

# Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Patienten/innen mit Polypharmazie in der Allgemeinmedizin

## *Gender-Specific Differences in Primary Care Patients with Polypharmacy*

Dara Koper<sup>1</sup>, Gustav Kamenski<sup>2</sup>, Maria Flamm<sup>3</sup>, Birgit Böhmendorfer<sup>4</sup>, Andreas Sönnichsen<sup>5</sup>

**Hintergrund:** Bei steigendem Medikamentenkonsum sind je nach Definition 25–50 % der älteren Personen einer Polypharmazie ausgesetzt, was das Risiko von Interaktionen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen erhöht. Wir analysierten geschlechtsspezifische Unterschiede in der Häufigkeit von Medikationsfehlern bei Patienten/innen mit Polypharmazie.

**Methoden:** 168 allgemeinmedizinische Patienten/innen mit Polypharmazie (68 Männer, 100 Frauen) wurden auf nicht-evidenzbasierte Verschreibungen, Dosierungsfehler, potenziell gefährliche Wechselwirkungen und potenziell inadäquate Medikamente (PIM) nach der PRISCUS-Liste untersucht. In einer schrittweisen Regressionsanalyse unter Einbeziehung von Alter und BMI wurden Unterschiede zwischen Männern und Frauen auf statistische Signifikanz überprüft.

**Ergebnisse:** Patienten nahmen im Schnitt  $9,3 \pm 3,3$  Medikamente pro Tag ein, Patientinnen  $8,9 \pm 2,9$ . Im Schnitt wurden  $2,7 \pm 1,7$  nicht-evidenzbasierte Verschreibungen pro Patient bzw.  $2,7 \pm 1,7$  pro Patientin festgestellt. 95,6 % der Patienten bzw. 93,0 % der Patientinnen nahmen mindestens ein nicht indiziertes Medikament ein. 44,1 % der Patienten, bzw. 43,0 % der Patientinnen wiesen mindestens einen Dosierungsfehler auf. Mindestens eine potenzielle Wechselwirkung der höchsten Schwere-Kategorie D oder X fand sich bei 61,8 % der Männer und 58,0 % der Frauen. 61 Patienten und 96 Patientinnen waren 65 Jahre oder älter. Von diesen erhielten 39,3 % (Männer) bzw. 35,4 % (Frauen) mindestens ein potenziell inadäquates Medikament (PIM) gemäß der PRISCUS-Liste. In der Regressionsanalyse zeigten sich hinsichtlich der Häufigkeit von Medikationsfehlern keine signifikanten Un-

**Background:** With increasing medication use a high percentage of the elderly population (depending on definition, 25–50 %) is exposed to polypharmacy which increases the risk of interactions and adverse drug events. We analysed the frequency of medication errors in patients with polypharmacy treated in family practice focussing on gender differences.

**Methods:** The medications of 168 consecutive patients with polypharmacy (68 men, 100 women) were analysed regarding non-evidence-based medication, dosing errors, potentially dangerous interactions, and potentially inappropriate medications (PIMs) according to the PRISCUS-list. Differences between men and women were tested in stepwise regression analysis regarding statistical significance using age and BMI as covariates.

**Results:** Men took on average  $9.3 \pm 3.3$  drugs per day, women  $8.9 \pm 2.9$ . On average,  $2.7 \pm 1.7$  drugs taken by men resp.  $2.7 \pm 1.7$  by women were found to be non-evidence-based. 95.6 % of the men resp. 93.0 % of the women were on at least one non-evidence-based medication. At least one dosing error was found in 44.1 % of the men resp. in 43.0 % of the women. At least one potential interaction in the highest severity category D or X was detected in 61.8 % of the men and in 58.0 % of the women. Sixty-one men and 96 women were 65 years of age or older. At least one PIM according to the PRISCUS list was identified in 39.3 % of the men and in 35.4 % of the women. No significant differences between men and women could be detected in regression analysis regarding the number of medication errors.

**Conclusions:** In primary care patients with polypharmacy, the frequency of medication errors is high. Men

<sup>1</sup> SAGES (Salzburger Gesundheitsfonds), Salzburg

<sup>2</sup> Institut für Systematik in der Allgemeinmedizin, Angern/March

<sup>3</sup> Institut für Allgemein-, Familien- und Präventivmedizin, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg

<sup>4</sup> Anstaltsapotheke Krankenhaus Hietzing, Wien und Christian-Doppler-Klinik (Paracelsus Medizinische Universität), Salzburg

<sup>5</sup> Institut für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Universität Witten/Herdecke

Peer reviewed article eingereicht: 31.05.2013, akzeptiert: 26.08.2013

DOI 10.3238/zfa.2013.0349-0357

terschiede zwischen Männern und Frauen.

**Schlussfolgerungen:** Die Häufigkeit von Medikationsfehlern bei Patienten/innen mit Polypharmazie in allgemeinmedizinischer Betreuung ist hoch. Frauen und Männer sind gleich häufig betroffen. Im Interesse der Patienten ist es unumgänglich, Strategien zum sicheren Umgang mit Polypharmazie zu entwickeln.

*Schlüsselwörter:* Polypharmazie; Medikationsfehler; Interaktionen; PIM; Allgemeinmedizin

and women are affected equally. Strategies to safely manage polypharmacy in multimorbid patients are urgently needed.

*Keywords:* Polypharmacy; Medication Errors; Interactions; PIMs; Primary Care

## Hintergrund

In den entwickelten Ländern sind mehr als die Hälfte der über 75-Jährigen von Multimorbidität betroffen [1]. Die leitlinienkonforme Behandlung der einzelnen Krankheiten führt zur Verschreibung einer Vielzahl von Medikamenten. Je nach Definition und zitierter Literatur sind 25–50 % der älteren Patienten\* einer Polypharmazie [2–4] ausgesetzt. Polypharmazie und Polymorbidität erhöhen das Risiko von Hospitalisierungen, Wechselwirkungen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) [5].

Es gibt keine allgemein gültige Definition von Polypharmazie. In unserer Studie folgten wir dem Vorschlag von Junius-Walker et al., die Polypharmazie als die tägliche Einnahme von fünf oder mehr Arzneimittelsubstanzen definieren [3]. Polypharmazie hat in den letzten Jahren beständig zugenommen, vor allem bei älteren Patienten. Allerdings war der Anstieg bei allen Altersgruppen sichtbar, auch bei Kindern und Erwachsenen mit klar umrissenen Diagnosen [6, 7].

