clinical results with bisoprolol 2.5 mg/hydrochlorothiazide 6.25 mg combination in systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens Suppl* 2002; S21-S25

Ferdinand K, Saini R, Lewin A et al. Efficacy and safety of omapatrilat with hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in subjects nonresponsive to hydrochlorothiazide alone. *Am J Hypertens* 2001; 14:788-793

Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR et al. Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1349-1354

Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS et al., IMPACT-HF Investigators and Coordinators. Predischarge initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management Predischarge: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1534-1541

Grimm RH Jr, Black H, Rowen R, Lewin A, Shi H, Ghadanfar M; Amlodipine Study Group. Amlodipine versus chlorthalidone versus placebo in the treatment of stage I isolated systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15:31-36

Gurwitz JH, Field TS, Judge J et al. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *Am J Med* 2005; 118:251-258

Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al., VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363:2022-2031

Kang S, Wu YF, An N, Ren M. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of a fixed, low-dose perindopril-indapamide combination as first-line treatment of hypertension. *Clin Ther* 2004; 26:257-270

Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS et al., SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95:29-35

Kuwajima I, Kuramoto K, Ogihara T, Iimura O, Abe K, Saruta T, Ishii M, Hiwada K, Fujishima M, Fukiyama K; National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives (NICS-EH) Study Group. Tolerability and safety of a calcium channel blocker in comparison with a diuretic in the treatment of elderly patients with hypertension: secondary analysis of the NICS-EH. *Hypertens Res* 2001; 24:475-80 (Weitere Literatur zu Kuwajima et al. 2001: NICS-EH Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. *Hypertension* 1999; 34:1129-1133 Kuramoto K and the National Intervention Cooperative Study Group. Treatment of elderly hypertensives in Japan: National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives. *J Hypertens* 1994; 12(Suppl 6):S35-S40)

Lithell H, Hansson L, Skoog I et al., SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21:875-886

Lopes AA, James SA, Port FK et al. Meeting the challenge to improve the treatment of hypertension in blacks. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003; 5:393-401

Manolis AJ, Reid JL, de Zeeuw D et al.; ARAMIS Study Group. Angiotensin II receptor antagonist telmisartan in isolated systolic hypertension (ARAMIS) study: efficacy and safety of telmisartan 20, 40 or 80 mg versus hydrochlorothiazide 12.5 mg or placebo. *J Hypertens* 2004; 22:1033-1037

McCabe BJ. Prevention of food-drug interactions with special emphasis on older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 21-26

Mitrovic V, Luss H, Nitsche K et al. Effects of the renal natriuretic peptide urodilatin (ularitide) in patients with decompensated chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, ascending-dose trial. *Am Heart J* 2005; 150:1239

Müller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV--efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail* 2003; 5:793-801

Onder G, Pedone C, Landi F et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:1962-1968

Rickli H, Steiner S, Muller K, Hess OM. Betablockers in heart failure: carvedilol Safety Assessment (CASA-2-trial). *Eur J Heart Fail* 2004; 6:761-768

Rosenkranz S, Erdmann E. [Interaction between sildenafil and antiypertensive drugs: what is evidenced-based?] *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126:1144-1149

Sachse A, Verboom CN, Jager B. Efficacy of eprosartan in combination with HCTZ in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16:169-176

Stewart WC, Halper LK, Johnson-Pratt L et al. Tolerability and efficacy of dorzolamide versus acetazolamide added to tomlolol. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002; 18:211-220

White HD, Aylward PE, Huang Z et al., VALINT Investigators. Mortality and morbidity remain high despite captopril and/or valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Circulation* 2005; 112:3391-3399



### **3.3.7 Psychotrope Arzneimittel**

Verordnungen von Sedativa und Hypnotika weisen ebenfalls einen ausgeprägten altersabhängigen Zuwachs aus. Der Arzneiverordnungs-Report 2006 weist für die Altersgruppen ab 60 Jahre bis  $\geq 90$  Jahre einen Zuwachs um 257% aus.

Die Literatur insbesondere zu Benzodiazepinen (BZD) ist immens umfangreich und kaum noch überschaubar, die hiermit verbundenen Risiken müssen als hinlänglich bekannt angesehen werden. Angaben sind u. a. auch aus früheren deutschen Projekten wie dem AMÜP zu entnehmen.

#### **Glass et al., 2005**

Eine neuere systematische Recherche (1966-2003) widmete sich allgemein der Nutzen/Risiko-Bewertung von als Hypnotika eingesetzten Medikamenten. Sie schloss 24 randomisierte, kontrollierte Studien ein (2417 Teilnehmer), in denen die untersuchten Medikamente ausschließlich als Schlafmittel (für mindestens fünf aufeinander folgende Tage bei Personen  $\geq 60$  Jahre) eingesetzt wurden und die Teilnehmer keine psychiatrischen Erkrankungen aufwiesen. Ausgeschlossen wurden Studien mit Barbituraten und Chloralhydrat oder Derivaten, da diese zu nicht empfohlenen Medikamenten im Alter zählen.

Der Nutzen wurde ermittelt durch Selbstangaben zur Verbesserung des Schlafes. Unerwünschte Wirkungen wurden unterteilt in kognitive Effekte (Gedächtnisverlust, Verwirrtheit, Desorientiertheit), psychomotorische Effekte (Schwindel, Balanceverlust und Stürze) und morgendlicher Overhang, letzteres gemessen mittels Reaktion und Koordinations-Prüfungen (Auge-Hand).

Verglichen mit Placebo bestand der Nutzen in signifikant verbesserter Schlafqualität, Zunahme der gesamten Schlafdauer und Abnahme der nächtlichen Aufwachphasen. Verglichen mit Placebo waren kognitive Effekte 4,78mal häufiger (95% CI 1,47-15,47), unerwünschte psychomotorische Effekte 2,61mal häufiger (95% CI 1,12-6,09) und Berichte über morgendlichen Hangover 3,82mal häufiger (95% CI 1,88-7,80). Die häufigsten Nebenwirkungen waren: Benommenheit oder Müdigkeit, Kopfschmerz, Alpträume und gastrointestinale Beschwerden. Psychomotorische

Effekte wurden in 13 Studien erfasst (1016 Patienten). Von den 59 Effekten waren sieben schwerwiegende Ereignisse: sechs Stürze (3 Frakturen) und ein Autounfall. Die NNT (Number needed to treat) für verbesserten Schlaf wurde mit 13, die NNT für irgendeinen unerwünschten Effekt hingegen mit 6 bestimmt.

### **Schäufele und Weyerer, 1999**

Als eine der Arbeiten, die Assoziationen zwischen BZD und erhöhtem Sturzrisiko älterer Patienten belegen, sei die deutsche Studie von Schäufele und Weyerer bei 1922 Bewohnerinnen von Alten- und Altenpflegeheimen erwähnt, die erhöhtes Sturzrisiko auch für Neuroleptika nachwies. Das Sturzrisiko war unter Kombination von zwei und mehr Psychopharmaka um 76% erhöht.

### **Tamblyn et al., 2005**

Populationsbasierte Daten aus Kanada von 253.244 Personen (mittl. Alter  $73,4 \pm 6,0$  J.; 52,4% Frauen) untersuchten den Zusammenhang zwischen BZD-Verordnungen und dem Risiko für Verletzungen (erstmalig auftretende Frakturen, Weichteilverletzungen und Krankenhausaufnahme im Zusammenhang mit einem Unfall). Folgende BZD wurden untersucht: kurzwirksam: Triazolam, Oxazepam, Temazepam; mittellang wirksam: Alprazolam, Nitrazepam, Bromazepam, Lorazepam und langwirksam: Chlordiazepoxid, Flurazepam und Diazepam.

Zwischen 1990 und 1994 erhielten 69.791 Personen (27,6%) mindestens eine BZD Verordnung, initial häufig in geringerer Dosierung als der Hälfte der empfohlenen Erwachsenenendosis. Während der 5-jährigen Verlaufsphase erlitten 17,7% (44.753) Personen mindestens eine Verletzung, die medizinisch versorgt wurde (49,5% Frakturen, 44,2% Weichteilverletzungen), und 5336 Personen (2,1%) erlitten Mehrfachverletzungen beim ersten Ereignis. Die Verletzungsrate unter BZD variierte von 46,6 (Diazepam) bis 86,7/1000 Personen-Jahre (ohne BZD 46,2 / Personen-Jahre). Adjustierte Analysen zeigten u. a., dass Personen, die Verordnungen für Oxazepam, Nitrazepam, Lorazepam, Chlordiazepoxid und Flurazepam erhielten, während Medikamenten freier Zeit ein höheres Verletzungsrisiko aufwiesen als

Personen ohne BZD Verordnungen. Es lagen also nicht erfasste Faktoren vor, die zu einer Erhöhung des Sturzrisikos beitrugen.

Als Dosis abhängig erwies sich das assoziierte Risiko für Temazepam, Oxazepam, Lorazepam, Chlordiazepoxid und Flurazepam, während keine Bezüge zur Dosis ermittelt wurden bei Alprazolam, Nitrazepam und Diazepam. Im Ergebnis waren insbesondere höhere Dosen von Oxazepam, Flurazepam und Chlordiazepoxid mit dem höchsten Risiko für Verletzungen assoziiert.

Zu bedenken ist, dass das Verletzungsrisiko und Sturzrisiko unter BZD auch durch die Art der Anwendung (regelmäßig oder bei Bedarf) beeinflusst wird, wie frühere Studien zeigten und dass insbesondere die Zeit kurz nach Neubeginn einer Behandlung (fehlende Adaptation) besonders risikoreich zu sein scheint.

### **Anticholinerg wirksame Medikamente und kognitive Funktionseinbußen**

#### **Ancelin et al., 2006**

Eine französische Studie untersuchte in einem prospektiven Design mit Follow-up den Einfluss von Medikamenten mit anticholinergem Wirkkomponente auf kognitive Funktionen älterer Patienten, die in Praxen behandelt wurden (Teil einer longitudinalen Altersstudie). Eingeschlossen wurden 372 Patienten im Alter über 60 Jahren ohne Demenz aus 63 randomisiert ausgewählten Arztpraxen.

Von diesen standen 51 Patienten (14%) unter Medikamenten mit anticholinergem Wirkkomponente (42 Pat. 1 Med.; 9 Pat. >1 Med.). Nach einem Jahr erhielten 30 dieser Patienten weiterhin kontinuierlich anticholinerg wirksame Medikamente. Diese 30 Patienten (80,9 ± 8,0 J.; 77% Frauen) wurden mit 297 Patienten ohne anticholinergem Medikamenteneinnahme (74,8 ± 7,4 J.) verglichen.

Von den 27 anticholinerg wirksamen Medikamenten, die erfasst wurden, entfielen 14 auf Psychopharmaka (davon sechs trizyklische und ein tetrazyklisches Antidepressivum), drei Antiparkinsonmedikamente, sechs Schmerzmittel/ Antiphlogistika, Oxybutinin, Theophyllin, Digoxin und Furosemid.

Bei 105 von den 297 Patienten ohne anticholinerg wirksame Medikation wurde ein leichtes kognitives Defizit (mild cognitive impairment) diagnostiziert, bei den Patienten mit anticholinerg wirksamer Medikation in 24 Fällen (attributives Risiko 19%). Letztere Patienten zeigten deutlich schlechtere Testergebnisse bezüglich einfacher Reaktionszeit, Aufmerksamkeit, im Bereich des Wort- und visuellen Gedächtnisses, in räumlich-visuellen und konstruktiven Funktionen sowie im sprachlichen Bereich.

In einer log. Regression erwiesen sich anticholinerge Medikation und Alter als einzige Prädiktoren für ein leichtes kognitives Defizit (OR 5,12; 1,94-13,51) bzw. (OR 1,09; 1,06-1,13). Nach acht Jahren fand sich kein Unterschied im Risiko eine Demenz zu entwickeln.

Die Schlussfolgerungen der Autoren waren, dass Patienten unter Medikamenten mit anticholinergischer Wirkungskomponente kognitive Funktionseinschränkungen aufwiesen und eine hohe Wahrscheinlichkeit für die Diagnose „leichtes kognitives Defizit“, aber kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz. Ärzte sollten Dauerbehandlung mit anticholinerg wirksamen Medikamenten erwägen, bevor eine Behandlung mit Cholinesterase-Hemmern erwogen wird.

### **Neuroleptika**

Mehrere neuere Reviews und systematische Recherchen befassten sich mit dem Einsatz von Neuroleptika bei alten Patienten, ihrem Nutzen und unerwünschten Wirkungen. Diese Medikamente werden häufig zur Behandlung von psychologischen Symptomen und Verhaltensstörungen bei Demenzkranken eingesetzt und haben deshalb auch ein relativ hohes Verordnungsaufkommen in Pflegeheimen.

### **Neil et al., 2003**

Eine englische Übersicht kam zur Schlussfolgerung, dass insgesamt ein erheblicher Mangel an qualitativ hochwertigen Untersuchungen zum Einsatz von Neuroleptika im höheren Lebensalter besteht, um diese auch Evidenz basiert durchzuführen.

**Lee et al., 2004**

Eine systematische Recherche zum Einsatz von atypischen Neuroleptika zur Behandlung psychologischer Symptome und Verhaltensstörungen bei Demenzkranken, die von 77 Abstracts fünf randomisierte Studien (1570 Patienten) einschloss und analysierte. Trotz eher kürzerer Studiendauer (6-12 Wochen) fanden sich häufige Therapieabbrüche. Berichtete UAW waren z. T. für Risperidon und Olanzapin dosisabhängig.

**Carson et al., 2005**

Ein amerikanischer systematischer Review zur Wirksamkeit und Sicherheit atypischer Neuroleptika kam zum Ergebnis, dass Risperidon im Vergleich zu Haloperidol günstiger bezüglich der Entwicklung extrapyramidaler Symptome zu beurteilen, die Datenlage für andere atypische Neuroleptika jedoch für eine Bewertung noch zu gering sei.

**Schneider et al., 2005**

Eine Meta-Analyse zur Frage erhöhter Mortalität unter atypischen Neuroleptika schloss 15 randomisierte, Placebo kontrollierte Studien (9 nicht publiziert) ein; Aripiprazol (3), Olanzapin (5), Quetiapin (3), Risperidon (5) mit zusammen 3353 Patienten unter Medikation, 1757 Patienten unter Placebo). Die Mortalität fand sich unter Medikament erhöht 3,5% vs. 2,5%; OR 1,54 (95%CI 1,06-2,23), Risiko-Differenz 0,01 (95%CI 0,004-0,02) ohne Hinweise auf Risiko-Unterschiede für einzelne der untersuchten Medikamente. Dieser statistische Unterschied ergab sich nur durch das Poolen der Daten aus allen Studien (mit rel. geringen Fallzahlen), was die Autoren einräumten. In einem Editorial wurden als Konsequenzen für die Praxis abgeleitet, dass neben der sorgfältigen Indikationsstellung die Langzeitüberwachung mit regelhaft wiederholtem Assessment erforderlich sei. Weiter bestünde ein dringender Forschungsbedarf für Langzeitstudien mit geeignetem Monitoring für zahlreiche Medikamente, mit denen ältere Patienten behandelt werden, da die Datenlage unzureichend sei (Rabins, Lyketsos, 2005).

### **Swang et al., 2005**

Administrative Verordnungsdaten wurden in einer retrospektiven Studie verwendet, um das Mortalitätsrisiko für konventionelle und atypische Neuroleptika bei 65-jährigen und älteren Patienten zu untersuchen. Alle Patienten mit der Erstverordnung eines Neuroleptikums im Zeitraum 1994-2003 wurden eingeschlossen. Atypische Neuroleptika waren: Aripiprazid, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon. Die konventionellen Medikamente waren: Acetophenzin, Chlorpromazin, Fluphenazin, Mesoridazin, Perphenazin, Thioridazin, Trifluoperazin, Triflupromazin, Chlorprothixen, Haloperidol, Loxapin, Molindon, Pimozid und Thiothixen.

