

**DIPLOMARBEIT**

# Polypragmasie in der Geriatric

---

Eingereicht von  
**Claudia Neuper**  
0212622

Zur Erlangung des akademischen Grades  
**Doktorin der gesamten Heilkunde**  
(Dr. med. univ.)

an der  
**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der  
**Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz**  
Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz

unter der Anleitung von  
**Univ.-Prof. Regina Roller-Wirnsberger**

**05.11.2008**

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 05.11.2008

### Gleichheitsgrundsatz

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit darauf verzichtet, geschlechtsspezifische Formulierungen zu verwenden. Jedoch möchte die Verfasserin ausdrücklich festhalten, dass die bei Personen verwendete maskuline Form für beide Geschlechter zu verstehen ist.

## Danksagungen

Herzlicher Dank an all jene, welche mich während der letzten Jahre, während meines Studiums und der Arbeit an meiner Diplomarbeit unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt Frau Univ.- Prof. Dr. Regina Roller-Wirnsberger für Ihre Unterstützung und Betreuung in den letzten Monaten.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Ass. Dr. Ronald Otto für die tatkräftige Hilfe, vor allem zu Beginn der Arbeit, bedanken.

Ein großes Dankeschön auch an meine Familie und Freunde, welche mir das Studium ermöglicht haben und in den letzten Jahren sowohl finanziell als auch emotional beigestanden haben.

## Zusammenfassung

Ziel dieser Diplomarbeit ist die Evaluierung der Polypragmasie bei geriatrischen Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Akutspital und der Verlauf des Medikationsverhaltens während des stationären Aufenthalts.

**Einleitung:** Polypragmasie ist definiert durch die gleichzeitige Verabreichung von mindestens 5 Medikamenten. Ältere, multimorbide Patienten sind auf Grund mehrerer Diagnosen ideale Kandidaten für eine Mehrfachverschreibung. Durch die im Alter veränderte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sind die klinischen Folgen einer Polypragmasie oft schwerwiegend und als solche nicht immer leicht zu identifizieren.

**Methoden:** Retrospektiv wurde das Medikationsverhalten an geriatrischen Patienten eines Schwerpunktspitals evaluiert. Erhoben wurden die demographischen Basisdaten, die Diagnosen, die laufende Medikation bei Aufnahme in das Krankenhaus, die enthaltenen Wirkstoffe sowie die Medikation bei Entlassung von insgesamt 400 Patienten im Alter von > 65 Jahren.

**Ergebnisse:** 33% der Patienten waren bei Aufnahme mit 7 (5-10) verabreichten Medikamenten im Median adäquat therapiert. 45% zeigten korrespondierend zur Diagnose bei Entlassung eine adäquate Therapie. Die Anzahl der verabreichten Medikamente stieg im Median auf 8 (5-10). Mehr verschrieben wurden: Spironolakton ( $p < 0,01$ ), Beta-Blocker ( $p < 0,01$ ), Acetylsalicylsäure (Thrombo-ASS<sup>®</sup>) ( $p < 0,01$ ), Clopidogrel (Plavix<sup>®</sup>) ( $p < 0,01$ ), Niedermolekulares Heparin ( $p < 0,01$ ), Protonen Pumpen Inhibitoren ( $p < 0,0001$ ), Metamizol ( $p < 0,01$ ), Anticholinergika ( $p < 0,01$ ), Antibiotika ( $p < 0,01$ ). Reduziert wurden: Paracetamol ( $p < 0,01$ ), Nichtsteroidale Antirheumatika ( $p < 0,01$ ), Trizyklische Antidepressiva ( $p < 0,01$ ) sowie Benzodiazepine ( $p < 0,05$ ).

**Diskussion:** Die vorliegenden Daten belegen den hohen Anteil von geriatrischen Patienten mit Polypragmasie im klinischen Alltag. Die Änderungen der Verschreibungsmodalitäten im Akutspital entsprechen nur teilweise den Vorgaben von anerkannten Therapiekriterien. Das hier vorliegende Medikationsverhalten unterstreicht die dringende Notwendigkeit zur generellen Evaluierung und Umorientierung hinsichtlich polypragmatischer Medikation beim geriatrischen Patienten. Neben besseren Monitoringsystemen wird die Notwendigkeit eines leicht zu bedienenden Dokumentationssystems diskutiert.

## Abstract

It was the aim of this study to evaluate the prevalence of polypharmacy in elderly patients at the time of admission to the emergency department of an acute care hospital and to evaluate further drug treatment during hospitalization.

**Introduction:** Polypharmacy is defined as the concomitant use of at least 5 different drugs. Multimorbidity in old age commonly causes polypharmacy. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics may lead to adverse clinical reactions and are sometimes difficult to identify.

**Methods:** Data from 400 patients older than 65 years showing up at the emergency department of the Department of Internal Medicine at the Medical University of Graz were analyzed retrospectively. Patient's basic data, medication records and drug regimens as well as morbidities were documented at entrance into our department as well as at the time of discharge and compared in a retrospective manner.

**Results:** 33% of the patients were treated according to disease related evidence based guidelines, showing up with a median of 7 (5-10) different drugs at the time of admission. 45% exhibited treatment regimens according to the diagnoses listed in the records at time of discharge. The number of prescribed drugs increased during the stay at our department to a median of 8 (5-10) medications. Spironolacton ( $p<0,01$ ),  $\beta$ -Blockers ( $p<0,01$ ), Acetylsalicylic acid ( $p<0,01$ ), Clopidogrel ( $p<0,01$ ), Low molecular weight heparins ( $p<0,01$ ), Protone channel inhibitors ( $p<0,0001$ ), Metamizol ( $p<0,01$ ), Anticholinergic drugs ( $p<0,01$ ), and Antibiotics ( $p<0,01$ ) showed a tendency towards increased prescription during hospitalization. Paracetamol ( $p<0,01$ ), Non steroidal antiinflammatory drugs ( $p<0,01$ ), Tricyclic antidepressant drugs ( $p<0,01$ ) and Benzodiazepines ( $p<0,05$ ) were prescribed with decreasing tendency.

**Discussion:** Our data indicate the high prevalence of polypharmacy in elderly patients in daily routine. Changes in prescribing patterns do not always follow standardized procedures for elderly patients, and approved criteria for this cohort of patients should be applied thoroughly. Our results underline the need for a reevaluation of polypharmacy in elderly patients in the acute care hospital setting. Useful monitoring systems and the need for a more accurate and standardized individual documentation are discussed in detail.

# Inhalt

Ehrenwörtliche Erklärung .....	i
Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract.....	iv
Inhalt .....	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
Abbildungsverzeichnis.....	viii
Tabellenverzeichnis.....	ix
Einleitung .....	1
1 Der geriatrische Patient .....	1
1.1 Definition, Kennzeichen und Merkmale .....	1
1.2 Geriatrisches Behandlungskonzept.....	2
2 Veränderungen im Alter .....	3
2.1 Pharmakokinetik .....	3
2.2 Pharmakodynamik .....	8
3 Polypragmasie.....	9
3.1 Was versteht man unter Polypragmasie?.....	9
3.2 Ursachen und Konsequenzen.....	11
4 Nebenwirkungen und Wechselwirkungen.....	12
4.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) .....	12
4.2 Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE).....	13
4.3 Interaktionen zwischen Medikamenten .....	14
4.4 Interaktionen zwischen Krankheit und Medikament.....	15
5 Compliance.....	16
6 Welche Monitoringsysteme stehen uns zur Verfügung?.....	17
6.1 Medication Appropriateness Index.....	18
6.2 Kriterien nach Beers .....	19
6.3 Kanadische Kriterien nach McLeod et al.....	21
Material und Methoden.....	23
1 Zielsetzung .....	23
2 Patientensammlung .....	23
3 Statistische Aufarbeitung .....	25

Resultate und Ergebnisse.....	26
Diskussion .....	31
Schlussfolgerung .....	37
Referenzen .....	39
CURRICULUM VITAE .....	44

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
Alb	Albumin [im Serum]
ASS	Acetylsalicylsäure
bzw.	beziehungsweise
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
dl	Deziliter
EBA	Erstuntersuchung- Beobachtung- Aufnahme
et al.	et alii (und andere)
etc.	et cetera
g	Gramm
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
Hst	Harnstoff [im Serum]
KHK	Koronare Herzkrankheit
Krea	Kreatinin [im Serum]
LMWH	low molecular weight heparin (niedermolekulares Heparin)
MAI	Medication Appropriateness Index
min	Minute(n)
ml	Milliliter
NSAR	Nicht Steroidale Antirheumatika
NW	Nebenwirkung
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
TZA	Trizyklische Antidepressiva
UAE(s)	unerwartete(s) Arzneimittelereignis(se)
UAW(s)	unerwartete Arzneimittelwirkung(en)
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Formel modifiziert nach Cockcroft, et al., 1976 .....	7
Abbildung 2 MDRD- Formel modifiziert nach Levey, et al., 1999 .....	7
Abbildung 3 Medication Appropriateness Index MAI modifiziert nach Hanlon, et al., 1996 .....	19
Abbildung 4 Anzahl der verschriebenen Medikamente bei Aufnahme und nach stationärer Entlassung in Abhängigkeit vom Geschlecht .....	27
Abbildung 5 Anzahl der medikamentösen Verschreibungen bei Aufnahme und bei Entlassung gruppiert nach Alter .....	28
Abbildung 6 Clopidogrel, Thrombo-ASS und LMWH vor und nach stationärem Aufenthalt .....	30

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Interaktionen zwischen Medikamenten und Krankheiten modifiziert nach Beers, et al., 2000 .....	15
Tabelle 2 Basischarakteristika der Patienten.....	26
Tabelle 3 Änderung der Verschreibungsmodalitäten während des stationären Aufenthaltes geordnet nach der Häufigkeit der Medikamentenanzahl und nach dem Geschlecht.....	27
Tabelle 4 Anzahl der Medikamente (angegeben im Mittelwert) bei Aufnahme sowie nach stationärem Aufenthalt gruppiert nach Alter .....	28
Tabelle 5 Medikamente, die während des stationären Aufenthalts signifikant erhöht wurden.....	29
Tabelle 6 Medikamente, die während des stationären Aufenthalts signifikant reduziert wurden.....	29
Tabelle 7 Korrelation der Medikamente .....	30

# Einleitung

---

## 1 Der geriatrische Patient

### 1.1 Definition, Kennzeichen und Merkmale

*„Nicht jeder ältere Patient ist per se ein geriatrischer Patient, und nicht jeder geriatrische Patient ist per se ein hochaltriger Patient.“* Mit dieser Aussage unterstreicht Borchelt die Notwendigkeit zwischen physiologischen Altersveränderungen und Krankheit zu unterscheiden (Borchelt, 2005).

Das Typische eines geriatrischen Patienten ist das gleichzeitige Vorhandensein mehrerer chronischer Krankheiten, die sich wechselseitig beeinflussen und zu Funktionsverlusten führen können.

2004 verfasste die Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie, der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie und Bundesarbeitsgemeinschaft der Klinisch-Geriatriischen Einrichtungen folgende Definition:

Ein geriatrischer Patient wird definiert zum einen durch seine geriatrische-typische Multimorbidität und zum anderen durch sein höheres Lebensalter (überwiegend 70 Jahre oder älter). Zum Merkmalskomplex der geriatrischen-typischen Multimorbidität zählen: Immobilität, Sturzneigung und Schwindel, kognitive Defizite, Inkontinenz, Dekubitalulzera, Fehl- und Mangelernährung, Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, Depression und Angststörung, chronische Schmerzen, Sensibilitätsstörungen, herabgesetzte Belastbarkeit und Gebrechlichkeit, Seh- oder Hörbehinderung, Medikationsprobleme und hohes Komplikationsrisiko (Wrobel, et al., 1997) (Borchelt, et al., 2004).

Die österreichische Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie verzichtet in ihrer Definition bewusst auf eine genaue Altersangabe und definiert den geriatrischen Patienten mit folgenden Punkten (ÖGGG, 2008):

- Höheres biologisches Alter einhergehend mit folgenden Merkmalen: eingeschränkte Organfunktion, Multimorbidität, Zusammentreffen von akuten und chronischen Erkrankungen, atypische Symptomatologie, atypischer Krankheitsverlauf, erhöhtes Risiko für Arzneimittelinteraktionen und somit insgesamt erhöhte Vulnerabilität
- Erhöhtes Risiko für funktionelle Einschränkungen: hohes Risiko für Autonomieverlust und Pflegeabhängigkeit
- Geriatrische Syndrome wie Gebrechlichkeit, Gangunsicherheit, Sturz, Immobilität, kardiale Instabilität, Intellektuelles Impairment - kognitive Defizite, Inkontinenz, chronische Schmerzen, Mangelernährung, soziale Isolation

Grundsätzlich ist es in der Medizin schwierig allgemeingültige Gesetze und Definitionen aufzustellen, gerade aber in der Geriatrie ist es besonders schwierig Einteilungen treffen. Mit zunehmendem Alter steigt die inter- und intraindividuelle Variabilität, was ein besonderes Feingefühl des behandelnden Arztes verlangt (Nelson, et al., 1992). Die Heterogenität in ein und derselben Altersgruppe vergrößert sich und der Unterschied zwischen „fit“ und „gebrechlich“, mit all seinen Auswirkungen auf Gesundheit und Krankheit, wird immer größer.

## 1.2 Geriatrisches Behandlungskonzept

In der Geriatrie beschäftigt man sich mit der präventiven, kurativen, rehabilitativen und palliativen Betreuung älterer Patienten unter besonderer Berücksichtigung somatischer, psychischer und sozialer Aspekte (ÖGGG, 2008). Es wird dabei versucht, nicht nur die pathologische Ebene einer Krankheit zu betrachten, sondern weiter auszuholen und auf biopsychosoziale Aspekte wie Funktionsstörungen und soziale Beeinträchtigungen einzugehen.

