

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus dem Institut für Pharmakogenetik

**Prävalenz und Verordnungsentwicklung von
PRISCUS-Medikamenten und fraglichen PRISCUS-Medikamenten –
Ergebnisse der populationsbasierten
Heinz Nixdorf Recall Studie**

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Eduard Exler
aus Petropawlowsk/Kasachstan
2016

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. H. S. Bachmann
2. Gutachter: Frau Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. pol. A. Neumann

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Januar 2017

I. Teile der Ergebnisse der vorgelegten Arbeit wurden auf einem wissenschaftlichen Kongress vorgestellt

Bachmann, H. S., Exler, E. (2016):

Prävalenz und Verordnungsentwicklung von PRISCUS-Medikamenten und fraglichen PRISCUS-Medikamenten – Ergebnisse der populationsbasierten Heinz Nixdorf Recall Studie.

Gesundheitswesen 2016; 78: 553/33

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Besonderheiten der Pharmakotherapie im Alter.....	7
1.2	Multimorbidität und Polypharmazie.....	7
1.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	9
1.4	Unzureichende Datenlage zur Pharmakotherapie älterer Menschen.....	9
1.5	Potenziell inadäquate Medikation.....	10
1.6	Bestehende PIM-Listen und Studienlage zur klinischen Bedeutung.....	11
1.7	Die Entstehung der PRISCUS-Liste.....	13
1.8	Ziel der Arbeit und Fragestellungen.....	15
2	Patienten, Material und Methoden.....	16
2.1	Studiendesign der Heinz Nixdorf Recall Studie.....	16
2.2	Datenerhebung der Medikation der Probanden.....	17
2.3	Plausibilitätsprüfung der Variablen.....	17
2.4	Operationalisierung der Variablen.....	18
2.5	Statistische Analysen.....	20
2.6	Analysepopulation.....	21
2.6.1	Primäre Analysepopulation zu Baseline und 5-Jahres-Follow-up.....	21
2.6.2	Bildung von Altersgruppen zu Baseline und 5-Jahres-Follow-up.....	22
2.6.3	Sensitivitätsanalysen.....	22
3	Ergebnisse.....	23
3.1	Charakteristika der primären Analysepopulation.....	23
3.2	Prävalenz PRISCUS/fragliche PRISCUS-Medikamente primäre Analysepopulation.....	25
3.3	Analysen nach Geschlecht.....	28
3.4	Sensitivitätsanalyse: Teilstichproben „mit Medikation“.....	30
3.5	PRISCUS-/fragliche PRISCUS-Einnahmen auf Medikamentenebene.....	31
4	Diskussion.....	39
4.1	Prävalenz der PRISCUS- und fraglichen PRISCUS-Medikamente.....	39
4.2	Einordnung der Ergebnisse in den Forschungskontext.....	40
4.2.1	Heterogenität der Studiendesigns in der Literatur.....	40
4.2.2	PRISCUS-Prävalenz im nationalen und internationalen Vergleich.....	41
4.2.3	PRISCUS-Anteil an allen eingenommenen Medikamenten.....	42
4.2.4	Häufige PRISCUS-Wirkstoffe und -Wirkstoffgruppen.....	43

4.3	Klinische/pharmakologische Konsistenz und Kritik der PRISCUS-Liste	45
4.4	Kritik an der aktuellen Diskussion über die PRISCUS-Liste.....	57
4.5	Welche Wissenslücke wird geschlossen?.....	60
4.6	Stärken und Limitationen.....	61
4.7	Kommentar	62
5	Zusammenfassung.....	64
	Literaturverzeichnis.....	65
	Anhang	79
	Abkürzungsverzeichnis.....	79
	Anhang Ergebnisse	81
	Danksagung.....	90
	Lebenslauf	91

1 Einleitung

Die durchschnittliche Lebenserwartung und die Funktionalität im Alter steigen. Ein Grund ist die stetige Verbesserung von Arzneimitteln. Ältere Menschen sind oft multimorbide und damit Hauptzielgruppe von Arzneimitteln. Das geht mit Polypharmazie und einem erhöhten Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) einher. Durch UAW sinken Lebensqualität und Lebenserwartung (Wehling und Burkhardt 2013).

Ein Ansatz zur Reduzierung von UAW und zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) im Alter ist die Bewertung von Arzneimitteln als potenziell inadäquate Medikation/potenziell inadäquate Medikamente (PIM) mittels Expertenkonsens. PIM seien demnach Arzneimittel mit hohem Risiko für UAW im Alter bei Vorhandensein von sicheren Alternativen, die in Negativlisten zusammengefasst werden. Abgestimmt auf den deutschen Arzneimittelmarkt erschien die PRISCUS-Liste (Holt et al. 2010). Nach einem modifizierten Delphi-Prozess stuften die Autoren 83 von 131 vorausgewählten Medikamenten als PIM ein, 26 als eindeutig nicht-PIM und 46 als fragliche PIM.

Obwohl die PRISCUS-Liste bereits auf verschiedenen Ebenen angewendet wird, sind erst kürzlich Vorabergebnisse einer Interventionsstudie veröffentlicht worden, die keine signifikante Abnahme der PIM durch Anwendung der Liste zeigen (Bücker 2015). Insgesamt wird die PRISCUS-Liste, mit ihren 83 als PIM eingestuften Arzneimitteln, seit ihrem Erscheinen 2010 diskutiert. Nicht Teil der Diskussion sind allerdings die 46 als fragliche PIM eingestuften Medikamente, obwohl es teilweise auch für diese Medikamentengruppe deutliche Hinweise für vermehrte UAW im Alter gibt.

Bislang fehlen Daten für Deutschland, die eine Einschätzung über die Häufigkeit der Verordnung von fraglichen PIM ermöglichen und damit der Frage nachgehen, inwieweit die fraglichen PRISCUS-Medikamente für die AMTS in Deutschland ein Problem darstellen könnten. Deshalb ist das Ziel dieser Arbeit erstmalig die Prävalenz und Inzidenz der 46 fraglichen PIM in einer populationsbasierten Kohorte aus dem Ruhrgebiet zu analysieren. Dazu werden im theoretischen Teil der Arbeit (Kap. 1.1-1.7) zunächst die Pharmakotherapie im Alter synoptisch dargelegt, die in dieser Arbeit verwendeten Begriffe Multimorbidität, Polypharmazie, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und potenziell inadäquate Medikation definiert und die derzeitige Datenlage zur Pharmakotherapie älterer Menschen, sowie die Entwicklung der PRISCUS-Liste, erörtert. In Kapitel 1.8 werden explizit das Ziel und die Fragestellungen dieser Arbeit benannt. Kapitel 2 umfasst die Beschreibung der Studienpopulation und der eingesetzten Methoden, während in Kap. 3 und 4 die Ergebnisse aufgeführt und diskutiert werden. Die Arbeit schließt mit der Diskussion der erzielten Ergebnisse (Kap. 4) und einer Zusammenfassung (Kap. 5) ab.

1.1 Besonderheiten der Pharmakotherapie im Alter

Alter wird in der Literatur uneinheitlich definiert. Am häufigsten spricht man von älteren Menschen ab einem Alter von 65 Lebensjahren (Wehling und Burkhardt 2013), so auch in dieser Arbeit. Bei älteren Menschen handelt es sich um eine sehr heterogene Gruppe. Das kalendarische Alter korreliert nur gering mit Vulnerabilität und Funktionalität im Alter. Eine bessere Korrelation weisen das Frailty-Konzept (Fried et al. 2001) oder der Score zu Aktivitäten des täglichen Lebens des geriatrischen Assessments auf (Wehling u. Burkhardt 2013).

Während des Alterungsprozesses eines Organismus kommt es zu einer Änderung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Arzneimitteln (Turnheim 2003). Durch die Zunahme des Körperfettanteils, die Abnahme des Körperwasseranteils, die Abnahme der Plasmaproteinkonzentration und durch das Absinken der glomerulären Filtrationsrate (GFR) der Niere kommt es zu höheren und länger andauernden Wirkspiegeln von Arzneimitteln. Deshalb sollte bei älteren Menschen regelmäßig eine Anpassung der Dosis erfolgen, zum Beispiel unter wiederholter Berücksichtigung der geschätzten GFR mittels MDRD- oder Cockcroft-Gault-Formel (Wehling u. Burkhardt 2013).

1.2 Multimorbidität und Polypharmazie

Ältere Menschen haben meist mehrere chronische Krankheiten, was im Begriff Multimorbidität zusammengefasst ist (Van den Akker et al. 1998). Somit werden bei älteren Menschen mehrere Erkrankungen gleichzeitig mit Pharmaka behandelt, was in Polypharmazie mündet (Wehling u. Burkhardt 2013). Der Begriff Polypharmazie wird in der Literatur nicht eindeutig verwendet. In den meisten Studien und so auch in dieser Arbeit, wird darunter eine Einnahme von 5 oder mehr Arzneimitteln über mindestens 3 Monate verstanden (Bushardt et al. 2008).

Aufgrund von Multimorbidität sind ältere Menschen Hauptzielgruppe von Pharmakotherapien (Wehling u. Burkhardt 2013). Die Pro-Kopf Verschreibungen steigen auch unabhängig vom Alter, jedoch bekommen die ≥ 60 -Jährigen Kassenpatienten 66% aller Arzneimittel verordnet, machen bisher aber nur rund ein Viertel der Gesamtpopulation aus (Holt et al. 2010). Diese Zahlen werden aufgrund des demographischen Wandels weiter ansteigen (Peters et al. 2010). Die Prävalenz von Polypharmazie durch von Ärzten verschriebene Medikamente in Deutschland beträgt bei zu Hause lebenden ≥ 70 -Jährigen 26,7% und unter Berücksichtigung von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln 53,6% (Junius-Walker et al. 2007). In der Berliner Altersstudie (Steinhagen-Thiessen u. Borchelt 2001) liegt sie bei ≥ 70 -Jährigen bei 53,7%. Diese

Ergebnisse sind vergleichbar mit internationalen Erhebungen (Kaufmann et al. 2002). Im Krankenhaus oder in Pflegeheimen ist die Prävalenz noch höher (Maher et al. 2013).

Durch pauschale Anwendung von Leitlinien und durch vermeidbare Medikationsfehler steigt die Anzahl eingenommener Präparate zusätzlich an (Boyd et al. 2005). Fehlerquellen sind unter anderem ein schlechter Überblick über die eingenommenen Präparate, durch Verschreibungen von mehreren Therapeuten, oder die Selbstmedikation mit nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (Steinhagen-Thiessen u. Borchelt 2001). Hinzu kommt die unkritische Übernahme von Therapieempfehlungen nach Krankenhausaufenthalten oder die Behandlung von Nebenwirkungen durch zusätzliche Medikamente in einer Verschreibungskaskade (Rochon u. Gurwitz 1997). Aber auch fehlende Erfolgskontrollen mit dem Absetzen von erfolglosen oder nicht mehr nötigen Medikamenten, die Änderung der Risikokonstellation oder Complianceprobleme mit Minder- oder sogar Mehreinnahmen, tragen einen großen Teil zu Medikationsfehlern bei (Wehling und Burkhardt 2013).

Polypharmazie führt zu zahlreichen Problemen und gilt deshalb als ein eigenständiges Gesundheitsrisiko (Wehling und Burkhardt 2013). Ein Review zeigt, Polypharmazie ist assoziiert mit höheren Gesundheitsausgaben, UAW, Arzneimittelinteraktionen, non-adherence, Verminderung des funktionalen Status, kognitiven Einschränkungen, Stürzen, Urininkontinenz sowie Mangelernährung (Maher et al. 2013). Polypharmazie ist ein Prädiktor für UAW (Field et al. 2004). Wichtig sind hierbei neben fehlenden Dosisanpassungen auch auf Interaktionen beruhende UAW (Cascorbi 2012). Bei der Einnahme von mehreren Pharmaka interagieren eine Vielzahl von ihnen bei der Biotransformation, zum Beispiel auf Ebene der Cytochrom-P-450 (CYP) Enzyme. Allein 50% aller verfügbaren Arzneimittel werden über die CYP3A-Familie verstoffwechselt (Eichelbaum und Burk 2001). Meist hemmt ein erstes Arzneimittel ein CYP-Enzym, wodurch ein zweites Arzneimittel vermindert eliminiert wird. Das zweite Arzneimittel akkumuliert, seine Wirkung wird verstärkt und das führt zu UAW. Oder ein erstes Arzneimittel induziert ein CYP-Enzym, was zu einem beschleunigten Abbau und somit verminderter Wirkung eines zweiten Arzneimittels führt. Bei Prodrugs, die durch die Metabolisierung der CYP-Enzyme erst zu ihren wirksamen Metaboliten aktiviert werden, ist es umgekehrt (Cascorbi 2012). Ungefähr 10% der vermeidbaren UAW sind auf Interaktionen zurückzuführen (Wehling u. Burkhardt 2013). Eine Studie, bei der intensivmedizinisches Klinikpersonal mithilfe eines digitalen Informationssystems auf Arzneimittelinteraktionen hingewiesen wurde, zeigte eine Reduktion der Zahl an Interaktionen von 66 auf 54% und die Reduktion der UAW von 44 auf 25% (Bertsche et al. 2010).

1.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Alle beschriebenen altersbedingten Unterschiede erhöhen die Wahrscheinlichkeit, dass ältere Menschen unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) entwickeln. Dabei scheint die Polypharmazie noch vor der erhöhten Vulnerabilität der wichtigste Faktor zu sein (Wehling u. Burkhardt 2013). Typische UAW im Alter sind delirante Syndrome, verursacht durch psychotrope Substanzen wie Anticholinergika, Trizyklische Antidepressiva, Benzodiazepine oder Antihistaminika der ersten Generation (Wehling und Burkhardt 2013). Das Sturzrisiko wird durch psychotrope Medikamente und Antihypertensiva erhöht (Thorell et al. 2014). Hypoglykämien, Hyponatriämien, Exsikkose und akutes Nierenversagen sind ebenfalls häufig (Wehling und Burkhardt 2013).

Durch UAW steigen die Anzahl von Krankenhausaufenthalten und die volkswirtschaftlichen Kosten (Pirmohamed et al. 2004). Ursächlich sind vor allem orale Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer, nicht steroidale Antirheumatika (NSAR), Insulin und Antidiabetika (Budnitz et al. 2011). Der häufigste Aufnahmegrund ist die gastrointestinale Blutung (Budnitz et al. 2011). 5,6% aller Krankenhauseinweisungen gehen auf UAW zurück, davon sind nahezu die Hälfte aller UAW potenziell vermeidbar (Leendertse et al. 2008). Für ältere Patienten findet eine Metaanalyse noch höhere Prävalenzen. Demnach sind UAW für 10,7% der Krankenhauseinweisungen von älteren Menschen verantwortlich. Über alle Altersgruppen hinweg sind es 5,3% (Kongkaew et al. 2008). Während eines Krankenhausaufenthaltes kommt es in 14,7% der Fälle zu UAW. Einziger signifikanter Prädiktor für UAW ist die Anzahl der eingenommenen Medikamente (Davies et al. 2009). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch deutsche Studien (Schneeweis et al. 2002).

1.4 Unzureichende Datenlage zur Pharmakotherapie älterer Menschen

Obwohl ältere Menschen Hauptzielgruppe von Pharmakotherapien sind, ist die Studienlage nach wie vor unzureichend (Wehling u. Burkhardt 2013). Ursächlich ist der systematische Ausschluss älterer Menschen mit Multimorbidität aus Therapiestudien (Bugeja et al. 1997). Arzneimittelstudien und Leitlinien sind strikt monomorph orientiert und meist nicht auf ältere Menschen ausgerichtet (Wehling u. Burkhardt 2013). In neun von den 345 AWMF-S1-Leitlinien finden sich Empfehlungen zur Therapie bei älteren Menschen (Weiss 2011). Die Multimorbidität wird in sechs Leitlinien bei den Empfehlungen zur Therapie berücksichtigt und zehn der 80 S3-Leitlinien enthalten spezifische Angaben zum Alter (Weiss 2011). Die externe Validität von Studien oder Leitlinien, die auf eine einzige Krankheit ausgerichtet sind, wird durch bestehende

Komorbiditäten eingeschränkt (Wehling u. Burkhardt 2013). Striktes Anwenden von Therapieempfehlungen aus mehreren Leitlinien führt über die oben beschriebenen Prinzipien zu Polypharmazie und UAW und kann in der Summe schädlich sein (Glaeske und Hoffmann 2009). Aufgrund der unzureichenden Datenlage ist eine umfassende Evaluation des Medikationsprozesses eines Patienten in regelmäßigen Abständen besonders wichtig. Die Komplexität eines Medikationsprozesses und die vielen Einzelschritte, die dabei beachtet werden müssen, wurden 2013 in der „hausärztlichen Leitlinie Multimedikation“ zusammengefasst (Bergert et al. 2013). Zur Verbesserung der AMTS wird dort das Medikamentenreview empfohlen, eine Medikamentenbeurteilung mittels Hilfsmitteln wie beispielsweise dem Medication Appropriateness Index (MAI) (Hanlon et al. 1992).

1.5 Potenziell inadäquate Medikation

PIM bei älteren Menschen sind Arzneimittel mit hohem Risiko für UAW bei gleichzeitigem Vorhandensein von sicheren Alternativen (Fick et al. 2003). Daneben kann ein Arzneimittel auch potenziell inadäquat sein, wenn es entweder bei bestimmten Diagnosen oder in bestimmten Dosierungen bei Älteren vermieden werden soll (Gallagher et al. 2007). Es gibt implizite und explizite Kriterien um PIM zu detektieren (Thiem 2012). Implizite Kriterien, wie der MAI (Hanlon et al. 1992), bewerten die individuelle Therapiesituation eines Patienten. Sie benötigen viel Zeit und Ressourcen und sind abhängig von der Erfahrung des Anwenders. Dennoch sind sie wahrscheinlich am besten geeignet die Angemessenheit einer Arzneimitteltherapie zu erfassen (Dimitrow et al. 2011). Ziel impliziter Kriterien ist die individuelle Therapiesituation eines Patienten zu verbessern (Thiem 2012).

Explizite Kriterien bewerten Arzneimittel und können zum Beispiel in Negativlisten zusammengefasst werden. Durch pauschale Anwendung sollen die gelisteten PIM bei älteren Menschen konsequent vermieden werden. Sie sind leicht auf administrative Daten anwendbar und werden daher von sehr vielen internationalen Studien thematisiert (Thiem 2012). Obwohl die erste Negativliste bereits 1991 erschienen ist (Beers et al. 1991) konnten Studien die Wirksamkeit der Negativlisten hinsichtlich Reduktion von PIM bisher nicht nachweisen (Thiem 2012). Es gibt bis heute viele verschiedene PIM-Listen, teilweise mit unterschiedlichen Arzneimitteln. Das erschwert den Vergleich von PIM-Studien. Diese Studien ermitteln PIM-Prävalenzen zwischen 18-42%. Im Krankenhaus ist die Prävalenz höher als in einem ambulanten Kollektiv. Am höchsten ist sie in Pflegeheimen (Chang et al. 2011). Eine andere Arbeit beschreibt ebenfalls eine uneinheitliche Prävalenz zwischen unter 10% und über 30% (Kossow 2012). Des Weiteren bestehen

internationale Unterschiede. So zeigte ein europäischer Vergleich, unter Berücksichtigung derselben Listen nach Beers und McLeod, eine Prävalenz von PIM in Pflegeheimen zwischen 41% in der Tschechischen Republik und 6% in Dänemark (Fialová et al. 2005). Prädiktoren für PIM sind Alter, weibliches Geschlecht und Polypharmazie (Johnell et al. 2007), aber auch psychische Komorbidität (Berger et al. 2009). Die häufigsten PIM sind Psychopharmaka, vor allem Benzodiazepine und trizyklische Antidepressiva, sowie nicht-steroidale, anti-rheumatische Schmerzmittel (NSAR) (Goulding 2004).

Ein anderer Ansatz zur Verbesserung der AMTS im Alter sind sogenannte Positivlisten, die diagnoseabhängig indizierte Medikamente auflisten (Wehling und Burkhardt 2013). Dadurch soll die Unterversorgung mit dringend indizierten Medikamenten reduziert werden, da Patienten mit Polymedikation zu 64% ein dringend indiziertes Medikament nicht verordnet bekommen (Steinman et al. 2006). Unterversorgung steigt mit der Anzahl an eingenommenen Medikamenten (Kuijpers et al. 2007). Es zeichnen sich derzeit zwei Trends ab. Zum einen bestehende Negativlisten um positive Empfehlungen zu erweitern (Stefanacci et al. 2009) und zum anderen direkt diagnosespezifische Überlegungen mit einzubeziehen (Kuhn-Thiel et al. 2014).

1.6 Bestehende PIM-Listen und Studienlage zur klinischen Bedeutung

Beers-Liste:

1991 entstand in den USA mittels eines Konsensusverfahrens, dem sogenannten Delphi-Prozess, die erste Negativliste für Pflegeheimbewohner (Beers et al. 1991). Diese Liste wurde in den Jahren 1997, 2003 und 2012 aktualisiert (Beers 1997, Fick et al. 2003, Fick et al. 2012). Dabei wurde die reine Negativliste erst um diagnoseabhängige Empfehlungen und später um Aspekte der individuellen Therapiesituation ergänzt.

Diesem Vorbild folgend entstanden Listen in Kanada (McLeod et al. 1997), Frankreich (Laroche et al. 2007), Irland (Gallagher et al. 2008), Norwegen (Rognstad et al. 2009) und mit der PRISCUS-Liste auch in Deutschland (Holt et al. 2010), jeweils auf den nationalen Arzneimittelmarkt angepasst. Dabei berücksichtigten die späteren Listenautoren stets die bereits vorher veröffentlichten Listen. Die österreichische Liste entstand durch Expertenbewertung der Arzneimittel der vorläufigen PRISCUS-Liste (Mann et al. 2011).

Alle diese Negativlisten sind ähnlich konzipiert und am Beispiel der PRISCUS-Liste in Kapitel 1.7 beschrieben. Am häufigsten ist die klinische Bedeutung für die Beers-Liste untersucht worden, die Studienlage ist jedoch sehr unübersichtlich. Vorab, es gibt keine prospektiven

Interventionsstudien zu Negativlisten, die eine Reduktion klinisch relevanter Ereignisse, wie kognitive Beeinträchtigungen, Sturzereignisse, Krankenhausaufenthalte oder Mortalität, zeigen (Thiem 2011, Gallagher et al. 2007). Es gibt Hinweise auf vermehrte Stürze, vermehrte Krankenhausaufenthalte und erhöhte Mortalität bei PIM-Patienten im Pflegeheim (Fick et al. 2001, Lau et al. 2005) und mehr UAW unter ambulanten PIM-Patienten (Chang et al 2005, Fick et al. 2008). Andere, hauptsächlich neuere Studien, zeigen keinen Zusammenhang zwischen PIM und klinischen Endpunkten (Hanlon et al. 2002, Budnitz et al. 2007, Hamilton et al. 2011, Sakuma et al. 2011, Budnitz et al. 2011). Ein systematischer Review von 18 Studien zeigt keine eindeutigen Ergebnisse zur klinischen Relevanz der Beers-Liste. Zwar führen PIM zu mehr Hospitalisierungen in der Allgemeinbevölkerung, nicht jedoch bei Pflegeheimpatienten. Eine erhöhte Mortalität oder häufigeres Auftreten von anderen klinischen Endpunkten durch PIM sind nicht nachgewiesen (Jano u. Aparasu 2007).

START-/STOPP-Liste:

Die 65 Empfehlungen der STOPP-Liste (Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions) gehen wie die aktualisierte Beers-Liste von 2012 über eine reine Auflistung von Arzneimitteln hinaus. Wichtigster Unterschied ist die Diagnoseabhängigkeit der Empfehlungen. Hier werden Arzneimittel in Gruppen zusammengefasst, wie z.B. NSAR oder auch langwirksame Benzodiazepine. Die 22 Empfehlungen der START-Liste (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) gelten als erste Positivliste. Diese sollen Arzneimittel kennzeichnen, die bei bestimmten Diagnosen absolut verschreibungswürdig sind, um eine Unterversorgung mit Arzneimitteln zu vermeiden und Morbidität und Mortalität zu senken. Patienten erhalten laut STOPP-Liste zu 35% PIM und sind gleichzeitig laut START-Liste zu 58% unterversorgt (Barry et al. 2007, Gallagher et al. 2008).

Die STOPP-Liste ist stärker mit UAW assoziiert als die Beers-Liste (Hamilton et al. 2011). Eine prospektive Studie zeigte die Wirksamkeit der STOPP-Liste bei der Reduzierung von PIM unter Krankenhauspatienten (Gallagher et al 2011). Durch methodische Schwächen ist jedoch eine Verzerrung bezüglich der Reduzierung von PIM wahrscheinlich und auf Basis dieser Studie ist keine Aussage zur Wirksamkeit der Negativlistenanwendung im ambulanten Bereich möglich (Thiem 2012). Obwohl in dieser Studie PIM durch Anwendung der STOPP-Liste reduziert wurden, bestand bezüglich der Mortalität oder der Anzahl von Sturzereignissen kein Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (Gallagher et al. 2011). Ein Review zu 13 Studien fand kein eindeutiges Ergebnis für einen klinischen oder ökonomischen Wert der START-/STOPP-Liste (Hill-Taylor et al. 2013).

FORTA-Liste (Fit for the aged):

Die FORTA-Liste wurde für den deutschen Arzneimittelmarkt entwickelt (Wehling 2008) und später mittels Expertenkonsens validiert (Kuhn-Thiel et al. 2014). Die Liste vereint eine indikationsabhängige Negativ- und Positivliste, indem die 225 aufgelisteten Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen nach ihrer Alterswirksamkeit und -verträglichkeit in vier Kategorien eingeteilt werden. Dadurch entstehen Hinweise sowohl für Über- als auch für Unterversorgung. Die FORTA-Liste ist als schnelle Orientierungshilfe zum Gedankenanstoß gedacht und ersetzt keine individuellen Therapieentscheidungen. Im Vordergrund steht die Indikationsabhängigkeit (Kuhn-Thiel et al. 2014). In einer kleinen unkontrollierten Pilotstudie wurde die Plausibilität und Alltagstauglichkeit der FORTA-Liste erstmalig beschrieben (Frohnhofen et al. 2011). In einer kleinen Interventionsstudie an stationären geriatrischen Patienten stieg die Qualität der Pharmakotherapie in der Interventionsgruppe. Es gab weniger Stürze und weniger Unter- und Überversorgung. Polypharmazie persistierte in beiden Gruppen. Die Ergebnisse sollten wegen der geringen Fallzahl mit Vorsicht interpretiert werden (Michalek et al. 2014).

1.7 Die Entstehung der PRISCUS-Liste

Bisherige internationale PIM-Listen wurden als Konsens basierend auf einer Literaturrecherche und einer Expertenbefragung nach dem modifizierten Delphi-Prozess entwickelt. Der Delphi-Prozess gilt als adäquates Verfahren zur Bewertung von Fragestellungen, über die es unsicheres, unvollständiges oder kontroverses Wissen gibt, um mögliche Entwicklungen für die Zukunft vorherzusagen (Jones u. Hunter 1995). Das Bundesministerium für Gesundheit beschloss im Aktionsplan Arzneimitteltherapiesicherheit 2008/2009 unter anderem die Erstellung einer PIM-Liste, angepasst an den deutschen Arzneimittelmarkt (Bundesministerium für Gesundheit 2007). Das PRISCUS-Projekt wurde im Rahmen von sechs Verbundprojekten zur Altersforschung „Gesundheit im Alter“ durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. Dabei galt die Erstellung der PRISCUS-Liste als eines von sieben Teilprojekten des PRISCUS-Verbundes.

Die Autoren Holt et al. an der Universität Witten/Herdecke und am HELIOS Klinikum Wuppertal erstellten 2010 eine vorläufige Liste mit 131 PIM für ältere Menschen aus 24 Arzneimittelklassen. Dazu analysierten sie zunächst vier internationale PIM-Listen (Beers, Fick, McLeod, Laroche), stellten Unterschiede sowie Gemeinsamkeiten heraus und prüften die Übertragbarkeit auf den deutschen Arzneimittelmarkt bezüglich Verfügbarkeit und Verordnungshäufigkeit. Hinzu kam eine Literaturrecherche zu anderen Arzneimitteln mit Hinweisen auf ein erhöhtes Risiko für UAW, einem ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis und erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen

im Alter. Durch Kontaktierung von Fachgesellschaften, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und persönliche Ansprache von Einzelpersonen erklärten sich 38 von über 50 angesprochenen Experten aus acht verschiedenen Fachrichtungen der Medizin und Pharmazie bereit am webbasierten Delphi-Prozess teilzunehmen. 26 Experten nahmen letztendlich teil.

Die vorläufige Liste mit 131 Präparaten wurde den Experten zusammen mit der recherchierten Literatur und möglichen Therapieempfehlungen zur Beurteilung vorgelegt. Sie konnten jedes Medikament auf einer Likert-Skala von 1-5, mit den Extremen „1: Arzneimittel, die sicher potenziell inadäquat für ältere Patienten sind“ und „5: Arzneimittel, die ein vergleichbares Risiko für ältere und jüngere Patienten darstellen“, bewerten. Der Wert 3 bedeutete „unentschiedene Bewertung“. Die Autoren berechneten für jedes Arzneimittel den Mittelwert der Bewertung und das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall (95%-KI). Arzneimittel, deren Obergrenze dieses Konfidenzintervalls unter dem Wert 3,0 lag, wurden als PIM eingestuft. Arzneimittel, deren Untergrenze dieses Konfidenzintervalls über dem Wert 3,0 lag wurden als nicht-PIM eingestuft. Von 136 Arzneistoffen, wobei fünf in unterschiedlichen Dosierungen doppelt gelistet waren, wurden 61 direkt nach der ersten Befragungsrunde als PRISCUS-Medikamenten eingestuft.

Eine zweite Befragungsrunde wurde nach dem gleichem Prinzip durchgeführt. Sie galt Wirkstoffen, deren Konfidenzintervall den Wert 3,0 umschloss. Daneben wurden in der zweiten Befragungsrunde noch zusätzliche PIM-Vorschläge der Experten eingeschlossen. Manche Wirkstoffe wurden nach Dosis oder Indikation getrennt bewertet. Arzneimittel, deren Konfidenzintervall auch nach der zweiten Befragungsrunde den Wert 3,0 umschloss, wurden als „nicht eindeutig beurteilt“ eingestuft. Diese „nicht eindeutig beurteilten“ Medikamente werden in dieser Arbeit „fragliche PRISCUS“ genannt.

Final stehen 83 Medikamente aus 18 Wirkstoffklassen auf der PRISCUS-Liste, 46 gelten als fragliche PRISCUS und 26 wurden als nicht-PIM beurteilt. Holt et al. schlagen in der PRISCUS-Liste Therapiealternativen vor. Es werden auch Monitoringhinweise gegeben, falls ein PRISCUS-Medikament doch gegeben werden müsse.