Eine Studie bei 65 niedergelassenen Allgemeinärzten und ihren Patienten zeigte, dass beide an „ihre“ Medikamente „glauben“ und dass dieser „Glaube“ eine psychologische Barriere für das Absetzen von Medikamenten darstellen kann. Obwohl die an der Studie beteiligten Allgemeinärzte anerkannten, dass Polypharmazie ein großes Problem darstellt, betonten sie, dass sie nicht regelmäßig die Medikamente ihrer Patienten

überprüfen, vor allem aufgrund von Zeitmangel [8].

Verschiedene Strategien zur Reduzierung von Polypharmazie wurden vorgeschlagen, darunter die sogenannten PIM-Listen (possibly inappropriate medication) wie z.B. die Beers-Liste [9] oder die PRISCUS-Liste für ältere Patienten [10], der Good Practice Geriatric Palliative Algorithm [11] und die STOPP-Kriterien [12]. Jedoch untersuchten nur wenige Studien das aktive Absetzen von Medikamenten bei Patienten mit Polypharmazie. In einer nicht-randomisierten Studie setzten Garfinkel et al. bei 119 älteren Patienten mit Polypharmazie durchschnittlich 2,8 Medikamente ab (Interventionsgruppe) und verglichen sie mit 71 ähnlichen Kontrollpatienten aus der gleichen Station in demselben Krankenhaus. Nach 12 Monaten betrug die 1-Jahres-Mortalitätsrate 21 % in der Interventionsgruppe, verglichen mit 45 % bei den Kontrollpatienten [13]. In einer randomisierten kontrollierten Studie in einem ambulanten Setting konnten Williams et al. durchschnittlich 1,5 Arzneimittel absetzen, was nach sechs Monaten nicht zu einer Änderung des Outcome geführt hat [14]. Insgesamt ist besonders im hausärztlichen Setting wenig darüber bekannt, inwieweit Polypharmazie indiziert eingesetzt wird und in welchem Ausmaß ein Potenzial für das Absetzen von Medikamenten vorliegt.

Auch über geschlechtsspezifische Unterschiede bei Patienten/innen mit Polypharmazie ist wenig bekannt. Wir wissen zwar, dass Frauen auf die Bevölkerung bezogen häufiger von Multimorbidität betroffen sind als Männer, dass aber diese Unterschiede altersbereinigt verschwinden [15]. Ob dies in gleicher Weise für die mit Multimorbidität asso-

ziierte Polypharmazie zutrifft, wurde bisher kaum untersucht. Eine brasilianische Studie konnte zeigen, dass in der über 60-jährigen Bevölkerung Frauen im Durchschnitt mehr Medikamente nehmen als Männer [16]. Die Studie macht aber keine Aussage zur Art der Medikamente und zum Bevölkerungsanteil, der eine Polypharmazie erhält.

Wir untersuchten daher in einer deskriptiven Studie die Häufigkeiten von Medikationsfehlern und Wechselwirkungen bei Patienten/innen mit Polypharmazie in allgemeinmedizinischer Behandlung. Nicht-evidenzbasierte Verschreibungen, Dosierungsfehler und potenziell gefährliche Wechselwirkungen bei allen Patienten und potenziell inadäquate Medikamente (PIM) in der Subgruppe der älteren Patienten/innen ( $\geq 65$  Jahre) wurden quantifiziert, um das Potenzial zur Verringerung von Polypharmazie für eine künftige Interventionsstudie abzuschätzen. Wichtige Ergebnisse dieser Studie wurden bereits publiziert [17]. Für diese Arbeit gingen wir der Frage nach, ob sich die Medikation von männlichen und weiblichen Patienten mit Polypharmazie unterscheidet, insbesondere im Hinblick auf Medikationsfehler.

## Methoden

### Studiendesign und Setting

Nach Zustimmung der Ethikkommission sprachen die Autoren auf zwei Fortbildungsveranstaltungen 22 ihnen persönlich bekannte Allgemeinärzte/innen an. Dieses „Convenience Sample“ mit einer Partizipationsrate von 100 % wurde bevorzugt, um die Verzerrung (Bias) einer selektiven Teilnahme in einer ran-

\* Aus Gründen der Lesbarkeit wird in der Regel auf die getrennte Erwähnung beider Geschlechter verzichtet. Es sind stets beide Geschlechter gemeint, es sei denn, es wird ausdrücklich zwischen Männern und Frauen unterschieden.

	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	BMI	Kreatinin (mg/dL)	GFR
Patienten	73,8 ± 8,1	86,1 ± 12,2	172,5 ± 7,5	29,1 ± 4,6	1,2 ± 0,4	60,6 ± 23,9
Minimum und Maximum	47,0/89,0	65,0/125,0	153,0/190,0	20,8/41,2	0,5/2,6	21,0/134,0
Patientinnen	78,1 ± 8,3	74,2 ± 15,9	162,3 ± 7,4	28,1 ± 5,7	1,0 ± 0,3	59,9 ± 21,2
Minimum und Maximum	52,0/96,0	38,0/124,0	146,0/180,0	14,7/47,3	0,5/2,1	21,0/141,0

**Tabelle 1** Deskriptive Daten der Patienten bzw. Patientinnen

domisierten Stichprobe zu vermeiden. Die teilnehmenden Ärzte wurden gebeten, zehn konsekutive Patienten mit Polypharmazie (Einnahme von fünf oder mehr Medikamenten pro Tag) aus der eigenen Praxis in die Studie einzuschließen. Patienten mit malignen Erkrankungen und ältere Patienten wurden nicht ausgeschlossen, um Polypharmazie so zu reflektieren, wie Allgemeinärzte ihr in der täglichen Praxis begegnen. Alle Ärzte und Patienten erhielten ein Aufklärungsschreiben mit dem Hinweis auf die anonymisierte Auswertung und unterschrieben eine Einverständniserklärung gemäß der Deklaration von Helsinki. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Landes Salzburg zustimmend zur Kenntnis genommen.

### Datenerhebung

Die Ärzte füllten 2 Blätter aus. Das Infoblatt bestand aus: Arzt-Nummer, Patient-Nummer (anonymisiert), Geschlecht, Alter (Jahre oder Geburtsdatum), Gewicht (kg), Größe (cm), Serumkreatinin (mg/dL).

Im Medikamentenblatt wurde für jedes Arzneimittel angegeben: 1. Name (Wirkstoff oder Handelsname). 2. Ob verschrieben (vom Hausarzt oder Spezialist) oder Selbstmedikation. 3. Tagesdosis (in mg bzw. spezifiziert, wenn nicht in mg). 4. Indikation für die Anwendung (begründende Diagnose). 5. Zusätzliche Informationen, die der Arzt angeben wollte, z.B. Einnahmezeitpunkt „Morgens“.