Das Ziel einer geriatrischen Behandlung ist die Verbesserung des Gesundheitszustandes unter Erhaltung einer möglichst weitgehenden Selbstständigkeit des Patienten, um eine drohende Immobilität und Hilfsbedürftigkeit abzuwenden.

Zusätzlich zu den altersspezifischen Veränderungen der Pharmakodynamik und -kinetik tragen die im Alter vermehrt auftretende Multimorbidität gekoppelt mit einer daraus resultierenden Polypharmakotherapie zu einem erhöhten therapeutischen Risiko bei. Deshalb sollte man im Hinblick auf Lebensqualität und Lebenserwartung eine straffe Nutzen-Risiko Analyse bei jeder Therapieentscheidung durchführen. *Die Gefahr und das Risiko möglicher (teils schwerwiegender) Neben- und Wechselwirkungen sollten bei optimaler Therapie den möglichen und erwarteten Therapieerfolg nicht überragen.*

## 2 Veränderungen im Alter

Altern repräsentiert eine Summe von Veränderungen auf genetischer, molekularer, zellulärer und organspezifischer Ebene. Die funktionelle Integrität baut ab und die Reservekapazität der einzelnen Organsysteme sinkt (Mangoni, et al., 2003). Dies bedeutet eine zunehmende Instabilität der Homöostase und eine kontinuierliche Abnahme der Adaptationsfähigkeit, was wiederum zu einer erhöhten Disposition gegenüber inneren und äußeren Stress führt (McLean, et al., 2004).

Zusätzlich zum Alter beeinflussen Geschlecht, ethnische Herkunft, genetische Variabilität und die bisherige Krankheits- und Medikamentenanamnese die Reaktion des Organismus auf eine bestimmte Therapie (Bowie, et al., 2007).

Im Folgenden will ich einen kurzen Überblick über die altersbezogenen Veränderungen der Pharmakokinetik und -dynamik geben.

### 2.1 Pharmakokinetik

Bei der Pharmakokinetik geht es um die Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung eines Arzneimittels (Mutschler, et al., 2001). Als Messgröße dient die Plasmakonzentration. Leider ist es in Studien und wissenschaftlichen Arbeiten oftmals schwer zu unterscheiden, ob Veränderungen rein altersbedingt oder aufgrund von Begleiterkrankungen vorliegen.

## **(1) Absorption/Resorption**

Im Alter verringert sich die Motilität des gesamten Gastrointestinaltrakts. Zum einen nimmt die Anzahl der Peristaltikwellen ab und zum anderen zeigen sich gehäuft nichtpropulsive Kontraktionswellen. Es kommt zu einer Atrophie der Schleimhaut, was einen Rückgang der Resorptionsoberfläche und eine verminderte Magensäure- und Pepsinproduktion mit sich bringt (Nikolaus, 2000). Auch die Durchblutung im Splanchnikusgebiet nimmt (zusätzlich zu dem bereits altersbedingt-reduzierten Schlagvolumen des Herzens) ab (Platt, et al., 1999).

Insgesamt scheinen all diese Veränderungen jedoch nur eine untergeordnete Rolle im Metabolismus eines Medikaments zu spielen. Selbst wenn die Serumkonzentration ihren Peak erst nach einem etwas verlängerten Zeitintervall erreicht, bleibt die Gesamtabsorptionsrate meist unverändert (Beers, et al., 2000) (Semla, et al., 2006) (Platt, et al., 1999). Wohl aber erklären diese Veränderungen die Vulnerabilität des Verdauungstraktes beim alten Menschen. So zählen beispielsweise Blutungen aus dem oberen Gastrointestinaltrakt zu den mitunter häufigsten Nebenwirkungen überhaupt (Huic, et al., 1994).

## **(2) Distribution/ Verteilung**

Das Herzminutenvolumen nimmt im Alter ab, was zu einer verminderten Durchblutung von Gehirn, Muskulatur, Gastrointestinaltrakt, Leber und Nieren führt (Platt, et al., 1999).

Es kommt im Laufe der Jahre im Körper zu einer Umverteilung der Gewebszusammensetzung. So nimmt das Gesamtkörperwasser beim alten Menschen um bis zu 10-15% ab und der relative Fettanteil steigt (Platt, et al., 1999) (Beers, et al., 2000) (Balogh, 2007). Dies führt auf der einen Seite zu einem geringeren Verteilungsvolumen wasserlöslicher Stoffe (z.B. Ethanol, Lithium) und auf der anderen Seite zu einem erhöhten Verteilungsvolumen lipophiler Substrate (Beers, et al., 2000) (Semla, et al., 2006). Fettlösliche Medikamente, wie die meisten zentraldämpfenden Pharmaka (z.B. Diazepam, Flurazepam und Thiopental), verbleiben länger im Körper und weisen eine verlängerte Eliminationszeit bzw. Halbwertszeit auf (Balogh, 2007) (Semla, et al., 2006).

Für die Verteilung im Körper spielt auch die im Alter sinkende Albuminkonzentration eine wichtige Rolle. An Albumin binden vorwiegend saure Substanzen (Mangoni, et al., 2003). So nimmt beispielsweise der freie und pharmakologisch aktive Anteil von Diazepam, Lorazepam und Valproatsäure zu (Semla, et al., 2006). Von besonderer Bedeutung ist das vor allem dann, wenn es sich um Pharmaka mit hoher Proteinbindung und geringer therapeutischer Breite handelt, wie z.B. bei Vitamin-K-Antagonisten und Phenytoin (Balogh, 2007). Basische Substanzen (z.B. Propranolol, Lidocain, trizyklische Antidepressiva) binden an das sogenannte Alpha-1-saure Glykoprotein, dessen Konzentration im Alter zunimmt (Mangoni, et al., 2003).

Hinzu kommt bei gleichzeitiger Einnahme mehrerer Medikamente die gegenseitige Verdrängung, der Konkurrenzkampf, um eine Bindungsstelle (Platt, et al., 1999).

### **(3) Leber- Metabolismus**

Die hepatische Clearance von Arzneimitteln hängt primär vom hepatischen Blutfluss und von der hepatischen Enzymaktivität ab. Die vermehrten Einlagerungen von Lipofuszin und eine im Alter steigende Zahl an Zelluntergängen führen zu einem Verlust des Parenchyms, der funktionellen Zellmasse, um bis zu 50% (Platt, et al., 1999). Beides, sowohl Lebermasse bzw. -größe als auch hepatischer Blutfluss, nehmen ab, was einen verlangsamten Abbau unterschiedlichster Substanzen bzw. Substanzgruppen zur Folge hat (Platt, et al., 1999)(Semla, et al., 2006). Für Pharmaka mit hoher Extraktionsrate spielt vor allem die Leberdurchblutung eine entscheidende Rolle. Anders ist es bei solchen mit geringerer Extraktionsrate. Hier gilt die metabolische Kapazität als entscheidende Größe (Platt, et al., 1999).

Die meisten Medikamente werden in der Leber über das Cytochrom P-450 Isoenzymssystem metabolisiert. Dieses Enzymssystem gehört zur Gruppe der Monooxygenasen und hat durch die Oxidationsreaktion die weitaus größte Bedeutung im Rahmen der Biotransformation. Von einigen- nicht von allen- dieser Cytochrom P-450 Enzyme konnte eine Reduzierung nachgewiesen werden (Kinirons, et al., 2004). Neben der kompetitiven Verdrängung spielen bei einem derartigen Enzymssystem Induktoren und Inhibitoren eine wesentliche Rolle.

Zum sogenannten Phase I Metabolismus zählen Reduktion, Hydrolyse und die eben erwähnte Oxidation. Zum Phase II Metabolismus gehört die Elimination durch Konjugation (beispielsweise mit Glucuronsäure, Schwefelsäure oder Essigsäure). Diese Phase scheint im Gegensatz zur Phase I Reaktion kaum von Veränderungen betroffen zu sein.

Bei Medikamenten mit üblicherweise hohem „first pass“ Mechanismus (z.B. Propranolol oder Verapamil) steigt die Serumkonzentration und somit auch die Bioverfügbarkeit (Balogh, 2007). Daher sollten die Initialdosen dieser Präparate um 30% reduziert werden (Beers, et al., 2000).

#### **(4) Renale Elimination**

Im Laufe des Lebens kommt es zu einem qualitativen und quantitativen Rückgang der glomerulären Filtration. Dies begründet sich zum einen durch einen verringerten renalen Blutfluss und zum anderen durch einen Verlust an funktionierenden Nephronen (Semla, et al., 2006). Morphologisch zeigen sich vor allem in der Nierenrinde sklerotische Veränderungen des Gefäßbetts, es kommt zu Verdickungen der Basalmembran und zu einer Vermehrung der mesangialen Matrix. Neben der glomerulären Filtrationsrate nimmt als Folge einer Inaktivitätsatrophie auch die tubuläre Funktion ab (Roller-Wirnsberger, 2008). Gleichzeitig sinkt die Konzentrationsfähigkeit (Platt, et al., 1999).

Ab dem 40. Lebensjahr kann man bei einem Großteil der Bevölkerung mit einem renalen Funktionsverlust von 6- 12 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (bezogen auf die Kreatininclearance) pro Jahrzehnt rechnen (Semla, et al., 2006) (Balogh, 2007).

Aufgrund des altersbedingten renalen Umbaus und des damit einhergehenden Funktionsverlustes ist es gerade im Bereich der Niere oft schwierig zwischen physiologischer Altersveränderung und Krankheit zu unterscheiden (Platt, et al., 1999). Das Serumkreatinin kann nicht immer als adäquater Marker für die renale Funktionsleistung herangezogen werden, da im Alter mit einer verringerten Muskelmasse zu rechnen ist. Deshalb gibt es unterschiedliche Formeln zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Eine der am häufigsten verwendeten ist die Formel nach Cockcroft und Gault (siehe Abbildung 1).

Eine weitere Möglichkeit die GFR abzuschätzen liefert die sog. MDRD- Formel (siehe Abbildung 2). Diese kommt ohne die Angaben des Körpergewichts aus und berechnet die GFR anhand des Alters und dreier weiterer Laborwerte. MDRD steht für „Modification of Diet in Renal Disease“, wobei die gleichnamige Studie die Grunddaten für die Entwicklung dieser Formel lieferte.

Wird also beim alten Patienten mit einer Einschränkung der renalen Clearance gerechnet, sollte bei der medikamentösen Behandlung die Dosis reduziert werden. Daher ist bei jenen Medikamenten Vorsicht geboten, welche rein renal ausgeschieden werden (z.B. Methotrexat, Gentamicin, Lithium). Eine Akkumulation gewisser Abbauprodukte kann toxische Veränderungen nach sich ziehen. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn es sich um Medikamente mit enger therapeutischer Breite handelt, wie z.B. bei Aminoglycosiden, Digoxin und Lithium (Mangoni, et al., 2003). Morphine beispielsweise haben neben einem verkleinerten Verteilungsvolumen und einer höheren Plasmakonzentration eine verlangsamte renale Clearance im Körper eines alten Menschen, was eine Dosisreduktion verlangt.

Die Niere ist ein dynamisches Organ. Bei akuten Erkrankungen oder Dehydration kann sich ihre Leistung verschlechtern. Die entsprechenden Serumparameter sollten regelmäßig kontrolliert und die Dosen angepasst werden.

Abbildung 1 Formel modifiziert nach Cockcroft, et al., 1976

$$\text{GFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{(140 - \text{Lebensalter in Jahren}) \times \text{Körpergewicht in kg}}{72 \times \text{Kreatinin in mg/dl}}$$

Korrekturfaktor für Frauen x 0.85

Abbildung 2 MDRD- Formel modifiziert nach Levey, et al., 1999

$$\text{GFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 170 \times [\text{Krea (mg/dl)}]^{-0.999} \times [\text{Alter}]^{-0.176} \times [\text{Hst (mg/dl)}]^{-0.170} \times [\text{Alb (g/dl)}]^{+0.318}$$

x [0,762 bei Frauen] x [1,180 bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe]

## 2.2 Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik beschäftigt sich mit der Wirkung eines Arzneimittels, das heißt mit dem klinischen Effekt im Körper. Dazu gehören die Wirkung am Rezeptor, anschließende Vorgänge wie Rezeptor- Effektor Koppelung und letztendlich die Beeinflussung des Zielorgans (Mutschler, et al., 2001). Veränderungen der Pharmakodynamik sind grundsätzlich seltener als die der Pharmakokinetik, trotzdem kann der Effekt von ein und demselben Medikament mit derselben Dosierung bei älteren Menschen stark von dem bei Jungen abweichen. Verantwortlich dafür können Veränderungen auf jeder Ebene der Signalvermittlung sein (Platt, et al., 1999) (Beers, et al., 2000).

Leider gibt es momentan nur wenige Untersuchungen auf diesem Gebiet, einige finden sich im Nachstehenden angeführt.

Es gibt Hinweise dafür, dass die „Effektivität“ der  $\beta$ -Adrenorezeptoren im Alter abnimmt. Sowohl  $\beta$ -mimetische (z.B. Isoproterenol, Salbutamol) als auch  $\beta$ -blockierende Substanzen (z.B. Propranolol) zeigen beim alternden Patienten eine schlechtere Wirkung (Platt, et al., 1999)(Nikolaus, 2000). Vermutet werden zum einen eine verringerte Zahl an  $\beta$ -Rezeptoren in den Geweben und zum anderen eine reduzierte Produktion von cyklischem Adenosinmonophosphat in den Zellen als Antwort auf Rezeptorstimulation (Mangoni, et al., 2003) (Platt, et al., 1999)

Pharmakodynamische Veränderungen im Alter spiegeln sich auch in der Wirkung von zentralwirksamen Substanzen wieder. Benzodiazepine wirken bei alten Patienten verstärkt sedierend, was zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Vigilanz verbunden mit psychomotorischen Störungen und erhöhtem Sturzrisiko führen kann (Semla, et al., 2006). So kann sich das Risiko einer Schenkelhalsfraktur beim alten Menschen bei entsprechender Medikation um bis zu 50 % erhöhen (Balogh, 2007). Besondere Vorsicht gilt den lang wirksamen Benzodiazepinen wie z.B. Diazepam und Flurazepam, deren aktive Metaboliten bei längerer Einnahme akkumulieren. Die Midazolamstartdosis sollte auf jeden Fall um 30 % reduziert werden (Beers, et al., 2000).