Die Schwächen des Delphi-Prozesses sind bekannt (Holt et al. 2010). Ein hohes Maß an Subjektivität besteht in der unsystematischen Vorauswahl von Wirkstoffen für die vorläufige Liste, der Auswahl der Experten und der Auswahl der ihnen zur Verfügung gestellten Literatur. Ähnlich ist es bei den Therapieempfehlungen und den Hinweisen zum Monitoring. Somit ist ohne eine Validierung der Liste und prospektive Studien zunächst von einer Expertenmeinung auszugehen. Das entspricht dem niedrigsten Evidenzgrad und der geringsten Empfehlungsstärke aller gängigen Klassifikationssysteme, wie zum Beispiel GRADE. Die Autoren weisen darauf hin, dass eine

individuelle Risiko-Nutzen-Entscheidung für jeden Patienten getroffen werden müsse und die PRISCUS-Liste eine Hilfestellung für den Arzt sein könne (Holt et al. 2010).

Die PRISCUS-Liste wird seit ihrem Erscheinen im Jahr 2010 auf zahlreichen Ebenen diskutiert und angewendet. Die fraglichen PRISCUS-Medikamente finden keine Berücksichtigung in Studien oder Fachkreisen, obwohl sie nach dem Delphi-Prozess möglicherweise PIM sind. Ihre Prävalenz als Gruppe wurde bisher noch nicht beschrieben.

1.8 Ziel der Arbeit und Fragestellungen

In dieser Arbeit sollen die Prävalenz der 83 PRISCUS-Medikamente und der 46 fraglichen PRISCUS-Medikamente in einer populationsbasierten Kohorte im Alter zwischen 45-75 Jahren zu zwei Zeitpunkten geschätzt und die Entwicklung beurteilt werden.

Es sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie hoch ist die Prävalenz von PRISCUS- und fraglichen PRISCUS-Medikamenten?
2. Wie entwickelt sich die Prävalenz nach 5 Jahren?
3. Wie ist die Verteilung in verschiedenen Altersgruppen?
4. Sind Geschlechtsunterschiede erkennbar?
5. Welche Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen werden am häufigsten eingenommen?
6. Wie entwickeln sich die Einnahmen der einzelnen Wirkstoffe nach 5 Jahren?

Abschließend soll mit Hilfe der analysierten Daten und einer ausführlichen Literaturrecherche der Stellenwert der PRISCUS-Liste und der fraglichen PRISCUS-Medikamente für die AMTS im Alter diskutiert werden. Schwerpunkte der Diskussion sollen die pharmakologische sowie klinische Konsistenz der PRISCUS-Liste und mögliche Verbesserungen sein.

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Studiendesign der Heinz Nixdorf Recall Studie

Datengrundlage dieser Studie sind die Erst- und Zweituntersuchung der Heinz Nixdorf Recall (HNR) Studie. Recall steht für Risk factors, evaluation of coronary calcium and lifestyle. Es handelt sich um eine populationsbezogene Langzeitstudie im Ruhrgebiet. Ziel der Studie war primär die Verbesserung der Vorhersage von kardiovaskulären Ereignissen, durch Bestimmung des Grades der subklinischen koronaren Kalzifizierung mittels Elektronenstrahlcomputertomographie (Schmermund et al. 2002). An anderen Stellen werden die Untersuchungen, Hypothesen und Ziele der Studie ausführlich beschrieben (Schmermund et al. 2002, Moebus et al. 2007).

Die Rekrutierung der eingeschlossenen 4814 Probanden (Frauen 50,2%) im Alter von 45-75 Jahren aus den Städten Bochum, Essen und Mülheim/Ruhr erfolgte von Dezember 2000 bis August 2003 durch bevölkerungsbasierte Zufallsstichprobenziehung über die Einwohnermeldeämter der drei Städte. Die zufällig ausgewählten Probanden wurden über einen Einladungsbrief, über maximal zwei Erinnerungsanschriften und über Telefonanrufe kontaktiert (Multi-mode Approach) (Stang et al. 2005). Die Response-Rate betrug 55,6%. Ausschlusskriterien waren Unfähigkeit oder Unwilligkeit zum informed consent zur Studienteilnahme, medizinische oder andere Umstände, die kein 5-Jahres Follow-up (FU) ermöglichen, schwere psychiatrische Erkrankungen, Einnahme illegaler Substanzen und Schwangerschaft (Schmermund et al. 2002). Die schriftliche Einverständniserklärung der Probanden zur Studienteilnahme lag vor. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Essen positiv begutachtet.

Die Qualitätssicherung wurde mit einem internen Qualitätsmanagementsystem, einem externen Monitoring und einer wiederholten Zertifizierung nach DIN EN ISO 9001:2000/2008 sichergestellt. Die Durchführung der Studie erfolgte nach den Leitlinien der „Guten Epidemiologischen Praxis“ (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie 2004). Die Basisuntersuchung nahm zwei Jahre in Anspruch und umfasste u.a. die Erhebung von soziodemographischen Informationen, des Lebensstils und der Medikation (Erbel et al. 2008).

Zwischen Mai 2006 und September 2008 erfolgte die Zweituntersuchung. Für die Zweituntersuchung (5-Jahres-Follow-up) konnten 4157 der ursprünglich 4814 Probanden wieder untersucht werden. Das entspricht einer Follow-up-Response von 90,2%. Gründe für das Ausscheiden waren u.a. der Tod von Probanden oder unbekannt verzogene Probanden (Erbel et al. 2008).

2.2 Datenerhebung der Medikation der Probanden

Zur Studie gehörte die Erfassung der in den letzten 7 Tagen vor der Untersuchung eingenommenen Medikation. Diese umfasste Verordnungen aus der ambulanten ärztlichen Versorgung und die Selbstmedikation, nebst Nahrungsergänzungsmitteln und Phytotherapeutika. Die Probanden wurden gebeten zum Untersuchungszeitpunkt alle Arzneimittelpackungen oder Beipackzettel der Medikamente mitzubringen, inklusive Depotmittel, Hormonpräparate und Insulin-Pumpen. Die Medikamente wurden computergestützt mit dem IDOM (Instrument zur datenbankgestützten Online-Erfassung von Medikamentendaten) von geschultem Studienpersonal im Studienzentrum erfasst. IDOM ist eine Microsoft Access-Datenbank. Über den Strichcode der Medikamentenverpackung kann mit dem IDOM ein Medikament eindeutig identifiziert und die Pharmazentralnummer und der ATC-Code erfasst werden. IDOM wurde im Rahmen der KORA 2000-Studie entwickelt (Mühlberger et al. 2003). Grundlage des IDOM ist eine ständig aktualisierte Arzneimittelstammdatei (GKV-Arzneimittelindex), gepflegt vom Wissenschaftlichen Institut der Ortskrankenkassen (WIdO, Bonn). Falls Medikamentenpackungen oder Beipackzettel nicht mitgebracht wurden, wurden die Medikamente nachträglich mit einem Formular zur Medikamenteneinnahme und telefonisch erfasst. Wenn sicheres Wissen zu den Medikamenten auch ohne Verpackung oder Beipackzettel vorhanden war, unterstützte das IDOM bei der Suche nach dem vom Probanden beschriebenen Arzneimittel.

Für die vorliegende Arbeit wurden mir Datensätze der Erst- und Zweiterhebung (T0 und T1) im Statistikprogramm SAS vom Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE) in Essen zur Verfügung gestellt. An der Datenerhebung war ich nicht beteiligt. Der Datensatz besteht aus einer pseudonymisierten Patienten-ID, dem Alter und Geschlecht des Probanden, dem Handelsnamen des eingenommenen Medikaments und dem zugehörigen Code der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen-Klassifikation (ATC).

2.3 Plausibilitätsprüfung der Variablen

Den Datensatz überprüfte ich systematisch auf Codierungsfehler. Dazu legte ich die ATC-Codes der Amtlichen Deutschen Fassung 2016 der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation (DIMDI 2016) zu Grunde. Zuerst suchte ich jeden ATC-Code der für diese Arbeit relevanten Medikamente in dem Datensatz und verglich, ob der richtige Wirkstoff codiert wurde. Umgekehrt suchte ich jeden Handelsnamen der Wirkstoffe in dem Datensatz und verglich, ob einer der gültigen ATC-Codes für diesen Wirkstoff verwendet wurde. Acetylsalicylsäure war häufig falsch codiert, da der Wirkstoff dosisabhängig

codiert wird. Für Dosierungen bis 300mg beginnt der Code mit B, da Acetylsalicylsäure in diesen Dosierungen auf das Blutsystem als Thrombozytenaggregationshemmer wirkt. Ab einer Dosis von 500mg beginnt der Code mit N, für Nervensystem, da ab dieser Dosierung die Behandlung von Schmerzen im Vordergrund steht. Daher gab es sowohl bei Dosierungen unter 300mg als auch über 500mg Codierungsfehler. Auch Ginkgo Biloba wurde oft falsch oder gar nicht codiert. Dieser Fehler ist wahrscheinlich aufgetreten, weil es sich um ein Phytotherapeutikum mit mehreren Wirkstoffen handelt, für das zwar unterschiedliche Codes gelten, diese in der Ausgangsdatei jedoch nicht einheitlich oder falsch verwendet wurden. Neben diesen beiden größeren Fehlern korrigierte ich alle gefundenen kleineren Fehler, sodass, soweit erkennbar, für alle in dieser Arbeit betrachteten Medikamente von einer richtigen Codierung ausgegangen werden kann.

2.4 Operationalisierung der Variablen

Die Informationen zur vorläufigen, zur fraglichen und zur endgültigen PRISCUS-Liste entstammen der Originalpublikation zur PRISCUS-Liste (Holt et al. 2010). Die nicht-PIM wurden dort nicht aufgelistet, sodass ich die nicht-PIM durch Abgleich der drei vorhandenen Listen erschloss. Den Wirkstoffen der PRISCUS-Liste, der fraglichen PRISCUS-Liste und der Liste mit den nicht-PIM ordnete ich die zugehörigen ATC-Codes zu. Ein Wirkstoff kann durch mehrere ATC-Codes abgebildet werden, was im weiteren Verlauf dieses Kapitels anhand der Codes für Acetylsalicylsäure zu sehen ist. Zur Codierung wurden die ATC-Codes des DIMDI verwendet (DIMDI 2016). Die nicht-PIM wurden nicht als Gruppe analysiert. Lediglich die Prävalenz einiger dieser Wirkstoffe wurde für vergleichende Ausführungen in der Diskussion bestimmt. Einige Wirkstoffe stehen abhängig von Indikation, Dosierung oder Freisetzungart sowohl auf der PRISCUS-Liste als auch auf der fraglichen PRISCUS-Liste (Tabelle1).

Tabelle 1: Doppelzugehörigkeit von PRISCUS- und fraglichen PRISCUS-Medikamenten

Wirkstoff	Erklärung
Nifedipin, Tolterodin	Die retardierte Form zählt zu den fraglichen PRISCUS, die nichtretardierte Form zu den PRISCUS
Terazosin	Als Antihypertensivum zählt es zu den PRISCUS, bei Behandlung der benignen Prostatahyperplasie zu den fraglichen PRISCUS
Haloperidol, Olanzapin, Lorazepam, Lormetazepam, Brotizolam, Zopiclon, Zolpidem, Zaleplon	In niedriger Dosierung zählen sie zu den fraglichen PRISCUS, in höherer Dosierung zu den PRISCUS (Schwelle für jeden Wirkstoff festgelegt)

Da Terazosin je nach Indikation einen unterschiedlichen ATC-Code hat, besteht eine eindeutige Zuordnung zu einer der beiden Listen. Andere Studien zählen die übrigen Wirkstoffe mit Doppelzugehörigkeit zu den PRISCUS-Medikamenten (Zimmermann et al. 2013, Linder et al. 2014), da der ATC-Code weder Unterschiede der Dosierung noch der Freisetzungsort berücksichtigt. Da diese Studie erstmalig auch die fraglichen PRISCUS-Medikamente untersucht, werden in dieser Studie die Medikamente mit Doppelzugehörigkeit zu beiden Listen gezählt.

In dieser Studie sind ATC-Codes mit dem Anfangsbuchstaben „V“ eingeschlossen, da hier nur Fertigarzneimittel codiert sind. Bei GKV-Daten sind darunter zu großen Teilen Verbandsmittel, Diagnostika und Antidote codiert. Diese ATC-Codes werden von manchen Studien deshalb ausgeschlossen (Schubert 2012). In den anderen Studien fehlen Informationen zu dieser Gruppe.

Der Medikamentendatensatz für Baseline und 5-Jahres-Follow-up liegt im IMIBE (Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie) in Essen als relationale Datenbank im Statistikprogramm SAS vor. Jedem Medikament ist eine Zeile zugeordnet (Medikamentenebene). Um Prävalenzen zu berechnen braucht man eine Probandenebene. Variablen, die das Medikament beschreiben (Handelsname, ATC-Code) gibt es nur auf Medikamentenebene. Auf Probandenebene kann es diese Variablen nicht geben, da keine eindeutige Zuordnung zwischen einem Probanden und einem Medikament möglich ist (viele Probanden nehmen mehr als ein Medikament ein). Auf Probandenebene gibt es lediglich die Variablen „Medikamenteneinnahme Nein - Ja“ und „Anzahl Medikamente“. Deshalb musste ich auf Medikamentenebene zunächst eine neue PRISCUS-Variable definieren, indem ich jeden ATC-Code eines jeden PRISCUS-Medikamentes in die Variable „PRISCUS nein - ja“ umgeschrieben habe. Auf Medikamentenebene war nun für jede PRISCUS-Einnahme eine Patienten-ID zugeordnet. Diese neue Variable wurde von einer medizinischen Dokumentarin des IMIBE auch auf die Probandenebene übertragen. Für jeden Probanden war somit definiert, ob ein PRISCUS-Medikament eingenommen wird oder nicht. Analog dazu habe ich den zugehörigen Wirkstoff eines jeden ATC-Codes in die Variable „Wirkstoff PRISCUS“ umgeschrieben, da die PRISCUS-Liste Wirkstoffe aufführt und nicht Handelsnamen. Mit den fraglichen PRISCUS-Medikamenten und den nicht-PIM wurde genauso verfahren. Abschließend wurden die beiden Datensätze von SAS in das Statistikprogramm SPSS 20 exportiert.

Als Beispiel beschreibe ich den Entstehungsprozess der Arbeitsdatensätze anhand des Wirkstoffs Acetylsalicylsäure. In der amtlichen deutschen Fassung 2016 der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation (DIMDI 2016) sind über 15 verschiedene ATC-Codes für diesen Wirkstoff aufgeführt. Alle Codes wurden in dem Datensatz gesucht, um die Codes zu ermitteln, die im Datensatz verwendet werden. Dabei wurden 5 Codes detektiert: N02BA01 (Acetylsalicylsäure),

N02BA51 (Acetylsalicylsäure, Kombinationen exklusive Psycholeptika), R05XA02 (Acetylsalicylsäure, Kombinationen), B01AC06 (Acetylsalicylsäure), B01AC56 (Acetylsalicylsäure und Esomeprazol). Die ersten 3 Codes codieren für Dosierungen ab 500mg. Sie bekommen auf Medikamentenebene in der Variable „fragliches PRISCUS“ die Zuordnung „ja“ und in der Variable „Wirkstoff fragliches PRISCUS“ die Zuordnung „Acetylsalicylsäure N“. Die letzten beiden Codes codieren für Dosierungen 300mg und weniger. Sie bekommen auf Medikamentenebene in der Variable „nicht-PIM“ die Zuordnung „ja“ und in der Variable „Wirkstoff Nicht PIM“ die Zuordnung „Acetylsalicylsäure B“. So wurde mit allen ATC-Codes der Listen verfahren. Danach konnten die neuen Variablen auf die Probandenebene übertragen werden. Der Prozess wurde von einer medizinischen Dokumentarin des IMIBE überprüft.

Weitere Variablen sind die Anzahl eingenommener Medikamente, Alter und Geschlecht. Um die Morbidität der Studienpopulation zu charakterisieren sind sieben Variablen zum kardiovaskulären Risikoprofil der Probanden auf Probandenebene berücksichtigt. Die Variablen Alter, Geschlecht, Diabetes und Rauchstatus wurden in computergestützten Interviews (CAPI) erhoben. HDL (high density lipoprotein) und LDL (low density lipoprotein) wurden in einer Blutuntersuchung bestimmt. Der Blutdruck wurde insgesamt drei Mal automatisch-oszillometrisch nach Riva Rocci gemessen und der Mittelwert aus zweiter und dritter Messung gebildet (Blutdruckgerät: Omron HEM-705CP). Bluthochdruck wurde gemäß der Klassifikation des JNC VII (Seventh Joint National Committee) definiert (systolisch/diastolisch). Normaler Blutdruck entspricht <119/<79, Prähypertonie 120-139/80-89, Hypertonie Stadium 1 140-159/90-99 und Hypertonie Stadium 2 $\geq 160/ \geq 100$ (Erbel et. al 2008). Polypharmazie wurde als Einnahme von ≥ 5 Medikamenten definiert.

2.5 Statistische Analysen

Die statistischen Auswertungen wurden mit den Statistikprogrammen IBM SPSS Statistics, Version 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und SAS Version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA) durchgeführt. Die Analysen erfolgten rein deskriptiv. Auf Probandenebene wurden die Prävalenzen der PRISCUS- und fraglichen PRISCUS-Medikamente als Gruppe in Prozent (%) angegeben. Dabei wurde jeder Proband mitgezählt, der mindestens ein Medikament der zugehörigen Liste einnimmt. Sämtliche Auswertungen wurden nach Geschlecht und Altersgruppen stratifiziert. Darüber hinaus erfolgten Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Stichproben (Kap. 2.6.3).

Auf Medikamentenebene wurde die Anzahl der jeweiligen PRISCUS-Medikamente einzeln gezählt.

Die Anteile der PRISCUS-Medikamente an allen eingenommenen Medikamenten wurden in Prozent (%) angegeben. Dazu wurde der Quotient aus allen eingenommenen PRISCUS-Medikamenten und allen eingenommenen Medikamenten insgesamt gebildet.

Für die Prävalenzen wurden 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) durch einfache Approximation durch die Normalverteilung (Standard-Intervall nach Abraham Wald) geschätzt.

2.6 Analysepopulation

2.6.1 Primäre Analysepopulation zu Baseline und 5-Jahres-Follow-up

Die Analysepopulation setzt sich aus Probanden mit vollständigen Angaben zur Medikation zusammen (Abbildung 1). 310 von 4814 Probanden wurden ausgeschlossen, da die Information zur Medikation nicht ausgewertet werden konnte (Fehlende Medikation). Gründe waren unter anderem die fehlenden oder unvollständigen Eintragungen in den Variablen „Arzneimittelname“ oder „ATC-Code“. Von den übrigen 4504 Probanden sind 609 zu T1 nicht erschienen. Primäre Analysepopulation für die Hauptanalysen waren die übrigen 3895 Probanden (Abbildung 1).

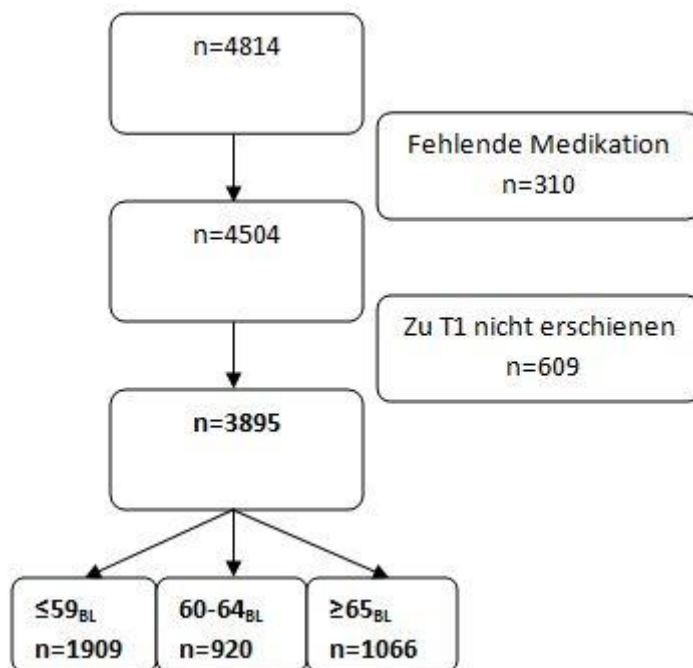


Abbildung 1: Flowchart zur Darstellung der Bildung der Studienpopulation und Einteilung in Altersgruppen. Die Hauptanalysen erfolgen mit der fettgedruckten „primären Analysepopulation“. Die Altersgruppen beziehen sich auf das Alter der Probanden zur Baseline (BL).

2.6.2 Bildung von Altersgruppen zu Baseline und 5-Jahres-Follow-up

Um Altersunterschiede festzustellen und einen Vergleich zwischen den beiden Zeitpunkten T0 und T1 zu ermöglichen, wurde die Stichprobe zu T0 nach Alter in drei Altersgruppen stratifiziert (Abbildung 1). Die drei Altersgruppen $\leq 59_{BL}$, $60-64_{BL}$ und $\geq 65_{BL}$ beziehen sich auf das Alter der Probanden zur Baseline (BL). Zum Follow-up sind die Probanden rund 5 Jahre älter. Sie bleiben jedoch in denselben Altersgruppen. Dieser Einteilung liegen folgende Überlegungen zu Grunde. Wie in der Einleitung bereits erwähnt, werden in den meisten Studien Menschen ab 65 Lebensjahren als alte Menschen definiert. Altersgruppe $\leq 59_{BL}$ (n=1909) ist zu beiden Zeitpunkten jünger als 65 Jahre. Altersgruppe $60-64_{BL}$ (n=920) ist zur Baseline jünger, zum Follow-up mindestens 65 Jahre oder älter. Altersgruppe $\geq 65_{BL}$ (n=1066) ist zu beiden Zeitpunkten mindestens 65 Jahre alt oder älter.

2.6.3 Sensitivitätsanalysen

Für die Hauptanalyse wurde zur Schätzung der Prävalenz der Bevölkerungsbezug gewählt. Das heißt auch Probanden ohne Medikation wurden in die Prävalenzbestimmung (in den Nenner) eingeschlossen. Diese Prävalenz beschreibt die Anzahl der Fälle in einer Population (d.h. Probanden mit PRISCUS-Medikamenten), bezogen auf die Anzahl der Gesamtanalysepopulation.

In einer ersten Sensitivitätsanalyse wurden dieselben Analysen in einer Stichprobe durchgeführt, bei der Probanden ohne Medikamenteneinnahme (n=959 zu T0, n=524 zu T1) ausgeschlossen wurden. Das Gesamt-N der Stichproben „mit Medikation“ unterscheidet sich bei dieser Analysepopulation zwischen T0 und T1, da zu T1 mehr Probanden Medikamente einnehmen. Dieser Ansatz wurde gewählt, um die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse mit anderen Studien vergleichen zu können. Viele Studien haben zur Prävalenzbestimmung von PRISCUS-Medikamenten Patienten ohne Medikamenteneinnahme ausgeschlossen.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde die Prävalenz der Baseline zusätzlich mit den zum Follow-up nicht erschienenen Probanden (zusammen n=4504) geschätzt (Abbildung 1). Nicht-Erschienenen waren eher älter und kränker. Dadurch wurde geprüft, ob durch den Ausschluss der Nicht-Erschienenen niedrigere Prävalenzen zu T0 geschätzt wurden. Auch für diese Analysen wurde zusätzlich eine Stichprobe gebildet, in der nur Probanden mit Medikation eingeschlossen wurden. Durch diese Sensitivitätsanalyse wird das Bild der Baseline Population ergänzt. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse finden sich im Anhang.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika der primären Analysepopulation

Die in diesem Kapitel aufgeführten Ergebnisse beziehen sich auf die primäre Analysepopulation mit n=3.895 Probanden mit vollständigen Medikamentendaten, sowohl zur Erst- als auch Zweiterhebung.

Tabelle 2 zeigt, dass das durchschnittliche Alter bei der Ersterhebung bei $59,3 \pm 7,6$ Jahren liegt. Die Prävalenz von Diabetes mellitus verdoppelt sich fast und steigt zwischen Erst- und Zweiterhebung von 8% auf 14%, wobei die Prävalenz bei Männern mit 9% bei Erst- bzw. 20% bei Zweiterhebung jeweils höher liegt, als bei Frauen (6% vs. 11%). Dagegen fällt der Anteil der aktiven Raucher insgesamt von 22% auf 17%. Beim 5-Jahres-Follow-up ist der LDL-Cholesterinspiegel insgesamt von 146 auf 131 mg/dl gesunken, bei Männern (145 auf 129 mg/dl) stärker als bei Frauen (146 auf 134 mg/dl). Auch der HDL-Cholesterinspiegel hat sich positiv entwickelt und ist von 58,3 auf 60 mg/dl gestiegen, wobei Frauen einen höheren Spiegel haben. Dagegen hat sich der Blutdruck mit einem Anstieg des systolischen Werts von 131,9 auf 134,2mmHg ungünstig entwickelt. Insgesamt liegt der Blutdruck bei Männern zu beiden Messzeitpunkten höher als bei Frauen. Die Prävalenz einer Hypertonie steigt sowohl bei Grad 1 (von 26% auf 28%) als auch Grad 2 (von 10% auf 11%). Bei Männern ist sie konstant höher als bei Frauen (10% höher bei Grad 1 vs. 6% bei Grad 2).

Bezogen auf die Prävalenz von Probanden mit Medikamenteneinnahme zeigt Tabelle 2, dass zur Ersterhebung bereits 75% der Probanden Medikamente einnehmen und nach fünf Jahren eine Zunahme auf 87% zu beobachten ist. Die Prävalenz von Polypharmazie (≥ 5 Medikamente) verdoppelt sich sogar im Beobachtungszeitraum und steigt von 16,5% auf 33,0%. Die Prävalenz liegt bei Frauen jeweils höher als bei Männern.

Tabelle 2: Charakteristika der primären Analysepopulation Gesamt und stratifiziert nach Geschlecht
Baseline (T0) und 5-Jahres-Follow-up (T1)

	T0			T1		
	Gesamt (n=3895)	Männer (n=1915)	Frauen (n=1980)	Gesamt (n=3895)	Männer (n=1915)	Frauen (n=1980)
Alter [Jahre], \bar{x} (SD)	59,3 (7,6)	59,3 (7,7)	59,3 (7,6)	64,5 (7,6)	64,4 (7,6)	65,5 (7,7)
Medikamenteneinnahme, % (n)	75,4 (2936)	67,9 (1300)	82,6 (1636)	86,5 (3371)	83,3 (1595)	89,7 (1776)
keine Medikamente, % (n)	24,6 (959)	32,1 (615)	17,4 (344)	13,5 (524)	16,7 (320)	10,3 (204)
Polypharmazie, % (n)	16,5 (642)	14,7 (281)	18,2 (361)	33,0 (1286)	30,4 (582)	35,6 (704)
PRISCUS, % (n)	10,5 (410)	9,5 (181)	11,6 (229)	11,5 (449)	10,2 (195)	12,8 (254)
fragliche PRISCUS, % (n)	16,0 (622)	15,2 (291)	16,7 (331)	21,3 (831)	19,6 (376)	23,0 (455)
Diabetes, % (n)	7,5 (293)	9,1 (174)	6,0 (119)	13,9 (541)	16,8 (322)	11,1 (219)
Raucher, % (n)	22,0 (857)	24,0 (460)	20,1 (397)	17,1 (666)	18,6 (357)	15,6 (309)
Exraucher, % (n)	35,5 (1383)	47,3 (906)	24,1 (477)	40,5 (1578)	52,9 (1013)	28,5 (565)
Nichtraucher, % (n)	42,5 (1655)	28,7 (549)	55,9 (1106)	42,2 (1645)	28,3 (542)	55,7 (1103)
LDL, \bar{x} [mg/dl] (SD)	146 (36)	145 (35)	146 (37)	131,4 (34,9)	128,7 (34,4)	134,1 (35,2)
HDL, \bar{x} [mg/dl] (SD)	58,3 (16,9)	51 (13,7)	65,3 (16,8)	60 (16,3)	53,2 (13,4)	66,6 (16,1)
Blutdruck						
systolisch, \bar{x} [mmHg] (SD)	131,9 (20,31)	136,9 (18,9)	127,2 (20,5)	134,2 (20,0)	138,0 (19,3)	130,6 (20,0)
diastolisch, \bar{x} [mmHg] (SD)	81,1 (10,7)	83,6 (10,4)	78,6 (10,5)	79,2 (10,6)	81,0 (10,8)	77,5 (10,0)
Bluthochdruck						
normal, % (n)	26,0 (1011)	15,1 (290)	36,4 (721)	22,7 (885)	15,9 (305)	29,3 (580)
Prähypertonie, % (n)	37,6 (1464)	40,2 (770)	35,1 (694)	38,2 (1486)	36,4 (697)	39,8 (789)
Hypertonie Grad I, % (n)	26,1 (1017)	31,2 (598)	21,2 (419)	27,8 (1084)	33,4 (639)	22,5 (445)
Hypertonie Grad II, % (n)	10,2 (399)	13,2 (253)	7,4 (146)	11,0 (429)	14,0 (269)	8,1 (160)

\bar{x} =arithmetisches Mittel; SD=Standardabweichung; LDL=low density lipoprotein; HDL=high density lipoprotein; Kategorien Bluthochdruck nach JNC VII (systolisch/diastolisch): Normal <119/<79, Prähypertonie 120-139/80-89, Hypertonie Grad I 140-159/90-99, Hypertonie Grad II \geq 160/ \geq 100 (Erbel et. al 2008), missings: LDL zu T0 und T1 je n=26, HDL zu T0 n=16 und T1 n=27, Blutdruck zu T0 n=4 und zu T1 n=11

3.2 Prävalenz PRISCUS/fragliche PRISCUS-Medikamente primäre

Analysepopulation

Den Abbildungen der Kapitel 3.2, 3.3, 3.4 und 3.5 liegen ausführliche Tabellen zugrunde, die im Anhang einzusehen sind. Viele der Abbildungen beziehen sich auf die Altersgruppe $\geq 65_{BL}$. Die Tabellen im Anhang enthalten zusätzlich die Analysen der gesamten Analysepopulation und der anderen Altersgruppen.

Die Prävalenz der PRISCUS-Medikamente steigt geringfügig von 10,5% auf 11,5% zwischen T0 und T1, während die fraglichen PRISCUS Medikamente deutlich von 16,0% auf 21,3% steigen (Abbildung 2).

