

**Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit
durch klinisch-pharmazeutische Betreuung bei Patienten
mit Demenz im Innovationsfondprojekt „DemStepCare“
—
eine longitudinale, cluster-randomisierte Studie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades

„Doktorin der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach Pharmazie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie,
Geographie und Geowissenschaften
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Marie Kockläuner

geboren am 04.07.1994 in Wiesbaden-Dotzheim

Mainz, 2023

Dekanin: Prof. Dr. Tanja Schirmeister

1. Gutachterin: Prof. Dr. Irene Krämer

2. Gutachterin: Prof. Dr. Kristina Friedland

Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
Vorbemerkung	V
Zusammenfassung	VI
Summary	VIII
1 Einleitung	10
1.1 Demenz.....	10
1.1.1 Epidemiologie	10
1.1.2 Ätiopathogenese und Symptomatik	11
1.1.3 Diagnostik und Schweregradeinteilung	16
1.1.4 Pharmakotherapie der Demenz	17
1.1.5 Psychiatrische Begleitsymptome	22
1.1.6 Pharmakotherapie der psychiatrischen Begleitsymptome	24
1.2 Versorgung von Demenzpatienten im deutschen Gesundheitssystem	27
1.3 Pharmazeutische Betreuung von Demenzpatienten	30
1.3.1 Arzneimitteltherapiesicherheit	30
1.3.2 Arzneimittelbezogene Probleme	32
1.3.3 Potenziell inadäquate Medikamente	34
1.3.4 Anticholinergika	36
1.3.5 Deprescribing	37
2 Fragestellung und Ziele	39
3 Material und Methoden.....	41
3.1 Studiendesign	41
3.1.1 Setting und Studienpopulation	43
3.1.2 Studiendesign.....	44
3.2 Elektronische Fallakte	47
3.3 Pharmazeutische Medikationsanalyse und Interventionen	54
3.3.1 Standardisierung der Arzneimittelanamnese und Medikationsanalyse	54
3.3.2 Analyse der Angemessenheit der Medikation (MAI).....	57

3.3.3	Analyse der potenziell inadäquaten Medikation (PIM).....	59
3.3.4	Analyse der arzneimittelbezogenen Probleme (AbP)	60
3.3.5	Deprescribing von Risikoarzneimitteln	62
3.3.6	Analyse der START-Kriterien.....	63
3.3.7	Zeitaufwand.....	63
3.4	Statistik und Auswertung	64
4	Ergebnisse	67
4.1	Studiendesign und Leistungserbringer	67
4.2	Patientencharakteristika	69
4.2.1	Demographie und Krankheitslast	69
4.2.2	Demenzielle Erkrankung.....	70
4.2.3	Versorgungssituation	71
4.2.4	Arzneimitteltherapie	73
4.3	Primärer Zielparameter: Medication Appropriateness Index (MAI).....	76
4.3.1	MAI-Summenscore	76
4.3.2	MAI-Patientenscore	79
4.3.3	MAI-Kriterien.....	81
4.4	Potenziell inadäquate Medikamente (PIM)	82
4.4.1	FORTA-Liste.....	82
4.4.2	PRISCUS-Liste	84
4.4.3	STOPP-Kriterien	86
4.5	Arzneimittelbezogene Probleme (AbP).....	87
4.5.1	Probleme	88
4.5.2	Ursachen für AbP	89
4.5.3	Wirkstoffe.....	91
4.5.4	Pharmazeutische Empfehlung	93
4.5.5	Akzeptanz und Ergebnis der pharmazeutischen Empfehlung	94
4.5.6	Klinische Relevanz	96
4.6	Deprescribing von Risikoarzneimitteln.....	96
4.7	START-Kriterien.....	101

4.8	UAW als Ursache für Versorgungskrisen	104
4.9	Zeitaufwand	105
5	Diskussion.....	106
5.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	106
5.2	Medication Appropriateness Index (MAI).....	110
5.3	Potenziell inadäquate Medikamente.....	111
5.4	Arzneimittelbezogene Probleme.....	115
5.5	Risikoarzneimittel.....	120
5.6	START-Kriterien.....	123
5.7	UAW als Ursache für Versorgungskrisen	124
5.8	Zeitaufwand	125
5.9	Zusammenschau.....	125
6	Ausblick.....	127
7	Tabellenverzeichnis.....	129
8	Abbildungsverzeichnis.....	131
9	Literatur.....	134
10	Anhang.....	170

Abkürzungsverzeichnis

AbP	Arzneimittelbezogene Probleme
ACB	Anticholinerge Belastung
ACh	Acetylcholin
AChEI	Acetylcholinesterase-Inhibitoren
AD	Alzheimer-Demenz
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem der Weltgesundheitsorganisation
BMP	Bundeseinheitlicher Medikationsplan
BPSD	Psychische- und Verhaltenssymptome bei Demenz
cCT	Kraniale Computertomographie
cMRT	Kraniale Magnetresonanztomographie
EEG	Elektroenzephalogramm
eFA	Elektronische Fallakte
FORTA	<i>Fit For The Aged</i>
FTD	Frontotemporale Demenz
GDS	<i>Geriatrische Depressions-Skala</i>
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10th Version)</i>
IG	Interventionsgruppe
LBD	Lewy-Körperchen-Demenz
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
Krea-Cl.	Kreatinin-Clearance
MAI	<i>Medication Appropriateness Index</i>
MMST	<i>Minimal Status Test</i>
MP	Medikationsplan
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
PCNE	<i>Pharmaceutical Care Network Europe</i>
PD	Parkinson-Demenz
PIM	Potenziell inadäquate Medikation
PPI	Protonenpumpeninhibitor
REM	Rapid-Eye-Movement
SSNRI	Selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
START	<i>Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment</i>
STOPP	<i>Screening Tool of Older Persons' Potentially inappropriate prescriptions</i>
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
ZAG	Zentrum für Allgemeinmedizin und Geriatrie Mainz, Leitung Prof. Dr. M. Jansky
ZpGA	Zentrum für psychische Gesundheit im Alter Mainz, Leitung Prof. Dr. A. Fellgiebel, Dr. A. Wuttke-Linnemann

Vorbemerkung

Aus Gründen der Übersichtlichkeit und der besseren Lesbarkeit wird in der gesamten Arbeit auf die Verwendung einer geschlechtsneutralen Schreibform verzichtet. Alle entsprechenden Bezeichnungen beinhalten ausdrücklich alle Geschlechtsformen.

Zusammenfassung

Demenzpatienten sind überwiegend geriatrische und multimorbide Patienten, was in der Regel mit Polypharmazie einhergeht. Das Risiko für arzneimittelbezogene Probleme (AbP) und der damit einhergehenden Beeinträchtigung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) steigt mit der Zahl der angewendeten Arzneimittel. Medikationsanalysen und Medikationsmanagement sind Instrumente, die zur Verbesserung der AMTS eingesetzt werden. Der Schwerpunkt liegt bei beiden Methoden auf pharmazeutischen Interventionen, wobei die Anwendung vor allem international zunehmend in einem interdisziplinären Kontext erfolgt. In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss eines umfassenden, interdisziplinären Medikationsmanagements auf die Qualität und Sicherheit der Arzneimitteltherapie in der hausarztbasierten Demenzversorgung im Rahmen der DemStepCare Studie untersucht.

Die longitudinale Studie zur Versorgung von Demenzpatienten wurde clusterrandomisiert über einen Zeitraum von 39 Monaten durchgeführt. In der Interventions- und Kontrollgruppe erfolgte eine pharmazeutische Medikationsanalyse Typ 2b BAK-Leitlinie für die verordneten Arzneimittel auf Basis der von Hausarzt und Case Manager bereitgestellten Informationen in der speziell für die Studie etablierten elektronischen Fallakte. In der Interventionsgruppe wurden, im Unterschied zur Kontrollgruppe, dem behandelnden Arzt die Ergebnisse der Medikationsanalyse in Form pharmazeutischer Empfehlungen elektronisch zur Verfügung gestellt.

Primäre Fragestellung der Untersuchung war, ob durch klinisch-pharmazeutische Betreuung im interdisziplinären Team der studienadaptierte Medication Appropriateness Index (MAI) von Demenzpatienten in der Interventionsgruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten neun bzw. elf Monate nach Einschluss (t_1) und zum Zeitpunkt des individuellen Behandlungsendes ($t_2 = >9$ Monate bis < 39 Monate) sowie innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Zeitpunkt Studieneinschluss (t_0) verbessert werden kann. Als sekundäre Fragestellungen wurde untersucht, ob die Anzahl potenziell inadäquater Medikamente (PIM) gemäß PRISCUS-Liste, FORTA-Liste und STOPP-Kriterien sowie die Unterversorgung behandlungsbedürftiger Indikationen gemäß der START-Kriterien für geriatrische Patienten ≥ 65 Jahre, die Anzahl arzneimittelbezogener Probleme (nach PCNE) und die Anzahl verordneter Arzneimittel und definierter Risikoarzneimittel durch interprofessionelles Medikationsmanagement im Behandlungsverlauf reduziert werden kann.

Insgesamt wurden 198 Demenzpatienten in der Interventionsgruppe (IG) und 47 Patienten in der Kontrollgruppe 1 (KG1) eingeschlossen („intention-to-treat“-Kollektiv). In der IG nahmen 122 (61,6 %) Frauen teil; das Alter der Patienten lag im Median bei 82 Jahren. Zu Studienbeginn (Zeitpunkt Studieneinschluss) waren bei den IG-Patienten durchschnittlich $13,9 \pm 7,4$ Haupt- und Nebendiagnosen und $7,25 \pm 3,56$ Arzneimittel in der elektronischen Fallakte dokumentiert. In der KG1 nahmen 26 (55,3 %) Frauen teil; das mediane Alter lag in dieser Gruppe bei 81 Jahren. Bei den Patienten der KG1 waren zu Studienbeginn durchschnittlich $12 \pm 6,3$

Haupt- und Nebendiagnosen und $6,85 \pm 3,14$ Arzneimittel dokumentiert. Die ITT-Patientenkohlektive der IG und KG1 waren somit hinsichtlich der klinischen und demographischen Charakteristika vergleichbar. In der Interventionsgruppe wurde durch eine einmalige umfassende pharmazeutische Medikationsanalyse und daraus abgeleitete pharmazeutische Empfehlungen eine signifikante Reduktion des studienadaptierten MAI-Summscores (Summe der Punktzahl aller verordneten Arzneimittel für einen Patienten; max. 17 Punkte pro Arzneimittel) von $t_0 = 15,2$ Punkten [95 %-KI: 13,45; 17,03] zu $t_1 = 7,5$ Punkte [95 %-KI: 5,97; 9,02], $p < 0,001$ bewirkt. Der studienadaptierte MAI-Patientenscore (durchschnittlicher MAI-Score aller Arzneimittel eines Patienten) konnte im Behandlungsverlauf ebenfalls signifikant von $t_0 = 2,1$ Punkten [95 %-KI: 1,89; 2,32] zu $t_1 = 0,97$ Punkte [95 %-KI: 0,79; 1,16]), $p < 0,001$ reduziert werden. Wiederholte Medikationsanalysen verbesserten die Angemessenheit der Medikation gemessen anhand des MAI-Scores nicht signifikant.

Die Anzahl von AbP wurde durch pharmazeutische Empfehlungen in der IG von $t_0 = 4,97$ [95 %-KI: 4,47; 5,47] zu $t_1 = 2,39$ [95 %-KI: 1,94; 2,84]), $p < 0,001$ signifikant reduziert. Durch Deprescribing-Empfehlungen konnte ebenfalls die Anzahl abzusetzender Risikoarzneimittel in der Interventionsgruppe im Behandlungsverlauf signifikant von $t_0 = 0,74$ [95 %-KI: 0,6; 0,88] zu $t_1 = 0,51$ [95 %-KI: 0,37; 0,65]), $p = 0,022$ reduziert werden. Hinsichtlich der PIM-Verordnungen konnte die Anzahl in der Behandlungsgruppe der Demenzpatienten ≥ 65 Jahre nach den STOPP-Kriterien von $t_0 = 1,7$ [95 %-KI: 1,46; 1,93] zu $t_1 = 0,93$ [95 %-KI: 0,73; 1,12]), $p < 0,001$ signifikant reduziert werden. Die nicht signifikante Reduktion von PIM gemäß FORTA-Liste Kategorie D von $t_0 = 0,2$ [95 %-KI: 0,14; 0,26] zu $t_1 = 0,15$ [95 %-KI: 0,09; 0,22]), $p = 0,401$ und der PRISCUS-Liste von $t_0 = 0,11$ [95 %-KI: 0,06; 0,16] zu $t_1 = 0,09$ [95 %-KI: 0,04; 0,13]), $p = 0,58$ ist durch die geringe Verordnungshäufigkeit dieser Arzneimittel zu erklären. Auch die Unterversorgung mit Arzneimitteln bei behandlungsbedürftigen Indikationen wurde bei der Behandlungsgruppe der Demenzpatienten ≥ 65 Jahre im Behandlungsverlauf von $t_0 = 0,85$ [95 %-KI: 0,71; 0,98] zu $t_1 = 0,58$ [95 %-KI: 0,45; 0,72]), $p < 0,001$ signifikant reduziert.

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen den Nutzen und Bedarf für eine pharmazeutische Betreuung von Demenzpatienten in der ambulanten Versorgung. Klinische Pharmazeuten können im multiprofessionellen Team die AMTS bei Demenzpatienten eindeutig verbessern. Gemäß den Ergebnissen der DemStepCare-Studie ist bei Demenzpatienten eine jährliche umfassende pharmazeutische Medikationsanalyse, ergänzt um anlassbezogene Medikationsanalysen, wie z.B. bei Krankenhausaufenthalt oder Stürzen, zu empfehlen. Zur Effizienzsteigerung muss dringend die digitale Patientenakte und die digitale interprofessionelle Kommunikation etabliert werden.

Summary

Impact of pharmacist-led comprehensive medication reviews on medication safety of dementia patients in the primary care setting – results from the longitudinal, cluster randomized, interventional „DemStepCare" study

Patients with dementia are predominantly geriatric and multimorbid patients treated with multimедication. As medication errors increase proportional to the number of medicines used, dementia patients are at risk to suffer from drug-related problems (DRP) and limited medication safety. Medication reviews and medication therapy management based on pharmacist-led medication reviews are effective to solve DRPs and to improve medication safety. During the last years, interdisciplinary and intersectoral approaches to improve medication safety have been established in various healthcare systems. In the present study, the impact of a comprehensive, interdisciplinary medication therapy management on quality and safety of dementia patients' drug therapy was investigated. The study was part of the DemStepCare project established in the primary-care sector aiming to improve dementia care.

The longitudinal, cluster-randomized study on dementia care was run over a period of 39 months. Based on the information documented by the general practitioner and case manager in the project-specific, electronic patient record, a clinical pharmacist performed comprehensive medication reviews (Type 2b, German BAK Guideline). Results of the medication reviews and pharmaceutical recommendations were reported to the responsible physicians only for patients randomized to the intervention group.

The primary objective of the study was whether pharmacist-led medication reviews as part of interdisciplinary medication therapy management changed the specified Medication Appropriateness Index (MAI) of dementia patients in the intervention group compared to the control group. MAI-scores of both groups were measured at the start of the study (t_0), nine and eleven months after enrollment (t_1) and at the end of treatment (patient individual $t_2 = >9$ months to < 39 months). MAI-scores were also analyzed in the longitudinal course regarding individual patients in both patient groups. Secondary objectives were numbers and changes in the longitudinal course of potentially inappropriate medications (PIM) for enrolled patients ≥ 65 years according to the PRISCUS list, FORTA list and STOPP criteria as well as additionally needed medication for untreated diagnosis according to the START criteria. In addition, the number of drug-related problems (according to PCNE), the number of prescribed drugs and high-risk drugs used were analyzed.

A total of 198 patients with dementia were enrolled in the intervention group (IG) and 47 patients in control group 1 (KG1) ("intention-to-treat" collective). In IG and KG1, 122 (61.6%) and

26 (55.3%) female patients participated, respectively. The median age of patients in IG and KG1 was 82 years and 81 years, respectively. At the start of the study (t_0), the IG patients had an average of 13.9 ± 7.4 primary and secondary diagnoses and 7.25 ± 3.56 medications documented in the electronic patient records, while patients in KG1 had an average of 12 ± 6.3 principal and secondary diagnoses and 6.85 ± 3.14 medications documented in their records. Thereby, both ITT patient groups had similar clinical and demographic characteristics. In the intervention group, a single comprehensive pharmacist-led medication review and resulting pharmaceutical recommendations resulted in a significant reduction of the specified MAI sum score (sum of points of all prescribed medications per dementia patient; max. 17 points per medication), decreasing from 15.2 points [95% CI: 13.45; 17.03] at t_0 to 7.5 points [95% CI: 5.97; 9.02] at t_1 , $p < 0.001$. The specified MAI patient score (average MAI-Score of all medications per dementia patient) significantly decreased from $t_0 = 2.1$ points [95% CI: 1.89; 2.32] to $t_1 = 0.97$ points [95% CI: 0.79; 1.16]), $p < 0.001$. Repetitive medication reviews did not result in significant changes of the MAI. Pharmaceutical recommendations significantly reduced the number of DRPs in the IG amounting to 4.97 [95% CI: 4.47; 5.47] at t_0 and to 2.39 [95% CI: 1.94; 2.84]) at t_1 , $p < 0.001$. Deprescribing recommendations led to a significant reduction of high-risk drug prescriptions in the intervention group ($t_0 = 0.74$ high-risk drugs [95% CI: 0.6; 0.88], $t_1 = 0.51$ high-risk drugs [95% CI: 0.37; 0.65]), $p = 0.022$). In dementia patients ≥ 65 years belonging to the IG, the number of PIM prescriptions decreased significantly according to STOPP criteria from 1.7 [95% CI: 1.46; 1.93] at t_0 to 0.93 [95% CI: 0.73; 1.12]) at t_1 , $p < 0.001$. The non-significant reduction of PIM prescriptions regarding the FORTA category D ($t_0 = 0.2$ [95% CI: 0.14; 0.26], $t_1 = 0.15$ [95% CI: 0.09; 0.22]), $p = 0.401$) and the PRISCUS list ($t_0 = 0.11$ [95% CI: 0.06; 0.16], $t_1 = 0.09$ [95% CI: 0.04; 0.13]), $p = 0.58$) can be explained by the low prescribing rates of the relevant medication. Of note, additionally needed medication for untreated diagnosis according to the START criteria decreased significantly in IG-patients with dementia ≥ 65 years amounting to 0.85 [95% CI: 0.71; 0.98] at t_0 to 0.58 [95% CI: 0.45; 0.72] at t_1 , $p < 0.001$.

The study results prove the benefit and need of pharmacist-led medication reviews provided to patients with dementia in the dementia care project DemStepCare. Comprehensive medication reviews as part of interdisciplinary medication therapy management significantly improved medication safety in dementia patients. According to these results, comprehensive pharmacist-led medication reviews are highly recommended for dementia patients on an annual basis and in the event of special occurrences, like falls or hospitalization. In order to increase effectiveness and efficiency of interdisciplinary medication therapy management, electronic patient records and digital communication are absolutely necessary.

1 Einleitung

Die vorliegende Dissertation wurde im Rahmen des DemStepCare-Innovationsfondprojektes erstellt. Das Projekt DemStepCare beinhaltet ein hausarztbasiertes Versorgungskonzept mit der Zielsetzung, die leitliniengerechte und patientenzentrierte Versorgung von Demenzpatienten und ihren pflegenden Angehörigen im ambulanten Bereich zu optimieren. Die medizinische und psychosoziale Versorgungsqualität soll nachhaltig verbessert und Fehlversorgungen reduziert werden. Durch ambulantes Case Management sollen wirksame Kriseninterventionen ohne Hospitalisierung ermöglicht werden. Regelmäßige Medikationsanalysen durch klinische Pharmazeuten sollen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit beitragen.

1.1 Demenz

Demnzerkrankungen sind durch die Reduktion kognitiver Funktionen und Alltagskompetenzen charakterisiert. Es handelt sich zumeist um progressive Verläufe, bei denen die zeitliche und örtliche Orientierung, die Kommunikationsfähigkeit und Persönlichkeit betroffen sind. Mit zunehmender Schwere des Demenzstadiums steigt die Hilfe- und Pflegebedürftigkeit der Patienten, sodass diese im fortgeschrittenen Demenzstadium nicht mehr zu einer selbstständigen Lebensführung in der Lage sind. Demenzpatienten haben ein erhöhtes Risiko für Komorbiditäten. Da bisher keine kurative Therapie der Demenz besteht, ist die Diagnose mit verkürzter Lebenserwartung und ausgeprägter Pflegebedürftigkeit assoziiert (1).

Für Angehörige besteht eine erhöhte emotionale Belastung durch das Auftreten von psychischen- und Verhaltenssymptomen, sozialer Isolation und Ängsten bezüglich des Fortschreitens der Erkrankung bei den Betroffenen und dem damit einhergehenden Identitätsverlust. Zusätzlich sind die pflegenden Angehörigen auch von einer erhöhten körperlichen Belastung durch die Pflege und in Folge einer Tag-Nacht-Umkehr bei den Patienten betroffen. Pflegenden Angehörige haben dementsprechend ein erhöhtes Risiko für psychische und körperliche Erkrankungen (1).

1.1.1 Epidemiologie

Die Anzahl der Demnzerkrankten in Deutschland lag 2018 bei ca. 1,6 Millionen Menschen, Schätzungen zufolge ist bis 2050 von einem Anstieg auf 2,4 bis 2,8 Millionen Erkrankten zu rechnen (2). Weltweit lag 2013 die Zahl an Demenzpatienten bei 44 Millionen, bis 2050 wird von einem Anstieg auf 135 Millionen Erkrankte ausgegangen (3). Die Prävalenz steigt mit zunehmender Lebenserwartung und mit dem Altern der geburtenstarken Jahrgänge um 1960; bis zum Jahr 2050 wird sie sich demnach voraussichtlich mehr als verdoppeln (4). Die Zahl der Neuerkrankungen an Demenz pro Jahr in Deutschland wird auf ca. 300.000 geschätzt (5).

Diese Zahlen können aufgrund der mangelnden Sensitivität von Erhebungen unter Umständen leichte Demenzstadien unterschätzen (6).

Grundsätzlich kann die Erkrankung in jedem Lebensalter auftreten, die Prävalenzrate steigt jedoch stark mit dem Alter. Nach Angaben von Alzheimer Europe, dem Dachverband der europäischen Alzheimer-Gesellschaften, verdoppelt sich die Krankenziffer im Abstand von ungefähr fünf Jahren und nimmt von ca. 1 % in der Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen auf ca. 40 % bei den über 90-Jährigen zu. Insgesamt sind zwei Drittel aller Erkrankten über 80 Jahre alt. Dagegen sind Demenzerkrankungen in den jüngeren Altersgruppen vergleichsweise selten, nur ca. 2 – 4 % der Demenzpatienten sind unter 65 Jahre alt (7). Etwa zwei Drittel der Demenzerkrankten sind weiblich. Ursache ist die höhere Lebenserwartung. Frauen scheinen auch länger mit einer Demenz zu überleben und ein leicht erhöhtes Neuerkrankungsrisiko zu haben (8). Im Hinblick auf weitere krankheitsbegünstigende Faktoren weisen Menschen mit höherer Bildung sowie geistiger und körperlicher Aktivität ein geringeres Risiko auf, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, wahrscheinlich bedingt durch späteres Einsetzen der klinischen Manifestation durch eine höhere „kognitive Reserve“ (9, 10).

Demenzerkrankungen verkürzen die altersübliche Lebenserwartung. Die mittlere Krankheitsdauer variiert individuell jedoch stark und kann nicht genau vorhergesagt werden. Je älter jedoch der Patient bei Erkrankungsbeginn ist, je schwerer die Erkrankung ist und je mehr Komorbiditäten vorliegen, desto kürzer ist die zu erwartende Überlebenszeit (11, 12).

Es leiden ca. 50 – 70 % der Demenzpatienten an Alzheimer-Demenz und ca. 15 – 25 % an vaskulärer Demenz (13). Weitere Demenzformen, wie die Demenz bei Morbus Parkinson, die frontotemporale Demenz oder die Lewy-Körperchen-Demenz liegen bei ca. 10 % aller Demenzerkrankten vor (14). Besonders bei älteren Patienten sind jedoch Mischformen aus verschiedenen neurodegenerativen und vaskulären Krankheitsprozessen häufig (15). Daten zur Inzidenz einzelner ätiologischer Formen sind nur begrenzt verfügbar.

1.1.2 Ätiopathogenese und Symptomatik

Demenz bezeichnet ein klinisches Syndrom mit chronischer und progressiver Reduktion kognitiver Fähigkeiten, das langfristig zu relevanten Einschränkungen der Alltagsaktivität führt (16, 17). Die meisten Demenzerkrankungen entstehen auf Basis neurodegenerativer Hirnerkrankungen, die sich über Jahrzehnte schleichend entwickeln, ehe unspezifische Verhaltensänderungen oder erste kognitive Beeinträchtigungen auftreten. Eine manifeste Demenz liegt vor, wenn die Selbständigkeit über das alterstypische Maß hinaus und für alltagsrelevante Tätigkeiten reduziert ist.

Demenz ist nach ICD-10 definiert als ein Syndrom mit einer „Störung vieler höherer kortikaler

Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprachen, Sprechen und Urteilsvermögen im Sinne der Fähigkeit zur Entscheidung“ (17). Das Bewusstsein ist dabei nicht getrübt. Für die Diagnose einer Demenz müssen die Symptome über mindestens sechs Monate hinweg bestehen. Häufig treten zusätzlich auch Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation auf. Diese Symptome können auch bereits vor der kognitiven Beeinträchtigung auftreten (17). Anhand der klinischen Symptomatik und Ätiopathogenese werden Demenzen nach ICD-10 in folgende Kategorien eingeteilt:

- Demenz bei Alzheimer-Erkrankung (F00.0-*, G30.-+)
- vaskuläre Demenz (F01.-)
- gemischte Demenz (F00.2)
- frontotemporale Demenz (F02.0*, G31.0+)
- Demenz bei Morbus Parkinson (F02.3*, G20.-+)
- Lewy-Körperchen-Demenz (F02.8*, G31.82+)

Bei Patienten mit leichten kognitiven Defiziten, bei denen die Kriterien für die Diagnose einer Demenz nicht zutreffen, wird die Erkrankung als leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI – mild cognitive impairment) eingestuft (18). MCI bezeichnet eine objektive kognitive Beeinträchtigung mit erhaltener Funktion. Gedächtnis, Sprache, Denken und Urteilsvermögen können über das alterstypische Maß hinaus beeinträchtigt sein, die Beeinträchtigungen gefährden jedoch noch nicht das tägliche Leben und die Selbstständigkeit der Patienten. Patienten mit MCI haben ein erhöhtes Risiko an Demenz zu erkranken, die jährliche Konversionsrate liegt zwischen 1,6 und 28 % (19–22).

Grundlage der klinischen Symptomatik sind neuropathologische Veränderungen, die zu neuronaler und synaptischer Dysfunktion in bestimmten Hirnarealen führen. Die Ursachen der neuronalen Dysfunktion sind weitestgehend unbekannt, grundlegend kann jedoch zwischen primär neurodegenerativen und nicht primär neurodegenerativen Ursachen (vaskuläre Demenzen) unterschieden werden.

Die primär neurodegenerativen Erkrankungen treten in Folge mehrerer Kaskaden zellschädigender Prozesse auf, bei denen die Aggregation und Ablagerung pathologisch veränderter Proteine im Mittelpunkt steht. Ohne eine bisher bekannte Ursache kommt es zu einer Konformationsänderung mit Bildung von Mono-, Di- und Oligomeren, die sich zu unlöslichen Fibrillen zusammenlagern und diese Fehlfunktion auf bisher funktionsfähige Proteine übertragen (23). Durch vermehrte Bildung und verminderten Abtransport fehlgefalteter physiologischer Proteine kommt es zur intranuklearen, zytoplasmatischen oder extrazellulären Akkumulation derartiger Proteine und in Folge zur Schädigung des Zellstoffwechsels und der Neurotransmission

(24, 25). Bei den meisten Demenzpatienten liegt mehr als eine Proteinefehlfaltung vor. Zusätzlich führen Akkumulationen toxischer Proteine zur verminderten Funktionsfähigkeit und letztendlich zum Abbau von NMDA-Rezeptoren an der Zelloberfläche (26), verminderter Dichte dendritischer Fortsätze und Einschränkung der synaptischen Plastizität (27). Neben der direkt schädlichen Wirkung der Proteinaggregate finden sich weitere zellschädigende Prozesse bei Patienten mit neurodegenerativer Demenz, wie oxidativer Stress (28, 29), mitochondriale Dysfunktion (30–32), chronische Inflammation (33, 34), gestörte Neurotransmission, intrazelluläre Calciumakkumulation mit konsekutiver Exzitotoxizität (35–37) und Störung der lokalen Expression und Wirkung von neurotrophen Faktoren (38, 39). Bei den primär neurodegenerativen Demenzen konnten Gene identifiziert werden, bei denen eine Mutation zu monogen-erblichen Formen der Demenz führt (40–43), insgesamt sind diese Varianten jedoch eher selten. Das Erkrankungsalter ist bei den erblichen Formen meist niedriger, klinische oder neuropathologische Unterschiede zu nicht genetisch bedingten Formen konnten bisher nicht identifiziert werden.

Bei den sekundären Demenzen werden dagegen Nervenzellen durch externe Faktoren wie vaskuläre Läsionen oder metabolische Erkrankungen geschädigt.

Alzheimer-Demenz

Die Charakteristika der Alzheimer-Demenz (AD) sind in Tab. 1 dargestellt. Die histopathologischen Veränderungen sind bei der AD mit frühem (< 65 J.) und spätem (\geq 65 J.) Beginn identisch.

Tab. 1: Charakteristika der Alzheimer-Demenz (44).

Demenzform	Primär neurodegenerative Demenz
Pathogenese	Anhäufung intrazellulärer β -Amyloid-Plaques im Parenchym und zerebralen Blutgefäßen sowie intrazelluläre Tau-haltige neurofibrilläre Anreicherungen mit daraus folgendem Synapsenverlust, neuronalem Zelltod, Hirnatrophie und vermindertem Zellmetabolismus; Dysfunktion des cholinergen, monoaminergen und glutamatergen Systems
Symptomatik	Störungen des Gedächtnisses, des visuell-räumlichen Denkens, der Sprache und der manuellen Praxis; fakultativ neurologische sowie psychische- und Verhaltenssymptome
Verlauf	~ 5 – 8 Jahre, immer letal (z.B. Pneumonie, Kachexie)

Eine umfassende Störung geistiger Fähigkeiten und körperliche Defizite sowie Pflegebedürftigkeit entwickeln sich meist erst im Verlauf (45). Körperliche Symptome sind im frühen Erkrankungsstadium selten, im mittleren bis späten Stadium kommt es häufig zu Gangunsicherheit

und Harninkontinenz, im späten Stadium auch zu Stuhlinkontinenz. Als fakultative neurologische Symptome können Dysphagie, Myoklonien, ein leichtgradig ausgeprägtes Parkinson-Syndrom und generalisierte Krampfanfälle auftreten. Im Endstadium bestehen Bettlägerigkeit und zunehmende Schwäche in Folge von Immobilität und reduzierter Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme. Die Verlaufsgeschwindigkeit und das klinische Bild sind variabel, der Verlauf jedoch immer progredient (44).

Lewy-Körper-assoziierte Demenzen

Zu den Lewy-Körper-assoziierten Demenzen gehören die Lewy-Körperchen-Demenz (LBD) und die Demenz bei Morbus Parkinson (PD). Die Charakteristika dieser Demenzformen sind in Tab. 2 dargestellt.

Tab. 2: Charakteristika der Lewy-Körper-assoziierten Demenzen (46).

Demenzform	Primär neurodegenerative Demenz
Pathogenese	Lewy-Körperchen mit daraus resultierendem neuronalen Zellverlust; Dysfunktion des dopaminergen und cholinergen Systems; fakultativ begleitende β -Amyloid- und Tau-Pathologie
Symptomatik	Visuelle Halluzinationen, REM-Schlafstörungen, fluktuierende Kognitionsstörung, Parkinsonismus
Verlauf	~ 3 – 5 Jahre; häufig schnellere Progression und höhere Pflegebedürftigkeit als andere Demenzformen

REM: Rapid-Eye-Movement

Bei Lewy-Körperchen handelt es sich um Aggregate überexprimierter α -Synuklein-Oligomere. Die Symptomatik korreliert mit der Lokalisation der Lewy-Körperchen im zentralen Nervensystem.

Die Symptomatik der LBD beginnt primär mit kognitiven und psychischen Symptomen (z.B. visuellen Halluzinationen), eine Parkinson-Symptomatik tritt erst im Verlauf auf. Bei der PD steht dagegen die typische Parkinson Symptomatik mit Rigor, Tremor, Bradykinese und posturaler Haltungsinstabilität im Vordergrund. Kognitive Defizite treten erst im Verlauf der Erkrankung auf (47). Weitere charakteristische Symptome sind Verhaltensstörungen des Rapid-Eye-Movement-Schlafes (REM-Schlaf), ausgeprägte Neuroleptikaempfindlichkeit sowie wiederholte Stürze oder Synkopen. Patienten mit Lewy-Körperchen-assoziiierter Demenz entwickeln bei Exposition mit atypischen oder klassischen Neuroleptika ausgeprägte Verwirrtheit und Parkinson-ähnliche Bewegungsstörungen (46).