Mortalitätsraten für die ersten 180 Tage nach Behandlungsbeginn wurden betrachtet und verschiedene Modelle <40, 40-79 und 80-180 Tage wurden berechnet. Das Mortalitätsrisiko während der ersten 180 Tage nach Beginn einer Behandlung mit konventionellen Neuroleptika war höher als für atypische Neuroleptika (Hazard Ratio 1,51 (95%CI 1,43-1,59). Adjustierte Berechnungen ergaben einen besonderen Anstieg des Risiko mit höherer Dosis (>Mediandosis) und während der ersten 40 Tage nach Therapiebeginn. In analysierten Untergruppen (Patienten mit und ohne Demenz, Patienten im Pflegeheim vs. nicht im Pflegeheim) bestätigten die Ergebnisse. Die Mortalitätskurven näherten sich im Verlauf an.

### **Schneider et al., 2006**

In einer randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo kontrollierten Multicenter-Studie (2001-2004) wurden 421 ambulant behandelte Patienten mit Alzheimerscher Erkrankung und Psychosesymptomen, Aggression oder Agitation (im Mittel um 77-78 Jahre alt) entweder mit Olanzapin (mittl. Dosis 5,5mg/Tag), Quetiapin (mittl. Dosis 56,5mg/Tag), Risperidon (mittl. Dosis 1,0mg/Tag) oder Placebo behandelt (Follow-up bis 36 Wochen). Insgesamt beendeten 24% unter Olanzapin, 16% unter Quetiapin, 18% unter Risperidon und 5% unter Placebo die Behandlung wegen Unverträglichkeit. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug einer Verbesserung in Woche 12 (Clinical Global Impression of Change; CGIC); Verbesserungen ergaben sich: Olanzapin 32% der Patienten, Quetiapin 26%, Risperidon 29% und Placebo 21% der Patienten. Die Autoren folgerten, dass unerwünschte Effekte gegenüber Verbesserungen unter den atypischen Neuroleptika in der Behandlung von Patienten mit Alzheimerscher Erkrankung mit Psychose,

Aggression oder Agitiertheit überwogen. Ihr Einsatz sollte sich auf Patienten ohne oder mit wenig UAW und mit erkennbarem Nutzen beschränken.

### 3.3.7.1 Referenzen

Ancelin ML et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *Br Med J* 2006; 332:455-458

Carson S, McDonagh MS, Peterson K. A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioral symptoms of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:354-361

Glass J et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risk and benefits. *Br Med J* 2005; 331:1169-1173

Gray S et al. Benzodiazepine use and physical disability in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:224-230

Lee PE et al. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: systematic review. *Br Med J* 2004; 329:75-78

Neil W, Curran S, Wattis J. Antipsychotic prescribing in older people. *Age Ageing* 2003; 32:475-483

Oborne CA et al. Explicit, evidence-based criteria to assess the quality of prescribing to elderly nursing home residents. *Age Ageing* 2003; 32:102-108

Pittrow D, Krappweis J, Kirch W. Arzneimittel Anwendung bei Alten- und Pflegeheimbewohnern im Vergleich zu Patienten in ambulanter Pflege bzw. ohne Pflegebedarf. *Dtsch Med Wschr* 2002; 127:1995-2000

Rabins PV, Lyketsos CG. Antipsychotic drugs in dementia. What should be made of the risks? *J Am Med Ass* 2005; 294:1663-1665

Schäufele M, Weyerer S. Psychopharmakagebrauch und Sturzhäufigkeit bei Alten- und pflegeheimbewohnern: Eine prospektive epidemiologische Studie in Mannheim. *Euro J Ger* 1999; 2:124-131

Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia. Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Am Med Ass* 2005; 294:1934-1943

Schneider LS et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2006; 355:1525-1538

Swang PS et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005; 353:2335-2341

Tamblyn R et al. A 5-year prospective assessment of the risk associated with individual benzodiazepines and doses in new elderly users. J Am Geriatr Soc 2005; 53:233-241

#### **4 Potenziell für alte Patienten weniger oder nicht geeignete Medikation, Konzept der „Inappropriate Medication“**

##### **4.1 Instrumente**

Die Definition einer „angemessenen Arzneimittelverordnung“ beruht auf der Forderung, dass ihr Nutzen für einen individuellen Patienten höher sein soll als ihr potenzieller Schaden oder das damit ggf. verbundene Risiko eines unerwünschten Ereignisses. Eingeschlossen sind dabei ein nicht im Sinn der Indikation zu erwartendes Behandlungsergebnis (z.B. unwirksames Arzneimittel, ungeeignete Applikation, nicht geeignete Dosierung/Wirkstärke).

Ausgehend von Befunden zu Risikokonstellationen für unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei älteren Patienten wurden beginnend in den 90er Jahren Instrumente entwickelt, um die Angemessenheit von Arzneimittelverordnungen für alte Patienten bezüglich ihres angenommenen Nutzens gegenüber (potenziellen) Risiken für das Eintreten eines Schadens oder unerwünschten Behandlungsausgang zu bestimmen. Gefördert wurde diese Entwicklung vor allem in den USA entscheidend durch ein Gutachten des Institute of Medicine of the National Academy of Sciences, das in einer „Research Agenda on Aging“ im Schwerpunkt „Klinische Forschung“ dem Themenkomplex „Missmanagement of Medications“ die höchste und im Schwerpunkt „Versorgungsstrukturen“ die dritthöchste Priorität beimaß (Lonergan, 1991).

Erste Untersuchungen fanden bei BewohnerInnen von Pflegeheimen statt, als besonders für unerwünschte Ereignisse vulnerable Patientengruppe, die zudem einer überdurchschnittlich hohen Arzneimittelexposition ausgesetzt sind. Weiter hatte sich bereits eine wachsende Anzahl von Untersuchungen mit der Thematik der „Multimedikation“ beschäftigt, die als bedeutendster Risikofaktor für Arzneimittel bedingte Probleme identifiziert wurde.



Mittlerweile existiert eine Reihe von Instrumenten zur Beurteilung (Assessment) der Angemessenheit von Arzneimittelverordnungen (Shelton et al., 2000). Sie beruhen methodisch auf Ansätzen, die implizite, explizite Beurteilungskriterien oder beide kombiniert verwenden und durch zusätzliche Indikatoren erweitert sind. Abhängig vom Zweck ihres Einsatzes unterscheiden sich die Instrumente bezüglich Komplexität und Praktikabilität. Die Literatur, entweder Studien an sehr selektierten Gruppen von Patienten mit eher geringen Fallzahlen oder in umfangreichen pharmakoepidemiologischen Studien, ist hier nicht vollständig darzulegen.

Zu den am häufigsten verwendeten Instrumenten zählen die so genannten „Beers Kriterien“, die zunächst ausschließlich zur Beurteilung der Arzneimitteltherapie bei Patienten in Pflegeheimen entwickelt und verwendet wurden (Beers et al., 1991; 1992). Die erste Version der Kriterien enthielt gemäß Experten-Konsensus (13 Experten aus Geriatrie, geriatrischer Pharmakologie, Psychopharmakologie und Pflegeheimversorgung) Empfehlungen für 19 Medikamente, deren Verordnung bei Pflegeheimbewohnern generell vermieden werden sollte, Empfehlungen für Dosierungen bestimmter Medikamente, die nicht überschritten werden sollten und Empfehlungen zur Behandlungsdauer bestimmter Medikamente, die nicht überschritten werden sollte.

In einer Studie bei 1106 Pflegeheimbewohnern wurden EDV basierte Medikationspläne entsprechend dieser Kriterien untersucht. Ermittelt wurden insgesamt bei 40% der Bewohner (durchschnittlich 7,2 Verordnungen; 39% aller Verordnungen entsprach Bedarfsmedikation) mindestens eine, zwei bei 10,4% und  $\geq 3$  ungeeignete Verordnungen bei 1,2% der Bewohner. Die Verteilung auf die drei Kriterien war: 51% zu vermeidende Medikamente, 34% die Behandlungsdauer und 15% die Dosierung von Medikamenten. Über 85-jährige Bewohner erhielten insgesamt weniger Medikamente und weniger als ungeeignet beurteilte Medikamente als 65 – 84-jährige Bewohner. Die Regressionsanalyse zeigte, dass mit jeder Dekade über 65 Jahre 0,3 Medikamente weniger und 0,1 weniger ungeeignete Medikamente verordnet waren. Frauen erhielten mehr Medikamente insgesamt und ebenso mehr als ungeeignet beurteilte Verordnungen. Bewohner aus größeren Pflegeheimen erhielten häufiger ungeeignete Verordnungen als Bewohner aus kleineren Einrichtungen.

Später wurde die erste Version der „Beers-Kriterien“ aktualisiert und um weitere Kriterien erweitert (Beers 1997). Dafür befragte Beers sechs Experten, die die Fächer Geriatrie, Klinische Pharmakologie, Pharmakoepidemiologie sowie klinische Pharmazie und Psychopharmakologie vertraten. Es resultierten 28 Kriterien zu ungeeigneten Verordnungen für alle älteren Patienten sowie weitere 35 Kriterien zu ungeeigneten Verordnungen bezogen auf 15 klinische Diagnosen bzw. Symptome. Diese Empfehlungen sollten sich nicht mehr ausschließlich auf Pflegeheimbewohner beziehen, sondern auf ältere Patienten generell.

Eine Aktualisierung erfuhr diese Version durch ein modifiziertes Delphi-Verfahren anhand der Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche (1984-2000), an dem 12 von 16 Experten bis zur Schlussrunde beteiligt waren (Fick et al., 2003). Das Resultat war eine Liste mit 48 einzelnen Medikamenten bzw. Medikamenten-Gruppen, deren Verordnung bei Patienten im Alter ab 65 Jahren generell vermieden werden sollte (wegen ihrer Unwirksamkeit oder erhöhter Risiken [risikoärmere Alternativen verfügbar] sowie eine Liste mit 19 Diagnosen bzw. klinischen Symptomen und Medikamenten, die bei Vorliegen dieser Diagnosen/ Symptome nicht eingesetzt werden sollen.

Erwähnenswert ist weiter ein kanadisches Instrument, das im Rahmen eines Konsensus-Verfahrens erstellt wurde (McLeod et al., 1997). Die Konsensusgruppe bestand aus 7 Klin. Pharmakologen, 9 Geriatern, 8 Hausärzten und 8 Pharmazeuten. Drei Bedingungen waren zugrunde gelegt, dass sich die Empfehlungen auf Arzneimittelverordnungen beziehen sollten, die 1. mit klinisch relevantem Risiko für ernste unerwünschte Effekte verbunden sind, 2. dass Verordnungen mit gleicher oder höherer Wirksamkeit und geringerem Risiko für die meisten Patienten verfügbar sind, und dass es sich 3. um häufige Verordnungen handelt, so dass geänderte Verordnungsweise auch mit hoher Wahrscheinlichkeit für positive Veränderungen der Morbidität älterer Patienten einhergehen.

Diese Liste beschreibt 38 Verordnungs-Praktiken in vier Bereichen und nennt die Begründungen sowie alternative Behandlungen:  
Medikamentenverordnungen zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen (8),

Verordnungen von Psychopharmaka (12),  
Verordnungen von nichtsteroidalen Antiphlogistika und anderen Schmerzmitteln (11)  
und Verordnungen verschiedener Medikamente (7).

Davon betreffen 18 Empfehlungen generell nicht als geeignet eingeschätzte  
Medikamente, 16 Empfehlungen betreffen Medikamenten-Krankheits Interaktionen  
und 4 Empfehlungen betreffen Medikamenten-Interaktionen, davon 3 die orale  
Antikoagulation.

Für Frankreich wurde 2007 eine Liste mit Empfehlungen erstellt, die Kriterien enthält,  
die für Patienten im Alter von 75 Jahren und älter gelten sollen (Konsensusgruppe: 5  
Geriatler, 5 Pharmakologen, 2 Pharmazeuten, 2 Hausärzte, 1  
Pharmakoepidemiologe). Insgesamt sind 29 Arzneimittel/Arzneimittel-Klassen  
aufgeführt, davon 25 mit ungünstigem Nutzen/Risiko-Verhältnis, eine Arzneimittel-  
Klasse mit fraglicher Wirksamkeit und 8 mit sowohl ungünstigem Nutzen/Risiko-  
Verhältnis als auch fraglicher Wirksamkeit. Genannt sind die Begründungen sowie z.  
T. alternative Behandlungen (Laroche et al., 2007).

Es wurden insgesamt 21 einzelne Studien zur Verordnungshäufigkeit potenziell für  
ältere Patienten ungeeigneter Arzneiverordnungen (1992-2005) im Detail,  
insbesondere auch zur angewandten Methodik sowie verwendeten Kriterien  
durchgesehen. Die untersuchten Patientenkollektive stammen aus den Bereichen  
ambulanter Versorgung in Arztpraxen, Ambulanzen, Health Maintenance  
Organisationen (HMO; USA), Notfallambulanzen und dem stationären Bereich in  
Krankenhäusern und dem Bereich von Pflegeheimen. Der Umfang der untersuchten  
Stichproben variiert erheblich, von 40 über mehrere Hundert bis mehrere  
Hunderttausend. Die Mehrzahl der Untersuchungen stammt aus den USA und  
Kanada, neuere Studien auch aus Skandinavien und Italien. An einer europäischen  
Studie in acht Ländern war Deutschland nicht beteiligt.

## 4.2 Zur Methodik

Die umfangreichen Studien verwendeten große administrative Datenbasen, entweder retrospektiv oder prospektiv, meist Querschnittsdaten, einige auch longitudinale Datensätze. Krankenhausstudien jüngerer Datums liegen ebenfalls Datensätze eher größerer Stichproben zugrunde.

Die gesichteten Studien verwendeten sehr häufig die 1997-Version der Beers Kriterien, Teilbereiche der Beers Kriterien, andere Instrumente (z.B. MAI) oder Varianten, administrative Sets von Kriterien, Länder adaptierte Beers Kriterien (z.B. Frankreich), selten die 2003 Version der Beers Kriterien oder Kombinationen von Instrumenten (europäische Studie) sowie neu konstruierte Daten-Sets zur Definition.

Die Vergleichbarkeit der gefundenen Häufigkeiten ist deshalb sehr schwierig, weil unter den Begriffen „potential inappropriate medication“ oder „inappropriate medication“ in verschiedenen Studien Unterschiedliches definiert ist. Außerdem wurde, streng genommen, fast ausnahmslos „potential inappropriate medication“ untersucht, was sich nicht immer im Titel niederschlägt. Es liegen sehr wenige Untersuchungen vor, in denen der Versuch unternommen wurde, Zusammenhänge zwischen „inappropriate medication“ und UAW, Behandlungsergebnis oder Parametern, die sich auf den Gesundheitszustand beziehen zu untersuchen. Erschwert ist eine Bewertung der Resultate weiterhin dadurch, dass nur in sehr wenigen Arbeiten, die beispielsweise die 1997 Version der Beers Kriterien oder Teile davon verwendeten, Angaben zur Häufigkeit der Einzelbereiche sowie Angaben zur Häufigkeit der ermittelten Befunde bezüglich der Schweregrad-Kategorisierung (niedriger, hoher Schweregrad) genannt werden. Die Datenerhebung in den gesichteten Studien beruhte auf Verfahren, die sehr unterschiedlich umfangreich zusammengesetzte computergenerierte Warnsignale zum Screening, Aktendurchsicht, Routine-Inzidenzdaten, freitextliche ärztliche und nicht-ärztliche Notizen, Befragungen unterschiedlicher med. Professionen, Befragungen von Patienten oder Kombinationen verschiedener Verfahren beinhalteten. Zwischen der Datengewinnung und der Publikation der Analysen sind teilweise mehrere Jahre vergangen, so dass zeitliche Trends sich verändernder Verordnungsverhalten nicht erfasst werden konnten.