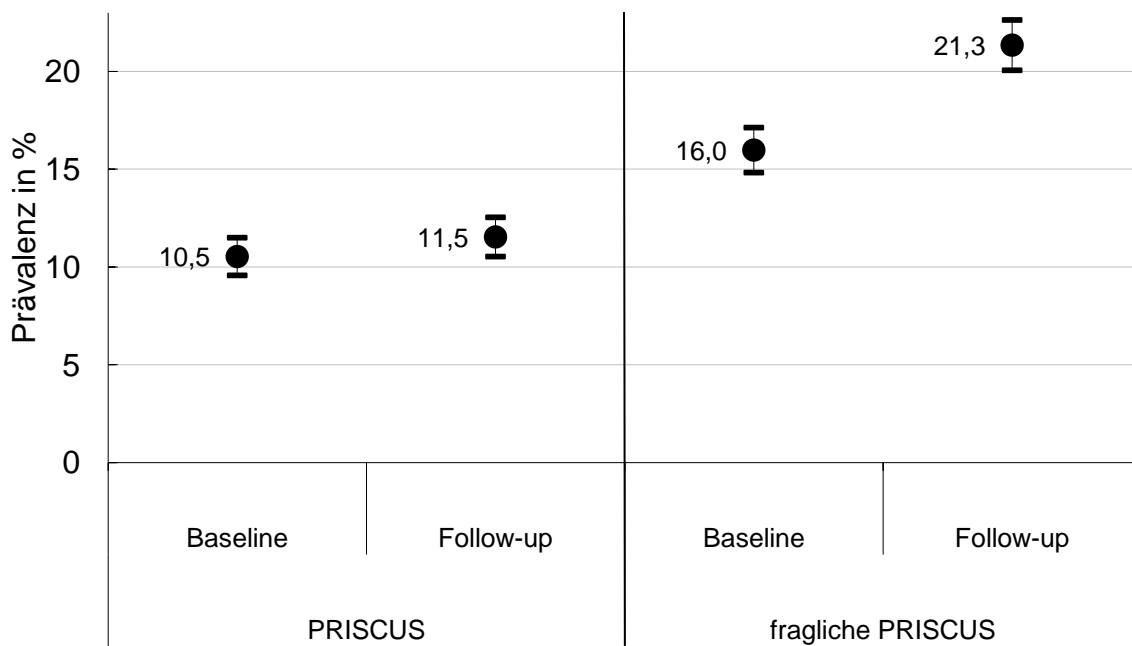


Abbildung 2: Prävalenz PRISCUS-/fragliche PRISCUS-Medikamente in der primären Analysepopulation mit 95%-Konfidenzintervallen, Baseline vs. Follow-up, n=3895

In Bezug auf die Altersgruppen ist erkennbar, dass zu beiden Messzeitpunkten die Prävalenz der fraglichen PRISCUS-Medikamente insgesamt höher ist, als die der PRISCUS-Medikamente (Abbildung 3). Auffällig ist die hohe Prävalenz der fraglichen PRISCUS-Medikamente bei den $\geq 65_{BL}$ -Jährigen Probanden, von denen ein Drittel diese fraglichen Medikamente einnimmt. Sowohl die Prävalenz von PRISCUS- als auch von fraglichen PRISCUS-Medikamenten ist bei älteren Probanden zu jedem der Zeitpunkte höher als bei jüngeren (Abbildung 3). Bei den PRISCUS-Medikamenten ist

zu beiden Zeitpunkten der Unterschied zwischen den $\leq 59_{BL}$ - und $60-64_{BL}$ -Jährigen größer als zwischen den $60-64_{BL}$ - und $\geq 65_{BL}$ -Jährigen. Im Vergleich zu den $\leq 59_{BL}$ -Jährigen nehmen fast doppelt so viele der $60-64_{BL}$ -Jährigen PRISCUS-Medikamente (6,2 vs. 12,0 % und 7,2 vs. 13,3%). Bei den fraglichen PRISCUS ist es umgekehrt. Der Anteil von Probanden mit fraglicher PRISCUS Medikation ist bei den $\geq 65_{BL}$ -Jährigen zu beiden Zeitpunkten um rund die Hälfte größer als bei den $60-64_{BL}$ -Jährigen (15,7 vs. 23,1% und 20,5 vs. 30,9%).

Die PRISCUS-Prävalenz ändert sich in den betrachteten Altersgruppen nicht wesentlich. Der größte Anstieg von 12,0 auf 13,3% in der Altersgruppe der $60-64_{BL}$ -Jährigen beträgt 1,3 Prozentpunkte. Die Prävalenz der fraglichen PRISCUS-Medikamente steigt innerhalb von 5 Jahren stärker an, von 12,2 auf 16,4% bei den $\leq 59_{BL}$ -Jährigen, von 15,7 auf 20,5% bei den $60-64_{BL}$ -Jährigen und von 23,1 auf 30,9% bei den $\geq 65_{BL}$ -Jährigen (Abbildung 3). In der für die PRISCUS-Liste relevanten Altersgruppe der $\geq 65_{BL}$ -Jährigen ist der Unterschied am deutlichsten: Die PRISCUS-Prävalenz steigt zum Follow-up um 0,8 Prozentpunkte, die fragliche PRISCUS-Prävalenz um 7,8 Prozentpunkte.

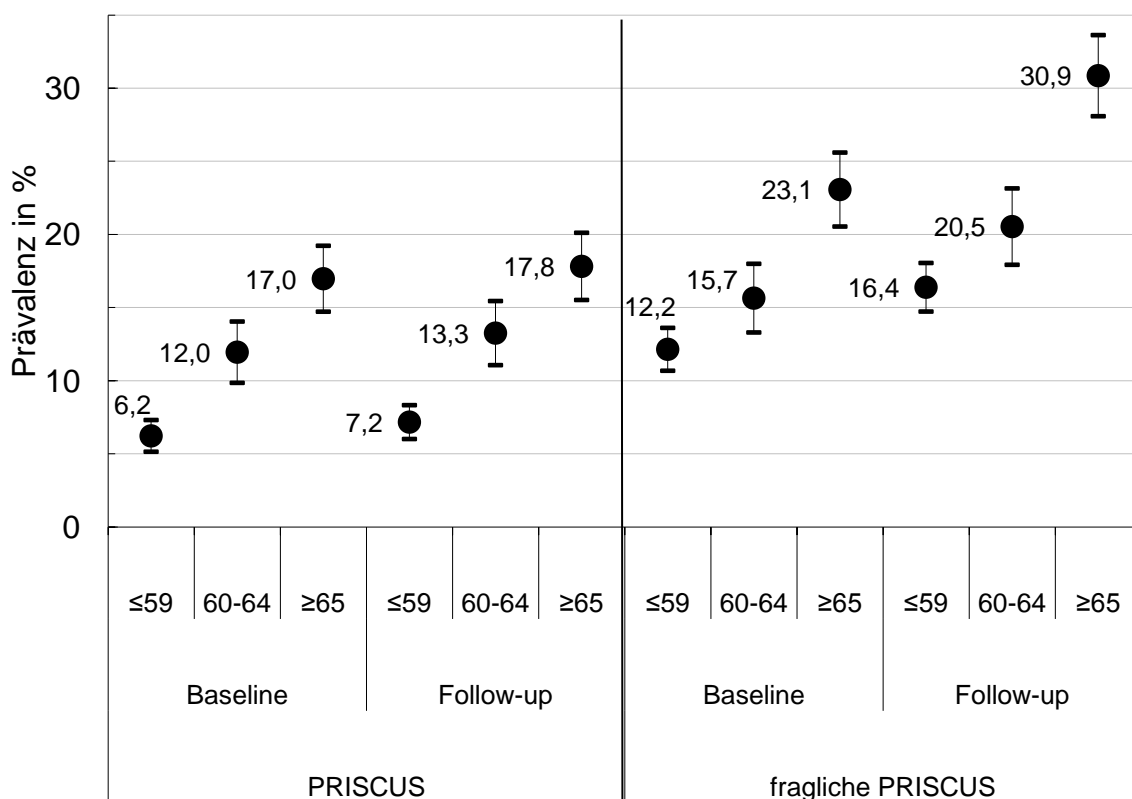


Abbildung 3: Prävalenz PRISCUS-/fragliche PRISCUS-Medikamente in der primären Analysepopulation nach Altersgruppen (bei Ersterhebung) mit 95%-Konfidenzintervallen, Baseline vs. Follow-up, n=3895

Bei den PRISCUS-Medikamenten überschneiden sich die 95%-Konfidenzintervalle jeweils in den einzelnen Altersgruppen beim Vergleich der Baseline mit dem Follow-up. Bei den fraglichen PRISCUS-Medikamenten überschneiden sich die 95%-Konfidenzintervalle der $\leq 59_{BL}$ - und der $\geq 65_{BL}$ -Jährigen nicht. In der Gruppe der 60-64_{BL}-Jährigen besteht eine knappe Überschneidung (95 % KI [13,3; 18,0] vs. [17,9; 21,4])(Abbildung 3).

Die Ergebnisse der zusätzlich durchgeführten Sensitivitätsanalyse der Baseline mit den zu T1 nicht erschienenen Probanden unterscheiden sich nicht von den Ergebnissen der primären Analysepopulation (siehe Tabellen 16 und 17 im Anhang).

Es besteht ein Shift von Probanden ohne Medikation zu fraglichen PRISCUS-Probanden (Abbildung 4). Bei den $\geq 65_{BL}$ -Jährigen nimmt die Anzahl der Probanden ohne Medikation zum Follow-up stark ab (-51,6%) und die Anzahl der Probanden mit nur anderer Medikation nimmt gering ab (-5,4%). Die Anzahl der Probanden mit fraglicher PRISCUS-Medikation steigt deutlich (+33,7%) während die Anzahl der PRISCUS-Probanden nur gering steigt (+5%) (siehe auch Tabelle 12 im Anhang).

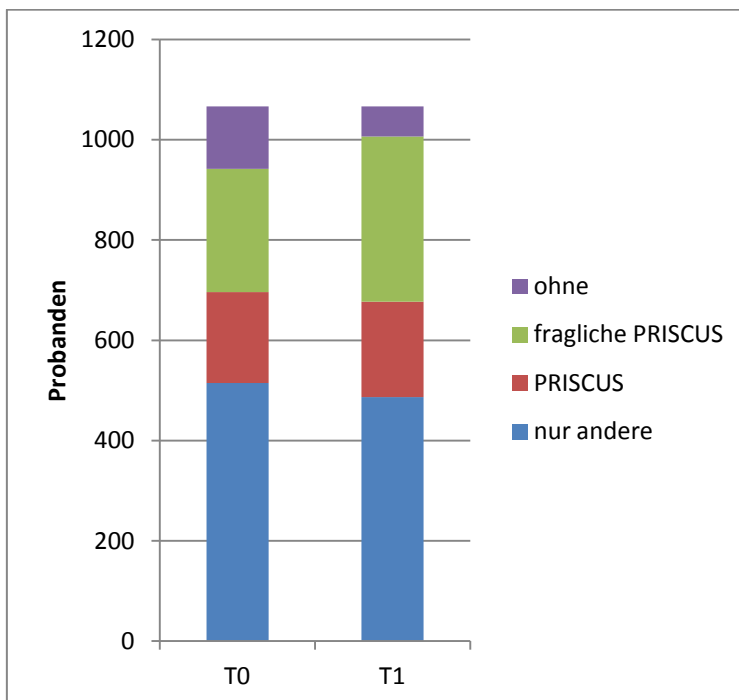


Abbildung 4: Probanden in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre (bei Ersterhebung) ohne Medikamenteneinnahme, mit fraglicher PRISCUS-, mit PRISCUS- und mit „nur anderer“- Einnahme (weder PRISCUS noch fragliche PRISCUS) zu T0 (Baseline) und T1 (Follow-up), n=1066

3.3 Analysen nach Geschlecht

Es sind zwischen den Erhebungszeitpunkten keine Geschlechtsunterschiede in Bezug auf die Entwicklung der Einnahme von PRISCUS- und fraglichen PRISCUS-Medikamente erkennbar. Wie schon berichtet, liegt die Medikamenteneinnahme insgesamt bei Frauen jeweils höher als bei Männern (Abbildung 5).

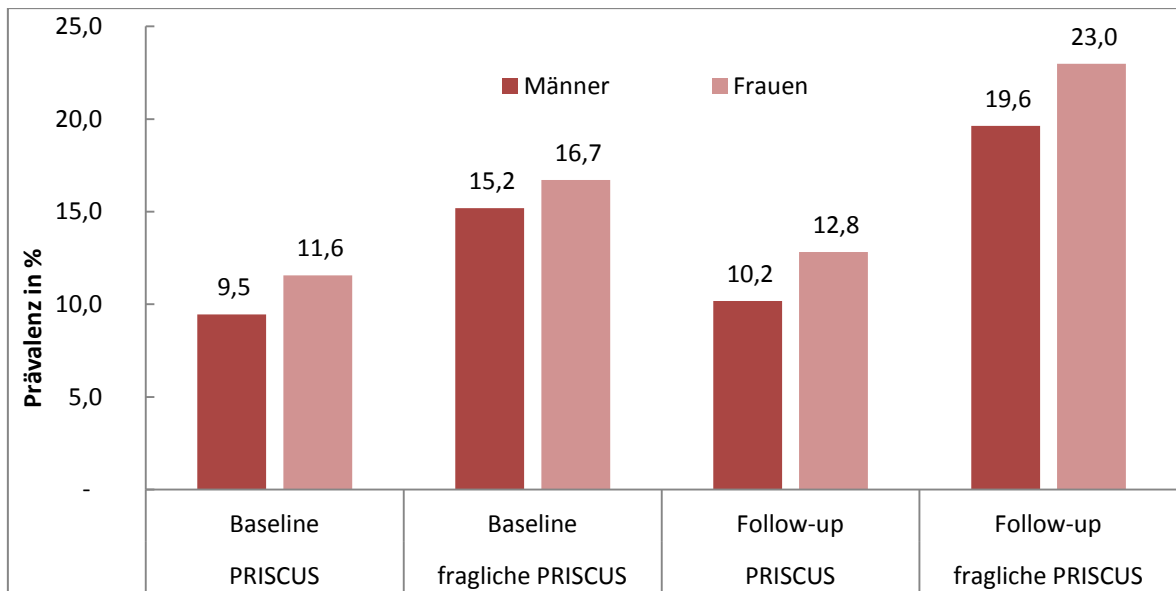


Abbildung 5: Prävalenz PRISCUS- vs. fragliche PRISCUS-Medikamente in der primären Analysepopulation nach Geschlecht, Baseline und Follow-up, n=3895

Zur Baseline ist der Unterschied in der Gruppe der $\leq 59_{BL}$ -Jährigen am größten. Die Prävalenz von PRISCUS-Medikamenten ist hier bei Frauen doppelt so hoch wie bei Männern (Abbildung 6). In der Gruppe der $60-64_{BL}$ -Jährigen hingegen nehmen mehr Männer sowohl PRISCUS- als auch fraglichen PRISCUS-Medikamente ein. In der Gruppe der $\geq 65_{BL}$ -Jährigen ist die Prävalenz bei Frauen wieder höher (Abbildung 6).

Im Follow-up besteht, über alle Altersgruppen hinweg, eine höhere PRISCUS- und fragliche PRISCUS-Prävalenz bei Frauen (Abbildung 7).

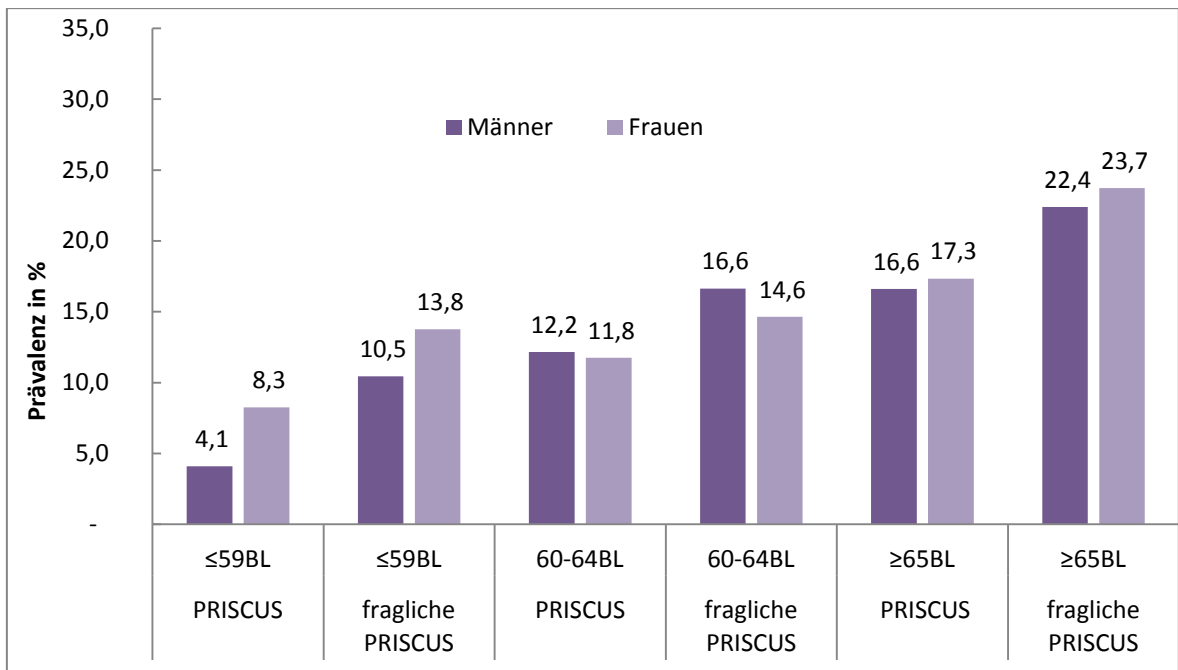


Abbildung 6: Baseline, Prävalenz PRISCUS- vs. fragile PRISCUS-Medikamente in der primären Analysepopulation nach Geschlecht und Altersgruppen (bei Ersterhebung), n=3895, BL=Baseline

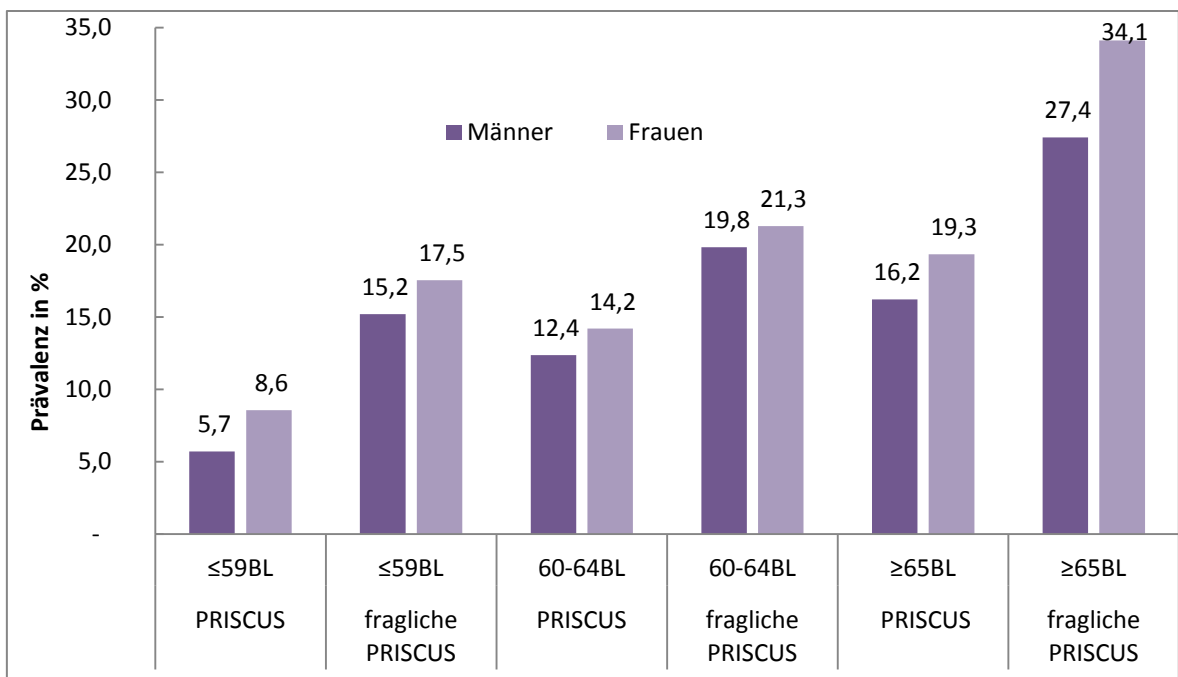


Abbildung 7: Follow-up, Prävalenz PRISCUS- vs. fragile PRISCUS-Medikamente in der primären Analysepopulation nach Geschlecht und Altersgruppen (bei Ersterhebung), n=3895, BL=Baseline

3.4 Sensitivitätsanalyse: Teilstichproben „mit Medikation“

In den folgenden Ergebnissen sind Probanden ohne Medikamenteneinnahme von der Analyse ausgeschlossen worden (siehe Kapitel 2.6.3 Methodenteil). Der Ausschluss der Probanden ohne Medikamente führt insgesamt nicht zu anderen Ergebnissen wie in der primären Analysepopulation. Die zugrunde liegende Anzahl von Probanden ist geringer, daher sind die Prävalenzen höher. An einigen Stellen treten allerdings Unterschiede deutlicher hervor. Sie sollen im Folgenden beschrieben werden.

In der Sensitivitätsanalyse „mit Medikation“ sinkt die PRISCUS-Prävalenz innerhalb von 5 Jahren geringfügig von 14,0 auf 13,3%, während die Prävalenz der fraglichen PRISCUS-Medikamente von 21,2 auf 24,7% steigt. Die Konfidenzintervalle überschneiden sich bei den PRISCUS-Medikamenten, wohingegen sie sich bei den fraglichen PRISCUS-Medikamenten nicht überschneiden (Abbildung 8).

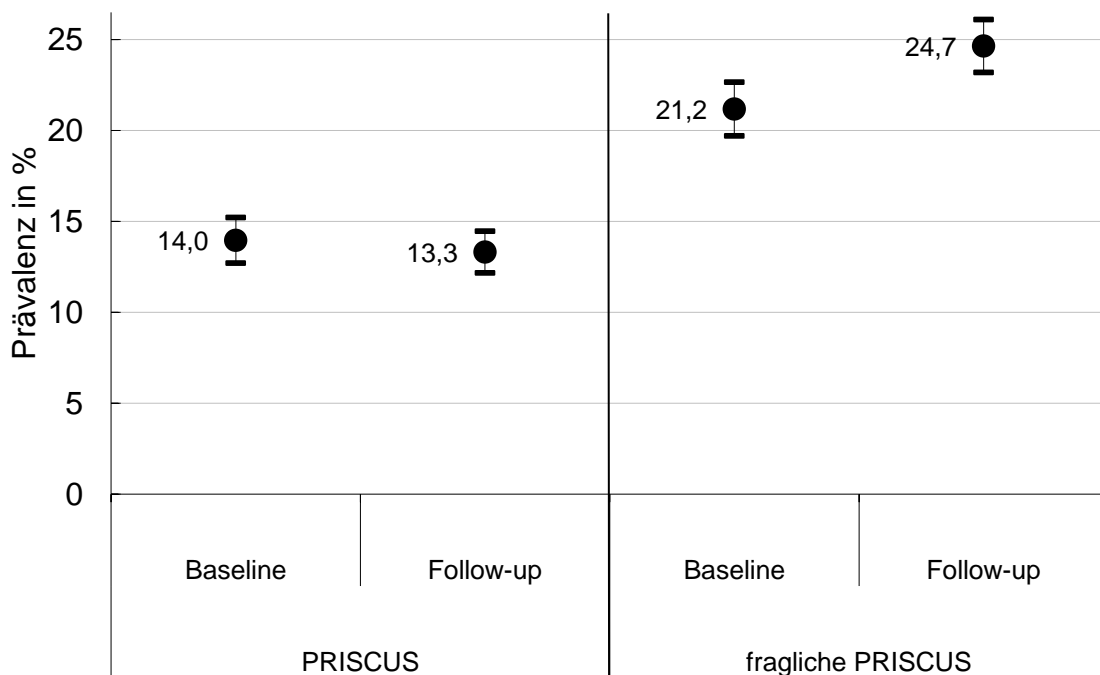


Abbildung 8: Prävalenz PRISCUS-/fragliche PRISCUS-Medikamente in den Teilstichproben „mit Medikation“ mit 95%-Konfidenzintervallen, Baseline n=2936 vs. Follow-up n=3371

In der Sensitivitätsanalyse zeigen sich die Unterschiede zwischen den Altersgruppen noch deutlicher. Der Unterschied zwischen den Altersgruppen ist bei den PRISCUS-Medikamenten zwischen den $\leq 59_{BL}$ - und $60-64_{BL}$ -Jährigen am größten. Bei den fraglichen PRISCUS-Medikamenten gibt es einen geringen Unterschied zwischen den $\leq 59_{BL}$ - und $60-64_{BL}$ -Jährigen. Der Unterschied

zwischen den 60-64_{BL}- und den ≥65_{BL}-Jährigen wirkt dadurch noch größer, ist tatsächlich aber etwas geringer als in den Analysen aus Abschnitt 3.2 (Abbildung 9).

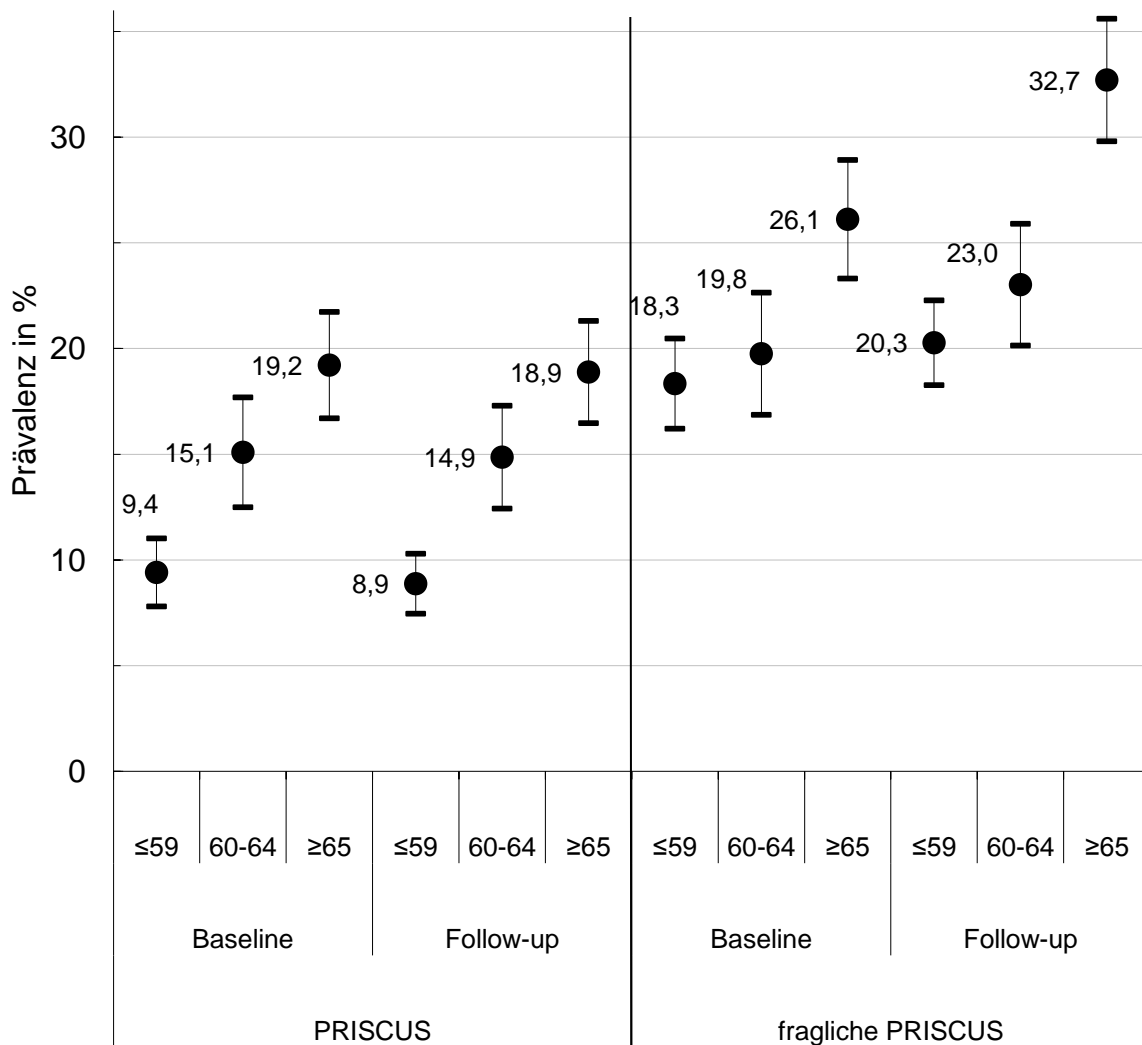


Abbildung 9: Prävalenz PRISCUS-/fragliche PRISCUS-Medikamente in den Teilstichproben „mit Medikation“ nach Altersgruppen (bei Ersterhebung) mit 95-%-Konfidenzintervallen, Baseline n=2936 vs. Follow-up n=3371

3.5 PRISCUS-/fragliche PRISCUS-Einnahmen auf Medikamentenebene

Zur Ersterhebung nehmen die 3895 Probanden insgesamt 9.410 Medikamente ein, während zur Zweiterhebung die Anzahl auf 14.182 Medikamente ansteigt. Darunter sind 464 (4,9%) PRISCUS und 701 (7,5%) fragliche PRISCUS zur Baseline sowie 530 (3,7%) PRISCUS und 973 (6,8%) fragliche PRISCUS zum Follow-up (Tabelle 3). Das heißt, der Anteil an allen Einnahmen ist für PRISCUS-Medikamente geringer und sinkt stärker als bei den fraglichen PRISCUS-Medikamenten. Da die Einnahme anderer Medikamente (weder PRISCUS noch fragliche PRISCUS) stark zugenommen hat

sinken die Anteile der PRISCUS und der fraglichen PRISCUS, obwohl sie in absoluten Zahlen zunehmen.

Medikamente, die keiner der beiden Gruppen angehören, haben den größten Anteil und zeigen den stärksten prozentualen Anstieg von gut 50%. Danach folgen die fraglichen PRISCUS-Medikamente mit einem prozentualen Anstieg von ungefähr 40% und dann die PRISCUS-Medikamente mit einem prozentualen Anstieg von knapp 15%. Je älter die Probanden, desto stärker ist der prozentuale Anstieg der fraglichen PRISCUS-Medikamente. Bei den PRISCUS-Medikamenten ist es umgekehrt, je älter die Probanden, desto schwächer ist der prozentuale Anstieg (Tabelle 3).

Die Altersgruppe der $\geq 65_{BL}$ -Jährigen ($n=1066$) nimmt zusammen 3498 Medikamente zur Baseline und 5181 Medikamente zum Follow-up ein. Darunter sind 202 (5,8%) PRISCUS und 276 (7,9%) fragliche PRISCUS zur Baseline und 220 (4,3%) PRISCUS und 395 (7,6%) fragliche PRISCUS zum Follow-up. Der größte Teil eingenommener Medikamente zählt weder zu den PRISCUS noch zu den fraglichen PRISCUS. Von 1683 neu-eingenommenen Medikamenten zum Follow-up sind 1546 (92%) weder PRISCUS noch fragliche PRISCUS. Die anderen Medikamente nehmen um 51,2% zum Follow-up zu, die fraglichen PRISCUS um 43,1% und die PRISCUS um 8,9% (Tabelle 3).

Tabelle 3: Medikamentenebene, Einnahmen zu beiden Zeitpunkten, Differenz (Δ) und prozentualer Anstieg, primäre Analysepopulation

		T0	T1	$\Delta T1-T0$	Anstieg (%)
n=3895	alle Medikamente	9410	14182	4772	50,7
	PRISCUS	464	530	66	14,2
	fragliche PRISCUS	701	973	272	38,8
	andere	8245	12679	4434	53,8
$\leq 59_{BL}$ n=1909	alle Medikamente	3524	5422	1898	53,9
	PRISCUS	133	168	35	26,3
	fragliche PRISCUS	264	351	87	33
	andere	3127	4903	1776	56,8
60-64 _{BL} n=920	alle Medikamente	2388	3579	1191	49,9
	PRISCUS	129	142	13	10,1
	fragliche PRISCUS	161	227	66	41
	andere	2098	3210	1112	53
$\geq 65_{BL}$ n=1066	alle Medikamente	3498	5181	1683	48,1
	PRISCUS	202	220	18	8,9
	fragliche PRISCUS	276	395	119	43,1
	andere	3020	4566	1546	51,2

BL=Baseline

Von den 83 Medikamenten der PRISCUS-Liste werden 67 zu einem der beiden Zeitpunkte von mindestens einem Probanden der Studienpopulation eingenommen, von den 46 fraglichen PRISCUS-Medikamenten sind es 44.