Sechs Ärzte gaben zusätzlich Ihre Namen, Adressen und Telefonnummern bekannt, damit sie nach der Studie in unstrukturierten Interviews Feedback geben und bekommen konnten.

### Datenanalyse

Evidenzbasis/Indikation für die Anwendung, Dosierung, potenzielle Wechselwirkungen sowie die Angemessenheit der Medikation nach der PRISCUS-Liste in der Subgruppe der Älteren wurden durch drei unabhängige Reviere (zwei EbM-erfahrene Ärzte, eine klinische Pharmazeutin) evaluiert. Im Falle der Nichtübereinstimmung wurden die Differenzen durch Diskussion ausgeräumt.

### Nicht-evidenzbasierte Verschreibungen und Dosierungsfehler

Als Entscheidungshilfe und Referenz für die Evidenzbasis einer medikamentösen Verordnung sowie für die korrekte Dosierung diente UpToDate® [18]. Diese peer-reviewed Online-Datenbank der Medizin wird von der *American Academy of Family Physicians* empfohlen. Der Einsatz eines Medikaments wurde als nicht-evidenzbasiert eingestuft, falls die Verschreibung in keinem peer-reviewed Kapitel von UpToDate® für die angegebene Indikation empfohlen wird.

Die Dosierung wurde in der gleichen Weise mit UpToDate® analysiert, wobei Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und Kreatinin berücksichtigt, und der Body-Mass-Index und die glomeruläre Filtrationsrate (laut CKD-EPI-Formel) [19] berechnet wurden. Die Dosierungen wurden unabhängig von den Indikationen evaluiert.

Dosierungen wurden klassifiziert als: A) Korrekt, B) Nicht angegeben, C) Überdosierung, D) Unterdosierung, E) Ansonsten falsch (wenn z.B. ein Diuretikum am Abend gegeben wurde), F) Zwei oder mehr Medikamente aus der gleichen Wirkstoffklasse, G) Nach Bedarf

(wenn der Arzt dies explizit angegeben hatte). C, D, E und F wurden als Dosierungsfehler eingestuft.

Im Falle von Lercanidipin (ein Kalziumkanalblocker, der in den USA und in Kanada nicht zugelassen ist und in UpToDate® nicht besprochen wird) wurden die Indikation und Dosis gemäß der österreichischen Fachinformation bewertet.

### Potenzielle Wechselwirkungen

Die Medikation wurde mit der Datenbank Lexicomp interact im Hinblick auf potenzielle Wechselwirkungen analysiert. Alle Medikamente für jeden Patienten wurden eingetragen. Dies war möglich, da diese Datenbank, die ein Teil von UpToDate® ist, keine Begrenzung vorgibt (z.B. max. zehn Medikamente pro Patient).

Die Datenbank teilt potenzielle Interaktionen in Schweregrade ein. Nur die Interaktionen der zwei höchsten Schweregrade (D: „Überlegen Sie eine Therapiemodifikation“ und X: „Vermeiden Sie die Kombination“) wurden berücksichtigt.

Da die Datenbank Lexicomp interact Lercanidipin nicht beinhaltet, wurde stattdessen Amlodipin, ein vergleichbarer Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ eingetragen.

### PIM gemäß der PRISCUS-Liste

Die PIM bei älteren Patienten wurden mithilfe der PRISCUS-Liste identifiziert [9]. Obwohl die PRISCUS-Liste nicht alle Medikamentenklassen abdeckt, wurde sie von dem Konsortium, das sie geschaffen hat, überprüft und als nützlich bewertet [20].

Patienten	Patientinnen
Betablocker	PPI und H2-Blocker
ACE-Hemmer	Betablocker
Statine	ACE-Hemmer
Thrombozytenaggregationshemmer	Vitamine und Enzyme
Thiazididiuretika	Thrombozytenaggregationshemmer
PPI und H2-Blocker	Statine
Calciumantagonisten	Thiazididiuretika
Allopurinol	Kalziumantagonisten
Schleifendiuretika	NSAR
Vitamin-K-Antagonisten	Schilddrüsenhormon

**Tabelle 2** Die 10 häufigsten Medikamentenklassen bei Frauen und Männern

### Geschlechtsspezifische Analyse

Die Hauptergebnisse dieser deskriptiven Studie wurden bereits publiziert [17]. Zur Beantwortung unserer eingangs definierten Fragestellung führten wir eine nach Geschlechtern getrennte Analyse durch. Unterschiede zwischen den Geschlechtern wurden im Rahmen einer schrittweisen Regressionsanalyse mit Alter und BMI als Kovariaten auf Signifikanz geprüft.

### Ergebnisse

Insgesamt wurden 169 Patienten für die Studie rekrutiert. Ein Patient musste ausgeschlossen werden, da das Geschlecht nicht erfasst wurde. Das durchschnittliche Alter der 68 männlichen Patienten betrug  $73,8 \pm 8,1$  Jahre, das der 100 Patientinnen  $78,1 \pm 8,3$  Jahre. Deskriptive Daten sind in Tabelle 1 dargestellt.

### Polypharmazie

Die Patienten nahmen im Schnitt  $9,3 \pm 3,3$  Medikamente pro Tag ein, die Patientinnen  $8,9 \pm 2,9$ . Das Maximum betrug bei einem Patienten 20 Medikamente pro Tag und bei einer Patientin 18 Medikamente pro Tag. Während sich Männer und Frauen in der Gesamtzahl der verordneten Medikamente kaum unterschieden, zeigten sich deutliche

Unterschiede in der Rangfolge der am häufigsten eingenommenen Arzneimittel (s. Tab. 2). Frauen nehmen deutlich häufiger Vitamin-Präparate, NSAR und Schilddrüsenhormone ein, Männer liegen bei Allopurinol, Schleifendiuretika und Vitamin-K-Antagonisten vorne.

Psychoaktive Medikamente wurden bei den 100 Frauen signifikant häufiger verschrieben als bei den 68 Männern ( $61\% \text{ vs. } 41,2\%$ ,  $p = 0,027$ , Chi<sup>2</sup>-Test). Die Signifikanz ging jedoch in der Regressionsanalyse verloren, in der sich das Alter als einzige signifikante Einflussgröße offenbarte, allerdings mit einem sehr kleinen Regressionskoeffizienten von 0,042 und einer erklärten Varianz von 7%. Mitgezählt wurden für diese Auswertung SSRI, SNRI, NARI, trizyklische Antidepressiva, andere Antidepressiva, Benzodiazepine, Hypnotika/Nicht-Benzodiazepine, typische Antipsychotika, atypische Antipsychotika, andere psychotrope Medikamente, Lithium und Barbiturate. Das Maximum bei Männern lag bei gleichzeitig drei psychoaktiven Medikamenten pro Tag, bei Frauen hingegen bei gleichzeitig fünf psychoaktiven Medikamenten pro Tag. Eine „psychoaktive Polypharmazie“ wurde bei beiden Geschlechtern gesehen. 34% der Frauen und 25,1% der Männer nahmen mindestens zwei psychoaktive Medikamente pro Tag ein.