Frontotemporale Demenz

Die Charakteristika der frontotemporalen Demenz (FTD) sind in Tab. 3 dargestellt. Häufig sind junge Patienten (unter 65 J.) betroffen. Risikofaktoren für die Entwicklung einer FTD sind ausschließlich genetisch (48, 49). Die FTD geht häufig mit anderen neurologischen Erkrankungen wie Parkinsonismus oder Motoneuron-Erkrankungen einher.

Tab. 3: Charakteristika der frontotemporalen Demenz (50, 51).

Demenzform	Primär neurodegenerative Demenz
Pathogenese	Atrophie des Frontal- und Temporallappens; Degeneration des Striatums; häufig Hippocampusklerose mit Nervenzellverlust und reaktiver Gliose; Protein-Ablagerungen in Form neuronaler und glialer Einschlusskörperchen
Symptomatik	Persönlichkeits- und Verhaltensänderungen, Sprachstörungen, motorische Symptome und Verlust sozialer Fähigkeiten; vergleichsweise gut erhaltene Gedächtnis- und Orientierungsfähigkeit
Verlauf	~ 5 – 9 Jahre; verkürzte Lebenserwartung bei begleitender Motoneuron-Erkrankung

Vaskuläre Demenz

Die vaskuläre Demenz umfasst verschiedene Demenzformen, die auf ischämische oder hämorrhagische Veränderungen des Gehirns zurückzuführen sind und mit begleitenden kognitiven Beeinträchtigungen einhergehen (siehe Tab. 4). Eine Kombination aus vaskulärer Demenz und Alzheimer-Erkrankung ist häufig (52), insbesondere mit zunehmendem Alter kann sowohl eine Alzheimer- als auch eine vaskuläre Pathologie vorliegen (53).

Tab. 4: Charakteristika der vaskulären Demenz (54–56).

Demenzform	Nicht primär neurodegenerative Demenz
Pathogenese	<ul style="list-style-type: none"> – Störungen der Makrozirkulation: Multiinfarkte oder strategische Einzelinfarkte durch arteriosklerotisch bedingte Stenosen und Gefäßverschlüsse der großen hirnersorgenden Gefäße oder Vaskulitiden – Störungen der Mikrozirkulation: Lakunäre Infarkte und Leukenzephalopathie – Zerebrale Amyloidangiopathie – Globale Ischämie Jeweils mit Untergang an Hirnmasse und Verlust kognitiver Funktionen
Symptomatik	Variabel je nach zugrunde liegender Pathophysiologie
Verlauf	Variabel je nach zugrunde liegender Pathophysiologie

1.1.3 Diagnostik und Schweregradeinteilung

Die Diagnose der Demenzerkrankung bildet die Grundlage für die gezielte Beratung, der medikamentösen Behandlung und der pflegerischen Betreuung und sollte daher frühzeitig erfolgen und allen Betroffenen zur Verfügung stehen. Internationale Leitlinien und Diagnosekriterien sehen ein zweistufiges Verfahren zur Demenzdiagnostik vor:

1. Erhebung, Beschreibung und Sicherung des Demenzsyndroms
2. Spezifizierung der Demenzätiologie

Zur Diagnose einer Demenz empfiehlt die S3-Leitlinie eine „genaue Eigen-, Fremd-, Familien- und Sozialanamnese unter Einschluss der vegetativen und Medikamentenanamnese“ zu erheben (1). Eine körperliche, internistische und neurologische Untersuchung als Teil der Demenzdiagnostik ist dabei obligat. Zur Differentialdiagnostik sollte weiterhin eine psychopathologische Untersuchung zur Erfassung von psychischen- und Verhaltenssymptomen erfolgen. Bei Patienten mit Demenzverdacht wird bei der Erstdiagnose der Einsatz kognitiver Kurztests empfohlen (1):

- Minimal Status Test (MMST) (57)
- Demenz-Detection (DemTect) (58)
- Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung (TFDD) (59)
- Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (60)
- Uhrentest (61)

Um die Aussagefähigkeit zu erhöhen, ist eine Kombination verschiedener Demenztests sinnvoll. Die Sensitivität dieser Tests ist bei fraglicher und leichtgradiger Demenz begrenzt und nicht zur Differentialdiagnostik geeignet. Basierend auf den Ergebnissen der kognitiven Kurztests sollte eine Schweregradeinteilung der Demenz erfolgen, die die Grundlage der Aufklärung und Betreuung von Patienten und Angehörigen und der Einleitung von Therapien bildet.

In Studien wird für die Schweregradeinteilung der AD häufig der MMST verwendet:

- MMST 20 bis 26 Punkte: leichte AD
- MMST 10 bis 19 Punkte: moderate/mittelschwere AD
- MMST weniger als 10 Punkte: schwere AD

Diese Einteilung ist auch in die S3-Leitlinie eingegangen. Aufgrund der zahlreichen Einflüsse, denen der MMST unterliegt (Tagesform, Bildung, Sprachkenntnisse etc.) sollten die Punktwerte nur als Orientierungshilfe eingesetzt werden.

Für die weiterführende ätiologische Demenzdiagnostik sollte eine Basislabordiagnostik und eine zerebrale Bildgebung erfolgen. Im Rahmen der Basisdiagnostik wird zum Ausschluss potenziell reversibler Demenzursachen die Untersuchung folgender Parameter empfohlen: Blutbild, Elektrolyte (Na, K, Ca), Nüchtern-Blutzucker, TSH, Blutsenkung oder CRP, GOT, Gamma-GT, Kreatinin, Harnstoff, Vitamin B12. Bei klinischen Verdachtsfällen oder unklarer klinischer Situation kann die Basislabordiagnostik um ausgewählte Laboruntersuchungen erweitert werden (1). In einer Metaanalyse fanden sich bei 9 % vermeintlich Demenzkranker reversible Ursachen (62).

Bisher gibt es für die primären Demenzerkrankungen keine diagnostischen Blutmarker. In klinisch unklaren Fällen wird der Einsatz einer liquorbasierten neurochemischen Demenzdiagnostik bei der Erstdiagnostik zur Differenzierung zwischen verschiedenen Demenzformen empfohlen. Dazu wird β -Amyloid und Gesamt-Tau bzw. Phospho-Tau kombiniert bestimmt. Weiterhin sollte bei bestehendem Demenzsyndrom eine zerebrale Bildgebung mittels konventionellem cCT oder cMRT zur Differentialdiagnostik erfolgen. Weitere diagnostische Verfahren wie EEG oder nuklearmedizinische Verfahren können bei unklarer Symptomatik und zur weiteren Differenzierung der Demenzform genutzt werden (1).

1.1.4 Pharmakotherapie der Demenz

Nach Hampel et al. sind die zur Therapie von Demenzen eingesetzten Antidementiva „zentralnervös wirksame Substanzen, die höhere integrative Hirnfunktionen wie Gedächtnisleistung, Lernfähigkeit, Auffassungsgabe, Abstraktionsvermögen, Denkprozesse, Konzentrations- und Merkfähigkeit positiv beeinflussen sollen“ (63). Bei den Antidementiva handelt es sich um unterschiedliche chemische Stoffgruppen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen.

Der Therapie mit antidementiven Substanzen liegen drei Behandlungskonzepte zugrunde:

1. *Prävention:*
 - Statine (64–66),
 - nicht steroidale antiinflammatorische Wirkstoffe (67, 68) (klinische Prüfung)
2. *Krankheitsmodifikation:*
 - Neuroprotektion durch antioxidative Substanzen zur Verlangsamung des neuronalen Zellverlustes
 - Neuroregeneration durch neurotrope Wirkstoffe (klinische Prüfung)
 - Anti-amyloidstrategien wie Antikörper (US-Zulassung Aducanumab (69))
 - aktive und passive Immunisierung (70) (klinische Prüfung)
3. *Symptomatische Behandlung:*
 - Transmittersubstitution, z.B. cholinerge oder monoaminerge Substanzen
 - Rezeptormodulation, z.B. der glutamatergen Neurotransmission

Zulassungsvoraussetzung für die zur Zeit auf dem Markt verfügbaren antidementiven Medikamente ist „der Nachweis der Überlegenheit des Medikaments gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 24 Wochen in mindestens zwei unabhängigen Studien in den Bereichen der kognitiven Leistungsfähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens und der Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks“ (1).

Antidementiva sollen nach den Vorschlägen der Konsensuskommission der American Psychological Association (APA) einen Effekt auf verschiedene Zielkriterien haben (71):

- kognitive Ebene (Gedächtnis, Sprache, Visuokonstruktion, Orientierung)
- funktionale Ebene (Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Beurteilungsebene der Belastung von pflegenden Angehörigen
- globale Ebene (klinischer Gesamteindruck auf den Arzt)

Die derzeit in Deutschland zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung der AD sind die Acetylcholinesterasehemmer (AChEI) sowie der nichtkompetitive NMDA-Antagonist Memantin.

Acetylcholinesterasehemmer bei Alzheimer-Demenz

Die Therapie mit AChEI zielt auf eine Behebung des Mangels an Acetylcholin im synaptischen Spalt ab und ist somit eine rein symptomatische Therapie. Hinweise, die auf eine Krankheitsmodifikation der Medikamente hindeuten, sind bisher nicht ausreichend belegt. Das acetylcholinabbauende Enzym Acetylcholinesterase (AChE) im synaptischen Spalt wird gehemmt, wodurch eine Konzentrationserhöhung und eine längere Verweildauer von Acetylcholin (ACh) erreicht wird (72). In der Folge werden muskarinerge und nikotinerge cholinerge Synapsen hochreguliert. Eine direkte Wirkung auf die geschädigte acetylcholinerge Präsynapse konnte nicht gezeigt werden. Nur Donepezil ist ein reiner AChEI, Rivastigmin hemmt zusätzlich auch die Butyrylsterase. Bei Galantamin steht eine Modulation nikotinerger Acetylcholinrezeptoren im Vordergrund, eine Cholinesterasehemmung erfolgt erst in höheren Dosen (73, 74).

Neben Effekten in den Bereichen der kognitiven Leistungsfähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens und des klinischen Gesamteindrucks konnte in einer Metaanalyse des Cochrane-Instituts aus dem Jahr 2006 zusätzlich eine Überlegenheit der AChEI gegenüber Placebo im Hinblick auf Verhaltenssymptomen gezeigt werden (75). Die Wirksamkeit auf Kognition und Alltagsfähigkeiten wird durch eine Metaanalyse des IQWiG unterstützt (76). Der Einsatz aller drei Substanzen wird im Hinblick auf Kosten-Nutzen-Analysen bei der mittelschweren AD von der englischen Leitlinie NICE empfohlen (77), die schottische Leitlinie SIGN empfiehlt den Einsatz der AChEI bei leichter bis mittelschwerer AD (78). In der aktuellen S3-Leitlinie wird der Einsatz von AChEI als wirksam in Hinblick auf die „Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten, Besserung kognitiver Funktionen und des ärztlichen Gesamteindrucks bei der leichten

bis mittelschweren Alzheimer-Demenz“ empfohlen (1). Es gibt keine Hinweise auf die Überlegenheit einer der drei Substanzen. Die Auswahl richtet sich nach Applikationsform, Verträglichkeit und Kosten. Die Wirkung der AChEI ist dosisabhängig, weshalb eine Aufdosierung bis zur zugelassenen Maximaldosis erfolgen sollte. Sehr häufige Nebenwirkungen bei insgesamt guter Verträglichkeit sind Erbrechen, Übelkeit, Schwindel, Appetitlosigkeit und Diarrhoe. Die Nebenwirkungen sind meist passager und lassen sich durch langsames Aufdosieren und Einnahme zum Essen reduzieren. Eine absolute Kontraindikation besteht bei Überempfindlichkeit gegen Cholinomimetika. Bei Magen- oder Duodenalulzera, Störungen der Darmperistaltik, Asthma oder chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, kardialen Reizleitungsstörungen, Neigung zur Krampfanfällen sowie bei Sick-Sinus-Syndrom sind AChEI relativ kontraindiziert. Unter Therapie mit AChEI ist das Risiko für eine Krankenhausaufnahme wegen Bradykardien und Synkopen signifikant erhöht (79).

Für Donepezil konnte die Wirksamkeit bei der leichten bis moderaten AD in randomisierten, doppelblinden, internationalen multizentrischen Studien mehrfach bestätigt werden (80–85). Darüber hinaus konnte in kontrollierten Studien auch eine Wirksamkeit bei schwerer Demenz in Bezug auf Kognition, klinischer Gesamteindruck und geringere Abnahme der Alltagsfunktionen gezeigt werden (86–90). Auf Basis dieser Datenlage empfiehlt die S3-Leitlinie sowohl die Weiterbehandlung von vorbehandelten Patienten, bei denen eine Progression zum schweren Stadium vorliegt, als auch eine erstmalige Behandlung mit Donepezil im schweren Demenzstadium.

In mehreren großen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien konnten insbesondere bei leichter bis moderater AD positive Effekte von Rivastigmin auf definierte Zielsymptome in Dosen von 6 – 12 mg täglich belegt werden (91–95). Die Pflasterapplikation wird im Vergleich zur oralen Applikation hinsichtlich gastrointestinaler Nebenwirkungen insgesamt besser vertragen. Aufgrund der niedrigen Plasmaeiweißbindung und der geringen Verstoffwechslung über Cytochrom P450 ist der Einsatz von Rivastigmin hinsichtlich des Interaktionsrisikos bei Patienten mit Polymedikation günstig.

Die Wirksamkeit von Galantamin bei leicht- bis mittelgradiger AD wurde für Dosen von 16 mg, 24 mg und 32 mg pro Tag in mehreren großen Multizenterstudien wiederholt nachgewiesen (96–98). Unter Therapie mit Galantamin wurden signifikante Effekte auf Kognition, das Verhalten und die Aktivitäten des täglichen Lebens beobachtet.

Die antidementiven Therapien sollten früh und möglichst lange zum Einsatz kommen. Geeignete Maßnahmen zur Therapiekontrolle und geeignete Therapieerfolgskriterien sind bisher nicht ausreichend definiert. Aufgrund des progredienten Verlaufs der Erkrankung ist die Wirkabschätzung der Arzneimittel problematisch; eine Wirkung kann auch bei Symptomprogredienz vorliegen. Gründe für das Absetzen bei individuellen Patienten können negative Nut-

zen-Risiko-Abwägungen, z.B. durch Nebenwirkungen oder Kontraindikationen sowie der Patientenwille sein. Ein Absetzen der AChEI war in klinischen Studien mit einer signifikanten Verschlechterung in Kognition und Alltagsfunktionen assoziiert (99). Die S3-Leitlinie empfiehlt die Therapie mit AChEI bei guter Verträglichkeit bei leichter bis mittelschwerer AD fortzuführen (1).

Memantin bei Alzheimer-Demenz

Glutamat ist ein wichtiger exzitatorischer Neurotransmitter im zentralen Nervensystem und essenziell für Lern- und Gedächtnisvorgänge. Der NMDA-Rezeptor ist ein ionotroper Glutamat-Rezeptor, dessen Aktivierung zu einem Calciumeinstrom in die Zelle führt, wodurch weitere Signalwege aktiviert und die Effizienz der Erregungsübertragung erhöht werden. Über die sogenannte Langzeitpotenzierung wird eine stabile Gedächtnisbildung gefördert. Neurodegenerative und vaskuläre Krankheitsvorgänge führen zu einer verstärkten Freisetzung von Glutamat, einer NMDA-Rezeptor-Überaktivierung sowie zu einem anschließenden Calciumeinstrom mit neurotoxischer Wirkung („Exzitotoxizität“). Memantin ist ein spezifischer, niedrig-affiner Antagonist an NMDA-Rezeptoren, der unkompetitiv im Inneren des Ionenkanals bindet und die überschießende glutamaterge Neurotransmission hemmt. Die physiologische glutamaterge Signaltransduktion über NMDA-Rezeptoren wird durch Memantin somit nicht beeinflusst. Dadurch bleiben unerwünschte kognitive Funktionsstörungen und halluzinogene Effekte aus (100).

Memantin führt gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verbesserung von Kognition und Alltagsaktivitäten sowie zu einer Reduktion von Verhaltenssymptomen bei Patienten mit moderater bis schwerer AD (101–104) und sollte laut S3-Leitlinie eingesetzt werden (1). Die NICE-Leitlinie empfiehlt Memantin bei Patienten mit moderater AD, falls ein AChEI nicht gegeben werden kann, sowie zur Behandlung der schweren AD (77). Die SIGN-Leitlinie schätzt dagegen den klinischen Nutzen von Memantin als fraglich ein (78). Bei leichtgradiger AD ist die Wirksamkeit von Memantin nicht ausreichend belegt.

Zu den häufigen, jedoch meist passageren Nebenwirkungen gehören Schwindel, Kopfschmerzen, Obstipation, erhöhter Blutdruck und Schläfrigkeit (1). Memantin ist bei Patienten mit Epilepsie oder Krämpfen in der Anamnese, bei gleichzeitiger Anwendung mit Amantadin, Dextromethorphan oder Ketamin relativ kontraindiziert. Eine engmaschige Überwachung ist bei Patienten mit kürzlich zurückliegendem Myokardinfarkt, dekompensierter Herzinsuffizienz oder unkontrolliertem Bluthochdruck erforderlich.

Arzneimittel zur Therapie weiterer Demenzformen

Zur Therapie der gemischten Demenz, der Lewy-Körperchen-assoziierten Demenzen, der frontotemporalen Demenz und der vaskulären Demenz gibt es keine spezifisch zugelassenen Arzneimittel. Die gemischte Demenz kann aufgrund des gleichzeitigen Vorliegens einer Alzheimer-Pathologie als auch einer vaskulären Komponente entsprechend der AD behandelt werden.

Aufgrund der Mehrfachpathologie unter Beteiligung der cholinergen Kerngebiete im basalen Vorderhirn ist das cholinerge Defizit bei den Lewy-Körperchen-assoziierten Demenzen ausgeprägt. Cholinesterasehemmer sind daher sowohl im Hinblick auf kognitive Leistungssteigerung als auch in Bezug auf Behebung von Halluzinationen, Verwirrheitszuständen und Verhaltensstörungen wirksam (105).

Für die Therapie der PD ist in Deutschland nur Rivastigmin in Kapselform zugelassen, für die Therapie der LBD ist bisher kein Arzneimittel zugelassen. Bei Patienten mit PD konnte eine Verbesserung der kognitiven Leistung nachgewiesen werden. Ähnliche Effekte konnten auch bei einem off-label Einsatz bei Patienten mit LBD gezeigt werden, wobei die Reduktion neuropsychiatrischer Symptome im Vordergrund stand. Den regelhaften Einsatz anderer Antidementiva rechtfertigt die aktuelle Datenlage nicht (47). Memantin bessert den klinischen Zustand und Verhaltensauffälligkeiten bei Patienten mit LBD und wahrscheinlich auch die Störung des REM-Schlafs bei Patienten mit Lewy-Körperchen- und Parkinson-Demenz (106, 107). Bei Notwendigkeit für eine Anti-Parkinson-Therapie sollte die Gabe psychogener Substanzen wie Dopaminagonisten vermieden werden und die minimal wirksame Dosis Levodopa eingesetzt werden.

Die medikamentöse Therapie der FTD beschränkt sich auf die symptomatische Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten. Es gibt keinen Nachweis zur Wirksamkeit von Memantin bei Patienten mit FTD (108–110). Es gibt Hinweise auf eine positive Wirkung von Rivastigmin auf das Verhalten (111), ohne dass die Effekte in kontrollierten Studien nachgewiesen wurden. Einige Patienten reagieren auf die Therapie mit AChEI auch mit Zunahme von Verhaltensauffälligkeiten (112). Die S3-Leitlinie gibt keine Behandlungsempfehlung zur Therapie kognitiver Symptome oder Verhaltenssymptome bei Patienten mit FTD (1).

Das primäre Therapieprinzip bei vaskulärer Demenz ist die konsequente Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen zur Vermeidung von Reinfarkten. Es gibt keine speziell zugelassene oder wissenschaftlich belegte Arzneimitteltherapie zur Behandlung kognitiver Symptome. Die Behandlungskonzepte zur Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls gelten als pathophysiologisch orientierte Therapie, ebenso wie die Behandlung von vaskulären Risikofaktoren, insbesondere der Hypertonie und des Vorhofflimmerns (54, 113). Für den Einsatz von Acetylsalicylsäure (ASS) bei vaskulärer Demenz gibt es keine ausreichende Evidenz. ASS ist zur primären

Demenzbehandlung nicht indiziert (114). Die Wirksamkeit der AChEI wurde auch bei vaskulärer Demenz untersucht, jedoch ist die Datenlage sehr widersprüchlich (115, 116). Insgesamt gibt es keine ausreichende Evidenz für eine Wirksamkeit der AChEI, die eine zielgerichtete Verordnung bei vaskulären Demenzformen rechtfertigt. Eine Therapie mit Memantin kann im Hinblick auf exekutive Funktionen im Einzelfall erwogen werden.

Sonstige Nootropika

Ginkgo biloba wird zur Therapie kognitiver Störungen und Demenz angewendet und ist als Extrakt EGb 761 (Tebonin) zur symptomatischen Behandlung „hirnorganisch bedingter geistiger Leistungseinbußen bei dementiellen Syndromen“ zugelassen (1). Der Extrakt weist ein komplexes Wirkprofil auf, das unter anderem Radikalfängereigenschaften, membranstabilisierende Eigenschaften und die Normalisierung des Energiemetabolismus nach hypoxischen zerebralen Ereignissen umfasst. Bei insgesamt 216 Patienten mit Alzheimer- oder vaskulärer Demenz konnte in einer frühen prospektiven, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multizenterstudie eine positive Wirkung auf die Kognition und den klinischen Gesamteindruck durch den Ginkgo biloba Extrakt EGb 761 gezeigt werden (117). In einer Metaanalyse des Cochrane-Instituts wird die Anwendung von Ginkgo biloba als sicher und ohne vermehrte Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo eingestuft. Die Studienlage wird jedoch als nicht ausreichend bezüglich einer reproduzierbaren und klinisch bedeutsamen Wirksamkeit eingeschätzt (118). Das IQWiG stuft unter Berücksichtigung von sechs randomisierten kontrollierten Studien den Extrakt EGb 761 als wirksam hinsichtlich des Therapieziels „Aktivitäten des täglichen Lebens“ unter der Verwendung der hohen Dosis von 240 mg täglich ein (119). Es gibt Warnhinweise der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dass Ginkgopräparate unter bestimmten Bedingungen das Blutungsrisiko erhöhen, weshalb bei ihrem Einsatz eine Gerinnungsanamnese erfolgen sollte (120). Auf Basis der derzeit vorliegenden Daten wird ein Einsatz von Ginkgo biloba laut S3-Leitlinie nicht empfohlen (1).

Für Piracetam, Nicergolin, Hydergin, Phosphatidylcholin, Nimodipin, Cerebrolysin und Selegelin ist die Evidenz für eine Wirksamkeit bei AD unzureichend (121–127), weshalb eine Behandlung in der S3-Leitlinie nicht empfohlen wird (1). Die Nootropika wurden nicht nach den derzeit gültigen Grundsätzen der Antidementivaprüfung evaluiert. Untersuchte Patientengruppen und Indikationsgebiete sind uneinheitlich und machen eine vergleichende Bewertung und Interpretation der Ergebnisse problematisch.

1.1.5 Psychiatrische Begleitsymptome

Demnzerkrankungen gehen im fortgeschrittenen Stadium unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiopathogenese häufig mit Veränderungen der Wahrnehmung, Stimmung und des

Verhaltens einher (128). Hierzu zählen Wahn- und Angstsymptomatik, Depression, Antriebsstörung, Unruhe, aggressives Verhalten und Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus (129). Mindestens eines dieser Symptome tritt bei fast allen Demenzpatienten im Verlauf der Erkrankung auf (130). Für diese Symptomatik wurde von der International Psychiatric Association (IPA) der Begriff der „psychischen- und Verhaltenssymptome bei Demenzerkrankungen“, analog zum englischen Begriff der „behavioral and psychological symptoms of dementia“ (BPSD), eingeführt (131).

Die Ursachen von BPSD sind multifaktoriell, jedoch primär durch die bei Demenz vorliegende Neurodegeneration mit Veränderung der Funktion spezifischer Hirnareale und Veränderungen der Neurotransmittersysteme bedingt (132). Dazu kommt eine erhöhte Vulnerabilität unter bestimmten Umständen, wie eine veränderte Umgebung, ungünstige Kommunikation oder neu aufgetretene körperliche Beschwerden, auf die Demenzpatienten mit verändertem psychischen Erleben und Verhalten reagieren (siehe Abb. 1).

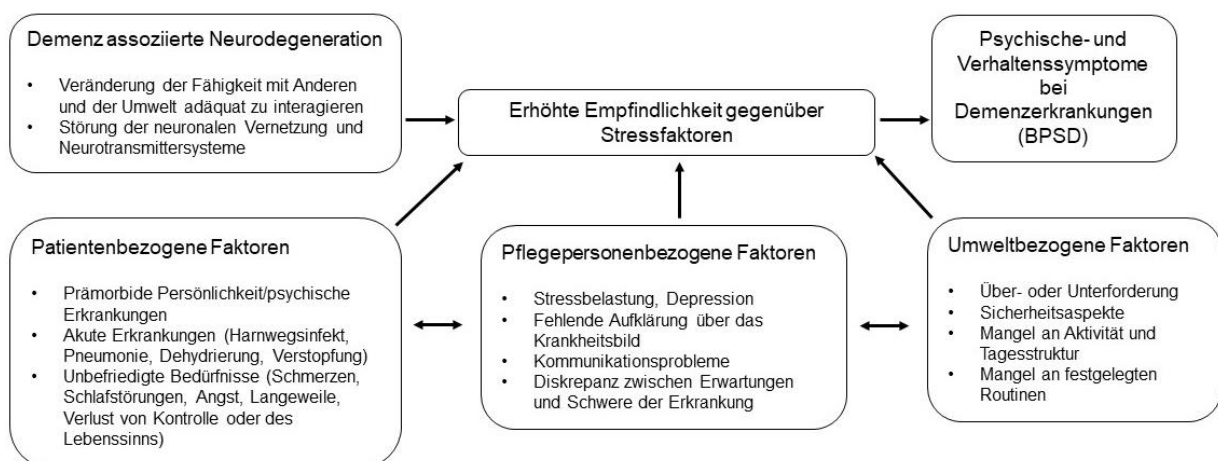


Abb. 1: Faktoren mit Einfluss auf die Entstehung von BPSD, modifiziert nach (133).

Die Symptomatik variiert über die Erkrankungsstadien in Dauer, Intensität und Häufigkeit, jedoch nimmt mit Fortschreiten der Erkrankung die Symptomatik zu. In einer europäischen Querschnittsstudie konnten Aalten et al. zeigen, dass BPSD in vier Symptomfelder unterteilt werden können (134):

- Affektive Symptome (Depression, Angst)
- Hyperaktivität (Agitation, Disinhibition, Irritabilität, Aggression)
- Psychotische Symptome (Wahn, Halluzinationen)
- Apathie (inkl. Appetitstörungen)

Die Punktprävalenz lag über alle Krankheitsstadien hinweg bei dem affektiven Symptomcluster bei 59 %, bei dem hyperaktiven Cluster bei 64 %, bei dem psychotischen Symptomcluster bei

38 % und bei den apathischen Symptomen bei 65 % (134). In einer neueren Untersuchung von Fauth et al. wurden Prävalenzraten von 46 % für Apathie, 39 % für Depression, 35 % für Appetitstörungen, 35 % für Aggressivität und Agitation, 34 % für Irritabilität, 32 % für Angst und 31 % für motorische Unruhe erfasst (135). In der CacheCounty Studie wurde eine 5-Jahres-Prävalenz für BPSD von 97 % gefunden. Die häufigsten Symptome waren Apathie, Depression und Angst (136).

Auch wenn BPSD bei allen Demenzformen unabhängig von der Ätiopathogenese auftreten, sind einige Demenzformen mit bestimmten Verhaltenssymptomen assoziiert. So treten Depressionen häufiger bei Patienten mit vaskulärer Demenz auf, Halluzinationen dagegen häufiger bei Patienten mit LBD als bei Alzheimer-Demenz. Patienten mit FTD zeigen häufig typische Verhaltensweisen wie Enthemmung, Umherwandern, soziale Unangemessenheit und Apathie (137–139).

Obwohl kognitive Symptome das Hauptmerkmal von Demenzerkrankungen sind, prägen BPSD das Krankheitsbild und den -verlauf. Im Gegensatz zu kognitiven und funktionalen Defiziten, die in der Regel progredient verlaufen, treten BPSD meist episodenhaft auf, was die Komplexität von Prävention und Behandlung erhöht. Die Beeinträchtigungen und der Leidensdruck durch BPSD sind bei den betroffenen Patienten sehr unterschiedlich. Für Angehörige und andere pflegende Beteiligte sind sie dagegen sehr belastend und ein wesentlicher Risikofaktor für psychische und physische Erkrankungen (135, 140). Hinzu kommen eine Reduktion der Lebensqualität, geringeres Erwerbseinkommen und erhöhte Stressbelastung (141, 142). BPSD sind der Hauptgrund für Krankenhauseinweisungen oder Übersiedelungen ins Pflegeheim (143, 144) und erhöhen die Morbidität und Mortalität der Patienten (145). Ein Drittel der Kosten für die Versorgung von Demenzpatienten wird der Behandlung von BPSD aufgrund der Inanspruchnahme von Gesundheitsdienstleistungen, direkten Pflegekosten und Zeitaufwand der pflegenden Angehörigen zugeschrieben (146, 147).

1.1.6 Pharmakotherapie der psychiatrischen Begleitsymptome

Zur Behandlung von BPSD empfiehlt die S3-Leitlinie „– sofern es die individuelle Situation des Erkrankten erlaubt – vornehmlich alle verfügbaren und einsetzbaren psychosozialen Interventionen auszuschöpfen, bevor eine pharmakologische Intervention erwogen wird“ (1). Hintergrund ist, dass eine pharmakologische Therapie von BPSD nur begrenzte Wirksamkeit zeigt, wobei insbesondere die Antipsychotika neben substanzspezifischen Nebenwirkungen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind.

Die Therapie von BPSD erfolgt überwiegend unabhängig von der Ätiopathogenese der Demenz. Grundlage der leitliniengerechten Behandlung von BPSD ist eine ausführliche Verhaltensanalyse unter Einsatz von Assessment-Instrumenten sowie ein angemessenes Manage-

ment von ursächlichen Umweltbedingungen. Erst bei unzureichender Wirksamkeit der allgemeinen Maßnahmen sollten spezifischere Interventionen eingesetzt werden (1). Zu den spezifischeren psychosozialen Interventionen für die ausreichend Evidenz aus randomisierten klinischen Studien bezüglich ihrer Wirksamkeit zur Behandlung von BPSD besteht, gehören Ergotherapie, körperliche Aktivität, künstlerische Therapien, sensorische Verfahren und psychosoziale Interventionen (1). Diese Methoden sind auch zur Prävention von BPSD geeignet und sollten daher allgemein Bestandteil einer ganzheitlichen Betreuung von Demenzpatienten sein.

In der Praxis werden dagegen häufig Medikamente gegenüber nicht-pharmakologischen Maßnahmen bevorzugt. Gründe hierfür können die fehlende Schulung in der Anwendung, Zeitaufwand, fehlende Kostenerstattung, Mangel an klaren Leitlinien zu Auswahl und Zeitpunkt des Einsatzes nicht-pharmakologischer Interventionen und vermeintlich geringerer Wirksamkeit im Vergleich zu Medikamenten sein.

Die Basis einer pharmakologischen Behandlung von BPSD ist die Therapie mit Antidementiva. Zwei Cochrane Metaanalysen ergaben einen Vorteil für Donepezil (148) und Galantamin (149) im Vergleich zu Placebo bei leichter bis mittelschwerer Demenz. Bei schwerer Demenz wurde die Wirksamkeit von AChEI in Bezug auf BPSD nicht nachgewiesen (150, 151). Memantin hat bei moderater bis schwerer AD einen geringen Effekt auf BPSD (152). Für psychotische Symptome bei Lewy-Körperchen-Demenz und Demenz bei Morbus Parkinson gibt es Hinweise auf eine Wirksamkeit von Rivastigmin (153–155).

Antipsychotika

Wenn trotz psychosozialer Interventionen und Therapie mit Antidementiva weiterhin BPSD bestehen oder eine akute Eigen- oder Fremdgefährdung vorliegt, kann der Einsatz von Psychopharmaka erforderlich sein. Antipsychotika können zur Therapie von psychischen Symptomen, aggressivem Verhalten und Agitation eingesetzt werden, Behandlungsdaten liegen vorwiegend für Patienten mit AD vor. Neben dem substanzspezifischen Nebenwirkungsspektrum ist auch das erhöhte dosisabhängige Mortalitätsrisiko aufgrund von zerebrovaskulären Ereignissen, plötzlichem Herztod, Stürze mit Frakturen, Thrombosen oder Pneumonien bei Demenzpatienten zu berücksichtigen. Darüber hinaus können Antipsychotika die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit beschleunigen. Seitens der Wirksamkeit kann von geringen bis mäßigen Effektstärken für die Zielvariablen psychotische Symptome, Aggression und Agitation ausgegangen werden.

Eine systematische Auswertung von zwei Metaanalysen und zwei randomisierten kontrollierten Studien lieferte keine klaren Belege für die Wirksamkeit von klassischen Antipsychotika auf BPSD (156–160). In der CATIE-AD Studie konnte keine Überlegenheit der Antipsychotika in den Verum-Armen (Risperidon, Olanzapin und Quetiapin) gegenüber Placebo für BPSD

nachgewiesen werden (161). In randomisierten kontrollierten Studien profitierte nur die Gruppe der Demenzpatienten mit den schwersten Verhaltenssymptomen von dem Einsatz von Antipsychotika (162, 163). Antipsychotika sollten ausgehend von der vorliegenden Datenlage nur in der geringsten effektiven Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum bei engmaschigem Therapiemonitoring eingesetzt werden. Die antipsychotische Behandlung bei BPSD wird jedoch häufig chronisch fortgesetzt, obwohl bei vielen Patienten die Indikation nur kurzzeitig besteht.