Bezogen auf die Einzelpräparate sind in der gesamten primären Analysepopulation die Ergebnisse ähnlich wie in der Altersgruppe $\geq 65_{BL}$, wobei letztere Ergebnisse hier beschrieben sind. Ausführliche Tabellen zu den einzelnen Wirkstoffen, sowohl in der gesamten primären Analysepopulation als auch gesondert für die Altersgruppe $\geq 65_{BL}$, befinden sich im Anhang.

In der Altersgruppe $\geq 65_{BL}$ sind Nifedipin (43) und Sotalol (30) die PRISCUS-Medikamente mit den häufigsten Einnahmen zur Baseline (Abbildung 10). Daneben kommen noch Doxazosin (12) und Acetyldigoxin (10) auf mindestens 10 Einnahmen. Zum Follow-up steigen die Einnahmezahlen von Doxepin (+7), Amitriptylin (+6), Bromazepam (+4) und Oxazepam (+2) auf mindestens 10 Einnahmen. Die stärkste Zunahme weisen daneben Solifenacin (+6), Zopiclon (+5), Doxylamin (+4), Oxybutynin (+4), Tetrazepam (+3) und Diphenhydramin (+3) auf. Die stärkste Abnahme zum Follow-up weisen die beiden Einnahmestärksten Wirkstoffe Nifedipin (-14) und Sotalol (-16) auf, daneben auch Naftidrofuryl (-5), Piroxicam (-3) und Clomipramin (-3). Der häufigste PRISCUS-Wirkstoff zum Follow-up bleibt Nifedipin (29). Sotalol (14) gehört zum Follow-up noch zu den Wirkstoffen mit mehr als 10 Einnahmen (Abbildung 10).

Bei den $\geq 65_{BL}$ -Jährigen stechen unter den fraglichen PRISCUS-Medikamenten zur Baseline 7 Wirkstoffe mit über 10 Einnahmen heraus: Diclofenac (60), Nifedipin (43), Ginkgo Biloba (39), Glibenclamid (24), Moxonidin (19), Theophyllin (16) und Acetylsalicylsäure N (15) (Abbildung 11). Bis auf Nifedipin (-14), welches auch zu den PRISCUS zählt, nehmen die Einnahmen dieser 7 Wirkstoffe zum Follow-up zu. Die stärkste Zunahme haben Diclofenac (+37), Ginkgo Biloba (+37), Acetylsalicylsäure N (+17), Opipramol (+9), Bisacodyl (+7), Moxonidin (+6), Amiodaron (+5), Zopiclon (+5) und Darifenacin (+3). Dabei erreicht Opipramol (14) zum Follow-up über 10 Einnahmen. Bisacodyl steigt von gar keinen Einnahmen zur Baseline auf 7 Einnahmen zum Follow-up. Die stärkste Abnahme haben Nifedipin (-14), Celecoxib (-4) und Diltiazem (-3) (Abbildung 11).

Von den 10 Medikamenten, die sowohl zu den PRISCUS als auch zu den fraglichen PRISCUS zählen (siehe Methodenteil), hat Nifedipin mit Abstand die häufigsten Einnahmen, aber auch die stärkste Abnahme zum Follow-up. Danach kommen Zolpidem, Zopiclon, Lormetazepam, Tolterodin, Lorazepam, Brotizolam, Olanzapin und Zaleplon. Haloperidol wird nicht eingenommen.

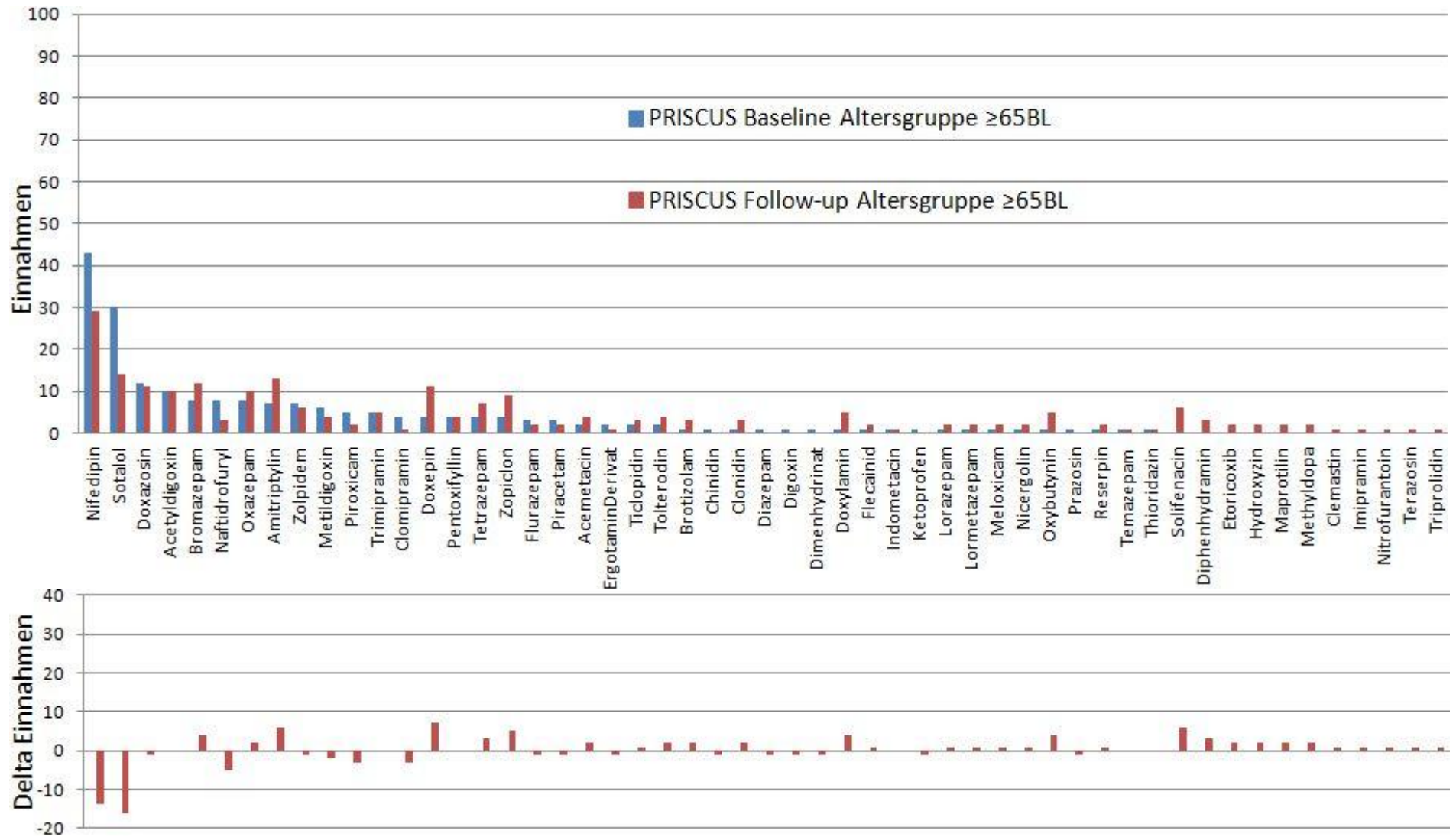


Abbildung 10: PRISCUS-Einnahmen Baseline (BL) vs. Follow-up (oben) und Differenz (Delta) (unten), Altersgruppe ≥65 (bei Ersterhebung), n=1066

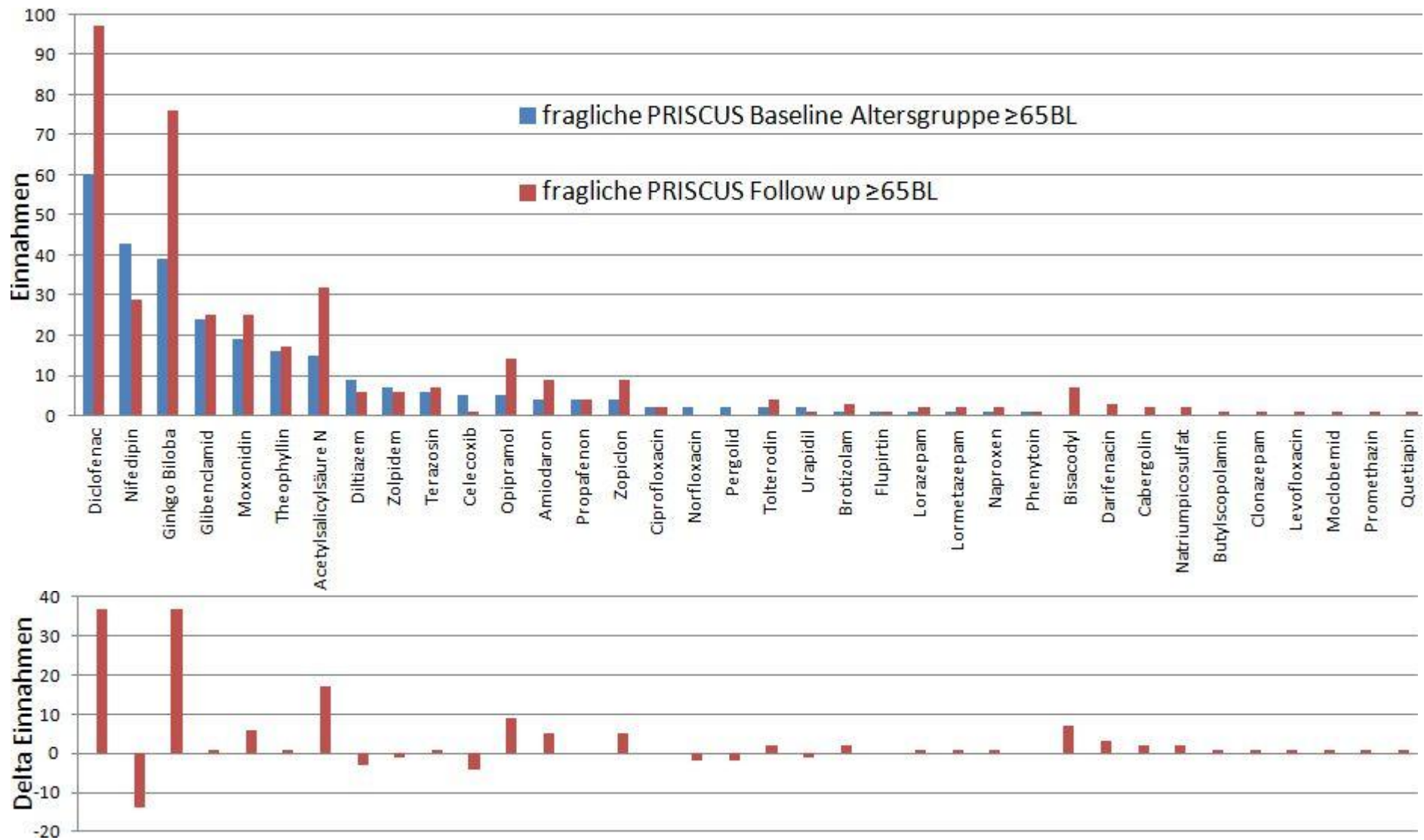


Abbildung 11: fragliche PRISCUS-Einnahmen Baseline (BL) vs. Follow-up (oben) und Differenz (Delta) (unten), Altersgruppe ≥65 (bei Ersterhebung), n=1066

Nachfolgend werden die einzelnen Medikamente Wirkstoffgruppen zugeordnet und deren Verteilung in der Altersgruppe der bei Ersterhebung über 65-Jährigen Probanden ($\geq 65_{BL}$) beschrieben.

Die am häufigsten gezählten PRISCUS-Medikamente in der Heinz Nixdorf Recall Studie wirken entweder auf das kardiovaskuläre System oder sind psychotrop (Tabelle 4). Es gibt nach 5 Jahren einen Shift von kardiovaskulären (von 107 auf 78 Einnahmen, -29 Einnahmen, -27%) zu psychotropen Medikamenten (von 60 auf 88 Einnahmen, +28 Einnahmen, +48%). Die vier häufigsten Wirkstoffgruppen sind Antihypertensiva, Antiarrhythmika, Benzodiazepine und Antidepressiva. Die Antihypertensiva (von 58 auf 48 Einnahmen, -10 Einnahmen, -17%) und Antiarrhythmika (von 49 auf 30 Einnahmen, -19 Einnahmen, -39%) nehmen zum Follow-up ab, die Benzodiazepine (von 39 auf 54 Einnahmen, +15 Einnahmen, +39%) und die Antidepressiva (von 20 auf 33 Einnahmen, +13 Einnahmen, +65%) zu. Die Gruppe der NSAR bleibt gleich (von 10 auf 11 Einnahmen), wobei Etoricoxib zu T0 noch nicht zugelassen war. Die Antihistaminika nehmen, ausgehend von wenigen Einnahmen, zu (von 2 auf 12 Einnahmen, +10 Einnahmen, +500%), jedoch ist dies hauptsächlich auf Doxylamin und Diphenhydramin zurückzuführen, die ähnlich wie die Benzodiazepine als Sedativa/Hypnotika eingesetzt werden können. Urologische Spasmolytika nehmen, ausgehend von wenigen Einnahmen, zu (von 3 auf 15 Einnahmen, +12 Einnahmen, +400%), wobei Solifenacin zu T0 noch nicht zugelassen war (Tabelle 4).

Die am häufigsten gezählten fraglichen PRISCUS-Medikamente gehören zu den NSAR, Antihypertensiva oder den Antidementiva (Tabelle 5). Dabei nehmen die Antihypertensiva ab (von 73 auf 61 Einnahmen, -12 Einnahmen, -16%), was wie bei den PRISCUS hauptsächlich am Nifedipin liegt (von 43 auf 29 Einnahmen, -14 Einnahmen, -33%). Das zweithäufigste Antihypertensivum Moxonidin nimmt hingegen zu (von 19 auf 25 Einnahmen, +6 Einnahmen, +32%). Die NSAR (von 81 auf 132 Einnahmen, +51 Einnahmen, +63%) und Antidementiva (von 39 auf 76 Einnahmen, +37 Einnahmen, +95%) nehmen stark zu. Bei den NSAR liegt es vor allem an den Zunahmen von Diclofenac (von 60 auf 97 Einnahmen, +37 Einnahmen, +62%) und Acetylsalicylsäure N (von 15 auf 32 Einnahmen, +17 Einnahmen, +113%), bei den Antidementiva an Ginkgo Biloba. Die „Rest“-Medikamenten nehmen zu (von 50 auf 63 Einnahmen, +13 Einnahmen, +26%). Das liegt hauptsächlich an den Laxanzien Bisacodyl und Natriumpicosulfat (zusammen +9). Benzodiazepine (von 14 auf 23 Einnahmen, +9 Einnahmen, +64%) und urologische Spasmolytika (von 2 auf 7 Einnahmen, +5 Einnahmen, +250%) nehmen zu. Das Anxiolytikum Opipramol nimmt zu (von 5 auf 14 Einnahmen, +9 Einnahmen, +180%), ebenso wie das Antiarrhythmikum Amiodaron (von 4 auf 9 Einnahmen, +5 Einnahmen, +125%). Häufige Medikamente ohne Änderung zum Follow-up sind Glibenclamid (25 Einnahmen) und Theophyllin (17 Einnahmen) (Tabelle 5).

Tabelle 4: PRISCUS-Wirkstoffgruppen, Altersgruppe $\geq 65_{BL}$, n=1066

Kardiovaskulär							
Antihypertensiva	T0	T1	Δ	Antiarrhythmika	T0	T1	Δ
Nifedipin	43	29	-14	Sotalol	30	14	-16
Doxazosin	12	11	-1	Acetyldigoxin	10	10	0
Clonidin	1	3	2	Metildigoxin	6	4	-2
Prazosin	1	0	-1	Flecainid	1	2	1
Reserpin	1	2	1	Digoxin	1	0	-1
Terazosin	0	1	1	Chinidin	1	0	-1
Methyldopa	0	2	2				
SUMME	58	48	-10	SUMME	49	30	-19
Psychotrop							
Benzodiazepine	T0	T1	Δ	Antidepressiva	T0	T1	Δ
Bromazepam	8	12	4	Amitriptylin	7	13	6
Oxazepam	8	10	2	Trimipramin	5	5	0
Zolpidem	7	6	-1	Clomipramin	4	1	-3
Tetrazepam	4	7	3	Doxepin	4	11	7
Zopiclon	4	9	5	Imipramin	0	1	1
Flurazepam	3	2	-1	Maprotilin	0	2	2
Brotizolam	1	3	2	SUMME	20	33	13
Diazepam	1	0	-1				
Lorazepam	1	2	1	Andere Psychotrope			
Lormetazepam	1	2	1	Thioridazin	1	1	0
Temazepam	1	1	0	SUMME	1	1	0
SUMME	39	54	15				
Andere							
NSAR	T0	T1	Δ	Antihistaminika	T0	T1	Δ
Piroxicam	5	2	-3	Dimenhydrinat	1	0	-1
Acemetacin	2	4	2	Doxylamin	1	5	4
Indometacin	1	1	0	Diphenhydramin	0	3	3
Ketoprofen	1	0	-1	Clemastin	0	1	1
Meloxicam	1	2	1	Tripolidin	0	1	1
Etoricoxib	0	2	2	Hydroxyzin	0	2	2
SUMME	10	11	1	SUMME	2	12	10
Antidementiva	T0	T1	Δ	Rest	T0	T1	Δ
Naftidrofuryl	8	3	-5	ErgotaminDerivat	2	1	-1
Pentoxifyllin	4	4	0	Ticlopidin	2	3	1
Piracetam	3	2	-1	Nitrofurantoin	0	1	1
Nicergolin	1	2	1				
SUMME	16	11	-5	SUMME	4	5	1
Urol.Spasmolytika	T0	T1	Δ				
Tolterodin	2	4	2				
Oxybutynin	1	5	4				
Solifenacin	0	6	6				
SUMME	3	15	12				

Tabelle 5: fragliche PRISCUS-Wirkstoffgruppen, Altersgruppe $\geq 65_{BL}$, n=1066

Kardiovaskulär							
Antihypertensiva	T0	T1	Δ	Antiarrhythmika	T0	T1	Δ
Nifedipin	43	29	-14	Amiodaron	4	9	5
Moxonidin	19	25	6	Propafenon	4	4	0
Diltiazem	9	6	-3				
Urapidil	2	1	-1				
SUMME	73	61	-12	SUMME	8	13	5
Psychotrop							
Benzodiazepine	T0	T1	Δ	Antidepressiva	T0	T1	Δ
Zolpidem	7	6	-1	Moclobemid	0	1	1
Zopiclon	4	9	5	Fluvoxamin	0	0	0
Lormetazepam	1	2	1	Nortriptylin	0	0	0
Lorazepam	1	2	1	SUMME	0	1	1
Brotizolam	1	3	2	Andere Psychotrope			
Clonazepam	0	1	1	Opipramol	5	14	9
Zaleplon	0	0	0	Quetiapin	0	1	1
SUMME	14	23	9	Olanzapin	0	0	0
				Haloperidol	0	0	0
				SUMME	5	15	10
Andere							
NSAR	T0	T1	Δ	Antihistaminika	T0	T1	Δ
Diclofenac	60	97	37	Promethazin	0	1	1
Acetylsalicylsäure N	15	32	17	SUMME	0	1	1
Celecoxib	5	1	-4	Antidementiva			
Naproxen	1	2	1	Ginkgo Biloba	39	76	37
SUMME	81	132	51	SUMME	39	76	37
Antibiotika	T0	T1	Δ	Rest	T0	T1	Δ
Ciprofloxacin	2	2	0	Glibenclamid	24	25	1
Norfloxacin	2	0	-2	Theophyllin	16	17	1
Levofloxacin	0	1	1	Terazosin (BPH)	6	7	1
Cotrimoxazol	0	0	0	Pergolid	2	0	-2
Moxifloxacin	0	0	0	Flupirtin	1	1	0
Ofloxacin	0	0	0	Phenytoin	1	1	0
SUMME	4	3	-1	Cabergolin	0	2	2
Urol.Spasmolytika	T0	T1	Δ	Bisacodyl	0	7	7
Tolterodin	2	4	2	Natriumpicosulfat	0	2	2
Darifenacin	0	3	3	Butylscopolamin	0	1	1
SUMME	2	7	5	Buprenorphin	0	0	0
				SUMME	50	63	13

4 Diskussion

4.1 Prävalenz der PRISCUS- und fraglichen PRISCUS-Medikamente

Die Analysen der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Prävalenz von Medikamenten der PRISCUS-Liste in dieser populationsbasierten Studie bei insgesamt 11% liegt. Geschlechtsunterschiede sind dabei nicht erkennbar (Frauen nehmen insgesamt mehr Medikamente ein als Männer). Dagegen nehmen ältere Menschen mehr PRISCUS-Medikamente ein als jüngere. Auffällig ist, dass sich die Prävalenz nach 5 Jahren nicht verändert hat, obwohl Medikamenteneinnahmen insgesamt um 50% gestiegen sind. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass mehr Probanden fragliche PRISCUS-Medikamente einnehmen. So ist die Prävalenz der fraglichen PRISCUS-Medikamente von 16% bei Ersterhebung auf 21% nach fünf Jahren angestiegen. Die Prävalenz der fraglichen PRISCUS-Medikamente liegt damit deutlich höher als die PRISCUS-Prävalenz.

Da die fraglichen PRISCUS-Medikamente möglicherweise potenziell inadäquate Medikamente (PIM) sind, wäre es denkbar, dass die Reduktion fraglicher PRISCUS-Medikamente die Arzneimittelsicherheit (AMTS) im Alter deutlicher erhöhen könnte, als der alleinige Verzicht auf PRISCUS-Medikamenten. Wichtig sind deshalb Studien, die nicht wie bisher nur exklusiv die PRISCUS-Liste untersuchen.

Viele Studien schließen jüngere Menschen aus. Sie sind jedoch die älteren Menschen der Zukunft. Somit ist es sinnvoll, das Einnahmeverhalten von PRISCUS- und fraglichen PRISCUS-Medikamenten auf jüngere Altersgruppen auszuweiten. Die PRISCUS-Prävalenz bleibt unverändert, auch unter jüngeren Probanden. Es kommen keine neuen PRISCUS-Einnahmen hinzu. Das könnte auf längere Sicht dazu führen, dass überhaupt keine PRISCUS-Medikamente mehr eingenommen werden, auch ohne Anwendung der Liste. Anders ist es bei den fraglichen PRISCUS-Medikamenten. Die Prävalenz steigt, auch unter jüngeren Probanden. Auf längere Sicht kann somit weiterhin von einer hohen Prävalenz der fraglichen PRISCUS-Medikamente ausgegangen werden.

Die Betrachtungsweise auf Medikamentenebene zeigt, dass den 83 PRISCUS-Medikamenten lediglich 46 fragliche PRISCUS-Medikamente gegenüber stehen. Dennoch ist der PRISCUS-Anteil an allen Einnahmen geringer als bei den fraglichen PRISCUS. Viele Medikamente der PRISCUS-Liste werden überhaupt nicht oder sehr selten eingenommen und haben somit wenig Bedeutung für die AMTS im Alter. Die Effekte der häufigen und im Längsschnitt steigenden Medikamente auf die AMTS im Alter sollten in weiteren Studien untersucht werden. Die seltenen Medikamente sollten

aber auch in Zukunft von Studien erfasst werden, da sich die Häufigkeiten, wie das folgende Beispiel zeigt, schnell ändern können.

Die zur Ersterhebung noch nicht zugelassenen Medikamente Etoricoxib und Solifenacin gehörten bereits nach fünf Jahren Follow up zu den meisteingenommenen Medikamenten der PRISCUS-Liste. Das Ergebnis zeigt eindrücklich, dass neue Wirkstoffe innerhalb kurzer Zeit sehr hohe Prävalenzen in der Bevölkerung erreichen können.

Nach fünf Jahren Beobachtungszeit, zeigte sich ein Shift von kardiovaskulären zu psychotropen PRISCUS-Medikamenten (-27% vs. +48%). Der Einsatz von psychotropen Medikamenten im Alter wird besonders kritisch eingeschätzt (Wehling und Burkhardt 2013).

4.2 Einordnung der Ergebnisse in den Forschungskontext

4.2.1 Heterogenität der Studiendesigns in der Literatur

Zahlreiche internationale Studien beschäftigen sich mit der Erfassung der Prävalenz von PIM, seit 1991 die erste PIM-Liste veröffentlicht wurde. In Deutschland ist mit dem Erscheinen der PRISCUS-Liste 2010 die Anzahl der Studien angestiegen. Ein Vergleich der publizierten PIM-Studien ist schwierig, da die Studiendesigns sehr stark variieren. Viele Reviews, Studien oder Berichterstattungen zu PIM berücksichtigen diese Komplexität nicht ausreichend. Die Diskussion über PIM ist deshalb sehr unübersichtlich. Das Studiendesign unterscheidet sich in den Patientenkollektiven (populationsbezogen/ambulant/stationär/Pflegeheim), den Altersgruppen (≥ 65 , ≤ 64 , beides) oder der Erfassung der Medikation. Fast alle Studien schließen nur Probanden ein, die mindestens ein Medikament einnehmen (Riems u. Mangiapane 2012, Schubert 2012, Dormann 2013). Deshalb wurde in dieser Arbeit eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die alle Probanden ohne Medikamenteneinnahme ausgeschlossen hat. Dadurch können Ergebnisse dieser Studie besser mit Ergebnissen aus der Literatur verglichen werden.

In der Heinz Nixdorf Recall (HNR) Studie ist durch das Mitbringen der in den letzten 7 Tagen eingenommenen Medikamente insbesondere die Dauermedikation erfasst. Andere Studien bestimmen die Monatsprävalenz (Zimmermann et al. 2013). Bei Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) wird die Quartalsprävalenz (Lucke 2010, Schubert 2012) oder Jahresprävalenz (Linder et al. 2014, Amann et al. 2012, Schubert et al. 2013, Riems u. Mangiapane 2012) erhoben. Dadurch werden vermutlich auch einmalige Einnahmen z.B. von Schmerztabletten deutlich häufiger erfasst. Wieder andere Studien erfassen die Prävalenz während eines stationären Aufenthalts (Siebert et al. 2013, Renteln-Kruse 2015). In der HNR Studie sind auch

privat abgerechnete und nicht verschreibungspflichtige Medikamente erfasst, die bei Studien mit GKV-Daten fehlen.

In der vorliegenden Arbeit wurden Medikamente, deren Wirkstoffe sowohl der PRISCUS- als auch der fraglichen PRISCUS-Liste zugeordnet werden, unabhängig von Dosierung und Freisetzungsart sowohl zu den PRISCUS- als auch zu den fraglichen PRISCUS-Medikamenten gezählt. Dadurch werden die Prävalenzen in Bezug auf die Wirkstoffe insgesamt überschätzt. Das Problem der Zuordnung von Wirkstoffen aus beiden Listen wird in der Literatur sehr heterogen gelöst. So werden diese Wirkstoffe in den Studien von Zimmermann et al. (2013) und Linder et al. (2014) unabhängig von Dosierung und Freisetzungsart zu den PRISCUS-Medikamenten gezählt. Schubert (2012) und Riens u. Mangiapane (2012) schließen dagegen diese Wirkstoffe insgesamt aus ihren Analysen aus. Andere hingegen differenzieren bei Dosierung und Freisetzungsart (Lucke 2010) oder nur bezüglich der Freisetzungsart (Amann 2012). Krankenhausbasierte Studien differenzieren bei Dosierung und Freisetzungsart (Dormann et al. 2013, Siebert et al. 2013), da diese Analysen nicht über den ATC-Code erfolgen.

4.2.2 PRISCUS-Prävalenz im nationalen und internationalen Vergleich

In der Analyse derjenigen Kohorte mit Medikamenteneinnahme („mit Medikation“) beträgt die PRISCUS-Prävalenz bei den $\geq 65_{BL}$ -Jährigen sowohl zur Erst- als auch Zweiterhebung nach fünf Jahren rund 19%. Die Prävalenz ist damit weiteren zwischen 2011 und 2013 in Deutschland publizierten Studien mit 16-20% sehr ähnlich (Thiem et al. 2011, Dormann et al. 2013, Fiss et al. 2013, Holt et al. 2011).

In Bezug auf die Entwicklung zeigt sich in einer Längsschnittstudie eine deutliche Abnahme der PRISCUS-Prävalenz von 29% auf 25% innerhalb von fünf Jahren (Zimmermann et al. 2013). Die höheren Prävalenzen in dieser Studie erklären sich durch den Altersunterschied (≥ 75 -Jährige), einen höheren Anteil an Frauen (zwei Drittel), den längeren Erfassungszeitraum der Medikation (4 Wochen) und möglicherweise durch eine höhere Morbidität (hausärztliche Patienten vs. zufällig ausgewählte Probanden). Dies erklärt möglicherweise auch die deutliche Abnahme der Prävalenz in dieser Studie im Vergleich zu den gleichbleibenden Prävalenzen in der Heinz Nixdorf Recall Studie.

In Stichproben geriatrischer Kliniken ist die PRISCUS-Prävalenz deutlich höher und liegt zwischen 43% und 68% (Neumann et al. 2012, Siebert et al. 2013, Renteln-Kruse et al. 2015). Im Vergleich zur HNR Studie handelt es sich um ältere Patienten mit höherer Morbidität und einer höheren Einnahme von Bedarfsmedikation. Nur 21% nehmen hingegen mindestens ein PRISCUS-

Medikament als Dauermedikation ein (Neumann et al. 2012). Diese Zahl ist der Prävalenz in der HNR Studie, die hauptsächlich die Dauermedikation erfasst, ähnlich. Die PRISCUS-Prävalenz sinkt ohne gezielte Intervention und ohne Kenntnis der PRISCUS-Liste während eines Aufenthalts auf einer geriatrischen Station von 64% bei Aufnahme auf 13% bei Entlassung. Der Anteil an allen Einnahmen sinkt von 8% auf 2% (Renteln-Kruse et al. 2015). Das zeigt, dass Kliniker auf geriatrischen Stationen PRISCUS-Medikamente intuitiv absetzen und die PRISCUS-Liste hier redundant sein könnte.

Analysen von GKV-Daten ergeben Prävalenzen zwischen 20,8% und 29% (Amann et al. 2012, Schubert et al. 2013, Riens u. Mangiapane 2012, WIdO 2010). Die etwas höheren Prävalenzen könnten mit dem längeren Erfassungszeitraum der Medikation erklärt werden. Zudem enthält der GKV-Datensatz nur gesetzlich Versicherte, während in der HNR Studie auch die Privatversicherten berücksichtigt werden. Eine andere Studie mit GKV-Daten ermittelt beim Vergleich des jeweils ersten Quartals 2009 und 2010 eine sinkende Prävalenz von 16,4% auf 15,4% (Lucke 2010). Verglichen mit der HNR Studie, liegt die Prävalenz hier niedriger, was möglicherweise mit der Berücksichtigung der Dosierung und Freisetzungsort der Medikamente mit Doppelzugehörigkeit erklärt werden kann.