Dazu kommt, dass bei zentral dämpfenden Arzneimitteln bei älteren Patienten immer

das Risiko paradoxer Reaktionen besteht, welche sich in Form von Erregungszuständen und Schlaflosigkeit äußern können (Balogh, 2007).

Auch Antipsychotika sollten mit besonderer Vorsicht verschrieben werden, da ältere Patienten besonders stark zu extrapyramidalen Nebenwirkungen neigen. Hinzu kommen orthostatische Hypotension, verringerte kognitive Leistungsfähigkeit und kardiovaskuläre Nebenwirkungen, wie beispielsweise Arrhythmien (Maixner, et al., 1990).

Weitere altersabhängige pharmakodynamische Veränderungen sind: erhöhte Hypoglykämieeigung unter Therapie mit oralen Antidiabetika, vermehrte orthostatische Dysregulation bei antiadrenerger Wirkung, vermehrte Elektrolytentgleisungen unter Diuretika und Laxantientherapie (Balogh, 2007), häufiger zentralnervöse Nebenwirkungen unter NSAR Therapie (Platt, et al., 1999), stärkerer antihypertensiver Effekt von Diltiazem und Verapamil (Mangoni, et al., 2003) und eine vermehrte Hemmung Vitamin-K abhängiger Blutgerinnungsfaktoren unter Warfarin.

### **3 Polypragmasie**

#### **3.1 Was versteht man unter Polypragmasie?**

Das Wort Polypragmasie leitet sich vom griechischen Begriff polypragmasia [πολυπραγμασία] - die Vielgeschäftigkeit ab. Dieser Tage versteht man unter dem Ausdruck den nicht wünschenswerten Zustand eines schlechten Therapieregimes resultierend in unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Interaktionen, Wechselwirkungen und Duplikationen. Dabei gibt es unterschiedliche Definitionen, angefangen von ‚mehr Medikamente als eigentlich notwendig‘, Verwendung von zumindest einem Medikament um die Nebenwirkung eines anderen Medikaments zu behandeln oder alleine die Gabe eines nicht-indizierten Medikaments (Monane, et al., 1997). Die WHO bezeichnet Polypragmasie als ein Therapiekonzept ab einer gleichzeitigen Verwendung von fünf oder mehr Pharmaka pro Patient.

Dass multimorbide ältere Patienten in diesem Zusammenhang eine besondere Herausforderung darstellen, liegt auf der Hand. Multimorbidität führt – vor allem bei Anwendung evidenz-basierter Medizin (Mallet, et al., 2007) – zwangsläufig zur Multimedikation.

Wenn man bedenkt, dass 90% der über 70-Jährigen zumindest eine Erkrankung aufweisen und insgesamt ca. 30% als multimorbid (im Sinne von mindestens fünf mittlere bis schwere Erkrankungen) einzustufen sind (Steinhagen-Thiessen, et al., 1999), ist es kein Wunder, dass alte Menschen im Durchschnitt 4- 5 rezeptpflichtige Medikamente und oft noch zusätzlich ein bis zwei rezeptfreie Medikamente pro Tag einnehmen (Beers, et al., 2000).

In Deutschland beispielsweise beträgt der Anteil der über 60-Jährigen 22% der Gesamtbevölkerung, diese Gruppe verbraucht jedoch 54% aller Arzneimittel (Wehling, et al., 2003).

Auffallend ist, dass der Verbrauch in Krankenhäusern und Altenheimen am größten ist (Beers, et al., 2000). Dort wird vor allem vor dem übermäßigen Gebrauch psychoaktiver Medikamente nicht zurückgeschreckt. So fand man beispielsweise in Münchner Altenheimen eine Psychopharmaka-Prävalenz von über 50% (an erster Stelle Antipsychotika, an zweiter Stelle Antidepressiva und an dritter Sedativa bzw. Hypnotika). Davon fand man bei fast 14% der betroffenen Patienten eine Substanz, die beurteilt nach den Beers' Kriterien (genauere Beschreibung siehe Kapitel 6.2), aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils nicht für ältere Menschen geeignet ist (Molter-Bock, et al., 2006).

Bei nicht-institutionalisierten geriatrischen Patienten stehen Analgetika, Diuretika und kardiovaskuläre Arzneimittel an erster Stelle der Verbraucherlisten (Beers, et al., 2000).

Und natürlich, je höher die Anzahl an gleichzeitig eingenommener Medikamente, desto größer das Risiko von Neben- und Wechselwirkungen.

### 3.2 Ursachen und Konsequenzen

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen steigt ab einer Anzahl von sechs Medikamenten von unter 4% auf bis zu 25% (Platt, et al., 1999). So sind laut Tamblyn bis zu 23% aller Hospitalisierungen, fast 2% aller Ambulanzbesuche und einer von 1000 Todesfällen auf ein Medikamenten-assoziiertes Ereignis zurückzuführen. Ein Großteil jener Ereignisse tritt bereits im Rahmen des Spitalsaufenthalts auf. An den auftretenden Nebenwirkungen sind vor allem kardiovaskuläre Medikamente (hier vor allem Diuretika), Psychopharmaka und nichtsteroidale Schmerzmittel beteiligt (dies mag jedoch auch an der Häufigkeit der Verschreibung liegen) (Tamblyn, 1996) (Fradet, et al., 1996). einzugehen.

Eines der Hauptprobleme in diesem Zusammenhang stellt die Vielzahl an verschreibenden Ärzten dar. Das Vorliegen unterschiedlicher Krankheiten bedingt das Aufsuchen mehrerer Fachärzte, welche sich primär ihrem Spezialgebiet zuwenden. Es obliegt dann dem praktischen Arzt, dem Hausarzt, als eine Art koordinierendes Element zu wirken und für Organisation und Überblick zu sorgen. Gelingt dies nicht, kommt es in weiterer Folge zu nicht erkannten Mehrfachverordnungen, Duplikationen und womöglich vermeidbaren Wechsel- und Nebenwirkungen. Wenn von Patientenseite zusätzlich noch Selbstmedikation betrieben wird, geht die Übersicht schnell verloren. So kann es dazu kommen, dass Nebenwirkungen mit weiteren, zusätzlichen Arzneimitteln behandelt werden, und sich die Liste der ‚Therapeutika‘ immer weiter verlängert.

Konsequenzen sind, wie bereits oben erwähnt, vermehrte Hospitalisierungsraten, steigende Kosten und ein Verlust an Lebensqualität.

Ein weiteres Problem der Wissenschaft von heute ist die unzureichende Datenlage in Studien für geriatrische Patienten. Kommen neue Medikamente auf den Markt werden diese primär an Erwachsenen im mittleren Alter mit überschaubaren Begleiterkrankungen getestet. Ältere und vor allem multimorbide Patienten werden von Studien ausgeschlossen.

## 4 Nebenwirkungen und Wechselwirkungen

Neben- und Wechselwirkungen sind beim geriatrischen Patienten nicht selten. Zu den häufigsten Manifestationen zählen Elektrolytentgleisungen, gastrointestinale Beschwerden, kardiologische Veränderungen und neurologische Komplikationen (Fradet, et al., 1996). Grundsätzlich sollte man bei jedem neu aufgetretenen Symptom an eine mögliche Arzneimittelnebenwirkung denken, und auch nie die Möglichkeit einer atypischen Symptompräsentation außer Acht lassen. So können sich Nebenwirkungen eines Medikaments beim alten Patienten als Verwirrtheit, Sturzneigung, Inkontinenz oder unklare Schwäche zeigen, was eine Differentialdiagnose umso schwieriger gestaltet (Mallet, et al., 2007).

Zu den Risikofaktoren gehören neben dem höheren Alter und dem Vorhandensein mehrerer chronischer Erkrankungen auch ein geringer Body Mass Index und eine erniedrigte renale Clearance von unter 50 ml/min (Semla, et al., 2006).

### 4.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)

Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung entspricht im Großen und Ganzen dem Synonym, welches wir in unserem Sprachgebrauch als „Nebenwirkung eines Medikaments“ bezeichnen. Dabei handelt es sich laut WHO um eine „schädliche und unbeabsichtigte Reaktion“ die bei richtiger und sachgemäßer Anwendung eines Arzneimittels entstehen kann (WHO, 2005). Anders formuliert, ist es die Wirkung eines Pharmakons, die neben der eigentlichen und meist gewünschten Hauptwirkung zu Tage tritt (Mutschler, et al., 2001). Eine solche unerwünschte Arzneimittelwirkung ist somit nicht verhinderbar und tritt bei einem gewissen statistisch berechenbaren Prozentsatz der Bevölkerung auf.

Als *schwere* unerwünschte Arzneimittelreaktionen bezeichnet die WHO solche Erscheinungen, welche lebensbedrohend sind bzw. tödlich enden, einen Krankenhausaufenthalt erzwingen oder verlängern oder eine Behinderung nach sich ziehen.

## 4.2 Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE)

Hierbei handelt es sich um einen sehr umfassenden Begriff mit einer weitreichenden Definition. Unter einem unerwünschten Arzneimittelereignis versteht man jegliche unbeabsichtigte schädliche Reaktion im Rahmen der Anwendung eines Pharmakons (Semla, et al., 2006), unabhängig davon, ob und in wie weit die medikamentöse Behandlung indiziert war oder nicht (WHO, 2005). Diese Bezeichnung umfasst also neben den nicht verhinderbaren und statistisch erfassbaren UAWs auch verhinderbare bzw. optimierbare Verschreibungsfehler, Medikamenteninteraktionen, Intoxikationen und Überdosierungen (McKenney, et al., 1976). Derartige unerwünschte Arzneimittelereignisse können sich auf unterschiedlichste Art und Weise äußern, z.B. in Form von neu auftretenden Pathologien oder einer Verschlechterung einer bereits bestehenden Veränderung (WHO, 2005).

Unerwünschte Arzneimittelereignisse kann man wie folgt klassifizieren (Carter, et al., 2003):

- TYP A („augmented“): UAEs, die sich aufgrund der pharmakologischen Wirkung erklären lassen, dosisabhängig
- TYP B („bizarre“): UAEs, die sich nicht anhand der Pharmakologie erklären lassen, idiosynkratisch, dosisunabhängig

Für 80% aller Arzneimittelereignisse sind Typ A Reaktionen verantwortlich. Bei sorgfältiger Therapieplanung und individueller Dosisanpassung sollten sich diese vermeiden lassen. Typ B Reaktionen sind zum Großteil allergischer Natur und so gut wie nicht vorhersehbar. Sie treten zwar seltener auf, können dafür aber einen schwerwiegenden Verlauf nehmen und lebensbedrohlich sein. Ein Beispiel hierfür wäre eine anaphylaktische Reaktion auf Penicillin. Auch pseudoallergische Reaktionen wie z.B. Intoleranzreaktionen gegenüber NSAR zählen zu Typ B Reaktionen und lassen sich meist auf Risikofaktoren, wie beispielsweise genetische Disposition, zurückführen (Carter, et al., 2003). einzugehen.

Wie schon erwähnt, sind die meisten der unerwünschten Ereignisse auf Fehler zurückzuführen, die sich eigentlich vermeiden ließen. Einige der Ursachen hierfür sind:

falsche Diagnosestellung, falsche Dosierung eines Medikaments oder überhaupt falsches Pharmakon, zusätzliche Selbstmedikation und unerkannte Interaktionen.

Laut Semla et al sind Antikoagulantien, Diuretika und atypische Antipsychotika die häufigsten Verursacher von unerwünschten Arzneimittelereignissen. Arzneimittel, die die am häufigsten vermeidbaren UAEs verursachen, sind: Antikoagulantien, Diuretika, Medikamente für das Herzkreislaufsystem, NSARs und orale Antidiabetika.

### 4.3 Interaktionen zwischen Medikamenten

Die gleichzeitige Verabreichung von mehreren Präparaten kann durch Interaktionen der einzelnen Substanzen zu erheblichen Veränderungen im Bereich der Pharmakodynamik und -kinetik führen. Bei ähnlicher Toxizität kann dies beträchtliche Nebenwirkungen verursachen (Beers, et al., 2000).

In einer europäischen Studie (sechs europäische Länder) stellte man basierend auf einem computer-unterstützten Detektionsprogramm fest, dass die ältere Population im Durchschnitt sieben Medikamente pro Tag pro Patient schluckt. Bei 46% der Patienten konnte zumindest eine potentielle, klinisch relevante Medikamenteninteraktion festgestellt werden („drugcombination potentially leading to interaction“), 10% davon waren als sogenannte „schwerwiegende Interaktion“ einzuordnen (Bjorkman, et al., 2002).

Ähnliche Ergebnisse zeigte eine amerikanische Studie von Goldberg et al. Bei 47% ihrer Stichprobenpopulation (über 50- Jährige, die mindestens 2 Medikamenten einnahmen) zeigten sich Interaktionen, die in etwa der Hälfte der Fälle auf eine Behandlung und Therapieverordnung im Krankenhaus zurückzuführen waren. Auch hier stieg die Anzahl an Interaktionen mit der Anzahl an eingenommenen Medikamenten von ca. 13% bei Patienten mit 2, auf bis zu 82% bei Patienten mit 7 oder mehr Medikamenten (Goldberg, et al., 1996).

Häufig an derartigen Interaktionen beteiligte Medikamente sind folgende: Furosemid, Digoxin, Prednison, Theophyllin, Enalapril, Nifedipin, Prochlorperazine, Ranitidin, Glyburide, Phenytoin, Aspirin (Goldberg, et al., 1996).