Eine Studie aus Leuven, Belgien untersuchte die Übereinstimmung der Beurteilung zwischen Geriater und klinischen Pharmazeuten bei Anwendung des Medication Appropriateness Index (MAI) für 113 Arzneiverordnungen (Entlassung) bei 16 Patienten einer geriatrischen Abteilung vor und nach einer gemeinsamen Diskussion mit Konsensus-Bildung. Dabei zeigten sich die größten Diskrepanzen vor der Diskussion in den Bereichen Interaktionen Arzneimittel-Krankheit und Arzneimittelinteraktionen. Nach der Diskussion verringerte sich die Anzahl von diskrepanten Beurteilungen, blieb jedoch für Arzneimittelinteraktionen besonders ausgeprägt (Spinewine et al. 2006).

#### **4.3 Häufigkeit potenziell ungeeigneter Medikation**

Die folgend genannten Häufigkeiten sind vor dem Hintergrund der o. g. Ausführungen zu sehen.

**Ambulanter Bereich (% betroffener Patienten):** 23,0 - 36,5% HMO; longitudinal: 21,0% dann 19,2%; 27 dann 22,5%; 24%; 14%; 21,3%; 23,5%; 18,6%; 19,8% (Mittelwert EU-Studie); 39,7% Patienten mit spezieller häuslicher Pflege (USA) mit mind. einer, 10,4%  $\geq 2$  potenziell ungeeigneten Verordnungen; 27% von Arztbesuchen mit verordneten psychotropen Medikamenten; 18,6%; 13,5% von 16774 ermittelten Verordnungen, 37% der Patienten: eine potenziell ungeeignete Medikation, 19% mit 2, 18% mit  $\geq 3$  potenziell ungeeigneten Verordnungen (insgesamt 14% aller Beurteilungen); 31,8% und 33,3%; 40%, korrigiert 21,7% (23% dieser Patienten erhielten zerebral vasodilatierende Medikamente verordnet (Frankreich).

**Assoziierte Faktoren:** steigende Anzahl der Verordnungen, Multimedikation ( $\geq 5$  oder 6 Med.), weibl. Geschlecht, höheres Lebensalter (uneinheitlich): einige Daten zeigen eine geringere Assoziation mit einem Alter  $\geq 85$  Jahre, Maß für Belastung mit chron. Krankheiten (uneinheitlich), Maß für schlechteren funktionellen Zustand, depressive Symptomatik, häufige Arztkontakte bzw. -besuche, frühere Verordnung von potenziell ungeeigneten Medikamentenverordnungen.

Es fanden sich deutliche Unterschiede zwischen Ländern, aus denen die Daten stammen (EU-Studie) und zwischen verschiedenen HMO in den USA.

**Krankenhaus und Notfalldepartments am Krankenhaus:** 14,6%; 50% von Medikamenten -verordnungen, die als verantwortlich für die stationäre Aufnahme beurteilt wurden; 66% bei Aufnahme und 43,6% bei Entlassung in bzw. aus einer geriatrischen Akutabteilung (Frankreich); 13,3%; 28,6%; 36,2% Krankenhaus- und Pflegeheimpopulation, 28,7% mind. eine, 5,9% 2 und 0,9% 3 potenziell ungeeignete Verordnung; 10,6%; 12,6%; Angemessenheit der Verordnung von Benzodiazepinen (BZD) [Algorithmus] (22% der Patienten an einem Stichtag in 17 Krankenhäusern): nicht angemessen 65% aller Verordnungen von BZD (Batty et al., 2000).

**Assoziierte Faktoren:** Anzahl der Verordnungen, Maß für Ko-Morbidität, Alter (negativ), kognitive Funktion (negativ oder ohne Einfluss), Herzerkrankungen.

**Pflegeheime:** 40% mind. eine, 10%  $\geq 2$  potenziell ungeeignete Verordnungen, 7% aller geprüften Verordnungen; 16,0% von Bewohnern mit  $\geq 5$  Verordnungen; 33%; 25,4% bei Aufnahme und 20,8% nach Aufnahme ins Pflegeheim.

**Assoziierte Faktoren:** Anzahl der Verordnungen, weibl. Geschlecht, kleinere Größe der Pflegeeinrichtung, mehrere verordnende Ärzte, Alter  $\geq 85$  Jahre (uneinheitlich).

Einige Studien untersuchten Unterschiede in Verordnungsmustern zwischen nicht dementen und dementen Patienten, nachdem frühere Arbeiten gefunden hatten, dass Demenzkranke mit insgesamt weniger Arzneimitteln behandelt wurden als nicht an Demenz Erkrankte. Die Analyse (1994-1996) aus dem Kungsholmen Projekt in Schweden, eine longitudinale Studie zeigte, dass die Arzneimittelexposition für Patienten mit und ohne Demenz vergleichbar war, allerdings mit unterschiedlichen Verordnungshäufigkeiten. Es fanden sich als ungeeignet eingestufte Verordnungen für Psychopharmaka häufiger bei dementen Patienten. Als eine der Ausnahmen fand diese Studie auch, dass die durchschnittlichen Dosierungen für nicht demente Patienten 75% der DDD (defined daily dose) und für demente Patienten 87% der DDD betragen (Giron et al., 2001).

Eine Arbeit untersuchte speziell die Schmerzmedikation bei Patienten mit Depression und fand erheblich Unterversorgung sowohl mit Schmerz- als auch mit antidepressiver Therapie.

Eine kürzlich erschienene Studie beschrieb die Entwicklung eines Instrumentes zur Beurteilung von Schmerzmedikation in Pflegeheimen (PMAS; Pain Medication Appropriateness Scale). In dieser Studie wurde speziell unzureichende Behandlung bei neuropathischen Schmerzen und in 23% als ungeeignet eingestufte Medikamente (Beers Krit., 1997 Version) ermittelt. Der durchschnittliche Wert des PMAS betrug 64% vom Optimum (Hutt et al., 2006).

#### **4.4 Zur klinischen Relevanz potenziell ungeeigneter Medikation**

Die Frage nach der Relevanz potenziell ungeeigneter Medikation für ältere Patienten ist bislang kaum Gegenstand von Untersuchungen (Liu und Christensen, 2002), ebenso die damit verbundene Frage nach dem Aussagewert der eingesetzten Instrumente selbst.

Untersucht wurden Assoziationen zwischen potenziell ungeeigneten Verordnungen (ermittelt durch Kombination von Merkmalen) per Hand erfasster Medikamentenverordnungen (Medikamente benutzt am Tag vor dem Interview) bei den untersuchten Personen zu Hause zu Beginn einer der Untersuchungswellen einer epidemiologischen Altersstudie (Duke EPESE). Potenziell als ungeeignet eingeschätzte Medikation wurde bei 21% der Untersuchten (n=3234) ermittelt; davon in 13,2% potenzielle Medikamenten- oder Medikamenten-Krankheit – Interaktionen, 11,2% Doppelverordnung oder Problem mit empfohlener Behandlungsdauer, 28,0% ungeeignetes Medikament.

Nach drei Jahren fanden sich Assoziationen zwischen potenziell ungeeigneter Medikation und der Abnahme basaler Selbsthilfefähigkeit. Dies traf ausschließlich für die Teilbereiche mögliche Arzneimittel- und Arzneimittel Krankheiten – Interaktionen zu, nicht für die Bereiche Dosis, Behandlungsdauer, Doppelverordnung und nicht für den Bereich generell zu vermeidender Medikamente. Für weitere funktionelle

Parameter, erweiterte Alltagsaktivitäten oder körperliche Funktion, ergaben sich keine Assoziationen, ebenso wenig für Mortalität.

Eine andere Untersuchung ermittelte eine Assoziation zwischen möglicher ungeeigneter Medikation (administrative Verordnungsdatenbank) und selbst eingeschätztem Gesundheitszustand. Nähere Angaben zur Medikation wurden nicht mitgeteilt.

Eine prospektive Studie (12 Monate Beobachtungszeitraum) bei 208 Patienten (99% Männer;  $\geq 5$  Medikamentenverordnungen) ermittelte Assoziationen zwischen nicht als geeignet beurteilter Medikation (MAI; höherer MAI-Index) und häufigerer Krankenhausaufnahme sowie ungeplanten Ambulanz- und Notfallambulanz-Besuchen.

Neuere Studien aus Italien (Onder et al., 2005), Frankreich (Laroche et al., 2006) und Finnland (Raivio et al., 2006) ermittelten „ungeeignete Medikation“ (Beers-Kriterien, Version 2003) im Krankenhaus nicht als unabhängigen Faktor in Bezug zu Mortalität sowie stationärer Aufenthaltsdauer, zur Häufigkeit von ADR im Krankenhaus, zu Mortalität und zur Häufigkeit von Krankenhausaufnahmen (Pflegeheim- und Krankenhauspatienten mit und ohne Demenz). In einer schwedischen Studie (prospektiv über drei Jahre; Patienten  $\geq 75$  Jahre, Kombination definierter Kriterien für ungeeignete Medikation) wurde keine Assoziation mit Mortalität, aber für zu Hause lebende ältere Patienten (nicht für Pflegeheimbewohner) mit erhöhtem Risiko für mindestens eine akute Krankenhausaufnahme ermittelt (Klarin et al., 2005).

In welchem Ausmaß potenziell ungeeignete Arzneiverordnungen (gem. Beers-Kriterien) an Notfallambulanz-Kontakten von Personen im Alter von 65 Jahren und älter beteiligt waren, wurde in den USA untersucht (Budnitz et al., 2007). Die Methodik wurde in einer früheren Arbeit beschrieben (Budnitz et al., 2006; s. Abschnitt 1). Verwendet wurde die letzte Version der Beers-Kriterien von 2003, allerdings mit folgenden Modifikationen: keine Berücksichtigung von Dosis, Dosisfrequenz und Behandlungsdauer. Nicht berücksichtigt wurden: kurzwirksames Nifedipin und Oxybutinin sowie ein Schilddrüsenpräparat. Ebenso wurde die



Kategorie von Medikamenten, die gem. Beers-Kriterien bei Vorliegen bestimmter Krankheitszustände als nicht adäquat angesehen werden, nicht verwendet.

Auf der Basis von 4492 Fällen mit einem „drug event“ ergaben die Hochrechnungen, dass Ereignisse unter Beteiligung von stets als potenziell ungeeignet eingeschätzten Medikamenten in 3,6% (95% KI 2,8 – 4,5%) und in 5,2% (95% KI 3,4 – 7,1) in bestimmten Situationen als potenziell ungeeignet eingeschätzte Medikamente an der Gesamtzahl der Notfallambulanz-Kontakte in 2004 und 2005 (177.504; 95% KI 100.155 – 254.854) beteiligt waren.

Die errechnete Rate der Notfallambulanz-Kontakte für drei Arzneimittel, Insulin, Warfarin (Antikoagulation) und Digoxin, lag hingegen 9fach höher, 33,3% (95% KI 27,8 – 38,7). Die Mehrzahl der hiermit verbundenen „adverse events“ war dosisabhängig. In 73% der Fälle, in denen Warfarin angeschuldigt wurde, handelte es sich um Blutungen, die in 44,2% die stationäre Aufnahme bedingten. Von den Fällen mit Digoxin als angeschuldigtem Medikament wurden 80,2% ins Krankenhaus aufgenommen und 25,1% der Fälle, in denen Insulin involviert war. Weitere häufig angeschuldigte Arzneimittel mit geringeren Fallzahlen und errechneten Raten geschätzter Notfallambulanz-Kontakte waren: Aspirin, Clopidogrel, Metformin, Gliburid u. a.. Eine Differenzierung der Patienten verschiedener Altersklassen wurde nicht mitgeteilt.

Die Autoren schlagen in ihren Schlussfolgerungen vor, Möglichkeiten zur Verbesserung des Einsatzes von Antikoagulanzen, Antidiabetika und Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite zu nutzen, um die Zahl unerwünschter Ereignisse zu reduzieren.

#### **4.5 Bewertung**

Sichere Erkenntnisse zu prognostischen Aussagen und klinisch relevanten Ereignissen inkl. Mortalität im Zusammenhang mit verschiedenen Verfahren zur Ermittlung (unterschiedlich definierter) potenziell ungeeigneter Medikation für ältere Patienten sind derzeit aufgrund der zur Verfügung stehenden Studienlage nicht

ableitbar. Die Studien wurden als zu heterogen für eine Meta-Analyse erachtet (Jano, Aparasu, 2007).

Studien, die über soziodemografische Daten und Diagnosen der Patienten hinaus auch klinische sowie funktionelle Parameter erhoben, zeigten, dass „potenziell ungeeignete Medikation“ mit schlechtem Gesundheitszustand assoziiert ist. Alte und sehr alte Menschen in schlechtem Gesundheitszustand, niedrigem BMI (Body Mass Index) und mit niedrigem Selbsthilfe- oder ADL-Status (ADL: Aktivitäten des täglichen Lebens) scheinen besonders betroffen.

Aus klinischer Sicht fehlt ein wichtiger Beurteilungsaspekt z.B. an den Beers Kriterien, nämlich das Kriterium der unzureichenden Behandlung. Dies betrifft z.B. häufiger die Schmerzbehandlung, aber auch die antidepressive Behandlung. Die Entwicklung neuer Instrumente zeichnet sich ab (s. o.).

Zeit-Vergleiche, vor und nach Einführung gesetzlicher Verordnungen zur vorgeschriebenen regelmäßigen Durchsicht von Medikamenten-Verordnungen bei Pflegeheimbewohnern auf potenziell ungeeignete Medikation, zeigten keine Reduktion deren Häufigkeit in Pflegeheimen, die der Regelung unterlagen (Briesacher et al., 2005). Zu vergleichbarem Ergebnis kam eine weitere Untersuchung (Lapane et al., 2007). Querschnittsdaten im ambulanten Bereich (1995 – 2000) zeigten keine wesentlichen Änderungen im Verordnungsaufkommen der als potenziell ungeeignet eingeschätzten Medikamente (Rach Goulding, 2004).

Eine randomisierte kontrollierte Studie hatte zum Ziel, die Zahl der Verordnungen von weniger geeigneten Medikamenten zu senken (Allard et al., 2001). Dazu wurden selbstständig lebende Bürger über 75 Jahren mit Zeichen drohenden funktionellen Verlustes und Multimedikation ( $\geq 4$  Medikamente) rekrutiert (ca. 70% Frauen) und dann auf eine Interventions- (n = 136) und eine Kontrollgruppe (n = 130) verteilt. Bei einem, nicht näher spezifizierten Teil der zu intervenierenden Personen wurden die verordneten Medikamente im Rahmen eines Hausbesuches gesichtet, um Vorschläge zu Änderungen des Medikations-Regimes durch ein interdisziplinäres Team (Arzt, Pharmazeut, Pflegekraft) zu erarbeiten. Diese Empfehlungen wurden schriftlich mit Begründungen an die behandelnden Ärzte versandt. Zwei Drittel der

behandelnden Ärzte betreuten sowohl Patienten in der Interventions- als auch der Kontrollgruppe betreuten. Innerhalb des Beobachtungsjahres nahm die Anzahl von Verordnungen eher ungeeigneter Medikamente unwesentlich in beiden Gruppen ab. Die Gesamtzahl verordneter Medikamente änderte sich nicht.