Alle Längsschnittuntersuchungen zeigen, dass die Häufigkeit von Medikamenten der PRISCUS-Liste sinkt. So zeigen Linder et al. (2014) in ihrer Arbeit mit GKV-Daten, dass zwischen 2008 und 2012 die Jahresprävalenz kontinuierlich von 21,7% auf 18,9% sinkt. Die einzigen Studien mit Erhebungszeiträumen, die nach Veröffentlichung der PRISCUS-Liste 2010 liegen, zeigen keinen erkennbaren Einfluss der Liste (Linder et al. 2014, Renteln-Kruse et al. 2015).

Die PRISCUS-Prävalenz ist vergleichbar mit der PIM-Prävalenz, die andere PIM-Listen international ermitteln. In einer Übersichtsarbeit liegt sie zwischen 12% im ambulanten Bereich und 40% in Pflegeheimen (Gallagher et al. 2007). Eine Metaanalyse von 19 internationalen Studien berechnet eine durchschnittliche PIM-Jahresprävalenz von 20,5% mit einer Bandbreite von 18 bis 26% (Opondo et al. 2012).

4.2.3 PRISCUS-Anteil an allen eingenommenen Medikamenten

Die Zahlen zur Prävalenz von älteren Menschen mit PRISCUS-Medikation zwischen 15% und über 60% relativieren sich, bei Betrachtung des Anteils von PRISCUS-Medikamenten an allen eingenommenen Medikamenten. Zwischen Erst- und Zweiterhebung sinkt der Anteil in dieser Studie von 5,8% auf 4,3%. Die oben genannten Studien kommen zu Anteilen zwischen 3,3-6,5% (Lucke 2010, WIdO 2010, Schubert 2012, Dormann et al. 2013, Linder et al. 2014). Analog zur

sinkenden Prävalenz zeigen alle Längsschnittdaten auch einen sinkenden PRISCUS-Anteil an allen eingenommenen Medikamenten. In der Studie von Linder et al. (2014) wird ein besonders geringer Anteil und ein Rückgang innerhalb von fünf Jahren von 2,4% auf 1,8% bei ≥ 80 -Jährigen berichtet (Linder et al. 2014). Möglicherweise liegt der Berechnung des Anteils durch Mitzählen der ATC-Codes mit dem Anfangsbuchstaben „V“ ein größerer Nenner zugrunde. Außerdem wurde der häufige Wirkstoff Amitriptylin ausgeschlossen.

4.2.4 Häufige PRISCUS-Wirkstoffe und -Wirkstoffgruppen

Übereinstimmend mit der nationalen und internationalen Literatur sind kardiovaskuläre und psychotrope Medikamente die häufigsten PIM. Dabei sinken, wie berichtet, die kardiovaskulären Einnahmen im Längsschnitt, während die psychotropen Einnahmen steigen.

Antihypertensiva: Nifedipin ist das häufigste PRISCUS-Medikament. In anderen Studien ist allein das retardierte Nifedipin unter den häufigsten 10 Wirkstoffen (Lucke 2010, Schubert et al. 2013, Amann et al. 2012). Unter GKV-Patienten sind beide Freisetzungsarten gleich oft verteilt (1,0% retardiert vs. 0,9% nichtretardiert) (Schubert et al. 2012). Retardiertes Nifedipin wird meist über einen längeren Zeitraum und mit mehreren Tagesdosen, nichtretardiertes meist als Einmalverordnung mit wenigen Tagesdosen verschrieben (Schubert et al. 2012). Nichtretardiertes Nifedipin wird als Akutmedikament im Krankenhaus eingesetzt. Es zählt nicht zur Entlassmedikation (Renteln-Kruse et al. 2015). Andere Studien zeigen, analog zu dieser Arbeit, dass die Einnahme von Nifedipin rückläufig ist. Alternative Medikamente wie Amlodipin werden hingegen immer häufiger eingenommen (Schubert et al. 2012). Doxazosin ist das dritthäufigste PRISCUS-Medikament in der HNR Studie. In den anderen Studien (Lucke 2010, Riens u. Mangiapane 2012, Schubert et al. 2013, Opondo et al. 2012) ist es ebenfalls unter den ersten Rängen. In der vorliegenden Arbeit bleiben im Längsschnitt die Einnahmen von Doxazosin unverändert hoch. Weitere Studien sollten untersuchen, ob ein Verzicht von Doxazosin die AMTS im Alter erhöht.

Antiarrhythmika: Sotalol ist das zweithäufigste PRISCUS-Medikament. Auch in anderen Studien liegt es unter den ersten 5 Rängen (Lucke 2010, Riens u. Mangiapane 2012, Thiem et al. 2011). Die Einnahme von Sotalol sinkt seit Jahren (Schwabe und Paffrath 2008), was die vorliegende Arbeit bestätigt. Somit könnte es in Zukunft noch seltener werden, was weiter beobachtet werden sollte. Zwei Digitalisglykoside (Acetyldigoxin, Metildigoxin) sind sowohl in dieser als auch in anderen Studien (Lucke 2010, Riens u. Mangiapane 2012, Schubert et al. 2013) unter den 10 häufigsten PRISCUS-Medikamenten. Die Einnahmen bleiben im Längsschnitt unverändert und deshalb sollten weitere Studien untersuchen, ob ein Verzicht auf Digitalisglykoside die AMTS im Alter erhöht.

Benzodiazepine und Z-Substanzen: Diese Gruppe steigt im Längsschnitt am stärksten. Fünf der 10 häufigsten PRISCUS-Medikamente gehören im Follow-up zu dieser Gruppe (Bromazepam, Oxazepam, Zopiclon, Tetrazepam und Zolpidem). Ähnliche Ergebnisse berichten auch andere Studien (Riems u. Mangiapane 2012, Schubert et al. 2013, Amann 2012). Diese Medikamente werden im Krankenhaus häufig kurzfristig verabreicht und bei Entlassung größtenteils wieder abgesetzt (Renteln-Kruse et al. 2015). Im ambulanten Bereich werden sie allerdings gegen die Empfehlung über einen längeren Zeitraum verschrieben (Gould et al 2014). Zukünftige Studien sollten untersuchen, ob ein Verzicht auf diese häufigen Medikamente zu einer Verbesserung der AMTS im Alter führt und ob mögliche Alternativen bessere Ergebnisse erzielen.

Antidepressiva: Diese Gruppe nimmt im Längsschnitt ähnlich stark zu wie die Benzodiazepine. Die häufigsten drei Medikamente dieser Gruppe sind Amitriptylin, Doxepin und Trimipramin. Sie gehören auch in anderen Studien zu den häufigsten PRISCUS-Medikamenten (Riems u. Mangiapane 2012, Schubert et al. 2013, Amann 2012). Eine Studie schließt Amitriptylin aus, da es oft als Komedikation in der Schmerztherapie eingesetzt wird (Linder et al. 2014). Dieses indikationsabhängige Vorgehen ist beim Anwenden der PRISCUS-Liste eigentlich nicht vorgesehen. Aufgrund der relativ neuen Indikation der Antidepressiva als Komedikation bei chronischen neuropathischen Schmerzen, könnten die Einnahmen dieser Gruppe bei älteren Menschen in Zukunft noch mehr steigen. Für die Indikation Depression im Alter nennt die PRISCUS-Liste die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) als Alternative.

Urologische Spasmolytika: Diese Gruppe mit Tolterodin, Oxybutynin und Solifenacin hat von wenig Einnahmen ausgehend (3 Einnahmen) einen starken Anstieg zum Follow-up (auf 15 Einnahmen, 4fach). Allein Solifenacin ist in zwei Studien unter den ersten Rängen (Lucke 2010, Riems u. Mangiapane 2012). Wie bereits erläutert war Solifenacin zum Follow-up ein neues Medikament. Die Bedeutung für die AMTS im Alter sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Antihistaminika: Vor allem durch Doxylamin und Diphenhydramin hat diese Gruppe einen starken prozentualen Anstieg im Längsschnitt (von 2 auf 12 Einnahmen, 5fach). Gerade diese beiden Medikamente können als Sedativa/Hypnotika analog zu Benzodiazepinen eingenommen werden und sollten wie diese diskutiert werden. Als nicht verschreibungspflichtige Medikamente müssen sie sicherlich besonders kritisch beobachtet werden.

NSAR: Diese Gruppe mit Piroxicam, Acemetacin, Indometacin, Ketoprofen, Meloxicam und Etoricoxib (10 Einnahmen zur Baseline vs. 11 Einnahmen zum Follow-up) bleibt im Längsschnitt unverändert. Da die sehr häufigen NSAR Diclofenac und Ibuprofen kein PIM laut PRISCUS-Liste sind, ist die Gruppe der NSAR in Studien zur PRISCUS-Liste nicht im Vordergrund. Zwar ist das

relativ neue Etoricoxib in anderen Studien unter den ersten Rängen (Lucke 2010, Riens u. Mangiapane 2012, Schubert et al. 2013), in der vorliegenden Arbeit aber nicht. Das könnte daran liegen, dass es zur Zweiterhebung relativ neu war. In anderen PIM-Listen gilt die Gruppe der NSAR insgesamt als PIM. Nach der aktualisierten Beers-Liste von 2012 (Fick et al. 2012) würde die Gruppe der NSAR, durch die häufig eingenommenen NSAR Diclofenac, Ibuprofen und Acetylsalicylsäure N (ab 300mg), die größte PIM-Gruppe in der HNR Studie sein.

Das gefäßwirksame Naftidrofuryl (8 Einnahmen) gehört zur Baseline zu den häufigsten Wirkstoffen, was sich im Follow-up jedoch änderte (3 Einnahmen). In einer Studie mit Schlaganfallpatienten gehörte es ebenfalls zu den häufigen Wirkstoffen (Thiem et al. 2011), in den übrigen Studien nicht (Lucke 2010, Riens u. Mangiapane 2012, Schubert et al. 2013). Zu der Gruppe der gefäßwirksamen Medikamente oder Antidementiva gehören neben Naftidrofuryl auch Pentoxifyllin, Piracetam und Nicergolin (zusammen 16 Einnahmen Baseline vs. 11 Follow-up). Ein weiteres Medikament, das dieser Gruppe zugeordnet werden kann (Ginkgo Biloba), ist ein sehr häufiges Medikament der fraglichen PRISCUS-Liste und wird in Kapitel 4.3. diskutiert.

4.3 Klinische/pharmakologische Konsistenz und Kritik der PRISCUS-Liste

PIM sind nur für einen geringen Teil der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) verantwortlich (Pirmohamed et al 2004). Zu den meisten Krankenhausaufnahmen wegen UAW kommt es hingegen durch orale Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer, NSAR, Acetylsalicylsäure und Diuretika (Pirmohamed et al 2004). Dabei steht die gastrointestinale (GI) Blutung unter den UAW im Vordergrund (Pirmohamed et al 2004). Nur 3,3% der Krankenhausaufnahmen wegen UAW stehen in Zusammenhang mit PIM, 17,3% hingegen mit Warfarin, 13,0% mit Insulin und 3,2% mit Digoxin (Budnitz et al. 2007). Eine andere Studie zeigt, dass 1,2% der Krankenhausaufnahmen wegen UAW in Zusammenhang mit einem PIM stehen, 33,3% mit Warfarin, 13,9% mit Insulin, 13,3% mit Thrombozytenaggregationshemmern und 10,7% mit Antidiabetika (Budnitz et al. 2011). Das wird ähnlich auch für PRISCUS-Medikamente beschrieben (Dormann et al. 2013). Häufig besteht ein Zusammenhang zwischen UAW und Antihypertensiva, Diuretika und Acetylsalicylsäure (Dormann et al. 2013).

Das bedeutet, nur wenige UAW können durch konsequenten Verzicht von PIM und im speziellen von PRISCUS-Medikamenten vermieden werden. Insgesamt gelten 50-70% der UAW als vermeidbar (Lendertse et al. 2008, Hamilton et al. 2011). Zur Vermeidung dieser UAW ist vor dem Hintergrund der oben genannten Zahlen eine Fokussierung auf die PRISCUS-Medikamente nicht

zielführend. Wichtiger scheint die Berücksichtigung problematischer Wirkstoffe. Im Folgenden wird erläutert, wie die PRISCUS-Liste verbessert werden könnte.

Orale Antikoagulanzen (OAK) wie Phenprocoumon und Warfarin (zusammen 35 Einnahmen zur Baseline vs. 86 Einnahmen zum Follow-up in der Altersgruppe $\geq 65_{BL}$) haben eine enge therapeutische Breite (Lemmer und Brune 2010). Dadurch sind sie schwierig in der Anwendung, da sie regelmäßig beim Hausarzt neu dosiert werden müssen. Dazu müssen die Tabletten in der Regel geteilt werden, was älteren Menschen besonders schwer fällt (Nikolaus et al. 1995). Besonders bei Stürzen von älteren Menschen können lebensbedrohliche Blutungen entstehen (Wehling und Burkhardt 2013). Formal gesehen müssten die OAK bei nebenwirkungsärmeren Alternativen auf der PRISCUS-Liste stehen, jedoch wurden Phenprocoumon und Warfarin von den Experten als eindeutig nicht-PIM beurteilt. Mittlerweile gibt es neue orale Antikoagulanzen (NOAK z.B. Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran, Edoxaban) als Alternativen für bestimmte Diagnosen wie Vorhofflimmern (Dogliotti et al. 2013) oder Lungenarterienembolie bei gleicher Wirksamkeit und weniger lebensbedrohlichen Blutungen (Lee und Rajaratnam 2014). Laut dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen von Apixaban gegenüber Warfarin für Patienten ab 65 Jahren (Glaeske und Schicktanz 2014). Bei anderen Diagnosen (mechanischer Herzklappenersatz) sind Warfarin und Phenprocoumon bisher alternativlos (Lee und Rajaratnam 2014). Eine ausführliche Diskussion, auch über Nachteile der NOAK, wird im BARMER GEK Arzneimittelreport geführt (Glaeske und Schicktanz 2014). Die PRISCUS-Liste wurde bisher nicht aktualisiert, obwohl eine regelmäßige Aktualisierung der Liste zu den Zielen des PRISCUS-Verbundes zählte. Die OAK sollten in der Diskussion über die AMTS im Alter mehr Aufmerksamkeit erhalten, denn durch Verringerung der UAW in diesem Bereich könnte die AMTS im Alter deutlich steigen. Andere Antikoagulanzen (z.B. Heparine) wurden im Gegensatz zur FORTA-Liste nicht von den PRISCUS-Experten bewertet (Kuhn-Thiel et al. 2014).

Antidiabetika: Insulin kann kein PIM sein, da es für die Therapie eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus keine Alternative gibt. Anders ist es jedoch bei Wirkstoffen mit insulinähnlicher Wirkung (orale Antidiabetika) zur Behandlung des im Alter häufigeren, nicht-insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ 2. Der Sulfonylharnstoff der zweiten Generation Glibenclamid (24 Einnahmen zur Baseline vs. 25 Einnahmen zum Follow-up in der Altersgruppe $\geq 65_{BL}$) kann zu Hypoglykämien führen und ist in der vorliegenden Arbeit auf Rang 4 der Einnahmen unter den fraglichen PRISCUS-Medikamenten. Der Sulfonylharnstoff der dritten Generation Glimepirid (7 Einnahmen zur Baseline vs. 24 Einnahmen zum Follow-up in der Altersgruppe $\geq 65_{BL}$) wurde als nicht-PIM eingestuft. Gerade Hypoglykämien sind im Alter gefährlich und können zu Stürzen führen oder ein

Delir auslösen (Wehling und Burkhardt 2013). Da es nebenwirkungsärmere Alternativen gibt (z.B. Glinide) (Lemmer u. Brune 2010) wäre formal die Definition von PIM erfüllt. Oralen Antidiabetika sollte bei der Diskussion über AMTS im Alter eine größere Bedeutung zukommen.

Thrombozytenaggregationshemmer: Zu dieser Gruppe gehören Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Ticlopidin und Acetylsalicylsäure (<300mg). Nebenwirkungen sind eine erhöhte Blutungsneigung und laut der PRISCUS-Liste auch Magen- oder Duodenalulcera (Holt et al. 2010). Ticlopidin, das in dieser Studie selten dokumentiert wurde (2 bzw. 3 Einnahmen $\geq 65_{BL}$), hat im Vergleich zu den anderen Thrombozytenaggregationshemmern keinen Zusatznutzen. Es kann zudem zu Leukopenien führen (Lemmer und Brune 2010). Aus klinischer Sicht ist es nachvollziehbar, dass Ticlopidin auf der PRISCUS-Liste steht.

Viele UAW sind auf die Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer zurückzuführen (Budnitz et al. 2011). Neben Ticlopidin steht auch Prasugrel auf der PRISCUS-Liste. Prasugrel (1 Einnahme zum Follow-up) wurde als einziges Medikament in die PRISCUS-Liste aufgenommen, obwohl es nach Expertenkonsens ein fragliches PRISCUS ist (obere Grenze des 95%-KI des Mittelwerts der Bewertung: 3,05). Dieser Schritt erfolgte, da die Fachinformation zu Prasugrel den Einsatz bei ≥ 75 -Jährigen nicht empfiehlt (Holt et al. 2010). Die erhöhte Blutungsneigung soll nach dieser Fachinformation bei ≥ 75 -Jährigen den Zusatznutzen im Vergleich zu anderen Präparaten (Clopidogrel) überwiegen, was zu einem schlechteren Risiko-Nutzen-Verhältnis führt (Holt et al. 2010). Jedoch könne bei <75-Jährigen der Nutzen das Risiko überwiegen. Das erhöhte Blutungsrisiko im Vergleich zu Alternativen wie Clopidogrel muss betont werden, weshalb 2013 auch ein Rote Hand Brief des Herstellers erschien (Lilly u. DAIICHI SANKYO 2013). Die Zuordnung von Prasugrel zur PRISCUS-Liste erscheint im Hinblick auf die AMTS im Alter nachvollziehbar. Es ist aber methodisch inkonsequent ein von den Experten als fragliches PRISCUS eingestuftes Präparat der PRISCUS-Liste zuzuordnen.

Dieses Beispiel der methodischen Inkonsequenz seitens der Autoren der PRISCUS-Liste macht deutlich, dass eine ausschließliche Fokussierung auf PRISCUS-Medikamente nicht ausreichend sein kann. Eine wesentliche Schlussfolgerung dieser Arbeit ist deshalb, dass die fraglichen PRISCUS-Medikamente zwingend in die Diskussion über die AMTS im Alter einbezogen werden müssen und ein genauso kritischer Umgang wie bei den PRISCUS-Medikamenten notwendig ist.

Clopidogrel (12 Einnahmen zur Baseline vs. 19 Einnahmen zum Follow-up in der Altersgruppe $\geq 65_{BL}$) und Acetylsalicylsäure <300mg (229 Einnahmen zur Baseline vs. 318 Einnahmen zum Follow-up in der Altersgruppe $\geq 65_{BL}$) werden sehr häufig eingenommen und wurden als nicht-PIM eingestuft, da sie für viele Indikationen alternativlos sind. Ticagrelor wurde nicht von den

PRISCUS-Experten bewertet, da es noch nicht zugelassen war. Da es als einziger Vertreter zu einer reversiblen Thrombozytenaggregationshemmung führt (Lemmer und Brune 2010), sollte eine baldige Reevaluation erfolgen.

Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) werden häufig von älteren Menschen eingenommen, so auch in der vorliegenden Studie. Sie führen zu gastrointestinalen UAW (Magenulkus, -blutung und -perforation), kardiovaskulären UAW (Blutdrucksteigerung, Herzinfarkt, Schlaganfall), nephrologischen UAW (Blutdrucksteigerung, akutes Nierenversagen) sowie zentralnervösen UAW (Delir, Müdigkeit, Schwindel) (Wehling und Burkhardt 2013). Ältere Menschen sind einem deutlich höheren Risiko ausgesetzt, insbesondere bei längerfristiger Einnahme (Wehling und Burkhardt 2013). Deshalb schließen einige internationalen PIM-Listen die gesamte Gruppe der NSAR ein und differenzieren nicht zwischen den Präparaten (STOPP, FORTA, aktuelle Beers-Liste 2012) (Gallagher et al. 2008, Kuhn-Thiel et al. 2014, Fick et al. 2012). Andere Listen (ältere Beers-Listen) und auch die PRISCUS-Liste differenzieren zwischen den Präparaten (Holt et al. 2010, Beers et al. 1991, Beers 1997, Fick et al. 2003).

NSAR der PRISCUS-Liste werden in der vorliegenden Studie selten dokumentiert. Die häufigsten NSAR in dieser Studie wurden als nicht-PIM (Ibuprofen 20 Einnahmen zur Baseline 20 vs. 57 Einnahmen zum Follow-up in der Altersgruppe $\geq 65_{BL}$) oder als fragliches PRISCUS-Medikament eingestuft (Diclofenac 60 vs. 97 Einnahmen $\geq 65_{BL}$, Acetylsalicylsäure $>300mg$ 15 vs. 32 Einnahmen $\geq 65_{BL}$). Die häufigsten NSAR der PRISCUS-Liste sind Piroxicam (5 vs. 2 Einnahmen $\geq 65_{BL}$) und Acemetacin (2 vs. 4 Einnahmen $\geq 65_{BL}$). Durch Diclofenac, Acetylsalicylsäure $>300mg$ und Ibuprofen könnten mehr lebensbedrohliche Blutungen entstehen als durch die seltenen PRISCUS-NSAR.

Die PRISCUS-Experten bewerteten 12 NSAR-Wirkstoffe, darunter auch Acetylsalicylsäure nach Dosierung getrennt und kamen zu folgendem Ergebnis (Tabelle 6).

Tabelle 6: Oberer Grenzwert des 95%-Konfidenzintervalls des Mittelwerts der Bewertungsergebnisse zu NSAR

PRISCUS	fragliche PRISCUS	nicht-PIM
Etoricoxib (2,92)	ASS $\geq 300mg$ (3,79)	Ibuprofen
Ketoprofen (2,83)	Diclofenac (3,23)	ASS ($<300mg$)
Meloxicam (2,77)	Celecoxib (3,16)	
Piroxicam (2,4)	Naproxen (3,08)	
Acemetacin (2,33)		
Indometacin (1,62)		
Phenylbutazon (1,44)		

Bei einem Wert <3 wurde das Medikament als PRISCUS eingestuft. Mittelwerte der nicht-PIM wurden nicht publiziert. ASS = Acetylsalicylsäure, PIM = potenziell inadäquate Medikation (Holt et al. 2010)

Klinische Sicht: Nephrotoxische Nebenwirkungen bleiben bei diesen Überlegungen unberücksichtigt, da sie für alle NSAR ähnlich ausgeprägt sein sollen (Wehling und Burkhardt 2013). Bei den gastrotoxischen und kardiovaskulären UAW soll es Unterschiede zwischen den NSAR-Wirkstoffen geben. Die PRISCUS-Liste versucht durch unterschiedliche Bewertung der einzelnen NSAR zwischen im Alter „sicheren“ und „inadäquaten“ NSAR zu differenzieren. Aus klinischer Sicht ist nicht nachzuvollziehen, wieso Ibuprofen als nicht-PIM eingestuft wurde und Celecoxib als fragliches PRISCUS. Studien ermitteln keinen Unterschied beim relativen Risiko (RR) in Bezug auf GI-Blutung (Castellsague et al. 2012). Andere Studien ermitteln sogar ein höheres RR für Ibuprofen (Masso Gonzalez et al. 2010). Die Kardiotoxizität von Ibuprofen ist ebenfalls höher (McGettigan und Henry 2013). Die PRISCUS-Liste empfiehlt ausdrücklich Ibuprofen als Alternative zu den gelisteten NSAR. Es sei laut PRISCUS-Liste ein „schwächeres NSAR“.

Es erscheint nicht sinnvoll Indometacin als PRISCUS-Medikament einzustufen und Naproxen nicht. In zwei Metaanalysen besteht für Naproxen in höherer Dosierung eine stärkere Assoziation zur oberen GI-Blutung als für Indometacin in höherer Dosierung (Lewis et al. 2002, Castellsague et al. 2012). Eine andere Metaanalyse zeigt keinen Unterschied (Masso Gonzalez et al. 2010). Aktuelle Studien ermitteln ebenfalls ähnliche Hospitalisierungsraten für Indometacin und Naproxen (Price et al. 2014). Die PRISCUS-Liste zitiert in diesem Zusammenhang vier Studien. Eine Studie ermittelt ein höheres Risiko für Naproxen als für Indometacin (Lapane et al. 2001) und zwei Studien ermitteln keinen Unterschied im Risiko für Indometacin und Naproxen (Hernandez-Diaz et al. 2000, Garcia Rodriguez et al. 1998). Die vierte zitierte Studie passt nicht in den Zusammenhang, da sie nicht das Risiko für eine GI-Blutung untersucht, sondern das Auftreten von dyspeptischen Beschwerden (Ofman et al. 2003). In der PRISCUS-Liste werden zentralnervöse UAW exklusiv für Indometacin erwähnt. Zentralnervöse UAW werden zu einem gewissen Maß aber allen NSAR zugeschrieben (Wehling und Burkhardt 2013). Hinzu kommt, für das fragliche PRISCUS-Medikament Naproxen besteht auch ein höheres GI-Risiko als für die PRISCUS-Medikamente Ketoprofen oder Meloxicam (Castellsague et al. 2012, Masso Gonzalez et al. 2010). Insgesamt ist es schwer nachzuvollziehen, wieso Holt et al. mit diesen Studien versuchen zu begründen, dass Indometacin mehr Nebenwirkungen habe als zum Beispiel Naproxen.

Die Studienlage bezüglich der UAW von NSAR steht in vielen Punkten im Widerspruch zu den Empfehlungen der PRISCUS-Liste. Es wäre aus klinischer Sicht sinnvoller nicht zwischen den einzelnen NSAR zu unterscheiden, da die UAW ähnlich sind. In allen Fachinformationen zu nicht-selektiven NSAR, zum Beispiel der Fachinformation für Ibuprofen 400mg des Herstellers Sandoz (Sandoz Pharmaceuticals 2009), steht, dass das Risiko für eine obere GI-Blutung/Perforation bei älteren Menschen höher ist als bei jüngeren.

Pharmakologische Sicht: NSAR unterscheiden sich in Pharmakokinetik (z.B. Halbwertszeit, HWZ) und Pharmakodynamik (z.B. Cyclooxygenase (COX)-Selektivität). Das RR einer oberen GI-Blutung oder Perforation korreliert mit Wirkstoffen mit hoher, gleichzeitiger Hemmung beider Isoenzyme (COX-1 und COX-2) sowie mit Wirkstoffen mit langer HWZ und langsamer Freisetzung (Masso Gonzalez et al. 2010). Eine hohe, gleichzeitige Hemmung beider Isoenzyme erzielen Ketoprofen, Piroxicam, Naproxen, Indometacin und Diclofenac. Naproxen und Diclofenac stehen aber nicht auf der PRISCUS-Liste. Auch bezüglich der HWZ gibt es keine Gemeinsamkeiten unter den PRISCUS-NSAR (Tabelle 7).

Tabelle 7: Halbwertszeit der NSAR in Stunden nach Ruß et al. 2011

NSAR	HWZ (in -Stunden)
Diclofenac	1-2
Ketoprofen	1,5-2,5
<i>Ibuprofen</i>	1,8-3,5
Acetylsalicylsäure	2-4
Indometacin	4-11
Celecoxib	8-12
Naproxen	12-15
Meloxicam	15-20
Etoricoxib	22
Piroxicam	50
Phenylbutazon	70

PRISCUS fett, fragliche PRISCUS normal, *nicht-PIM kursiv*. HWZ=Halbwertszeit

Naproxen und Celecoxib sind trotz relativ langer HWZ keine PRISCUS. Das nicht-PIM Ibuprofen hat eine längere HWZ als das PRISCUS Ketoprofen.

Unter den COX-2 selektiven NSAR ist Celecoxib im Gegensatz zu Etoricoxib nicht auf der PRISCUS-Liste. Eine Metaanalyse ermittelt folgende Rangfolge in Bezug auf die Kardiotoxizität (McGettigan und Henry 2013):

Naproxen<Celecoxib<**Piroxicam**<*Ibuprofen*<**Meloxicam**<**Indometacin**<Diclofenac<**Etoricoxib**
(**PRISCUS fett**, fragliche PRISCUS normal, *nicht-PIM kursiv*).

Demnach ist Etoricoxib kardiotoxischer als Celecoxib und die unterschiedliche Bewertung könnte berechtigt sein. Diclofenac hat jedoch eine ähnliche Kardiotoxizität und steht nicht auf der Liste.

Auch aus pharmakologischer Sicht erscheint es nicht sinnvoll die NSAR unterschiedlich zu bewerten. Die PRISCUS-Liste berücksichtigt weder HWZ noch COX-Selektivität.

Zusammenfassend, die PRISCUS-Liste ist sowohl klinisch als auch pharmakologisch unstimmig bezüglich der NSAR. Es erscheint sinnvoll die NSAR als Gruppe zu betrachten, wie es bei der FORTA- oder STOPP-Liste der Fall ist (Kuhn-Thiel et al. 2014, Gallagher et al. 2008). Die aktualisierte Beers-Liste von 2012 hat ebenfalls die gesamte Gruppe der NSAR als PIM eingestuft (Fick et al. 2012). Es ist bedenklich, dass die populäre PRISCUS-Liste als Expertenmeinung Empfehlungen ausspricht, die sich von Ergebnissen aus Metaanalysen unterscheiden.

Ginkgo Biloba: In der HNR Studie zeigt sich, dass die $\geq 65_{BL}$ -Jährigen das nicht verschreibungspflichtige Ginkgo Biloba häufig einnehmen, mit erheblicher Zunahme in der Zweiterhebung (39 vs. 76 Einnahmen). Ginkgo Biloba, das gerne zur Steigerung der kognitiven Fähigkeiten eingenommen wird, ist das einzige Phytotherapeutikum, das von den Experten beurteilt wurde. Es zählt zu den fraglichen PRISCUS-Medikamenten, hat aber die Zuordnung als PRISCUS-Medikament nur knapp verfehlt (obere Grenze des 95%-KI des Mittelwerts der Bewertung: 3,1). Mehrere Reviews haben gezeigt, dass Ginkgo Biloba sowohl unter gesunden Probanden (Canter und Ernst 2002), als auch unter Patienten mit Demenz, keinen nachweislichen Effekt auf die Kognition hat (Birks und Grimley Evans 2009). Zwar zeigte letzterer Review keine vermehrten UAW gegenüber Placebo, jedoch sind zahlreiche Arzneimittelinteraktionen von Ginkgo Biloba, aber auch von anderen Phytotherapeutika, bekannt (Tsai et al. 2012). Für Ginkgo Biloba ist eine Interaktion mit 51 Medikamenten dokumentiert. Damit ist es nach Johanniskraut (141 Interaktionen) das Phytotherapeutikum mit den meisten bekannten Interaktionen. Warfarin, Insulin, Acetylsalicylsäure, Digoxin und Ticlopidin haben die meisten dokumentierten Interaktionen mit Phytotherapeutika insgesamt. Das sind damit genau die Medikamente, deren UAW häufig zu Krankenhausaufnahmen führen (Budnitz et al. 2007, Budnitz et al. 2011). Für Ginkgo Biloba sind Wirkungsverstärkung und -verlängerung von Warfarin, Ticlopidin, Nifedipin und Omeprazol in klinischen Studien beschrieben worden (Tsai et al. 2012). Die Fallzahlen dieser klinischen Studien sind jedoch nicht ausreichend (Tsai et al. 2012). Daneben sind mögliche Interaktionsmechanismen oder Bewertungen von der Schwere der Interaktionen beschrieben (Tsai et al. 2012). Demnach interagiert Ginkgo Biloba mit besonderer Schwere in Form von erhöhtem Blutungsrisiko unter anderem mit Warfarin, Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Heparin, Ibuprofen, Naproxen sowie Ticlopidin und verstärkt die Nebenwirkungen von Risperidon (Tsai et al. 2012). Viele dieser Medikamente sind entweder PRISCUS- (Ticlopidin, Nifedipin, Digoxin) oder fragliche PRISCUS-Medikamente (Naproxen, Acetylsalicylsäure).