#### 4.4 Interaktionen zwischen Krankheit und Medikament

Hat ein Medikament das Potential eine bereits bestehende Erkrankung zu exazerbieren, besteht eine unerwünschte Wechselwirkung zwischen dem Medikament und einer Krankheit (Mallet, et al., 2007). Derartige Interaktionen gibt es in jeder Altersklasse. Sie sind aber gerade beim älteren Patienten von besonderer Bedeutung, da diese eine erhöhte Krankheitsprävalenz tragen und eine Differenzierung von sogenannten „Grunderkrankungen“ oft schwierig ist.

So können beispielsweise Anticholinergika ein bereits bestehendes Glaukom, eine Alzheimer Demenz oder eine Xerostomie verschlechtern. ACE-Hemmer können aufgrund von Hypotension zu einer Sturzneigung führen bzw. eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion verschlechtern (weitere Beispiele siehe Tabelle 1).

In Studien zeigte sich eine Prävalenz für derartige Interaktionen variierend von 15,3% bis 40%, je nach Durchschnittsalter der Studienpopulation (Lindblad, et al., 2005) (Lindblad, et al., 2006) (Goldberg, et al., 1996). Als Krankheiten mit einem hohen therapeutischen Risiko kristallisierten sich Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz heraus. Eine hohe Inzidenz für Interaktionen zwischen Krankheit und Medikament bewirkten Kalziumkanalblocker bei Herzinsuffizienz,  $\beta$ -Blocker bei Diabetes mellitus und Aspirin bei Ulkuskrankheit.

**Tabelle 1 Interaktionen zwischen Medikamenten und Krankheiten modifiziert nach Beers, et al., 2000**

Krankheit	Medikament	Reaktion
benigne Prostatahyperplasie	Anticholinergika	Harnretention
PAVK	$\beta$ -Blocker	Claudicatio
gastrointestinale Ulcera	Antikoagulantien, NSAR	Gastrointestinale Blutung
Diabetes mellitus	Glukokortikoide, $\beta$ -Blocker, Hydrochlorothiazide	Hyperglycämie
Demenz	Anticholinergika, Antikonvulsiva, Benzodiazepine, Opiode, Antipsychotika, Antidepressiva	Verwirrtheit, Delir
COPD	$\beta$ -Blocker, Opiode, Sedativa	Bronchokonstriktion, Atemdepression
Parkinson	Antipsychotika	Verschlechterung
Osteopenie	Kortikosteroide	Frakturneigung
orthostatische Hypotension	Diuretika, TZA, Vasodilatoren, Levodopa	Schwindel, Sturzneigung
Hypokaliämie	Digoxin	kardiale Arrhythmien
Hyponatriämie	orale Antidiabetiker, Diuretika, Carbamazepin	Verschlechterung
arterielle Hypertonie	NSAR	erhöhter Blutdruck
Herzinsuffizienz	$\beta$ -Blocker, Verapamil, Disopyramid	Exazerbation
Niereninsuffizienz	Aminoglycoside, NSAR	akute Niereninsuffizienz
Depression	Benzodiazepine, zentralwirksame Kortikosteroide, $\beta$ -Blocker	Antihypertensiva, Exacerbation

## 5 Compliance

Entgegen allen Vermutungen zeigte sich, dass die Compliance an sich im Alter nicht schlechter ist, als in jeder anderen Altersklasse (Burkhardt H, 2003). Dennoch muss gerade bei älteren multimorbiden Patienten davon ausgegangen werden, dass diese ihre Medikamente nicht wie verordnet einnehmen. Ursachen hierfür finden sich weniger in einem ‚nicht wollen‘ als vermehrt in einem ‚nicht können‘. Eingeschränkte Kognition, verminderte Sehkraft, reduzierte manuelle Geschicklichkeit, Schwerhörigkeit und erschwertes Sprachverständnis machen es alten Patienten fast unmöglich, ein kompliziertes Therapieschema zu befolgen. 30% der über 70-jährigen zeigen eine erhebliche Einschränkung der Mobilität, 21,1% eine Demenz und bei 22,1% findet sich eine Sehbehinderung (Steinhagen-Thiessen, et al., 1999).

Und - auch wenn sie nicht direkt mit dem Alter korreliert - die Compliance sinkt doch mit der Anzahl an verschriebenen Medikamenten bzw. im Besonderen mit der Anzahl an täglichen Verabreichungen (Eisen, et al., 1990).

Einer der wichtigsten Punkte für eine gute Compliance ist eine gut funktionierende Arzt-Patienten Beziehung. So fand man in einer kanadischen Studie bei einer Untersuchung von 120 über 65-jährigen Patienten, dass fast 96% der Patienten nicht genau das eingenommen haben, was ihr Arzt verordnete. In den meisten Fällen nahmen die betroffenen Patienten zusätzliche Medikamente ein (durchschnittlich rund 3 weitere Pharmaka, 40% davon rezeptpflichtig) (Frank, et al., 2001).

Weiß man über die schlechte Compliance seines Patienten Bescheid, ist es wichtig die Medikation auf das Wichtigste zu reduzieren und die einzelnen Indikationen genau zu stellen (Sloan, 1992). Retard- und Kombinationspräparate können dabei behilflich sein, die Anzahl an einzunehmenden Arzneimitteln zu verringern (Platt, et al., 1999).

Gerade bei älteren Patienten ist es essentiell derartige Probleme zu erfassen und in Zusammenarbeit mit dem Patienten, und gegebenenfalls auch mit den Angehörigen einen geeigneten individuell angepassten Therapieplan zu erstellen.

## 6 Welche Monitoringsysteme stehen uns zur Verfügung?

Das Verschreiben von Medikamenten zählt zu den Hauptaufgaben eines Arztes. Nun geht es darum ob und in wie weit das verordnete Therapieschema als optimal, suboptimal oder nicht zufriedenstellend einzuordnen ist. Es geht also um die Beurteilbarkeit der Qualität des Verschreibens.

Viele der publizierten Studien legen ihren Fokus rein auf pharmakologische Aspekte und beurteilen anhand dessen die klinisch-pharmakologische Effektivität. Die Therapie eines alten Menschen sollte jedoch nicht nur nach objektiven sondern auch nach subjektiven Gesichtspunkten betrachtet und beurteilt werden. Um die Angemessenheit einer Behandlung abschätzen zu können, sollte man auf einiges zusätzlich achten: Was will der Patient? Was sind seine Wünsche und Vorstellungen? In welchem familiären Umfeld befindet sich der Patient? Wie ist seine Lebenserwartung?

Ein optimales Monitoring-System sollte das komplette Spektrum umfassen, auf alle Betrachtungsebenen eingehen und wenn möglich die Behandlung vereinfachen.

Nach Spinewine et al stehen uns folgende Methoden zur Verfügung (Spinewine, et al., 2007):

Zum einen gibt es die sogenannten „*Outcome*“-orientierten Methoden. Diese verwenden beispielsweise die Anzahl an Krankenhauseinweisungen oder die Anzahl an unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen um dann retrospektiv Schlussfolgerungen auf eventuell auslösende Ursachen zu ziehen. Schwierig gestaltet sich hierbei die Definition der Kriterien, anhand derer man unerwünschte Reaktionen bzw. Wirkungen herausfiltert. Diese können von Studie zu Studie sehr verschieden sein, was dementsprechend zu unterschiedlichen und nicht vergleichbaren Ergebnissen führt.

*Prozess-orientierte Methoden* setzen früher an, dienen direkt der Durchführung bzw. prospektiven Anwendung, um potentielle Interaktionen zu identifizieren und zu vermeiden. Es handelt sich dabei um eine Anlehnung an empfohlene Standards mit dem Nachteil der fehlenden Verbindung zum Outcome. Prozess-orientierte Kriterien

verweisen - wie erwähnt - auf potentielle Interaktionen, nur ist nicht gesagt, dass alle davon zu einem akuten klinischen Effekt führen. Somit wird die klinische Signifikanz möglicherweise überschätzt.

Zusätzlich ist noch zwischen expliziten und impliziten Kriterien zu unterscheiden.

*Explizite Kriterien* entstehen meist auf Basis von Expertenmeinungen, Gremien und Ausschüssen. Sie geben direkte und explizite Anweisungen, beispielsweise für die Verwendung von bestimmten Medikamentengruppen ab einem Patientenalter von über 65 Jahren. Der Vorteil dabei ist, dass sie aufgrund der einfachen Handhabung großflächig angewandt werden können und in Studien großen Anklang finden. Nachteilig zu beurteilen ist, dass aufgrund der Allgemeingültigkeit der Kriterien keine Rücksicht auf individuelle Faktoren der Patienten genommen wird.

*Implizite Kriterien* beziehen den Patienten besser mit ein. Beispielweise stellt man sich die Frage nach möglichen Begleiterkrankungen oder fragt nach den Wünschen und den Erwartungen des Patienten. Diese Methodik ist sensitiver, aber auch zeitintensiver. Noch dazu ist es ein Untersucher-abhängiges Prozedere, das in den meisten Fällen nicht generalisierbar und oftmals schwer reproduzierbar ist, was wiederum die Validität und die Reliabilität des Verfahrens senkt.

Im Folgenden möchte drei solcher Monitoringsysteme vorstellen.

## **6.1 Medication Appropriateness Index**

Der Medication Appropriateness Index gehört im methodischen Sinne zu den impliziten Prozess-orientierten Kriterien. Er dient als eine Art „Instrument um Wissen in die Praxis umzusetzen“. Anhand von zehn gezielten Fragestellungen (siehe Abbildung 3) kann der behandelnde Arzt für jedes einzelne Medikament ein ‚Für und Wider‘ abwägen und eventuelle Änderungen vornehmen. Diese zehn Fragen geben eine Hilfestellung für die strukturierte Analyse des Therapieschemas um potentiell inadäquate Arzneimittel zu identifizieren. Zu jeder einzelnen der 10 Kriterien gibt es spezifische Anweisungen und Definitionen, die die Anwendung vereinfachen und standardisieren sollen (Hanlon, et al., 1992). So kann man beispielsweise unnötige

Polypragmasie anhand von 3 gezielten Fragestellungen ausschalten: Gibt es eine Indikation für das Medikament? Ist das Medikament wirksam für die verordnete Indikation? Wurden unnötige Doppelverschreibungen vermieden? (siehe Frage 1, 2 und 8 in Abbildung 3) Für jede einzelne Frage gibt es eine Drei-Punkte-Skala, 1 bedeutet adäquat, 2 bedeutet grenzwertig zutreffend und 3 steht für unangebracht. Nachteil der Methode ist, dass sie sehr zeitaufwendig ist (ca. 10 min/ Medikament) (Hanlon, et al., 1992) und von Betrachter zu Betrachter variiert, da es sich zum Teil trotz Instruktionen um subjektive Betrachtungen bzw. Beurteilungen handelt.

Spinewine et al testeten die Reliabilität des MAI anhand von zwei unterschiedlichen Anwendern (Pharmakologe und Geriater) (Spinewine, et al., 2006). Im Gesamten zeigte sich eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse, auffallend schlecht waren allerdings die Übereinstimmungen betreffend Frage 5 und 6, also den Fragen nach möglichen Interaktionen.

Weitere Kritikpunkte sind zum einen der fehlende Verweis auf Nebenwirkungen. Zwar zielen zwei Fragen auf Interaktionen ab, diese decken aber bei weitem nicht das ganze Spektrum an möglichen Arzneimittelreaktionen ab, und zum anderen fehlt die Frage nach der Compliance (Hanlon, et al., 1992).

**Abbildung 3 Medication Appropriateness Index MAI modifiziert nach Hanlon, et al., 1996**

1. Gibt es eine Indikation für das Medikament?
2. Ist das Medikament wirksam für die verordnete Indikation?
3. Stimmt die Dosierung?
4. Sind die Einnahmевorschriften korrekt? (Applikationsmodus, Einnahmefrequenz, Einnahmezeit)
5. Gibt es klinisch relevante Interaktionen mit anderen Medikamenten?
6. Gibt es klinisch relevante Interaktionen mit anderen Krankheiten/Zuständen?
7. Sind die Anwendungsvorschriften für meinen Patienten praktikabel?
8. Wurden unnötige Doppelverschreibungen vermieden?
9. Ist die Dauer der medikamentösen Therapie adäquat? (seit wann verordnet)
10. Wurde die kostengünstigste Alternative vergleichbarer Präparate ausgewählt?

## 6.2 Kriterien nach Beers

Der amerikanische Gerontologe Mark H. Beers erkannte die Notwendigkeit expliziter Kriterien für eine adäquate Therapie bei älteren Patienten. 1991 erstellte er mit Hilfe von 13 anerkannten Experten anhand der Delphi-Methode Kriterien für die

Verwendung von Medikamenten in Alters- und Pflegeheimen (Beers, et al., 1991). Basierend auf einer ausgedehnten Literatursuche standen vor allem eine Abwägung der Nutzen-Risiko Relation der einzelnen Medikamente bzw. Medikamentengruppen an erster Stelle der Entscheidungsfindung.

1997 erweiterte Beers seine Kriterien. Nach demselben System wurde daran gearbeitet, die Kriterien breiter zu fächern und generell für die Anwendung beim alten Patienten (über 65 Jahre) zugänglich zu machen (Beers, 1997).

Endergebnis waren zwei Tabellen. Auf der ersten Liste finden sich Medikamente, die generell bei alten Menschen vermieden werden bzw. nur in bestimmten Dosierungen angewandt werden sollen. Die zweite Liste beschäftigt sich mit Arzneimitteln, die bei geriatrischen Patienten mit bestimmten Erkrankungen nicht indiziert sind. Entscheidende Kriterien waren die Frage nach der Effektivität und/oder die Möglichkeit sicherer Alternativen.