In einer weiteren randomisierten Studie wurde bei ambulant behandelten Patienten (≥66 Jahre) untersucht, ob EDV basierte Informationen (CDS = computerized decision-making support) zur Reduktion potenziell ungeeigneter Medikamentenverordnungen führte (Tamblyn et al., 2003). Zur Beurteilung wurden in Kanada entwickelte Kriterien verwendet (McLeod et al., 1997). Die Ergebnisse waren ebenfalls bescheiden. In der Interventionsgruppe wurden allerdings als ungeeignet beurteilte Arzneimittelverordnungen häufiger abgesetzt.

#### **4.6 Referenzen**

Allard J et al. Efficacy of a clinical medication review on the number of potentially inappropriate prescriptions prescribed for community-dwelling elderly people. *Can Med Ass J* 2001; 164:1291-1296

Batty GM et al. Development of an indicator to identify inappropriate use of benzodiazepines in elderly medical in-patients. *Int J Geriatr Psychiatr* 2000; 15:892-896

Beers MH et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991; 151:1825-1832

Beers MH et al. Inappropriate medication prescribing in skilled-nursing facilities. *Ann Int Med* 1992; 117:684-689

Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Arch Intern Med* 1997; 157:1531-1536

Bjerrum L et al. Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen. A prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54:197-202

Briesacher B et al. Evaluation of nationally mandated drug use reviews to improve patient safety in nursing homes: a natural experiment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:991-996

Britten N et al. Continued prescribing of inappropriate drugs in general practice. *J Clin Pharm Therapeut* 1995; 20:199-205

Budnitz DS et al. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med* 2007; 147:755-765

Caterino JM et al. Inappropriate medication administration to the acutely ill elderly: A nationwide emergency department study, 1992-2000. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1847-1855

Chin MH et al. Appropriateness of medication selection for older persons in an urban academic emergency department. *Acad Emerg Med* 1999; 6:1232-1242

Curtis LH et al. Inappropriate prescribing for elderly Americans in a large outpatient population. *Arch Intern Med* 2004; 164:1621-1625

Dhalla IA et al. Inappropriate prescribing before and after nursing home admission. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:995-1000

Fialová D et al. potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *J Am Med Ass* 2005; 293:1348-1358

Fick DM et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med* 2003; 163:2716-2724

Fu AZ, Liu GG, Christensen DB. Inappropriate medication use and health outcomes in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1934-1939

Giron MST et al. The appropriateness of drug use in an older nondemented and demented population. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:277-283

Golden AG et al. Inappropriate medication prescribing in homebound older adults. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:948-953

Hanlon JT et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:1045-1051

Hanlon JT et al. Inappropriate drug use among community-dwelling elderly. *Pharmacother* 2000; 20:575-582

Hanlon JT et al. Impact of inappropriate drug use on mortality and function status in representative community dwelling elders. *Med Care* 2002; 40:166-176

Hanlon JT et al. use of inappropriate prescription drugs by older people. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:26-34

Hutt E et al. Assessing the appropriateness of pain medication prescribing practices in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:231-239

Jano E, Aparasu RR. Healthcare outcomes associated with Beers' criteria: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2007; 41:438-447

Ibrahim I et al. Polypharmacy and possible drug-drug interactions among diabetic patients receiving home health care services.  
<http://www.haworthpress.com/web/HHC>

Lindley CM et al. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing* 1992; 21:294-300

Klarin I et al. The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality. A population-based study of the very old. *Drugs Aging* 2005; 22:69-82

Lapane KL et al. Does incorporating medications in the surveyors' interpretive guidelines reduce the use of potentially inappropriate medications in nursing homes? *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:666-673

Laroche M-L et al. Impact of hospitalisation in an acute medical geriatric unit on potentially inappropriate medication use. *Drugs Aging* 2006a; 23:49-59

Laroche M-L et al. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol* 2006b; 63:177-186

Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63:725-731

Lechevallier-Michel N et al. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60:813-819

Liu G, Christensen DB. The continuing challenge of inappropriate prescribing in the elderly: an update of the evidence. *J Am Pharm Ass* 2002; 6:847-857

Lonergan ET (ed) *Extending life, enhancing life: a national research agenda on aging*. Washington, D.C., National Academy Press

May FE et al. Drug interactions and multiple drug administrations. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22:322-328

McLeod PJ et al. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J* 1997; 156:385-391

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

Onder G et al. Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59:157-162

Piecoro LT et al. A database analysis of potentially inappropriate drug use in an elderly Medicaid population. *Pharmacother* 2000; 20:221-228

Pitkala KH et al. Inappropriate drug prescribing in home-dwelling elderly patients. A population-based survey. *Arch Intern Med* 2002; 162:1707-1712

Rach Goulding M. Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients. *Arch Intern Med* 2004; 164:305-312

Raivio MM et al. Use of inappropriate medications and their prognostic significance among in-hospital and nursing home patients with and without dementia in Finland. *Drugs Aging* 2006; 23:333-343

Schmader K et al. Appropriateness of medication prescribing in ambulatory elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42:1241-1247

Schmader KE et al. Inappropriate prescribing and health outcomes in elderly veteran outpatients. *Ann Pharmacother* 1997; 31:529-533

Shelton PS et al. Assessing medication appropriateness in the elderly. *Drugs & Aging*. 2000; 16:437-450

Simon SR et al. Potentially inappropriate medication use by elderly persons in U.S. health maintenance organizations, 2000-2001. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:227-232

Sloane PD et al. Inappropriate medication prescribing in residential care/assisted living facilities. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:1001-1011

Spinewine A et al. Medication Appropriateness Index: reliability and recommendations for future use. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:720-722

Strand J, Rokstrand KS. Elderly patients in general practice: diagnoses, drugs and inappropriate prescriptions. A report from the More & Romsdal Prescription Study. *Fam Pract* 1999; 1:380-388

Stuck AE et al. Inappropriate medication use in community-residing older persons. *Arch Intern Med* 1994; 154:2195-2200

Tamblyn R et al. The medical office of the 21<sup>st</sup> century (MOXXI): effectiveness of computerized decision-making support in reducing inappropriate prescribing in primary care. *Can Med Ass J* 2003; 169:549-556

Unnützer J et al. Pharmacotherapy of pain in depressed older adults. *J Am Geriatr Soc* 2004; 1916-1922

Williams B, Betley C. Inappropriate use of nonpsychotropic medications in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 1995; 513-519

Willcox SM et al. Inappropriate drug-prescribing for the community-dwelling elderly. *J Am Med Ass* 1994; 272:292-296

Zhan C et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly. Findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *J Am Med Ass* 2001; 286:2823-2829

## 5 Arzneimittelinteraktionen

Arbeiten zur Thematik potenziell ungeeigneter Medikation enthalten ausgesprochen selten Angaben über mögliche Arzneimittelinteraktionen.

### 5.1 Studien

In einer Studie zur Erfassung von UAW bei Krankenhausaufnahme (416 Pat.  $\geq 65$  Jahre) wurden bei 150 Patienten 240 mögliche Arzneimittelinteraktionen ermittelt (BNF, Standardinformation in England), von denen 12 (8%) zum Zeitpunkt der Untersuchung als verantwortlich für klinisch als relevant beurteilte UAW (Lindley et al., 1992).

In einer norwegischen Studie in Arztpraxen wurden ungeeignete Kombinationen (331/16.774 Verordnungen) in 2% ermittelt, insgesamt 2264 fragliche Verordnungen (13,5%). Weitere Informationen wurden nicht mitgeteilt (Strand, Rokstad, 1999).

Eine Studie zur Ermittlung potenziell ungeeigneter Psychopharmaka fand, dass im ambulanten Bereich 18% der Besuche mit der Verordnung von zwei oder mehr Psychopharmaka einhergingen. Angaben zu möglichen Interaktionsrisiken wurden nicht mitgeteilt (Mort et al. 2000).

Aus der Studie einer französischen geriatrischen Akutklinik (2018 Patienten  $\geq 70$  Jahre eingeschlossen) wurde mitgeteilt, dass 133 (6,6%) von 1331 Patienten mit potenziell ungeeigneter Medikation mit  $\geq 2$  psychotropen Medikamenten behandelt waren, mehr als doppelt soviel wie mit  $\geq 2$  nichtsteroidalen Antiphlogistika (2,8%). Angaben zu möglichen Interaktionen wurden nicht mitgeteilt (Laroche, 2006a). Aus einer weiteren Analyse derselben Stichprobe geht hervor, dass bei neun dieser Patienten (6,8%) eine UAW, davon bei sieben eine als schwerer beurteilte UAW erfasst wurde (Laroche et al., 2006b).

Die Anzahl potenzieller Arzneimittelinteraktionen ist erheblich. Wie viele tatsächlich zu klinisch relevanten Ereignissen führen, ist nicht bekannt. Nicht alle Patienten mit potenziell interagierenden Medikamenten erleiden auch eine Interaktion. Angaben

zur Häufigkeit beteiligter Arzneimittel an tatsächlich festgestellten Interaktionen, bezogen auf die Zahl Patienten mit derselben Kombination, finden sich nicht.

Ein Review zu wichtigen Interaktionen bei älteren Patienten kam zu dem Ergebnis, dass allenfalls 7% potenzieller Interaktionen zu praktischen Problemen führen (Seymour, Routledge, 1998). Der Review enthält Auflistungen über klinisch wichtige Interaktionen und nennt Arzneimittel-Klassen bzw. Arzneimittel, die häufig als an potenziellen Interaktionen beteiligt ermittelt wurden.

Eine frühere deutsche Literatur-Übersicht fand Häufigkeitsangaben für als klinisch relevant eingestufte Interaktionen bei ausschließlich geriatrischen Patienten zwischen 2-8% (Kruse, 1994).

Eine Übersicht zu Arzneimittelinteraktion bedingten Krankenhausaufnahmen (Jankel, Fittermann, 1993) würdigte frühere Reviews, die sehr wenig Arbeiten zur Thematik fanden (Karch, Lasagna, 1975) und (Jankel, Speedie, 1990). Danach trugen Interaktionen zu 0,07 bis 1,0% dokumentierter UAW bei und waren in 2,4% an Krankenhausaufnahmen beteiligt. In den analysierten Studien (1979-1992) lag die Inzidenz von Interaktions bedingten Krankenhausaufnahmen zwischen 0 und 2,8%.

Eine sehr umfangreiche Übersicht zu möglichen Interaktionen von psychotropen Medikamenten enthält keine Häufigkeitsangaben, aber prinzipielle Kommentare zur Relevanz (Sandson et al., 2005).

In einer deutschen Studie (Deutsche Pharmakovigilanz Studiengruppe) zu UAW bedingten Krankenhausaufnahmen (2,4% aller Aufnahmen; 1997 - 2000) wurde in fast der Hälfte (46%) der 993 betroffenen Patienten davon ausgegangen, dass mehr als ein einziges Medikament mit der Krankenhausaufnahme in Verbindung stand (Schneeweiss et al., 2002). Weitere Angaben dazu wurden nicht gemacht.

Aus einem Datensatz der Deutschen Pharmakovigilanz-Studiengruppe für den Zeitraum 2000 – 2002 wurden die Digitalisglykosid bedingten stationären Krankenhausaufnahmen analysiert (Schmiedl et al., 2007). Auf diese entfielen 10,2% (314/3952) aller UAW bedingten Aufnahmen, wovon 77,7% Frauen waren. Die



Mehrzahl der Patienten (n = 296, 94,3%) war mit Digitoxin behandelt. Bezüglich der UAW-Symptomatik standen Herzrhythmusstörungen, vor allem Bradykardie, im Vordergrund, gefolgt von gastrointestinalen Störungen. In 37,9% lag, abhängig vom Digitalis-Serumspiegel, eine als „UAW-auslösend“ oder „UAW-begünstigend“ bewertete Medikamenteninteraktion mit mindestens einem weiteren Wirkstoff vor. Die hauptsächlich involvierten Wirkstoffklassen (waren Beta-Blocker, Kalzium-Antagonisten und Diuretika).

Zwei Arbeiten aus dem Krankenhausbereich ermittelten potenzielle Interaktionen anhand von Krankenunterlagen; Entlassungssituation (n=100 konsekutive Patienten) (Bonetti et al., 2000) und Neuverordnungen bei ambulant behandelten Patienten in der Notfallambulanz (n=423; 195 >60 Jahre) (Heininger et al., 2001).

Bei 500 konsekutiv entlassenen Krankenhauspatienten (mittl. Alter  $67,0 \pm 15,9$  Jahre, 283 Frauen) mit mindestens zwei Arzneimittelverordnungen wurde die Medikation bei Aufnahme und Entlassung (Entlassungsbrief) mittels einem EDV basierten Interaktions-Suchprogramm (Drug-Reax) untersucht. Es fanden sich bei 240 Patienten (48,0%; 95%CI 43,6-52,4%) potenziell interagierende Verordnungen bei Aufnahme und bei 300 Patienten (60,0%; 95%CI 55,7-64,3%) zum Zeitpunkt der Entlassung. Ältere Patienten ( $\geq 65$  Jahre) wiesen ein erhöhtes Risiko bei Entlassung auf (RR 1,38; 95% CI 1,10-1,72). Der angenommene Wirkmechanismus der gefundenen 402 potenziellen Interaktionen wurde in 73,6% als pharmakodynamisch und 23,6% als pharmakokinetisch klassifiziert, in 3,0% war der angenommene Mechanismus unklar. Die Schweregradeinteilung der potenziellen Interaktionen lautete: „potentially major“ 49 (12,2%), „moderate“ 282 (70,1%) und „minor“ 71 (17,7%). Die 49 als schwer gradig eingestuft potenziellen Interaktionen betrafen 44 Patienten (8,8%; 95% CI 6,3-11,3%).

Von diesen potenziellen Interaktionen entfielen 63% auf die Verordnung von ACE-Hemmern und Kalium sparenden Diuretika. Von den betroffenen Patienten mit diesen Kombinationen wies keiner während des stationären Aufenthaltes eine Hyperkaliämie auf. Zwölf der Patienten (27%) mit den als schwerwiegend eingestuft Interaktionen wurden innerhalb von zwei Monaten rehospitalisiert. Der Aufnahmegrund stand jedoch nicht im Zusammenhang mit der potenziellen

Medikamenten-interaktion. Ein Patient unter oraler Antikoagulation und niedrig dosierter ASS wurde wegen oberer GI-Blutung (Ulcus ventriculi und doudeni) aufgenommen.

Aus der Odense Pharmacoepidemiological Database (Verordnungsdaten 1994) wurde die Häufigkeit potenzieller Interaktionen populationsbasiert ermittelt (Rosholm et al., 1998). Für die 26.337 älteren Personen ( $\geq 70$  Jahre) mit zwei oder mehr Verordnungen wurden 21.293 unterschiedliche Arzneimittelkombinationen ermittelt. Diese Verordnungen wurden bezüglich 45 Kombinationen mit möglichem Risiko für schwerwiegende Interaktionen überprüft. Es fanden sich 28 von diesen 45 Kombinationen. Anhand der Verordnungsdaten konnten insgesamt 1160 Patienten ermittelt werden, die die Risiko-Kombinationen gleichzeitig verordnet hatten (4,4% der Patienten mit  $\geq 2$  Verordnungen).