Der umstrittene Nutzen von Phytotherapeutika sollte vor dem Hintergrund des hohen Wechselwirkungspotentials bezüglich der AMTS im Alter kritisch hinterfragt werden. Besonders bedenklich ist, dass sie nicht verschreibungspflichtig sind und zudem häufiger eingenommen

werden als viele PRISCUS-Medikamente. Allein Ginkgo Biloba wird in der HNR Studie insgesamt häufiger eingenommen als der häufigste Wirkstoff der PRISCUS-Liste Nifedipin. Zu diskutieren ist eine Rezeptpflicht für Phytotherapeutika mit hohem Interaktionspotenzial. Weitere Studien sollten prüfen, ob die AMTS im Alter durch Vermeidung von bestimmten Phytotherapeutika erhöht werden könnte.

Interessanterweise wurde als einziges Phytotherapeutikum nur Ginkgo Biloba von den PRISCUS-Experten beurteilt. Dabei konnten für Johanniskraut dreimal so viele Interaktionen nachgewiesen werden. Das wird in der FORTA-Liste berücksichtigt. Johanniskraut wird hier zur Behandlung von Depressionen bei älteren Menschen als ungeeignet eingestuft (Kuhn-Thiel et. al 2014).

Die ursprüngliche Forderung des PRISCUS-Verbundes, dass die PRISCUS-Liste auch Arzneimittelinteraktionen berücksichtigen sollte, wird nur teilweise erfüllt. Es findet sich lediglich eine Information zu Arzneimittelinteraktionen in den Anmerkungen, aus der keine klinische oder pharmakologische Konsequenz gezogen werden kann. Bei Flecainid steht unter dem Punkt „zu vermeidende Komorbiditäten“ nur „CYP2D6-Poor-Metabolizer“ (Holt et al. 2010). Besser wäre es häufige Interaktionspartner und die daraus zu erwartenden UAW zu nennen. Um Interaktionen zu vermeiden, sollte der Arzt andere Strategien und Hilfsmittel verwenden.

Benzodiazepine/Z-Substanzen: Diese Gruppe wird in der PRISCUS-Liste besonders behandelt und ihre Wirkstoffe teilweise nach Dosierung getrennt beurteilt (Tabelle 8). Das erscheint nicht sinnvoll, da bei Benzodiazepinen die Dosierung nicht von der Indikation abhängt, wie zum Beispiel bei der Verabreichung Acetylsalicylsäure (thrombozytenaggregations-hemmend oder analgetisch) oder von Haloperidol (antiemetisch oder antipsychotisch).

Tabelle 8: Benzodiazepine/ Z-Substanzen, mindestens eine Einnahme, HWZ in h in Klammern

PRISCUS	fragliche PRISCUS	beides	nicht-PIM
Oxazepam ≥60mg (6-25) Bromazepam (16) Tetraazepam (13-44) Flurazepam (10-100) Diazepam (100) Temazepam (4-18)	Clonazepam (30-40)	Zolpidem (2-3) Zopiclon (5) Zaleplon Lormetazepam (15) Lorazepam (12-16) Brotizolam (5)	Oxazepam <60mg (6-25)

PIM = potenziell inadäquate Medikation, HWZ = Halbwertszeit nach Ruß et al. 2011

Tabelle 8 umfasst nur Benzodiazepine der PRISCUS-Liste, die in der HNR Studie dokumentiert wurden. Aus pharmakologischer Sicht wäre es sinnvoll zwischen den Wirkstoffen zu differenzieren, da die Halbwertszeiten sich stark unterscheiden. Auch aus klinischer Sicht wäre es sinnvoll zwischen den Wirkstoffen zu differenzieren, da je nach Wirkstoff eine andere

Hauptwirkung im Vordergrund steht (z.B. Tetrazepam muskelrelaxierend, Clonazepam und Diazepam antikonvulsiv) (Lemmer und Brune 2010). Jedoch haben alle diese Arzneimittel, wenn auch in unterschiedlicher Ausprägung, eine dämpfende, sedierende und muskelrelaxierende Wirkung. Das führt vor allem bei älteren Menschen zu kognitiven und psychomotorischen UAW (Lemmer und Brune 2010), die wiederum zu Gangunsicherheit und Stürzen führen (Bauer et al. 2012, Berdot et al. 2009). Gleichzeitig ist bei allen Wirkstoffen die Gefahr einer Niedrigdosisabhängigkeit mit Entzugserscheinungen beschrieben. Das gilt ebenfalls für die Z-Substanzen (Lemmer und Brune 2010). Deshalb erscheint es bezüglich der AMTS im Alter nicht sinnvoll zwischen den Wirkstoffen zu differenzieren.

Zwei Wirkstoffe haben eine Sonderstellung, Clonazepam und Oxazepam <60mg (Tabelle 8).

Als einziges Benzodiazepin ist das überwiegend antikonvulsiv-wirkende Clonazepam lediglich auf der fraglichen PRISCUS-Liste. Da es unter den Antikonvulsiva in der Dauertherapie nicht eingesetzt wird und im Status epilepticus Lorazepam in hoher Dosierung Mittel der Wahl ist (Ruß et al. 2011), erfüllt Clonazepam formal alle Voraussetzungen um ein PIM zu sein. Es hat auch eine wesentlich längere HWZ als andere Wirkstoffe (Tabelle 8).

Bei der AMTS im Alter steht die Dauermedikation im Vordergrund. Notfallmedikation, wie zum Beispiel der Einsatz von Benzodiazepinen zur Durchbrechung eines Krampfanfalls, sollte nicht Teil der Diskussion sein. Es erscheint auch nicht sinnvoll den Einsatz von Benzodiazepinen bei der Prämedikation vor einer Operation in Frage zu stellen. Nach dieser einmaligen Gabe steht der Patient in der Regel nicht mehr auf und kann somit auch nicht mehr stürzen.

Oxazepam ist das einzige Medikament, das in hoher Dosierung PRISCUS und in niedriger Dosierung nicht-PIM ist. Somit ist Oxazepam laut Bewertung das sicherste Benzodiazepin für ältere Menschen. Diese Besonderheit wird nicht erwähnt oder begründet und ist bezüglich der HWZ nicht nachzuvollziehen (Tabelle 8). Es wird in der PRISCUS-Liste als Alternative zu Tetrazepam als Muskelrelaxans empfohlen.

Grundsätzlich ist die Strategie sinnvoll, ein nicht-PIM als Alternative zu einem PIM zu empfehlen. Das nicht-PIM wurde von Experten als sicherer eingestuft, was eine Empfehlung rechtfertigt. So ist es nachvollziehbar, dass die Liste das nicht-PIM Melperon als Alternative zu Benzodiazepinen empfiehlt. Bedenklich ist hingegen, dass die PRISCUS-Liste viel häufiger fragliche PRISCUS-Medikamente als Alternative empfiehlt. Bei den Benzodiazepinen sind das die oben genannten sechs niedrig dosierten Benzodiazepine (Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon, Lormetazepam,

Lorazepam, Brotizolam), sowie Opipramol. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass ein kritischer Umgang mit fraglichen PRISCUS-Medikamenten eher angebracht ist.

Ebenso bedenklich ist, dass die Autoren der PRISCUS-Liste Alternativen empfehlen, die vorher nicht von den Experten bewertet wurden. Für die empfohlenen sedierenden Antidepressiva Mirtazapin, Trazodon und Mianserin, sowie das niedrigpotente Antipsychotikum Pipamperon, gibt es Hinweise für sedierende, anticholinerge und kreislaufdepressive UAW, bei denen im Alter besondere Vorsicht geboten ist (Lemmer und Brune 2010). Es wäre konsequenter nur nicht-PIM zu empfehlen. Die empfohlenen Medikamente sollten in Zukunft von den Experten bewertet werden.

Übrige Empfehlungen der Liste zur Vermeidung von Benzodiazepinen wie zum Beispiel „Baldrian“, „Schlafhygiene“ oder „nicht-medikamentöse Therapie“ werden nicht näher erläutert. Zwar beschreiben wenige Studien einen geringen Effekt von Baldrian bei Insomnie (Yurcheshen et al. 2015), aber die Problematik der Phytotherapeutika wurde oben beschrieben. Außerdem wurde Baldrian nicht von den Experten bewertet.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass zwischen den einzelnen Benzodiazepinen möglicherweise besser nicht differenziert werden sollte und sie im Alter nur in Ausnahmefällen und nicht über einen längeren Zeitraum verschrieben werden sollten (Kuhn-Thiel et al. 2014).

Antipsychotika wirken antipsychotisch und sedierend. Sie werden in der HNR Studie sehr selten eingenommen. Die zahlreichen fürs Alter bedeutsamen UAW (u.a. extrapyramidal-motorisch, anticholinerg, sedierend, kreislaufdepressiv) unterscheiden sich teilweise erheblich. Die pharmakologische Einteilung (Tabelle 9) gibt nur grobe Hinweise auf die zu erwartenden UAW (Lemmer und Brune 2010). Ein pharmakologisches Muster für die PIM-Bewertung der Antipsychotika ist nicht zu finden (Tabelle 9).

Tabelle 9: Antipsychotika

PRISCUS	fragl. PRISCUS	beides	nicht-PIM	nicht bewertet u.a.
Levomepromazin (1N)	Quetiapin (2)	Olanzapin (2)	Risperidon (2)	Perazin (1N)
Fluphenazin (1H)	Promethazin (1N)	Haloperidol (1H)	Melperon (1N)	Pipamperon (1N)
Perphenazin (1H)				Sulpirid (1N)
Thioridazin (1N)				Ziprasidon (2)
Clozapin (2)				Aripiprazol (2)

Fragl. = fragliche, PIM = potenziell inadäquate Medikation, u.a. = unter anderem, 1H = erste Generation hochpotent, 1N = erste Generation niedrigpotent, 2 = zweite Generation

Olanzapin und Haloperidol stehen dosisabhängig auf beiden Listen (Tabelle 9). Für Haloperidol ist es nachzuvollziehen, da es zwei Indikationen gibt (s.o.). Olanzapin hat eine anticholinerge, sedierende und kreislaufdepressive Wirkung (Lemmer und Brune 2010) und ist deshalb im Alter ungünstig. Daneben führt die PRISCUS-Liste bei Olanzapin das Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse und eine erhöhte Mortalität bei Gebrauch im hohen Alter auf (Holt et al. 2010). Es stellt sich so die Frage, wieso Olanzapin in niedriger Dosierung nicht zu den PRISCUS-Medikamenten gehört.

Clozapin hat gegenüber allen anderen Wirkstoffen einen Vorteil, da keine extrapyramidal-motorischen UAW bestehen. Somit ist es für bestimmte Patienten alternativlos, trotz teilweise schwerer UAW wie die Leukopenie und Agranulozytose. Die Definition für ein PIM wäre demnach nicht erfüllt. Deshalb sollte es nicht auf der PRISCUS-Liste stehen.

Viele Antipsychotika wurden nicht bewertet (Tabelle 9), dabei sind die sedierenden und motorischen Nebenwirkungen von Perazin und Pipamperon wichtig für die AMTS im Alter (Wehling und Burkhardt 2013). Fraglich ist, warum sie als Alternativen zu den PRISCUS-Antipsychotika empfohlen werden.

Quetiapin und Risperidon sind ebenfalls kreislaufdepressiv und gering sedierend (Lemmer und Brune 2010) und stehen nicht auf der Liste. Die kreislaufdepressive Nebenwirkung wird in der PRISCUS-Liste lediglich bei Clozapin berücksichtigt. Die gewichtssteigernde Wirkung vieler Antipsychotika könnte jedoch auch ein positiver Effekt im Alter sein (Lemmer und Brune 2010). Antipsychotika sollten Thema bei der AMTS im Alter sein. Für die Indikation Schizophrenie gibt es kaum Alternativen (Kuhn-Thiel et al. 2014). Hier ist möglicherweise ein differenzierterer und indikationsabhängiger Ansatz nötig, wie es zum Beispiel bei der FORTA- oder der START/STOPP-Liste der Fall ist (Kuhn-Thiel et al. 2014, Gallagher et al. 2008).

Urologische Spasmolytika wirken anticholinerg. Wichtige UAW im Alter sind das delirante Syndrom, die sedierende Wirkung, die unangenehme Mundtrockenheit sowie Obstipation (Lemmer und Brune 2010). In der HNR Studie steigen die Einnahmen im Follow-up stark an.

Tabelle 10: Urologische Spasmolytika

PRISCUS	fragliche PRISCUS	beides	nicht bewertet
Solifenacin Oxybutynin	Darifenacin	Tolterodin	Trospium

Nichtretardiertes Tolterodin ist ein PRISCUS, retardiertes ein fragliches PRISCUS. Solifenacin und Oxybutynin (sowohl retardierte als auch nichtretardiert) sind PRISCUS, während Darifenacin ein fragliches PRISCUS ist (Tabelle 10). Grundsätzlich ist der Gedanke nachvollziehbar, eine retardierte Freisetzung besser zu bewerten als eine nichtretardierte. Die Anflutung des Medikaments ist verlangsamt und es wird ein niedrigerer Wirkspiegel im Blut erreicht. Dadurch können UAW sinken. Jedoch erscheint es aus pharmakologischer Sicht fraglich retardiertes Oxybutynin besser zu bewerten als retardiertes Tolterodin. Trotz schlechterer Liquorgängigkeit von Tolterodin sind anticholinerge zentralnervöse UAW ähnlich beschrieben wie für Oxybutynin (Wehling und Burkhardt 2013). Ähnliches gilt für Darifenacin, das besser bewertet wurde als Solifenacin, obwohl sie ähnliche pharmakologische Eigenschaften haben. Gerade bei Solifenacin gibt es Hinweise für weniger UAW durch verbesserte Selektivität auf die Blase (Wehling und Burkhardt 2013), was ein möglicher Vorteil gegenüber Darifenacin sein könnte. Als Alternative wird von der Liste Trosipium empfohlen, das nicht von den PRISCUS-Experten beurteilt wurde. Es gibt Hinweise auf weniger UAW durch schlechtere Passage der Blut-Hirn-Schranke, trotzdem stehen anticholinerge UAW im Vordergrund und epidemiologische Daten fehlen (Wehling und Burkhardt 2013). Es gibt nur wenige Untersuchungen zu den urologischen Spasmolytika bei älteren Menschen (Wehling und Burkhardt 2013). Diese Wissenslücke sollte in Zukunft geschlossen werden.

Nifedipin ist ein Calciumkanalblocker, der zur Therapie der arteriellen Hypertonie eingesetzt wird. Es ist das häufigste PRISCUS-Medikament in der HNR Studie und zählt in der nichtretardierten Freisetzung zu den PRISCUS-, in der retardierten Freisetzung zu den fraglichen PRISCUS-Medikamenten. Trotz verzögerter Freisetzung ist die Wirkung ungünstig und kann wie alle anderen Antihypertensiva Hypotonien auslösen, die zu Stürzen führen können (Wehling und Burkhardt 2013). Nifedipin sollte daher nicht getrennt nach Freisetzung bewertet werden. Außerdem ist die Freisetzung bisher kein anerkanntes Kriterium, das ein Medikament als PIM kennzeichnen kann.

4.4 Kritik an der aktuellen Diskussion über die PRISCUS-Liste

Die Autoren der PRISCUS-Liste gehen davon aus, dass die Vermeidung dieser PIM zur Verbesserung der AMTS im Alter beitragen kann. Daneben könne sie durch zahlreiche praktische Hinweise den behandelnden Arzt bei seiner individuellen Therapieentscheidung unterstützen (Holt et al. 2010). Allerdings fordern die Autoren der Liste zwei Validierungsschritte vor der Anwendung: 1) Der Nachweis eines Zusammenhangs zwischen der Verordnung von PRISCUS-Medikamenten und klinisch relevanten UAW. 2) Eine Verringerung von Komplikationen durch konsequente Umsetzung der angegebenen Anwendungshinweise (Holt et al. 2010). Beides ist bisher nicht abschließend erfolgt.

Trotzdem wurde die PRISCUS-Liste sehr schnell von verschiedenen Akteuren des Gesundheitssystems genutzt. So hat zum Beispiel die Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe in einer Handlungsempfehlung formuliert, dass es das Ziel sei die PRISCUS-Wirkstoffe zu vermeiden (KVWL 2015). Die Liste wurde von mehreren Anbietern für Verordnungssoftware in ihre Produkte eingebaut und sie wird als Grundlage für ärztliche Fortbildungen und Therapiezentren genutzt (Thiem et al. 2011). Daneben fordern Apotheker eine verstärkte Berücksichtigung der nicht verschreibungspflichtigen Medikamente der PRISCUS-Liste bei der Selbstmedikationsberatung von Senioren. Dabei soll die Apothekensoftware auf die PRISCUS-Liste hinweisen, in Teamschulungen das entsprechende Beratungswissen zu den betroffenen nicht verschreibungspflichtigen Präparaten aufgefrischt werden und eine Kennzeichnung der betroffenen nicht verschreibungspflichtigen Präparate in der Apothekendatenbank erfolgen (Thesing-Bleck und Hinneburg 2011). Problematisch ist, dass oft nicht mehr von „potenziell“ inadäquater Medikation gesprochen wird. Stattdessen ist von „zu vielen und inadäquaten Medikamenten“ die Rede (Deutsche Gesellschaft für Geriatrie 2013, KVWL 2015). Krankenkassen sind ebenfalls vorschnell in ihren Formulierungen. So spricht das Wissenschaftliche Institut der Allgemeinen Ortskrankenkassen (WIdO) in mehreren Pressemitteilungen von nachweislich ungeeigneten Arzneimitteln, die ohne Not verschrieben werden würden, da die PRISCUS-Liste sichere Alternativen nenne (WIdO 2010, WIdO 2012). Die PRISCUS-Medikamente sollten aufgrund ihrer mangelnden Wirksamkeit oder ihres Nebenwirkungsprofils generell bei älteren Menschen vermieden werden (WIdO 2010). Die Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK) weisen auch ihre Beratungsapotheker an, Ärzte über die PRISCUS-Liste zu beraten (WIdO 2010). Wenn in diesen Beratungsgesprächen ebenfalls von nachweislich ungeeigneten Arzneimitteln gesprochen wird, was PRISCUS-Studien bisher nicht zeigen konnten, werden die Ärzte falsch informiert. Die AOK schreibt Ärzten, die häufiger PRISCUS-Medikamente verschreiben als andere Kollegen, gezielt an, um sie für das Problem zu sensibilisieren (WIdO 2012). Interessierte Ärzte könnten daraufhin eine

Beratung inklusive Analyse des Verordnungsspektrums in Anspruch nehmen. Daraus mache ein spezialisierter Apotheker der AOK diesem Arzt Verbesserungsvorschläge zu seiner Arzneimitteltherapie (WIdO 2012).

Das sind weitreichende Maßnahmen, die zum jetzigen Zeitpunkt durch fehlende Validierung noch nicht angebracht scheinen. Die deutsche Gesellschaft für Geriatrie verweist zwar darauf, dass durch die PRISCUS-Liste keine Sanktionierungen von Verschreibungen im niedergelassenen Bereich angestrebt werden sollten, begrüßt aber eine Anwendung der Liste unter Vorbehalt als beste verfügbare Empfehlung (Hil 2012). Allerdings gibt es bislang keine Evidenz, dass ältere Patienten von einer konsequenten ärztlichen Anwendung der PRISCUS-Liste profitieren (Thiem 2012, Deutsche Gesellschaft für Geriatrie 2012).

Die Techniker Krankenkasse (TKK) informiert neben Ärzten auch ihre Versicherten über die PRISCUS-Liste. Ein PRISCUS-Medikament wird auf dem Arzneimittel-Kontoauszug hervorgehoben und kommentiert, um die Patienten zu motivieren ins Gespräch mit ihren Ärzten zu treten und mögliche Alternativen zu besprechen (Hil 2012). Es scheint verständlich, dass viele Patienten kein Medikament einer Verbotsliste einnehmen möchten, denn so wird die PRISCUS-Liste in der Diskussion oftmals dargestellt. In diesem Arzneimittel-Kontoauszug führt die TKK als zusätzlichen Hinweis eine Auswahl an Nebenwirkungen der PRISCUS-Medikamente auf, nicht jedoch bei den anderen eingenommenen Medikamenten (Techniker Krankenkasse 2012). Das könnte dem Patienten suggerieren, dass die nicht-PRISCUS-Medikamente weniger Nebenwirkungen haben. Da es zu Verunsicherungen der Patienten mit eigenverantwortlicher Absetzung von Präparaten führen könne, änderte die TKK die Informationen zur PRISCUS-Liste in ihrem Internetauftritt und betonte, die Therapiehoheit des Arztes solle unangetastet bleiben.

Vor der Validierung der Liste erscheint ein rationales Vorgehen angebrachter, als in Aktionismus zu verfallen. Konkrete, flächendeckende Handlungen erscheinen verfrüht. Ziel der Diskussion sollte zunächst eine Sensibilisierung von Patienten und Ärzten für das Problem der AMTS im Alter sein, nicht die direkte Aufforderung zur Vermeidung von PRISCUS-Medikamenten. Das Vorgehen der Krankenkassen erscheint nachvollziehbar. Höhere AMTS im Alter, weniger UAW durch Medikamente und weniger Krankenhausaufenthalte würden zu geringeren Kosten für die Krankenkassen führen.

Jedoch sollte berücksichtigt werden, dass durch die Anwendung der PRISCUS-Liste die Ausgaben für Arzneimittel auch steigen könnten. Das könnte passieren, wenn ältere PRISCUS-Medikamente durch neuere, teurere Alternativen ersetzt werden. Die AMTS im Alter sollte letztlich aber vor Wirtschaftlichkeitsaspekten im Vordergrund stehen.

Eine erste Validierung der PRISCUS-Liste ist kürzlich mit der PRISCUS II/RIME-Studie erfolgt (Bücker 2015). Vorabergebnisse zeigen keine klinisch relevante Reduktion von PIM durch die PRISCUS-Liste (Bücker 2015). Daher ist es auch unwahrscheinlich, dass klinisch relevante Endpunkte seltener auftreten. Weitere Studien sollten zwischen den Einzelwirkstoffen unterscheiden, um die wirklich problematischen Medikamente zu identifizieren.

So analysiert eine Studie den PRISCUS-Wirkstoff Nifedipin unabhängig von den anderen Wirkstoffen der Liste (Schubert et al. 2012). Wie die Berichterstattung zu einzelnen Wirkstoffen eher nicht aussehen sollte, zeigt eine Pressemitteilung der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie. Die PRISCUS-Wirkstoffe Tetrazepam, Lorazepam und Zopiclon seien vermehrt mit Stürzen im Krankenhaus assoziiert (Deutsche Gesellschaft für Geriatrie 2013). Daher sei „eine Möglichkeit die Sicherheit älterer Patienten wieder zu erhöhen die konsequente Reduzierung von inadäquaten [sic] Medikamenten (PIM)“ (Deutsche Gesellschaft für Geriatrie 2013). „Stürzer“ würden signifikant häufiger ein oder mehrere PIM erhalten als „Nicht-Stürzer“ (39% vs. 31%) (Deutsche Gesellschaft für Geriatrie 2013). Hier wird unkorrekter Weise von den mit Stürzen assoziierten Benzodiazepinen auf alle PIM geschlossen. Die Aussage „eine schwere Nebenwirkung von Multimedikation oder potenziell inadäquater Medikation (PIM) sind Stürze“ (Deutsche Gesellschaft für Geriatrie 2013) erscheint durch die Ergebnisse nicht gedeckt. Durch die Generalisierung von einigen wenigen Wirkstoffen auf die gesamte Liste entsteht der Eindruck einer Scheinlegitimation der gesamten Liste.

Für die sinnvolle Verwendung der PRISCUS-Liste ist ein ausreichendes Wissen zur Evidenzlage notwendig. Damit ist eher einschätzbar, was die Liste zum aktuellen Zeitpunkt kann. Nach gründlicher Auseinandersetzung mit dem Themenkomplex erscheint es, dass die PRISCUS-Liste dem Arzt eine Hilfestellung sein kann, eine Anregung, sich mit den Wirkstoffen der Liste intensiver auseinanderzusetzen. Der Arzt sollte nicht durch Druck von Patienten oder Geldgebern zur Vermeidung von PRISCUS-Medikamenten gedrängt werden. Durch einen Expertenkonsens werden erste Hinweise gegeben (Holt et al. 2010). Diese sollten weiter erforscht werden.

In der öffentlichen Diskussion werden fragliche PRISCUS-Medikamente bislang nicht berücksichtigt. Dabei war die Bewertung der Experten bei diesen Medikamenten unentschieden. Ein Teil der Experten war für die Einstufung als PIM und ein Teil war dagegen. Der Konsens der Experten war für diese fraglichen PRISCUS-Medikamente nicht ausreichend genug, um diese als PRISCUS-Medikamente oder als nicht-PIM einzustufen. Diese 46 Wirkstoffe, die bisher nicht Teil der Diskussion waren, sind wichtige Kandidaten für die AMTS im Alter, die weiter erforscht werden sollten. Es sollte bewusster werden, dass sich Arzneimittel nicht nur in „PIM“ und „nicht-

PIM“ einteilen lassen. Es sollte auch bedacht werden, dass ein nicht-PIM nicht automatisch ein sicheres Medikament ist und es bedarf immer einer individuellen Therapieentscheidung.

Die vorliegende Arbeit liefert Hinweise für eine mögliche größere klinische Bedeutung der fraglichen PRISCUS-Medikamente gegenüber den PRISCUS-Medikamenten, durch höhere sowie steigende Prävalenz der fraglichen PRISCUS-Medikamente. Sie zeigt die Wichtigkeit, auch die fraglichen PRISCUS-Medikamente in die weitergehenden Analysen mit einzuschließen.

4.5 Welche Wissenslücke wird geschlossen?

Die vorliegende Arbeit ergänzt das Wissen zur Prävalenz von PRISCUS-Medikation in einer populationsbasierten Kohorte mit dem bisher kürzesten Erfassungszeitraum der Medikation von sieben Tagen. Als eine der wenigen Studien mit Längsschnittdaten, konnte innerhalb derselben Studienpopulation im 5-Jahres-Follow-up kein Anstieg der PRISCUS-Prävalenz beobachtet werden, während die Prävalenz der Medikation insgesamt steigt. Nur wenige Studien analysieren die PRISCUS-Prävalenz in jüngeren Altersgruppen <65 Jahren. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass in jeder der drei Altersgruppen zwischen 2000 und 2008, die PRISCUS-Prävalenz nicht zunimmt.

In dieser Studie wird erstmalig die Prävalenz der fraglichen PRISCUS-Medikamente analysiert. Sie ist deutlich höher als die der PRISCUS-Medikamente und steigt nach fünf Jahren an. Deshalb sollten die fraglichen PRISCUS-Medikamente in die öffentliche Diskussion und in weitere Analysen eingeschlossen werden.

Die Empfehlungen der PRISCUS-Liste unterscheiden sich bezüglich der NSAR zu Ergebnissen aus Metaanalysen. Die fraglichen PRISCUS-Medikamente Naproxen, Diclofenac und Celecoxib sind demnach nebenwirkungsreicher als einige NSAR der PRISCUS-Liste.

Die PRISCUS-Liste empfiehlt fragliche PRISCUS-Medikamente (Benzodiazepine, wie z.B. Clonazepam, Brotizolam oder Lorazepam) oder nicht bewertete Medikamente (Antipsychotika, wie z.B. Mirtazapin, Perazin oder Pipamperon) als scheinbar sichere Alternativen zu PRISCUS-Medikamenten. Bei diesen Alternativen könnte aber mit ähnlichen Nebenwirkungen gerechnet werden.

4.6 Stärken und Limitationen

Eine Stärke der Studie ist die Größe und der Bevölkerungsbezug der Stichprobe sowie die lange Beobachtungsdauer von fünf Jahren. Durch das längsschnittliche Studiendesign kann die Änderung des Einnahmeverhaltens im Zeitraum von fünf Jahren analysiert werden. Männer und Frauen sind zu gleichen Teilen vertreten, wodurch geschlechtsspezifische Unterschiede untersucht werden können.

Eine weitere Stärke der Studie ist die hohe Datenqualität, gewährleistet durch aufwändige Qualitätssicherung durch ein anerkanntes Qualitätsmanagementsystem. Es erfolgte eine Zertifizierung und Rezertifizierung nach DIN ISO 9001:2000/2008. Zudem führte das Deutsche Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GSF Neuherberg, jetzt Helmholtz Zentrum München) „On Site Visits“ durch. Die Studie wurde nach den Leitlinien der Guten Epidemiologischen Praxis (GEP) der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (2004) durchgeführt. Die Daten wurden standardisiert erhoben und sind plausibilitätsgeprüft. Durch die sorgfältige Datenerhebung gab es lediglich 310 fehlende oder fehlerhafte Werte zur Medikation. Die Follow-up-Response von 90,2% war sehr hoch (Erbel et al. 2008). Die Medikamentendaten eignen sich um die komplette ambulante Medikation zu erfassen, einschließlich nicht verschreibungspflichtiger und privat abgerechneter Medikamente.

Es ergeben sich verschiedene Limitationen. Die hier gezeigten Ergebnisse sind in einer Studienpopulation einer Metropolregion mit einer hohen Bevölkerungsdichte erzielt worden. Die PRISCUS-Prävalenz könnte in ländlichen Regionen anders ausfallen. Die Präzision der Expositionsmessung, hier die Medikation, kann die Ergebnisse beeinflussen. Bei der Brown-Bag-Methode sind die Ergebnisse abhängig von der Vollständigkeit der mitgebrachten Medikamente, was sowohl zur Über- als auch zur Unterschätzung der Medikation führen kann. Viele Probanden vergessen auch Teile ihrer Medikation mitzubringen. Mittels systematischer Suche durch das IDOM und schriftlicher sowie telefonischer Nacherhebung konnte dieser Fehler reduziert werden. In der HNR Studie werden Medikamente erfasst, die in den letzten sieben Tagen vor der Untersuchung eingenommen wurden. Kurzfristige Einnahmen in der Zeit davor werden somit seltener erfasst. Das betrifft vor allem die Pharmakotherapie akuter Krankheitszustände, zum Beispiel mit Antibiotika, Protonenpumpeninhibitoren oder Schmerzmitteln. Allerdings ist die Reliabilität bei Erfassung eines kurzen Zeitraumes höher. Bei länger zurückliegenden Zeiträumen, vor allem wenn keine Verpackungen mehr vorhanden sind und lediglich aus der Erinnerung berichtet wird, sind keine zuverlässigen Aussagen mehr zu erwarten.