Da sich die Verhaltenssymptome im Verlauf der Demenzerkrankung häufig verändern, muss die Notwendigkeit über das Fortsetzen der Behandlung mit Antipsychotika regelmäßig reevaluiert werden. Wenn die Verordnung von Antipsychotika nicht angemessen ist oder über einen längeren Zeitraum erfolgt, kann sie zu Polypharmazie und den damit verbundenen Risiken wie Non-Adhärenz, Verschreibungskaskaden, unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Medikationsfehlern, Interaktionen und Krankenhauseinweisungen beitragen.

Bei Agitation und Aggression können Risperidon oder Aripiprazol (off-label) eingesetzt werden. Der Einsatz von Olanzapin wird aufgrund der anticholinergen Nebenwirkungen nicht empfohlen. Haloperidol sollte trotz häufiger Anwendung in der Praxis bei mangelnder Evidenz nicht zur Therapie der Agitation eingesetzt werden. Es besteht eine geringe Evidenz zur Wirksamkeit der Behandlung von aggressivem Verhalten mit Haloperidol, wobei das hohe Nebenwirkungspotenzial (inkl. extrapyramidaler Symptome und Sedierung) berücksichtigt werden muss.

Bei psychotischen Symptomen wie Wahn oder Halluzinationen kann Risperidon (max. 2 mg/d) oder bei insgesamt schlechterer Datenlage auch Aripiprazol (max. 10 mg/d) eingesetzt werden (161). Es gibt keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit anderer Antipsychotika zur Therapie von psychotischen Symptomen bei Demenz.

Zu den UAW der Antipsychotika gehören Hyperprolaktinämie, Verlängerung der QT-Zeit, sexuelle Dysfunktion, extrapyramidale Symptome (EPMS) und anticholinerge Wirkungen (161, 164, 165). Atypische Antipsychotika sind mit Gewichtszunahme, Diabetes, metabolischen Syndrom (166), erhöhter Krampfneigung (Clozapin), Somnolenz (Clozapin, Olanzapin und Quetiapin), EPMS (Risperidon) (167) und Gangstörungen (Risperidon und Olanzapin) assoziiert.

Bei Patienten mit LBD besteht eine ausgeprägte Überempfindlichkeit gegenüber Antipsychotika und somit ein erhöhtes Risiko für UAW, weshalb der Einsatz nur sehr vorsichtig erfolgen sollte. Auch bei der FTD werden Antipsychotika häufig schlechter vertragen als bei der AD.

Antidepressiva

Eine Depression tritt bei ca. einem Drittel der Patienten mit AD im frühen Stadium auf, der Schweregrad ist meist leicht, die Ausprägung wechselhaft. Sie kann auch bereits im Vorstadium der Erkrankung auftreten, diese legt einen Zusammenhang der Degeneration monoaminerger Systeme mit der Entstehung einer Demenz nahe. Zur Behandlung der depressiven Symptomatik bei Demenzpatienten sollten wegen des Nebenwirkungsprofils und des Risikos einer Verschlechterung der Kognition keine trizyklischen Antidepressiva eingesetzt werden (1). Geeignete Antidepressiva bei Demenzpatienten sind Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Medikamente mit kombinierter Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin (SSNRI). Für die Therapie der Angst und Angststörung bei Demenzpatienten gibt es bisher keine evidenzbasierte medikamentöse Behandlungsoption (1).

Hypnotika

Schlafstörungen sind bei Demenzpatienten infolge neuronaler Zelldegeneration im Hypothalamus, der die zirkadiane Rhythmik beeinflusst (168), und einem gestörten Aktivitätsablauf am Tag häufig. Bei Schlafstörungen stehen primär nicht medikamentöse Maßnahmen im Vordergrund, aktuell gibt es keine evidenzbasierte Empfehlung zur Pharmakotherapie von Schlafstörungen bei Demenz. Bei Auswahl und Dosierung von Medikamenten müssen die Gefahr einer in den Tag hineindauernden Wirkung und einer Akkumulation berücksichtigt werden. Benzodiazepine sowie Antidepressiva und Antihistaminika mit anticholinergischer Wirkung sind für Demenzpatienten nicht geeignet. In der klinischen Praxis werden häufig moderne Hypnotika (Zolpidem, Zopiclon) und sedierende Neuroleptika (Pipamperon, Melperon, ggf. Quetiapin) eingesetzt. Der Einsatz sollte nur kurzzeitig und unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

1.2 Versorgung von Demenzpatienten im deutschen Gesundheitssystem

Demnzerkrankungen sind mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit mit Pflegebedürftigkeit verbunden. Etwa drei Viertel der demenzkranken Menschen werden aktuell in Deutschland zuhause versorgt, zwei Drittel von ihnen allein durch Angehörige (169). In Abhängigkeit der demographischen Entwicklung, dem Anstieg des gesetzlich festgelegten Renteneintrittsalters und dem zunehmenden Anteil erwerbstätiger Frauen ist zu erwarten, dass das private Pflegepotential in den nächsten Jahren zurückgehen wird (170).

Dies führt sowohl zu gesellschaftlichen als auch zu gesundheitsökonomischen Herausforderungen. Im Hinblick auf aktuelle Prävalenzprognosen und die erhöhte Pflegebedürftigkeit des Patientenkollektivs bei gleichzeitig sinkendem Pflegepotenzial der Gesellschaft, ergibt sich die

Notwendigkeit zur Ausweitung und Verbesserung von Versorgungsleistungen von Demenzpatienten (171). Ein Fortschreiten der Demenzerkrankung kann durch einen Verbleib des Patienten in der häuslichen Versorgung häufig hinausgezögert werden. Eine umfassende Vorbereitung von Patient und Angehörigen auf die Folgen der Erkrankung und das Bewahren einer guten Lebensqualität scheint den Verlauf der Erkrankung ebenfalls günstig zu beeinflussen (172, 173). Die Versorgungsangebote müssen aufgrund der vielfältigen und sich häufig schnell ändernden Symptomatik an die individuellen Bedürfnisse der Patienten und ihrer pflegenden Angehörigen angepasst sein. Innovative Versorgungsmodelle sollen zukünftig diese Lücke schließen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) fördert neue, über die bisherige Regelversorgung der gesetzlichen Krankenkassen hinausgehende Versorgungsformen mit Mitteln des Innovationsfonds. Innovationsfondprojekte zur Demenzversorgung im ambulanten Bereich sind das DemStepCare Projekt sowie das Projekt „InDePendent“ – Interprofessionelle Demenzversorgung. Das Projekt InDePendent hat die Aufgabenneuverteilung zwischen Ärzten und qualifizierten Pflegefachpersonen in der hausärztlichen Versorgung zum Ziel. Bisher vor allem ärztlich ausgeführte Tätigkeiten wie z.B. einfache Assessments oder Abstimmungen mit den an der Versorgung beteiligten Professionen sollen auf demenzspezifisch qualifizierte Pflegefachpersonen übertragen werden. Dadurch sollen die Lebens- und Versorgungssituation von Demenzpatienten in der häuslichen Umgebung verbessert werden. Zwei weitere Innovationsfondprojekte fokussieren die Verbesserung der Versorgung von Demenzpatienten im stationären Setting.

Bei der derzeitigen Versorgungsform treten aufgrund von Erschöpfung der pflegenden Angehörigen oder sich entwickelnden Verhaltensauffälligkeiten mit potenzieller Selbst- und Fremdgefährdung häufig Krisensituationen auf, in denen die häusliche Versorgung akut gefährdet ist („Versorgungskrise“). Diese verstärken Stress und Leidensdruck bei Angehörigen und Patient, provozieren eine Dekompensation pflegender Personen und können den Erkrankungsprozess ungünstig beeinflussen (174, 175). Die Folge ist oft eine verfrühte Krankenhauseinweisung mit anschließendem Aufenthalt im Pflegeheim. Es gibt Hinweise, dass Krankenhaus- und Pflegeheimaufenthalte einen negativen Effekt auf den weiteren Krankheitsverlauf sowie auf kognitive und körperliche Funktionen haben können und Stürze, Delirien, Exsikkose und Mangelernährung häufiger auftreten (176, 177).

Den Hausärzten kommt als Primärversorger im ambulanten Setting eine spezielle Rolle zu. Durch die häufig langjährige Vertrautheit mit den Patienten und ihren Angehörigen können sie kognitive Veränderungsprozesse frühzeitig erfassen und durch Vermittlung von Unterstützungs- und Beratungsangeboten zur langfristigen Stabilisierung der häuslichen Versorgung beitragen (178, 179). In der Realität ist die hausärztliche Demenzversorgung nach heutigem

Stand aufgrund diverser Herausforderungen meist nicht ausreichend, um Demenzerkrankungen frühzeitig zu diagnostizieren und Versorgungskrisen für Patienten und pflegende Angehörige langfristig zu vermeiden (180–183).

Um bei der dynamischen und progredienten Erkrankung eine dauerhaft gelingende Versorgung gewährleisten zu können, sollten Demenzerkrankungen möglichst früh diagnostiziert werden. Studien haben jedoch gezeigt, dass Hausärzte bei der Diagnosestellung und dem Einsatz diagnostischer Verfahren eher zurückhaltend agieren (173, 184, 185). Dies korreliert mit vergleichsweise niedrigen Erkennungsraten für Patienten mit manifesten dementiellen Syndromen (186–188). Hausärzte scheinen nicht immer über ausreichende Kenntnis demenzbezogener Diagnostik-, Behandlungs- und Versorgungsmöglichkeiten zu verfügen und die entsprechenden Leitlinien nicht ausreichend zu beachten (180, 189).

Häufig delegieren die Hausärzte bei Demenzverdacht die Patienten an Fachärzte zwecks Diagnostik und Therapie (172, 175, 190, 191). Nur ein Teil der Hausärzte scheint über ausreichende Kenntnisse zu Hilfs- und Beratungseinrichtungen zu verfügen und die Patienten und Angehörigen konsequent dorthin zu verweisen (180, 184). Ursachen scheinen im Versorgungsalltag Zeit- und Ressourcenknappheit sowie eine geringe Wirksamkeitserwartung und die Wahrnehmung eines Mangels an Therapieoptionen zu sein, der zu Zweifeln an der Sinnhaftigkeit einer Demenzdiagnostik und -versorgung führt (192). In Untersuchungen konnten auch die enge Beziehung von Hausärzten und Patienten mit dem Anspruch sie gut zu kennen und potenziell stigmatisierende Auswirkungen einer Diagnosestellung als mögliche Barriere einer frühen Demenzdiagnostik identifiziert werden (173, 175, 182, 193, 194).

Neben Unsicherheiten und Zweifel bei der Demenzdiagnostik und -betreuung seitens der Hausärzte besteht in der Praxis ein gravierender Mangel an Strukturen für eine multiprofessionelle und sektorenübergreifende Versorgung. Es fehlt insbesondere an interdisziplinären Versorgungsformen, die ärztliche, pflegerische und sozialrechtliche Betreuungsangebote miteinander verbinden, um eine bedarfsorientierte, patientenzentrierte und leitliniengerechte Versorgung zu gewährleisten (195). Diese sind aufgrund der Komplexität des Krankheitsbildes und des Versorgungsbedarfs im Krankheitsverlauf zwingend notwendig. Das Fehlen von ambulanten Versorgungsstrukturen zur ambulanten Krisenintervention führt im Falle einer Versorgungskrise meist zu Hospitalisierung, die mit hohen Kosten für das Gesundheitssystem und potenziellen Komplikationen für die Patienten einhergeht (176, 177). Neben Krankenhauseinweisungen oder potenziell nebenwirkungsreichen Behandlungen mit Psychopharmaka gibt es in der derzeitigen Versorgungspraxis keine effektive Krisenintervention auf Basis leitlinienorientierter, nicht-medikamentöser Behandlungsansätze.

1.3 Pharmazeutische Betreuung von Demenzpatienten

1.3.1 Arzneimitteltherapiesicherheit

Die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) ist definiert als „die Gesamtheit der Maßnahmen zur Gewährleistung eines optimalen Medikationsprozesses mit dem Ziel, Medikationsfehler zu verhindern und Arzneimittelrisiken für den Patienten bei der Arzneimitteltherapie zu verringern“ (196).

Eine Arzneimitteltherapie beinhaltet jedoch immer ein Risiko für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW). Untersuchungen in Deutschland und anderen Ländern zeigen, dass ca. 5 % aller Krankenhauseinweisungen die Folge von UAW sind, die bei ca. 2 % der Patienten unmittelbar oder tödlich verlaufen (197–200). Die Hälfte der durch UAW verursachten Krankenhauseinweisungen wäre potenziell vermeidbar. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UAW und arzneimittelbezogenen Problemen (AbP) ist bei Demenzpatienten aufgrund der häufig vorliegenden Multimorbidität und damit einhergehenden Polymedikation erhöht.

Multimorbidität bezeichnet nach van den Akker et al. das gleichzeitige Auftreten mehrerer (> 2) chronischer oder akuter somatischer und psychischer Erkrankungen (201). In den meisten Interventionsstudien zu Polymedikation und Multimorbidität wird die Anzahl der Erkrankungen auf „drei oder mehr chronische Erkrankungen“ operationalisiert. Die Diagnose Demenz ist häufig von Komorbiditäten begleitet, wodurch das klinische Management der Patienten zusätzlich erschwert wird (202, 203).

Polymedikation bezeichnet die gleichzeitige Anwendung mehrerer Arzneimittel, nimmt mit zunehmendem Alter zu und ist direkt mit Multimorbidität assoziiert. In der Literatur wird Polymedikation zumeist mit der gleichzeitigen und dauerhaften (z.B. 90 Tage und mehr) Einnahme von fünf oder mehr Arzneimitteln definiert (204). Bisher berücksichtigen nur wenige Leitlinien die Komplexität von multimorbiden geriatrischen Patienten oder geben Empfehlungen, wann Medikamente wieder abgesetzt werden können. Dies führt bei leitliniengerechter Therapie mehrerer chronischer Erkrankungen meist zu Polymedikation. Im Durchschnitt erhält jeder Demenzpatient 5 – 10 Arzneimittel (205, 206). Hohe Verschreibungsraten stellen für die Patienten ein Risiko für eine unangemessene Verordnung dar (207), die wiederum das Risiko für UAW, Krankenhauseinweisungen und Tod erhöhen sowie Lebensqualität und kognitive Funktionen einschränken (208, 209). Mueller et al. konnten in einer retrospektiven Kohortenanalyse eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Anzahl der Medikamente zum Zeitpunkt der Diagnostikstellung und dem Auftreten von UAW bei Demenzpatienten zeigen (210). In einer dänischen Querschnittsstudie von Kristensen et al. wurde eine höhere Prävalenz für Polypharmazie und die Verordnung potenziell inadäquater Medikation bei Demenzpatienten nachgewiesen (211).

Die Daten zu Multimorbidität und Polypharmazie bei Demenzpatienten zeigen die Bedeutung der AMTS bei diesem Patientenkollektiv und belegen einen hohen Handlungsbedarf.

Die Grundlage der AMTS ist eine optimale Organisation des Medikationsprozesses, der alle Stufen der Arzneimitteltherapie beinhaltet und im Wesentlichen folgende Schritte umfasst (siehe Abb. 2):

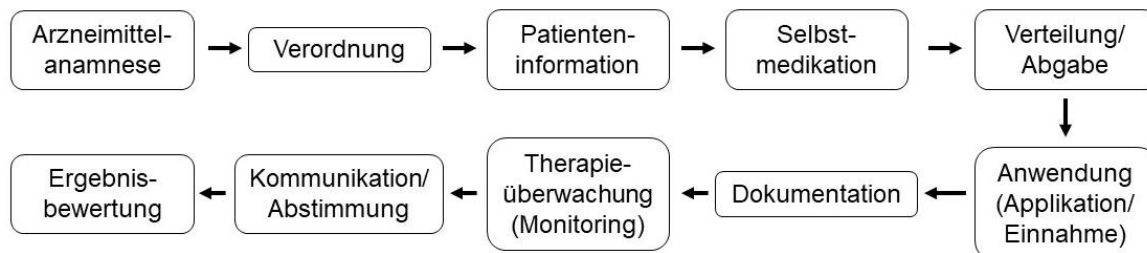


Abb. 2: Mögliche Fehlerquellen im Medikationsprozess (nach (196))

Der Medikationsprozess gestaltet sich multiprofessionell, je nach Setting sind Ärzte (Haus- und/oder Fachärzte), Apotheker, Pflegekräfte, Patienten und Angehörige daran beteiligt. Je mehr Beteiligte und Schnittstellen es im Medikationsprozess gibt, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Sicherheitslücken und Medikationsfehlern. In der Praxis können die Sicherheitsbarrieren Lücken aufweisen und somit versagen. Je mehr Sicherheitsbarrieren vorhanden sind, umso geringer ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UAW in einem komplexen Medikationsprozess.

Ein Medikationsfehler beschreibt das Abweichen von dem fach- und sachgerechten Medikationsprozess. Aus dem Medikationsfehler kann eine vermeidbare Schädigung des Patienten resultieren. UAW können auch auftreten, ohne dass ein Medikationsfehler vorliegt und das Arzneimittel bestimmungsgemäß angewendet wurde (196). Medikationsfehler können grundsätzlich jeden Schritt des Medikationsprozesses betreffen und von jedem am Medikationsprozess Beteiligten verursacht werden.

Klinisch-pharmazeutische Maßnahmen zur Verbesserung der AMTS beinhalten den bundesweiten Medikationsplan, den Medikationsabgleich (medication reconciliation), die Medikationsanalyse und das Medikationsmanagement. Ziel der Maßnahmen ist es, Medikationsfehler zu vermeiden und Sicherheitslücken im Medikationsprozess zu schließen. Eine strukturierte Medikationsanalyse der aktuellen Gesamtmedikation ist dabei wesentlicher Bestandteil zur Verbesserung der AMTS. Bei regelmäßiger Analyse im Rahmen einer multidisziplinären Betreuung spricht man von Medikationsmanagement. Im Rahmen einer kontinuierlichen Betreuung werden vereinbarte Maßnahmen zu detektierten AbP, deren Umsetzungsrate und Ergebnisse nachverfolgt und ggf. angepasst (212). Medikationsanalyse und Medikationsmanagement ge-

hören zu den Kernaufgaben eines klinischen Pharmazeuten im Rahmen der pharmazeutischen Betreuung.

In einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie von Gustafsson et al. konnte in Post-hoc und Subgruppenanalysen gezeigt werden, dass durch Medikationsanalysen von klinischen Pharmazeuten als Teil des interdisziplinären Teams im stationären Setting arzneimittelbedingte Wiedereinweisungen bei Patienten mit Demenz oder kognitiven Einschränkungen reduziert wurden (213, 214).

1.3.2 Arzneimittelbezogene Probleme

Die in klinischen Studien gezeigte Wirksamkeit von Arzneimitteln wird in der Praxis häufig nicht erreicht. Ein Grund hierfür sind arzneimittelbezogene Probleme (AbP). AbP sind nach dem europäischen Netzwerk für Pharmazeutische Betreuung (PCNE – Pharmaceutical Care Network Europe) als Ereignisse oder Umstände definiert, die tatsächlich oder potenziell das Erreichen angestrebter Therapieziele verhindern. Sie können gesundheitliche Gefahren für den Patienten zur Folge haben, die Sicherheit und Effektivität der Pharmakotherapie gefährden und zu direkten und indirekten Kosten im Gesundheitssystem führen (215).

AbP umfassen Interaktionen, Über- und Unterversorgung mit Medikamenten, Non-Adhärenz, unangemessene Selbstmedikation, Kontraindikationen sowie Anwendungs- und Dosierungsfehler. Insbesondere Patienten mit Multimorbidität und Polymedikation haben ein erhöhtes Risiko für AbP (216). In der englischsprachigen Literatur wird häufig die Bezeichnung „Drug-Related Problem“ (DRP) verwendet, die inhaltliche Definition ist mit der von AbP identisch. Medikationsfehler, UAW sowie alle Ereignisse und Umstände bei der Arzneimitteltherapie, die tatsächlich oder potenziell das Erreichen von Therapiezielen verhindern, sind in dem Begriff ‚AbP‘ eingeschlossen (215).

Ein Ansatz zum Erkennen und Lösen von AbP besteht in der Durchführung von Medikationsanalysen. Bei der Medikationsanalyse wird basierend auf der aktuellen Akut-, Dauer- und Bedarfsmedikation inkl. der Selbstmedikation geprüft, ob AbP bestehen oder Risiken für solche vorliegen. Für multimorbide Patienten ist eine Polymedikation häufig unerlässlich, daher ist es besonders wichtig, dass die angewendeten Arzneimittel klinisch indiziert und angemessen sind. Polymedikation sollte nur bewusst, begründet und verantwortbar erfolgen.

Die Medikationsanalyse umfasst die folgenden vier Hauptschritte:

- Identifizierung von Datenquellen, Erfassen und Zusammentragen von Informationen
- Evaluation und Dokumentation von arzneimittelbezogenen Problemen
- Erarbeitung möglicher Lösungen
- Vereinbarung von Maßnahmen

Die Evaluation der gesammelten Informationen erfolgt mithilfe des eigenen Fachwissens, durch Konsultation von Leitlinien und durch Nutzung von Softwaretools. Zur Beurteilung der Angemessenheit der Medikation bzw. der Aspekte Indikation, Effektivität und Sicherheit können implizite und explizite Checklisten verwendet werden. Eine implizite Checkliste ist der Medication Appropriateness Index (MAI) (217, 218). Explizite Checklisten wurden vor allem für geriatrische Patienten entwickelt und umfassen eine Liste mit im Alter potenziell inadäquater Arzneimittel (PIM).

Es gibt bisher wenig Untersuchungen zu den Auswirkungen einer Demenzerkrankung auf die Prävalenz von AbP (219, 220), jedoch wurde die Demenz als wichtigstes Krankheitsbild für das Vorhandensein weiterer Risikofaktoren für AbP, wie unangemessene Verordnungen, hohes Alter, Non-Adhärenz, Arzneimittelinteraktionen, Komorbidität und Polypharmazie identifiziert (220). Aufgrund der erforderlichen interdisziplinären Betreuung von Demenzpatienten im ambulanten Bereich sowie der vorliegenden kognitiven Beeinträchtigung, kann von einer erhöhten Prävalenz von AbP ausgegangen werden (219, 221). Patienten mit Demenz stellen möglicherweise seltener die Angemessenheit einer Verordnung in Frage und sind sich weniger über das mögliche Auftreten von UAW sowie der erforderlichen Verlaufsbeobachtung bewusst (222, 223).

Pharmazeutische Tätigkeiten zur Lösung oder Vermeidung manifester und potenzieller AbP sollten im Rahmen der pharmazeutischen Betreuung dokumentiert werden, um eine Grundlage für wissenschaftliche und politische Diskussionen zu bilden. Eine Klassifikation dient daher einer fachlichen Evaluation und einer Wirtschaftlichkeitsbewertung klinisch-pharmazeutischer Dienstleistungen (224). Zur Klassifikation von AbP sind verschiedene Klassifikationssysteme entwickelt und teilweise validiert worden. Im deutschsprachigen Raum wird im ambulanten Bereich für die Klassifikation von AbP vor allem das PI-Doc[®]-System (Problem-Interventions-Documentation-System) verwendet (225).

PI-Doc[®] wurde 1995 im Rahmen einer empirischen Studie mit zwei Klassifikationsebenen (Problemanalyse und Interventionsvorschlag) für die Dokumentation von AbP in öffentlichen Apotheken entwickelt. Zur Dokumentation von AbP im stationären Bereich wird dagegen häufiger das von Hohmann et al entwickelte „APS-Doc“ verwendet (226). Der Bundesverband deutscher Krankenhausapotheker hat zur Dokumentation von Medikationsfehlern und pharmazeutischen Interventionen im stationären Bereich das Programm DokuPIK (Dokumentation Pharmazeutischer Interventionen im Krankenhaus) (227) entwickelt. Die AbP Klassifikation von DokuPIK basiert in Teilen auf den Klassifikationen von PI-Doc[®], PCNE und APS-Doc und steht den Mitgliedern der ADKA kostenlos zur Dokumentation pharmazeutischer Interventionen zur Verfügung. DokuPIK wurde 2019 in einer prospektiven, landesweiten umfragebasierten Studie validiert.

Als weiteres Klassifikationssystem auf europäischer Ebene steht die Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) Version 9.1 (228) zur Verfügung. Die Basisklassifikation umfasst mehrere Ebenen: das Problem selbst, die Ursache des Problems, die daraus resultierende Intervention, das Akzeptanzlevel und das Ergebnis dieser Intervention. Für jede Kategorie gibt es jeweils Haupt- und Subkategorien. Zudem kann dokumentiert werden, ob es sich um ein potenzielles oder manifestes Problem handelt.

1.3.3 Potenziell inadäquate Medikamente

Neben der Einleitung der korrekten Therapie stellt sich bei Patienten mit Polypharmazie verstärkt die Frage, ob alle Arzneimittel für geriatrische Patienten geeignet sind. Geriatrische Patienten sind besonders anfällig für Nebenwirkungen der sogenannten „potenziell inadäquaten Medikamente“ (PIM), bei denen aufgrund ihrer pharmakokinetischen und -dynamischen Wirkung die möglichen Risiken den Nutzen überwiegen können. Demenzpatienten sind dabei besonders gefährdet, da sie aufgrund krankheitsbedingter struktureller Hirnveränderungen sehr empfindlich auf Arzneimittel mit zentralnervösen Effekten reagieren (229). Kommunikationsprobleme bei kognitiven Defiziten sowie psychische- und Verhaltenssymptome beinhalten ein hohes Risiko für medikamentöse Unter- und Übertherapie. Die Identifizierung von PIM ist ein wichtiger Schritt zur Verbesserung der Qualität und Sicherheit der Arzneimitteltherapie.

Zur Unterstützung der sicheren Arzneimitteltherapie bei geriatrischen Patienten gibt es verschiedene Hilfsmittel in Form von Negativ- oder Positivlisten zu ungeeigneten und geeigneten Arzneistoffen für geriatrische Patienten, die als Hilfestellung zum kritischen Umgang mit Arzneimitteln genutzt werden können. Zu den bekanntesten Hilfsmitteln zur Prüfung auf potenziell inadäquate Medikation bei Patienten ≥ 65 Jahren gehören die PRISCUS-Liste (230), die FORTA-Liste (231–234) und die STOPP/START-Kriterien (235, 236).

PRISCUS ist eine an den deutschen Arzneimittelmarkt angepasste explizite PIM-Liste, die durch eine strukturierte Expertenbefragung (Delphi-Methode) erstellt wurde (230). Die PRISCUS-Liste (2010) umfasst 83 Arzneistoffe aus 18 Arzneistoffklassen und bietet therapeutische Alternativen sowie Maßnahmen (Monitoringhinweise, Dosisanpassung) bei Weiterverordnung des PIM und nennt zu vermeidende Komorbiditäten und Komedikationen. Grundlage für die PRISCUS-Liste ist eine Literaturrecherche und qualitative Analyse verschiedener international verwendeter PIM-Listen sowie Studien zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Die erste Version der PRISCUS-Liste wurde überarbeitet und um 133 Wirkstoffe erweitert, um dem aktuellen Wissensstand zu entsprechen. Für einige Wirkstoffe wird eine maximale Therapie-dauer und Dosis angegeben (237). Die Validität und Praktikabilität der PRISCUS-Listen müssen nach derzeitigem Stand noch belegt werden.

Die FORTA-Liste 2018 (233) beruht ebenfalls auf einem Expertenkonsens und umfasst 296 Arzneistoffe bzw. Arzneistoffklassen aus 30 Indikationsgebieten.

Diese sind anhand ihrer Eignung für geriatrische Patienten in vier Kategorien A – D eingeteilt:

- Kategorie A – Unverzichtbar (positive Nutzenbewertung)
- Kategorie B – Vorteilhaft (Wirksamkeit belegt, Einschränkungen bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit)
- Kategorie C – Fragwürdig (ungünstige Nutzen-Risiko-Relation)
- Kategorie D – Vermeiden (alternative Präparate einsetzen)

Die Auswahl der Indikationsbereiche erfolgte nach ihrer Bedeutung für die Therapie älterer Menschen. Die FORTA-Liste wurde in der VALFORTA Studie (238) validiert, einer bizen-trischen randomisierten, kontrollierten Studie mit 409 eingeschlossenen multimorbiden Patienten mit Polymedikation. Unter Anwendung der FORTA-Liste konnte die Gesamtzahl der UAW signifikant reduziert werden sowie die Über- und Unterbehandlung und die Verwendung von A- und D-Medikamenten signifikant verbessert werden. In einer weiteren prospektiv randomisierten Studie mit geriatrischen hospitalisierten Patienten konnte ebenfalls unter Anwendung der FORTA-Liste bei den 202 Patienten der Interventionsgruppe eine Reduktion von Über- und Unterversorgung gezeigt werden (239). Die FORTA-Liste wurde 2021 aktualisiert und umfasst 299 Arzneistoffe.

Die STOPP/START-Kriterien (235, 236) sind in einer Liste nach Indikationen zusammengefasst und beschreiben klinische Situationen, bei denen das Ab- oder Ansetzen einer Medikation reevaluiert werden sollte. Dieses Instrument wurde primär für den angelsächsischen Raum entwickelt. Die aktuelle Liste (Version 2) umfasst insgesamt 114 Kriterien, davon 80 STOPP- und 34 START-Kriterien. Neben den Indikationsbezogenen STOPP-Kriterien gibt es drei allgemeine arzneimittelbezogene Kriterien, die für jedes verordnete Arzneimittel geprüft werden. Dazu gehört die Prüfung auf Indikation, adäquate Therapiedauer und Doppelverord-nung. Die START-Kriterien beschreiben dagegen Situationen, in denen bestimmte Wirkstoffe eingesetzt werden sollten. Die Kriterien beruhen auf einer Literaturlauswertung und Konsensvalidierung durch ein europäisches Expertengremium. Eine Zusammenfassung der aktuellen Studienlage kam zu dem Ergebnis, dass durch Anwendung der START- und STOPP-Kriterien Stürze, Delirien, Dauer der Krankenhausaufenthalte, Arztbesuche und Arzneimittelkosten reduziert werden konnten (230).

Es gibt keine Hilfsmittel, die speziell zur Beurteilung von PIM bei Demenzpatienten entwickelt wurden. Da dieses Patientenkollektiv jedoch vorwiegend älter und multimorbide ist, scheint der Einsatz von Hilfsmitteln für die Zielgruppe geriatrischer Patienten sinnvoll.

1.3.4 Anticholinergika

Arzneimittel mit anticholinergen Wirkungen gehören zu den potenziell inadäquaten Arzneimitteln für geriatrische Patienten (240, 241). Demenzpatienten erhalten häufig Arzneimittel, die sowohl anticholinerg als auch sedierend wirken und negative Effekte auf die Kognition haben (242, 243). Schätzungen zufolge wenden 20 – 50 % der Demenzpatienten mindestens ein Arzneimittel mit anticholinergischer Wirkung an (242, 244). Die anticholinerge Aktivität mehrerer Arzneimittel summiert sich zur sogenannten anticholinergen Belastung (ACB).

Ältere Patienten sind anfälliger für anticholinerge Nebenwirkungen als jüngere Patienten. Aufgrund der reduzierten Stoffwechselkapazität und der verlangsamten Ausscheidung bei älteren Patienten, zusätzlich zu der altersbedingten Reduktion der cholinergen Neurotransmission, werden anticholinerge Arzneimittel langsamer eliminiert (240, 241). Die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke nimmt im Alter zu, was zu einer höheren Konzentration des Arzneistoffs im zentralen Nervensystem führt (245). Zentralnervöse UAW können insbesondere das Sturzrisiko erhöhen, z.B. durch Sehstörungen, Benommenheit oder Tremor. Schwerwiegende anticholinerge UAW sind kognitive Störungen, Tachyarrhythmien, Halluzinationen oder Delir. Andere UAW wie Mundtrockenheit, Obstipation und Harnverhalt können die Lebensqualität stark beeinträchtigen (241). Mehrere Übersichtsarbeiten weisen auf ein erhöhtes Risiko für Stürze, kognitiven Abbau und Delir in Abhängigkeit einer erhöhten anticholinergen Belastung bei älteren Patienten hin (246–250).

Qualitative Studien konnten zeigen, dass nur sehr wenige Ärzte die anticholinergen Eigenschaften von Arzneimittel und die Art der anticholinergen Nebenwirkungen kennen (251). Selbst wenn sie über negative anticholinerge Auswirkungen informiert sind, schrecken sie davor zurück diese Arzneimittel abzusetzen oder auszutauschen, da sie sich nicht verantwortlich fühlen oder ihnen Zeit, Wissen oder Ressourcen fehlen (252). In der klinischen Praxis erfolgt nur selten eine Erfassung, Dokumentation und bewusste Reduktion der ACB (251). In weltweiten Studien konnten insgesamt über 100 verschiedene Arzneimittel mit unterschiedlich ausgeprägten anticholinergen Eigenschaften identifiziert werden.