Mindestens ein Herz-Kreislaufmedikament wurde bei den 68 Männern häufiger verschrieben als bei den 100 Frauen

(97,1% vs. 93,0%,  $p = 0,32$ , Chi<sup>2</sup>-Test; nicht-signifikant). Auch in der Regressionsanalyse zeigte sich für keine der getesteten Variablen ein signifikanter Einfluss. Zu den in dieser Gruppe gezählten Medikamenten gehören ACE-Hemmer, Betablocker, Schleifendiuretika, Thiazididiuretika, kaliumsparende Diuretika, Sartane, andere Antihypertensiva, Kalziumkanalblocker, Antiarrhythmika und Digitalisglykoside. Das Maximum lag bei Männern und Frauen bei gleichzeitig sieben Herz-Kreislaufmedikamenten pro Tag.

Thrombozytenaggregationshemmer (51,5% vs. 41,0%) und Statine (55,9% vs. 40,0%) wurden bei den Männern deutlich häufiger verschrieben als bei den Frauen. In der Regressionsanalyse zeigte sich für die Statine ein signifikant negativer Zusammenhang mit dem Alter, d.h. ältere Patienten bekamen seltener Statine verschrieben als jüngere.

Männern wurde signifikant häufiger mindestens ein Antidiabetikum verordnet (47,1% versus 30,0%,  $p = 0,034$ , Chi<sup>2</sup>-Test). Auch diese Signifikanz ging in der Regressionsanalyse zugunsten des Alters als einzigem Einflussfaktor verloren. Hier ging ebenfalls jüngeres Alter mit einer häufigeren Verschreibung von Antidiabetika einher. Zu den Antidiabetika wurden Metformin, Sulfonylharnstoffe, Glitazone, Gliptine und andere DPP4-Antagonisten, Glukosidase-Hemmstoffe und Insuline gezählt.

### Nicht-evidenzbasierte Verschreibungen

Gemäß den o.g. Kriterien nahmen 95,6% der Patienten (65 von 68) und 93,0% der Patientinnen (93 von 100) mindestens ein Medikament ein, das nicht-evidenzbasiert bzw. auf Basis der indikationsbegründenden Diagnose nicht indiziert war. Das relative Maximum betrug bei den Männern 83,3% (fünf von sechs Medikamenten waren nicht-evidenzbasiert), bei den Frauen 71,4% (fünf von sieben Medikamenten waren nicht-evidenzbasiert). Das absolute Maximum betrug bei den Männern sechs nicht-evidenzbasierte Medikamente pro Tag, bei den Frauen acht nicht-evidenzbasierte Medikamente pro Tag. Im Schnitt wurden bei beiden Ge-

Patienten	Patientinnen
<b>Betablocker</b> , z.B. Metoprolol Eingenommen von 63,2 % Davon nicht-evidenzbasiert 46,5 %	<b>PPI und H2-Blocker</b> , z.B. Pantoprazol Eingenommen von 55,0 % Davon nicht-evidenzbasiert 49,1 %
<b>ACE-Hemmer</b> , z.B. Lisinopril Eingenommen von 57,4 % Davon nicht-evidenzbasiert 5,1 %	<b>Betablocker</b> , z.B. Metoprolol Eingenommen von 50,0 % Davon nicht-evidenzbasiert 62,0 %
<b>Statine</b> , z.B. Simvastatin Eingenommen von 55,9 % Davon nicht-evidenzbasiert 50,0 %	<b>ACE-Hemmer</b> , z.B. Lisinopril Eingenommen von 49,0 % Davon nicht-evidenzbasiert 0,0 %
<b>Thrombozytenaggregationshemmer</b> , z.B. Clopidogrel Eingenommen von 51,5 % Davon nicht-evidenzbasiert 11,4 %	<b>Vitamine und Enzyme</b> , z.B. Folsäure Eingenommen von 48,0 % Davon nicht-evidenzbasiert 27,1 %
<b>Thiaziddiuretika</b> , z.B. Hydrochlorothiazid Eingenommen von 47,1 % Davon nicht-evidenzbasiert 6,2 %	<b>Thrombozytenaggregationshemmer</b> , z.B. Clopidogrel Eingenommen von 41,0 % Davon nicht-evidenzbasiert 41,5 %
<b>PPI und H2-Blocker</b> , z.B. Pantoprazol Eingenommen von 42,6 % Davon nicht-evidenzbasiert 51,7 %	<b>Statine</b> , z.B. Simvastatin Eingenommen von 40,0 % Davon nicht-evidenzbasiert 77,5 %
<b>Kalziumantagonisten</b> , z.B. Amlodipin Eingenommen von 33,8 % Davon nicht-evidenzbasiert 34,8 %	<b>Thiaziddiuretika</b> , z.B. Hydrochlorothiazid Eingenommen von 40,0 % Davon nicht-evidenzbasiert 12,5 %
<b>Allopurinol</b> Eingenommen von 33,8 % Davon nicht-evidenzbasiert 82,6 %	<b>Kalziumantagonisten</b> , z.B. Amlodipin Eingenommen von 34,0 % Davon nicht-evidenzbasiert 35,3 %
<b>Schleifendiuretika</b> , z.B. Furosemid Eingenommen von 30,9 % Davon nicht-evidenzbasiert 9,5 %	<b>NSAR</b> , z.B. Ibuprofen Eingenommen von 32,0 % Davon nicht-evidenzbasiert 18,7 %
<b>Vitamin-K-Antagonisten</b> , z.B. Phenprocoumon Eingenommen von 27,9 % Davon nicht-evidenzbasiert 10,5 %	<b>Schilddrüsenhormon</b> , z.B. Levothyroxin Eingenommen von 29,0 % Davon nicht-evidenzbasiert 3,4 %
<b>Metformin</b> Eingenommen von 27,9 % Davon nicht-evidenzbasiert 5,3 %	<b>Schleifendiuretika</b> , z.B. Furosemid Eingenommen von 27,0 % Davon nicht-evidenzbasiert 11,1 %
<b>Vasodilatoren bzw. Vasokonstriktoren</b> , z.B. ISMN Eingenommen von 25,0 % Davon nicht-evidenzbasiert 82,4 %	<b>SSRI</b> , z.B. Citalopram Eingenommen von 25,0 % Davon nicht-evidenzbasiert 4,0 %
<b>NSAR</b> , z.B. Ibuprofen Eingenommen von 23,5 % Davon nicht-evidenzbasiert 0,0 %	<b>Benzodiazepine</b> , z.B. Oxazepam Eingenommen von 24,0 % Davon nicht-evidenzbasiert 100,0 %
<b>Anticholinergika</b> , z.B. Tiotropium Eingenommen von 23,5 % Davon nicht-evidenzbasiert 6,2 %	<b>Laxative</b> , z.B. Laktulose Eingenommen von 24,0 % Davon nicht-evidenzbasiert 12,5 %
<b>Bronchodilatoren und -Spasmolyse</b> , z.B. Formoterol Eingenommen von 20,6 % Davon nicht-evidenzbasiert 7,1 %	<b>Vitamin-K-Antagonisten</b> , z.B. Phenprocoumon Eingenommen von 20,0 % Davon nicht-evidenzbasiert 0,0 %
	<b>Metformin</b> Eingenommen von 20,0 % Davon nicht-evidenzbasiert 0,0 %