Eine weitere Limitation ist die Auswertung der Medikation allein durch den ATC-Code, was zur Doppelzugehörigkeit von 10 Medikamenten führt und die Prävalenz überschätzt. Die Information der Freisetzungart konnte zwar teilweise aus dem Medikamentennamen eruiert werden, war zu sehr großen Teilen jedoch nicht bestimmbar und konnte deshalb nicht berücksichtigt werden. Auch die vorliegenden Angaben zur Dosierung der Medikamente waren zu großen Teilen unvollständig und nicht auswertbar. Dieses Vorgehen ist sinnvoll, da die Prävalenz von potenziell inadäquater Medikation bestimmt werden soll. Bei einer potenziellen Gefährdung ist eher eine Überschätzung als eine Unterschätzung zu tolerieren.

4.7 Kommentar

Eine optimale Arzneimitteltherapie im Alter kann nur mit einem komplexen, multimodalen und zeitaufwändigen Ansatz erreicht werden (Wehling und Burkhardt 2013), der in seiner Gesamtheit und Regelmäßigkeit vor allem in der hausärztlichen Versorgung Anwendung finden sollte (Bergert et al. 2013). Als Hilfestellungen für den Punkt „Angemessenheit einer Medikation“ des Medication Appropriateness Index können bei älteren Patienten PIM-Listen wie PRISCUS, STOPP oder FORTA angewendet werden (Bergert et al. 2013). Alle Listen sind aber bislang zu umfangreich für die routinemäßige Nutzung in der Praxis (Bergert et al. 2013). Es wird empfohlen, dass der Hausarzt sich individuell 15-20 Empfehlungen aus diesen Listen auswählt (Bergert et al. 2013). Um Schaden bei der Behandlung von Patienten abzuwenden und eine höchstmögliche Lebensqualität des Patienten zu erreichen, kann es sinnvoll sein eine Arzneimitteltherapie nicht zu beginnen oder eine solche zu beenden (Garfinkel et al. 2007).

Es gibt sehr viele PIM-Listen und Studien, die PIM-Listen vergleichen (Chang et al 2011). Als Konsequenz aus diesem Vergleich wird eine neue Liste erstellt, um diese wiederum mit den alten Listen zu vergleichen. Auch deutsche Studien vergleichen, ob die PRISCUS-Liste mehr PIM detektiert als die Beers- oder die STOPP-Liste (Siebert et al. 2013). Leider ziehen diese Studien frühzeitig den Schluss, eine Liste sei besser als eine andere, weil sie mehr PIM detektiert. Eine Liste kann aber nur besser sein als eine andere, wenn sich der Zustand der Patienten verbessert.

Es ist nur bedingt sinnvoll auf Kongruenz von verschiedenen PIM-Listen zu verweisen und daraus abzuleiten, diese Arzneimittel seien besonders gefährlich, da sie auf mehreren Listen stehen (Wehling und Burkhardt 2013). Da spätere Listen immer die älteren Listen im Entstehungsprozess berücksichtigen, bewerten die Expertengruppen abhängig voneinander. Gerade Abweichungen zwischen den Listen, wie beispielsweise bei Amiodaron, Theophyllin oder Haloperidol, sollten von den Listenautoren kommentiert werden (Wehling und Burkhardt 2013). Die verschiedenen PIM-

Listenautoren sollten sich um einen Konsens bezüglich unterschiedlich bewerteter Wirkstoffe bemühen.

Was dringend fehlt, ist eine eingehende Validierung der PRISCUS-Liste. Allerdings ist fraglich, ob das noch erfolgt, da bereits eine neue Liste erstellt wurde, eine europäische PIM-Liste mit expliziten Kriterien nach dem Vorbild der PRISCUS-Liste (Renom-Guiteras et al. 2015). Die Gründe hierfür sind nicht öffentlich gemacht worden. Jedoch könnten die bereits erwähnten ernüchternden Vorabergebnisse der Interventionsstudie (Bücker 2015) mit dafür verantwortlich sein, dass nicht mehr an der PRISCUS sondern dieser neuen Liste gearbeitet wird.

Erfreulich ist, dass die Experten der EU-PIM-Liste wesentlich weniger Medikamente als fragliche PIM bewertet haben (29) und wesentlich mehr als PIM (282), wobei viele fragliche PRISCUS nun zu den PIM gehören. Nichtsdestotrotz sollte bei dieser Liste nun erst die eingehende Validierung erfolgen bevor Krankenkassen, Kassenärztliche Vereinigungen oder AMTS-Softwarehersteller diese wieder in die breite klinische Anwendung bringen.

5 Zusammenfassung

Um die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) im Alter zu erhöhen sind mittels Expertenkonsens Listen mit potenziell inadäquater Medikation (PIM) entwickelt worden. In Deutschland entstand 2010 die PRISCUS-Liste, in der 83 Medikamente als PIM kategorisiert wurden. Daneben wurden 46 Medikamente mit nicht eindeutiger Bewertung als fragliche PRISCUS-Medikamente eingestuft. Im Gegensatz zur sehr populären PRISCUS-Liste werden die fraglichen PRISCUS nicht diskutiert. Ziel ist es die Prävalenz von PRISCUS- und fraglichen PRISCUS-Medikamenten zu schätzen. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse einer ausführlichen Literaturrecherche soll der Stellenwert der fraglichen PRISCUS im Vergleich zu den PRISCUS aufgezeigt werden.

Daten von n=4504 Probanden (45-75 Jahre, Männer 49,8%) aus der Erst- und Zweiterhebung der populationsbezogenen Heinz Nixdorf Recall Studie (Ruhrgebiet, 2000-2008) wurden eingeschlossen. Zur Studie gehörte die Erfassung der in den letzten 7 Tagen vor der Untersuchung eingenommenen Medikation. Diese umfasste Verordnungen aus der ambulanten ärztlichen Versorgung und die Selbstmedikation, nebst Nahrungsergänzungsmitteln und Phytotherapeutika.

Die Prävalenz von PRISCUS-Medikamenten bei ≥ 65 -Jährigen (n=1066) liegt bei 18% (Männer 16%, Frauen 20%). Nach fünf Jahren Follow-up zeigt sich über alle Altersgruppen keine Änderung der Prävalenz. Der PRISCUS-Anteil an allen Medikamenteneinnahmen sinkt von 5,8% auf 4,3%. Kardiovaskuläre (Nifedipin, Sotalol) und psychotrope PRISCUS (Benzodiazepine, Antidepressiva) sind am häufigsten (107 respektive 60 Einnahmen). Die Rangfolge ändert sich nach fünf Jahren (78 respektive 88 Einnahmen). Die Prävalenz von fraglichen PRISCUS liegt bei 23% und steigt auf 31%. Häufige und steigende fragliche PRISCUS sind Diclofenac (60 Einnahmen Ersterhebung +37 Einnahmen Follow-up), Acetylsalicylsäure (15 +17), Ginkgo Biloba (39 +37), Glibenclamid (24 +1), Moxonidin (19 +6), Theophyllin (16 +1) und Opipramol (5 +9 Einnahmen).

Die Ergebnisse zeigen, dass fragliche PRISCUS durch eine häufigere Einnahme bezüglich unerwünschter Arzneimittelwirkungen bedeutsamer sein könnten, als PRISCUS-Medikamente selbst. Die Bedeutung wird durch die Entwicklung nach 5 Jahren mit einem klaren Anstieg der fraglichen PRISCUS und einer Stagnation der PRISCUS noch unterstützt. Deshalb sollten fragliche PRISCUS in weitergehenden Analysen zur AMTS im Alter mit eingeschlossen werden. Es sollten weitere Studien erfolgen, die das Risiko und den Nutzen der in dieser Arbeit diskutierten fraglichen PRISCUS-Medikamente bei älteren Menschen untersuchen. Die PIM-Listen dürfen nicht darüber hinwegtäuschen, dass randomisiert-kontrollierte Arzneimittelstudien bei Älteren fehlen.

Literaturverzeichnis

- 1) Amann, U., Schmedt, N., Garbe, E. (2012): Prescribing of potentially inappropriate medications for the elderly: an analysis based on the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int.* 109, 69-75.
- 2) Barry, P.J., Gallagher, P., Ryan, C., O'Mahony, D. (2007): START (screening tool to alert doctors to the right treatment)—an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age and Ageing.* 36, 632–638.
- 3) Bauer, T.K., Lindenbaum, K., Stroka, M.A., Engel, S., Linder, R., Verheyen, F. (2012): Fall risk increasing drugs and injuries of the frail elderly - evidence from administrative data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 21, 1321-1327.
- 4) Beers, M.H., Ouslander, J.G., Rollinger, I., Reuben, D.B., Brooks, J., Beck, J.C. (1991): Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* 151, 1825-32.
- 5) Beers, M.H. (1997): Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med.* 157, 1531–1536.
- 6) Berdot, S., Bertrand, M., Dartigues, J.F., Fourrier, A., Tavernier, B., Ritchie, K., Alépovitch, A. (2009): Inappropriate medication use and risk of falls—A prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatrics.* 9, 30.
- 7) Berger, A., Mychaskiw, M., Dukes, E., Edelsberg, J., Oster, G. (2009): Magnitude of potentially inappropriate prescribing in Germany among older patients with generalized anxiety disorder. *BMC Geriatrics.* 9, 31.
- 8) Bergert, F.W., Braun, M., Ehrenthal, K., Feßler, J., Gross, J., Hüttner, U., Kluthe, B., Liesenfeld, A., Seffrin, J., Vetter, G., Beyer, M., Muth, C., Popert, U., Harder, S., Kirchner, H., Schubert, I. (2013): Hausärztlichen Leitlinie Multimedikation. Empfehlung zum Umgang mit Multimedikation bei Erwachsenen und geriatrischen Patienten. Online Publikation;
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-043l_S2e_Multimedikation_2014-05.pdf
- 9) Bertsche, T., Pfaff, J., Schiller, P., Kaltschmidt, J., Pruszydlo, M.G., Stremmel, W., Walter-Sack, J., Haefeli, W.E., Encke, J. (2010): Prevention of adverse drug reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system. *Intensive Care Med.* 36, 665–672.

- 10) Birks, J., Grimley Evans, J. (2009): Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 1. Art. No.: CD003120.
- 11) Boyd, C.M., Darer, J., Boult, C., Fried, L.P., Boult, L., Wu, A.W. (2005): Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. JAMA. 294, 716–724.
- 12) Bücken, B. (2015): Reduktion von potentiell inadäquaten Medikationen bei älteren, multimorbiden Patienten in der hausärztlichen Versorgung: RIME. Online-Publikation; http://www.uniklinik-duesseldorf.de/fileadmin/Datenpool/einrichtungen/abteilung_fuer_allgemeinmedizin_id304/dateien/Projekte/RIME_2015_08_19.pdf
- 13) Budnitz, D.S., Shehab, N., Kegler, S.R., Richards, C.L. (2007): Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. Ann Intern Med. 147, 755–765.
- 14) Budnitz, D.S., Lovegrove, M.C., Shehab, N., Richards, C.L. (2011): Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. N Engl J Med. 365, 2002–2012.
- 15) Bugeja, G., Kumar, A., Banerjee, A.K. (1997): Exclusion of elderly people from clinical research: a descriptive study of published reports. BMJ 315, 1059.
- 16) Bundesministerium für Gesundheit (2007): Aktionsplan 2008/2009 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland. Online-Publikation; <http://www.akdae.de/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-AMTS-2008-2009.pdf>
- 17) Bushardt, R.L., Massey, E.B., Simpson, T.W., Ariail, J.C., Simpson, K.N. (2008): Polypharmacy: misleading, but manageable. Clin Interv Aging. 3, 383–389.
- 18) Canter, P.H., Ernst, E. (2002): Ginkgo biloba A smart drug? A systematic review of controlled trials of the cognitive effects of Ginkgo biloba extracts in healthy people. General Psychopharmacology. 36, 108–23.
- 19) Cascorbi, I. (2012): Drug interactions—principles, examples and clinical consequences. Dtsch. Arztebl. Int. 109, 546–556.
- 20) Castellsague, J., Riera-Guardia, N., Calingaert, B., Varas-Lorenzo, C., Fourrier-Reglat, A., Nicotra, F., Sturkenboom, M., Perez-Gutthann, S. (2012): Individual NSAIDs and upper

gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 35, 1127-46.

21) Chang, C.M., Liu, P.Y., Yang, Y.H., Yang, Y.C., Wu, C.F., Lu, F.H. (2005): Use of the Beers criteria to predict adverse drug reactions among first-visit elderly outpatients. *Pharmacotherapy.* 25, 831–838.

22) Chang, C.B., Chen, J.H., Wen, C.J., Kuo, H.K., Lu, I.S., Chiu, L.S., Wu, S.C., Chan, D.C. (2011): Potentially inappropriate medications in geriatric outpatients with polypharmacy: application of six sets of published explicit criteria. *Br J Clin Pharmacol.* 72, 482-489.

23) Das Wissenschaftliche Institut der AOK (WidO). Press release: Ältere Patienten erhalten häufig ungeeignete Arzneimittel. Berlin, 3 December 2010; Online-Publikation;
http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_pressemitteilungen/wido_arz_pm_priscus_1210.pdf

24) Davies, E.C., Green, C.F., Taylor, S., Williamson, P.R., Mottram, D.R., Pirmohamed, M. (2009): Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One.* 4, e4439.

25) Deutsche Gesellschaft für Geriatrie Pressemeldung (2012): Gemeinsamer Gerontologie- und Geriatriekongress 2012. Arzneimitteltherapie im Alter verbessern - Geriater nehmen die Bedarfsmedikation in den Fokus. Online-Publikation;
http://www.dggeriatrie.de/images/stories/pdf/120914_Arzneimittel_final.pdf

26) Deutsche Gesellschaft für Geriatrie Pressemeldung (2013): Gemeinsamer Gerontologie- und Geriatriekongress 2013. Zu viele und inadäquate Medikamente für ältere Patienten – und die fatalen Folgen. Online-Publikation;
http://www.dggeriatrie.de/images/stories/pdf/130913_PM_Multimedikation.pdf

27) DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation (2016): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016. Online Publikation;
<http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2016/atc-ddd-amtlich-2016.pdf>

28) Dimitrow, M.S., Airaksinen, M.S., Kivela, S.L., Lyles, A., Leikola, S.N. (2011): Comparison of prescribing criteria to evaluate the appropriateness of drug treatment in individuals aged 65 and older: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 59, 1521–1530.

- 29) Dogliotti, A., Paolasso, E., Giugliano, R.P. (2013): Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a meta-analysis of large, randomized, controlled trials vs warfarin. *Clin Cardiol.* 36, 61-7.
- 30) Dormann, H., Sonst, A., Müller, F., Vogler, R., Patapovas, A., Pfistermeister, B., Plank-Kiegele, B., Kirchner, M., Hartmann, N., Bürkle, T., Maas, R. (2013): Adverse drug events in older patients admitted as an emergency—the role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS). *Dtsch Arztebl Int.* 110, 213–219.
- 31) Eichelbaum, M., Burk, O. (2001): CYP3A genetics in drug metabolism. *Nat Med.* 7, 285-287.
- 32) Erbel, R., Möhlenkamp, S., Lehmann, N., Schmermund, A., Moebus, S., Stang, A., Dragano, N., Hoffmann, B., Grönemeyer, D., Seibel, R., Mann, K., Kröger, K., Bröcker-Preuss, M., Volbracht, L., Siegrist, J., Jöckel, K.H. (2008): Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Zeichen subklinischer Atherosklerose-Daten der bevölkerungsbezogenen Heinz Nixdorf Recall Studie. *Dtsch Arztebl.* 105, 1–8.
- 33) Fialová, D., Topinková, E., Gambassi, G., Finne-Soveri, H., Jónsson, P.V., Carpenter, I., Schroll, M., Onder, G., Sørbye, L.W., Wagner, C., Reissigová, J., Bernabei, R. (2005): AdHOC Project Research Group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA.* 293, 1348–1358.
- 34) Fick, D.M., Waller, J.L., Maclean, J.R. (2001): Potentially inappropriate medication use in a managed care population: association with higher costs and utilization. *J Manag Care Pharm.* 7, 407–413.
- 35) Fick, D.M., Cooper, J.W., Wade, W.E., Waller, J.L., Maclean, R., Beers, M.H. (2003): Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med.* 163, 2716–2724.
- 36) Fick, D.M., Mion, L.C., Beers, M.H., Waller, J.L. (2008): Health outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Res Nurs Health.* 31, 42–51.
- 37) Fick, D., Semla, T., Beizer, J., Brandt, N., Dombrowski, R., DuBeau, CE., Flanagan, N., Hanlon, J., Hollmann, P., Linnebur, S., Nau, D., Rehm, B., Sandhu, S., Steinman, M. (2012): American geriatrics society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 60, 616–631.
- 38) Field, T.S., Gurwitz, J.H., Harrold, L.R., Rothschild, J., DeBellis, K.R., Seger, A.C., Auger, J.C., Garber, L.A., Cadoret, C., Fish, L.S., Garber, L.D., Kelleher, M., Bates, D.W. (2004): Risk factors for

adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *J Am Geriatr Soc.* 52, 1349–1354.

39) Fiss, T., Thyrian, J.R., Fendrich, K., van den Berg, N., Hoffmann, W. (2013): Cognitive impairment in primary ambulatory health care: pharmacotherapy and the use of potentially inappropriate medicine. *Int J Geriatr Psychiatry* 28, 173–181.

40) Fried, L.P., Tangen, C.M., Walston, J., Newman, A.B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W.J., Burke, G., McBurnie, M.A. (2001): Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 56, 146-156.

41) Frohnhofen, H., Michalek, C., Wehling, M. (2011): Assessment of drug treatment in geriatrics with the new FORTA criteria. *Dtsch Med Wochenschr.* 136, 1417-21.

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

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

44) Gallagher, P.F., O'Connor, M.N., O'Mahony, D. (2011): Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clin Pharmacol Ther.* 89, 845–854.

45) García Rodríguez, LA., Cattaruzzi, C., Troncon, M.G., Agostinis, L. (1998): Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med.* 158, 33-9.

46) Garfinkel, D., Zur-Gil, S., Ben-Israel, J. (2007): The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *Isr Med Assoc J.* 9, 430–434.

47) Glaeske, G., Hoffmann, F. (2009): Der Wettbewerb der Leitlinien bei älteren Menschen – Multimorbidität und Polypharmazie als Problem. *Neuro Geriatrie.* 6, 115–119.

48) Glaeske, G., Schicktanz, C. (2014): BARMER GEK Arzneimittelreport 2014, Online-Publikation; http://www.zes.uni-bremen.de/uploads/News/2014/140526_AMReport_2014_Internet.pdf

- 49) Gould, R.L., Coulson, M.C., Patel, N., Highton-Williamson, E., Howard, R.J. (2014): Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*. 204, 98-107.
- 50) Goulding, M.R. (2004): Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients. *The Archives of Internal Medicine*. 164, 305-312.
- 51) Hamilton, H., Gallagher, P., Ryan, C., Byrne, S., O'Mahony, D. (2011): Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 171, 1013-1019.
- 52) Hanlon, J.T., Schmader, K.E., Samsa, G.P., Weinberger, M., Uttech, K.M., Lewis, I.K., Cohen, H.J., Feussner, J.R. (1992): A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 45, 1045-51.
- 53) Hanlon, J.T., Fillenbaum, G.G., Kuchibhatla, M., Artz, M.B., Boult, C., Gross, C.R., Garrard, J., Schmader, K.E. (2002): Impact of inappropriate drug use on mortality and functional status in representative community dwelling elders. *Med Care*. 40, 166-76.
- 54) Hernández-Díaz, S., Rodríguez L.A. (2000): Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med*. 160, 2093-9.
- 55) Hil (2012): Techniker Krankenkassen informiert über gefährliche Verordnungen. Online-Publikation; <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/49640/Techniker-Krankenkassen-informiert-ueber-gefaehrliche-Verordnungen>
- 56) Hill-Taylor, B., Sketris, I., Hayden, J., Byrne, S., O'Sullivan, D., Christie, R. (2013): Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther*. 38, 360-72.
- 57) Holt, S., Schmied, I. S., Thurmann, P.A. (2010): Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*. 107, 543-551.
- 58) Holt, S., Thiem, U., Diederichs, C., Berger, K., Schmiedl, S., Szymanski, J., Thürmann, P.A. (2010): Potentially inappropriate medication in two German elderly cohorts. Online Publikation; <http://www.egms.de/static/de/meetings/gaa2010/10gaa22.shtml>

- 59) Holt, S., Szymanski, J., Thiem, U., Klaassen-Mielke, R., Thürmann, P.A. (2011): Polypharmazie, Arzneimittelbezogene Probleme und potenziell inadäquate Medikation in der getABI-Kohorte älterer Patienten. Online-Publikation;
<http://www.egms.de/en/meetings/dkvf2011/11dkvf175.shtml>
- 60) Jano, E., Aparasu, R.R. (2007): Healthcare outcomes associated with Beers' Criteria: a systematic review. *Ann Pharmacother.* 41, 438–48.
- 61) Johnell, K., Fastbom, J., Rosen, M., Leimanis, A. (2007): Inappropriate drug use in the elderly: A nationwide register-based study. *The Annals of Pharmacotherapy.* 41, 1243-1248.
- 62) Jones, J., Hunter, D. (1995): Consensus methods for medical and health services research. *BMJ.* 311, 376–80.
- 63) Junius-Walker, U., Theile, G., Hummers-Pradier, E. (2007): Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Fam Pract.* 24, 14–19.
- 64) Kaufman, D.W., Kelly, J.P., Rosenberg, L., Anderson, T.E., Mitchell, A.A. (2002): Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA.* 287, 337–344.
- 65) Kongkaew, C., Noyce, P.R., Ashcroft, D.M. (2008): Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother.* 42(7), 1017–1025.
- 66) Kossow, S. (2012): PUMA-potentiell unangemessene Medikamente im Alter
Promotionsschrift, Freiburg, Seite 15, Online verfügbar unter: <http://www.freidok.uni-freiburg.de/volltexte/8458/pdf/PUMAOnlineversionUB.pdf>
- 67) Kuhn-Thiel, A.M., Weiß, C., Wehling, M. (2014): FORTA authors/expert panel members. Consensus Validation of the FORTA (Fit for The Aged) List: A Clinical Tool for Increasing the Appropriateness of Pharmacotherapy in the Elderly. *Drugs Aging.* 31, 131-40.
- 68) Kuijpers, M.A., van Marum, R.J., Egberts, A.C., Jansen, P.A. (2007): OLDY (Old people Drugs and dYsregulations) Study Group. Relationship between polypharmacy and underprescribing. *Br J Clin Pharmacol.* 65, 130-136.
- 69) KVWL Informationen zur Verordnung in der GKV (2015): Arzneimittelvereinbarung 2015: Zielvereinbarung Nr. 12 – Medikamente im Alter. Online-Publikation;

[https://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/invo/zb_12_medikamente_im_alter_pri
scus.pdf](https://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/invo/zb_12_medikamente_im_alter_pri
scus.pdf)

70) Lapane, K.L., Spooner, J.J., Mucha ,L., Straus ,W.L. (2001): Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug use on the rate of gastrointestinal hospitalizations among people living in long-term care. *J Am Geriatr Soc.* 49, 577-84.

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

72) Lau, D.T., Kasper, J.D., Potter, D.E., Lyles, A., Bennett, R.G. (2005): Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med.* 165, 68–74.

73) Lee, A., Rajaratnam, R. (2014): The current and future role of the novel oral anticoagulants--indications beyond atrial fibrillation. *Heart Lung Circ.* 23, 2-9.

74) Leendertse, A.J., Egberts, A.C., Stoker, L.J., van den Bemt, P.M. (2008): Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 168, 1890–1896.

75) Lemmer, B., Brune, K. (2010): *Pharmakotherapie - Klinische Pharmakologie.* 14. Auflage, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

76) Lewis, S.C., Langman, M.J., Laporte, J.R., Matthews, J.N., Rawlins, M.D., Wiholm, B.E. (2002): Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol.* 54, 320-6.

77) Lilly u. DAIICHI SANKYO (2013): Rote Hand Brief Efient (Prasugrel), Online-Publikation; <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/20131203.pdf>

78) Linder, R., Schneider, U., Köthemann, M., Verheyen, F. (2014): Ärztliches Verordnungsverhalten von potenziell inadäquaten Medikamenten für ältere Menschen. Eine Potenzialanalyse anhand der PRISCUS-Liste auf Basis von TK-Routinedaten. *Dtsch Med Wochenschr.* 139, 983-9.

79) Lucke S: Ergebnisse von Sekundärdatenanalysen zur PRISCUS-Liste in Deutschland – Vortrag bei ZI-Fachtagung Polypharmazie und PRISCUS-Liste. Berlin 18 November 2010; Online Publikation; http://www.zi-berlin.de/cms/fileadmin/images/content/PDFs_alle/Lucke.pdf.

- 80) Maher, R. L., Hanlon, J., Hajjar, E.R. (2013): Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 13, 57-65.
- 81) Mann, E., Böhmendorfer, B., Frühwald, T., Roller-Wirnsberger, R.E., Dovjak, P., Dückelmann-Hofer, C., Fischer, P., Rabady, S., Iglseder, B. (2011): Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list. *Wien Klin Wochenschr.* 124, 160–169.
- 82) Massó González, E.L., Patrignani, P., Tacconelli, S., García Rodríguez, L.A. (2010): Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum.* 62, 1592-601.
- 83) McGettigan, P., Henry, D. (2013): Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk. *PLoS Med.* 10, e1001388.
- 84) McLeod, P.J., Huang, A., Tamblyn, R.M., Gayton, D.C. (1997): Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J.* 156, 385–391.
- 85) Michalek, C., Wehling, M., Schlitzer, J., Frohnhofen, H. (2014): Effects of "Fit FOR The Aged" (FORTA) on pharmacotherapy and clinical endpoints--a pilot randomized controlled study. *Eur J Clin Pharmacol.* 70, 1261-7.
- 86) Moebus, S., Möhlenkamp, S., Stang, A., Dragano, N., Schmermund, A., Beck, E.M., Bröcker-Preuss, M., Hoffmann, B., Seibel, R., Grönemeyer, D., Mann, K., Siegrist, J., Erbel, R., Jöckel, K.H. (2007): Die Heinz Nixdorf Recall Studie – Risikofaktoren, koronarer Kalk und Lebensstil. *Prävention indb*, 521-538.
- 87) Möhlenkamp, S., Moebus, S., Schmermund, A., Lehmann, N., Hoffmann, B., Neumann, T., Stang, A., Dragano, N., Kerkhoff, G., Naber, C., Kälsch, H., Beck, E.M., Bröcker-Preuss, M., Kröger, K., Budde, T., Siegrist, J., Mann, K., Jöckel, K.H., Erbel, R. (2007): Analyse des natürlichen Verlaufs der Koronargefäßverkalkung und Identifizierung ihrer Determinanten Rationale des 2. Teils der Heinz Nixdorf Recall Studie. *Herz* 32 Nr. 2 Urban & Vogel.
- 88) Mühlberger, N., Behrend, C., Stark, R., Holle, R. (2003): Datenbankgestützte Online-Erfassung von Arzneimitteln im Rahmen gesundheitswissenschaftlicher Studien – Erfahrungen mit der IDOM-Software. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie.* 34, 601-611.
- 89) Neumann, L., Hoffmann, V., Klugmann, B., Golgert, S., Hasford, J., Renteln-Kruse, W. (2012): PIM während stationärer Krankenhausbehandlungen- Risiko der Bedarfsmedikation. Online-Publikation; http://www.dggeriatrie.de/images/stories/pdf/Arzneimittel-LUCAS_Poster.pdf

- 90) Nikolaus, T., Bach, M., Specht-Leible, N., Oster, P., Schlierf, G. (1995): The timed test of money counting: a short physical performance test for manual dexterity and cognitive capacity. *Age and Aging*. 24, 257–258.
- 91) Ofman, J.J., Maclean, C.H., Straus, W.L., Morton, S.C., Berger, M.L., Roth, E.A., Shekelle, P.G. (2003): Meta-analysis of dyspepsia and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 49, 508-18.
- 92) Ong, C.K.S., Lirk, P., Tan, C.H., Seymour, R.A. (2007): An Evidence-Based Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Med Res*. 5, 19–34.
- 93) Opondo, D., Eslami, S., Visscher, S., de Rooij, S.E., Verheij, R., Korevaar, J.C., Abu-Hanna, A. (2012): Inappropriateness of medication prescriptions to elderly patients in the primary care setting: a systematic review. *PLoS ONE* 7, e43617.
- 94) Peters, E., Pritzkeleit, R., Beske, F., Katalinic, A. (2010): Demografischer Wandel und Krankheitshäufigkeiten Eine Projektion bis 2050. *Bundesgesundheitsbl* 2010. 53, 417–426.
- 95) Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A.K., Walley, T.J., Farrar, K., Park, B.K., Breckenridge, A.M. (2004): Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 329, 15–19.
- 96) Price, S.D., Holman, C.D., Sanfilippo, F.M., Emery, J.D. (2014): Impact of specific Beers Criteria medications on associations between drug exposure and unplanned hospitalisation in elderly patients taking high-risk drugs: a case-time-control study in Western Australia. *Drugs Aging*. 31, 311-25.
- 97) Renom-Guiteras, A., Meyer, G., Thürmann, P.A. (2015): The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 71, 861-75.
- 98) Renteln-Kruse, W., Neumann, L., Klugmann, B., Liebetrau, A., Golgert, S., Dapp, U., Frilling, B. (2015): Kognitiv beeinträchtigte geriatrische Patienten: Patientenmerkmale und Behandlungsergebnisse auf einer spezialisierten Station. *Dtsch. Arztebl. Int*. 112, 103-12.
- 99) Riens, B., Mangiapane, S. (2012): Ärztliche Verordnungen von Wirkstoffen der PRISCUS-Liste – Relevanz und regionale Unterschiede. Online-Publikation;
http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/29/PRISCUS_Bericht.pdf

- 100) Rochon, P.A., Gurwitz J.H. (1997): Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. 315, 1096-1099.
- 101) Rognstad, S., Brekke, M., Fetveit, A., Spigset, O., Wyller, T.B., Straand, J. (2009): The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. *Scand J Prim Health Care*. 27, 153–159.
- 102) Rowe, J.W., Andres, R., Tobin, J.D., Norris, A.H., Shock, N.W. (1976): The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol*. 31, 155–163.
- 103) Ruß, A., Endres, S. (2011): *Arzneimittelpocket plus*. 8. Auflage. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag.
- 104) Sandoz Pharmaceuticals (2009): Fachinformation Ibuprofen Sandoz 400mg Filmtabletten. Online Publikation; http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/ibuprofen_sandoz_400_mg_filmtabletten.pdf
- 105) Sakuma, M., Morimoto, T., Matsui, K., Seki, S., Kuramoto, N., Toshiro, J., Murakami, J., Fukui, T., Saito, M., Hiraide, A., Bates, D.W. (2011): Epidemiology of potentially inappropriate medication use in elderly patients in Japanese acute care hospitals. *Pharmacoepidemiol Drug*. , 386–392.
- 106) Schmermund, A., Möhlenkamp, S., Stang, A., Grönemeyer, D., Seibel, R., Hirche, H., Mann, K., Siffert, W., Lauterbach, K., Siegrist, J., Jöckel, K.H., Erbel, R. (2002): Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: Rationale and design of the Heinz Nixdorf Recall study. *Am Heart J*. 144, 212– 218.
- 107) Schneeweiss, S., Hasford, J., Göttler, M., Hoffmann, A., Riethling, A.K., Avorn, J. (2002): Admissions by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population- based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 58, 285–291.
- 108) Schwabe, U., Paffrath, D. (Hrsg) (2008): *Arzneiverordnungsreport*. Berlin, Heidelberg, New York (usw.): Springer-Verlag.
- 109) Schubert, I. (2012): PMV Forschungsgruppe, Erläuterungen zum Rx-Trendbericht des ZI, Potentiell inadäquate Medikation – PRISCUS-Liste. Online Publikation; http://www.zi-berlin.de/cms/fileadmin/images/content/PDFs_alle/PMV_Erlaeuterungen_zu_den_PRISCUS-Kennziffern.pdf

- 110) Schubert, I., Hein, R., Abbas, S., Thürmann, P. (2012): The frequency of prescription of immediate-release nifedipine for elderly patients in Germany: utilization analysis of a substance on the PRISCUS list of potentially inappropriate medications. *Dtsch Arztebl Int.* 109, 215–219.
- 111) Schubert, I., Küpper-Nybelen, J., Ihle, P., Thürmann, P. (2013): Prescribing potentially inappropriate medication (PIM) in Germany's elderly as indicated by the PRISCUS list. An analysis based on regional claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 22, 719-27.
- 112) Siebert, S., Elkeles, B., Hempel, G., Kruse, J., Smollich, M. (2013): The PRISCUS list in clinical routine. Practicability and comparison to international PIM lists. *Z Gerontol Geriatr.* 46, 35-47.
- 113) Stefanacci, R.G., Cavallaro, E., Beers, M.H., Fick, D.M. (2009): Developing explicit positive Beers criteria for preferred central nervous system medications in older adults. *Consult Pharm.* 24, 601–10.
- 114) Steinhagen-Thiessen, E., Borchelt, M. (2001): Morbidity, medication, and functional limitations in very old age. In: *The Berlin Aging Study, aging from 70 to 100.* Cambridge: Cambridge University Press.
- 115) Steinman, M.A., Landefeld, C.S., Rosenthal, G.E., Berthenthal, D., Sen, S., Kaboli, P.J. (2006): Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc.* 54, 1516–1523.
- 116) Techniker Krankenkasse Verordnungsreport (2012): Musterreport-Priscus. Online-Publikation;
<http://www.tk.de/centaurus/servlet/contentblob/577162/Datei/114546/Musterreport-Priscus.pdf>
- 117) Thesing-Bleck, E., Hinneburg, I. (2011): Selbstmedikation bei Senioren. *Deutsche Apotheker Zeitung.* 151, 3862-4.
- 118) Thiem, U., Hinrichs, T., Müller, C.A., Holt-Noreik, S., Nagl, A., Bucchi, C., Trampisch, U., Moschny, A., Platen, P., Penner, E., Junius-Walker, U., Hummers-Pradier, E., Theile, G., Schmiedl, S., Thürmann, P.A., Scholz, S., Greiner, W., Klaassen-Mielke, R., Pientka, L., Trampisch, H.J. (2011): Prerequisites for a new health care model for elderly people with multiple morbidities: results and conclusions from 3 years of research in the PRISCUS consortium. *Z Gerontol Geriatr* 44, 101–112.
- 119) Thiem, U. (2012): Potenziell inadäquate Medikation. *Internist.* 53, 1125–30.