Je nach Studienpopulation, Methode und Setting gibt es verschiedene Arzneimittellisten und Skalen zur Berechnung der ACB (253, 254). Dieser Sachverhalt erschwert die Reduktion von ACB in der Praxis zusätzlich. Bei Demenzpatienten kann die anticholinerge Wirkung zu einer deutlichen Verschlechterung der Kognition und zum Auftreten deliranter Zustände führen. Zusätzlich liegt bei den Demenzerkrankungen, insbesondere bei der AD ein cholinerges Defizit vor, das Einfluss auf die kognitive Störung und die Entstehung deliranter Symptome hat, weshalb anticholinerg wirkende Medikamente vermieden werden sollten (255). In einer Fall-Kontroll-Studie von Richardson et al. konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten dementieller Symptome und der Verordnung von Antidepressiva, Antiparkinsonmitteln

und spasmolytischen Urologika mit hoher anticholinerger Belastung gezeigt werden (256). In einer populationsbasierten Kohortenstudie wurde nachgewiesen, dass das Risiko für das Auftreten einer Demenz mit der Menge eingenommener anticholinerger Arzneimittel und mit der Einnahmedauer zunahm (257).

1.3.5 Deprescribing

Bei Patienten mit Multimedikation stellt sich zunehmend die Frage, ob alle Medikamente (noch) erforderlich und zweckmäßig sind (258). Verschiedene Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen Multimedikation, PIM und negativen Outcomes wie UAW, Non-Adhärenz, reduzierter gesundheitsbezogener Lebensqualität, Krankenhauseinweisungen und Sterblichkeit (259, 260). Ein Ansatz zur Reduktion von unangemessener Multimedikation ist das gezielte Absetzen von Arzneimitteln als strukturierten Prozess („Deprescribing“). Deprescribing beschreibt den geplanten und überwachten Prozess der Dosisreduktion oder des Absetzens von Medikamenten, die möglicherweise Schaden anrichten oder keinen Nutzen mehr haben (261, 262). Ziel von Deprescribing ist es, die Medikamentenbelastung und potenzielle UAWs zu reduzieren und gleichzeitig die Lebensqualität zu erhalten oder zu verbessern. Dabei muss beachtet werden, dass Polymedikation per se nicht mit unangemessener Medikation gleichzusetzen ist. Polymedikation wird unangemessen, wenn die Risiken den individuellen Nutzen einer Medikation überschreiten. Dies ist insbesondere bei geriatrischen Patienten mit einer begrenzten Lebenserwartung relevant.

Es gibt Belege, dass Deprescribing einen Nutzen hinsichtlich potenzieller und manifester UAW, Non-Adhärenz, Interaktionen und Kontraindikationen hat. Weiterhin können die Arzneimittelzahl, negative Outcomes sowie Krankenhauseinweisungen reduziert werden (263, 264). Neben gesundheitsbezogenen Faktoren bietet Deprescribing auch eine Möglichkeit zur Kostenreduktion (265–267). In der Praxis wird das Deprescribing häufig durch mehrere verordnende Ärzte, fehlende Vorgaben für den Prozessablauf, Zeitmangel, fehlendes Bewusstsein für die Notwendigkeit von Deprescribing oder die Fähigkeit, UAW von Arzneimitteln zu erkennen, erschwert (261, 268–271). Auch die Ablehnung von Patienten und Angehörigen gegenüber dem Absetzen von Arzneimitteln aufgrund von fehlendem Wissen über Angemessenheit und Therapiedauer von Arzneimitteln, Sorge von Entzugserscheinungen oder Vorenthalten von Therapien aufgrund des fortgeschrittenen Alters können den Deprescribing-Prozess behindern (261, 272–275). Im Mittelpunkt von Deprescribing stehen grundsätzlich die Patienten, daher müssen diese und ihre Angehörigen in den Prozess miteinbezogen werden.

Deprescribing findet idealerweise in multidisziplinären Teams statt. Studien zeigen, dass Deprescribing besonders erfolgreich war, wenn Pharmazeuten am Prozess beteiligt waren, insbesondere wenn diese von Beginn an Teil des Teams und aktiv in die Patientenversorgung

eingebunden waren (264, 276–280). In einer Übersichtsarbeit von Sawan et al. wurden 19 Studien identifiziert, in denen die Sicherheit und der Nutzen von Deprescribing bei älteren Patienten mit Demenz untersucht wurden (281). Die derzeitige vorhandene Evidenz belegt jedoch nur begrenzt das Gesamtpotenzial von Deprescribing, da sich die meisten Studien auf arzneimittelbezogene Ergebnisse (z.B. Absetzen von Hochrisikomedikamenten) und nicht auf patientenbezogenen Ergebnisse konzentrieren.

2 Fragestellung und Ziele

Demenzpatienten sind überwiegend geriatrische, multimorbide Patienten, die in der Regel eine Multimedikation erhalten. Je höher die Zahl der angewendeten Arzneimittel ist, umso höher ist das Risiko für arzneimittelbezogene Probleme (AbP), die die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) beeinträchtigen und zu ressourcenintensiven Interventionen führen können. Demenzpatienten sind aufgrund der krankheitsbedingten Einschränkung der Lebensqualität und des funktionellen Status sowie der häufigen Verordnung zentralwirksamer Arzneimittel (Psychopharmaka, Opioide) besonders gefährdet AbP zu erfahren.

Im Zuge des progredienten Verlaufs der Demenzerkrankung kommt es zudem zu einer Zunahme an Arzneimittelverordnungen sowie häufig wechselnden Arzneimitteln, vor allem bei Auftreten von psychischen- und Verhaltenssymptomen (BPSD). Daher ist eine regelmäßige pharmazeutische Medikationsanalyse angezeigt. Detektierte AbP erfordern pharmazeutische Interventionen, um diese zu lösen und die AMTS zu verbessern. Klinische Pharmazeuten haben in Kenntnis der Patientenakte und des klinischen Zustands der Patienten beste Voraussetzungen durch pharmazeutische Interventionen die Häufigkeit und Dauer von AbP zu reduzieren. Es gibt zahlreiche Untersuchungen die zeigen, dass durch interdisziplinäres, intensivierte Medikationsmanagement die Qualität und Sicherheit der Arzneimitteltherapie verbessert werden kann. Der Einfluss eines kontinuierlichen und umfassenden Medikationsmanagements auf die Arzneimitteltherapiesicherheit wurde bei Demenzpatienten bisher nicht in klinischen Studien untersucht.

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss eines umfassenden, interdisziplinären Medikationsmanagements auf die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) bei Demenzpatienten in Form einer kontrollierten clusterrandomisierten Studie über mindestens neun bzw. elf Monate zu untersuchen. Dabei sollte die Angemessenheit der Medikation, mittels des Medication Appropriateness Index (MAI) bestimmt, die Verordnung potenziell inadäquater Medikation und die Häufigkeit und Art von AbP identifiziert und ein Zusammenhang zu klinischen sowie soziodemographischen Variablen analysiert werden. Da unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) Ursache von Krankenhauseinweisungen sein können, sollte geprüft werden, ob UAW Ursache einer akuten Gefährdung der häuslichen Versorgung waren.

Primäre Fragestellung der randomisierten Studie war, ob durch klinisch-pharmazeutische Betreuung im interdisziplinären Team der MAI von Demenzpatienten in der Interventionsgruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten neun bzw. elf Monate nach Einschluss (t_1) und zum Zeitpunkt des individuellen Behandlungsendes ($t_2 = >9$ Monate bis < 39 Monate) sowie im Vergleich zum Zeitpunkt Studieneinschluss (t_0) verbessert werden konnte.

Als sekundäre Fragestellungen wurden untersucht:

- Kann die Anzahl potenziell inadäquater Medikamente gemäß PRISCUS-Liste, FORTA-Liste und STOPP-Kriterien für geriatrische Patienten der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 sowie über den Behandlungsverlauf reduziert werden?
- Kann die Anzahl der arzneimittelbezogenen Probleme (nach PCNE) bei Patienten der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 sowie über den Behandlungsverlauf reduziert werden?
- Kann die Anzahl verordneter Arzneimittel und definierter Risikoarzneimittel bei Patienten der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 sowie über den Behandlungsverlauf durch Deprescribing reduziert werden?
- Kann die Unterversorgung behandlungsbedürftiger Indikationen gemäß der START-Kriterien für geriatrische Patienten der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 sowie über den Behandlungsverlauf reduziert werden?

Weiterhin wurden folgende Nebenfragestellungen explorativ untersucht:

- Hat eine kontinuierliche pharmazeutische Betreuung einen positiven Effekt auf die Arzneimitteltherapiesicherheit der Patienten der Interventionsgruppe?
- Wie häufig sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen Auslöser für eine akute Gefährdung der häuslichen Versorgung?

3 Material und Methoden

Die Dissertation entstand im Rahmen des Innovationsfondprojektes „DemStepCare – Hausarztbasierte Demenzversorgung mit koordinierter Kooperation und risikostratifiziertem Einsatz spezialisierter Pflegekräfte“ mit dem Förderkennzeichen 01NVF18027. Die Projektleitung lag bei Prof. Dr. A. Fellgiebel und Dr. A. Wuttke-Linnemann; der Antrag zur Förderung wurde am 19. März 2018 eingereicht. Die Finanzierung des Projektes erfolgte in vollem Umfang durch den Gemeinsamen Bundesausschuss.

Im Folgenden wird zunächst das Gesamtkonzept von DemStepCare beschrieben. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf den klinisch-pharmazeutischen Interventionen, die Aktivitäten der anderen Projektpartner werden nicht im Detail dargestellt oder ausgewertet.

3.1 Studiendesign

Die Studie wurde als clusterrandomisierte, kontrollierte Studie mit longitudinalem Ansatz durchgeführt. Zu Beginn der Studie wurden die teilnehmenden Hausarztpraxen (Cluster) durch eine unabhängige Stelle (Trustcenter) unter Berücksichtigung der vorhandenen Demenzsensibilität in die Interventions- (IG) und Kontrollgruppe 1 (KG1) randomisiert. Geplant war der Einschluss von 120 Hausärzten mit jeweils ca. 13 – 15 Patienten. Die Patienten der KG1 wurden nach den Prinzipien der Regelversorgung behandelt, die Patienten der IG erhielten zusätzlich Medikationsanalysen und bedarfsweisen Zugang zu Case Management und zur Krisenambulanz. Eine zweite Kontrollgruppe (KG2) wurde aus gematchten, aggregierten Routinedaten der beteiligten Krankenkassen gebildet.

Die Zeitpunkte der Durchführung einer Medikationsanalyse sind in Tab. 5 abgebildet. Wenn das individuelle Behandlungsende auf t_1 fiel, wurden keine zusätzlichen Daten für t_2 erhoben.

Tab. 5: Messzeitpunkte der Medikationsanalysen.

Messzeitpunkte	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe 1
t_0	Studieneinschluss	Studieneinschluss
t_1	9 bzw. 11 Monate	9 bzw. 11 Monate
t_2	Individuelles Behandlungsende $t_2 > 9$ Monate und < 39 Monate	Individuelles Behandlungsende $t_2 > 9$ Monate und < 39 Monate
Zusätzlich	Quartalsweise, im Krisenfall	keine

Ursprünglich war eine Gesamtstudiendauer von 36 Monaten (01.04.2019 – 01.03.2022) geplant. Die Studie sollte eine sechsmonatige Vorbereitungszeit (01.04.2019 – 30.09.2019), einen 27-monatigen Behandlungszeitraum (01.10.2019 – 31.12.2021) und einen anschließenden

den Auswertungszeitraum von drei Monaten (01.01.2022 – 31.03.2022) umfassen. Die Patientenrekrutierung sollte über 18 Monate (01.10.2019 – 31.03.2021) erfolgen. Aufgrund von Verzögerungen bei der Patientenrekrutierung infolge der COVID-19-Pandemie wurde im Januar 2021 eine Projektlaufzeitverlängerung von zwölf Monaten beantragt und im August 2021 durch den Förderer genehmigt, sodass sich die Patientenrekrutierungsphase (neu: 01.10.2019 – 31.03.2022) und der Behandlungszeitraum (neu: 01.10.2019 – 31.12.2022) um je 12 Monate verlängerten. Folgerichtig verschob sich der Evaluationszeitraum auf den 01.01.2023 – 31.03.2023. Die Gesamtstudiendauer verlängerte sich dementsprechend auf 48 Monate (neu: 01.04.2019 – 01.03.23). Die Rekrutierung der Hausärzte wurde unabhängig von der Projektlaufzeitverlängerung bis zum 30.09.2020 verlängert. Der zeitliche Ablauf ist in Abb. 3 dargestellt.

Im April und Mai 2020 wurde bedingt durch die COVID-19-Pandemie eine zweimonatige Behandlungspause erforderlich, weshalb t_1 -Messzeitpunkte von Patienten/Angehörigen und Hausärzten, die vor dem 31.05.21 in die Studie eingeschlossen wurden, um zwei Monate nach hinten verschoben wurden. Für Patienten bei denen t_1 auf elf Monate verschoben wurde, entfiel die Medikationsanalyse nach zwölf Monaten. Die quartalsweisen Medikationsanalysen wurden auch während der zweimonatigen Behandlungspause weiterhin durchgeführt, da der Kontakt von Hausarzt und Patient in diesem Zeitraum nicht pausierte. Aufgrund der verlängerten Laufzeit wurden alle t_2 Messzeitpunkte an das Ende der Interventionsphase gelegt, um eine möglichst lange Behandlungszeit abbilden zu können. Die Mindestdauer für die Intervention betrug für den einzelnen Patienten neun (Studieneinschluss nach dem 31.05.20) bzw. elf Monate (Studieneinschluss vor dem 31.05.21), die maximale Studiendauer 39 Monate.

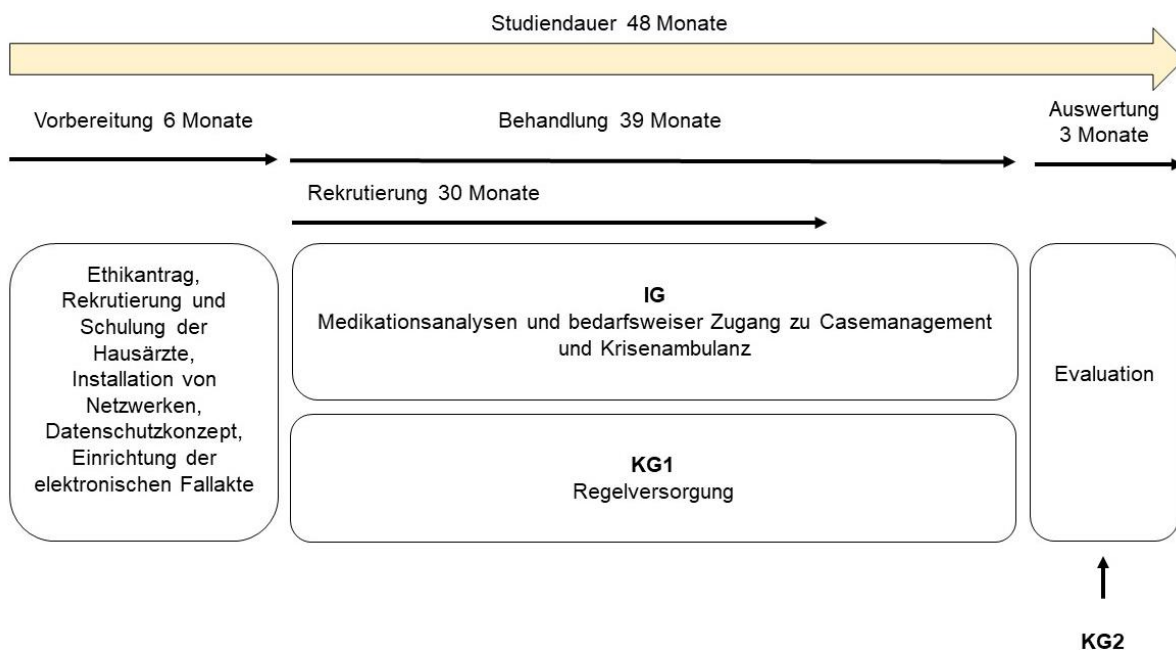


Abb. 3: Zeitlicher Ablauf der DemStepCare-Studie unter Berücksichtigung der Laufzeitverlängerung.

Die Studienleitung lag bei dem Zentrum für psychische Gesundheit im Alter (ZpGA), Hartmühlenweg 2-4, 55122 Mainz unter der Leitung von Prof. Dr. A. Fellgiebel. Konsortialpartner waren MEDISüdwest GmbH, Dresdner Straße 23, 67663 Kaiserlautern, die Landespflegekammer Rheinland-Pfalz, Große Bleiche 14-16, 55116 Mainz, die Techniker Krankenkasse, Landesvertretung Rheinland-Pfalz, Nikolaus-Otto-Straße 5, 55129 Mainz, die BKK Landesverband Mitte, Wallstraße 88, 55122 Mainz und die DAK-Gesundheit, Landesvertretung Rheinland-Pfalz, Wilhelm-Theodor-Römheld-Straße 18, 55130 Mainz. Die Evaluation erfolgte durch das Universitätsklinikum Freiburg mit der Sektion Versorgungsforschung und Rehabilitationsforschung (SEVERA) unter der Leitung von Prof. Dr. H. Binder und dem Institut für Medizinische Biometrie und Statistik (IMBI) unter der Leitung von Prof. Dr. E. Farin-Glattacker, Hugstetter Str. 49, 79106 Freiburg als ausführende Stellen, die Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz mit dem Zentrum für Allgemeinmedizin und Geriatrie (ZAG) unter der Leitung von Prof. Dr. M. Jansky und der Apotheke unter der Leitung von Prof. Dr. I. Krämer, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz als ausführende Stellen und das LWL-Klinikum Gütersloh unter der Leitung von Prof. Dr. M. Löhr, Buxelstr. 50, 33334 Gütersloh. Die Finanzierung erfolgte im Rahmen des Innovationsfonds durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA).

Der Studie wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz ein positives Ethikvotum erteilt. Am 13.11.2020 wurde die Studie im deutschen Register klinischer Studien rückwirkend registriert (DRKS00023560).

3.1.1 Setting und Studienpopulation

Die Studie wurde in Rheinland-Pfalz im Landkreis Alzey-Worms, im Landkreis Mainz-Bingen, der Stadt Worms sowie in Teilen des Landkreises Bad Kreuznach und des Donnersbergkreises durchgeführt.

Die Rekrutierung der Hausärzte erfolgte über das Hausarztnetz MEDI-Südwest, die Landesärztekammer Rheinland-Pfalz, den Hausärzteverband Rheinland-Pfalz, das Gesundheitsnetz Alzey-Worms sowie durch Öffentlichkeitsarbeit. Hausarztpraxen innerhalb des Studiengebietes wurden über Informationsveranstaltungen, Broschüren per Post oder Mail und Anzeigen im Ärzteblatt und Internet über die Studie und Teilnahmemöglichkeit informiert. Bei Interesse an einer Teilnahme konnten sich die Hausärzte bei der Rhein-Mosel-Akademie, einer Einrichtung des Landeskrankenhauses (AöR) unter der Leitung von S. Laueremann, Vulkanstraße 58, 56626 Andernach oder bei der Studienleitung melden. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die teilnehmenden Hausärzte. Vor Beginn der Patientenrekrutierung nahmen die Hausärzte an einer obligaten Befragung und Schulung durch das ZAG teil. Mittels eines Fragebogens wurden die Vorerfahrungen, Ansichten und Einstellungen gegenüber Demenzpatienten erfasst. Anhand der sogenannten Demenzsensibilität erfolgte die Randomisierung der Hausärzte und damit deren Patienten in die IG und KG1. Dabei wurde eine Gleichverteilung der

Hausärzte bezüglich der Vorerfahrungen und Einstellungen gegenüber Patienten mit Demenz angestrebt. Bei Verdacht auf Demenz bzw. bei Vorliegen einer gesicherten Demenzdiagnose informierte der behandelnde Hausarzt den Patienten über die Studie, klärte ihn und ggf. Angehörige auf und holte die Teilnahmeeinwilligung ein. Eingeschlossen wurden Patienten, die den nachfolgenden Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen und schriftlich das Einverständnis zur Teilnahme erklärten:

Einschlusskriterien:

- diagnostizierte Demenz (F00-F03) oder Verdacht auf Demenz
- in Behandlung bei einem Hausarzt in der Studienregion
- GKV-Versichert
- Grundeinsichtsfähigkeit

Ausschlusskriterien:

- fehlende Demenzdiagnose
- Wohnort des Patienten außerhalb eines Radius von ca. 10 km um das Studiengebiet
- Demenzpatienten, die in vollstationären Pflegeeinrichtungen leben
- PKV-Versichert
- Berechtigte nach § 264 SGB V (Asylbewerber)
- fehlende Grundeinsichtsfähigkeit

3.1.2 Studiendesign

Das Studiendesign ist in Abb. 4 für die IG skizziert.

Bei Aufnahme in die Studie erhielten alle Hausarztpraxen eine Fortbildung zum neuen Versorgungsnetz und regionalen Unterstützungsangeboten durch das ZAG. Hausärzte und medizinische Fachangestellte (MFAs) der IG wurden zusätzlich intensiv zur leitliniengerechten Diagnostik, Therapie und Kommunikation bei Demenzpatienten geschult. Anschließend erfassten die Hausärzte Patienten mit Demenzverdacht oder Demenzdiagnose, informierten diese über die Studie und holten die Einwilligung zur Teilnahme ein. Bei allen Patienten wurde durch den Hausarzt eine Demenz-Differentialdiagnostik (mind. MMST und GDS-15, Laboruntersuchung, zerebrale Bildgebung) durchgeführt, eine Demenzdiagnose gestellt und kodiert sowie über die Diagnose aufgeklärt.

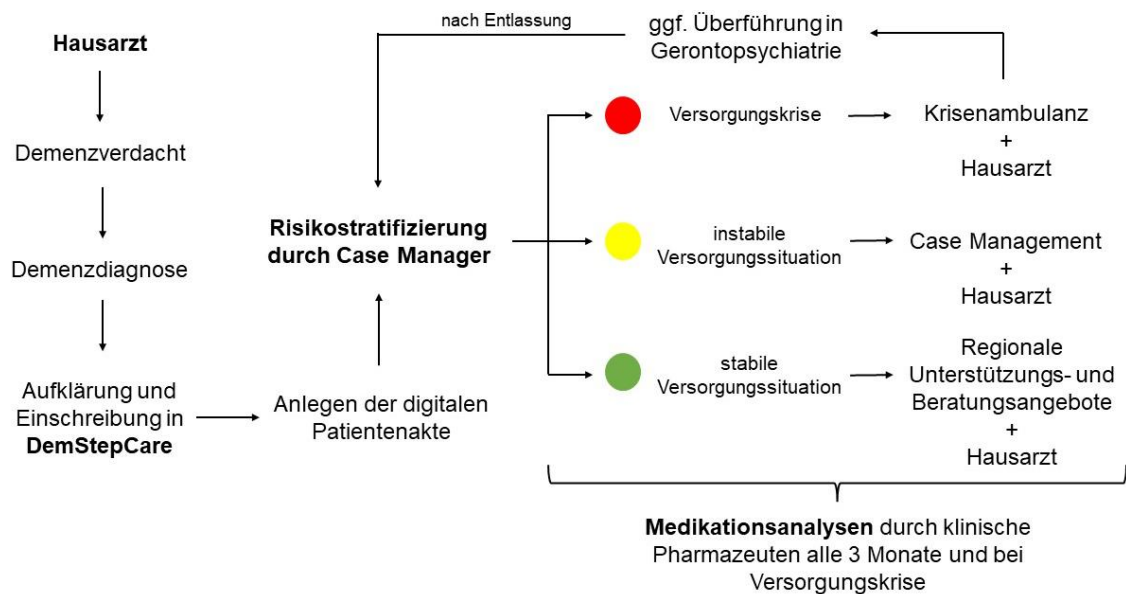


Abb. 4: Kategorisierung und Behandlung von Demenzpatienten der Interventionsgruppe im Rahmen der DemStepCare-Studie.

Nach Einschluss in die Studie wurde für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe eine digitale Patientenakte (Dienstleister smart-Q Softwaresysteme GmbH, BioMedizinZentrum Bochum, Universitätsstr. 136, 44799 Bochum) angelegt, die zur Dokumentation erbrachter Leistungen und dem Informationsaustausch im interprofessionellen Behandlungsteam (Hausärzte, Case Manager, klinische Pharmazeuten, ambulanter Krisendienst) diene. Diagnoseliste, Labordaten, Ergebnisse des MMST, GDS-15 und der zerebralen Bildgebung sowie die verordnete Medikation wurden durch Mitarbeiter der Hausarztpraxen und durch die Case Manager in die digitale Patientenakte eingepflegt. Jeder projektrelevante Kontakt mit Patienten und Angehörigen wurde in der digitalen Patientenakte dokumentiert.

Alle Patienten erhielten bei Studieneinschluss eine Risikostratifizierung bezüglich der Versorgungsstabilität durch einen Case Manager. Dies sind spezialisierte Pflegekräfte mit der Zusatzqualifikation Case Management. Das Team von DemStepCare umfasste drei Case Managerinnen. Die Eingruppierung nach Versorgungsrisiko durch den Case Manager erfolgte in drei Gruppen (grün/gelb/rot). Patienten mit stabiler Versorgungssituation wurde der Status „grün“ zugeordnet, Patienten mit instabiler Versorgungssituation der Status „gelb“ und Patienten mit Versorgungskrise der Status „rot“. Der Versorgungsstatus wurde im Studienverlauf bei Kontakt mit Case Manager oder Hausarzt reevaluiert. Patienten der Kontrollgruppe erhielten unabhängig von der erfassten Versorgungssituation durch den Case Manager oder Hausarzt Empfehlungen zu Beratungs- und Unterstützungsangeboten in der Region.

Bei Patienten der IG erfolgten zusätzlich regelmäßige Medikationsanalysen durch klinische Pharmazeuten, ein pflegerisches Case Management bei Patienten mit erhöhtem Versorgungsbedarf und eine Behandlung durch die Krisenambulanz im Fall einer akuten Gefährdung der häuslichen Versorgung (Versorgungskrise).

Stabile Versorgungssituation

Die Behandlung von Patienten der IG erfolgte im Behandlungsverlauf durch Hausarzt, Case Manager und klinischen Pharmazeuten in Abhängigkeit von der Versorgungskategorie. Patienten der Interventionsgruppe mit stabiler Versorgungssituation wurden mindestens einmal pro Quartal von ihrem Hausarzt kontaktiert. Die Medikation der Patienten wurde quartalsweise durch klinische Pharmazeuten analysiert. Der Kontakt zum Case Manager erfolgte nach Bedarf, jedoch spätestens nach sechs Monaten und bei Indikationsstellung durch den Hausarzt. Bei Aufnahme in die Studie wurde über bestehende regionale Beratungs- und Unterstützungsangebote informiert.

Instabile Versorgungssituation

Bei Patienten mit instabiler Versorgungssituation erfolgte einmal pro Quartal ein Kontakt mit dem behandelnden Hausarzt. Die Medikation der Patienten mit instabiler Versorgungssituation wurde quartalsweise durch klinische Pharmazeuten analysiert. Der Kontakt zum Case Manager erfolgte bedarfsorientiert oder bei Indikationsstellung durch den Hausarzt, jedoch mindestens einmal pro Monat. Durch den Case Manager erfolgte eine ausführliche Anamnese sowie Klärung des rechtlichen Status (Einwilligungsfähigkeit, Vorsorgevollmacht, Patientenverfügung, rechtliche Betreuung). Es wurde eine ressourcenorientierte Aktivitätenplanung eingeleitet und ein individueller Versorgungsplan erstellt. Bei Bedarf erfolgten Angehörigenschulungen zu Kommunikation und Umgang mit Demenzpatienten, demenzspezifische Psychoedukation und Beratung zur Anpassung der Wohnsituation.

Versorgungskrise

Patienten mit einer Versorgungskrise wurden durch den Hausarzt oder Case Manager der Krisenambulanz zugewiesen. Eine Versorgungskrise war durch nicht kompensierbare Verhaltensauffälligkeiten der Patienten oder Überlastung der pflegenden Angehörigen gekennzeichnet, die eine Fortsetzung der häuslichen Versorgung gefährdeten. Die Krisenambulanz bestand aus einem multiprofessionellen Team aus Pflegeexperte, Facharzt für Psychiatrie und Sozialarbeiter und führte zeitnah Hausbesuche bei Patienten in einer Versorgungskrise durch. Die Krisenambulanz arbeitete im 2-Schicht-Modell und mit einem Rufbereitschaftsmodell und war somit an sieben Tagen die Woche 24 Stunden am Tag erreichbar.

Zu den Aufgaben der Krisenambulanz gehörte bei Bedarf eine ausführliche Anamnese, die Klärung des rechtlichen Status (Einwilligungsfähigkeit, Vorsorgevollmacht, Patientenverfügung, rechtliche Betreuung), ggf. eine Demenzdiagnostik, die Erstellung oder Überarbeitung eines Versorgungsplans und ressourcenorientierte Aktivitätenplanung, demenzspezifische Psychoedukation und Schulungen zu Umgang und Kommunikation mit Demenzpatienten sowie die Durchführung ambulanter, nicht medikamentöser Therapien.

Bei unzureichender Wirkung nicht-medikamentöser Therapien erfolgte ein Hausbesuch durch den Facharzt, der eine Empfehlung zur Pharmakotherapie mit Psychopharmaka (Antidementiva, Antidepressiva, Antipsychotika) erstellte.

Falls erforderlich, wurde durch die Krisenambulanz die Überführung in die Gerontopsychiatrie eingeleitet. Während des stationären Aufenthaltes wurden Patient und Angehörige durch den Pflegeexperten der Krisenambulanz mitbetreut, um eine schnelle Entlassung und fachliche ambulante Weiterversorgung zu ermöglichen.

In der Regel waren in der ersten Woche nach Statuswechsel drei bis vier Hausbesuche durch die Krisenambulanz vorgesehen, in der zweiten Woche zwei Hausbesuche sowie ein Hausbesuch in der dritten Woche. Im weiteren Verlauf erfolgten Hausbesuche nach Bedarf bis zur Stabilisierung der Versorgungssituation. Nach Entaktualisierung der Krise erfolgte eine Überleitung an Case Manager und Hausarzt. Bei Wechsel zum Krisenstatus wurde konsiliarisch eine pharmazeutische Medikationsanalyse angefordert, um zu prüfen, ob AbP als Ursache für den erhöhten Versorgungsbedarf in Frage kamen.

Während der zweimonatigen COVID-19-Pandemie bedingten Projektpause wurden alle regulären Interventionen durch Case Manager und Krisenambulanz ausgesetzt, um den Schutz der Patienten zu gewährleisten. In diesem Zeitraum gab es nur eine telefonische Notfallbetreuung. Während des gesamten Behandlungszeitraumes wurden projektbegleitende Fortbildungen für die in der Studienregion ansässigen Ärzte durch die Projektpartner durchgeführt.

3.2 Elektronische Fallakte

Für die Studie wurde zur Dokumentation der Patientendaten und zur Kommunikation unter den am Projekt beteiligten Behandlern eine elektronische Fallakte (eFA) genutzt (siehe Abb. 5).

Diese wurde für alle Patienten der IG und KG1 nach Aufklärung und Einwilligung zur Studienteilnahme durch den behandelnden Hausarzt oder seine medizinischen Fachangestellten angelegt. Bei Patienten der KG1 erfolgte die Anlage durch MEDISüdwest.

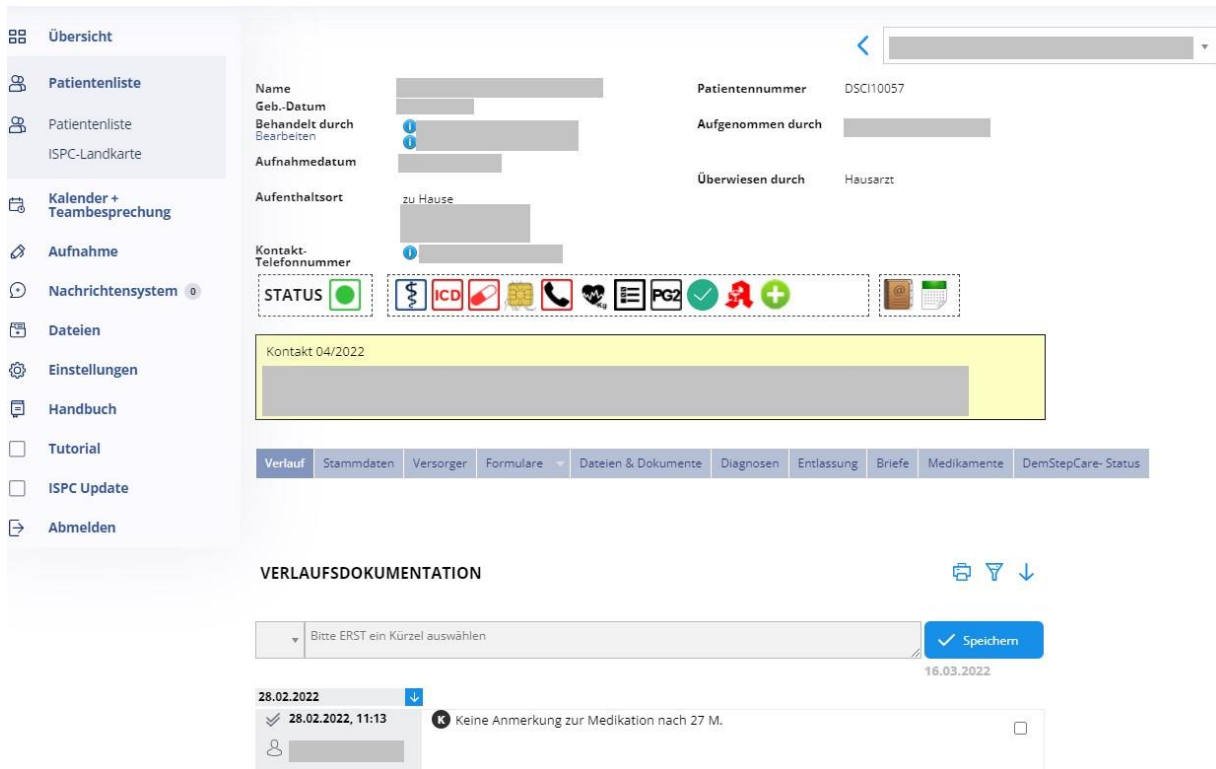


Abb. 5: Screenshot des Eingangsbildschirms der elektronischen Fallakte in der DemStepCare-Studie.