**Tabelle 3** Nicht-evidenzbasierte Verschreibungen bei den Medikamentenklassen, die von 20 % oder mehr der Patienten bzw. Patientinnen eingenommen wurden, geordnet nach Häufigkeit der Einnahme



schlechtern jeweils  $2,7 \pm 1,7$  nicht-evidenzbasierte Verschreibungen pro Patient festgestellt. Es konnte demnach kein Unterschied zwischen Männern und Frauen festgestellt werden.

Es gab keinen Patienten, bei dem alle Verschreibungen als nicht-evidenzbasiert eingestuft wurden. Tabelle 3 listet nicht-evidenzbasierte Verschreibungen bei den Medikamentenklassen auf, die von 20 % oder mehr der Patienten eingenommen wurden.

Betablocker wurden von 63,2 % der Patienten bzw. 50,0 % der Patientinnen eingenommen. 53,5 % bzw. 38,0 % dieser Verschreibungen waren nicht-evidenzbasiert. Wir haben einen Betablocker als nicht-evidenzbasiert bewertet, wenn 1) Bluthochdruck die einzige angegebene Indikation war, und 2) der Betablocker das einzige Medikament – oder nur 1 von 2 Medikamenten – für Bluthochdruck war, und 3) eine andere Indikation (z.B. Herzinsuffizienz) aus weiteren Angaben nicht abgeleitet werden konnte.

### Dosierungsfehler

44,1 % der Patienten (30 der 68 Männer), bzw. 43,0 % der Patientinnen (43 der 100 Frauen), wiesen mindestens einen Dosierungsfehler auf. Es bestand kein Unterschied zwischen Männern und Frauen (Regressionsanalyse).

Tabelle 4 listet die Dosierungsfehler bei den Medikamentenklassen auf, die von 20 % oder mehr der Patienten bzw. Patientinnen eingenommen wurden.

### Potenzielle Wechselwirkungen

Die Datenbank Lexicomp interact teilt Wechselwirkungen in fünf Schweregrade ein: A, B, C, D und X. Nur die zwei höchsten Schweregrade (D und X) wurden von uns als Fehler gewertet. Mindestens eine potenzielle Wechselwirkung der Kategorie D (Kombination überdenken) oder X (Kombination vermeiden) wurde bei 61,8 % der Patienten und bei 58,0 % der Patientinnen festgestellt.

*D-Interaktionen (Überdenken der Kombination empfohlen):* 27 Männer (39,7 %) hatten eine D-Interaktion, neun Männer (13,2 %) zwei, vier Männer (5,9 %) drei, ein Mann (1,5 %) vier und ein Mann (1,5 %) sechs D-Interaktionen.

Bei den Frauen hatten 33 (33,0 %) eine D-Interaktion, elf Frauen (11,0 %) zwei, sechs Frauen (6,0 %) drei, zwei Frauen (2,0 %) vier, drei Frauen (3,0 %) fünf und eine Frau (1,0 %) sechs D-Interaktionen.

*X-Interaktionen (Vermeiden der Kombination empfohlen):* Zwei Männer (2,9 %) hatten eine potenzielle X-Interaktion. Eine Frau (1,0 %) hatte eine potenzielle X-Interaktion und eine Frau (1,0 %) hatte zwei potenzielle X-Interaktionen.

Die Anzahl der Interaktionen unterschied sich nicht zwischen Männern und Frauen.

Die fünf gefährlichen Kombinationen, wörtlich aus der Datenbank übersetzt:

- Clopidogrel + Fluoxetin: CYP2C19-Hemmer (auch mäßige) können die Serum-Konzentrationen von aktiven Metaboliten des Clopidogrel herabsetzen.
- Metoclopramid + Quetiapin: Metoclopramid kann die negativen/toxischen Wirkungen von Antipsychotika verstärken.
- Tamsulosin + Terazosin: Alpha-1-Blocker können die antihypertensive Wirkung von anderen Alpha-1-Blockern verstärken.
- Lorazepam + Olanzapin: Olanzapin kann die negativen/toxischen Wirkungen von Benzodiazepinen verstärken.
- Triazolam + Olanzapin: Olanzapin kann die negativen/toxischen Wirkungen von Benzodiazepinen verstärken.

### PIM gemäß der PRISCUS-Liste

Von den 68 Patienten waren 61 (89,7 %) 65 Jahre oder älter (75,7 Jahre  $\pm$  5,9 Jahre). Bei diesen älteren Patienten wurden insgesamt 30 PIM gemäß der PRISCUS-Liste identifiziert. 39,3 % der Männer wiesen mindestens eine PIM auf. Mehrheitlich (40 %) handelte es sich um Benzodiazepine (12 von 30 PIM). Die zweitgrößte PIM-Medikamentenklasse waren Alpha-1-Blocker (6 von 30 PIM). Zusammengefasst machten Benzodiazepine und Alpha-1-Blocker bei älteren Männern fast zwei Drittel aller PIM aus.