- 120) Thorell, K., Ranstad, K., Midlöv, P., Borgquist, L., Halling, A. (2014): Is use of fall risk-increasing drugs in an elderly population associated with an increased risk of hip fracture, after adjustment for multimorbidity level: a cohort study. *BMC Geriatr.* 14, 131.
- 121) Tsai, H.H., Lin, H.W., Simon Pickard, A., Tsai, H.Y., Mahady, G.B. (2012): Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. *Int J Clin Pract.* 66, 1056-78.
- 122) Turnheim, K. (2003): When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol.* 38, 843–853.
- 123) Van den Akker, M., Buntinx, F., Metsemakers, J.F., Roos, S., Knottnerus, J.A. (1998): Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol.* 51, 367–375.
- 124) Wehling, M. (2008): Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged FORTA. *Dtsch Med Wochenschr.* 133, 2289-2291.
- 125) Wehling, M. (2009): Multimorbidity and polypharmacy: how to reduce the harmful drug load and yet add needed drugs in the elderly? Proposal of a new drug classification: fit for the aged. *J Am Geriatr Soc.* 57, 560-561.
- 126) Wehling, M., Burkhardt, H. (2013): *Arzneitherapie für Ältere*. 3. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- 127) Weiss, B. (2011): Evidenzbasierte Informationen mit Bezug zum höheren Lebensalter in deutschen Leitlinienportalen. Eine vergleichende Darstellung am Beispiel der Herzinsuffizienz. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie.* 2, 85-90
- 128) WIdO Pressemitteilung (2010): Ältere Patienten erhalten häufig ungeeignete Arzneimittel. Online Publikation; http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_pressemitteilungen/wido_arz_pm_priscus_1210.pdf
- 129) WIdO Pressemitteilung (2012): Ältere Frauen erhalten besonders häufig ungeeignete Arzneimittel. OnlinePublikation; http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_pressemitteilungen/wido_arz_pm_Priscus_0312.pdf

130) Yurcheshen, M., Seehuus, M., Pigeon, W. (2015): Updates on Nutraceutical Sleep Therapeutics and Investigational Research. Evid Based Complement Alternat Med. Epub doi: 10.1155/2015/105256.

131) Zimmermann, T., Kaduszkiewicz, H., van den Bussche, H., Schön, G., Brettschneider, C., König, H.H., Wiese, B., Bickel, H., Mösch, E., Lupp, M., Riedel-Heller, S., Werle, J., Weyerer, S., Fuchs, A., Pentzek, M., Hänisch, B., Maier, W., Scherer, M., Jessen, F. ; AgeCoDe-Study Group (2013): Potentially inappropriate medication in elderly primary care patients : A retrospective, longitudinal analysis. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 56, 941-949.

132) Zok, K. (2012): Einstellung älterer Menschen zur Arzneimitteltherapie. Ergebnisse einer Umfrage unter 1.000 GKV-Versicherten ab 65 Jahren. WidOmonitor 9, 1–8.

Anhang

Abkürzungsverzeichnis

AOK	Allgemeine Ortskrankenkassen
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC	Anatomisch Therapeutisch Chemisch
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BL	Baseline, Ersterhebung
bzw.	beziehungsweise
COX	Cyclooxygenase
DDD	Defined Daily Doses
DGG	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie
dickfl.	dickflüssig
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
FORTA	Fit FOR The Aged (Bewertungssystem für die Sicherheit von Arzneimitteln A-D)
fragl.	fraglich
FU	Follow-up, Zweiterhebung
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDL	High Density Lipoprotein
HNR	Heinz Nixdorf Recall
Hyperchol.	Hypercholesterinämie
IDOM	Instrument zur datenbankgestützten Online-Erfassung von Medikamentendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IMIBE	Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
INR	International Normalized Ratio
JNC VII	Seventh Joint National Committee (erstellte eine Blutdruckklassifikation)
Kap.	Kapitel
LDL	Low Density Lipoprotein
MAI	Medication Appropriateness Index
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NOAK	Neue Orale Antikoagulanzen
NSAR	Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika (englisch NSAID)

OAK	Orale Antikoagulanzen
OR	Odds ratio
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PIM	Potenziell Inadäquate Medikation/Potenziell Inadäquates Medikament
PRISCUS	lateinisch: priscus, zu Deutsch: altehrwürdig, PIM-Liste für Deutschland
Recall	<u>R</u> isk Factors, <u>E</u> valuation of Coronary <u>C</u> alcium and <u>L</u> ifestyle
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
RR	Relatives Risiko
SAS	Statistical Analysis System (SAS Institute, Cary, NC, USA)
SPSS	Statistik- und Analyse-Software der Firma IBM (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)
START	Screenig Tool to Alert doctors to Right Treatment
STOPP	Screening Tool of Older Persons's potentially inappropriate Prescriptions
TKK	Techniker Krankenkasse
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
u.a.	unter anderem
UKE	Universitätsklinikum Essen
Urol.	Urologische
VTE	venöse Thromboembolien
vs.	versus=im Gegensatz zu
WIdO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen
z.B.	zum Beispiel
Zi	Zentralinstitut für kassenärztliche Versorgung

Anhang Ergebnisse

Tabelle 11: Prävalenz der PRISCUS-/fraglichen PRISCUS-Medikamente in der primären Analysepopulation, stratifiziert nach Geschlecht und Altersgruppen (bei Ersterhebung)

		PRISCUS Einnahme T0		PRISCUS Einnahme T1		fragliche PRISCUS Einnahme T0		fragliche PRISCUS Einnahme T1	
		n	% (95%-KI)	n	% (95%-KI)	n	% (95%-KI)	n	% (95%-KI)
Gesamt n=3895	Gesamt n=3895	410	10,5 (9,6-11,5)	449	11,5 (10,5-12,5)	622	16,0 (14,8-17,1)	831	21,3 (20,0-22,6)
	≤59 _{BL} n=1909	119	6,2 (5,1-7,3)	137	7,2 (6,0-8,3)	232	12,2 (10,7-13,6)	313	16,4 (14,7-18,1)
	60-64 _{BL} n=920	110	12,0 (9,9-14,1)	122	13,3 (11,1-15,5)	144	15,7 (13,3-18,0)	189	20,5 (17,9-23,2)
	≥65 _{BL} n=1066	181	17,0 (14,7-19,2)	190	17,8 (15,5-20,1)	246	23,1 (20,5-25,6)	329	30,9 (28,1-33,6)
Männer n=1915	Gesamt n=1915	181	9,5 (8,1-10,8)	195	10,2 (8,8-11,5)	291	15,2 (13,6-16,8)	376	19,6 (17,9-21,4)
	≤59 _{BL} n=928	38	4,1 (2,8-5,4)	53	5,7 (4,2-7,2)	97	10,5 (8,5-12,4)	141	15,2 (12,9-17,5)
	60-64 _{BL} n=469	57	12,2 (9,2-15,1)	58	12,4 (9,4-15,3)	78	16,6 (13,3-20,0)	93	19,8 (16,2-23,4)
	≥65 _{BL} n=518	86	16,6 (13,4-19,8)	84	16,2 (13,0-19,4)	116	22,4 (18,8-26,0)	142	27,4 (23,6-31,3)
Frauen n=1980	Gesamt n=1980	229	11,6 (10,2-13,0)	254	12,8 (11,4-14,3)	331	16,7 (15,1-18,4)	455	23,0 (21,1-24,8)
	≤59 _{BL} n=981	81	8,3 (6,5-10,0)	84	8,6 (6,8-10,3)	135	13,8 (11,6-15,9)	172	17,5 (15,2-19,9)
	60-64 _{BL} n=451	53	11,8 (8,8-14,7)	64	14,2 (11,0-17,4)	66	14,6 (11,4-17,9)	96	21,3 (17,5-25,1)
	≥65 _{BL} n=548	95	17,3 (14,2-20,5)	106	19,3 (16,0-22,7)	130	23,7 (20,2-27,3)	187	34,1 (30,2-38,1)

BL=Baseline, T0=Baseline, T1=Follow-up

Tabelle 12: Änderung der Medikamenteneinnahme zwischen T0 und T1, Probanden ohne-, mit-, mit fraglicher PRISCUS-, mit PRISCUS-, sowie mit „nur anderer“-Einnahme (weder PRISCUS- noch fragliche PRISCUS) nach Altersgruppen (bei Ersterhebung), n=3895

		T0 (n)	T1 (n)	Delta T1-T0 (n)	Delta (%)
Gesamt n=3895	ohne Einnahme	959	524	-435	-45,4
	Einnahme	2936	3371	435	14,8
	PRISCUS	410	449	39	9,5
	fragliche PRISCUS	622	831	209	33,6
	nur andere	1904	2091	187	9,8
≤59 _{BL} n=1909	ohne Einnahme	644	365	-279	-43,3
	Einnahme	1265	1544	279	22,1
	PRISCUS	119	137	18	15,1
	fragliche PRISCUS	232	313	81	34,9
	nur andere	914	1094	180	19,7
60-64 _{BL} n=920	ohne Einnahme	191	99	-92	-48,2
	Einnahme	729	821	92	12,6
	PRISCUS	110	122	12	10,9
	fragliche PRISCUS	144	198	54	37,5
	nur andere	475	501	26	5,5
≥65 _{BL} n=1066	ohne Einnahme	124	60	-64	-51,6
	Einnahme	942	1006	64	6,8
	PRISCUS	181	190	9	5,0
	fragliche PRISCUS	246	329	83	33,7
	nur andere	515	487	-28	-5,4

BL=Baseline, T0=Baseline, T1=Follow-up

Tabelle 13: Prävalenz PRISCUS-/fragliche PRISCUS-Medikamente in den Teilstichproben „mit Medikation“, stratifiziert nach Geschlecht und Altersgruppen (bei Ersterhebung), Baseline n=2936 und Follow-up n=3371

		PRISCUS Einnahme		fragliche PRISCUS Einnahme	
		n	% (95%-KI)	n	% (95%-KI)
Baseline Gesamt n=2936	Gesamt n=2936	410	14,0 (12,7-15,2)	622	21,2 (19,7-22,7)
	<60 n=1265	119	9,4 (7,8-11,0)	232	18,3 (16,2-20,5)
	60-64 n=729	110	15,1 (12,5-17,7)	144	19,8 (16,9-22,6)
	>64 n=942	181	19,2 (16,7-21,7)	246	26,1 (23,3-28,9)
Männer n=1300	Gesamt n=1300	181	13,9 (12,0-15,8)	291	22,4 (20,1-24,7)
	<60 n=510	38	7,5 (5,2-9,7)	97	19,0 (15,6-22,4)
	60-64 n=342	57	16,7 (12,7-20,6)	78	22,8 (18,4-27,3)
	>64 n=448	86	19,2 (15,5-22,8)	116	25,9 (21,8-29,9)
Frauen n=1636	Gesamt n=1636	229	14,0 (12,3-15,7)	331	20,2 (18,3-22,2)
	<60 n=755	81	10,7 (8,5-12,9)	135	17,9 (15,1-20,6)
	60-64 n=387	53	13,7 (10,3-17,1)	66	17,1 (13,3-20,8)
	>64 n=494	95	19,2 (15,8-22,7)	130	26,3 (22,4-30,2)
Follow-up Gesamt n=3371	Gesamt n=3371	449	13,3 (12,2-14,5)	831	24,7 (23,2-26,1)
	<60 n=1544	137	8,9 (7,5-10,3)	313	20,3 (18,3-22,3)
	60-64 n=821	122	14,9 (12,4-17,3)	189	23,0 (20,1-25,9)
	>64 n=1006	190	18,9 (16,5-21,3)	329	32,7 (29,8-35,6)
Männer n=1595	Gesamt n=1595	195	12,2 (10,6-13,8)	376	23,6 (21,5-25,7)
	<60 n=701	53	7,6 (5,6-9,5)	141	20,1 (17,1-23,1)
	60-64 n=411	58	14,1 (10,7-17,5)	93	22,6 (18,6-26,7)
	>64 n=483	84	17,4 (14,0-20,8)	142	29,4 (25,3-33,5)
Frauen n=1776	Gesamt n=1776	254	14,3 (12,7-15,9)	455	25,6 (23,6-27,6)
	<60 n=843	84	10,0 (7,9-12,0)	172	20,4 (17,7-23,1)
	60-64 n=410	64	15,6 (12,1-19,1)	96	23,4 (19,3-27,5)
	>64 n=523	106	20,3 (16,8-23,7)	187	35,8 (31,6-39,9)

BL=Baseline, T0=Baseline, T1=Follow-up

Tabelle 14: Einnahmen PRISCUS/fragliche PRISCUS zu Baseline (T0), Follow-up (T1) sowie Änderung von T0 zu T1 (Δ), primäre Analysepopulation, alle Altersgruppen, n=3895

PRISCUS (n)				Fragliche PRISCUS (n)			
	T0	T1	Δ T1-T0		T0	T1	Δ T1-T0
Nifedipin	85	58	-27	Diclofenac	171	247	76
Sotalol	47	21	-26	Nifedipin	85	58	-27
Amitriptylin	29	36	7	Acetylsalicylsäure N	79	150	71
Bromazepam	20	25	5	Ginko Biloba	72	127	55
Doxazosin	20	21	1	Theophyllin	49	41	-8
Acetyldigoxin	18	20	2	Glibenclamid	48	53	5
Tetrazepam	18	16	-2	Moxonidin	35	49	14
Trimipramin	18	25	7	Opipramol	24	37	13
Oxazepam	16	17	1	Diltiazem	19	15	-4
Doxepin	15	25	10	Zolpidem	13	16	3
Zolpidem	13	16	3	Zopiclon	11	21	10
Zopiclon	11	21	10	Amiodaron	9	16	7
Naftidrofuryl	10	4	-6	Terazosin	9	18	9
Pentoxifyllin	10	13	3	Bisacodyl	7	17	10
Piroxicam	10	5	-5	Lormetazepam	7	4	-3
ErgotaminDerivat	8	4	-4	Celecoxib	6	4	-2
Flurazepam	8	5	-3	Ciprofloxacin	6	6	0
Clomipramin	7	3	-4	Propafenon	5	9	4
Lormetazepam	7	4	-3	Flupirtin	4	7	3
Metildigoxin	7	5	-2	Naproxen	4	9	5
Acemetacin	6	17	11	Phenytoin	4	4	0
Flecainid	6	10	4	Promethazin	4	4	0
Clonidin	5	8	3	Cotrimoxazol	3	5	2
Diazepam	5	5	0	Lorazepam	3	4	1
Indometacin	5	6	1	Natriumpicosulfat	3	10	7
Doxylamin	4	10	6	Pergolid	3	0	-3
Ticlopidin	4	4	0	Tolterodin	3	7	4
Baclofen	3	2	-1	Brotizolam	2	3	1
Dihydroergotoxin	3	1	-2	Buprenorphin	2	2	0
Dimenhydrinat	3	1	-2	Butylscopolamin	2	7	5
Fluoxetin	3	8	5	Norfloxacin	2	0	-2
Lorazepam	3	4	1	Urapidil	2	1	-1
Meloxicam	3	8	5	Cabergolin	1	6	5
Oxybutynin	3	12	9	Nortriptylin	1	0	-1
Piracetam	3	6	3	Ofloxacin	1	0	-1
Tolterodin	3	7	4	Olanzapin	1	1	0
Brotizolam	2	3	1	Zaleplon	1	0	-1
Chinidin	2	0	-2	Darifenacin	0	4	4
Dimetinden	2	2	0	Levofloxacin	0	4	4
Methyldopa	2	4	2	Quetiapin	0	3	3
Prazosin	2	3	1	Moxifloxacin	0	2	2

PRISCUS (n)				Fragliche PRISCUS (n)			
	T0	T1	$\Delta T1-T0$		T0	T1	$\Delta T1-T0$
Reserpin	2	2	0	Clonazepam	0	1	1
Thioridazin	2	3	1	Moclobemid	0	1	1
Clemastin	1	1	0	Haloperidol	0	0	
Digoxin	1	0	-1	Fluvoxamin	0	0	
Diphenhydramin	1	7	6				
Flunitrazepam	1	3	2				
Hydroxyzin	1	4	3				
Ketoprofen	1	0	-1				
Maprotilin	1	3	2				
Nicergolin	1	3	2				
Olanzapin	1	1	0				
Temazepam	1	3	2				
Zaleplon	1	0	-1				
Etoricoxib	0	11	11				
Solifenacin	0	10	10				
Nitrofurantoin	0	3	3				
Clobazam	0	2	2				
Imipramin	0	2	2				
Levomepromazin	0	1	1				
Nitrazepam	0	1	1				
Phenobarbital	0	1	1				
Prasugrel	0	1	1				
Terazosin	0	1	1				
Triazolam	0	1	1				
Tripolidin	0	1	1				
Alprazolam	0	0					
Chloralhydrat	0	0					
Chlordiazepoxid	0	0					
Chlorphenamin	0	0					
Clozapin	0	0					
dickfl. Paraffin	0	0					
Dihydroergocryptin	0	0					
Dikaliumclorazepat	0	0					
Fluphenazin	0	0					
Haloperidol	0	0					
Medazepam	0	0					
Perphenazin	0	0					
Pethidin	0	0					
Phenylbutazon	0	0					
Prazepam	0	0					
Tranlycypromin	0	0					

Tabelle 15: Einnahmen PRISCUS/fragliche PRISCUS Baseline (T0), Follow-up (T1) und Änderung von T0 zu T1 (Delta T1-T0), primäre Analysepopulation, Altersgruppe $\geq 65_{BL}$ n=1066

PRISCUS (n) $\geq 65_{BL}$				Fragliche PRISCUS (n) $\geq 65_{BL}$			
	T0	T1	$\Delta T1-T0$		T0	T1	$\Delta T1-T0$
Nifedipin	43	29	-14	Diclofenac	60	97	37
Sotalol	30	14	-16	Nifedipin	43	29	-14
Doxazosin	12	11	-1	Ginkgo Biloba	39	76	37
Acetyldigoxin	10	10	0	Glibenclamid	24	25	1
Bromazepam	8	12	4	Moxonidin	19	25	6
Naftidrofuryl	8	3	-5	Theophyllin	16	17	1
Oxazepam	8	10	2	Acetylsalicylsäure N	15	32	17
Amitriptylin	7	13	6	Diltiazem	9	6	-3
Zolpidem	7	6	-1	Zolpidem	7	6	-1
Metildigoxin	6	4	-2	Terazosin	6	7	1
Piroxicam	5	2	-3	Celecoxib	5	1	-4
Trimipramin	5	5	0	Opipramol	5	14	9
Clomipramin	4	1	-3	Amiodaron	4	9	5
Doxepin	4	11	7	Propafenon	4	4	0
Pentoxifyllin	4	4	0	Zopiclon	4	9	5
Tetrazepam	4	7	3	Ciprofloxacin	2	2	0
Zopiclon	4	9	5	Norfloxacin	2	0	-2
Flurazepam	3	2	-1	Pergolid	2	0	-2
Piracetam	3	2	-1	Tolterodin	2	4	2
Acemetacin	2	4	2	Urapidil	2	1	-1
ErgotaminDerivat	2	1	-1	Brotizolam	1	3	2
Ticlopidin	2	3	1	Flupirtin	1	1	0
Tolterodin	2	4	2	Lorazepam	1	2	1
Brotizolam	1	3	2	Lormetazepam	1	2	1
Chinidin	1	0	-1	Naproxen	1	2	1
Clonidin	1	3	2	Phenytoin	1	1	0
Diazepam	1	0	-1	Bisacodyl	0	7	7
Digoxin	1	0	-1	Darifenacin	0	3	3
Dimenhydrinat	1	0	-1	Cabergolin	0	2	2
Doxylamin	1	5	4	Natriumpicosulfat	0	2	2
Flecainid	1	2	1	Butylscopolamin	0	1	1
Indometacin	1	1	0	Clonazepam	0	1	1
Ketoprofen	1	0	-1	Levofloxacin	0	1	1
Lorazepam	1	2	1	Moclobemid	0	1	1
Lormetazepam	1	2	1	Promethazin	0	1	1
Meloxicam	1	2	1	Quetiapin	0	1	1
Nicergolin	1	2	1	Buprenorphin	0	0	
Oxybutynin	1	5	4	Cotrimoxazol	0	0	
Prazosin	1	0	-1	Fluvoxamin	0	0	
Reserpin	1	2	1	Haloperidol	0	0	
Temazepam	1	1	0	Moxifloxacin	0	0	

PRISCUS (n)≥65 _{BL}				Fragliche PRISCUS (n)≥65 _{BL}			
	T0	T1	ΔT1-T0		T0	T1	ΔT1-T0
Thioridazin	1	1	0	Nortriptylin	0	0	
Solifenacin	0	6	6	Ofloxacin	0	0	
Diphenhydramin	0	3	3	Olanzapin	0	0	
Etoricoxib	0	2	2	Zaleplon	0	0	
Hydroxyzin	0	2	2				
Maprotilin	0	2	2				
Methyldopa	0	2	2				
Clemastin	0	1	1				
Imipramin	0	1	1				
Nitrofurantoin	0	1	1				
Terazosin	0	1	1				
Tripolidin	0	1	1				
Alprazolam	0	0					
Baclofen	0	0					
Chloralhydrat	0	0					
Chlordiazepoxid	0	0					
Chlorphenamin	0	0					
Clobazam	0	0					
Clozapin	0	0					
dickfl. Paraffin	0	0					
Dihydroergocryptin	0	0					
Dihydroergotoxin	0	0					
Dikaliumclorazepat	0	0					
Dimetinden	0	0					
Flunitrazepam	0	0					
Fluoxetin	0	0					
Fluphenazin	0	0					
Haloperidol	0	0					
Levomepromazin	0	0					
Medazepam	0	0					
Nitrazepam	0	0					
Olanzapin	0	0					
Perphenazin	0	0					
Pethidin	0	0					
Phenobarbital	0	0					
Phenylbutazon	0	0					
Prasugrel	0	0					
Prazepam	0	0					
Tranlycypromin	0	0					
Triazolam	0	0					
Zaleplon	0	0					

Tabelle 16: Sensitivitätsanalyse Baseline mit zu T1 nicht erschienenen Probanden, n=4504,
 Charakteristika der Studienpopulation - Gesamt und stratifiziert nach Geschlecht

	Gesamt (n=4504)	Männer (n=2227)	Frauen (n=2277)
Alter [Jahre], \bar{x} (SD)	59,7 (7,8)	59,7 (7,8)	59,7 (7,8)
Medikamenteneinnahme, % (n)	76,2 (3430)	69,0 (1536)	83,2 (1894)
keine Medikamente, % (n)	23,8 (1074)	31,0 (691)	16,8 (383)
Polypharmazie, % (n)	18,2 (819)	16,5 (368)	19,8 (451)
PRISCUS, % (n)	11,7 (526)	10,6 (237)	12,7 (289)
fragliche PRISCUS, % (n)	17,3 (781)	16,5 (367)	18,2 (414)
Diabetes, % (n)	8,5 (382)	10,2 (227)	6,8 (155)
Raucher, % (n)	23,3 (1048)	25,3 (563)	21,3 (485)
Exraucher, % (n)	34,7 (1565)	46,7 (1040)	23,1 (525)
Nichtraucher, % (n)	41,8 (1882)	27,8 (618)	55,5 (1264)
LDL, \bar{x} (SD)	145,6 (36,0)	144,9 (35,6)	146,3 (36,9)
HDL, \bar{x} (SD)	57,9 (17,0)	50,8 (14,1)	64,7 (16,8)
Blutdruck, % (n)			
systolisch, \bar{x} (SD)	132,7 (20,6)	137,5 (19,3)	128,0 (20,9)
diastolisch, \bar{x} (SD)	81,2 (10,8)	83,6 (10,5)	78,7 (10,5)
Bluthochdruck			
normal, % (n)	25,1 (1127)	14,5 (322)	35,4 (805)
Prähypertonie, % (n)	36,9 (1656)	39,4 (873)	34,4 (783)
Hypertonie Grad I, % (n)	27,0 (1211)	31,9 (707)	22,2 (504)
Hypertonie Grad II, % (n)	11,1 (499)	14,2 (316)	8,0 (183)

\bar{x} =arithmetisches Mittel, SD=Standardabweichung, LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein; Kategorien Bluthochdruck nach JNC VII (systolisch/diastolisch): Normal <119/<79, Prähypertonie 120-139/80-89, Hypertonie Grad I 140-159/90-99, Hypertonie Grad II \geq 160/ \geq 100 (Erbel et. al 2008), missings: LDL n=36, HDL n=23, Blutdruck n=11

Tabelle 17: Sensitivitätsanalyse Baseline mit zu T1 nicht erschienenen Probanden, Prävalenz PRISCUS/fragliche PRISCUS in der Gesamtstichprobe (n=4504) und in der Stichprobe „mit Medikation“ (n=3430)

Baseline mit zu T1 nicht Erschienenen		PRISCUS Einnahme		fragliche PRISCUS Einnahme	
		n	% (95%-KI)	n	% (95%-KI)
Gesamt n=4504	Gesamt n=4504	526	11,7 (10,7-12,6)	781	17,3 (16,2-18,4)
	<60 n=2122	148	7,0 (5,9-8,1)	271	12,8 (11,4-14,2)
	60-64 n=1036	127	12,3 (10,3-14,3)	172	16,6 (14,3-18,9)
	>64 n=1346	251	18,6 (16,6-20,7)	338	25,1 (22,8-27,4)
Männer n=2227	Gesamt n=2227	237	10,6 (9,4-11,9)	367	16,5 (14,9-18,0)
	<60 n=1040	52	5,0 (3,7-6,3)	113	10,9 (9,0-12,8)
	60-64 n=520	65	12,5 (9,7-15,3)	89	17,1 (13,9-20,4)
	>64 n=667	120	18,0 (15,1-20,9)	165	24,7 (21,5-28,0)
Frauen n=2277	Gesamt n=2277	289	12,7 (11,3-14,1)	414	18,2 (16,6-19,8)
	<60 n=1082	96	8,9 (7,2-10,6)	158	14,6 (12,5-16,7)
	60-64 n=516	62	12,0 (9,2-14,8)	83	16,1 (12,9-19,3)
	>64 n=679	131	19,3 (16,3-22,3)	173	25,5 (22,2-28,8)
"mit Medikation" n=3430	Gesamt n=3430	526	15,3 (14,1-16,5)	781	22,8 (21,4-24,2)
	<60 n=1428	148	10,5 (8,9-12,1)	271	19,0 (17,0-21,1)
	60-64 n=806	127	15,5 (13,0-18,0)	172	21,2 (18,4-24,0)
	>64 n=1196	251	21,0 (18,7-23,3)	338	28,3 (25,7-30,8)
Männer n=1536	Gesamt n=1536	237	15,4 (13,6-17,2)	367	23,9 (21,8-26,0)
	<60 n=583	52	9,3 (6,9-11,6)	113	19,6 (16,3-22,8)
	60-64 n=372	65	16,9 (13,1-20,7)	89	23,7 (19,3-28,0)
	>64 n=581	120	20,7 (17,4-23,9)	165	28,4 (24,7-32,1)
Frauen n=1894	Gesamt n=1894	289	15,3 (13,6-16,9)	414	21,9 (20,0-23,7)
	<60 n=845	96	11,4 (9,2-13,5)	158	18,7 (16,1-21,3)
	60-64 n=434	62	14,3 (11,0-17,6)	83	19,1 (15,4-22,8)
	>64 n=615	131	21,3 (18,1-24,5)	173	28,1 (24,6-31,7)

BL=Baseline

Danksagung

Mein Dank gilt:

Irina Exler, Walter Exler und Hannah Werner für die Motivation.

PD Dr. Hagen S. Bachmann für die Betreuung, Geduld und Kritik.

Prof. Dr. Susanne Moebus für die Einarbeitung in die Recall-Daten, neue Ideen und andere Perspektiven.

Ulla Roggenbuck für die Hilfe mit dem Datensatz , die Prüfung der Arbeitsschritte und die schnellen Antworten.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.