Die Bereitstellung der eFA und der technische Support erfolgte durch den Dienstleister smart-Q Softwaresysteme GmbH, BioMedizinZentrum Bochum, Universitätsstr. 136, 44799 Bochum. Dazu wurde das Softwareprodukt ISPC der Firma smart-Q, das bereits in der Palliativmedizin eingesetzt wird, durch den Dienstleister an die Erfordernisse des DemStepCare Projekts teilweise angepasst. Das Lastenheft mit Anforderungen an die Portal-Software zur Unterstützung der Anwendungsprozesse im Rahmen der Medikationsanalyse wurde von der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz erstellt (siehe Anhang 1).

Die in der eFA hinterlegten Daten zeigt Tab. 6.

Tab. 6: Übersicht der in der elektronischen Fallakte hinterlegten Daten.

Domäne	Bezug	Daten
Demographisch	Patient	Name, Pseudonym, Alter, familiäre Situation, Versorgungssituation, Pflegegrad, Diagnosen, Kontaktdaten
	Angehöriger (falls vorhanden)	Name, Kontaktdaten
	Behandlungsteam (Hausarzt, Case Manager, Apotheker)	Name, Kontaktdaten

Fortsetzung Tab. 6: Übersicht der in der elektronischen Fallakte hinterlegten Daten.

Domäne	Bezug	Daten
Klinisch	Patient	Ergebnis Risikostratifizierung
		Diagnostik (cMRT, cCT, GDS, MMST)
		Labordaten
		Medikation
		Dokumentation Case Manager (z. B. Kontaktart, Indikation, Maßnahme, Assessment)
		Dokumentation Krisenambulanz (z.B. Kontaktart, Indikation, Assessment, Beratungsergebnis, Behandlung)
		Dokumentation Apotheke (z.B. Empfehlungen zur Medikation, Zusammenhang Medikation und Versorgungskrise)
Behandlung	Patient	Anzahl, Arzt, Zeit und Dauer der Kontakte zu Behandlern
		Leistungen der Behandler
		Art und Häufigkeit der Vernetzung zwischen den Behandlern

cMRT: Kraniale Magnetresonanztomographie; cCT Kraniale Computertomographie; GDS: Geriatrische Depressions-Skala; MMST: Minimal Status Test

Zugangsberechtigung

Die eFA konnte über einen Webbrowser aufgerufen werden, es war keine zusätzliche Softwareinstallation erforderlich. Technische Voraussetzung für das Arbeiten in der eFA war ein Internetzugang. Es konnte sowohl online als auch offline auf die eFA von einem stationären PC oder tragbaren elektronischen Geräten zugegriffen werden. Alle Daten wurden ausschließlich verschlüsselt übertragen.

Der Zugriff auf die Website erfolgte über Eingabe der Webadresse in den Browser. Um sicherzustellen, dass nur autorisierte Personen Zugriff auf die Daten der eFA hatten, wurde ein Mehrfaktor-Authentifizierungssystem verwendet. Jeder Nutzer wurde vor Beginn der Studie registriert und erhielt einen individuellen Benutzernamen und ein persönliches Passwort. Zusätzlich erhielt jeder Nutzer ein Token mit personenspezifischer Seriennummer, durch das bei jedem Login in die eFA ein „One-Time-Password“ generiert wurde, welches zusätzlich eingegeben werden musste. Erst dann war der Login final abgeschlossen.

Alle am Projekt beteiligte Behandler (Hausarzt, Case Manager, klinische Pharmazeuten, Krisenambulanz) kommunizierten über die eFA, dokumentierten alle für die Behandlung relevanten Daten und hatten Einblick in die Dokumentation der Mitbehandler über den Verlaufsbericht.

Mandantenmodell

Zur Steigerung der Datensicherheit wurde die eFA in drei separierte technische Subsysteme (Mandant 1, 2, 3) mit jeweils eigenem Benutzermodell getrennt. Im Subsystem „Mandant 1“ wurden demographische, Behandlungs- und klinische Daten der Interventionsgruppe gespeichert. Auf die Daten der IG hatten die Hausärzte der Interventionsgruppe, Case Manager, Krisenambulanz, klinische Pharmazeuten und MEDI Südwest Zugriff.

Im Subsystem „Mandant 2“ wurden demographische und klinische Daten der KG1 gespeichert. Zugang zu den Daten der KG1 hatten Case Manager, klinische Pharmazeuten und MEDI Südwest. Zur Qualitätskontrolle und Überwachung des Projektfortschrittes hatte auch die Projektleitung Zugriff auf Mandant 1 und 2.

Definierte Daten aus Interventions- und Kontrollgruppe 1 wurden zur wissenschaftlichen Evaluation an das IMBI exportiert.

Für die Abrechnung der hausärztlichen Leistung und die Erstellung einer Abrechnung für die Krankenkassen wurden ebenfalls selektiv Daten exportiert.

„Mandant 3“ enthielt keine Datenspeicherung, sondern diente nur dem Austausch von Kontaktdaten der Patienten und Angehörigen mit IMBI und Pflegewissenschaften für den Versand von Fragebögen und Anruf bei telefonisch unterstützter Fragebogenausfüllung.

Pseudonymisierung

In der eFA wurde für jeden Patienten bei Studieneinschluss ein Pseudonym generiert. Vor der wissenschaftlichen Evaluation durch das IMBI wurde das Pseudonym ersetzt („doppelte Pseudonymisierung“).

Datenzugriff und -eingabe durch die Apotheke

Für die Patienten der IG und KG1 wurden durch klinische Pharmazeuten der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz bei Studieneinschluss, quartalsweise in der gesamten Beobachtungszeit sowie im Krisenfall Medikationsanalysen durchgeführt. War bei Studieneinschluss die Medikation nur in Form eines pdf- Dokuments oder Fotos in der eFA abgelegt, wurde dies durch einen klinischen Pharmazeuten in den Medikationsplan der eFA übertragen. Dies war für die spätere wissenschaftliche Auswertung erforderlich, bei der die relevanten Daten aus der eFA generiert und extrahiert wurden. Änderungen in der Medikation wurden primär durch den behandelnden Hausarzt in der eFA eingetragen. Die Case Manager erfassten zusätzlich bei Kontakt mit den Hausarztpraxen und Patienten den aktuellen Medikationsplan und luden diesen als pdf- oder Fotodatei in der eFA hoch.

Bei jeder Medikationsanalyse wurde die eingetragene Medikation geprüft und bei Vorliegen eines aktuelleren Medikationsplans aktualisiert. Im Verlaufsbericht wurde anschließend ein

Hinweis zur Aktualisierung der Medikation durch einen klinischen Pharmazeuten für die Mitbehandler eingetragen. Bei unklaren Diskrepanzen zwischen der in der eFA eingetragenen Medikation und Angaben aus Arztbriefen oder dem Verlaufsbericht sowie bei unklarer Umsetzung von Empfehlungen durch den Facharzt der Krisenambulanz wurde der behandelnde Hausarzt über die eFA durch einen klinischen Pharmazeuten aufgefordert die Medikationseinträge zu prüfen und ggf. zu aktualisieren.

Das Ergebnis der Medikationsanalyse wurde bei Patienten der IG zusammen mit Lösungsvorschlägen für AbP in der eFA an den Behandler rückgemeldet. Dafür wurde von smart-Q in der eFA bei jedem Arzneimittel ein Kommentarfeld angelegt. Zusätzlich konnte mittels Dropdown-Menü aus einer vorab erstellten Liste ein Interventionsgrund ausgewählt werden.

Pharmazeutische Interventionen wurden durchgeführt bei:

- klinisch relevanten Interaktionen
- Kontraindikationen
- unbehandelten Indikationen
- Unter-/Überdosierungen, fehlender Dosisanpassung an Organfunktion oder Alter
- Arzneimitteln ohne Indikation oder ausreichende Evidenz
- Einnahmefehlern
- Anwendungsfehlern
- Doppelverordnungen
- fehlerhafter Therapiedauer
- unerwünschten Arzneimittelwirkungen
- potenziell inadäquaten Arzneimitteln
- negativem Nutzen-Risiko-Verhältnis

Die pharmazeutischen Empfehlungen wurden für jede Medikationsanalyse in Form eines „To-do“ für den behandelten Hausarzt eingestellt. Das „To-do“ war für alle Behandler in der Patientenakte sichtbar und wurde visuell durch ein blinkendes Apothekensymbol unterstützt. Das „To-do“ blieb so lange bestehen, bis es durch den Hausarzt bearbeitet wurde. Für jede pharmazeutische Empfehlung konnte der Hausarzt zwischen drei verschiedenen Optionen wählen: „Empfehlung angenommen, Medikation entsprechend geändert“, „Empfehlung teilweise angenommen“ und „Empfehlung nicht angenommen“ (siehe Abb. 6).

The screenshot displays a software interface for managing pharmaceutical recommendations. At the top, there are fields for patient name, location (AUFENTHALTSORT zu Hause), and date (14.10.2021). Below this, two medication entries are visible:

- NovoRapid® FlexPen® 100 Einheiten/ml Injektionslo...** with an 'ALTE DOSIS' of 'nach BZ, 3 x t'.
- Phenprogamma® 3, Tabletten** with an 'ALTE DOSIS' of '0'.

Each entry includes an 'Auswahl' dropdown menu and a date field (14.10.2021). Below the medication list, there are fields for 'Konzentration:', 'Darreichungsform:', 'ESKALATION:', 'Einheit:', and 'Applikationsweg:'. A section titled 'DemStepCare - Vorschlag der Apotheke eintragen' contains an 'Änderungsvorschlag' area with a 'Grund der Empfehlung:' field (containing 'Potentiell inadaquat bei geriatr. Patienten') and a 'Kommentar der Apotheke:' field (containing a detailed medical note about OAK and Marcumar). At the bottom, there are three radio button options: 'Empfehlung angenommen, Medikation entsprechend geändert', 'Empfehlung teilweise angenommen', and 'Empfehlung nicht angenommen'.

Abb. 6: Screenshot der Bearbeitungsmaske der pharmazeutischen Empfehlung durch den Hausarzt in der elektronischen Fallakte in der DemStepCare-Studie.

Bei Annahme der pharmazeutischen Empfehlung konnte die Medikation direkt in der eFA geändert werden.

Bei Ablehnung bestand über ein Kommentarfeld die Möglichkeit, den Grund einzutragen. Die klinischen Pharmazeuten wurden per Nachricht bei Ablehnung einer Empfehlung informiert, bei Angabe einer Begründung wurde diese auch in der Nachricht aufgeführt.

Es war den Hausärzten auch möglich die Medikation unabhängig von der Empfehlung der klinischen Pharmazeuten zu bearbeiten. Die Erinnerung blieb in diesem Fall bis zur Bearbeitung weiterhin bestehen.

Die pharmazeutische Empfehlung wurde auch in den Verlaufsbericht übertragen und war somit für alle Behandler und für die gesamte Dauer der Behandlung sichtbar und chronologisch nachvollziehbar (siehe Abb. 7).

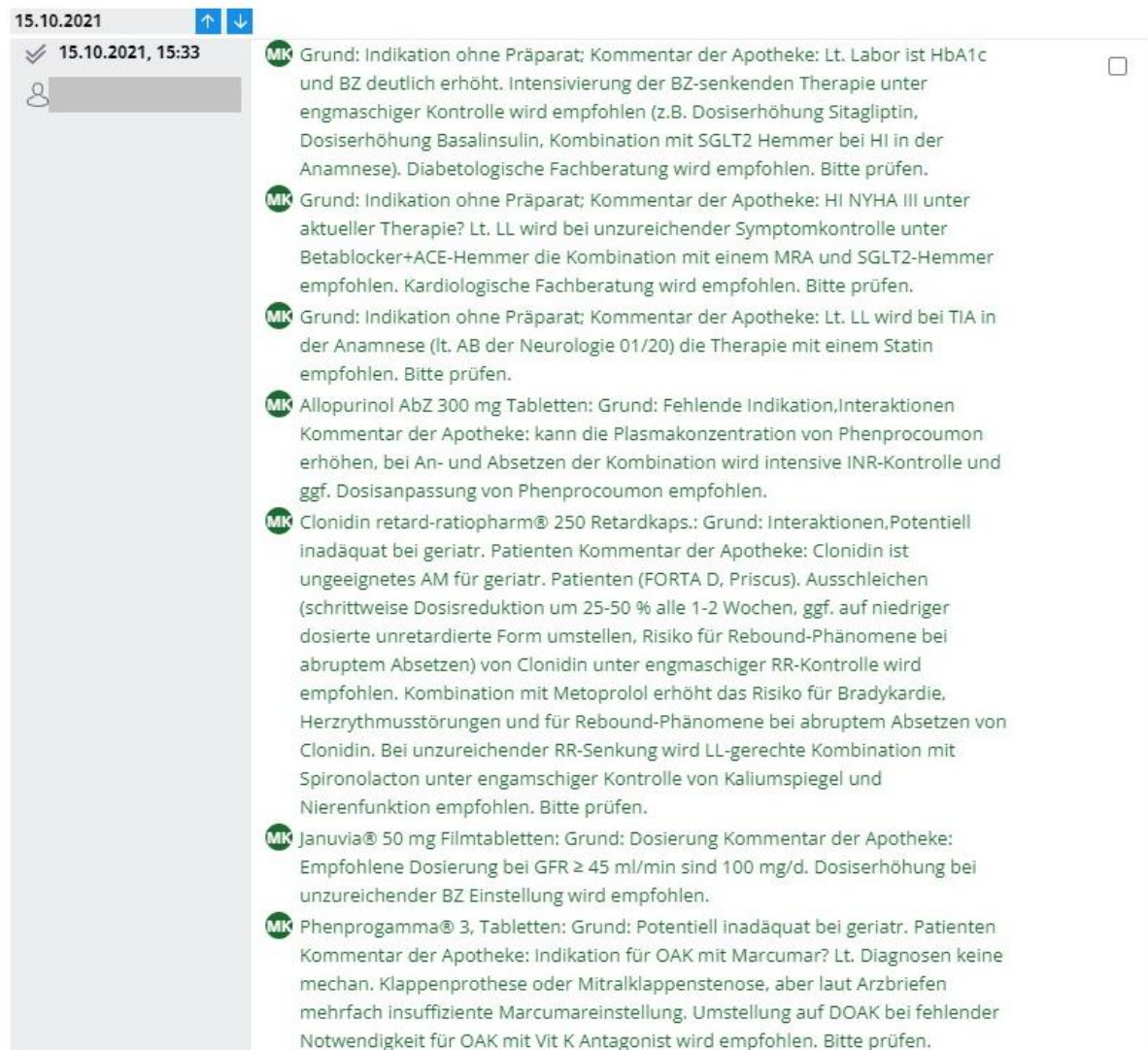


Abb. 7: Beispielhafte Darstellung der pharmazeutischen Empfehlungen im Verlaufsbericht der elektronischen Fallakte für Patienten der Interventionsgruppe in der DemStepCare-Studie.

Alle pharmazeutischen Empfehlungen sowie deren Umsetzung wurden zusätzlich in einer Exceldatei dokumentiert.

Bei Fragen zu pharmazeutischen Empfehlungen oder allgemein zur Medikation konnten die klinischen Pharmazeuten durch alle Mitbehandler per Nachricht über die eFA kontaktiert werden, in dringenden Fällen bestand auch die Möglichkeit zur telefonischen Kontaktaufnahme.

Für die Medikationsanalyse hatten klinische Pharmazeuten Zugriff zu allen in Mandat 1 und 2 hinterlegten Daten. Der Zugriff auf die eFA erfolgte mittels PCs der Apotheke der Universitätsmedizin. Die Kopplung mit IT-Anwendungen anderer Einrichtungen war nicht erforderlich. Zur Medikationsanalyse wurde der elektronische Medikationsplan aus der eFA heruntergeladen und bis zum Studienende auf passwortgeschützten PCs der Apotheke gespeichert und anschließend gelöscht.

3.3 Pharmazeutische Medikationsanalyse und Interventionen

Die bestmögliche Medikationsanalyse wurde für jeden Teilnehmer auf Basis der in der eFA verfügbaren Daten zum Studieneinschluss, quartalsweise während der Studienteilnahme und im Krisenfall durchgeführt. Sie umfasste die Prüfung auf:

- Angemessenheit der Medikation mithilfe des studienadaptierten MAI-Scores
- potenziell inadäquate Medikamente anhand der PRISCUS- und FORTA-Liste sowie der STOPP-Kriterien
- arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE Version 9.1
- Reduktion der Multimedikation anhand definierter Strategien für bestimmte Arzneimittelklassen (Deprescribing)
- Unterversorgung mit Arzneimitteln bei behandlungsbedürftigen Erkrankungen anhand der START-Kriterien

Es handelte sich um Typ-2b-Medikationsanalysen, die auf Medikationsdaten und klinischen Daten basiert, aber im Unterschied zur Typ-3-Analyse kein Patientengespräch beinhaltet (212). Nach Abschluss der Medikationsanalyse wurde der behandelnde Hausarzt auf AbP hingewiesen und Lösungsvorschläge zur Vermeidung der AbP unterbreitet. Zudem wurden Hinweise zum Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) sowie Empfehlungen zum Absetzen/Ausschleichen ungeeigneter Medikation gegeben. Die Umsetzungsrate der pharmazeutischen Interventionen wurde anhand der Fortschreibung der Patientenunterlagen ermittelt.

Als Unterstützung für die Medikationsanalyse standen primär die Online-Plattformen Lexi-comp® und AiDKlinik® zu Verfügung. Diese beiden Tools wurden auch für die Interaktionsprüfungen verwendet. Bei Bedarf wurden weitere Fakten- und Literaturdatenbanken sowie Primärliteratur hinzugezogen.

3.3.1 Standardisierung der Arzneimittelanamnese und Medikationsanalyse

Grundlage jeder Medikationsanalyse war die ausführliche Arzneimittelanamnese, bei der zunächst die relevanten Daten aus der eFA entnommen und unter dem Patientenpseudonym in einer Exceldatei dokumentiert wurden. Die selbst entwickelte Exceldatei sollte ein einheitliches und standardisiertes Vorgehen bei der Medikationsanalyse gewährleisten.

Es waren Datenfelder vorgesehen für:

- Alter, Geschlecht
- Diagnosen
- Labordaten
- Vitalwerte (Größe, Gewicht, Blutdruck, Puls)
- Medikation (Wirkstoff, Stärke, Darreichungsform, Dosierung)
- Arzneimittelallergien
- Weitere die Medikation betreffende Angaben (Adhärenz, Verabreichen durch Pflegedienst, selbstständiges Medikationsmanagement)

Die in der Anamnese erhobenen Daten wurden auf dem ersten Tabellenblatt der Exceldatei eingetragen (siehe Abb. 8).

Die Anamnese erfolgte in der Regel innerhalb von sieben Tag nach Studieneinschluss. Waren für die Medikationsanalyse relevante Daten bei Studieneinschluss nicht verfügbar, wurde der behandelnde Hausarzt über die eFA zum Einpflegen dieser Daten aufgefordert.

Es wurden nur Medikamente erfasst, die durch den Hausarzt im Medikationsplan der Praxis oder in die Medikation der eFA eingetragen waren. Eine Anamnese im Patientengespräch durch den Apotheker war in dem Studiensetting nicht vorgesehen. Aus diesem Grund wurde auch keine Selbstmedikation erfasst.

Informationen zu Allergien, Adhärenz, Schluckbeschwerden und evtl. Mörsern von Medikamenten sowie Richten und Verabreichen der Medikamente durch eine Sozialstation wurden sofern vorhanden den Angaben aus dem Verlaufsbericht von Hausarzt oder Case Managern entnommen. Diese Informationen konnten jedoch nicht direkt durch den Apotheker abgefragt werden.

	A	B	C	D	E	F	G	H
1	Pseudonym: DSCI10209	Anzahl AM	Wirkstoff	Stärke	Form	Dosierung	Indikation	
2	Alter: 85 Geschlecht: w	1	Citalopram	10 mg	FTA	1-0-0-0	Depression	
3	Diagnosen: Alzheimer-Demenz mit spätem Beginn (MMST 19), pAVK Stadium 2b, Sturzneigung (Synkopen bei Exsikkose), transiente globale Amnesie, Hypertonie, Hypercholesterinämie, organisch affektive Störung (GDS 4), Vorhandensein einer Kniegelenkprothese, beidseitige Gonarthrose	2	Colecalciferol	20.000 I.E.	WKA	1 x/Woche	Sturzneigung	
4	Labor (26.04.21): Hb 13,5 g/dl, K+ 5,18 mmol/l, Krea 0,66 mg/dl, Na+ 141 mmol/l, TSH 1,45 µU/ml (05.10.21): Hb 13,5 g/dl, Krea 0,65 mg/dl, Na+ 143 mmol/l, K+ 4,27 mmol/l; (13.04.22): Hb 13,3 g/dl, K+ 3,86 mmol/l, Na+ 141 mmol/l, Krea 0,8 mg/dl; (13.07.22): Hb 13,2 g/dl, K+ 3,97 mmol/l, Krea 0,67 mg/dl, Na+ 141 mmol/l,	3	Pantoprazol	20 mg	TMR	0-0-1-0	Magenschutz SSRI+ASS	
5	Nierenfunktion: eGFR 92 ml/min	4	Simvastatin	40 mg	FTA	0-0-1-0	pAVK Stadium 2b	
6		5	Lercanidipin	10 mg	TAB	1-0-1-0	aHT	
7		6	Donepezil	10 mg	FTA	0-0-1-0	AD	
8		7	ASS	100 mg	TAB	1-0-0-0	pAVK Stadium 2b	
9		Gesamt	7					
10								
11								
12	MAI-SCORE							
13	Frage	Kategorie		Citalopram	Colecalciferol	Pantoprazol	Simvastatin	Lercanidipin

Abb. 8: Standardisierte Datenerfassung bei der Medikationsanalyse.

Bei der Medikationsanalyse wurde zuerst auf Angemessenheit der Medikation mithilfe des MAI-Scores und anschließend auf potenziell ungeeignete Arzneimittel mithilfe der PRISCUS- und FORTA-Liste sowie der STOPP-Kriterien geprüft. Im letzten Schritt wurden alle erfassten AbP dokumentiert und die abschließenden Empfehlungen für den Hausarzt zusammengefasst. Für jeden Prüfungsschritt wurde in einem eigenen Tabellenblatt der Exceldatei gearbeitet (siehe Reiter in Abb. 8). Die Ergebnisse der Medikationsanalyse wurden zusätzlich in eine weitere Exceldatei für die spätere Auswertung übertragen.

3.3.2 Analyse der Angemessenheit der Medikation (MAI)

Die Angemessenheit der verordneten Medikation wurde primär mithilfe des Medication Appropriateness Index (MAI) gemessen (217, 218). Der Score besteht aus zehn als Fragen formulierten Kriterien, die für eine angemessene Verschreibung relevant sind (siehe Tab. 7). Die Frage nach der Wirtschaftlichkeit der Verordnung war in dem Studiensetting nicht zu beantworten und wurde daher bei der Berechnung des MAI-Scores nicht berücksichtigt.

Zur standardisierten Bewertung der einzelnen Kriterien des MAI-Score gibt es allgemeine Anweisungen, genaue Definitionen für jedes Kriterium sowie spezifische Anweisungen und Beispiele für die Bewertung der Antworten zu den zehn Fragen (217). Jedes Kriterium wurde mit einer 3-Punkte umfassenden Skala (1 = angemessen, 2 = marginal angemessen, 3 = unangemessen) bewertet (217), die Bewertungen dichotomisiert und gemäß der Publikation von Samsa et al. gewichtet (218). Kriterien, die für ein Arzneimittel als angemessen oder marginal angemessen eingeschätzt wurden, erhielten 0 Punkte. Kriterien, die als unangemessen bewertet wurden, erhielten die unter Gewichtung angegebene Punktzahl.

Tab. 7: Kriterien des Medication Appropriateness Index (MAI) und ihre Gewichtung (217).

Kriterium	Kategorie	Gewichtung in Punkten bei Befund „unangemessen“
Gibt es eine Indikation für das Medikament?	A	3
Ist das Medikament für die Indikation und Patientengruppe wirksam?	A	3
Stimmt die Dosierung?	B	2
Sind die Einnahmевorschriften korrekt?	B	2
Sind die Anwendungsvorschriften praktikabel?	C	1
Gibt es klinisch relevante Interaktionen zu anderen Medikamenten?	B	2
Gibt es klinisch relevante Interaktionen mit anderen Krankheiten?	B	2
Werden unnötige Doppelverordnungen vermieden?	C	1
Ist die Therapiedauer adäquat?	C	1
Gibt es eine kostengünstigere Alternative?	C	1

Der MAI-Summenscore wurde durch Aufaddieren der je Kriterium ermittelten Punkte pro Arzneimittel berechnet. Somit ergibt sich bei der Berechnung des studienadaptierten Scores für jedes Arzneimittel ein maximaler Score von 17 Punkten. Je höher der MAI-Score, umso inadäquater wird das Arzneimittel beurteilt. Für jeden Patienten wurde durch Aufaddieren der Scores aller verordneten Arzneimittel (MAI-Summenscore) und Teilen durch die Zahl der Arzneimittel

ein MAI-Patientenscore ermittelt.

Bewertungsgrundlage für den MAI-Score war die durch den Hausarzt verordnete Medikation, die für alle Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe vorlag. Arzneimittel, die als Dauer- und zusätzlich als Bedarfsmedikament verordnet waren, wurden als ein Arzneimittel gezählt, der gleiche Arzneistoff in verschiedener Stärke oder anderer Darreichungsform wurde jeweils als ein eigenes Arzneimittel gewertet. Nahrungsergänzungsmittel und homöopathische Arzneimittel wurden nicht berücksichtigt. Bei der Frage nach Kontraindikationen wurden auch potenziell inadäquate Arzneimittel berücksichtigt. In Tab. 8 sind die Bewertungsgrundlagen des studienadaptierten MAI-Scores dargestellt.

Tab. 8: Adaptierter Medication Appropriateness Index (MAI) für die DemStepCare-Studie.

Kriterium	Bewertung bei DemStepCare
Indikation	Gibt es eine Indikation für das Arzneimittel? Ist das Arzneimittel laut Fachinformation oder gültigen Leitlinien für eine der Erkrankungen, Diagnosen oder Symptome des Patienten lt. Verlaufsbericht der eFA indiziert?
Wirksamkeit	Ist dieses Arzneimittel für die Indikation und bei diesem Patientenkollektiv wirksam? Evidenz, Studien, Leitlinien
Dosierung	Ist die Einzel- und Tagesgesamtdosis laut der Fachinformation und unter Berücksichtigung relevanter klinischer Parameter (Nierenfunktion, Leberfunktion, Alter, Gewicht, Komedikation) korrekt? Inadäquat: z.B. Pantoprazol 40 mg als Magenschutz. CAVE: bei off-label Einsatz gelten Dosierempfehlungen der Leitlinien und Fakten-/ Literaturdatenbanken
Korrekte Einnahmевorschriften	Ist die Dosieranweisung vollständig und korrekt? Inadäquat: wenn Dosisangabe bei Bedarfsmedikation fehlt; wenn relevante Einnahmевorschriften fehlen, z.B. Einnahme zum Essen bei Rivaroxaban; wenn das Dosierintervall falsch ist z.B. Alendronsäure 1 x tgl. statt 1 x pro Woche
Praktikable Anwendungsvorschriften	Ist die Dosieranweisung praktikabel? Unpraktikabel: z.B., wenn nicht teilbare Arzneimittel geteilt werden sollen oder die Dosis als einzeldosierte Arzneiform verfügbar ist; Aufteilung der Dosis auf mehrmals tägliche Gabe, wenn einmal tägliche Gabe ausreichend ist; keine Angabe des Wochentags bei 1 x wöchentlicher Gabe
Arzneimittelinteraktionen	Liegt eine klinisch relevante Arzneimittelinteraktion vor? Inadäquat: nur, wenn eine klinisch relevante Interaktion vorliegt oder sehr wahrscheinlich ist

Fortsetzung Tab. 8: Adaptierter Medication Appropriateness Index (MAI) für die DemStepCare-Studie.

Kriterium	Bewertung bei DemStepCare
Kontraindikationen	Liegt eine relevante Interaktion des Arzneimittels mit einer Erkrankung des Patienten vor? Absolute und relative Kontraindikationen; PIM bei geriatrischen Patienten inkl. Anticholinergika mit ACB 2 oder 3; Auftreten von relevanten Nebenwirkungen unter der Therapie
Doppelmedikation	Liegt eine Doppelmedikation von Wirkstoffen oder Wirkstoffgruppen vor? z.B. die zeitgleiche Verordnung von Ramipril und Lisinopril
Therapiedauer	Ist die Therapiedauer angemessen? Inadäquat, wenn Antipsychotika bei BPSD ohne akute Indikation verordnet werden; duale Plättchenhemmung ohne Enddatum; automatisch inadäquat, wenn keine Indikation oder Effektivität besteht

ACB: Anticholinerge Belastung; BPSD: Psychische und Verhaltenssymptome bei Demenz; eFA: elektronische Fallakte; PIM: potenziell inadäquate Arzneimittel

Die Bewertung des MAI-Scores erfolgte durch einen klinischen Pharmazeuten nach standardisiertem Vorgehen und wurde stichprobenartig von einem zweiten klinischen Pharmazeuten überprüft (peer review). Alle unklaren Beurteilungen und sich daraus ergebende Fragen wurden zu zweit diskutiert (peer Verfahren).

Die Gesamtzahl der verordneten Arzneimittel, der MAI-Summenscore und der individuelle MAI-Patientenscore wurden im zeitlichen Verlauf dokumentiert und bewertet. Weiterhin wurde Anzahl und Anteil der unangemessenen Verordnungen, aufgeschlüsselt nach den neun Kriterien des studienadaptierten MAI-Scores, ausgewertet.

3.3.3 Analyse der potenziell inadäquaten Medikation (PIM)

Im Rahmen der Medikationsanalyse wurde die Medikation jedes Patienten auf potenziell inadäquate Medikation (PIM) für geriatrische Patienten ab 65 Jahren anhand der PRISCUS-Liste Stand 2010 (230), der FORTA-Liste Stand 2018 (231–234) und der STOPP/START-Kriterien Version 2.0 (235, 236) geprüft.

Bei Arzneimitteln der FORTA-Liste wurde die Häufigkeit nach Kategorie A – D und bei Arzneimitteln der Kategorie D zusätzlich die Art erfasst. Da die FORTA-Klassifizierung indikationsabhängig erfolgt, können AM je nach Indikation unterschiedlich eingestuft sein. Wenn keine Indikation dokumentiert war und das Arzneimittel nur einmal in der FORTA-Liste klassifiziert war, wurde davon ausgegangen, dass das Arzneimittel für diese Indikation verordnet wurde. Wenn für ein Arzneimittel mehrere Indikationen klassifiziert waren, wurde das Arzneimittel nur dann als PIM (Kategorie C oder D) eingestuft, wenn eine Indikation dokumentiert war.

Um eine zuverlässige Erfassung der PIM zu gewährleisten, wurden die Listen durch Verweise in der für die Medikationsanalyse genutzten Excel-Tabelle hinterlegt. Bei Eintrag eines AM im Medikationsplan (Tabellenblatt 1 der Exceldatei), wurde auf dem zweiten Tabellenblatt die mögliche Zugehörigkeit zu den oben genannten PIM-Listen angezeigt (siehe Abb. 9).

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
Wirkstoff	FORTA 1	Indikation 1	FORTA 2	Indikation 2	FORTA 3	Indikation 3	zutreffende FORTA Kategorie	Priscus	STOPP-Kriterien	STOPP-Kriterium zutreffend (ja/nein)	AM-unabhängige STOPP-Kriterien (fehlende Indikation, zu lange Therapiedauer, Doppelverordnung)
Bisoprolol	B	aHT	A	HI, aCS, chron. Therapie n. Herzinfarkt < 3 J., VHF	C	chron. Therapie n. Herzinfarkt > 3 J.	B		STOPP: in Kombination mit Verapamil oder Diltiazem (Risiko einer Herzblockade); bei Bradykardie (< 50 S/min) oder AV Block II./III. Grades (Risiko für Hypotonie, Asystolie); bei Diabetes mellitus mit häufigen Hypoglykämie-Episoden (Risiko der Unterdrückung von Hypoglykämie-Symptomen)	nein	nein
Candesartan	A	aHT, HI, chron. Therapie n. Herzinfarkt					A		STOPP: bei Hyperkaliämie; bei persistierender orthostatischer Hypotonie, d.h. rezidivierendem Abfall des systolischen Blutdrucks \geq 20mmHg (Risiko einer Synkope, Stürze)	nein	nein
Lercanidipin	A	aHT	D	chron. Therapie n. Herzinfarkt (ohne aHT)			A		STOPP: bei persistierender orthostatischer Hypotonie, d.h. rezidivierendem Abfall des systolischen Blutdrucks \geq 20mmHg (Risiko einer Synkope, Stürze)	nein	nein
Insulin lispro	B	T2DM bei Notwendigkeit					B				nein
Metamizol	B	chron. Schmerz					B				nein
Pantoprazol	B	Ulkusprophylaxe/GIT Erkrankung (strenge Indikationsstellung)					B		STOPP: bei unkomplizierter peptischer Ulkuskrankheit oder erosiver peptischer Ösophagitis bei voller therapeutischer Dosierung über > 8 Wochen (Dosisreduktion oder früherer Abbruch angezeigt)	nein	nein
Insulin degludec	B	T2DM bei Notwendigkeit					B				nein
Indapamid	B	aHT, HI					B		STOPP: bei aktueller signifikanter Hypokaliämie (d.h. Serum K ⁺ < 3,0 mmol/l), Hyponatämie (d.h. Serum Na ⁺ < 130 mmol/l), Hyperkaliämie (d.h. korrigiertes Serumkalzium > 2,65 mmol/l) oder mit Gicht i.d. Anamnese (Hypokaliämie, Hyponatämie, Hyperkaliämie und Gicht können durch Thiaziddiuretika verstärkt werden)	ja	nein
Donepezil	B	Alzheimer-Demenz (leicht-mittelschwer)					B		STOPP: bei persistierender Bradykardie (< 60 Schläge/min.), Herzblock oder rezidivierenden unerklärlichen Synkopen in der Anamnese oder gleichzeitiger Behandlung mit herzfrequenzsenkenden Medikamenten wie Betablockern, Digoxin, Diltiazem, Verapamil (Risiko von Herzleitungsversagen, Synkopen und Verletzungen)	nein	nein
Gesamt											

Abb. 9: Beispielhafte Kategorisierung potenziell inadäquater Medikamente bei der Medikationsanalyse.