Die zehn am häufigsten gefundenen Kombinationen waren:

Digoxin und selektive Ca-Antagonisten	541 (46,6%)
ACE-Hemmer und NSAIDs	283 (24,4%)
Orale Antidiabetika und Betablocker	93 (8,0%)
Kalium sparende Diuretika und ACE-Hemmer	75 (6,5%)
Digoxin und Chinidin	37 (3,2%)
Betablocker und Verapamil	21 (1,8%)
Vit. K Antagonist und ASS	18 (1,5%)
Selektive Serotonin Inhibitoren und Lithium	20 (1,7%)
Lithium und NSAIDs	12 (1,0%)
Trizyklische Antidepressiva und Paroxetin	8 (0,7%)

Anxiolytika und Hypnotika waren in der verwendeten Datenbank nicht erfasst. Ein Nebenbefund zeigte, dass die Arzneimittelverordnungen für die älteren Patienten über die Zeit des untersuchten Quartals sehr variabel waren.

In Populations basierten „nested“ Fall-Kontroll Studien über 7 Jahre wurden in Kanada administrative Verordnungsdaten für  $\geq 66$ -Jährige genutzt, um bei Patienten, die wegen Arzneimittel bedingter Gründe ins Krankenhaus aufgenommen wurden,

das Risiko für Arzneimittelinteraktionen zu untersuchen (Juurlink et al., 2003). Ausgehend von den Anlässen für stationäre Aufnahme, Hypoglykämie, Digitalisintoxikation und Hyperkaliämie, wurden folgende Medikamenten-Kombinationen untersucht: Gliburid und Cotrimoxazol, Digoxin und Clarithromycin sowie ACE-Hemmer und Kalium sparende Diuretika (Amilorid, Triamteren und Spironolakton). Es fanden sich 909 Fälle mit Hypoglykämie (mittl. Alter 78,6 J.), von denen 35 (3,9%) in der Woche vor Aufnahme Cotrimoxazol verordnet erhielten (OR 8,5; 95%CI 5,8-12,4); 12 Todesfälle im Krankenhaus (1,3%).

Mit Digitalisintoxikation kamen 1051 Patienten ins Krankenhaus (mittl. Alter 80,6 J.), von denen 33 Patienten verstarben (3%). Im Vergleich zu Kontrollen ohne Digitalisintoxikation wiesen diese Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit dafür auf, dass ihnen in der Woche vor Aufnahme Clarithromycin (n=27; 2,6%) verordnet worden war (OR 13,6; 95%CI 8,8-20,8).

Von den Patienten mit Hyperkaliämie unter ACE-Hemmer (n=523; mittl. Alter 78,4 J.), hatten 43 (8,2%) mit verordneten Kalium sparenden Diuretika in der Woche vor Aufnahme ebenfalls eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit dafür (univ. OR 27,2; 95%CI 18,6-39,9). Es starben 21 Patienten im Krankenhaus (4%).

Ebenfalls administrative Verordnungsdaten (PHARMO Record Linkage System) wurden in den Niederlanden genutzt, um während des Zeitraumes von 1992-2001 das Risiko für Blutungs bedingte Krankenhausaufnahmen unter oraler Antikoagulation und Begleitmedikation zu untersuchen (Penning-van Beest et al., 2005). Die identifizierten Patienten waren in Zweidrittel älter als 60 Jahre. Das am häufigsten verwandte Antikoagulanz war Acenocoumarol. Es bestand die Vorgabe, häufige Arzneimittelinteraktionen mit wenigstens fünf Blutungen zu untersuchen (37 einzelne Arzneimittel und 9 Arzneimittelgruppen wurden in Betracht gezogen). Von 19.935 Patienten mit neu begonnener Antikoagulation wurden im Beobachtungszeitraum 552 Patienten wegen Blutungen im Krankenhaus aufgenommen, davon 47 mit Blutungen unter Antikoagulation und potenziell interagierenden Medikamenten, davon 41 (87%) älter als 60 Jahre. Die höchsten Inzidenzraten fanden sich für die Antibiotika Amoxicillin+Clavulansäure,

Sulfmethoxazol+Trimethoprim, Norfloxacin, Doxycyclin und die nichtsteroidalen Antiphlogistika Naproxen, Tramadol, antithrombotische Salizylate, Diclofenac und Ibuprofen. Für Tramadol ist der mögliche Wirkmechanismus der Interaktion nicht klar.

In Kanada wurde in einer „nested“ Fall-Kontroll Studie die mögliche Interaktion von NSAID sowie COX-2 Hemmern und Warfarin bei älteren Patienten untersucht, die wegen oberer gastrointestinaler Blutungen im Krankenhaus aufgenommen wurden (Battistella et al., 2005). Datengrundlage waren administrative Verordnungsdaten. Identifiziert wurden 361 (0,3%) von 98.821 antikoagulierten Patienten, die wegen GI-Blutungen stationär aufgenommen wurden (mittl. Alter 79,8 J.; 51,5% Frauen, 16% aus Langzeitpflegeeinrichtungen), von denen 24 (6,6%) NSAID und 23 (6,1%) Celecoxib und 25 (6,9%) Rofecoxib während der 90 Tage vor der stationären Aufnahme verordnet hatten. Die Assoziation zwischen den untersuchten möglichen Arzneimittelinteraktionen und stationärer Aufnahme wegen oberer GI-Blutung war vergleichbar (univariate Analyse); NSAID OR 2,3 (95%CI 1,8-3,2); Celecoxib OR 1,9 (95%CI 1,4-2,4); Rofecoxib OR 2,6 (95%CI 2,0-3,7).

Die Häufigkeit potenzieller Arzneimittelinteraktionen wurden bei 139 Patienten mit Diabetes mellitus (mittl. Alter  $73,6 \pm 9,5$  J.) untersucht, die nach Krankenhausentlassung zu Hause von einem „home-care service“ betreut wurden (Ibrahim et al., 2005). Zum Screening auf potenzielle Interaktionen wurde das Computersystem DRUG REAX verwendet. Durchschnittlich waren  $8,9 \pm 3,4$  (2-19) Medikamente verordnet; Multimedikation ( $\geq 5$  Medikamente) war häufig (88%), und in 38,8% der Patienten wurde wenigstens eine schwerer gradig eingestufte potenzielle Interaktion ermittelt. Die häufigsten Interaktionspaare (n=93) waren: Diuretika-NSAID (39,8%), Diuretika-Antihypertensiva (18,3%), Antikoagulation-NSAID (15,1%), kardiovaskuläre Medikamente (8,6%). Weitere Angaben wurden nicht mitgeteilt.

Verordnungsdaten der Veterans' Affairs Pharmacy Claims (aus 2005) in Australien wurden genutzt, um Doppelbehandlungen mit Antidepressiva und Kombinationen mit potenziellem Interaktionsrisiko zu bestimmen. Identifiziert wurden 46.859 versicherte Veteranen mit Verordnungen von Antidepressiva ( $74,4 \pm 12,6$  J.), von denen bei 3818 Personen (8,1%) insgesamt 4037 potenzielle Interaktionen ermittelt wurden;  $>1$

Antidepressivum regelmäßig (2,9%), Antidepressivum (ohne Mianserin und Reboxetin) und Tramadol (3,6%) und Antidepressivum (trizykl. Antidepressiva oder Mianserin) und anticholinerge Medikamente (2,1%). Eine weitere Analyse zeigte, dass 3600 Veteranen (7,7%) episodische Verordnungen von Tramadol und Antidepressiva aufwiesen. (Dem australischen Comitee für UAW lagen 20 Fallberichte über Tramadol assoziierte Serotonin Syndrome vor.)

## **5.2 Arbeiten mit Bezug zu Arzneimittelinteraktionen**

Unvollständige Informationen und Handlungsanweisungen bezüglich möglicher Interaktionen (Fachinformationsverzeichnis Deutschland, 1.Quartal 2003) wurden im Vergleich mit Standardreferenzen ermittelt und dann anhand von Verordnungsdaten bei 4949 ambulant behandelten Patienten evaluiert. Nur in 33% (192/579) geprüfter Kombinationen (als klinisch relevant eingestuft) waren die Informationen mit denen aus der Literatur bekannten vergleichbar. Bei den unzureichenden Informationen fehlten auch Angaben zur praktischen Handhabung (Dosisanpassung) in 18% untersuchter Interaktionspaare. Von Interaktionspaaren mit fehlenden Angaben zu möglichen Interaktionen waren tatsächlich verordnet (0,6%) und 192 von den 4949 Patienten (4%) hatten verordnete Arzneimittelkombinationen mit unzureichend beschriebenen möglichen Interaktionen (Bergk et al., 2005).

In einer retrospektiven Analyse von HMO-Datensätzen bei 2257 Patienten unter Behandlung mit Spironolakton die Häufigkeit durchgeführter Kalium- und Kreatinin-Kontrollen untersucht (Raebel et al. 2007). Es fanden sich entsprechende Kontrollen während eines Zeitraumes von 13 Monaten bei 72,3% der Patienten. Kontrollen waren wahrscheinlicher, wenn es sich um ältere Patienten handelte, wenn es sich um Diabetiker handelte, wenn Begleitmedikation mit ACE-Hemmern und/oder Angiotensin-Inhibitoren, Kalium sparenden Diuretika oder Digoxin vorlagen oder wenn häufigere Arztbesuche registriert waren. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz waren Kontrollen wahrscheinlicher bei Behandlung mit Digoxin und wenn die Patienten Diabetiker waren.

### 5.3. Bewertung

Die überwiegende Mehrzahl der gesichteten neueren Arbeiten zu Arzneimittelinteraktionen untersuchte potenzielle Interaktionen. Die wichtigen Risikofaktoren für mögliche Interaktionen sind bekannt. Die Zahl klinisch manifester Arzneimittelinteraktionen ist nicht bekannt. Es fanden sich Studien, die umfangreiche Verordnungsdaten in Kombination mit anderen Daten zu klinisch definierten Ereignissen nutzten, um die Häufigkeit bzw. das Risiko klinisch relevanter Arzneimittelinteraktionen zu untersuchen.

### 5.4 Referenzen

Battistella M et al. Risk of upper gastrointestinal haemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med* 2005; 165:189-192

Bergk V et al. Information deficits in the summary of product characteristics preclude an optimal management of drug interactions: a comparison with evidence from the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61:327-335

Bonneti PO et al. Potenzielle Arzneimittelinteraktionen und Verordnungshäufigkeit von Medikamenten mit speziellem Instruktionsbedarf bei Spitalaustritt. *Praxis* 2000; 89:182-188

Bramlage P et al. Arzneimittelinteraktionen im Alter. *Dtsch Med Wschr* 2004; 129:895-900

Choudhry NK et al. Impact of adverse events on prescribing warfarin in patients with atrial fibrillation: matched pair analysis. *Br Med J* 2006; 332:141-143

Costa AJ. Potential drug interactions in an ambulatory geriatric population. *Family Practice* 1991; 8:234-236

Egger SS et al. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58:773-778

Egger T et al. Identification of adverse drug reactions in geriatric inpatients using a computerised drug database. *Drugs Aging* 2003; 20:769-776

Heininger-Rothbucher D et al. Incidence and risk of potential adverse drug interactions in the emergency room. *Resuscitation* 2001; 49:283-288

Jankel CA, Speedie SM. Detecting drug interactions: a review of the literature. *DICP: Ann Pharmacother* 1990; 24:982-989

Jankel CA, Fitterman LK. Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. *Drug Safety* 1993; 9:51-59

Juurlink DN et al. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *J Am Med Ass* 2003; 289:1652-1658

Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions: a critical review. *J Am Med Ass* 1975; 234:1236-1241

Köhler GI et al. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38:504-513

Kruse W. Medikamente in der Geriatrie: Probleme bei der Arzneimittelanwendung und Lösungsmöglichkeiten. Bundesministerium für Familie und Senioren (Hrsg.) Schriftenreihe Band 25, Kohlhammer Verlag, Stuttgart, 1994

Mahé I et al. Interaction between aspirin and ace inhibitors in patients with heart failure. *Drug Safety* 2001; 24:167-182

Penning-van Beest F et al. Main comedications associated with major bleeding during anticoagulant therapy with coumarins. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:439-444

Raebel MA et al. Laboratory evaluation of potassium and creatinine among ambulatory patients prescribed spironolactone: Are we monitoring for hyperkalaemia? *Ann Pharmacother* 2000; 41:193-200

Rosholm J-U et al. Polypharmacy and the risk of drug-drug interactions among Danish elderly. *Dan Med Bull* 1998; 42:210-213

Roughead EE et al. Antidepressants: prevalence of duplicate therapy and avoidable drug interactions in Australian veterans. *Austr New Zeal J Psychiatr* 2007; 41:366-370

Sandson NB et al. An overview of psychotropic drug-drug interactions. *Psychosomatics* 2005; 46:464-494

Schmiedl S et al. für die Deutsche Pharmakovigilanz-Studiengruppe. Fingerhut – ein alter Hut? Eine Analyse stationärer Aufnahmen durch digitalisassozierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen. *Med Klinik* 2007; 102:603-611

Schneeweiß S et al. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58:285-291

Seymour RM, Routledge PA. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging* 1998; 12:485-494

## Teil 2

### **6 Arzneimitteltherapie im höheren Lebensalter - eine Befragung leitender ÄrztInnen geriatrischer Kliniken/Abteilungen in Deutschland**

#### **6.1 Methodik**

Im Mai 2006 wurden auf der Grundlage der Adressdatei der Bundesarbeitsgemeinschaft Klinisch Geriatrischer Einrichtungen e.V. (BAG) 183 ChefärztInnen angeschrieben und um die anonyme Beantwortung eines Fragebogens zur Thematik „Arzneimittelbehandlung im höheren Lebensalter mit dem Schwerpunkt Therapiesicherheit“ gebeten. Bis Ende Juli 2006 wurden 111 ausgefüllte Fragebögen zurückgeschickt (Antwortquote 60,7%). Einhundert Bögen waren von ChefärztInnen persönlich ausgefüllt (90,1%), die Beantwortung wurde zehn Mal delegiert (9,0%), und ein Bogen (0,9%) war nicht entsprechend gekennzeichnet.

Die Merkmale der teilnehmenden ÄrztInnen aus insgesamt 16 Bundesländern (3 ohne Nennung des Bundeslandes) sind in der Tabelle 6.1 aufgeführt. In der überwiegenden Mehrzahl handelt es sich um Internisten mit in gut 20% fachlichen Zusatzqualifikationen (neben Klin. Geriatrie), die mehrheitlich Krankenhausabteilungen oder solche zusammen mit geriatrischen Rehabilitationsabteilungen leiten mit einer durchschnittlichen Bettenzahl von 70 (18-163) inkl. einer nicht Betten führenden Abteilung sowie 13 (0-40) tagesklinischen Behandlungsplätzen. In 41% handelt es sich um Abteilungen/Kliniken an akademischen Lehrkrankenhäusern. Pro Jahr werden in den von den Befragten geleiteten Kliniken/Abteilungen durchschnittlich etwa 1100 (390-2500) stationäre und 150 (10-700) teilstationäre Patienten behandelt.

Der Fragebogen enthielt zwei Teilabschnitte, die sich 1. auf allgemeine Angaben zur Arzneimittelbehandlung im Alter und 2. auf Aspekte der Therapiesicherheit bezogen. Gestellt wurden Fragen mit vorgegebenen Antwortmöglichkeiten, die den Grad der Zustimmung zu Aussagen in einer 6er Skalierung enthielten (1=höchster Grad der Zustimmung [„stimme absolut zu“], 6=höchster Grad der Ablehnung [„stimme absolut nicht zu“], Antwortalternativen (als Begründung, z. T. Mehrfachnennungen möglich) ohne Graduierung sowie freitextliche Antworten.



Ausgewertet wurde ausschließlich deskriptiv nach Häufigkeiten der Antworten, Nennungen sowie freitextlich gegebenen Begründungen. Bei skalierten Antworten wurden Mittelwert, Standardabweichung sowie Median bestimmt und in den Tabellen 6.2 – 6.5 angegeben.