Bei den Beers' Kriterien handelt es sich um sogenannte Prozess-orientierte Indikatoren. Zu den Nachteilen muss neben der fehlenden Verbindung zum Outcome auch die mangelnde Rücksicht auf Interaktionen gezählt werden. Des Weiteren halten einige Autoren die Einschlusskriterien so mancher Medikamente für kontrovers und die Signifikanz und Zuverlässigkeit einer derartigen Methodik für fraglich (Spinewine, et al., 2007). Verteidigend muss man dazu sagen, dass es aufgrund des Mangels an „evidence-based-medicine“ in der Geriatrie kaum eine andere Möglichkeit gibt derartige Kriterien zu erstellen, und eine Gruppe anerkannter Experten aus unterschiedlichen Fachbereichen (Geriatrie, Pharmazie usw.) eine gute Alternative darstellt.

Die vielen erfolgreichen Anwendungen der Beers' Kriterien in unterschiedlichen Studien bestätigen deren Praktikabilität.

Hauptanwendung finden sie zur Ermittlung der Prävalenz von ungeeigneten bzw. ungünstigen Therapieregimen („inappropriate prescribing“).

Aparasu und Mort fassten in ihrem im Jahr 2000 erschienen Review acht Studien zusammen, die die oben beschriebenen Beers' Kriterien in ihren Untersuchungen verwenden. Für ungeeignete Medikation im Alter zeigte sich eine durchschnittliche

Prävalenz von 14% bis 23,5%. Hauptverursacher dieser Zahlen waren langwirksame Benzodiazepine, Dipyridamol, Propoxyphen und Amitriptylin (Aparasu, et al., 2000). Gallagher et al fanden sogar eine Prävalenz von 32%, wobei fast die Hälfte der Patienten mit den entsprechenden Symptomen eine Behandlung nötig hatte (Gallagher, et al., 2008).

Dennoch ändern sich speziell im Pharmaziebereich die Produkte, neue Medikamente kommen auf den Markt und veraltete Modelle verschwinden. Aus diesem Grund startete Fick 2003 eine Initiative, um die veralteten Beers' Kriterien im ambulanten und im institutionellen Bereich zu aktualisieren (Fick, et al., 2003). An die 15 Medikamente bzw. Medikamentengruppen wurden gestrichen oder modifiziert und über 40 neue kamen dazu. Beispielsweise Beta-Blocker wurden aufgrund aktueller Informationen von der Liste genommen, dafür wurden neuere Medikamente wie Fluoxetin, Nitrofurantoin oder Amiodaron hinzugefügt. Resultat waren 48 Medikamente bzw. Medikamentengruppen, die bei älteren Patienten vermieden werden sollten und 20 Krankheiten und Medikamente, die in dementsprechender Kombination nicht vorkommen sollten.

Wie schon bei den vorhergehenden Listen, gibt es für jedes einzelne Medikament eine Einschätzung des Schweregrades der möglichen Auswirkungen und Gefahren (hoch oder niedrig).

### **6.3 Kanadische Kriterien nach McLeod et al.**

Kanadische Wissenschaftler erstellten 1997 eigene Kriterien für die medikamentöse Behandlung älterer Patienten, da sie nicht mit allen Punkten der amerikanischen Kriterien von Beers einverstanden waren (McLeod, et al., 1997). Schwerpunkt ist die Betonung auf Interaktionen zwischen einzelnen Medikamenten und zwischen Medikamenten und Krankheiten. So haben die Autoren ihre Liste der ‚inadäquaten Therapie im Alter‘ in 3 Kategorien unterteilt:

1. Medikamente, die generell kontraindiziert für alte Patienten sind (weil zu hohes Risiko einer Nebenwirkung, schlechte Risiko-Nutzen Relation)

2. Medikamente, die Interaktionen mit anderen Medikamenten verursachen können und
3. Medikamente, die Interaktionen mit Krankheiten verursachen können

Auf die Liste gesetzt wurden all jene Medikamente, die ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen mit sich bringen, eine effektivere oder risikoärmere Alternative haben und trotz Standardtherapieverfahren keinen wesentlichen Nutzen bringen. Die endgültige Liste besteht aus 71 Anwendungen unterteilt in vier Gruppen: Herzkreislauf-Medikamente, Psychopharmaka, Schmerzmittel und Diverse andere. Experten haben für jedes einzelne Kriterium die klinische Signifikanz bewertet und soweit wie möglich Alternativen angegeben.

Auch wenn diese Liste nicht alle wichtigen Nebenwirkungen und Interaktionen abdeckt, so gibt sie einen guten Überblick über mögliche Problemfelder. Besonderer Schwerpunkt sind psychotrope Medikamente.

# Material und Methoden

---

## 1 Zielsetzung

Ziel dieser Diplomarbeit ist die Evaluierung der Polypragmasie geriatrischer Patienten im akuten Spitalssetting und deren Auswirkung auf den weiteren klinischen Verlauf.

Anhand der im Zeitraum von zwei Monaten erhobenen Patientendaten soll ein aktueller Überblick über die momentane Lage der Polypragmasie an der medizinischen Universitätsklinik Graz gegeben werden. Kernfragen waren die Anzahl an definitiven Diagnosen und die entsprechende Anzahl an verschriebenen Medikamenten. Unsere Analyse inkludiert sowohl quantitative als auch qualitative Aspekte: Mit welchen Medikamenten wird der Patient an der medizinischen Universitätsklinik aufgenommen und wie verändert sich seine Medikation im Rahmen des stationären Aufenthalts?

## 2 Patientensammlung

In der Notaufnahme der Medizinischen Universitätsklinik Graz werden täglich ca. 130 Patienten betreut. Für unsere Analyse haben wir retrospektiv alle Daten der über 65-Jährigen Patienten erhoben, welche im Zeitraum von 16. August 2008 bis 16. Oktober 2008 aufgrund eines akuten Krankheitsereignisses an der EBA Notaufnahme vorstellig und an einer der Abteilungen der Universitätsklinik für Innere Medizin zur stationären Behandlung aufgenommen wurden.

Unsere Datenerfassung fokussierte folgende 3 Punkte:

- (1) Grunddaten/Stammdaten der Patienten: Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Alter, Body Mass Index, Zuweisungsgrund, Aufnahmestation
- (2) Diagnosen, qualitative und quantitative Erfassung der diagnostizierten Erkrankungen
- (3) Qualitative und quantitative Erfassung der eingenommenen Medikamente *vor* und *nach* dem Krankenhausaufenthalt

Die Stammdaten der Patienten und auch die Medikamentenanamnese (Medikamente *vor* dem Krankenhausaufenthalt) ließen sich dem Befundbericht der Notaufnahme entnehmen. War dieser Aufnahmebericht nicht vollständig - aufgrund mangelnder Kontaktfähigkeit seitens des Patienten, schlechter Compliance, sprachlicher Probleme oder beispielsweise dementiellem Zustandsbild – wurde zum einen die Kartei des Patienten nach Vorbefunden durchsucht und zum anderen im sog. MEDOCS, dem Dokumentations- und Kommunikationsnetzwerk der steirischen Landeskrankenhäuser, nach früheren Arztbriefen gesucht (maximaler Suchzeitraum: 1 Jahr). Fanden sich keine adäquaten Befunde um die fehlenden Daten zu ergänzen, wurden die Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Der Therapievorschlag (Medikamente *nach* dem Krankenhausaufenthalt) und eine vollständige Liste der Diagnosen fanden sich auf dem Entlassungsarztbrief der jeweiligen Station.

Insgesamt wurden in den zwei Monaten 564 Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter von der EBA Notaufnahme an eine der Stationen der Universitätsklinik für Innere Medizin aufgenommen. 35 davon sind während des stationären Aufenthalts verstorben und von insgesamt 129 Patienten konnten die Daten nicht vollständig erfasst werden, weshalb sie von weiteren Analysen ausgeschlossen wurden.

Von den restlichen 400 Patienten (237 Frauen und 162 Männer) wurden die oben genannten Daten gesammelt und in einer Excel Datei aufgearbeitet (Microsoft Office Excel 2007). Neben der Gesamtanzahl an Diagnosen und an Medikamenten vor und nach dem Krankenhausaufenthalt wurden einzelne Untergruppen erstellt, um eine genauere Auswertung zu ermöglichen.

### 3 Statistische Aufarbeitung

Die statistische Analyse wurde mit SPSS 14.0 durchgeführt (SPSS Inc., Chicago, IL). Als Normalverteilungstest wurde der Kolmogorov Smirnov Test verwendet. Für die Feststellung potentieller Unterschiede zwischen Gruppen wurde der Students t test für Ordinale, der Chi Quadrat Test für kategoriale Variablen verwendet. Korrelationen der Variablen und der Gruppen untereinander wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearmen für nicht normalverteilte Variablen gerechnet. Als statistische Signifikanz wurde ein p- value von  $<0,05$  angenommen.

Zur graphischen Darstellung wurden die graphischen Möglichkeiten der SPSS 14.0 Version verwendet. Die Darstellung von Zusammenhängen erfolgte mittels Box Plots und Fehlerbalken.

# Resultate und Ergebnisse

---

Die im Zeitraum von zwei Monaten analysierten Patientendaten zeigten folgende Charakteristika (siehe Tabelle 2). Im Mittel ist unsere Studienpopulation 80 Jahre alt. Knapp die Hälfte davon (45,5%) fällt in die Gruppe der 75-85 Jährigen, 25,8% entsprechen der Gruppe der 65-75 Jährigen und 28,7% sind älter als 85. Die Anzahl der Diagnosen variiert von 0 bis 18. Als Mittelwert ergeben sich 6,7 Diagnosen pro Person, 22% unserer Patienten haben unter vier Diagnosen, über 60% zwischen fünf und neun und mehr als 16% unserer Patienten haben über neun Diagnosen.

**Tabelle 2 Basischarakteristika der Patienten**

		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Alter</b>	65 - 75 Jahre	103	25,8
	75 - 85 Jahre	182	45,5
	85 und älter	115	28,7
	Mittelwert	80	
<b>Anzahl an Diagnosen</b>	0 - 4	88	22,0
	5 - 9	244	61,0
	10 - 14	64	16,0
	15 - 19	4	1,0
	Mittelwert	6,7	

Tabelle 3 zeigt uns die Anzahl der verschriebenen Medikamente vor und nach dem Krankenhausaufenthalt aufgeteilt nach Geschlecht. Insgesamt hatten 18,7% der Patienten null bis vier Medikamente, 51% fünf bis neun Medikamente und die restlichen 30% über zehn Medikamente. Bei Entlassung stieg der Median von sieben auf acht verordnete Pharmaka pro Patient. In der prozentuellen Verteilung der einzelnen Untergruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Aufnahme und Entlassung, außer in der Gruppe derjenigen Patienten mit 15 bis 19 Medikamenten. Hier sinkt der Anteil von 4,3% auf 1,5% mit einer Signifikanz von  $p < 0,05$ .

Tabelle 3 Änderung der Verschreibungsmodalitäten während des stationären Aufenthaltes geordnet nach der Häufigkeit der Medikamentenanzahl und nach dem Geschlecht

Charakteristika	Insgesamt	%	Männer	%	Frauen	%	p- Wert
Patientenanzahl	400	100,0	162	40,5	238	59,5	n. s.
<b>Anzahl der Medikamente bei Aufnahme</b>							
0 - 4	75	18,7	33	20,4	42	17,6	n. s.
5 - 9	204	51,0	94	58,0	110	46,2	n. s.
10 - 14	104	26,0	31	19,1	73	30,7	< 0,01
15 - 19	17	4,3	4	2,5	13	5,5	< 0,01
<b>Anzahl der Medikamente bei Entlassung</b>							
0 - 4	56	14,0	26	16,0	30	12,6	n. s.
5 - 9	233	58,2	92	56,8	141	59,3	< 0,01
10 - 14	105	26,3	39	24,1	66	27,7	n. s.
15 - 19	6	1,5	5	3,1	1	0,4	< 0,01

60% unserer Studienpopulation sind Frauen. Bei Aufnahme ins Krankenhaus zeigen sich in den Gruppen ab einer Anzahl von zehn Medikamenten pro Person signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Bei Entlassung finden sich signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede in der Gruppe fünf bis neun Medikamente, sowie in der Gruppe 15- 19 Medikamente. Abbildung 4 stellt das Verhältnis der verschriebenen Medikamente verteilt nach Geschlecht graphisch dar.