Die erfassten PIM bei Patienten \geq 65 Jahre wurden nach Art (Wirkstoff und ATC-Code) und Häufigkeit im zeitlichen Verlauf dokumentiert. Es wurde die Verordnung von PIM in IG und KG1 zu t_0 , t_1 und t_2 sowie bei Patienten der IG im zeitlichen Verlauf analysiert. Der prozentuale Anteil älterer Patienten mit PIM (\geq 1 PIM verordnet) und der Anteil an PIM an der Gesamtmedikation wurden berechnet. Dabei wurde nach Art der Klassifizierung (FORTA-Liste Kategorie D, PRISCUS-Liste, STOPP-Kriterien) unterschieden.

3.3.4 Analyse der arzneimittelbezogenen Probleme (AbP)

Die bei der Prüfung des MAI und bei der Prüfung auf PIM erfassten klinisch relevanten AbP wurden nach PCNE Version 9.1 (228) (siehe Anhang 2) klassifiziert und dokumentiert. Es wur-

den alle in der eFA verordneten Arzneimittel berücksichtigt. Nahrungsergänzungsmittel, homöopathische Arzneimittel sowie abgesetzte oder pausierte Arzneimittel wurden nicht einbezogen. Bei der patientenindividuellen Bewertung der klinischen Relevanz wurde zwischen hoher, moderater, geringer und unklarer klinischer Relevanz unterschieden. Ein AbP wurde als potenziell bewertet, wenn nicht ausreichend Informationen in der eFA vorlagen, um ein AbP eindeutig zu identifizieren. Ein Beispiel hierfür war die Verordnung von Apixaban in reduzierter Dosis bei Patienten ≥ 80 Jahre ohne Angabe von Körpergewicht oder Nierenfunktion oder die Verordnung von Antihypertensiva ohne die Angabe einer Diagnose, Vitalwerten oder Arztbriefen, aus denen eine Indikation abzuleiten gewesen wäre.

Das System nach PCNE klassifiziert AbP auf fünf Ebenen nach Problemen (drei Hauptkategorien), Ursachen (neun Hauptkategorien), geplanten Interventionen (fünf Hauptkategorien), Akzeptanz der Intervention (drei Hauptkategorien) und Bearbeitungsstatus des AbP (vier Hauptkategorien). Jede Hauptkategorie kann in detailliertere Unterkategorien differenziert werden. Es stehen sechs Subkategorien bei Problemen, 38 für Ursachen, 17 für Interventionen sowie zehn Subkategorien für die Akzeptanz der Intervention zur Verfügung (siehe Anhang 2).

In dieser Studie wurde jedes AbP auf Ebene der Haupt- und Unterkategorien klassifiziert. Es wurde jedem Problem nur eine Ursache und eine Intervention zugeordnet. Unter die Problemkategorie „C3.5: Hinweise zum Einnahmezeitpunkt falsch, unklar oder fehlend“ wurden fehlende Einnahmehinweise und fehlende Dosieranweisungen bei Bedarfsanwendung eingeordnet.

Bei der Klassifizierung der Akzeptanz/Umsetzung der Interventionen durch den Hausarzt wurde folgendes Vorgehen gewählt. Wurde der Arzt nur über das Problem informiert, ohne dass die Möglichkeit der Intervention bestand, wurde dies als „Verordner wurde nur informiert“ (I1.1) bewertet. Fehlten Angaben zur adäquaten Bewertung der Situation und der Hausarzt wurde um zusätzliche Angaben wie eine Diagnose gebeten, erfolgte die Klassifizierung als „Verordner um Informationen gebeten“ (I1.2). Bei Abgabe einer pharmazeutischen Empfehlung wurde diese nach dem Inhalt der Empfehlung (I3.1 – 3.6) klassifiziert. War keine Kategorie zutreffend, wurde „andere Intervention (näher beschrieben)“ ausgewählt. Interventionen auf Patienten- und Arzneimittelenebene sowie eine Diskussion der Intervention mit dem Verordner (I1.4) waren bedingt durch das Studiensetting nicht möglich. Bei Versterben des Patienten, Hausarztwechsel oder anderer Situationen, die eine Lösung des AbP unmöglich machten, wurde dies als „Lösung des Problems nicht möglich oder nicht nötig“ (O3.4) dokumentiert.

In Anlehnung an den Garfinkel-Algorithmus (282) und die Leitlinie Multimedikation (258) wurden weitere Fragen zur AMTS geprüft:

- Ist die Indikation im Hinblick auf Lebenserwartung und Grad der Einschränkung relevant?
- Ist die Adhärenz zur Therapie gegeben?
- Wird jede behandlungsbedürftige Indikation therapiert?
- Kann die Dosis ohne signifikantes Risiko reduziert werden?
- Liegen UAW vor, die durch ein Medikament verursacht sein könnten?
- Liegt ein aktueller und schriftlicher Einnahmeplan vor?

Diese Fragen wurden bei jeder Medikationsanalyse ergänzend beantwortet, da sie für die Bewertung der Arzneimitteltherapiesicherheit relevant sind. Die Antworten wurden bei klinischer Relevanz als AbP dokumentiert.

Die Analyse der aufgetretenen AbP erfolgte nach Art und Häufigkeit der Haupt- und Unterkategorien, Umsetzung, klinischer Relevanz sowie nach Arzneimitteln anhand des ATC-Codes.

3.3.5 Deprescribing von Risikoarzneimitteln

Deprescribing beinhaltet Absetzstrategien für Risikoarzneimittel zur Reduktion unangemessener Multimedikation (siehe Anhang 3). Hier wurde insbesondere die schottische Leitlinie zu Polypharmazie berücksichtigt (283). Als Risikoarzneimittel bzw. -arzneimittelgruppen wurden die nachfolgend aufgeführten Arzneimittel definiert und analysiert:

- Allopurinol
- Anticholinergika
- Antipsychotika zur Behandlung von BPSD
- Benzodiazepine
- Bisphosphonate
- Calcium
- Protonenpumpenhemmer
- Sulfonylharnstoffe zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2
- Statine
- Vitamin D

Der Erarbeitung der Absetzstrategien lag eine umfassende Literaturrecherche von Beginn der Vorbereitungszeit bis September 2019 zugrunde. Als Hilfestellungen wurden dabei vor allem englischsprachige Deprescribing Leitlinien verwendet. Für jedes Risikoarzneimittel wurde auch geprüft, ob ein Ausschleichen erforderlich ist und welche patientenindividuelle Priorisierung zum Absetzen bei der Identifizierung mehrerer Risikoarzneimittel empfohlen wird.

Die anticholinerge Last (ACB) der Medikation wurde anhand der German Anticholinergic Burden Scale (GABS) von Kiesel et al. berechnet. Die GABS wurde anhand einer systematischen Literaturrecherche zu bereits vorhandenen internationalen Instrumenten zur Bestimmung der ACB, ihrer Zusammenfassung und Reduktion auf in Deutschland zugelassene Arzneimittel entwickelt (284). Nach der entwickelten Deprescribing-Strategie von Anticholinergika wurde bei einer Gesamt-ACB Belastung mit einem Score ≥ 3 Punkte bzw. bei Verordnung eines Arzneimittels mit einer ACB-Bewertung > 2 Punkte eine Umstellung der Medikation geprüft (siehe Anhang 3).

Konkrete Hinweise zum Vorgehen beim Deprescribing wurden an den behandelnden Hausarzt in der eFA weitergegeben. Dies beinhaltete den Grund für das empfohlene Deprescribing und mögliche UAW durch das Absetzen. Im Rahmen der pharmazeutischen Empfehlung wurden Risiken und Nutzen des Absetzens verdeutlicht. Die direkte Einbeziehung von Patienten und Angehörigen in das Deprescribing durch den Apotheker war bedingt durch das Studiensetting nicht möglich.

Es wurde die Anzahl der verordneten Risikoarzneimittel bei der IG und KG1 zu t_0 , t_1 und t_2 sowie in der IG im zeitlichen Verlauf verglichen. Bei Empfehlung zum Absetzen eines Risikoarzneimittels wurde die Art des Risikoarzneimittels nach ATC-Code analysiert. Die Empfehlung zum Absetzen sowie die Umsetzung durch den Hausarzt wurden weiterhin auch als AbP analysiert. Bei Verordnung von Anticholinergika wurde bei der Medikationsanalyse die anticholinerge Last berechnet und in der Auswertung analysiert.

3.3.6 Analyse der START-Kriterien

Auf medikamentöse Unterversorgung wurde anhand der START-Kriterien geprüft (236). Empfehlungen zum Ansetzen neuer Arzneimittel wurden an den behandelnden Hausarzt weitergeleitet und als AbP dokumentiert. Unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Situation wurde nicht für jedes nach den START-Kriterien indizierte Arzneimittel eine Empfehlung zum Ansetzen ausgesprochen. Die Umsetzung der pharmazeutischen Empfehlungen wurde bei der Analyse von AbP ausgewertet. Es wurde die Anzahl und Art indizierter Arzneimittel nach den START-Kriterien in der IG und KG1 zu t_0 , t_1 und t_2 sowie in der IG im zeitlichen Verlauf verglichen.

3.3.7 Zeitaufwand

Der Zeitaufwand für die Medikationsanalyse in der IG wurde pro Medikationsanalyse gemessen und dokumentiert. Dabei wurde zwischen Datenerhebung, Prüfung der Medikation inkl. Formulierung der Empfehlungen an den behandelnden Hausarzt und Dokumentation zum

Zweck der wissenschaftlichen Evaluation unterschieden. Die benötigte Zeit wurde aus praktischen Gründen auf Schritte von fünf Minuten gerundet, z.B. wurden 20 min bei einer tatsächlich benötigten Zeit von 21,5 min dokumentiert. Anhand dieser Dokumentation wurde der ungefähre durchschnittliche Zeitaufwand pro Medikationsanalyse in Minuten berechnet. Der Zeitaufwand wurde als 0 Minuten erfasst, wenn in der eFA keine neuen Informationen seit dem Zeitpunkt der letzten Medikationsanalyse eingetragen waren.

3.4 Statistik und Auswertung

Zur Durchführung der Dateneingabe und deskriptiven Analyse wurde die Software Microsoft® Excel für Microsoft 365 Version 2022 verwendet. Statistische Analysen wurden mit dem statistischen Programm SPSS® Version 27 für Windows® (IBM SPSS Statistics 27) durchgeführt. Tabellen wurden in Microsoft® Word für Microsoft 365 Version 2022, Grafiken wurden in Microsoft® Excel für Microsoft 365 Version 2022 und Powerpoint für Microsoft® 365 Version 2022 erstellt. Die Auswertung erfolgte nach Beendigung der Patientenrekrutierung und der patientenindividuellen Behandlungsdauer (t_2) sowie nach dem intention-to-treat-Prinzip (ITT). Dementsprechend wurden die Daten aller eingeschlossenen Patienten verwendet, unabhängig davon, ob sie die Studie beendeten oder vorzeitig ausschieden.

Patienten, die unmittelbar nach der Rekrutierung und vor der Durchführung der Medikationsanalyse aus der Studie ausschieden, gingen nicht in die ITT-Population ein. Alle Daten wurden in einfach pseudonymisierter Form verwendet und anonym analysiert.

Deskriptive Analyse

Die gesamte Studienpopulation wird deskriptiv bezüglich der soziodemographischen Parameter und den Baselinevariablen beschrieben. Die Daten wurden fortlaufend zum Zeitpunkt der jeweiligen Medikationsanalyse aus der eFA erhoben.

Für die kategorialen Merkmale werden absolute und relative Häufigkeiten bestimmt. Stetige Merkmale werden anhand des Mittelwerts und der Standardabweichung beschrieben. Fehlende Werte sind gesondert aufgeführt.

Primärer Zielparameter

Primäres Zielkriterium ist die Veränderung des studienadaptierten Medication Appropriateness Index (MAI) Scores, gemessen als Summen- und Patientenscore, in der Interventionsgruppe im Behandlungsverlauf und im Vergleich zur Kontrollgruppe 1 zu t_0 , t_1 und t_2 .

Die Auswertung der primären Zielgröße ist in Tab. 9 dargestellt. Die statistische Signifikanz wird in allen Analysen bei einem p-Wert von 0,05 angenommen. Die Ergebnisse werden mit 95 %-Konfidenzintervall sowie als Effektstärke (Cohen's d) dargestellt.

Tab. 9: Statistische Verfahren zur Auswertung des primären Zielparameters.

Zielparameter	Statistischer Test	
	Vergleich Interventions- und Kontrollgruppe 1 (t_0 , t_1 , t_2)	Interventionsgruppe im Studienverlauf (t_0 , t_1 , t_2 , quartalsweise)
MAI-Summenscore	t-Test nach Welch	Friedman-Test
MAI-Patientenscore	t-Test nach Welch	Friedman-Test

MAI: Medication Appropriateness Index

Sekundäre Zielparameter

Folgende sekundäre Zielparameter werden analysiert bzw. berechnet:

- Anzahl der potenziell inadäquaten Medikamente gemäß PRISCUS-Liste, FORTA-Liste und STOPP-Kriterien für Studienpatienten ≥ 65 Jahre in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe 1 zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 im Vergleich zur Ausgangssituation sowie in der Interventionsgruppe im Behandlungsverlauf
- Anzahl der AbP nach PCNE in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe 1 zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 im Vergleich zur Ausgangssituation sowie in der Interventionsgruppe im Behandlungsverlauf
- Anzahl verordneter AM und vordefinierter Risikoarzneimittel in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe 1 zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 im Vergleich zur Ausgangssituation sowie in der Interventionsgruppe im Behandlungsverlauf
- Anzahl indizierter START-Arzneimittel für Studienpatienten ≥ 65 Jahre in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe 1 zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 im Vergleich zur Ausgangssituation sowie in der Interventionsgruppe im Behandlungsverlauf

Zur Prüfung auf Signifikanz werden die Mittelwerte zwischen den Gruppen mittels dem t-Test nach Welch verglichen, bei Vergleichen in der IG zu verschiedenen Zeitpunkten wird der Friedman-Test verwendet. Die sekundären Zielgrößen werden bezüglich der statistischen Signifikanz analog zum primären Zielparameter ausgewertet.

Fallzahlplanung

Die Fallzahlberechnungen für die clusterrandomisierte DemStepCare-Studie erfolgten durch das IMBI. Bei Projektverlängerung wurde zur Beantwortung der primären Fragestellung des Gesamtprojektes eine angepasste Fallzahl von 334 Fällen in der IG und 79 Fällen in der KG1

mit vollständigen Datensätzen für einen statistisch signifikanten Nachweis eines Unterschieds zwischen den Gruppen festgelegt. Die Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit ist im Gesamtprojekt den sekundären Fragestellungen zuzuordnen, daher ist die Fallzahl für die Fragestellungen dieser Dissertation nicht relevant. Alle im Rahmen der Dissertation untersuchten Fragestellungen haben dementsprechend explorativen Charakter und werden prospektiv ausgewertet. Es ist keine Signifikanzaussage vorgesehen und p-Werte werden rein deskriptiv interpretiert.

4 Ergebnisse

An der DemStepCare-Studie nahmen in der IG 23 Hausarztpraxen teil, die über den Rekrutierungszeitraum (01.10.2019 – 31.03.2022) 198 Patienten einschlossen. In der KG1 nahmen 17 Hausarztpraxen teil, die 47 Patienten einschlossen. Insgesamt wurden zwischen dem 01. Oktober 2019 und dem 31. Dezember 2022 bei den Patienten der IG 1568 Medikationsanalysen und bei den Patienten der KG1 119 Medikationsanalysen durchgeführt.

4.1 Studiendesign und Leistungserbringer

Von den insgesamt 198 rekrutierten Patienten der IG („Intention-to-treat“-Kollektiv) wurden 153 über die vorgesehene minimale Behandlungsdauer von mindestens neun bzw. elf Monaten (t_1) behandelt („Per-Protocol“-Kollektiv). In der KG1 erreichten 37 („Per-Protocol“-Kollektiv) von 47 eingeschlossenen Patienten („Intention-to-treat“-Kollektiv) die geplante Mindestbehandlungsdauer (t_1). Die durchschnittliche Behandlungsdauer lag in der IG bzw. KG1 bei 622 ± 358 (Spannweite 7 – 1168) bzw. 679 ± 379 (Spannweite 11 – 1112) Tagen. In der IG wurden 45 (22,7 %) Patienten und in der KG1 zehn (21,3 %) Patienten vorzeitig entlassen (Behandlungsdauer < 9 bzw. 11 Monate). Abb. 10 zeigt den Studienverlauf mit Gründen für einen vorzeitige Behandlungsbeendigung in DemStepCare.

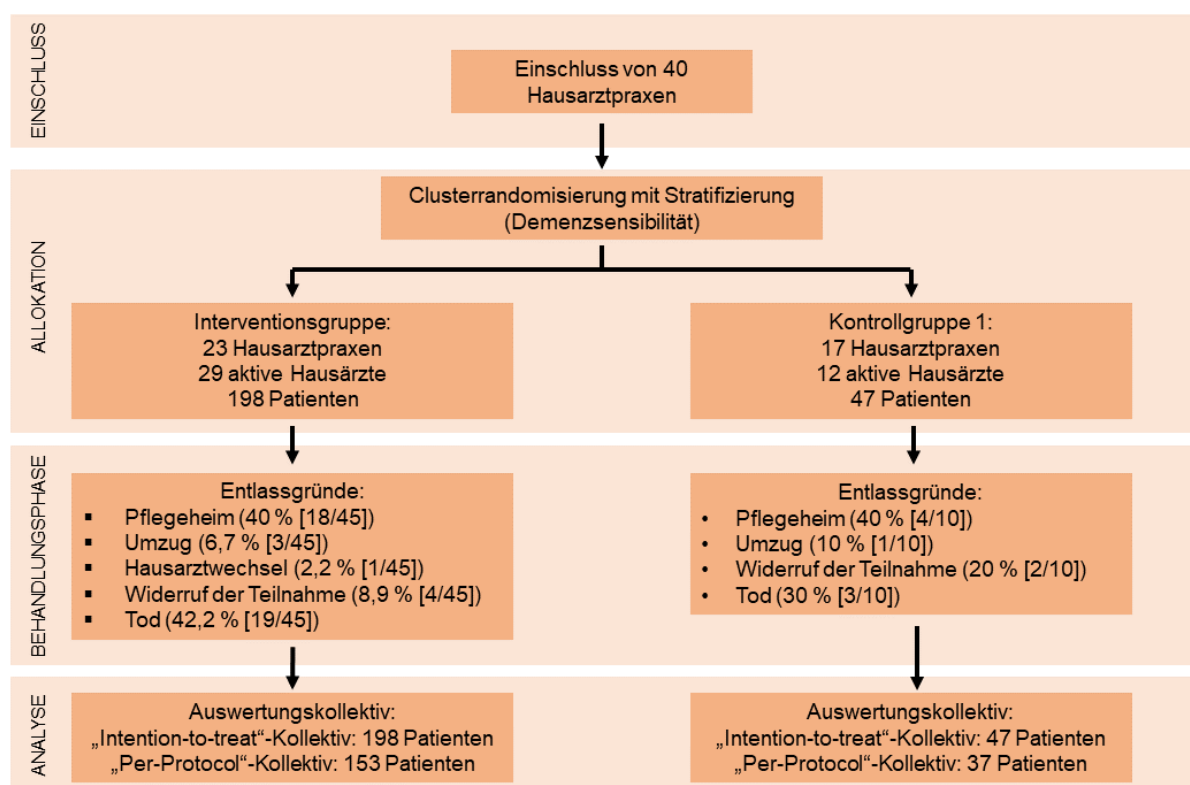


Abb. 10 Flussdiagramm Studiendesign mit Entlassgründen.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer des „Per-Protocol“-Kollektivs (PP-Kollektiv) betrug in der IG 762 ± 279 (Spannweite 277 – 1168) Tage. Zum formalen Studienende am 31.12.2022 waren noch 91 (59,5 %) Patienten in Behandlung. Gründe für das Ausscheiden zwischen t_1 und dem formalen Studienende waren freiwillige Studienaustritte (4/153), Umzug außerhalb des Studiengebietes (3/153), vorzeitiger Tod (34/153), Umzug in ein Pflegeheim (17/153) und Hausarztwechsel (4/153). In der KG1 betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer des PP-Kollektivs 831 ± 262 (Spannweite 279 – 1112) Tage. Das formale Studienende erreichten 34 (92 %) Patienten, Gründe für ein vorheriges Ausscheiden waren eine ausgeprägte Sprachbarriere (1/37), ein freiwilliger Studienaustritt (1/37) und ein Hausarztwechsel (1/37).

Es nahmen insgesamt 62 Hausärzte an dem Projekt teil, davon wurden 39 in die IG und 23 in die KG1 randomisiert (vergl. Abb. 10). Die Patienten der IG wurden durch 29 aktive Hausärzte der 23 eingeschlossenen Hausarztpraxen behandelt, wobei sechs Patienten gleichzeitig von zwei Hausärzten einer Praxis betreut wurden. In der KG1 wurden die Patienten von insgesamt zwölf verschiedenen Hausärzten aus den 17 teilnehmenden Praxen behandelt. Abb. 11 zeigt die Patientenverteilung auf die teilnehmenden Hausärzte in IG und KG1 im ITT-Kollektiv.

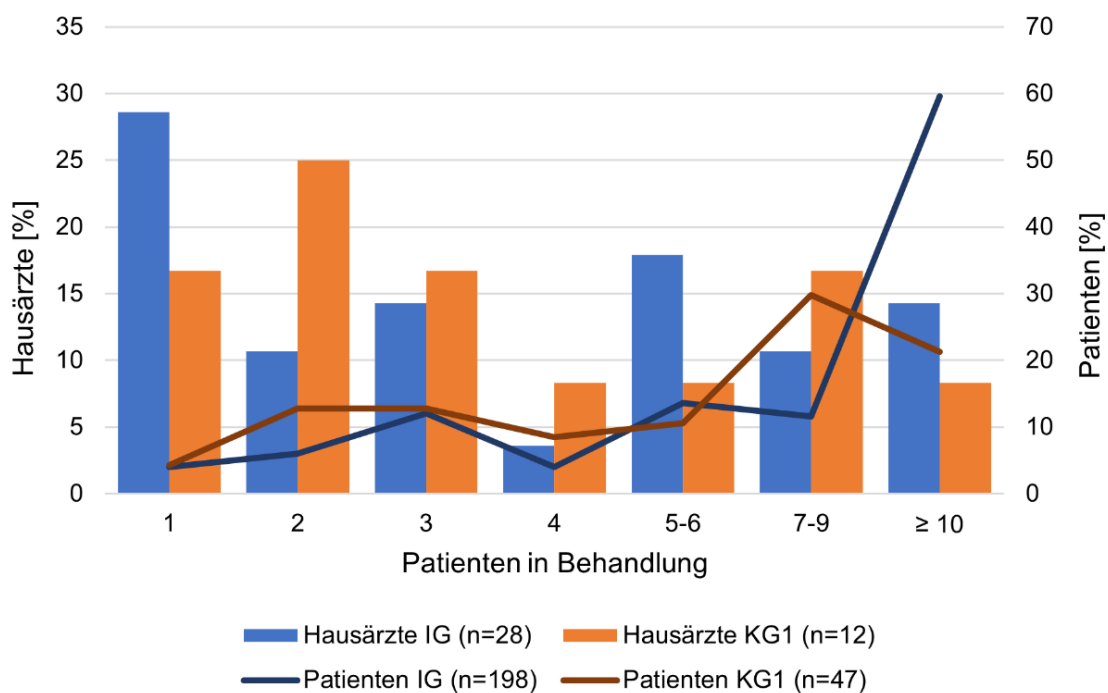


Abb. 11: Patientenverteilung auf die am Projekt beteiligten Hausärzte (n: Anzahl Patienten / Hausärzte ITT-Kollektiv; IG: Interventionsgruppe; KG1: Kontrollgruppe 1).

In der IG betreuten vier Hausärzte rund 60 % (118/198) der Patienten, davon behandelte ein Hausarzt 27 Patienten und ein weiterer Hausarzt 68 der insgesamt 198 Patienten. Am häufigsten behandelte ein Hausarzt in der IG nur einen Patienten.

4.2 Patientencharakteristika

4.2.1 Demographie und Krankheitslast

In Tab. 10 sind die wesentlichen soziodemographischen und klinischen Merkmale des ITT-Kollektivs zu t_0 dargestellt. Die Alters- und Geschlechterverteilung ist typisch und gleichartig in der IG und KG1. Die Krankheitslast ist ebenfalls gleich verteilt.

Tab. 10: Soziodemographische und klinische Merkmale für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv zum Zeitpunkt Studieneinschluss (t_0).

Merkmal	Interventionsgruppe (n=198)	Kontrollgruppe 1 (n=47)
Geschlecht [% (n)]		
Männlich	38,4 (76)	44,7 (21)
Weiblich	61,6 (122)	55,3 (26)
Alter (Jahre)		
M \pm SD	81,7 \pm 6,4	80,3 \pm 7,4
Median	82	81
Spannweite	61 – 99	59 – 94
Krankheitslast		
Anzahl der Erkrankungen [M \pm SD]	13,9 \pm 7,4	12,0 \pm 6,3
Chronische Erkrankungen [% (n)]		
Sturzneigung (R29.6)	32,8 (65)	14,9 (7)
Hypertonie (I10)	77,8 (154)	78,7 (37)
Diabetes (E10-E14)	37,9 (75)	31,9 (15)
Niereninsuffizienz (N18)	35,4 (70)	14,9 (7)
Osteoporose (M80-M82)	13,1 (26)	12,8 (6)
Vorhofflimmern(I48)	22,7 (45)	23,4 (11)
Herzinsuffizienz (I50)	26,8 (53)	17,0 (8)
koronare Herzkrankheit (I25)	25,3 (50)	19,1 (9)
Hirnfarkt (I60-I69)	20,2 (40)	14,9 (7)
Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99)	52 (103)	44,7 (21)
Lipidstoffwechselstörung (E78)	30,3 (60)	21,3 (10)
Hyperurikämie (E79.0)	7,6 (15)	10,6 (5)
Gicht (M10)	5,1 (10)	2,1 (1)
Atherosklerose (I70)	17,2 (34)	8,5 (4)
Refluxkrankheiten und GIT-Ulzera (K20-31)	18,7 (37)	17,0 (8)

n: Anzahl Patienten ITT Kollektiv; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung

4.2.2 Demenzielle Erkrankung

Die zu t_0 erfassten Demenzdiagnosen nach ICD-10 sind in Abb. 12 dargestellt. Die Verteilung in den Gruppen ist homogen.

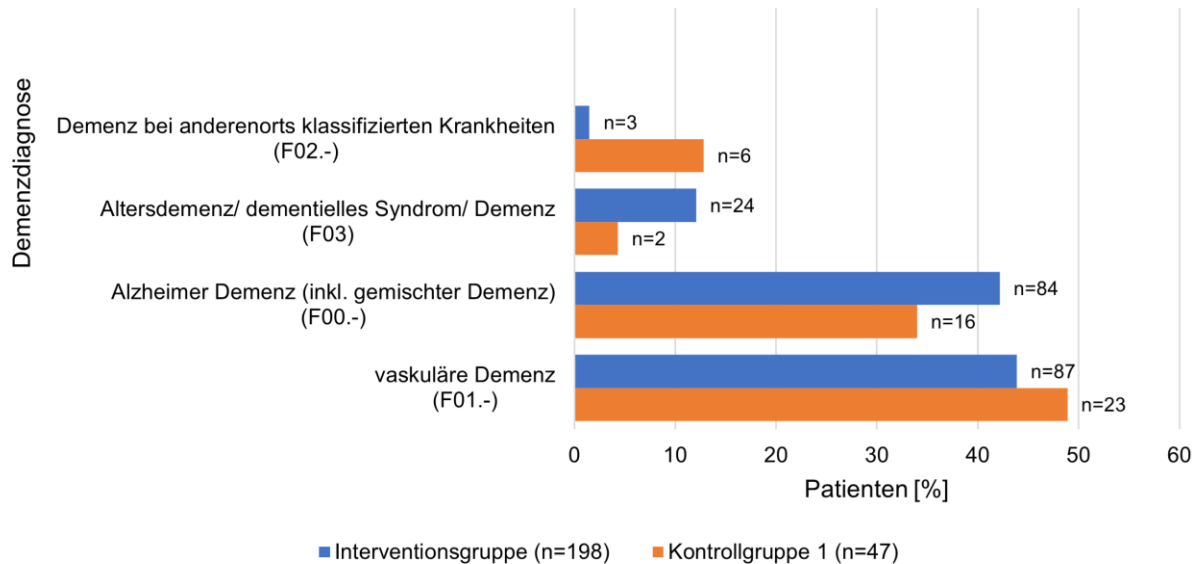


Abb. 12: Demenzdiagnosen bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv zum Zeitpunkt Studieneinschluss t_0 (n: Anzahl Patienten ITT Kollektiv).

Bei 60,5 % (120/198) der Patienten der IG und 89,4 % (42/47) Patient der KG1 wurde bei Studieneinschluss ein Minimal Status Test (MMST) durchgeführt. Der erreichte MMST Punktwert betrug in der IG $17,5 \pm 7,5$ Punkte und in der KG1 $18,8 \pm 7$ Punkte. Die Häufigkeit einer leichten, mittelschweren und schweren Demenz gemäß erreichtem MMST-Punktwert zu t_0 ist in Tab. 11 als adjustierte absolute und relative Häufigkeit dargestellt.

Tab. 11: Schweregradeinteilung der Demenz für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv zum Zeitpunkt Studieneinschluss (t_0).

Schweregrad der Demenz Studieneinschluss (t_0)	Patienten [% (n)]	
	Interventionsgruppe (n=120)	Kontrollgruppe 1 (n=42)
Keine Demenz (MMST 27 – 30 P)	7,5 (9)	16,7 (7)
Leichte Erkrankung (MMST 20 – 26 P)	42,5 (51)	40,5 (17)
Mittelschwere Erkrankung (MMST 10 – 19 P)	28,0 (42)	28,6 (12)
Schwere Erkrankung (< 10 P)	12,0 (18)	14,3 (6)

n: Anzahl Patienten ITT Kollektiv; MMST: Minimal Status Test; P: Punkte

4.2.3 Versorgungssituation

Bei 24 % der Patienten (48/198) der IG und 17 % (8/47) Patienten der KG1 war der Familienstand unbekannt. In der IG waren 2 % (3/150) der Patienten ledig, 51 % (77/150) verheiratet, 32 % (4/150) geschieden, 42 % verwitwet (63/150) und 2 % (3/150) lebten in einer Partnerschaft. In der KG1 waren 40 % (19/47) der Patienten verheiratet und 28 % (13/47) verwitwet. Kein Patient der KG1 war als ledig, geschieden oder in einer Partnerschaft lebend in der eFA geführt. In Abb. 13 sind die bekannten Versorgungssituationen im Behandlungsverlauf dargestellt. Die Versorgungssituation war in der IG zu t_0 bei 33 % (65/198) der Patienten in der eFA hinterlegt, zu t_1 bei 73 % (111/153) und zu t_2 bei 74 % (103/140). In der KG1 war die Versorgungssituation zu t_0 bei 40 % (19/47), zu t_1 bei 49 % (18/37) und zu t_2 bei 46 % (16/35) der Patienten bekannt. In der IG wurde eine Patientin teilstationär versorgt. Eine parallele Versorgung des gleichen Patienten durch verschiedene Versorger war möglich.