Von den 100 Patientinnen waren 96 (96 %) 65 Jahre oder älter (78,8 Jahre  $\pm$  7,5 Jahre). Bei diesen älteren Patientinnen wurden insgesamt 43 PIM gemäß

der PRISCUS-Liste identifiziert. Bei 35,4 % der Frauen lag mindestens eine PIM vor. Auch bei den Frauen waren dies mehrheitlich Benzodiazepine (20 von 43 PIM, 46,5 %). Die zweitgrößte PIM-Medikamentenklasse waren bei den Frauen die Hypnotika/Nicht-Benzodiazepine (6 von 43 PIM). Zusammen machten Benzodiazepine und Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika fast zwei Drittel aller PIM bei Frauen aus.

Die Anzahl der PIM bei Männern und Frauen unterschied sich weder im Chi<sup>2</sup>-Test noch in der Regressionsanalyse.

### Feedback

Sechs Allgemeinärzte gaben und bekamen Feedback nach der Studie. Sie gaben an, dass die Analyse von nicht-evidenzbasierten Verschreibungen und Dosierungen für sie „nützlich und die Analyse der potenziellen Wechselwirkungen „sehr nützlich“ war. Sie bekräftigten, dass sie fast sofort auf diese Informationen hin handelten.

Zudem betonten sie, dass ein Absetzen von psychoaktiven Medikamenten in einer Hausarztpraxis oft nur zum Arztwechsel führe.

Sie gaben an, dass sie versuchen, gemäß Leitlinien zu behandeln. Fünf der sechs Ärzte unterstrichen aber, dass Leitlinien bei älteren Patienten/innen „quasi zwangsläufig“ zu Polypharmazie führen.

### Diskussion

Die Häufigkeit von Medikationsfehlern und Wechselwirkungen bei Patienten/innen mit Polypharmazie in allgemeiner medizinischer Behandlung ist in dieser deskriptiven Studie alarmierend hoch. Frauen und Männer sind bezüglich der Fehler insgesamt etwa gleich häufig betroffen. Allerdings deutet das Geschlechterverhältnis (sieben Männer auf zehn Frauen) in dieser Studie in Anbetracht der konsekutiven Rekrutierung an, dass mehr ältere Frauen von einer Polypharmazie betroffen sind als Männer. Dies reflektiert allerdings auch die typische Altersverteilung unserer Bevölkerung, in der Frauen höheren Alters überwiegen.

Unsere Studie zeigt auf, dass sich die zehn häufigsten Medikamenten-

Patienten	Patientinnen
<b>Betablocker</b> , z.B. Metoprolol Über- oder Underdosiert 4,7 % Anderer Dosierungsfehler* 0,0 %	<b>PPI und H2-Blocker</b> , z.B. Pantoprazol Über- oder Underdosiert 1,8 % Anderer Dosierungsfehler* 3,6 %
<b>ACE-Hemmer</b> , z.B. Lisinopril Über- oder Underdosiert 2,6 % Anderer Dosierungsfehler* 0,0 %	<b>Betablocker</b> , z.B. Metoprolol Über- oder Underdosiert 8,0 % Anderer Dosierungsfehler* 0,0 %
<b>Statine</b> , z.B. Simvastatin Über- oder Underdosiert 0,0 % Anderer Dosierungsfehler* 0,0 %	<b>ACE-Hemmer</b> , z.B. Lisinopril Über- oder Underdosiert 4,1 % Anderer Dosierungsfehler* 0,0 %
<b>Thrombozytenaggregationshemmer</b> , z.B. Clopidogrel Über- oder Underdosiert 2,9 % Anderer Dosierungsfehler* 0,0 %	<b>Vitamine und Enzyme</b> , z.B. Folsäure Über- oder Underdosiert 0,0 % Anderer Dosierungsfehler* 0,0 %
<b>Thiaziddiuretika</b> , z.B. Hydrochlorothiazid Über- oder Underdosiert 0,0 % Anderer Dosierungsfehler* 0,0 %	<b>Thrombozytenaggregationshemmer</b> , z.B. Clopidogrel Über- oder Underdosiert 4,9 % Anderer Dosierungsfehler* 0,0 %
<b>PPI und H2-Blocker</b> , z.B. Pantoprazol Über- oder Underdosiert 3,5 % Anderer Dosierungsfehler* 0,0 %	<b>Statine</b> , z.B. Simvastatin Über- oder Underdosiert 0,0 % Anderer Dosierungsfehler* 0,0 %
<b>Kalziumantagonisten</b> , z.B. Amlodipin Über- oder Underdosiert 8,7 % Anderer Dosierungsfehler* 4,4 %	<b>Thiaziddiuretika</b> , z.B. Hydrochlorothiazid Über- oder Underdosiert 2,5 % Anderer Dosierungsfehler* 2,5 %
<b>Allopurinol</b> Über- oder Underdosiert 0,0 % Anderer Dosierungsfehler* 0,0 %	<b>Kalziumantagonisten</b> , z.B. Amlodipin Über- oder Underdosiert 5,9 % Anderer Dosierungsfehler* 5,9 %
<b>Schleifendiuretika</b> , z.B. Furosemid Über- oder Underdosiert 0,0 % Anderer Dosierungsfehler* 19,0 %	<b>NSAR</b> , z.B. Ibuprofen Über- oder Underdosiert 3,1 % Anderer Dosierungsfehler* 0,0 %
<b>Vitamin-K-Antagonisten</b> , z.B. Phenprocoumon Über- oder Underdosiert nicht beurteilbar** Anderer Dosierungsfehler* 0,0 %	<b>Schilddrüsenhormon</b> , z.B. Levothyroxin Über- oder Underdosiert 6,9 % Anderer Dosierungsfehler* 0,0 %
<b>Metformin</b> Über- oder Underdosiert 5,3 % Anderer Dosierungsfehler* 0,0 %	<b>Schleifendiuretika</b> , z.B. Furosemid Über- oder Underdosiert 0,0 % Anderer Dosierungsfehler* 14,8 %
<b>Vasodilatoren bzw. Vasokonstriktoren</b> , z.B. ISMN Über- oder Underdosiert 11,8 % Anderer Dosierungsfehler* 11,8 %	<b>SSRI</b> , z.B. Citalopram Über- oder Underdosiert 4,0 % Anderer Dosierungsfehler* 0,0 %
<b>NSAR</b> , z.B. Ibuprofen Über- oder Underdosiert 6,3 % Anderer Dosierungsfehler* 0,0 %	<b>Benzodiazepine</b> , z.B. Oxazepam Über- oder Underdosiert 4,2 % Anderer Dosierungsfehler* 12,5 %
<b>Anticholinergika</b> , z.B. Tiotropium Über- oder Underdosiert 6,3 % Anderer Dosierungsfehler* 6,3 %	<b>Laxative</b> , z.B. Laktulose Über- oder Underdosiert 0,0 % Anderer Dosierungsfehler* 8,3 %
<b>Bronchodilatoren und -Spasmolyse</b> , z.B. Formoterol Über- oder Underdosiert 0,0 % Anderer Dosierungsfehler* 0,0 %	<b>Vitamin-K-Antagonisten</b> , z.B. Phenprocoumon Über- oder Underdosiert 0,0 % Anderer Dosierungsfehler* 0,0 %
* Anderer Dosierungsfehler: falsches Intervall oder Zeitpunkt der Gabe; kein regelmäßiges Dosierungsschema; mehr als ein Medikament aus der gleichen Medikamentenklasse. ** Die Dosierung von Vitamin-K-Antagonisten konnte hinsichtlich Über- und Underdosierung nicht beurteilt werden, da die INR-Werte nicht erhoben wurden.	<b>Metformin</b> Über- oder Underdosiert 5,0 % Anderer Dosierungsfehler* 0,0 %