**Tabelle 6.1 Merkmale der teilnehmenden 111 ÄrztInnen und klinischen geriatrischen Einrichtungen**

[Absolute Werte und Prozentangaben, (Anzahl Antworten)]

<b>Fachgebiet</b>		
<b>Innere Medizin</b>	76	68,5%
<b>Neurologie</b>	5	4,5%
<b>Allgemeinmedizin</b>	3	2,7%
<b>Neurochirurgie</b>	1	0,9%
<b>o. A.</b>	1	0,9%
<b>Mehrfach-FA *</b>	23	20,7%
<b>Männlich</b>		
	93	83,8%
<b>Weiblich</b>		
	16	14,4%
<b>o. A.</b>	2	1,8%
<b>Alter (J.) [107] (MW, SD, Median)</b>	51,4 ± 6,8	51,0
<b>Anzahl nachgeordneter Ärzte [89/111] (MW, SD, Median)</b>	6,7 ± 3,0	6,0
<b>Geriatrische Kliniken/Abteilungen [§109/§111]</b>		
§ 39 SGB V	63	56,8%
§ 40 SGB V	24	21,6%
§ 39 und § 40 SGB V	22	19,8%
<b>o. A.</b>	2	1,8%
<b>Akademisches Lehrkrankenhaus</b>	46	41,4%
<b>Stationäre Betten [100/111] (MW, SD, Median)</b>	70,5 ± 30,9	63,5
<b>Teilstationäre Plätze [76/111] (MW, SD, Median)</b>	13,4 ± 8,8	12,0
<b>Stationäre Patienten/Jahr [70/111] (MW, SD, Median)</b>	1123,3 ± 517,9	1000,5
<b>Teilstationäre Patienten/Jahr [61/111] (MW, SD, Median)</b>	164,3 ± 142,9	150,0

\* Phys. und Rehab. Med. 12  
 Phys. Med. 1  
 Kardiologie 3  
 Pneumologie 2  
 Angiologie 1  
 Hämatol./Onkol. 1  
 Psych./Psychother. 1  
 o. A. 2

## **6.2 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse**

Der Arzneimittelbehandlung alter Patienten wird von leitenden ÄrztInnen geriatrischer Kliniken/Abteilungen eine ausgesprochen hohe Priorität im ärztlichen Handeln sowie besondere Aufmerksamkeit in der klinischen Arbeit beigemessen. Die genannten Gründe hierfür betrafen der Häufigkeit nach unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), Interaktionen, Compliance-Probleme sowie Kostenaspekte (Tab. 6.2).

### **Therapie-Anpassungen**

Für Anpassungen der Arzneimitteltherapie in der geriatrischen Klinik wurde ein hoher Bedarf eingeschätzt: Dosisanpassungen bei 50% (Median), Änderung verordneter Medikamente bei 25% (Median), Initiierung einer indizierten, aber bislang nicht verordneten Therapie (keine Kurzzeitbehandlung wie beispielsweise Antibiotika) bei 27,5% (Median) sowie Beendigung (Absetzen) verordneter Medikation bei 25% (Median) der Patienten.

Mehrheitlich genannte Gründe für Änderungen verordneter Therapie waren Überdosierung, tatsächliche und/oder vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), Interaktionen sowie medikamentöse Polypragmasie.

Genannte Behandlungsindikationen (für nicht verordnete Therapie) betrafen am häufigsten demenzielle Erkrankungen, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, die Behandlung von Vorhofflimmern bei absoluter Arrhythmie, Osteoporose, Depression sowie die Schmerzbehandlung in absteigender Reihenfolge.

Die angeführten Gründe für das Absetzen von Medikamenten waren vielfältig. In absteigender Reihenfolge am häufigsten genannt wurden: fragliche Indikation, relative Kontraindikation, UAW, keine erkennbare Indikation sowie vermutete UAW.

**Tabelle 6.2 Schwerpunkte von Anpassungen der Arzneimitteltherapie**

<b>Wegen UAW</b> 1,59 ± 0,83; <b>1,00</b> (111/111)	<b>wegen Interaktionen</b> 1,69 ± 0,87; <b>1,00</b> (110/111)	<b>Wegen Compliance-Problemen</b> 2,00 ± 1,01; <b>2,00</b> (110/111)	<b>wegen Kostendruck</b> 2,94 ± 1,32; <b>3,00</b> (109/111)							
<b>Häufiger Bedarf für Anpassung bei medikamentös behandelten Patienten:</b> 1,72 ± 0,78 (109/111)										
Bedarf für Dosisanpassung: 52,5 ± 24,5%; 50,0% der Patienten (111/111)										
Bedarf für alternatives Medikament: 26,7 ± 16,2%, 25,0% der Patienten (106/111)										
<b>Wegen Überdosierung</b> <b>92,8%</b> (103/111)	<b>wegen Unterdosierung</b> <b>33,3%</b> (37/111)	<b>wegen UAW</b> <b>68,5%</b> (76/111)	<b>wegen vermuteter UAW</b> <b>64,9%</b> (72/111)							
<b>Andere Gründe</b> (Mehrfachnennungen)										
Keine Indikation, Kontraindikation, Vorbeugung von UAW		14	30,4%							
Interaktionen, fragliche Interaktionen		11	23,9%							
Polypragmasie		8	17,4%							
Angenommene Unwirksamkeit		6	13,0%							
Compliance-Probleme		3								
Andere		4								
Gesamt		46 (46/111)								
<b>Bedarf für indizierte, aber nicht angesetzte Behandlung:</b> 31,6 ± 20,5%; <b>27,5% der Patienten</b>										
<b>Indikationsbereiche</b> (Mehrfachnennungen)										
Demenzielle Erkrankungen		54	22,6%							
Herzinsuffizienz, Hypertension, VHFL/AA		50	20,9%							
Osteoporose		43	18,0%							
Depression		36	15,1%							
Schmerztherapie		25	10,5%							
Psychopharmakologische Therapie		9								
Miktionsstörungen, Inkontinenz		7								
M. Parkinson		7								
Präventive Medikation		3								
Substitution		3								
Andere		2								
Gesamt*		239 (107/111)								
*Hierbei bedeutend: Therapie mit sekundär-präventivem Ansatz 59,2% (61/103)										
<b>Bedarf für das Absetzen von Medikamenten:</b> 30,0 ± 21,2; <b>25,0% der Patienten</b>										
<b>Absol. + relat. Kontraind.</b>	<b>UAW</b>	<b>Vermut. UAW</b>	<b>Vermut. unwirks.</b>	<b>Fragl. Indik.</b>	<b>Keine Indik.</b>	<b>Doppelverord.</b>	<b>Kosten</b>	<b>HA würde absetzen</b>	<b>Andere</b>	
27,9% (31/111)	<b>70,3%</b> (78/111)	<b>67,6%</b> (75/111)	<b>50,5%</b> (56/111)	49,5% (55/111)	<b>74,8%</b> (83/111)	<b>54,1%</b> (60/111)	33,3% (37/111)	14,4% (16/111)	29,7% (33/111)	10,8% (12/111)

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die geschätzte Häufigkeit von UAW und/oder vermuteten UAW wurde mit 20% (Median) der Patienten bei stationärer Aufnahme sowie 17,5% (Median) im stationären Verlauf angegeben, deren Schweregrad zu 50% (Median) leicht, 20% (Median) mittel und 5% (Median) als schwer eingeschätzt. In absteigender Häufigkeit betrafen die genannten Manifestationen von UAW den Gastrointestinaltrakt, das ZNS, Stoffwechselstörungen, das kardiovaskuläre System und die Haut (Tab. 6.3). Als „nicht nennenswert“ bei Aufnahme und im stationären Verlauf wurden UAW lediglich dreimal genannt.

**Tabelle 6.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in geriatrischen Kliniken/Abteilungen gemäß Schätzungen leitender ÄrztInnen**

<b>Tatsächliche und/oder vermutete UAW bei stationärer Aufnahme</b>		22,03 ± 14,40; <b>20,00%</b> der Patienten (107/111)			
<b>Tatsächliche und/oder vermutete UAW im stationären Verlauf</b>		17,82 ± 10,60; <b>17,50%</b> der Patienten (108/111)			
<b>Schweregrad von UAW</b>					
<b>Leicht</b>		<b>Mittel</b>		<b>Schwer</b>	
44,24 ± 27,90; <b>50,0%</b> (104/111)		21,67 ± 14,90; <b>20,0%</b> (103/111)		9,06 ± 9,56; <b>5,0%</b> (101/111)	
<b>Manifestationen von UAW (unabhängig vom Schweregrad)</b>					
<b>Gastrointestinal</b>	<b>Haut</b>	<b>ZNS</b>	<b>Stoffwechsel</b>	<b>Kardiovaskulär</b>	<b>Andere</b>
29,25 ± 19,06; <b>25,0%</b> (106/111)	9,51 ± 11,34; <b>5,0%</b> (105/111)	22,97 ± 13,41; <b>20,0%</b> (106/111)	17,64 ± 13,41; <b>15,0%</b> (106/111)	12,93 ± 10,72; <b>10,0%</b> (106/111)	2,58 ± 10,72; <b>,00%</b> (101/111)

### Therapie-Empfehlungen/-Leitlinien

Grundsätzlich wurde Therapie-Empfehlungen bzw. -Leitlinien und ihrem potenziellen Nutzen für Therapiewirksamkeit und -sicherheit hohe bis sehr hohe Bedeutung beigemessen, dem Nutzen verfügbarer Richtlinien mit Bezug zum höheren Lebensalter mittlere Bedeutung (Tab. 6.4). Hohe bis sehr hohe Zustimmung fand die Aussage, dass „Prioritäten in der Therapie in der Praxis schwierig umsetzbar sind“.

Die systematische Berücksichtigung von Therapie-Leitlinien in geriatrischen Kliniken wurde „häufig“ (53%) bis „sehr häufig“ (29%) genannt. Die am häufigsten genannten Indikationen hierfür waren in absteigender Reihenfolge Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Osteoporose, arterielle Hypertonie, Demenzen, Schmerztherapie, Diabetes mellitus und COPD.

**Tabelle 6.4** Behandlungs-Empfehlungen/-Leitlinien

<b>Prioritäten in der Therapie sind in der Praxis schwierig umsetzbar</b>	2,16 ± 1,04; 2,0 (111/111)				
<b>Therapie-Empfehlungen/-Leitlinien sind eine praktische Hilfe</b>	2,61 ± 1,03; 3,0 (111/111)				
<b>Potenzieller Nutzen von Therapie-Leitlinien für die praktische Arbeit</b>	2,24 ± 0,82; 2,0 (110/111)				
<b>Nutzen zugänglicher Therapie-Richtlinien bzgl. Patienten im höheren Alter</b>	2,82 ± 1,09; 3,0 (110/111)				
<b>Therapie-Leitlinien können zu Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie beitragen</b>	2,17 ± 0,99; 2,0 (109/111)				
<b>Therapie-Leitlinien finden in der geriatrischen Klinik systematisch Berücksichtigung *</b>					
<b>Immer</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Nie</b>
3,6% (4/110)	29,1% (32/110)	52,7% (58/110)	13,6% (15/110)	0,9% (1/110)	-
<b>* Indikationsgebiete</b> (Mehrfachnennungen)					
Herzinsuffizienz			40	18,1%	
Schlaganfall			34	15,4%	
Osteoporose			34	15,4%	
Arterielle Hypertonie			31	14,0%	
Demenzen			26	11,8%	
Schmerztherapie			24	10,9%	
Diabetes mellitus			23	10,4%	
COPD			9	4,1%	
Gesamt			221		

**Möglichkeiten zur Verbesserung der medikamentösen Therapiesicherheit**

wurden, in absteigender Rangfolge, besonders in folgenden Bedingungen/ Voraussetzungen bzw. Maßnahmen gesehen: Therapie-Leitlinien mit Bezug zum höheren Lebensalter inkl. der Berücksichtigung spezieller Indikationen, verbessertes Therapiewissen durch Aus- und Weiterbildung, verbessertes pharmakologisches Wissen durch Aus- und Weiterbildung, Dosierungsrichtgrößen sowie Kontraindikations-Listen mit Bezug zu Patienten im höheren Lebensalter (Tab. 6.5).

**Tabelle 6.5 Möglichkeiten zur Verbesserung medikamentöser  
Therapiesicherheit bei Patienten im höheren Lebensalter**  
(Mehrfachnennungen)

<b>Verbessertes pharmakologisches Wissen durch Aus- und Weiterbildung</b>	<b>62,7%</b> (69/110)
<b>Verbessertes Therapiewissen durch Aus- und Weiterbildung</b>	<b>66,4%</b> (73/110)
Leichter Zugang (Industrie-unabhängiger) therapierelevanter Informationen	47,3% (52/110)
<b>Therapieleitlinien mit Bezug zum höheren Lebensalter</b>	<b>77,3%</b> (85/110)
<b>Therapieleitlinien für ältere Patienten mit Bezug zu speziellen Indikationen</b>	<b>70,0%</b> (77/110)
Warn-/Hinweislisten mit Bezug zu Patienten im höheren Lebensalter	45,5% (50/110)
<b>Kontraindikations-Listen mit Bezug zu Patienten im höheren Lebensalter</b>	<b>58,2%</b> (64/110)
Indikationslisten mit Bezug zu Patienten im höheren Lebensalter	47,3% (52/110)
<b>Dosierungsrichtgrößen mit Bezug zu Patienten im höheren Lebensalter</b>	<b>60,0%</b> (66/110)
Höchstdosierungs-Empfehlungen mit Bezug zu Patienten im höheren Lebensalter	40,9% (45/110)
Keine der genannten	-
Andere	12,7% (14/110)
Leitlinien (6): Interaktionen mit Altersbezug (2), Zusammentreffen verschiedener Leitlinien, KIS integriert, zur Verhinderung von Polypragmasie, mit Berücksichtigung von Multimorbidität und Multimedikation	
EDV-gestützte Programme (5): Interaktionen und Dosierung	
Studien mit Einschluss alter multimorbider Patienten, Q-Zirkel, Listen genetischer Variationen und Med. Gruppenzugehörigkeit	

### 6.3 Diskussion

Erwartungsgemäß haben Fragen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimittelbehandlung alter Patienten im Krankenhaus bei leitenden ÄrztInnen geriatrischer Kliniken sehr hohe Priorität, was sich auch in der für Arztbefragungen vergleichsweise hohen Antwortquote auszudrücken scheint. Den Untersuchern ist bislang überhaupt keine vergleichbare Befragung speziell zur Pharmakotherapie im höheren Lebensalter der vorliegenden Größenordnung in Deutschland bekannt. Es kann von einem hohen Maß an Repräsentativität, zumindest für den geriatrischen Krankenhausbereich (§ 39 SGBV), ausgegangen werden, obwohl keine diesbezüglichen Analysen durchgeführt wurden.

Die Ergebnisse der Befragung bestätigen im Wesentlichen zwei Befunde, die hohe Bedeutung von Vermeidung iatrogenen Störungen (in diesem Fall arzneimittelbedingt). Zweitens bestätigt sich, dass im Rahmen stationärer und teilstationärer klinisch-geriatrischer Behandlung offenbar erheblicher Bedarf für anpassende Veränderungen bereits verordneter medikamentöser Therapie vorhanden ist und vollzogen wird. Dies stimmt mit Untersuchungen aus geriatrischen

Kliniken überein, die erhebliche Veränderungen der Arzneimitteltherapie dokumentierten (Kruse et al., 1991; Nikolaus et al., 1996; Saltvedt et al., 2005).