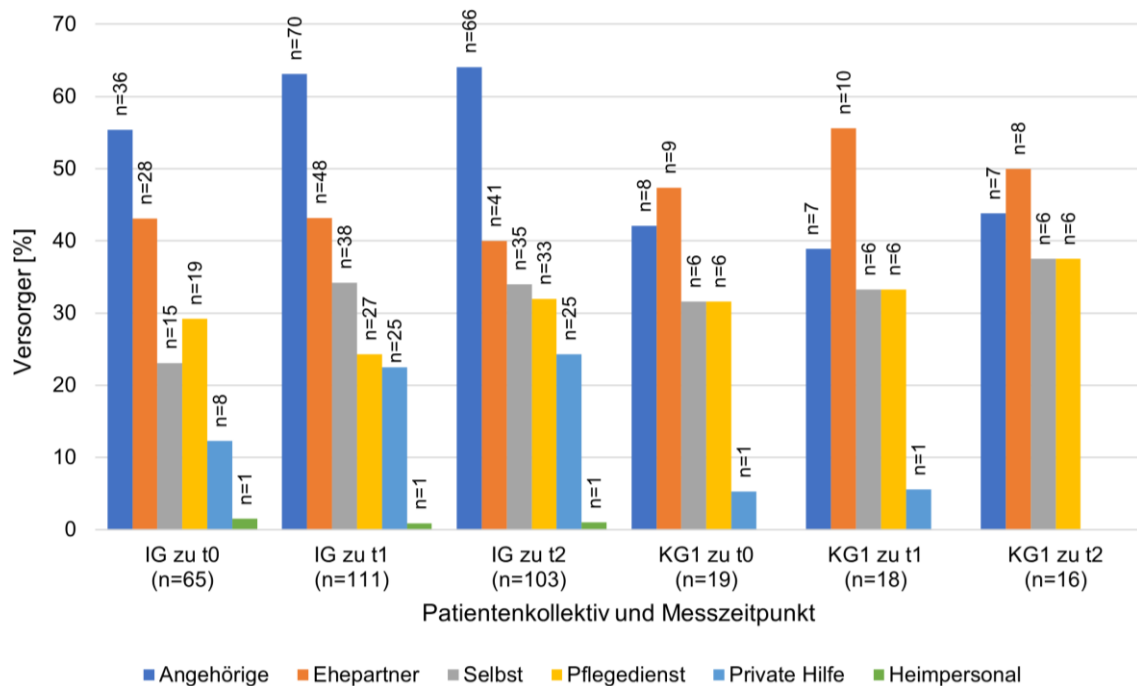


Abb. 13: Versorgungssituation bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 des ITT-Kollektivs im Behandlungsverlauf (Mehrfachnennung möglich; n: Anzahl Patienten ITT Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; IG: Interventionsgruppe; KG1: Kontrollgruppe 1).

In der IG wurden 40 % (79/198) der Patienten zu t_0 ohne bekannte externe Hilfe wie Pflegedienst, private Hilfe oder Heimpersonal versorgt, in der KG1 waren es 49 % (23/47) der Patienten.

Die Stabilität der Versorgung in IG und KG1 ist in Abb. 14 dargestellt. Der Prozentanteil der Patienten mit einer instabilen häuslichen Versorgung nahm in der IG von t_0 zu t_1 zu und ver-

ringerte sich wieder zu t_2 . Der Prozentanteil der Patienten mit einer kritischen Versorgungssituation (Versorgungskrise) stieg von t_0 zu t_1 leicht an und sank zu t_2 auf das Ausgangsniveau. In der KG1 war die Verteilung der Versorgungssituation vergleichbar.

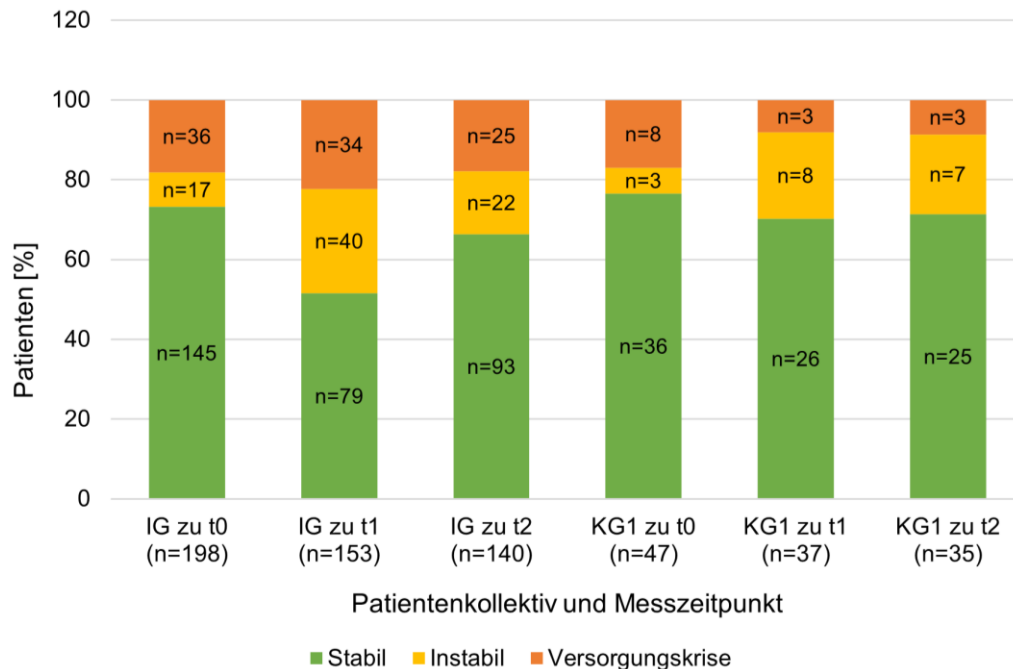


Abb. 14: Versorgungsstatus bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (n: Anzahl Patienten ITT-Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; IG: Interventionsgruppe; KG1: Kontrollgruppe 1).

Zum individuellen Behandlungsende war in der eFA bei 82 % (163/198) der Patienten in der IG und bei 60 % (28/47) der Patienten ein Pflegegrad eingetragen. Der höchste im Behandlungsverlauf dokumentierte Pflegegrad wurde ausgewertet. Die adjustierten absoluten und relativen Häufigkeiten der vorliegenden Pflegegrade in IG und KG1 sind in Tab. 12 dargestellt. Die meisten Patienten befanden sich in Pflegegrad Stufe 2 und 3.

Tab. 12: Pflegegrad bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv zum Zeitpunkt individuelles Behandlungsende (t_2).

Pflegegrad	Patienten [% (n)]	
	Interventionsgruppe (n=163)	Kontrollgruppe 1 (n=28)
Kein Pflegegrad	9,8 (16)	0
Pflegegrad 1	13,5 (22)	7,1 (2)
Pflegegrad 2	25,8 (42)	39,3 (11)
Pflegegrad 3	31,9 (52)	35,7 (10)
Pflegegrad 4	14,1 (23)	10,7 (3)
Pflegegrad 5	4,9 (8)	7,1 (2)

n: Anzahl Patienten ITT Kollektiv

4.2.4 Arzneimitteltherapie

Die Anzahl der durch den Hausarzt in der eFA eingetragenen Arzneimittel ist in Tab. 13 für die Patienten der IG und KG1 nach Messzeitpunkten aufgeführt. Bei Studieneinschluss (t_0) wurden bei den Patienten der IG durchschnittlich $7,25 \pm 3,56$ Arzneimittel und in der KG1 $6,85 \pm 3,14$ Arzneimittel verordnet.

Tab. 13: Anzahl der vom Hausarzt dokumentierten Arzneimittel für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).

Arzneimittel	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe 1		
	t_0 (n=198)	t_1 (n=153)	t_2 (n=140)	t_0 (n=47)	t_1 (n=37)	t_2 (n=35)
[M \pm SD]	7,25 \pm 3,56	7,42 \pm 3,63	7,74 \pm 3,69	6,85 \pm 3,14	7,3 \pm 3,32	7,54 \pm 3,56
95 %-KI	[6,75; 7,75]	[6,84; 8,0]	[7,13; 8,36]	[5,93; 7,77]	[6,19; 8,4]	[6,39; 8,7]
Median	7	7	7	7	7	8
Spannweite	0 – 24	1 – 19	0 – 17	1 – 15	1 – 15	1 – 15

n: Anzahl Patienten ITT Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende M: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Die Anzahl der verordneten Arzneimittel unterscheidet sich zwischen IG und KG 1 zu allen drei Messzeitpunkten nicht signifikant (t_0 : $p = 0,45$; t_1 : $p = 0,846$; t_2 : $p = 0,758$). Die Anzahl der verordneten Arzneimittel konnte in der IG im Studienverlauf nicht reduziert werden (siehe Tab. 13).

Zum Zeitpunkt t_0 wurden Patienten der IG insgesamt 1435 Arzneimittel und Patienten der KG1 insgesamt 322 Arzneimittel verordnet. Tab. 14 zeigt die Häufigkeiten der verordneten Wirkstoffklassen nach ATC-Code 2. Ebene und Wirkstoffen der jeweiligen Wirkstoffklasse. Es erfolgte keine Unterscheidung in Dauer- und Bedarfsmedikation.

Die prozentuale Verordnungshäufigkeit der Wirkstoffklassen ist weitgehend gleich in IG und KG1 (siehe Tab. 14). Als einzelner Wirkstoff wird Levothyroxin mit 2,1 % (31/1435) in der IG und 1,6 % (5/322) in der KG1 häufig verordnet. Die Wirkstoffklasse der „Schilddrüsenthapeutika“ (H03) gehört jedoch nicht zu den zehn am häufigsten verordneten Wirkstoffklassen.

Tab. 14: Anzahl und Häufigkeit der zehn häufigsten Wirkstoffklassen sowie der am häufigsten verordneten Wirkstoffe für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv zum Zeitpunkt Studieneinschluss (t₀).

Wirkstoffklasse (ATC-Code)	Wirkstoffe in der Wirkstoffklasse [% (n)]		Wirkstoff	Wirkstoffe [% (n)]	
	IG (n=1435)	KG1 (n=322)		IG (n=1435)	KG1 (n=322)
RAS-Hemmer (C09)	10,4 (149)	10,9 (35)	Ramipril	4,7 (68)	4,3 (14)
			Candesartan	2,0 (28)	1,6 (5)
			Ramipril/HCT	1,0 (15)	1,6 (5)
			Sonstige	2,6 (38)	3,4 (11)
Antithrombotische Mittel (B01)	8,8 (127)	9,9 (32)	ASS	4,0 (58)	5,0 (16)
			Apixaban	1,4 (20)	1,6 (5)
			Edoxaban	1,0 (14)	1,6 (5)
			Rivaroxaban	1,0 (14)	0,6 (2)
			Sonstige	1,5 (21)	1,2 (4)
Psychoanaleptika (N06)	8,0 (115)	9,6 (31)	Donepezil	1,8 (26)	1,9 (6)
			Sertralin	1,5 (22)	1,9 (6)
			Mirtazapin	1,5 (21)	0,9 (3)
			Sonstige	3,2 (46)	5,0 (16)
Betablocker (C07)	7,6 (109)	8,4 (27)	Metoprolol	4,1 (59)	5,6 (18)
			Bisoprolol	2,6 (37)	1,9 (6)
			Sonstige	0,9 (13)	0,9 (3)
Analgetika (N02)	7,0 (100)	3,7 (12)	Metamizol	4,5 (64)	2,8 (9)
			Sonstige	2,5 (36)	0,9 (3)
Diuretika (C03)	6,9 (99)	6,2 (20)	Torasemid	4,0 (58)	4,3 (14)
			Spiroinolacton	1,0 (15)	1,2 (4)
			Sonstige	1,8 (26)	0,6 (2)
Psycholeptika (N05)	5,9 (85)	6,2 (20)	Pipamperon	1,7 (25)	1,2 (4)
			Risperidon	1,2 (17)	1,2 (4)
			Quetiapin	0,6 (8)	1,6 (5)
			Sonstige	2,4 (35)	2,2 (7)
Antidiabetika (A10)	5,8 (83)	6,5 (21)	Insulin*	2,9 (42)	2,5 (8)
			Metformin	1,7 (25)	2,5 (8)
			Sonstige	1,1 (16)	1,6 (5)

Fortsetzung Tabelle 14: Anzahl und Häufigkeit der zehn häufigsten Wirkstoffklassen sowie der am häufigsten verordneten Wirkstoffe für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv zum Zeitpunkt Studieneinschluss (t_0).

Wirkstoffklasse (ATC-Code)	Wirkstoffe in der Wirkstoffklasse [% (n)]		Wirkstoff	Wirkstoffe [% (n)]	
	IG (n=1435)	KG1(n=322)		IG (n=1435)	KG1 (n=322)
Lipidsenker (C10)	5,4 (77)	5,6 (18)	Simvastatin	2,8 (40)	4,3 (14)
			Atorvastatin	2,0 (29)	0,3 (1)
			Sonstige	0,6 (8)	0,9 (3)
Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen (A02)	4,2 (60)	4,3 (14)	Pantoprazol	3,6 (51)	3,4 (11)
			Sonstige	0,6 (9)	0,9 (3)
Calciumkanalblocker (C08)	3,8 (55)	4,6 (15)	Amlodipin	3,1 (44)	3,7 (12)
			Sonstige	0,8 (11)	0,6 (2)
Sonstige	26,2 (376)	23,9 (77)			

n: Anzahl Arzneimittel ITT-Kollektiv; IG: Interventionsgruppe; KG1: Kontrollgruppe 1; Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; RAS: Renin-Angiotensin-System; *Insulin: hier alle Insuline und Analoga unter „Insulin“ zusammengefasst

Die Verordnung von Antipsychotika (ATC-Code N05A) wurde weitergehend analysiert.

Die Verordnungshäufigkeiten der Antipsychotika in IG und KG1 sind in Tab. 15 dargestellt.

Tab. 15: Anzahl und Häufigkeit der verordneten Antipsychotika für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).

Antipsychotika- Verordnung	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe 1		
	t_0 (n=198)	t_1 (n=153)	t_2 (n=140)	t_0 (n=47)	t_1 (n=37)	t_2 (n=35)
Antipsychotika gesamt	64	66	75	18	13	7
Patienten mit ≥ 1 Antipsychotikum [% (n)]	25,3 (50)	33,3 (51)	37,9 (53)	25,5 (12)	18,9 (7)	14,3 (5)
Patienten mit > 1 Antipsychotikum [% (n)]	6,6 (13)	9,2 (14)	14,3 (20)	4,3 (2)	5,4 (2)	5,7 (2)

n: Anzahl Patienten ITT-Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende

Die absoluten und relativen Verordnungshäufigkeiten von Antipsychotika nahmen in der IG im Studienverlauf zu.

Die Verordnungshäufigkeit der Wirkstoffe ist in Abb. 15 nach Messzeitpunkten und Patientenkollektiv dargestellt.

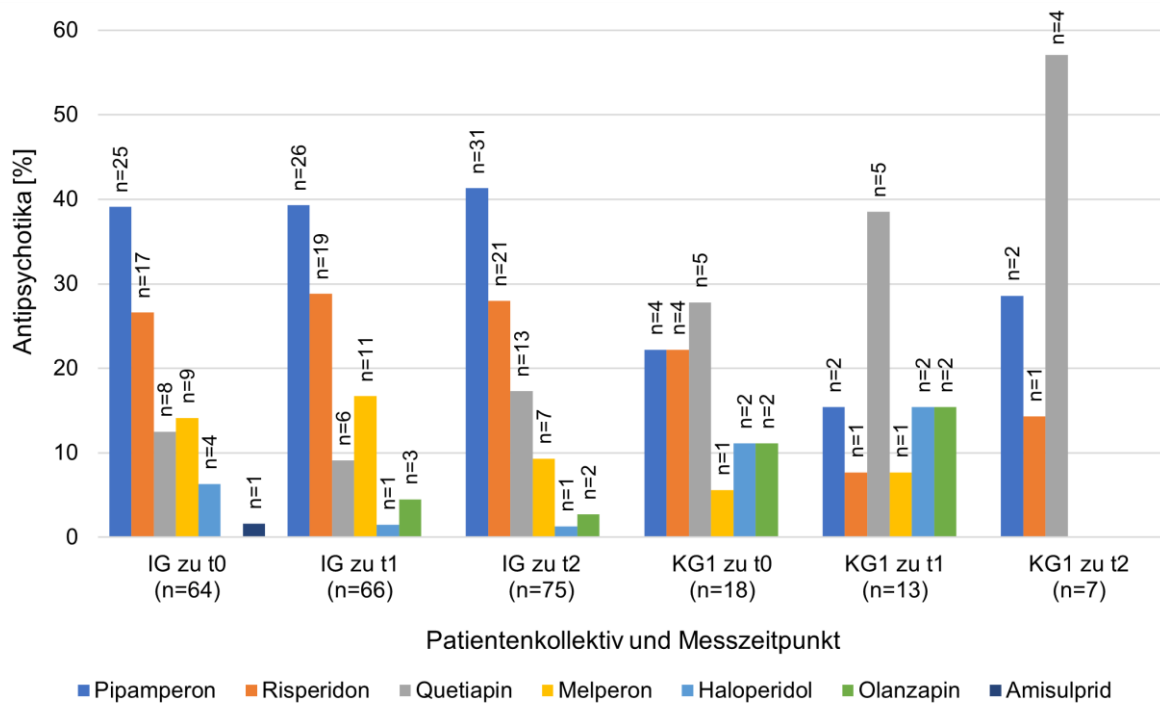


Abb. 15: Verordnungshäufigkeit von Antipsychotika für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (n: Anzahl Antipsychotika ITT Kollektiv; t₀ = Studieneinschluss, t₁ = 9 bzw. 11 Monate, t₂ = individuelles Behandlungsende; IG: Interventionsgruppe; KG1: Kontrollgruppe 1).

Das am häufigsten in der IG verordnete Antipsychotikum war zu allen Messzeitpunkten Pipamperon gefolgt von Risperidon. In der KG1 wurde dagegen zu allen Messzeitpunkten am häufigsten Quetiapin verordnet.

4.3 Primärer Zielparameter: Medication Appropriateness Index (MAI)

4.3.1 MAI-Summenscore

Der Medication Appropriateness Index (MAI) Summenscore betrug im ITT-Kollektiv bei Patienten der IG zum Zeitpunkt t₀ durchschnittlich 15,24 ± 12,78 Punkte und reduzierte sich zum Zeitpunkt t₁ bzw. t₂ auf 7,5 ± 9,54 Punkte bzw. 7,64 ± 9,84 Punkte. Bei Patienten der KG1 lag der durchschnittliche MAI-Summenscore relativ unverändert im Bereich von 16,3 bis 16,8 Punkten zu den drei Messzeitpunkten (siehe Tab. 16). Demnach war der MAI-Summenscore bei Studieneinschluss in beiden Gruppen vergleichbar hoch und unangemessen. Nur in der Interventionsgruppe war eine Verbesserung zu verzeichnen. Berechnet für das PP-Kollektiv betrug der MAI-Summenscore zum Zeitpunkt t₀ für Patienten der IG (n = 153) 14,02 ± 11,93 Punkte [95 %-KI: 12,11; 15,93] und für Patienten der KG1 (n = 37) 16,7 ± 14,13 Punkte [95 %-KI: 11,99; 21,41]. Damit können die ITT- und PP-Gruppe als gleichwertig erachtet werden.

Tab. 16: MAI-Summenscore für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).

MAI-Summen- score ITT Kollektiv	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe 1		
	t_0 (n=198)	t_1 (n=153)	t_2 (n=140)	t_0 (n=47)	t_1 (n=37)	t_2 (n=35)
[M \pm SD]	15,24 \pm 12,78	7,50 \pm 9,54	7,64 \pm 9,84	16,32 \pm 13,74	16,84 \pm 14,25	16,69 \pm 11,29
95 %-KI	[13,45; 17,03]	[5,97; 9,02]	[5,99; 9,28]	[12,28; 20,35]	[12,09; 21,59]	[12,81; 20,56]
Median	13	3	4	14	14	16
Spannweite	0 – 62	0 – 46	0 – 50	0 – 70	0 – 70	0 – 42
1. Quartil (25 %)	6	1	0	6	7	7
3. Quartil (75 %)	21	11	11	22	23	22,5

n: Anzahl Patienten ITT-Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Die Verteilung der MAI-Summscores ist graphisch in Form von Boxplots in Abb. 16 dargestellt. Bei Betrachtung der Lage- und Streuungsmaße lässt sich erkennen, dass es sich um Daten einer schiefen Verteilung handelt. Die Boxplots zeigen außerdem die große Varianz der Werte. Die zentrale Tendenz der Verteilung zeigt in der IG einen reduzierten medianen MAI-Summscore im Vergleich zur KG1 im Studienverlauf. Auffällig sind die häufigeren Extremwerte zu allen Messzeitpunkten für Patienten der IG im Vergleich zur KG1.

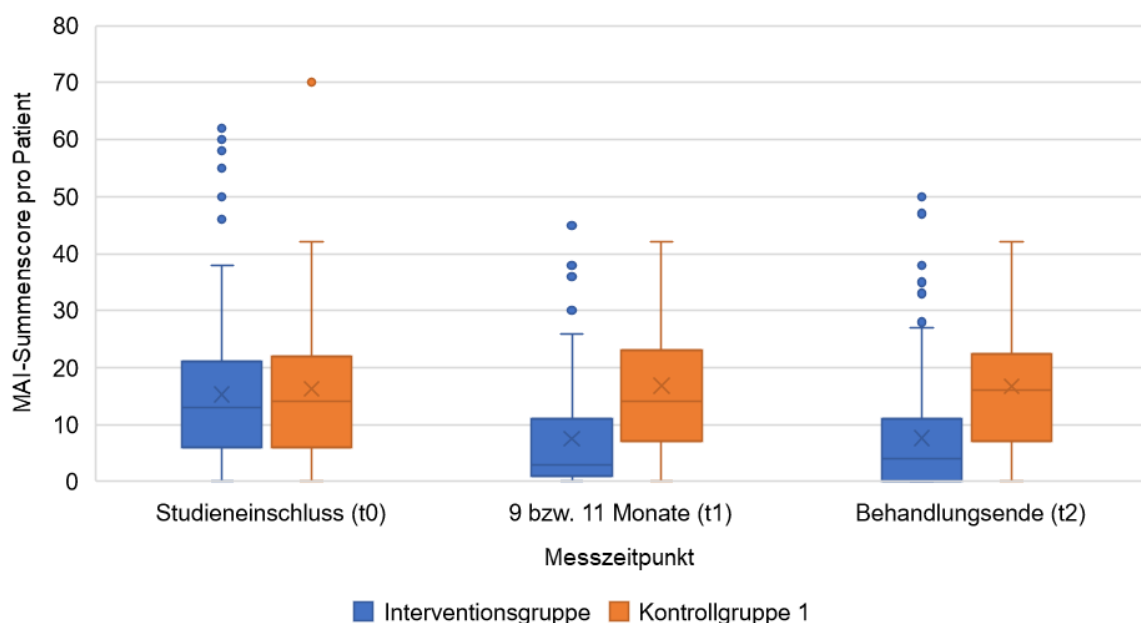


Abb. 16 Verteilung des Medication Appropriateness Index-Summscores bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende).

Der Effekt der pharmazeutischen Medikationsanalyse auf die Angemessenheit der Medikation, gemessen als Reduktion des MAI-Summscores, wurde zum Gruppenvergleich für das ITT-Kollektiv und PP-Kollektiv und zum Vergleich innerhalb der Gruppe für das PP-Kollektiv (Intervention erfolgt) berechnet ($n = 140$). Der mittlere MAI-Summscore war zu t_0 im ITT- und PP-Kollektiv der IG und KG1 nicht signifikant unterschiedlich (ITT-Kollektiv: -1,08 Punkte, 95-% KI: [-5,48; 3,31], $p = 0,625$; PP-Kollektiv: -2,68 Punkte, 95-% KI: [-7,74; 2,37], $p = 0,291$). Zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 unterschieden sich die mittleren MAI-Summscores zwischen den Gruppen dagegen signifikant (t_1 : -9,34 Punkte, 95-% KI: [-14,31; -4,37], $p < 0,001$, Effektstärke $d = -0,88$, [-1,25; -0,51]; t_2 : -9,05 Punkte, 95-% KI: [-13,24; -4,87], $p < 0,001$, Effektstärke $d = -0,89$, [-1,27; -0,51]). Die Effektstärken $d > 0,8$ entsprechen einem starken Effekt. Der MAI-Summscore wurde im Behandlungsverlauf signifikant reduziert ($p = < 0,001$).

Die anschließend durchgeführten Post-hoc-Tests (Bonferroni-Korrektur) zeigten, dass ein signifikanter Unterschied zwischen t_0 und t_1 ($p_{\text{angepasst}} = 0,000$, Effektstärke $d = 0,13$) sowie t_0 und t_2 ($p_{\text{angepasst}} = 0,000$, Effektstärke $d = 0,12$) besteht. Die Effektstärken entsprechen einem sehr geringen Effekt.

Die quartalsweise Veränderung des MAI-Summscores zwischen t_0 und t_1 ist in Tab. 17 dargestellt. Es wurden nur Patienten verglichen, für die eine Medikationsanalyse zum jeweiligen Messzeitpunkt erfolgt war ($n = 141$). Es war ein Trend über einen zunehmenden Effekt der pharmazeutischen Intervention über den Studienverlauf bis zur Medikationsanalyse nach zwölf Monaten zu erkennen. In Folge der pharmazeutischen Medikationsanalyse reduzierte sich der MAI-Summscore nach dem ersten Quartal signifikant ($p_{\text{angepasst}} = 0,004$, Effektstärke $d = 0,11$). Ab Quartal 2 waren die quartalsweisen Abnahmen des MAI-Summscores nicht mehr signifikant.

Tab. 17: Kennzahlen des MAI-Summscores für Patienten der Interventionsgruppe bezogen auf das ITT-Kollektiv ($n = 141$) für Quartal 1 bis Quartal 4 im Behandlungsverlauf.

MAI-Summscore	Studienbeginn	3 Mo.	6 Mo.	9 Mo.	11 / 12 Mo.
[M \pm SD]	14,02 \pm 12,09	10,55 \pm 10,83	8,79 \pm 10,02	8,27 \pm 10,77	7,5 \pm 9,41
95 %-KI	[12,01; 16,03]	[8,75; 12,36]	[7,12; 10,46]	[6,48; 10,06]	[5,94; 9,07]
Spannweite	0 – 60	0 – 58	0 – 58	0 – 69	0 – 46
p-Wert _{angepasst} (zu t_0) *	n.A.	0,004	0,000	0,000	0,000
d (zu t_0)	n.A.	0,11	0,17	0,21	0,24
p-Wert _{angepasst} (zu vorheriger) *	n.A.	n.A.	0,799	1,000	1,000

n: Anzahl Patienten ITT-Kollektiv; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; d: Effektstärke nach Cohen; Mo.: Monat; n.A.: nichtzutreffend; *statistisch signifikant mit $p_{\text{angepasst}} \leq 0,05$

4.3.2 MAI-Patientenscore

Der MAI-Patientenscore wird aus dem MAI-Summenscore geteilt durch die Anzahl der verordneten Arzneimittel ermittelt. Bezogen auf das ITT-Kollektiv reduzierte sich der MAI-Patientenscore bei Patienten der IG von durchschnittlich $2,1 \pm 1,53$ auf durchschnittlich $0,97 \pm 1,13$ Punkte zu t_1 und auf durchschnittlich $0,91 \pm 1,06$ Punkte zu t_2 . In der KG1 blieb der MAI-Patientenscore über den Beobachtungszeitraum weitgehend unverändert (siehe Tab. 18).

Tab. 18: MAI-Patientenscore für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).

MAI-Patientenscore ITT Kollektiv	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe 1		
	t_0 (n=198)	t_1 (n=153)	t_2 (n=140)	t_0 (n=47)	t_1 (n=37)	t_2 (n=35)
[M \pm SD]	$2,1 \pm 1,53$	$0,97 \pm 1,13$	$0,91 \pm 1,06$	$2,35 \pm 1,73$	$2,37 \pm 1,77$	$2,32 \pm 1,59$
95 %-KI	[1,89; 2,32]	[0,79; 1,16]	[0,73; 1,09]	[1,84; 2,86]	[1,78; 2,96]	[1,78; 2,87]
Median	1,85	0,6	0,53	2,1	2,1	2,13
Spannweite	0 – 9	0 – 6	0 – 5	0 – 7,78	0 – 7,78	0 – 7
1. Quartil (25 %)	1	0,11	0	1,38	1,33	1,37
3. Quartil (75 %)	2,8	1,5	1,41	2,78	2,75	2,71

n: Anzahl Patienten ITT-Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der MAI-Patientenscore betrug im PP-Kollektiv für die IG ($n = 153$) $2,04 \pm 1,58$ Punkte [95 %-KI: 1,79; 3,0] und für die KG1 ($n = 37$) $2,4 \pm 1,75$ Punkte [95 %-KI: 1,82; 2,99]. Beide Kollektive waren somit vergleichbar.

Die Verteilung des MAI-Patientenscores ist in Form von Boxplots in Abb. 17 dargestellt. Die Tendenz der Verteilung zeigt in der IG verglichen mit der KG 1 niedrigere mediane und maximale MAI-Patientenscores zu allen Messzeitpunkten. Im Vergleich zum MAI-Summenscore fällt in der IG eine geringere Zahl von Extremwerten und in der KG1 eine höhere Zahl von Extremwerten auf. Die Verteilung der Werte des MAI-Patientenscores ist in der KG1 für t_1 und t_2 symmetrischer als beim MAI-Summenscore.

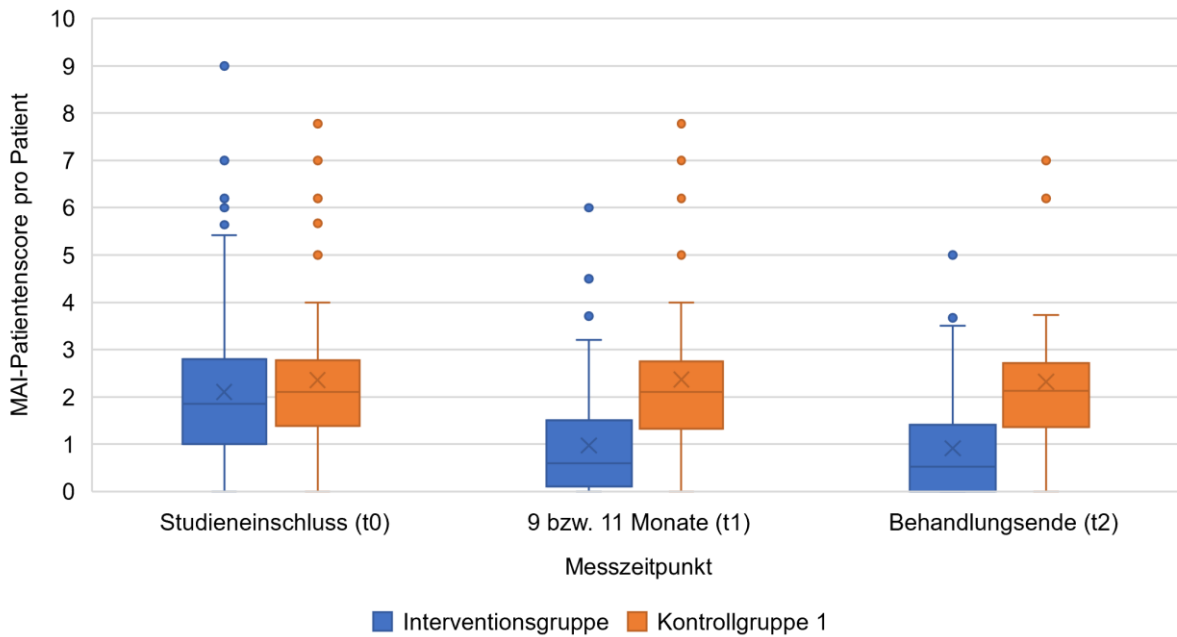


Abb. 17: Verteilung des Medication Appropriateness Index-Patientenscores bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende).

Der Effekt der pharmazeutischen Medikationsanalyse auf die Angemessenheit der Medikation, gemessen als Reduktion des MAI-Patientenscores, wurde zum Gruppenvergleich für das ITT-Kollektiv und PP-Kollektiv und zum Vergleich innerhalb der Gruppe für das PP-Kollektiv (Intervention erfolgt) berechnet ($n = 140$). Der mittlere MAI-Patientenscore war zu t_0 im ITT- und PP-Kollektiv der IG und KG1 nicht signifikant unterschiedlich (ITT-Kollektiv: -0,25 Punkte, 95%-KI: [-0,8; 0,3], $p = 0,368$; PP-Kollektiv: -0,36 Punkte, 95%-KI: [-0,99; 0,27], $p = 0,258$). Zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 unterschieden sich die mittleren MAI-Patientenscores zwischen den Gruppen dagegen signifikant (t_1 : -1,39 Punkte, 95%-KI: [-2,0; -0,78], $p < 0,001$, Effektstärke $d = -1,09$, [-1,47; -0,71]); t_2 : -1,41 Punkte, 95%-KI: [-1,98; -0,84], $p < 0,001$, Effektstärke $d = -1,19$, [-1,58; -0,8]). Die Effektstärken $d > 0,8$ entsprechen einem starken Effekt

Der MAI-Patientenscore wurde im Behandlungsverlauf signifikant reduziert ($p = < 0,001$). Die anschließend durchgeführten Post-hoc-Tests (Bonferroni-Korrektur) zeigen, dass nur ein signifikanter Unterschied zwischen t_0 und t_1 ($p_{\text{angepasst}} = 0,000$, Effektstärke $d = 0,14$) sowie t_0 und t_2 ($p_{\text{angepasst}} = 0,000$, Effektstärke $d = 0,14$) besteht. Die Effektstärken entsprechen einem sehr geringen Effekt.

Die quartalsweise Veränderung des MAI-Patientenscores zwischen t_0 und t_1 ist in Tab. 19 dargestellt. Es wurden nur Patienten verglichen, für die eine Medikationsanalyse zum jeweiligen Messzeitpunkt erfolgt war ($n = 141$). Es war ein Trend eines zunehmenden Effekts der pharmazeutischen Intervention über den Studienverlauf bis zur Medikationsanalyse nach zwölf Monaten zu erkennen. In Folge der pharmazeutischen Medikationsanalyse reduzierte sich der

MAI-Patientenscore nach dem ersten Quartal signifikant ($p_{\text{angepasst}} = 0,000$, Effektstärke $d = 0,13$). Ab Quartal 2 waren die quartalsweisen Abnahmen des MAI-Patientenscores nicht mehr signifikant.

Tab. 19: MAI-Patientenscore für Patienten der Interventionsgruppe im ITT-Kollektiv ($n = 141$) für Quartal 1 bis Quartal 4 im Behandlungsverlauf.