**Tabelle 4** Dosierungsfehler bei den Medikamentenklassen, die von 20 % oder mehr der Patienten bzw. Patientinnen eingenommen wurden, geordnet nach Häufigkeit der Einnahme

klassen bei Patienten bzw. Patientinnen mit Polypharmazie unterscheiden, dass dies aber in erster Linie auf die unterschiedliche Altersverteilung zurückzuführen ist.

Herz-Kreislaufmedikamente, Thrombozytenaggregationshemmer und Statine wurden bei Männern öfters eingesetzt als bei Frauen. Betablocker stellen einen Spezialfall dar. Sie wurden von fast Zwei-Drittel der Männer und der Hälfte der Frauen eingenommen. Jedoch war rund die Hälfte der Verschreibungen nicht-evidenzbasiert, weil Betablocker nur für Bluthochdruck – ohne weitere Indikation – eingesetzt wurden, und Betablocker bei älteren Menschen nicht als First-line-Therapie der Hypertonie eingesetzt werden sollten, wenn nicht gleichzeitig eine Herzinsuffizienz und/oder eine koronare Herzkrankheit vorliegen [18].

Psychoaktive Medikamente wurden hingegen deutlich häufiger bei Frauen verschrieben als bei Männern. Z.B. waren Benzodiazepine an jede vierte Patientin verschrieben. In der Regressionsanalyse zeigte sich allerdings, dass nicht das Geschlecht, sondern das Alter die maßgebliche Einflussgröße hierfür ist.

Das Absetzen von nicht-evidenzbasierten Medikamenten ist in der täglichen Praxis schwierig, könnte aber durch eine regelmäßige Überprüfung der Medikation (medication review) realisiert werden, wie in der Studie von Williams et al. gezeigt werden konnte [14]. In der Allgemeinpraxis fehlt allerdings hierfür häufig die Zeit. Auch fällt es Allgemeinärzten möglicherweise schwer, von Fachärzten verordnete Medikamente absetzen, und die Patienten würden hierdurch verunsichert. Dies trifft wahrscheinlich im besonderen Maße für psychoaktive Medikamente zu, die wie aus unseren Analysen zu entnehmen, eine wichtige Rolle spielen. Sehr viele Patienten werden mit mehr als einer psychotropen Substanz behandelt, obwohl psychiatrische Publikationen die Monotherapie eindeutig günstiger bewerten [21]. In jedem Fall bräuchten Allgemeinärzte hier die Unterstützung von Spezialisten. Eine kooperative Versorgung durch Allgemeinmedizin und Psychiatrie führt zu einem deutlich besseren Outcome [22].

Die kürzlich ins Leben gerufene „Choosing Wisely“-Initiative (Wähle-

#### Dr. med. Dara Koper ...



... promoviert an der Paracelsus Medizinischen Universität, Salzburg. Autor eines jährlichen Berichtes über die weltweit größte Krebskonferenz, Prüfartz beim Gesundheitsfond des Landes Salzburg (SAGES).

mit-Bedacht-Initiative) forderte medizinische Gesellschaften auf, einen kritischen Blick auf ihre jeweiligen Felder zu werfen. Der Initiative sind u.a. die *American Academy of Family Physicians* und die *American Geriatrics Society* beigetreten. Jede Gesellschaft listet als Folge dieser Herausforderung seit kurzer Zeit fünf Tests, Verfahren oder Behandlungen auf, die *vermieden* werden sollen. Die Empfehlung für eine Behandlung, die vermieden werden soll, lautet zum Beispiel: „Verschreiben Sie keine Benzodiazepine oder andere Sedativa/Hypnotika bei älteren Menschen als Mittel der ersten Wahl für Schlaflosigkeit, Unruhe oder Delirium“ [23].

Auf ältere Patienten mit Multimorbidität wird in Leitlinien kaum eingegangen, weil die Evidenzbasis dürrig ist. Medizinische Gesellschaften, die Leitlinien veröffentlichen, müssen dieses Problem dringend konstruktiv lösen. Dazu benötigen wir ausdrücklich valide Studienevidenz zum Thema Polypharmazie bei älteren Patienten mit Multimorbidität. Eine wichtige Initiative in diese Richtung stellt die Leitlinie Multimedikation der Leitliniengruppe Hessen in Zusammenarbeit mit der DEGAM dar. In dieser Leitlinie wird ein Medikations-Check mindestens einmal im Jahr gefordert. Es wird aber auch darauf hingewiesen, dass derzeit die zeitlichen Ressourcen sowie eine angemessene Honorierung des Hausarztes fehlen [24].

#### Einschränkungen und Stärken dieser Studie

Die Aussagekraft dieser Studie ist vor allem wegen ihrer Größe (22 Allgemeinärzte/innen, 68 Patienten, 100 Patientinnen) begrenzt. Eine weitere Einschränkung ist, dass die Studie in einem „Convenience Sample“ von niedergelassenen Allgemeinärzten durchgeführt wurde und nicht in einer Zufallsstichprobe. Allerdings könnte dies umge-

kehrt bedeuten, dass eher hochmotivierte Allgemeinärzte an der Studie teilgenommen haben und die Probleme von nicht-evidenzbasierten Verschreibungen und Wechselwirkungen im Schnitt aller allgemeinmedizinischen Praxen sogar noch größer sein könnten.