Die in dieser Erhebung schwerpunktmäßig genannten Begründungen für erforderliche Therapieanpassungen bestätigen die Ergebnisse früherer Untersuchungen zur Pharmakotherapie alter Patienten im ambulanten Bereich, in denen 23% pharmakologisch fragliche Verordnungen (relative Überdosierung, Interaktionsrisiken, unkritische Dauertherapie) beschrieben wurden (Cartwright und Smith, 1988). Es finden sich auch Hinweise für Behandlungsbedarf, also indizierte, jedoch nicht verordnete Medikamentenbehandlung (z. B. Berliner Altersstudie, 1999; Avorn, 2001).

Mit Ergebnissen systematischer Studien im geriatrischen stationären Bereich vergleichbar sind die Größenordnungen der in der vorliegenden Erhebung schätzungsweise genannten UAW-Häufigkeiten (z. B. Egger et al., 2003; Routledge et al., 2003; Übersichten bei v. Renteln-Kruse W, 2000; 2004). An der Erhebung waren geriatrische Krankenhausabteilungen überrepräsentiert, was bei der Bewertung zu bedenken ist. Als bedeutendster unabhängiger Risikofaktor für UAW ist das Ausmaß von Arzneimittelexposition stationärer Patienten geriatrischer Rehabilitationskliniken vergleichbar (v. Renteln-Kruse und Ebert, 2003).

Legt man bekannte Befunde zugrunde, wonach insbesondere vermeidbare Risiken für das Auftreten von UAW erstens überwiegend dosisabhängig und zweitens auch assoziiert sind mit nicht sicher indizierter Medikamentenbehandlung, kann auf ein präventives Potenzial zur Vermeidung unerwünschter Wirkungen geschlossen werden. Dessen Umfang kann aus den im Rahmen dieser Erhebung gemachten Angaben nicht beziffert werden.

Größenordnungsmäßig sind die benannten Bedarfe für die Beendigung und für die Initiierung einer Medikamentenbehandlung fast identisch. Dies spricht für erforderliche Optimierung medikamentöser Behandlung, die in stationärer klinisch-geriatrischer Behandlung durchgeführt wird. Die Häufigkeiten, mit der relative Kontraindikationen und fragliche Indikationen benannt wurden, könnten als

Indikatoren sowohl für Multimorbidität als auch Multimedikation bzw. Polypragmasie angesehen werden.

Das nach geriatrischer Einschätzung benannte Spektrum für indizierten Behandlungsbedarf spiegelt das Morbiditätsspektrum vor allem chronischer Erkrankungen und Ko-Morbidität im stationären Bereich (Borchelt et al., 1999; Trögner et al., 2006). Dabei kommt medikamentöser Behandlungen mit sekundär-präventivem Ansatz beträchtliche Bedeutung zu.

Mit hoher Übereinstimmung wurde von den TeilnehmerInnen der Befragung die Schwierigkeit gesehen, in der Praxis der Arzneimittelverordnung für multimorbide Patienten Prioritäten zu setzen (Barber, 1995; Vass und Hendriksen, 2005). Leitlinien zur Therapie wurden mit sehr hohem Grad der Zustimmung als förderlich für Therapiewirksamkeit und -sicherheit, der praktische Nutzen verfügbarer Leitlinien für geriatrische Patienten jedoch weniger positiv beurteilt. Es bestätigt sich hierin der Stand der Diskussion, dass der Nutzen verfügbarer Therapieleitlinien für multimorbide Patienten beschränkt ist (Tinetti et al., 2004; Boyd et al., 2005; van Weel und Schellevis, 2006). Möglichkeiten zur Erhöhung von medikamentöser Therapiesicherheit liegen in strukturellen und prozessoralen Bedingungen/ Maßnahmen. Mit hoher Übereinstimmung wurde der Mangel an nützlichen Therapieleitlinien für multimorbide Patienten angeführt. Von Dreiviertel der Befragten wurden Therapieleitlinien mit Bezug zum höheren Lebensalter unter Berücksichtigung spezieller Indikationen für wichtig erachtet.

Die Unterscheidung zwischen pharmakologischem Wissen und „Therapiewissen“ unterstreicht die Bedeutung einer Patienten-orientierten, individualisiert angepassten Verordnungsweise. Speziellen Dosierungsrichtgrößen sowie Kontraindikations-Listen mit Bezug zu Patienten im höheren Lebensalter wurde ebenfalls Bedeutung beigemessen. Den so genannten „Beers-Kriterien“ (52 Antworten) wurde von der überwiegenden Mehrheit der Befragten in diesem Zusammenhang nur teilweise zugestimmt (82%). Abschließend nach der prinzipiellen Bereitschaft, sich ggf. an einem Delphi-Verfahren zu Fragen der Arzneimitteltherapie im Alter zu beteiligen, wurde von Dreiviertel der Befragten bejaht (79/102).



## **6.4 Schlussfolgerungen**

Aus den Ergebnissen können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden.

- 1** In geriatrischen Kliniken werden viele Patienten behandelt mit tatsächlichen und/oder vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei stationärer Aufnahme.
- 2** Das Spektrum und Häufigkeitsmuster angegebener Manifestationen unerwünschter Arzneimittelwirkungen stimmt gut mit Ergebnissen entsprechender Untersuchungen überein.
- 3** Bei einem hohen Prozentsatz klinisch behandelter geriatrischer Patienten besteht der Bedarf zur Anpassung medikamentöser Behandlung. Der Optimierungsbedarf medikamentöser Behandlung betrifft verordnete Therapie (Dosisanpassung, Medikamentenwechsel) und indizierte, aber nicht verordnete Therapie. Letzteres konzentriert sich wesentlich auf fünf im höheren Lebensalter besonders häufige Indikationsbereiche.
- 4** Die Vermeidung von arzneimittelbedingten Risiken hat bei leitenden geriatrischen ÄrztInnen sehr hohe Bedeutung.
- 5** Darin kommt die Bedeutung zusätzlicher Ko-Morbidität durch iatrogene Störungen im Alter zum Ausdruck.
- 6** Es besteht aus Sicht leitender geriatrischer ÄrztInnen Bedarf für altersbezogene medikamentöse Therapieempfehlungen mit Bezug zu speziellen Indikationen als auch Dosierungsrichtgrößen.
- 7** Der Nutzen verfügbarer Therapie-Leitlinien wird für alte Patienten kritisch beurteilt. Medikamentös-therapeutische Prioritäten im Alltag zu setzen wird als schwierig eingeschätzt. Dies spiegelt die derzeitige wissenschaftliche Diskussion um Therapie-Leitlinien, die Multimorbidität entweder überhaupt nicht oder nicht ausreichend berücksichtigen.
- 8** Vor dem Hintergrund steigender Häufigkeit von Multimorbidität (Robert Koch Institut, 2003) mit wachsendem Behandlungsbedarf, hoher Arzneimittelexposition (Nink und Schröder, 2006) und hoher Prävalenz von UAW (Schneeweiss et al., 2002) wird die Forderung nach verstärkten Anstrengungen für sichere Pharmakotherapie im höheren Lebensalter unterstrichen.
- 9** Hierfür könnte die Entwicklung praxistauglicher Empfehlungen hilfreich sein. Der geriatrischen Medizin dürfte dabei aufgrund ihrer vorrangigen Diagnostik/Behandlung

multimorbider Patienten mit Berücksichtigung von Ko-Morbidität und Krankheitsfolgen eine wichtige Rolle zukommen.

## 6.5 Referenzen

Avorn J. Improving drug use in elderly patients. J Am Med Ass 2001, 286:2866-2868

Barber N. What constitutes good prescribing? Br Med J 1995; 310:923-925

Borchelt M, Vogel W, Steinhagen-Thiessen E. Das Geriatrie Minimum Data Set (Gemidas) der Bundesarbeitsgemeinschaft der Klinisch-Geriatrie Einrichtungen e.V. als Instrument der Qualitätssicherung in der stationären Geriatrie. Z Gerontol Geriat 1999; 32:11-23

Boyd CM et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases. Implications for pay for performance. J Am Med Ass 2005; 294:716-724

Cartwright A, Smith C. Elderly people, their medicines, and their doctors. Routledge, London, New York, 1988

Deutsche Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie e.V. Allgemeine Grundsätze für den Einsatz von Arzneimitteln – Leitlinie zur Pharmakotherapie. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 014/001, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/III/pharm001.htm>

Egger T et al. Identification of adverse drug reactions in geriatric inpatients using a computerised drug database. Drugs Aging 2003; 20:769-776

Kruse W et al. Drug-prescribing patterns in old age. A study of the impact of hospitalization on drug prescriptions and follow-up survey in patients 75 years and older. Eur J Clin Pharmacol 1991; 41:441-447

Nikolaus T et al. Elderly patients' problems with medication. An in-hospital and follow-up study. Eur J Clin Pharmacol 1996, 49:255-259

Nink K, Schröder H. Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2006. Springer, Heidelberg, 2007; S. 966-978

Renteln-Kruse von W. Iatrogene Störungen. In: Nikolaus T (Hrsg) Klinische Geriatrie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S. 410-417, 2000

Renteln-Kruse von W, Ebert D. Merkmale hospitalisierter geriatrischer Patienten – zwei Kohorten im Vergleich unter Verwendung des Screenings der Arbeitsgemeinschaft Geriatrie Basisassessment (AGAST). Z Gerontol Geriat 2003; 36:223-232

Renteln-Kruse von W. Iatrogene Störungen. In: von Renteln-Kruse W (Hrsg) Medizin des Alterns und des alten Menschen. Steinkopff, Darmstadt. S. 67-78, 2004

Robert Koch Institut. Multimorbidität in Deutschland, Stand – Entwicklung – Folgen. Berlin, 2003

Routledge PA et al. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 57:121-126

Saltvedt I et al. Patterns of drug prescription in a geriatric evaluation and management unit as compared with the general medical wards: a randomised study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61:921-928

Schneeweiss S et al. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58:285-291

Steinhagen-Thiessen E, Borchelt M. Morbidität, Medikation und Funktionalität im Alter. In: Mayer KU, Baltes PB (Hrsg) *Die Berliner Altersstudie. 2. korrigierte Aufl.*, Akademie Verlag, Berlin, S. 151-183, 1999

Tinetti ME et al. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med* 2004; 351:2870-2874

Trögner J et al. Geriatrie in Bayern-Datenbank (GiB-Dat) Patientenstrukturen und Ergebnisse der geriatrischen Rehabilitation. Eine erste statistische Analyse von Benchmarking-Parametern (Teil II). *Z Gerontol Geriat* 2006; 39:134-142

Van Weel C, Schellevis FG. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *J Am Med Ass* 2006; 367:550-551

Vass M, Hendriksen C. Polypharmacy and older people – the GP perspective. *Z Gerontol Geriat* 2005; Suppl 1:I/14-I/17

## **7 Zusammenfassung**

### **Teil 1**

#### **Literaturübersicht**

Das geplante Ziel der Literaturrecherche, zu differenzierteren qualitativen und, wenn möglich, quantitativen Aussagen über Risiken durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen für ältere ( $\geq 65$  Jahre) und hochbetagte Patienten ( $\geq 80/85$  Jahre) zu gelangen, ist nur teilweise erreicht. Die gesichtete Literatur zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), zu UAW bedingt durch Arzneimittelinteraktionen und zu unerwünschten Ereignissen, die im Zusammenhang mit der Verordnung und Anwendung von Arzneimitteln beurteilt werden (ADE, adverse drug events), ist auch im Vergleich zu früheren Übersichten hierfür unzureichend. Dies trifft auch zu für die gesichteten klinischen Studien (Diuretika), in denen sowohl die Charakterisierung der älteren Studienteilnehmer als auch erfasste UAW kaum aussagefähig beschrieben werden.

Bezüglich der gewählten Unterteilung: ambulant, im Krankenhaus und in Institutionen der Altenhilfe (Pflegeheim) behandelte ältere Patienten ist festzustellen, dass weiterhin ein Ungleichgewicht zugunsten Studien im Krankenhaus und institutioneller Versorgung besteht. Ein Merkmal von Pflegeheimbewohnern ist die überdurchschnittliche Häufung verordneter Psychopharmaka. Angaben zum Vorkommen von UAW im ambulanten Bereich sind weiterhin selten.

Die Gründe hierfür sind methodischer Art und liegen auch darin, dass sich nur zögerlich die Erkenntnis verbreitet, dass sich ab der kalendarischen Altersgrenze von 60 oder 65 Jahren im weiteren Altersverlauf eine in hohem Grad heterogene Gruppe alternder Menschen anschließt, die mit dem Begriff „Multimorbidität“ nur unzureichend charakterisiert wird. Die Nutzung von Datenbanken, die neben Patientenmerkmalen geeignete Arzneiverordnungsdaten und Daten zur Nutzung medizinisch/pflegerischer Leistungen umfassen, könnte zu weiterführenden Erkenntnissen führen.

## 7.1 Risiken für das Auftreten von UAW

Die Ergebnisse dieser Recherche bestätigen Resultate früherer Übersichten bezüglich der wichtigen Risikofaktoren für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von UAW und ADE. Weiter scheint sich abzuzeichnen, dass insbesondere alte Patienten, die Merkmale von „Frailty“ aufweisen, aufgrund ihrer kumulativen Häufung von Risiken besonders häufig von UAW betroffen sind. Das Lebensalter an sich ist kein unabhängiger Risikofaktor.

Als Risiken sind zu nennen:

Ausmaß der Arzneimittlexposition,  
Multimedikation ( $\geq 5$  Arzneimittel),  
Ko-Morbidität (gemessen als Index),  
Weibliches Geschlecht,  
Compliance-Probleme,  
Medikamente mit enger therapeutischer Breite,  
Kombinationen von Medikamenten derselben Wirkgruppe,  
Kombinationen von Medikamenten mit synergistischer  
Wirkung  
und funktioneller Status.

Wichtige Einflussfaktoren sind: eingeschränkte Nierenfunktion,  
eingeschränkte Regulationsmechanismen im  
Wasser- und Elektrolythaushalt,  
eingeschränkte Leberfunktion,  
niedriges Körpergewicht und  
funktionelle Beeinträchtigungen mit negativer  
Beeinflussung von Compliance-Verhalten.

Diese Risiken und Einflussfaktoren werden in der praktischen Arzneimittelbehandlung alter Patienten zu wenig berücksichtigt.

Die überwiegende Anzahl von UAW betrifft UAW vom Typ A (70-80%), die sich aus der verstärkten pharmakologischen Wirkung des Medikamentes erklären.

Pharmakodynamisch bedingte Arzneimittel-Interaktionen beruhen auf dem Zusammenwirken mehrerer gleichsinnig wirkender Arzneimittel. Sie sind im Alter häufig. Beispiele hierfür sind Medikamenten-Kombinationen, die zusammen ausgeprägt den Blutdruck senken, das Sturzrisiko erhöhen oder Verwirrtheit und Delir auslösen bzw. verstärken können.

Manifestationen von UAW können bei alten Patienten mit Krankheitssymptomen verwechselt werden, so dass bei unspezifischer Manifestation eine UAW nicht vermutet wird. Weiter kann es bei medikamentöser Mehrfachbehandlung sehr schwierig sein, UAW-Manifestationen den verursachenden Arzneimitteln zuzuordnen. Dies gilt für UAW, die relativ zeitnah zur Arzneimittelexposition auftreten, aber auch für unerwünschte Wirkungen, die sich erst im längeren Behandlungsverlauf manifestieren. Erschwerend kommt hinzu, dass Symptome unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch ältere Patienten selbst keineswegs immer mit der Anwendung von Arzneimitteln in Zusammenhang gebracht und behandelnden Ärzten mitgeteilt werden.