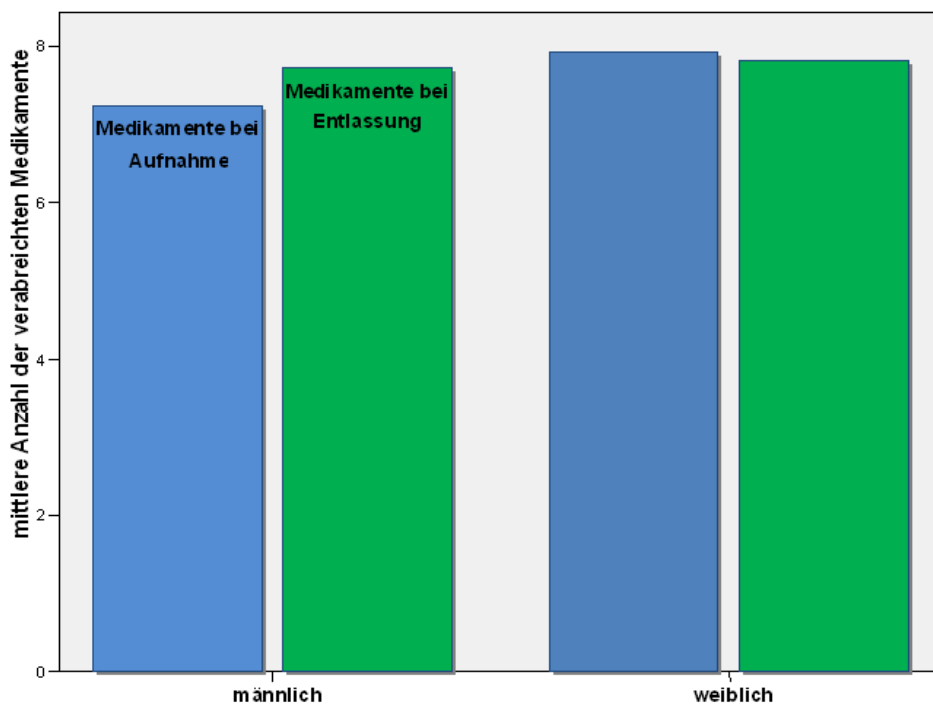


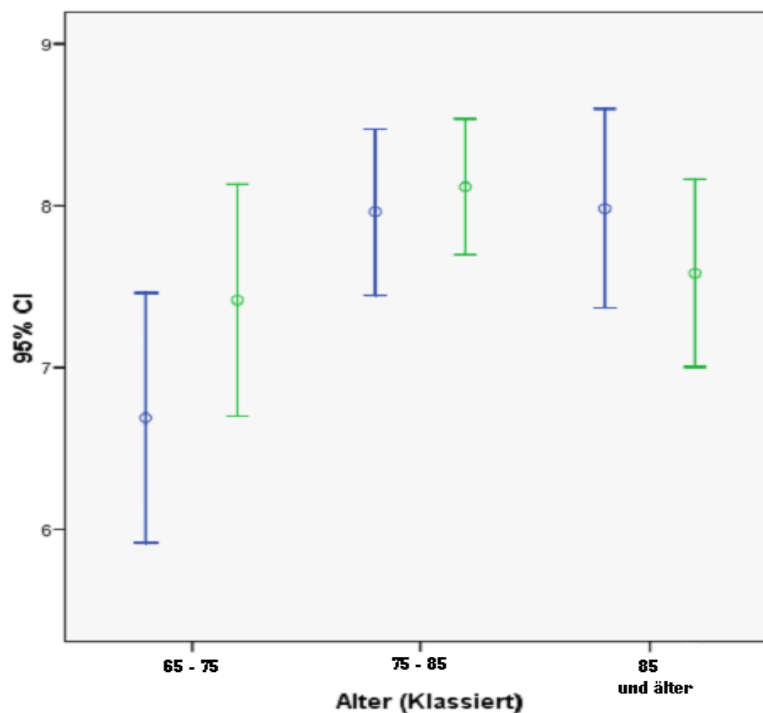
Abbildung 4 Anzahl der verschriebenen Medikamente bei Aufnahme und nach stationärer Entlassung in Abhängigkeit vom Geschlecht

Betrachtet man die Medikation nach Altersverteilung so ergibt sich bei Aufnahme ins Krankenhaus eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Medikamente innerhalb der einzelnen Altersgruppen ( $p < 0,001$ ). Bei Entlassung findet sich keine Signifikanz. Der höchste Mittelwert zeigt sich zum Aufnahmezeitpunkt in der Gruppe der über 85-Jährigen, bei Entlassung zeigte die Gruppe der 75- 85 Jährigen der höchste Anzahl an verschriebenen Medikamenten mit einem Mittelwert von 8,12 (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4 Anzahl der Medikamente (angegeben im Mittelwert) bei Aufnahme sowie nach stationärem Aufenthalt gruppiert nach Alter**

	Alter	N	Mittelwert
Medikamentenanzahl bei Aufnahme	65 - 75 Jahre	103	6,70
	75 - 85 Jahre	182	7,96
	85 und älter	115	7,98
Medikamentenanzahl bei Entlassung	65 - 75 Jahre	103	7,42
	75 - 85 Jahre	182	8,12
	85 und älter	115	7,58

Signifikante Veränderungen fanden wir nur in der Gruppe der 65-75 Jährigen. Hier nimmt die Anzahl an verordneten Medikamenten im Mittel mit um 0,73 zu ( $p = 0,005$ ). Siehe auch in Abbildung 5.



**Abbildung 5 Anzahl der medikamentösen Verschreibungen bei Aufnahme und bei Entlassung gruppiert nach Alter**

Betrachtet man die einzelnen Untergruppen der Medikamente, zeigt sich eine signifikante Mehrfachverschreibung bestimmter Präparate. In einigen Substanzgruppen kam es zu einer signifikanten Reduzierung. Spironolakton, Beta-Blocker, Acetylsalicylsäure (Thrombo-ASS<sup>®</sup>), Clopidogrel (Plavix<sup>®</sup>), LMWH, Metamizol, Inhalative Anticholinergika und Antibiotika wurden mit einer Signifikanz von  $p < 0,01$  erhöht, Magenschutzpräparate mit einer deutlich höheren ( $p < 0,0001$ ). Reduziert wurden Paracetamol, Nichtsteroidale Antirheumatika, Trizyklische Antidepressiva ( $p < 0,01$ ) und Benzodiazepine ( $p < 0,05$ ).

**Tabelle 5 Medikamente, die während des stationären Aufenthalts signifikant erhöht wurden**

Medikamente	VORHER (%)	NACHER (%)	p-Wert
Spironolakton	8,5	13	< 0,01
β-Blocker	42,7	48,2	< 0,01
T-ASS	36,2	39,5	< 0,01
Plavix	12	16	< 0,01
LMWH	6,8	12,2	< 0,01
Magenschutz	54,4	65,3	< 0,0001
Metamizol	4,5	7	< 0,01
Inhal. Anticholinergika	12,4	15,3	< 0,01
Antibiotika	9	27	< 0,01

**Tabelle 6 Medikamente, die während des stationären Aufenthalts signifikant reduziert wurden**

Medikamente	VORHER (%)	NACHER (%)	p-Wert
Paracetamol	1,8	0,2	< 0,01
NSAR	9,3	4,2	< 0,01
TZA	3,2	2,2	< 0,01
Benzodiazepine	21,2	16,7	< 0,05

Aufgrund des erhöhten Nebenwirkungsprofils wurde die Verteilung von antithrombotischen bzw. antikoagulativ wirkenden Medikamenten genauer evaluiert.

Abbildung 6 stellt die signifikante Zunahme der Medikamente Clopidogrel, Acetylsalicylsäure (Thrombo-ASS<sup>®</sup>) und LMWH graphisch dar.

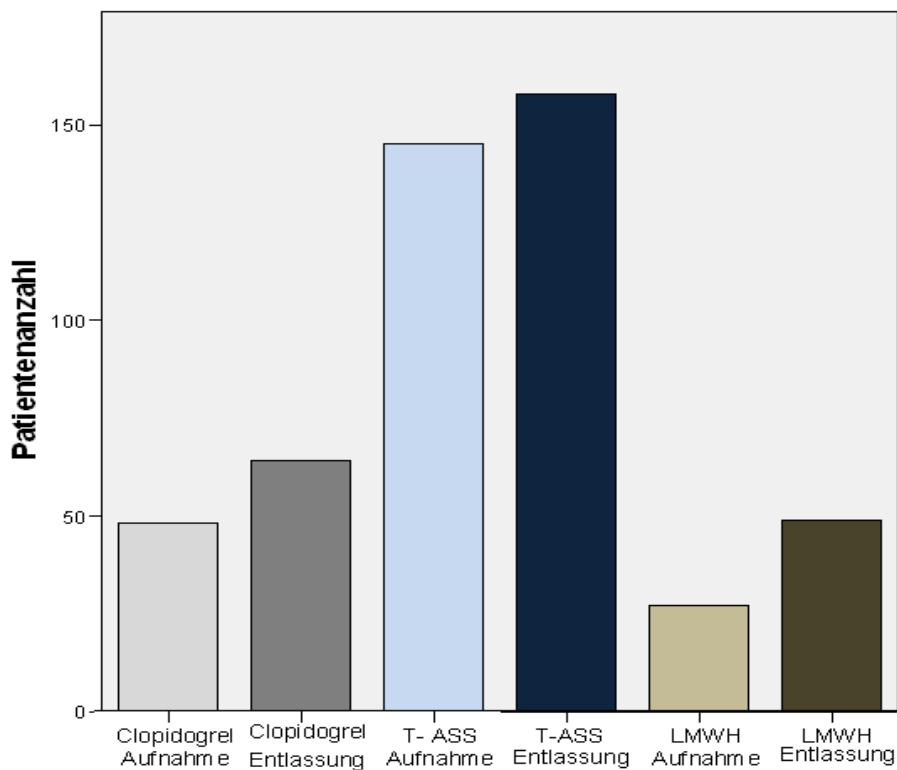


Abbildung 6 Clopidogrel, Thrombo-ASS und LMWH vor und nach stationärem Aufenthalt

Korreliert man diese Medikamente mit den entsprechenden, kommt man zu folgendem Ergebnis:

Insgesamt fanden wir bei 217 Patienten die Diagnose KHK bzw. Herzinfarkt, wobei bei Aufnahme 55 Patienten und bei Entlassung 30 Patienten ohne entsprechende Therapie das Krankenhaus verließen. 155 unserer Patienten leiden unter Rhythmusstörungen. Davon waren bei Aufnahme 19 und nach stationärem Aufenthalt noch vier Patienten untertherapiert. Bezogen auf die Diagnose Insult treffen für neun bzw. nach Entlassung fünf Patienten mangelnde Therapie zu (siehe auch Tabelle 7).

Tabelle 7 Korrelation der Medikamente

	KHK und Herzinfarkt n = 217		Rhythmusstörungen n = 155		Insult n = 71	
	Aufnahme	Entlassung	Aufnahme	Entlassung	Aufnahme	Entlassung
Marcumar	36	27	49	44	15	11
T-ASS	78	92	56	60	24	28
Plavix	37	51	19	22	16	16
LMWH	11	17	12	25	7	11
behandelt	162	187	136	151	62	66
<b>nicht antikoaguliert</b>	<b>55</b>	<b>30</b>	<b>19</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>5</b>

# Diskussion

---

Die hier vorliegenden Zahlen und Daten spiegeln zu einem Großteil die Ergebnisse der aktuellen Literatur wider und zeigen, dass das Thema „Polypragmasie beim älteren Patienten“ auch am Universitätsklinikum Graz klinische Relevanz hat. Über 14% der Patienten unserer Studienpopulation (58 Patienten gesamt) sollten laut Therapieempfehlung des Entlassungs-Arztbriefs täglich neun verschiedene Medikamente einnehmen und immerhin noch sechs Patienten (1,5%) verließen das Krankenhaus mit über 15 empfohlenen Medikamenten. Polypragmasie gehört somit zum Alltag unseres Klinikums.

Der Altersdurchschnitt unserer 400 Patienten liegt bei 80 Jahren. Zusammen mit den durchschnittlich sieben Diagnosen pro Patient sprechen diese Zahlen durchaus für ein geriatrisches Patientengut (genaue Definition siehe Kapitel 1.1). Während des stationären Aufenthaltes erhöhte sich der Median der verschriebenen Medikationen nicht signifikant von sieben auf acht Medikamente (Range: 5- 10). Da ab einer Anzahl von fünf Medikamenten von Polypragmasie zu sprechen ist und ab sieben gleichzeitig verordneten Medikamenten mit einer Interaktionswahrscheinlichkeit von 82% zu rechnen ist (Goldberg, et al., 1996), kann in unserem Fall von einem erhöhten Wahrscheinlichkeit für Medikamentennebenwirkungen ausgegangen werden.

Der Anteil der, bezogen auf die Diagnosen, adäquat therapierten Patienten stieg nach dem stationären Aufenthalt von 33% auf 45%. Auch wenn diese Zahlen erfreulicherweise einen Anstieg zeigen und somit auf eine Verbesserung des Therapieregimes hinweisen, zeigt dies doch, dass noch einiges an Potential zur Therapieoptimierung vorhanden ist. Offen zur Diskussion ist die Frage, wie es zu einer durchschnittlichen Anzahl von über 7, 7 Medikamenten pro Patient kommen kann, ohne dass in einem zufriedenstellenden prozentuellen Anteil eine adäquate Therapie erreicht werden konnte.

Positiv zu bewerten ist, dass es zu einer signifikanten Reduktion von Nichtsteroidalen Antirheumatika, Trizyklischen Antidepressiva und Benzodiazepinen kam. NSAR gehören insbesondere bei alten Patienten zu den nebenwirkungsreichsten Medikamenten (Pirmohamed, et al., 2004) (Griffin, et al., 1991). Neben der Gefahr der gastrointestinalen Ulzerationen gehören auch arterielle Hypertonie, zentralnervöse Nebenwirkungen und Beeinträchtigung einer, im Alter meist reduzierten, Nierenfunktion in Erinnerung gerufen. Trizyklische Antidepressiva und Benzodiazepine findet man ebenso wie NSAR auf den Listen der sogenannten Beers' Kriterien, da sie aufgrund ihres Nebenwirkungs- und Interaktionsprofils massive Auswirkungen auf die Lebensqualität eines älteren Menschen haben können.

Die hochsignifikante Zunahme an Magenschutzpräparaten lässt sich durch die Mehrverschreibung der Präparate Thrombo-ASS<sup>®</sup> und Plavix<sup>®</sup> erklären, weist aber auch auf das vermehrte Vorkommen von Nebenwirkungen hin. Trotz ihrer breiten Anwendung sollte das Nebenwirkungsprofil der Protonenpumpenhemmer bestehend unter anderem aus gastrointestinalen Störungen, Schwindel, Müdigkeit und Kopfschmerzen nicht außer Acht gelassen werden. Zusätzlich können Protonenpumpenhemmer aufgrund ihres Metabolismus in der Leber die Elimination von all jenen Substanzen verzögern, welche an der oxidativen Biotransformation teilnehmen (z.B. Diazepam und Phenytoin), und darüber hinaus beispielsweise die Resorption von Vitamin B12 vermindern und zu Malnutrition führen.

Des Weiteren hat während des stationären Aufenthalts die Verschreibung von Spironolaktone mit einer Signifikanz von  $p < 0,01$  zugenommen, wobei höchstes Augenmerk darauf gelegt werden muss, dass knapp 40% unserer Patienten unter einer Niereninsuffizienz leiden und ab einer Kreatinin-Clearance von unter 30 ml/min kaliumsparende Diuretika streng kontraindiziert sind.