Eine weitere Einschränkung dieser Studie ist, dass keine in die Tiefe gehende Analyse möglicher individueller und patientenorientierter Gründe vorgenommen wurde, warum Allgemeinärzte nicht-evidenzbasierte Verschreibungen vorgenommen haben. Der Fokus der Analysen in dieser Studie lag auf der Diskrepanz zwischen der jeweils angegebenen Diagnose und dem hierfür verschriebenen Medikament. Auch gab es keine vollständige Übereinstimmung hinsichtlich der Evidenzbewertung unter den drei Reviewern der Studie; die Differenzen waren allerdings gering. Alle Diskordanzen konnten problemlos durch Diskussion aufgelöst werden.

Die Stärken dieser Studie beinhalten die konsekutive Rekrutierung der Patienten aus den teilnehmenden Praxen. Die Patienten wurden also nicht gezielt selektiert, sondern stellen eine weitgehend zufällig ausgewählte Stichprobe dar. Eine weitere Stärke ist, dass die teilnehmenden Allgemeinärzte sowohl aus ländlichen Gemeinden als auch aus städtischen Gebieten stammten.

Hinsichtlich der Relevanz dieser Studie ist hervorzuheben, dass auf diesem medizinischen Forschungsgebiet bis heute leider kaum Daten vorhanden sind.

#### Schlussfolgerung

Die Häufigkeit von Medikationsfehlern und potenziellen Wechselwirkungen bei Patienten mit Polypharmazie in dieser kleinen deskriptiven Studie ist alarmierend hoch und steht im Einklang mit anderen ähnlichen Studien. Frauen



sind etwa gleich häufig betroffen wie Männer, nehmen aber teilweise andere Medikamente ein. Polypharmazie stellt offensichtlich ein großes Problem dar, das in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat. Unsere Ergebnisse stärken die Aussage, dass Polypharmazie das Risiko für nicht-evidenzbasierte Verschreibungen und Wechselwirkungen erhöht. Allgemeinärzte, die oft unter Zeitdruck arbeiten, sind wahrscheinlich nicht in der Lage, dem wachsenden Problem Polypharmazie durch regelmäßigen „Medication Review“ zu begegnen. Die Entwicklung von evidenzbasierten Entscheidungshilfen könnte hier wahrscheinlich unterstützend wirken.

**Finanzierung:** Diese Studie wurde von der Europäischen Union (Siebtes Rahmenprogramm FP7/2007 – 2013, Förderungsvereinbarung Nr. 223424) unterstützt.

**Ethikkomitee:** Die Ethikkommission für das Bundesland Salzburg hat diese Studie genehmigt.

**Interessenkonflikt:** Es gab keinen Interessenkonflikt. Keine(r) der Autoren/innen hat den Besitz von Aktien offen zu legen oder hat Honorare für Beratung, Forschung oder Vorträge von kommerziellen Unternehmen oder professionellen oder staatlichen Organisationen mit Interesse an dem Thema dieser Veröffentlichung erhalten. Up-

ToDate® und Lexicomp Interact® werden aus inhaltlichen Gründen in dieser Publikation erwähnt. Keine(r) der Autoren/innen unterhält eine finanzielle Beziehung – jeglicher Art – zu UpToDate®, Lexi-Comp® oder Wolters Kluwer Health.

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Andreas Sönnichsen  
Institut für Allgemeinmedizin und  
Familienmedizin  
Universität Witten/Herdecke  
Alfred-Herrhausen-Straße 50  
58448 Witten  
andreas.soennichsen@uni-wh.de

## Literatur

- Marengoni A, Winblad B, Karp A, Fratiglioni L. Prevalence of chronic diseases and multimorbidity among the elderly population in Sweden. *Am J Public Health* 2008; 98: 1198–200
- Slabaugh SL, Maio V, Templin M, Abouzaid S. Prevalence and risk of polypharmacy among the elderly in an outpatient setting: a retrospective cohort study in the Emilia-Romagna region, Italy. *Drugs Aging* 2010; 27: 1019–28
- Junius-Walker U, Theile G, Hummers-Pradier E. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Fam Pract* 2007; 24: 14–9
- Banerjee A, Mbamalu D, Ebrahimi S, Khan AA, Chan TF. The prevalence of polypharmacy in elderly attenders to an emergency department – a problem with a need for an effective solution. *Int J Emerg Med*. 2011; 4: 22
- Schuler J, Dückelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120: 733–41
- Feudtner C, Dai D, Hexem KR, Luan X, Metjian TA. Prevalence of polypharmacy exposure among hospitalized children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 9–16
- Wong CY, Chaudhry SI, Desai MM, Krumholz HM. Trends in comorbidity, disability, and polypharmacy in heart failure. *Am J Med* 2011; 124: 136–43
- Anthierens S, Tansens A, Petrovic M, Christiaens T. Qualitative insights into general practitioners views on polypharmacy. *BMC Fam Pract* 2010; 11: 65
- American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 616–31
- Holt S, Schmiedl S, Thümann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 543–51
- Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1648–54
- Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46: 72–83
- Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *Isr Med Assoc J* 2007; 9: 430–4
- Williams ME, Pulliam CC, Hunter R, et al. The short-term effect of interdisciplinary medication review on function and cost in ambulatory elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 93–8
- Van den Bussche H, Schäfer I, Koller D, et al. Multimorbidität in der älteren Bevölkerung – Teil 1: Prävalenz in der vertragsärztlichen Versorgung. *Z Allg Med* 2012; 88: 365–71
- Duarte Venturini C, Engroff P, Ely LS, et al. Gender differences, polypharmacy, and potential pharmacological interactions in the elderly. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66: 1867–72
- Koper D, Kamenski G, Flamm M, Böhmendorfer B, Sönnichsen A. Frequency of medication errors in primary care patients with polypharmacy. *Fam Pract* 2013; 30: 313–319
- <http://www.uptodate.com/home> (letzter Zugriff am 15.03.2013)
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–12
- Thiem U, Theile G, Junius-Walker U, et al. Prerequisites for a new health care model for elderly people with multimorbidity: the PRISCUS research consortium. *Z Gerontol Geriatr* 2011; 44: 115–20
- Essock SM, Schooler NR, Stroup TS, et al. Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 702–8
- Katon WJ, Lin EH, von Korff M, et al. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med* 2010; 363: 2611–20
- <http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2013/02/Choosing-Wisely-Master-List.pdf> (letzter Zugriff am 15.03.2013)
- Bergert FW, Braun M, Ehrenthal K et al. Leitliniengruppe Hessen. Hausärztliche Leitlinie Multimedikation 2013. [http://www.pmvforschungsguppe.de/pdf/03\\_publicationen/multimedikation\\_ll.pdf](http://www.pmvforschungsguppe.de/pdf/03_publicationen/multimedikation_ll.pdf) (letzter Zugriff am 25.07.2013).