## **7.2 UAW und häufig involvierte Arzneimittelgruppen**

Bestimmte Medikamenten-Klassen wurden bei alten Patienten im Zusammenhang mit UAW wiederholt identifiziert. In der überwiegenden Zahl der Arbeiten sind jedoch keine einzelnen Arzneimittel genannt. Da die Mehrzahl der Studien aus dem Ausland stammt, sind außerdem unterschiedliche Verordnungsgewohnheiten zu berücksichtigen. Die Rangfolge und Art beteiligter Arzneimittel-Gruppen ist deshalb abhängig von den untersuchten Patientenpopulationen. Zur Abschätzung der Inzidenz von UAW fehlt in der Regel die Angabe über die Anzahl der insgesamt exponierten Patienten. Aus Deutschland existieren Daten aus Pharmakovigilanz-Projekten, die angeführt werden können.

Die Pharmakovigilanz-Zentren in Rostock und Weimar erfassten UAW bedingte Krankenhausaufnahmen und berechneten bevölkerungsbezogene UAW-Inzidenzen (2000 – 2002), die tendenzielle Anstiege für 70-jährige und ältere Patienten (Keller, 2006). In der Tabelle 7.1 sind die Inzidenzen für zwei Altersgruppen aufgeführt.

Altersspezifische Inzidenzschätzungen für einzelne Arzneimittelsubstanzen waren aufgrund ungenügender Fallzahlen nicht möglich.

Nur in einer früheren Arbeit aus Dänemark zur Erfassung UAW bedingter Krankenhausaufnahmen wurden ebenfalls UAW-Raten anhand regionaler Arzneimittelverkaufszahlen berechnet (Hallas et al., 1992). Die Basis hierfür waren allerdings DDD (defined daily doses, definierte Tagesdosen), so dass kein Vergleich möglich ist. Es fand sich ebenfalls eine Zunahme der UAW bedingten Aufnahmen mit steigendem Alter. Altersbezogene Inzidenzraten wurden nicht mitgeteilt.

**Tabelle 7.1 Mittlere UAW-Quartalsinzidenz/1000 behandelte Patienten (UAW-bedingte Krankenhausaufnahmen) für Patienten im Alter von 51-70 und über 70 Jahren**

Arzneimittel-Gruppe	Altersgruppe	Anzahl UAW	Anzahl Behandlungsfälle	Mittlere Quartalsinzidenz/1000 behandelte Patienten
<b>Beta-Blocker</b> (C07)	51-70 <b>70+</b>	53 <b>88</b>	74.816 <b>31.288</b>	0,7 (0,5; 0,9) <b>2,8 (2,3; 3,59)</b>
<b>Ca-Antagonisten</b> (C08CA + C08D)	51-70 <b>70+</b>	44 <b>74</b>	50.553 <b>43.012</b>	0,9 (0,0,6; 1,2) <b>1,7 (1,4; 2,2)</b>
<b>ACE-Hemmer</b> (C09A + C09B)	51-70 <b>70+</b>	48 <b>79</b>	49.676 <b>36.128</b>	1,0 (0,7; 1,3) <b>2,2 (1,7; 2,7)</b>
<b>ATII-Blocker</b> (C09C + C09D)	51-70 <b>70+</b>	14 <b>12</b>	23.429 <b>11.848</b>	0,6 (0,3; 1,0) <b>1,0 (0,5; 1,8)</b>
<b>Nitrate (C01DA) + Molsidomin</b> (C01DX12)	51-70 <b>70+</b>	5 <b>40</b>	25.656 <b>44.080</b>	0,2 (0,1; 0,5) <b>0,9 (0,6; 1,2)</b>
<b>Digitalisglykoside</b> (C01AA)	51-70 <b>70+</b>	22 <b>85</b>	14.523 <b>29.064</b>	1,5 (0,9; 2,3) <b>2,9 (2,3; 3,6)</b>
<b>Diuretika</b> (C03)	51-70 <b>70+</b>	73 <b>133</b>	22.915 <b>27.101</b>	3,2 (2,5; 4,0) <b>4,9 (4,1; 5,8)</b>
<b>NSAIDs</b> (M01A)	51-70 <b>70+</b>	54 <b>74</b>	50.425 <b>29.898</b>	1,1 (0,8; 1,4) <b>2,5 (1,9; 3,1)</b>
<b>Insulin</b> (A10A)	51-70 <b>70+</b>	34 <b>70</b>	12.193 <b>9.139</b>	2,8 (1,9; 3,9) <b>7,7 (6,0; 9,7)</b>
<b>Orale Antidiabetika</b> (A10B)	51-70 <b>70+</b>	24 <b>50</b>	30.111 <b>19.898</b>	0,8 (0,5; 1,2) <b>2,5 (1,9; 3,39)</b>
<b>Antithrombotika</b> Phenprocuomon, Heparin, ASS ≤100mg, Clopidogrel, Ticlopidin	51-70 <b>70+</b>	151 <b>214</b>	40.538 <b>36.679</b>	3,7 (3,2; 4,4) <b>5,8 (5,1; 6,7)</b>

Quelle: Keller, E., 2006

Aus der Deutschen Pharmakovigilanz Studiengruppe (nach Thürmann) wurde mitgeteilt, dass UAWs folgender Arzneimittelgruppen besonders über 70-jährige Patienten betreffen:

Insuline und Analoga (66,2%)

Orale Antidiabetika (79,8%)

Phenprocoumon (54,5%)

Digitalisglykoside (92,4%)

Diuretika (71,0%)

Betablocker (74,0%)

ACE-Hemmer (66,0%)

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) (61,0%)

## Referenzen

Hallas J, Gram L, Grodum E et al. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. Br J clin Pharmac 1992; 33:61-68

Keller, E. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Ansätze zur Inzidenzschätzung und Signalgenerierung mit fallbasierten Pharmakovigilanzdaten. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät, 2006

### 7.3 Arzneimittel-Kombinationen und potenzielle Interaktionen

Die häufig im Zusammenhang mit UAW genannten Arzneimittelgruppen werden auch im Zusammenhang mit potenziellen Interaktionen benannt. Es finden sich jedoch keine typischen Verordnungsmuster, weil eingesetzte Medikamente und Kombinationen von Arzneimitteln offenbar über die Zeit sehr häufig wechseln. Für Arzneimittelinteraktionen fehlt es an Angaben zur Häufigkeit tatsächlich klinisch manifestierter Interaktionen.

Folgend werden Arzneimittelkombinationen \* ohne den Anspruch auf Vollständigkeit aufgeführt, die Medikamenten-Gruppen mit hohem Verordnungsaufkommen (Arzneiverordnungs-Report 2007) betreffen und die gemäß Literaturübersicht bei alten Patienten mit möglichen Interaktionsproblemen in Verbindung gebracht werden. Häufig als involviert genannten Arzneimittelgruppen entfallen auf folgende Gruppen (ATC-Verzeichnis): (C) Kardiovaskuläres System, (B) Blut und Blut bildende Organe, (N) Nervensystem, (A) Alimentäres System und Stoffwechsel sowie (M) Muskel- und



Skelettsystem. Angegeben sind ATC-Codes (ATC-Index 2007, Stand 30.04.2007, 6. überarbeitete Auflage, WIdO 2007).

Digoxin (C01AA05) und selektive Ca-Antagonisten (C08D)

Digoxin (C01AA05) und Chinidin (C01BA01)

Digoxin (C01AA05) und Amiodaron (C01BD01)

Digoxin (C01AA05) und Clarithromycin (J01FA09)

Digitalisglykoside (C01A) und Betablocker (C07)

Beta-Blocker (C07) und Verapamil (C08 DA01)

ACE-Hemmer (C09A, rein; C09B + Diuretikum) und NSAIDs (M01AB, M01 AC, M01AE, M01AH)

ACE-Hemmer (C09A, rein; C09B + Diuretikum) und Kalium sparende Diuretika (C03DA, C03DB, C03EA, C03EB, C03ED)

NSAIDs (M01AB, M01AC, M01AE, M01AH) und Acetylsalicylsäure (B01AC06)

NSAIDs (M01AB, M01AC, M01AE, M01AH) und Chinolone (J01MA)

NSAIDs (M01AB, M01AC, M01AE, M01AH) und systemische Kortikosteroide (H02)

NSAIDs (M01AB, M01AC, M01AE, M01AH) und Methotrexat (M01CX01)

NSAIDs (M01AB, M01AC, M01AE, M01AH) und Diuretika hochdosiert (C03)

Kombinationen verschiedener Diuretika (hochdosiert)

Orale Antidiabetika Glibornurid (A10BB04), Glipizid (A10BB07) und

Trimethoprim+Sulfamethoxazol (J01EE51)

Sulfonylharnstoffe (A10BB) und SSRI (N06AB)

Lithium (N05AN01) und NSAIDs, Thiaziddiuretika (C03A), SSRI (N06AB)

Theophyllin (R03DA04) und Enzyminhibitoren \*

Carbamazepin (N03AF01) und Enzyminhibitoren \*

Phenytoin (N03AB02) und Enzyminhibitoren \*

\* Enzyminhibitoren (Beispiele): Amiodaron (C01BD01), Fluconazol (J02AC01),

Erythromycin (J01FA01), Clarithromycin (J01FA09), Sulfonamide z.B.

Trimethoprim+Sulfamethoxazol (J01EE51), Cimetidin (A02BA01)

Orale Antikoagulation (Phenprocoumon, B01AA04; Warfarin, B01AA03) und NSAIDs (M01AB, M01AC, M01AE, M01AH; Naproxen (M01AE02); Diclofenac (M01Ab05); Ibuprofen (M01AE01))

Orale Antikoagulation (Phenprocoumon, B01AA04; Warfarin, B01AA03) und Amoxicillin+Clavulansäure (J01CR02), Trimethoprim+Sulfamethoxazol (J01EE51), Norfloxacin (J01MA06), Doxycyclin (J01AA02), Ciprofloxacin (J01MA02), Clarithromycin (J01FA09)

Orale Antikoagulation (Phenprocoumon, B01AA04; Warfarin, B01AA03) und Acetylsalicylsäure (B01AC06)

### **Unspezifische UAW-Manifestationen**

Unspezifische UAW-Manifestationen (pharmakodynamisch erklärt) wie Schwindel und Gangunsicherheit scheinen im Alter besonders häufig zu sein. Durch medikamentöse Mehrfachbehandlung verursachte und/oder verstärkte Symptome sind Hypotension, Stürze und Verwirrtheit/Delir. Hierbei können folgende Arzneimittel-Kombinationen beteiligt sein:

#### **Risiko für verstärkte Hypotension:**

Kombinationen ( $\geq 2$ ) von Nitraten (C01DA), Ca-Antagonisten (C08), ACE-Hemmern (C09A; C09B), Alpha-Blockern (C02C), trizyklischen Antidepressiva (N06A), Neuroleptika (N05A)

#### **Erhöhtes Sturzrisiko:**

Kombinationen ( $\geq 2$ ) von Benzodiazepinen (N05BA; N05CD) und Neuroleptika (N05A) und Antidepressiva (N06AA, N06AB)

#### **Erhöhtes Risiko für anticholinerge Wirkungen:**

Phenothiazine (N05AA, N05AB, N05AC) und Butyrophenone (N05AD), trizyklische Antidepressiva, z.B. Amitriptylin (N06AA09), Doxepin (N06AA12), Trimipramin (N06AA06), Amitriptylinoxid (N06AA25), Clomipramin (N06AA04), anticholinerge Antiparkinsonmittel (N04A)

(\* Grohmann et al., 1990; Seymour und Routledge, 1998; Schäufele und Weyerer, 1999; Rosholm et al, 1998; Egger et al., 2003; Juurlink et al., 2003; Bramlage, Siepmann und Kirch, 2004; Hach et al., 2004; Tamblyn et al., 2005; Penning-van Beest et al., 2005;

Battistella et al., 2005; Molter-Bock, Hasford, Pfundstein, 2006, Leitliniengruppe Hessen: Hausärztliche Pharmakotherapie, 2007, Leipzig, 1999).

## **Referenzen**

Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2007. Springer, Heidelberg, 2008

Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben, 6. überarbeitete Auflage WIdO, Bonn, 30.04.2007

### **7.4 Potenziell für ältere Patienten weniger oder nicht geeignete Medikation**

Es besteht kein Zweifel daran, dass UAW und ADE bei alten Patienten häufig auftreten und damit als iatrogene Störungen einen zusätzlichen Ko-Morbiditätsfaktor darstellen. Angaben über die Vermeidbarkeit bewegen sich um 30 – 50%. Deswegen wurden Instrumente (Auflistungen) zur Beurteilung potenziell nicht geeigneter Medikation entwickelt. Sie wurden bislang vor allem eingesetzt, um das Ausmaß potenziell nicht geeigneter Arzneimittelverordnungen bei älteren Patienten in verschiedenen Behandlungsbereichen zu beschreiben. Ihr Nutzen für eine Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im Alter ist jedoch derzeit unklar.

## **Teil 2**

### **Umfrage bei leitenden Krankenhausgeriatern**

Die große Bedeutung von UAW bei alten Patienten und deren Vermeidung fand sich bestätigt in den Ergebnissen der Befragung von 111 leitenden Krankenhausgeriatern. Bedarf für Optimierungen medikamentöser Therapie wurde von den Befragten häufig genannt, am häufigsten Dosisanpassungen, gefolgt von Behandlungsneubeginn und -beendigung. Die meist genannten Gründe für Therapieänderungen waren Überdosierung, tatsächliche und/oder vermutete UAW und Polypragmasie sowie für Therapiebeendigung fragliche Indikation, relative Kontraindikation und UAW.

Die geschätzten Häufigkeiten von UAW und vermuteten UAW sind vor dem Hintergrund zu interpretieren, dass in geriatrischen Kliniken hochbetagte Patienten

behandelt werden, die aufgrund der Häufung multipler Risikofaktoren besonders vulnerabel für das Auftreten von UAW sind.

Mit hoher Zustimmung wurde von den Befragungsteilnehmern die Schwierigkeit benannt, in der Praxis bei multimorbiden Patienten Prioritäten zu setzen. Hierbei wurden Therapieempfehlungen als förderlich für Therapiewirksamkeit und Therapiesicherheit eingeschätzt, der praktische Nutzen verfügbarer Leitlinien jedoch weniger positiv beurteilt und der Mangel an nützlichen Therapieleitlinien für alte multimorbide Patienten benannt.

Möglichkeiten zur Verbesserung der medikamentösen Therapiesicherheit wurden in absteigender Rangfolge in folgenden Voraussetzungen bzw. Maßnahmen gesehen:

- Therapie-Leitlinien mit Bezug zum höheren Lebensalter und Berücksichtigung spezieller Indikationen,
- verbessertes Therapiewissen durch Aus- und Weiterbildung,
- verbessertes pharmakologisches Wissen durch Aus- und Weiterbildung,
- spezielle Dosierungsrichtgrößen und Hinweise zu Kontraindikationen mit Bezug zu Patienten im höheren Lebensalter.

Die Differenzierung zwischen pharmakologischem Wissen und Therapiewissen unterstreicht die Bedeutung der individualisiert angepassten Verordnungsweise im höheren Lebensalter, die Indikation und Organfunktion sowie mögliche Risikomerkmale (s. o.) berücksichtigen muss.

### **Perspektiven**

Die Ergebnisse könnten als Grundlage dazu dienen, anhand geeigneter Verordnungsdaten in der Verordnungspraxis die Häufigkeit von Arzneimittel-Kombinationen mit potenziellen Risiken für UAW bei alten Patienten, wenn möglich, unterteilt in Altersklassen, zu bestimmen, Kriterien für unerwünschte Ereignisse zu definieren (z.B. Arzneimittel bedingte Krankenhausaufnahmen und Blutungskomplikationen als schwerwiegende UAW) und Zusammenhänge zu untersuchen.