Beta-Blocker finden sich aufgrund neuester Ergebnisse nicht mehr auf der aktuellen Liste der Beers' Kriterien, sind aber trotzdem nicht unumstritten. Mögliche Nebenwirkungen wie Bradykardie, Verstärkung einer bestehenden Herzinsuffizienz, erhöhter Atemwegswiderstand und zerebrale Nebenwirkungen (Müdigkeit, Angstzustände, Depressionen) sollten im Besonderen im Bezug auf Lebensqualität an Alternativen denken lassen.

Sowohl die Verschreibung von Clopidogrel (Plavix<sup>®</sup>), als auch Acetylsalicylsäure

(Thrombo-ASS<sup>®</sup>) und niedermolekularem Heparin hat im Verlauf des stationären Aufenthalts zugenommen. Setzt man jedoch die verschriebene und verabreichte Menge dieser antikoagulativ bzw. antithrombotisch wirkenden Medikamente in Relation zu den entsprechenden Krankheiten -wie in unserem Beispiel mit KHK/Herzinfarkt, Rhythmusstörungen und Insult- finden sich nach wie vor Unzulänglichkeiten und es verlassen, trotz universaler Übermedikation immer noch genug Patienten das Krankenhaus in einem nicht adäquat therapierten Zustand.

Arzneimittelnebenwirkungen und Interaktionen (unerwünschte Arzneimittelereignisse) sind häufig und können für 6,5% aller Krankenhauseinweisungen verantwortlich gemacht werden (Pirmohamed, et al., 2004), bei geriatrischen Patienten steigt diese Zahl je nach Studie auf bis zu 20% oder sogar 35% an (Lindley, et al., 1992) (Hanlon, et al., 1997). Oftmals findet man die Ursache für unerwünschte Arzneimittelereignisse in der Verschreibung von nicht geeigneten und unangebrachten Medikamenten (Lindley, et al., 1992). Derartige unangemessene Therapieschemata zeichnen sich unter anderem durch zu hohe Einnahmedosen, zu lange Einnahmedauer und der Möglichkeit risikoärmerer Alternativen aus und weisen eine Prävalenz (je nach Studie und Analyse Kriterien) von 15% bis 30% auf (Simon, et al., 2005) (Howard, et al., 2004). Ein Großteil der unerwünschten Arzneimittelereignisse gehört zu den Typ A Reaktionen und ließe sich zu über 70% vermeiden (Pirmohamed, et al., 2004).

Um abwendbare Neben- und Wechselwirkungen zu detektieren, gilt es an der Verbesserung von Monitoringsystemen zu arbeiten. Erforderlich wären leicht anwendbare, evidence-basierte Indikatoren, die einen Überblick über gängige und vermeidbare Kombinationsfehler, mögliche Nebenwirkungen und absehbare Interaktionen geben, gleichzeitig auch auf die Notwendigkeit der individuellen Betreuung hinweisen und trotzdem die Gefahr des ‚Undertreatment‘ verhindern.

Für unsere Studienpopulation wäre der Medication Appropriateness Index eine gute Möglichkeit, die hier vorliegenden Therapieempfehlungen anhand von Richtlinien zu minimieren und individuell an die Bedürfnisse der einzelnen Patienten anzupassen. Wie schon in Kapitel 6.1 beschrieben, verlangt dieser Index dem betreuenden Arzt viel Zeit und Geduld ab. Im Rahmen eines Akutspitals stellt sich die Frage, ob eine derartige Methodik mit der gegebenen Komplexität überhaupt Anwendbarkeit finden kann. Sowohl die Beers‘ Kriterien als auch die kanadischen Kriterien sind von der

Prozessorientierung und -optimierung, von der Einfachheit der Anwendung und der Praktikabilität der Umsetzung allgemein gültige und leicht anwendbare Kriterien. Dennoch finden sie in Europa und im Besonderen auch in Österreich kaum Anwendung, da sie auf amerikanische bzw. kanadische Bedürfnisse abgestimmt sind und ein Großteil der beinhalteten Wirkstoffe nicht mit den hierorts geläufigen übereinstimmt. Europaweit findet man eine Handvoll Studien, die versuchen anhand von adaptierten Beers' oder McLeod's Kriterien, eine Prävalenz von potentiell ungünstigen Therapieschemata zu eruieren und somit indirekt ein Maß für unerwartete Arzneimittelereignisse zu generieren. Eine große retrospektive Querschnittstudie verwendete sowohl die Beers' Kriterien als auch die kanadischen von McLeod und untersuchte Patientendaten von insgesamt acht europäischen Ländern. Es fand sich eine Prävalenz von zumindest einem unangemessenem Medikament von 19,8% (große Unterschiede zwischen Ost und West) (Fialova, et al., 2005). Diese Daten sind nur begrenzt verwert- und vergleichbar, da sich die verwendeten Listen nicht mit den in Europa in Anwendung befindlichen Medikamenten decken und eine vollständige Umsetzung nicht möglich ist. In den Vereinigten Staaten arbeitet man schon seit längerem an der Entwicklung und Umsetzung von entsprechenden Guidelines und Listen.

Im Mai 2008 veröffentlichte ein renommiertes amerikanisches Journal eine Arbeit mit dem Titel „Consensus List of Signals to Detect Potential Adverse Drug Reactions in Nursing Homes“. In diesem Projekt wurde an einem Computersystem für Alters- und Pflegeheime gearbeitet, welches anhand von Laborwerten, angeordneten Medikamenten, pharmakologischen Serumkonzentrationen und bestimmten klinischen Angaben (Sturzneigung, Dehydration etc.) potentielle Arzneimittelnebenwirkungen detektieren und somit das Risiko für solche reduzieren soll (Handler, et al., 2008). Klinische Studien zeigen, dass automatisierte Detektionsprogramme unterstützend wirken, Zeit sparen und somit die Kosten reduzieren (Bates, et al., 2003) (Levy, et al., 1999).

Neben der Problematik der Monitoringsysteme gilt es, an einer Verbesserung der Dokumentation und Vernetzung zu arbeiten. Viele unserer primär evaluierten Patienten zeigten eine lückenhafte Dokumentation, welche eine nachträgliche exzessive Datenevaluation erforderte. Mangelnde interdisziplinäre Kooperation,

Zeitdruck und womöglich auch eine Unterschätzung des Nutzens genauer Information und Dokumentation führen zu Mehrfach- und Doppelverschreibungen genauso wie zum sogenannten ‚Undertreatment‘. Diese Problematik betrifft gehäuft geriatrische Patienten, welche selbst den Überblick über ihre Therapieschemata verlieren und häufig von einem Arzt oder Gesundheitszentrum zum nächsten transferiert werden. Ein nahtloses Schnittstellenmanagement erfolgt in der Regel bei diesen Patienten nicht. Die Anzahl an mitwirkenden bzw. verschreibenden Ärzten korreliert aber nachweislich und eindeutig mit der Anzahl an potentiell gefährlichen Medikamentenkombinationen und möglichen Interaktionen (Tamblyn, et al., 1996). Vor allem im Bereich der kardiovaskulären Medikation sind laut Tamblyn et al derartige Verschreibungen häufig. Eine bessere Vernetzung innerhalb der einzelnen Komponenten des Gesundheitssystems würde nicht nur die interdisziplinäre Zusammenarbeit verstärken, sie könnte auch einen wesentlichen Schritt in Richtung zentrale Datenerfassung und -verarbeitung bedeuten. Einheitliche Dokumentationsstandards sind eine Grundvoraussetzung für eine adäquate Qualitätssicherung, welche in Anbetracht der sinkenden Ressourcen auch im Bereich der Geriatrie zur Notwendigkeit werden wird (Borchelt, et al., 1999). Qualitätssicherung stellt automatisch die Frage nach Effektivität und Effizienz, ein Nachweis derer verlangt nach Standards in Behandlungs- und Ergebnisdokumentation (Borchelt, et al., 1999). Bereits 1998 stellte die Bundesarbeitsgemeinschaft (BAG) der Klinisch-Geriatriischen Einrichtungen e.V. das sogenannte Geriatrische ‚Minimum Data Set‘ (Gemidas) vor. Dieses Projekt stellt eine Art „Instrument der Qualitätssicherung in der stationären Geriatrie“ dar. Mittels Computersystem werden Basisdaten wie Alter, Geschlecht, Wohnort und Wohnsituation ergänzt durch Angaben zur Behandlung und zum aktuellen funktionellen Status (Pflegestufe, Barthelindex etc.) erfragt. Anonymisiert werden diese Daten im Anschluss an ein Zentralregister weitergeleitet und dort sowohl krankenhausspezifisch und krankenhausesübergreifend ausgewertet. Quartalsweise erhalten die teilnehmenden Krankenhäuser die Ergebnisse der jeweiligen Detailauswertung (Patientenzusammensetzung, Behandlungsergebnisse und Vergleichsstatistiken) (Borchelt, et al., 1999).

In den U.S.A. findet ein derartiges Minimum Data Set Anwendung in einem Großteil der registrierten Alters- und Pflegeheime und zeigt eine durchaus gute Reliabilität, vor

allein als Assessment-Methodik für den funktionellen Status (Hawes, et al., 1995). Die mittels Minimum Data Set erfassten Daten können, neben der Funktion als Qualitätssicherung, Rückschlüsse auf neue Prognosefaktoren geben und Behandlungsergebnisse sondieren (Bernabei, et al., 2008).

Zum Abschluss möchte ich mein Anliegen zum Ausdruck bringen, dass die Installation einer besseren und intensiveren geriatrischen Lehre während des Studiums gefördert wird. In Österreich wird der Bereich der Geriatrie bis dato weder für Ärzte noch für Pflegepersonal als eigenes Fachgebiet angesehen, dementsprechend gering ist der Anteil der Lehre.

Polypragmasie ist nicht nur eine Frage der Dokumentation und des Monitoring, es ist auch eine Frage der Ausbildung. Ein Großteil der Patienten in unserer nahen Zukunft wird über 60 Jahre alt sein und wir werden somit überwiegend mit geriatrischen Problemen konfrontiert sein und sollten für diese Herausforderung eine zufriedenstellende Lösung finden.

# Schlussfolgerung

---

Unabhängig vom biologischen Alter ist es besonders wichtig, neben dem physischen Gesundheitszustand auch auf psychische, emotionale und soziale Gegebenheiten zu achten, um auf die spezifischen Bedürfnisse des alternden Menschen eingehen zu können.

John P. Sloan (Sloan, 1992) stellte bereits 1992 in seinem Artikel ‚Prescribing Strategies for the Frail Elderly‘ ein Konzept auf, um eine effektive Versorgung des alten Patienten zu gewährleisten. Einer der wichtigsten Parameter stellt für ihn der Punkt der ‚Aktivitäten des täglichen Lebens‘ dar. Im Zusammenhang mit Selbstständigkeit und Unabhängigkeit reichen diese je nach sozialem Umfeld vom Gang zur Toilette, Waschen, Essen, Anziehen bis hin zu Kochen, Einkaufen und Führen des Haushalts. So kann sich eine Veränderung des Therapieplans laut Sloan als Einschränkung (oder eben auch als Verbesserung) der Unabhängigkeit bzw. Selbstständigkeit zeigen. Umgekehrt sollte man sich überlegen, ob eine Modifikation ohne nachfolgende Verbesserung der Aktivität das Risiko weiterer Neben- oder Wechselwirkungen aufwiegt. Für Sloan ist auch das Problem der Compliance ein wesentlicher Punkt. Wie im Kapitel 5 bereits erwähnt, sinkt die Compliance mit Anzahl der verschriebenen Arzneimittel. Es ist somit für den Arzt gerade bei geriatrischen Patienten schwer abzuschätzen, welcher seiner Patienten alle, welcher einen Teil und welcher gar keine seiner Medikamente regelmäßig einnimmt.

Abschließend und zusammenfassend möchte ich hier einige Punkte auflisten, die den Umgang mit medikamentöser Therapie beim alten Menschen vereinfachen können: (Platt, et al., 1999) (Sloan, 1992)

- Ausführliche Medikamentenanamnese, auch Selbstmedikation erfragen!
- Bis dato eingetretene Nebenwirkungen erfragen
- Einfaches Therapieregime, übersichtliches Einnahmeschema mit entsprechender Aufklärung

- Niedrige Startdosis im Sinne von „start low, go slow“
- Regelmäßige Überprüfung der Nierenfunktion
- Wenn möglich Blutspiegel bestimmen
- Regelmäßige Reevaluation, Therapieerfolg kontrollieren, evtl. Auslassversuche
- Medikamente auf das Wichtigste reduzieren, Indikation genau stellen
- Nicht medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten in Betracht ziehen
- Eigene Fortbildung

# Referenzen

---

**Aparasu, R R und Mort, J R. 2000.** Inappropriate prescribing in the elderly: beers criteria-based review. *The Annals of Pharmacotherapy*. March 2000, Bd. 34, 3, S. 338-346.

**Balogh, A. 2007.** Arzneitherapie im Alter und Anti-Aging. [Buchverf.] U Wedding, et al. *Grundwissen Medizin des Alterns und des alten Menschen*. s.l. : Huber Verlag, 2007, Bd. 7.

**Bates, D W, et al. 2003.** Detecting adverse events using information technology. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2003, Bd. 10, 2, S. 115-128.

**Beers, M H. 1997.** Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Archives of internal medicine*. July 1997, Bd. 157, 14, S. 1531-1536.

**Beers, M H, et al. 1991.** Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Archive of Internal Medicine*. September 1991, Bd. 151, 9, S. 1825-1832.

**Beers, M und Berkow, R. 2000.** Clinical Pharmacology. *The Merck Manual of Geriatrics*. 3. Edition. 2000, 6, S. 54-74.

**Bernabei, Roberto, et al. 2008.** Multidimensional Geriatric Assessment: Back to the Future Second and Third Generation Assessment Instruments: The Birth of Standardization in Geriatric Care. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2008, Bd. 63, S. 308-313.

**Bjorkman, I K, et al. 2002.** Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother*. 2002, Bd. 36, 11, S. 1675-1681.

**Borchelt, M. 2005.** Wichtige Aspekte der Pharmakotherapie beim geriatrischen Patienten. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2005, Bd. 48, S. 593-598.

**Borchelt, M, et al. 2004.** Abgrenzungskriterien der Geriatrie. [Online] Arbeitsgruppe der Bundesarbeitsgemeinschaft der Klinisch-Geriatriischen Einrichtungen e.V., der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie e.V., 2004. [http://www.dggg-online.de/pdf/abgrenzungskriterien\\_geriatrie\\_v13.pdf](http://www.dggg-online.de/pdf/abgrenzungskriterien_geriatrie_v13.pdf).

**Borchelt, M, Vogel, W und Steinhagen-Thiessen, E. 1999.** Das Geriatriische Minimum Data Set (Gemidas) der Bundesarbeitsgemeinschaft der Klinisch-Geriatriischen Einrichtungen e.V. als Instrument der Qualitätssicherung in der stationären Geriatrie. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 1999, Bd. 32, 1, S. 11-23.

**Bowie, M und Slattum, PW. 2007.** Pharmacodynamics in Older Adults: A Review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007, Bd. 5, S. 263-303.

**Burkhardt H, Gladisch R. 2003.** Pharmakotherapie des älteren Menschen aus klinischer Sicht. *Internist*. Juni 2003, Bd. 44, S. 959-967.

- Carter, R S und Stoller, R. 2003.** Arzneimittelsicherheit. [Buchverf.] J C Frölich und W Kirch. *Praktische Arzneimitteltherapie*. 3. Auflage. s.l. : Springer Verlag, 2003, 2, S. 17-24.
- Cockcroft, DW und Gault, MH. 1976.** Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976, Bd. 16, S. 31-41.
- Eisen, S A, et al. 1990.** The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Archives of Internal Medicine*. September 1990, Bd. 150, 9, S. 1881-1884.
- Fialova, D, Topinkova, E und Gambassi, G. 2005.** Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *The Journal of the American Medical Association*. 2005, Bd. 293, S. 1348-1358.
- Fick, D M, et al. 2003.** Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Archives of Internal Medicine*. December 2003, Bd. 163, S. 2716-2724.
- Fradet, G, et al. 1996.** Iatrogenic drug-induced diseases, requiring hospitalization, in patients over 65 years of age. 1-year retrospective study in an internal medicine department. *La Revue de médecine interne*. 1996, Bd. 17, 6, S. 456-460.
- Frank, C, et al. 2001.** What drugs are our frail elderly patients taking? Do drugs they take or fail to take put them at increased risk of interactions and inappropriate medication use? *Canadian Family Physician*. Juni 2001, Bd. 47, S. 1198-1204.
- Gallagher, P F, et al. 2008.** Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. *Age and Aging*. 2008, Bd. 37, 1, S. 96-101.
- Goldberg, R M, et al. 1996.** Drug-Drug and Drug-Disease Interactions in the ED: Analysis of a High Risk Population. *American Journal of Emergency Medicine*. September 1996, Bd. 14, 5, S. 447-450.
- Griffin, M R, et al. 1991.** Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increases risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Annals of Internal Medicine*. 1991, Bd. 114, S. 257-263.
- Handler, S M, et al. 2008.** Consensus List of Signals to Detect Potential Adverse Drug Reactions in Nursing Homes. *Journal of the Geriatrics Society*. May 2008, Bd. 56, 5, S. 808-815.
- Hanlon, J T, et al. 1992.** A method for assessing drug therapy appropriateness. *Journal of clinical epidemiology*. 1992, Bd. 45, 10, S. 1045-1051.
- Hanlon, J T, et al. 1996.** A Randomized, Controlled Trial of a Clinical Pharmacist Intervention to Improve Inappropriate Prescribing in Elderly Outpatients With Polypharmacy. *The American Journal of Medicine*. April 1996, Bd. 100, 4, S. 428-437.
- Hanlon, J T, et al. 1997.** Adverse drug events in high risk older outpatients. *Journal of the American Geriatrics Society*. Aug 1997, Bd. 45, 8, S. 945-948.
- Hawes, C, et al. 1995.** Reliability estimates for the Minimum Data Set for nursing home resident assessment and care screening (MDS). *The Gerontologist*. 1995, Bd. 35, 2, S. 172-178.

- Howard, M, et al. 2004.** Prescribing of potentially inappropriate medications to elderly people. *Family Practice*. 2004, Bd. 21, 3, S. 244-247.
- Huic, M, et al. 1994.** Adverse drug reactions resulting in hospital admissions. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 1994, Bd. 32, 12, S. 675-682.
- Kinirons, MT und MS, O`Mahony. 2004.** Drug metabolism and ageing. 2004, Bd. 57, 5, S. 540-544.
- Levey, A S, et al. 1999.** A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Annals of Internal Medicine*. 1999, Bd. 130, 6, S. 461-470.
- Levy, M, et al. 1999.** Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: Implementation. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1999, Bd. 54, 11, S. 887-892.
- Lindblad, C I, et al. 2006.** Clinically important drug-disease interactions and their prevalence in older adults. *Clinical Therapeutics*. August 2006, Bd. 28, 8, S. 1133-1143.
- Lindblad, C I, et al. 2005.** Potential Drug-Disease Interactions in Frail, Hospitalized Elderly Veterans. *The Annals of Pharmacotherapy*. February 2005, Bd. 39, 3, S. 412-417.
- Lindley, C M, et al. 1992.** Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age and Ageing*. 1992, Bd. 21, 4, S. 294-300.
- Maixner, S M, Mellow, A M und Tandon, R. 1990.** The Efficacy, Safety, and Tolerability of Antipsychotics in the Elderly. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1990, Bd. 60, 8, S. 29-41.
- Mallet, L, Spinewine, A und Huang, A. 2007.** The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*. July 2007, Bd. 370, S. 185-191.
- Mangoni, AA und Jackson, SHD. 2003.** Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacology*. 2003, Bd. 57, 1, S. 6-14.
- McKenney, J M und Harrison, W L. 1976.** Drug-related hospital admissions. *American Journal of Hospital Pharmacy*. 1976, Bd. 33, 8, S. 792-795.
- McLean, AJ und Le Couteur, DG. 2004.** Aging Biology and Geriatric Clinical Pharmacology. *Pharmacol Rev*. 2004, Bd. 56, S. 163-184.
- McLeod, P J, et al. 1997.** Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Canadian Medical Association*. Februar 1997, Bd. 156, 3, S. 385-391.
- Molter-Bock, E, Hasford, J und Pfundstein, T. 2006.** Psychopharmakologische Behandlungspraxis in Münchner Altenpflegeheimen. *Z Gerontol Geriat*. 2006, Bd. 39, 5, S. 336-343.
- Monane, M, Monane, S und Semla, T. 1997.** Optimal Medication Use in Elders: key to successful aging. *Successful Aging. West J Med*. 1997, Bd. 167, S. 233-237.

- Mutschler, E, et al. 2001.** *Mutschler Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 8. s.l. : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2001.
- Nelson, E A und Dannefer, D. 1992.** Aged heterogeneity: fact or fiction? The fate of diversity in gerontological reserach. *Gerontologist*. 1992, Bd. 32, S. 17-23.
- Nikolaus, Th. 2000.** Alter und Altern. [Buchverf.] FS Schmidt, G Thews und F Lang. *Physiologie des Menschen*. 28. Auflage. s.l. : Springer Verlag, 2000, 33, S. 708-716.
- ÖGGG, Arbeitsgruppe der Österreichischen Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie. 2008.** Definition Geriatrie, Geriatischer Patient. 2008.
- Pirmohamed, Munir, et al. 2004.** Adverse drug reactions as cause of admissions to hospital: Prospectiv analysis of 18820 patients. *BMJ*. July 2004, Bd. 329, S. 15-19.
- Platt, D und Mühlberg, W. 1999.** Bedeutung der Pharmakokinetik für die medikamentöse Behandlung multimorbider Alterspatienten. [Buchverf.] Platt und Mutschler. *Pharmakotherapie im Alter*. s.l. : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1999, S. 3-20.
- Roller-Wirnsberger, Regina. 2008.** Niereninsuffizienz im Alter. [Buchverf.] Franz Böhmer und Ingo Füsgen. *Geriatrie, Der ältere Patient mit seinen Besonderheiten*. s.l. : Böhlau Verlag, 2008, S. 187-199.
- Semla, TP und Rochon, PA. 2006.** Pharmacotherapy. [Buchverf.] P Pompei und J B Murphy. *Geriatrics Review Syllabus: A core Curriculum in Geriatric Medicine*. 6.Edition. 2006, S. 72-80.
- Simon, Steven R, et al. 2005.** Potentially Inappropriate Medication Use by Elderly Persons in U.S. Health Maintenance Organizations, 2000-2001. *J Am Geriatr Soc*. 2005, Bd. 53, S. 227-232.
- Sloan, JP. 1992.** Prescribing Strategies for the Frail Elderly. *Can Fam Physician*. 1992, Bd. 38, S. 2422-2428.
- Spinewine, A, et al. 2007.** Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*. July 2007, Bd. 370, S. 173-184.
- Spinewine, A, et al. 2006.** Medication appropriateness index: reliability and recommendations for future use. *Journal of the American Geriatrics Society*. April 2006, Bd. 54, 4, S. 720-722.
- Statistik Austria. 2007.** Statistik Austria. [Online] November 2007. [Zitat vom: 16. September 2008.] <http://www.statistik.at/>.
- Steinhagen-Thiessen, E und Borchelt, M. 1999.** Morbidity, Medication, and Functional Limitations in Very Old Age. [Buchverf.] P B Baltes und K U Mayer. *The Berlin Aging Study, Aging From 70 To 100*. 1999, S. 131-166.
- Tamblyn, R. 1996.** Medication use in seniors: challenges and solutions. *Therapy*. 1996, Bd. 51, 3, S. 269-282.

**Tamblyn, Robyn M, et al. 1996.** Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. *Canadian Medical Association*. April 1996, Bd. 154, 8, S. 1177-1184.

**Wehling, M und Peiter, A. 2003.** Arzneimitteltherapie im Alter aus der Sicht des klinischen Pharmakologen. *Der Internist*. 2003, Bd. 44, S. 1003-1009.

**WHO, World Health Organisation. 2005.** Glossary of terms related to patient and medication safety. [Hrsg.] Expert Group on Safe Medication Practices. *Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care (SP-SQS)*. October 2005.

**Wrobel, N und Niefer, H. 1997.** Geriatrische Krankheitsbilder. [Buchverf.] E Aulbert, F Nauck und L Radbruck. *Lehrbuch der Palliativmedizin*. s.l. : Schattauer Verlag, 1997, S. 820-844.

# CURRICULUM VITAE

## Angaben zur Person

Nachname(n) / Vorname(n) **Neuper Claudia**  
Adresse(n) Gaußgasse 4, 8010 Graz, Austria  
E-Mail [Claudia.neuper@gmx.at](mailto:Claudia.neuper@gmx.at)  
Staatsangehörigkeit Österreich  
Geburtsdatum 18. Juni 1984

## Hochschulausbildung

11/2008 Sponsion zum Dr. med.univ.  
11/2008 3. Diplomprüfung  
10/2007 2. Diplomprüfung  
11/2003 1. Diplomprüfung  
10/2002 Studienbeginn Humanmedizin an der Universität Graz

## Schulbildung

1994- 2002 Bundesgymnasium Rein, Abschluss mit Matura  
1990- 1994 Volksschule II in Gratkorn

## Praktika und Famulaturen

7/2008 Praktikum an der Medizinischen Klinik und Poliklinik I am Klinikum Großhadern in München für 6 Wochen  
6/2008 Famulatur für Allgemeinmedizin, Ordination Dr. R. Höfler, 8020 Graz für 5 Wochen  
5/2008 Praktikum an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Fachabteilung für Neonatologie in Graz für 5 Wochen  
4/2008 Praktikum an der Universitätsklinik für Neurochirurgie in Graz für 10 Wochen  
7/2007 Famulatur in der Landes Sigmund Freud Klinik, Abteilung für Neurologie, Graz  
7/2006 Famulatur am King Edwards Memorial Hospital, Abteilung für Innere Medizin, Pune, India  
8/2005 Famulatur an der Universitätsklinik für Psychiatrie, Graz  
7/2005 Famulatur an der Allgemeinen Inneren und Hämatologischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik Graz  
9/2004 Famulatur für Unfallchirurgie im UKH Graz

## Zusatzqualifikationen

Spezielle Sondermodule  
Medizinische Molekularbiologie  
Klinische Immunologie- Infektion- körpereigene Abwehr  
Hypnose  
Dermatoonkologie

Publikationen	<p>Diplomarbeit zum Thema „Polypragmasie in der Geriatrie“ unter der Betreuung von Univ.-Prof. Regina Roller-Wirnsberger</p> <p>Im Rahmen dessen: Veröffentlichung eines Posters am Kongress der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin in der Stadthalle Graz am 18.9.2008</p> <p>Posterpräsentation und Teilnahme am Kongress TUFH- Towards Unity for Health “Adapting Health Services and Health Professions Education to Local Needs: Partnerships, Priorities and Passions” in Bogota, Kolumbien 27.9.-2.10.2008</p>
<b>Besondere Kenntnisse</b>	
EDV	Microsoft Word, Excel, Powerpoint
Sprachen	<p>Deutsch als Muttersprache</p> <p>Englisch sehr gut in Sprache und Schrift</p> <p>Französisch Grundkenntnisse</p> <p>Latein Grundkenntnisse</p>
<b>Persönliche Interessen</b>	Sport (Schifahren/ Schitouren, Radfahren, Tennis), Reisen, Musik, Fotografie