MAI-Patienten-score	Studienbeginn	3 Mo.	6 Mo.	9 Mo.	11 / 12 Mo.
[M \pm SD]	2,06 \pm 1,61	1,48 \pm 1,41	1,24 \pm 1,34	1,07 \pm 1,28	0,97 \pm 1,1
95 %-KI	[1,79; 2,32]	[1,25; 1,72]	[1,02; 1,46]	[0,86; 1,29]	[0,79; 1,16]
Spannweite	0 – 9	0 – 9	0 – 9	0 – 9	0 – 6
p-Wert _{angepasst} (zu t_0) *	n.A.	0,000	0,000	0,000	0,000
d (zu t_0)	n.A.	0,13	0,2	0,24	0,28
p-Wert _{angepasst} (zu vorheriger) *	n.A.	n.A.	0,401	1,000	1,000

n: Anzahl Patienten ITT-Kollektiv; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; d: Effektstärke nach Cohen; Mo.: Monat; n.A.: nichtzutreffend; *statistisch signifikant mit $p_{\text{angepasst}} \leq 0,05$

4.3.3 MAI-Kriterien

Absolute und relative Häufigkeit der als unangemessen eingestuftten Verordnungen je MAI-Kriterium sind in Tab. 20 zusammengefasst.

Die prozentuale Häufigkeit als unangemessen eingestuftter Verordnungen wurde in der IG von t_0 zu t_1 insgesamt um durchschnittlich 5,8 % reduziert. In der Kategorie „korrekte Einnahmeverordnung“ reduzierte sich die Einstufung um 10 % und in den Kategorien „Wirksamkeit“ und „Indikation“ um je 9 %.

Tab. 20: Anteil und Anzahl der unangemessenen Verschreibungen pro Medication Appropriateness Kriterium für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t₀ t₁, t₂).

MAI-Kriterium	Unangemessene Arzneimittelverordnungen [% (n)]					
	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe 1		
	t ₀ (n=1435)	t ₁ (n=1135)	t ₂ (n=1084)	t ₀ (n=322)	t ₁ (n=270)	t ₂ (n=264)
Indikation	14,1 (202)	5,1 (58)	4,4 (48)	18,9 (61)	18,1 (49)	17,4 (46)
Wirksamkeit	14,8 (212)	5,5 (62)	4,9 (53)	20,5 (66)	20,0 (54)	19,3 (51)
Dosierung	10,5 (150)	5,9 (67)	5,4 (58)	9,0 (29)	10,0 (27)	8,7 (23)
Korrekte Einnahmевorschrift	17 (244)	6,9 (78)	7,0 (76)	15,5 (50)	13,3 (36)	14 (37)
Praktikable Anwendungsvorschrift	9,5 (136)	7,9 (90)	6,7 (73)	11,5 (37)	11,9 (32)	11,7 (31)
Arzneimittel-Interaktion	12,8 (183)	8,5 (97)	9,7 (105)	8,7 (28)	7,8 (21)	8,7 (23)
Kontraindikation	7,0 (100)	4,2 (48)	5,2 (56)	7,1 (23)	7,4 (20)	5,7 (15)
Doppelmedikation	3,3 (48)	1,9 (22)	1,5 (16)	4,0 (13)	4,8 (13)	3,0 (8)
Therapiedauer	16,8 (241)	8,0 (91)	7,8 (85)	23,3 (75)	23,0 (62)	22,0 (58)

n: Anzahl Arzneimittelverordnungen ITT-Kollektiv; t₀ = Studieneinschluss, t₁ = 9 bzw. 11 Monate, t₂ = individuelles Behandlungsende; MAI: Medication Appropriateness Index

4.4 Potenziell inadäquate Medikamente (PIM)

Zur Analyse der potenziell inadäquaten Medikamente (PIM) wurde die Grundgesamtheit auf Patienten ≥ 65 Jahre eingegrenzt. In der IG bzw. KG 1 waren bei Studieneinschluss 98 % (194/198) bzw. 96 % (45/47) der Patienten ≥ 65 Jahre alt. Insgesamt wendeten die Patienten der IG zu t₀ 1413 Arzneimittel an, zu t₁ 1111 Arzneimittel und zu t₂ 1072 Arzneimittel. In der KG1 wendeten die Patienten zu t₀ insgesamt 309 Arzneimittel, zu t₁ 262 Arzneimittel und zu t₂ 256 Arzneimittel an. Die Verordnungen von PIM wurden nach Art der Klassifizierung (FORTA D, PRISCUS, STOPP) analysiert.

4.4.1 FORTA-Liste

Die absoluten und relativen Verordnungshäufigkeiten von PIM nach der FORTA-Liste Kategorie D sind nach Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkten in Tab. 21 dargestellt. Die durchschnittliche Anzahl verordneter PIM nach FORTA D war zu allen drei Messzeitpunkten nicht signifikant unterschiedlich zwischen IG und KG1 (t₀: 0,045, 95-% KI: [-0,08; 0,171], p = 0,473;

t_1 : -0,04, 95-% KI: [-1,9; 0,11], $p = 0,596$; t_2 : -0,03, 95-% KI: [-0,19; 0,13], $p = 0,684$). Die durchschnittliche Reduktion der Anzahl von PIM nach FORTA D war in der IG von t_0 zu t_1 und t_2 ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,401$).

Der prozentuale Anteil an Patienten, denen mindestens ein PIM nach der FORTA-Liste Kategorie D verordnet wurde, konnte in der IG über den Behandlungsverlauf reduziert werden, während in der KG1 der Anteil an Patienten deutlich zunahm.

Die Verordnungshäufigkeit von PIM der FORTA-Liste Kategorie D bezogen auf die Gesamtheit verordneter Arzneimittel lag in der IG zu t_0 bei 2,8 % (39/1413), zu t_1 bei 2,1 % (23/1111) und zu t_2 bei 2,2 % (24/1072). In der KG1 lag sie zu t_0 bei 2,3 % (7/309), zu t_1 bei 2,7 % (7/262) und zu t_2 bei 2,7 % (7/256).

Tab. 21: Verordnung von Arzneimitteln der FORTA-Liste Kategorie D bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv ≥ 65 J. im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).

FORTA D- Arzneimittel	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe 1		
	t_0 (n=194)	t_1 (n=149)	t_2 (n=138)	t_0 (n=45)	t_1 (n=36)	t_2 (n=34)
[M \pm SD]	0,2 \pm 0,44	0,15 \pm 0,42	0,17 \pm 0,4	0,16 \pm 0,37	0,19 \pm 0,4	0,21 \pm 0,41
95 %-KI	[0,14; 0,26]	[0,09; 0,22]	[0,11; 0,24]	[0,05; 0,27]	[0,06; 0,33]	[0,06; 0,35]
Spannweite	0 – 2	0 – 2	0 – 2	0 – 1	0 – 1	0 – 1
Anteil Patienten mit ≥ 1 PIM [% (n)]	18,6 (36)	13,4 (20)	16,7 (23)	15,6 (7)	19,4 (7)	20,6 (7)

n: Anzahl Patienten ITT-Kollektiv ≥ 65 J.; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; PIM: potenziell inadäquates Medikament nach der FORTA-Liste Kategorie D

Die absoluten und relativen Verordnungshäufigkeiten der Arzneimittel der FORTA-Liste Kategorie D sind in Abb. 18 nach Wirkstoffklasse (ATC-Code 3. Ebene) dargestellt. Wenn nur ein Wirkstoff einer Wirkstoffklasse betroffen war, wurde dieser abgebildet (ATC-Code 5. Ebene). In der IG war das am häufigsten verordnete PIM der FORTA Kategorie D zu t_0 Lorazepam mit 15 % (6/39), zu t_1 Zopiclon mit 26 % (6/23) und zu t_2 Ibuprofen mit 25 % (6/24). In der KG1 wurde nur zu t_2 Lorazepam bei zwei Patienten verordnet, ansonsten wurde kein PIM der FORTA Kategorie D in der KG1 mehrfach verordnet.

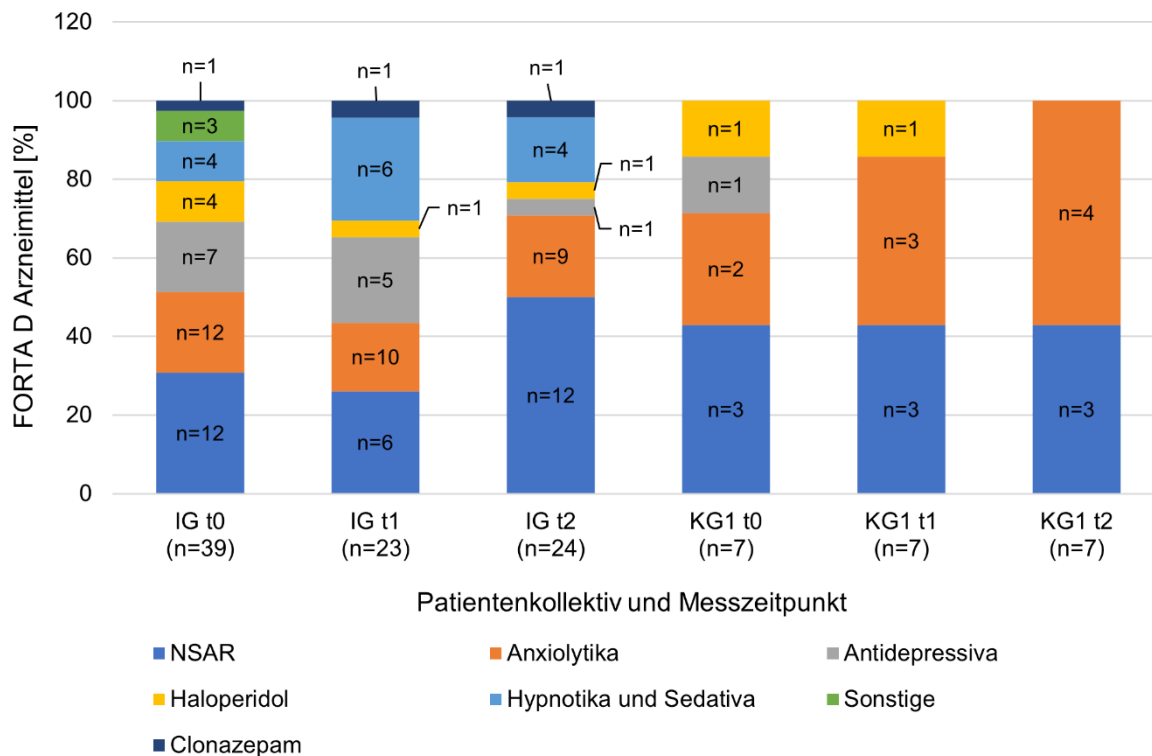


Abb. 18: Verordnungshäufigkeiten von Arzneimitteln nach der FORTA-Liste Kategorie D bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv ≥ 65 J. im Behandlungsverlauf (n: Anzahl FORTA D-Arzneimittel ITT-Kollektiv; t₀ = Studieneinschluss, t₁ = 9 bzw. 11 Monate, t₂ = individuelles Behandlungsende; IG: Interventionsgruppe; KG1: Kontrollgruppe 1).

4.4.2 PRISCUS-Liste

Die absoluten und relativen Verordnungshäufigkeiten von PIM nach der PRISCUS-Liste sind nach Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkten in Tab. 22 dargestellt. Die durchschnittliche Anzahl verordneter PIM nach der PRISCUS-Liste war zu allen drei Messzeitpunkten nicht signifikant unterschiedlich zwischen IG und KG1 (t₀: -0,15, 95-% KI: [-0,31; 0], p = 0,0540; t₁: -0,16, 95-% KI: [-0,34; 0,01], p = 0,067; t₂: -0,05, 95-% KI: [-0,19; 0,1], p = 0,535). Die durchschnittliche Reduktion der Anzahl von PIM nach PRISCUS-Liste war in der IG von t₀ zu t₁ und t₂ ebenfalls nicht signifikant (p = 0,58).

Der prozentuale Anteil an Patienten, denen mindestens ein PIM nach der PRISCUS-Liste verordnet wurde, konnte in der IG über den Behandlungsverlauf reduziert werden. In der KG1 nahm der prozentuale Anteil ebenfalls ab.

Die Verordnungshäufigkeit von PIM der PRISCUS-Liste bezogen auf die Gesamtheit verordneter Arzneimittel lag in der IG zu t₀ bei 1,6 % (22/1413), zu t₁ bei 1,2 % (13/1111) und zu t₂ bei 1,7 % (18/1072). In der KG1 lag sie zu t₀ bei 3,9 % (12/309), zu t₁ bei 3,4 % (9/262) und zu t₂ bei 2,3 % (6/256).

Tab. 22: Verordnung von Arzneimitteln der PRISCUS-Liste bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv ≥ 65 J. im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).

PRISCUS-Arzneimittel	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe 1		
	t_0 (n=194)	t_1 (n=149)	t_2 (n=138)	t_0 (n=45)	t_1 (n=36)	t_2 (n=34)
[M \pm SD]	0,11 \pm 0,35	0,09 \pm 0,28	0,13 \pm 0,38	0,27 \pm 0,5	0,25 \pm 0,5	0,18 \pm 0,39
95 %-KI	[0,06; 0,16]	[0,04; 0,13]	[0,07; 0,19]	[0,12; 0,42]	[0,08; 0,42]	[0,04; 0,31]
Spannweite	0 – 2	0 – 1	0 – 2	0 – 2	0 – 2	0 – 1
Anteil Patienten mit ≥ 1 PIM [% (n)]	10,3 (20)	8,7 (13)	11,6 (16)	24,4 (11)	22,2 (8)	17,6 (6)

n: Anzahl Patienten ITT-Kollektiv ≥ 65 J.; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; PIM: potenziell inadäquates Medikament nach der PRISCUS-Liste

Die absoluten und relativen Verordnungshäufigkeiten der Arzneimittel der PRISCUS-Liste sind in Abb. 19 nach Wirkstoffklasse (ATC-Code 3. Ebene) dargestellt. Wenn nur ein Wirkstoff einer Wirkstoffklasse betroffen war, wurde dieser abgebildet (ATC-Code 5. Ebene).

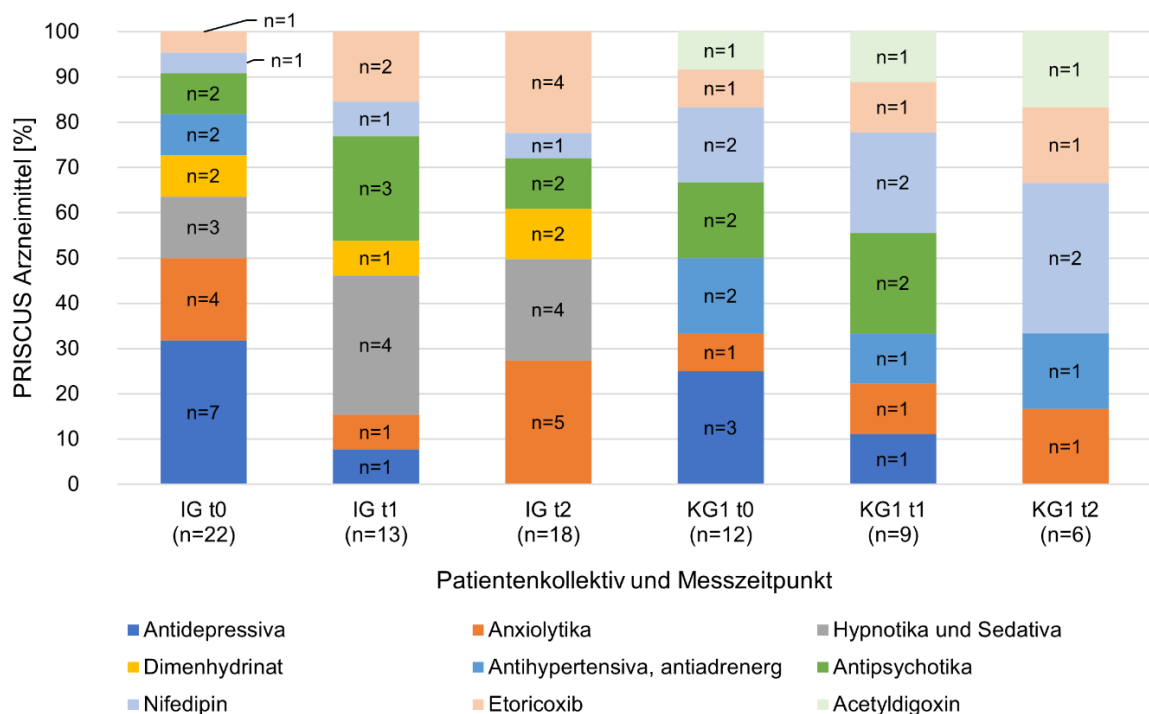


Abb. 19: Verordnungshäufigkeiten von Arzneimitteln nach der PRISCUS-Liste bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv ≥ 65 J. im Behandlungsverlauf (n: Anzahl PRISCUS-Arzneimittel ITT-Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; IG: Interventionsgruppe; KG1: Kontrollgruppe 1).

In der IG war das am häufigsten verordnete PIM der PRISCUS-Liste zu t_0 Doxepin mit 18 % (4/22), zu t_1 Zopiclon und Olanzapin mit je 23 % (3/13) und zu t_2 Etoricoxib und Lorazepam mit

je 22 % (4/18). In der KG1 wurden zu t_0 Doxazosin, Nifedipin und Trimipramin mit je 17 % (2/12) am häufigsten verordnet und zu t_1 und t_2 jeweils Nifedipin mit 22 % (2/9) und 33 % (2/6).

4.4.3 STOPP-Kriterien

Die absoluten und relativen Verordnungshäufigkeiten von PIM nach den STOPP-Kriterien sind nach Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkten in Tab. 23 dargestellt. Die durchschnittliche Anzahl verordneter PIM nach den STOPP-Kriterien war zu t_0 nicht signifikant unterschiedlich zwischen IG und KG1 (-0,215, 95-% KI: [-0,78; 0,35], $p = 0,448$). Zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 unterschied sich die durchschnittliche Anzahl von PIM nach den STOPP-Kriterien dagegen signifikant (t_1 : -1,07, 95-% KI: [-1,72; -0,43], $p = 0,002$, Effektstärke $d = -0,8$, [-1,17; -0,43]; t_2 : -1,03, 95-% KI: [-1,67; -0,38], $p = 0,003$, Effektstärke $d = -0,75$, [-1,13; -0,36]). Die Anzahl von PIM nach den STOPP-Kriterien wurde in der IG über den Studienverlauf signifikant reduziert ($p < 0,001$). Die anschließend durchgeführten Post-hoc-Tests (Bonferroni-Korrektur) zeigen, dass nur ein signifikanter Unterschied zwischen t_0 und t_1 ($p_{\text{angepasst}} = 0,000$, Effektstärke $d = 0,1$) sowie t_0 und t_2 ($p_{\text{angepasst}} = 0,000$, Effektstärke $d = 0,1$) besteht. Die Effektstärken entsprechen keinem bis einem sehr schwachen Effekt. Von t_1 zu t_2 konnte die Anzahl verordneter PIM nicht weiter signifikant reduziert werden ($p_{\text{angepasst}} = 1,000$). Der prozentuale Anteil an Patienten, denen mindestens ein PIM nach den STOPP-Kriterien verordnet wurde, konnte in der IG über den Behandlungsverlauf reduziert werden. In der KG1 blieb der prozentuale Anteil weitestgehend gleich. Die Verordnungshäufigkeit von PIM der STOPP-Kriterien bezogen auf die Gesamtheit verordneter Arzneimittel lag in der IG zu t_0 bei 23,3 % (329/1413), zu t_1 bei 12,4 % (138/1111) und zu t_2 bei 11,8 % (126/1072). In der KG1 lag sie zu t_0 bei 27,8 % (86/309), zu t_1 bei 27,5 % (72/262) und zu t_2 bei 25,8 % (66/256).

Tab. 23: Verordnung von Arzneimitteln der STOPP-Kriterien bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv ≥ 65 J. im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).

STOPP-Arzneimittel	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe 1		
	t_0 (n=194)	t_1 (n=149)	t_2 (n=138)	t_0 (n=45)	t_1 (n=36)	t_2 (n=34)
[M \pm SD]	1,7 \pm 1,65	0,93 \pm 1,2	0,91 \pm 1,27	1,91 \pm 1,72	2 \pm 1,84	1,94 \pm 1,76
95 %-KI	[1,46; 1,93]	[0,73; 1,12]	[0,7 ;1,13]	[1,4; 2,43]	[1,38; 2,62]	[1,33; 2,55]
Spannweite	0 – 8	0 – 6	0 – 7	0 – 7	0 – 7	0 – 6
Anteil Patienten mit ≥ 1 PIM [% (n)]	73,7 (143)	50,3 (75)	47,8 (66)	77,8 (35)	77,8 (28)	76,5 (26)

n: Anzahl Patienten ITT-Kollektiv ≥ 65 J.; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; PIM: potenziell inadäquates Medikament nach den STOPP-Kriterien

Die absoluten und relativen Verordnungshäufigkeiten der Arzneimittel der STOPP-Kriterien sind in Abb. 20 nach Wirkstoffklasse (ATC-Code 2. Ebene) für die sieben am häufigsten betroffenen Wirkstoffklassen dargestellt. Unter die Klasse „Sonstige“ fallen in der IG Wirkstoffe aus 26 ATC-Code Gruppen und in der KG1 Wirkstoffe aus 15 ATC-Code Gruppen.

Der stärkste prozentuale Rückgang (16 %) von t_0 zu t_1 in der IG betrifft die Klasse „Sonstige“. Auch inadäquate Verordnungen von Wirkstoffen der Klasse „Antithrombotische Mittel“ waren rückläufig. In der IG war der am häufigsten inadäquat verordnete Wirkstoff zu t_0 und t_2 Pantoprazol mit 6,7 % bzw. 11,1 % und zu t_1 Pipamperon mit 9,4 %. In der KG1 waren die relativen Verordnungshäufigkeiten der verschiedenen Wirkstoffklassen im Studienverlauf weitestgehend gleichbleibend.

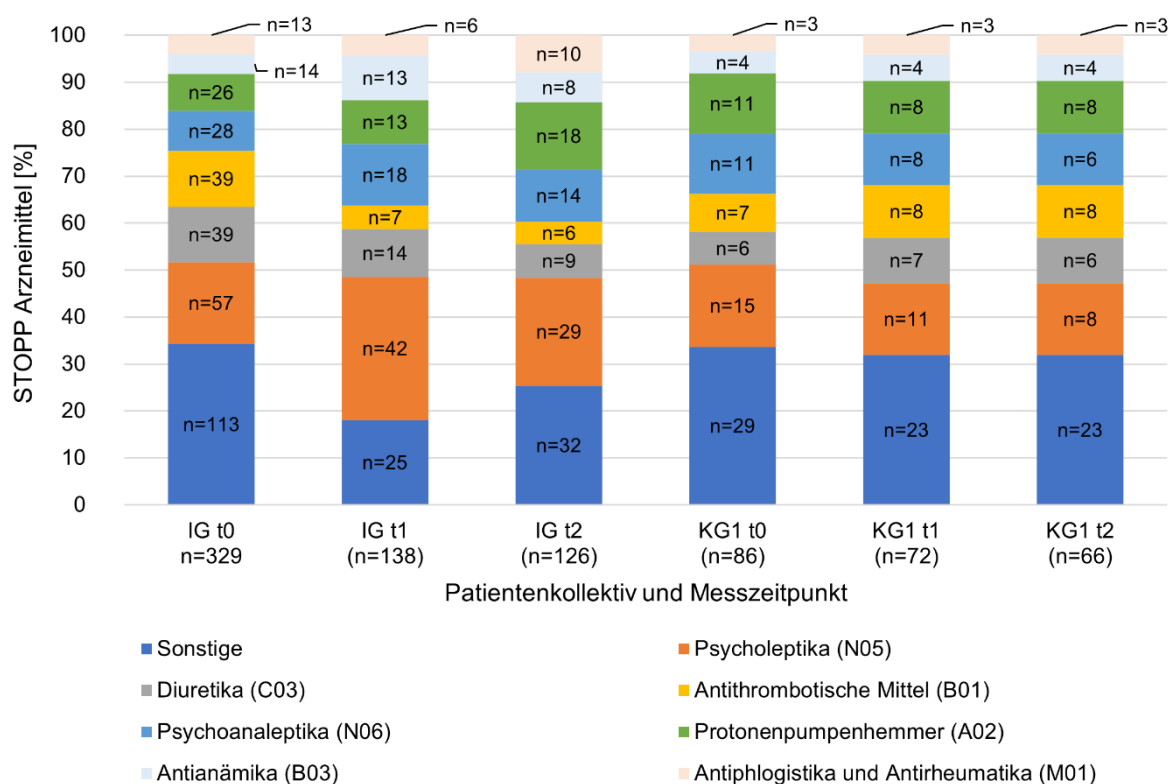


Abb. 20: Verordnungshäufigkeiten von Arzneimitteln nach den STOPP-Kriterien bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv ≥ 65 J. im Behandlungsverlauf (n: Anzahl STOPP-Arzneimittel ITT-Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; IG: Interventionsgruppe; KG1: Kontrollgruppe 1).

4.5 Arzneimittelbezogene Probleme (AbP)

In der IG wurden insgesamt 4630 arzneimittelbezogene Probleme (AbP) über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg erfasst. In der KG1 waren es insgesamt 713 AbP. Die Anzahl der AbP nahm in der IG über die Behandlungsdauer ab, während sie in der KG unverändert blieb (siehe Tab. 24).

Tab. 24: Arzneimittelbezogene Probleme (AbP) Kriterien bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).

AbP	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe 1		
	t_0 (n=198)	t_1 (n=153)	t_2 (n=140)	t_0 (n=47)	t_1 (n=37)	t_2 (n=35)
[M \pm SD]	4,97 \pm 3,56	2,39 \pm 2,82	2,2 \pm 3,5	5,81 \pm 3,56	6 \pm 3,5	6,23 \pm 3,49
95 %-KI	[4,47; 5,47]	[1,94; 2,84]	[1,61; 2,79]	[4,76; 6,85]	[4,83; 7,17]	[5,03; 7,43]
Median	4	2	1	5	6	6
Spannweite	0 – 19	0 – 14	0 – 25	0 – 14	0 – 14	0 – 13
Anteil Patienten mit \geq 1 AbP [% (n)]	98 (194)	67,3 (103)	51,4 (72)	95,7 (45)	97,3 (36)	97,1 (34)

n: Anzahl Patienten ITT-Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Die durchschnittliche Anzahl an AbP unterschied sich zwischen IG und KG1 zu t_0 nicht signifikant (-0,84, 95-% KI: [-2,0; 0,31], $p = 0,151$). Dagegen unterschied sich die Anzahl an AbP zu t_1 und t_2 zwischen IG und KG1 signifikant (t_1 : -3,61, 95-% KI: [-4,85; -2,36], $p < 0,001$, Effektstärke $d = -1,22$, [-1,6; -0,84]; t_2 : -4,03, 95-% KI: [-5,35; -2,7], $p < 0,001$, Effektstärke $d = -1,15$, [-1,54; -0,69]). Die Effektstärken nach Cohen entsprechen einem starken Effekt. Die Anzahl an AbP wurde in der IG über den Behandlungsverlauf signifikant reduziert ($p = <0,001$). Die anschließend durchgeführten Post-hoc-Tests (Bonferroni-Korrektur) zeigen, dass nur ein signifikanter Unterschied zwischen t_0 und t_1 ($p_{\text{angepasst}} = 0,000$, Effektstärke $d = 0,12$) sowie t_0 und t_2 ($p_{\text{angepasst}} = 0,000$, Effektstärke $d = 0,15$) besteht. Die Effektstärken entsprechen einem sehr geringen Effekt. Von t_1 zu t_2 konnte keine signifikante Reduktion der AbP erreicht werden ($p = 0,454$).

In der IG wurden zu t_0 16,3 % (160/984) der AbP als potenziell eingeschätzt, zu t_1 10,9 % (40/366) und zu t_2 6,2 % (19/308). In der KG1 wurden zu t_0 35,5 % (97/273) der AbP als potenziell eingeschätzt, zu t_1 36,5 % (81/222) und zu t_2 38,1 % (83/218).

Die weitere Analyse der AbP erfolgte gemäß den fünf Ebenen der Klassifizierung nach PCNE: Probleme, Ursachen, geplante Intervention, Akzeptanz der Intervention und Bearbeitungsstatus. Zusätzlich wurde die klinische Relevanz der erfassten AbP analysiert.

4.5.1 Probleme

Auf der Ebene „Probleme“ lag in der IG die Kategorie P2.1 „Mögliche UAW“ zu allen Messzeitpunkten am häufigsten (rund 30 %) vor. In der KG1 waren P1.2 „Unzureichende Wirkung der AM-Therapie“ und P3.2 „Unnötige Arzneimitteltherapie“ am häufigsten. Am seltensten wurde in beiden Gruppen die Kategorie P1.3 „Unbehandelte Symptome oder Indikation“ beobachtet

(siehe Abb. 21). Während das Verteilungsmuster der Problemkategorien zwischen IG und KG1 unterschiedlich war, blieb es im Behandlungsverlauf ähnlich.

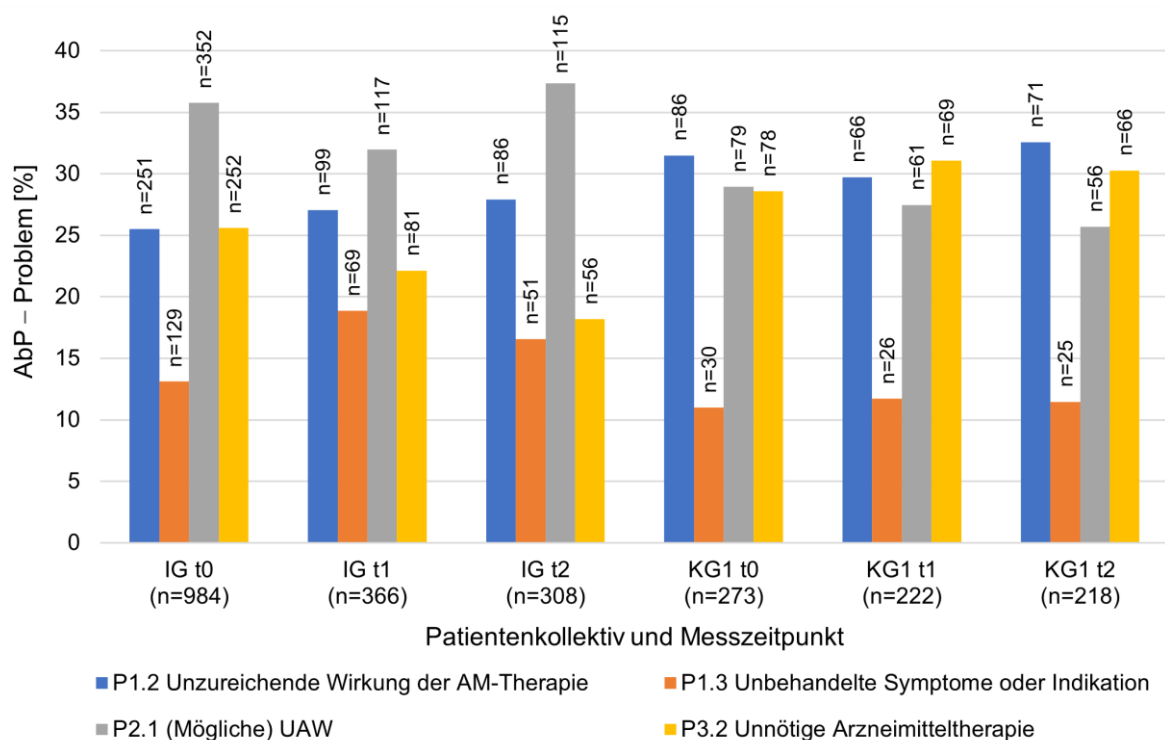


Abb. 21: Prozentuale Verteilung der arzneimittelbezogenen Probleme (AbP) auf der Ebene „Problem“ nach PCNE Version 9.1 (285) bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (n: Anzahl AbP ITT-Kollektiv; t₀ = Studieneinschluss, t₁ = 9 bzw. 11 Monate, t₂ = individuelles Behandlungsende; IG: Interventionsgruppe; KG1: Kontrollgruppe 1).

4.5.2 Ursachen für AbP

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der AbP-Ebene „Ursachen“ sind in Tab. 25 dargestellt. Die Analyse der Ebene „Ursachen“ zeigt, dass die Kategorie C1.3 „AM ohne Indikation“ in der IG zu t₀ und in der KG1 zu allen Messzeitpunkten am häufigsten vorlag. Das am häufigsten in der IG zu t₀ ohne bekannte Indikation verordnete Arzneimittel war Pantoprazol mit 6,7 % (14/209). Zu t₁ war die häufigste Ursache für ein AbP in der IG C1.6 „Indikation ohne AM“, das am häufigsten betroffene Arzneimittel war Colecalciferol bei Sturzneigung mit 26,1 % (18/69). Zu t₂ war die häufigste Ursache für ein AbP C3.5 „Hinweise zum Einnahmezeitpunkt falsch, unklar oder fehlend“, das am häufigsten betroffene Arzneimittel war auch hier Pantoprazol mit 23,2 % (13/56).

Tab. 25: Prozentuale Verteilung der arzneimittelbezogenen Probleme (AbP) auf der Ebene „Ursache“ für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t₀, t₁, t₂).

Ursachenkategorie	Arzneimittelbezogene Probleme [% (n)]					
	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe 1		
	t ₀ (n=984)	t ₁ (n=366)	t ₂ (n=308)	t ₀ (n=273)	t ₁ (n=222)	t ₂ (n=218)
C1.1 Ungeeignetes AM für Indikation (Evidenz)	1,3 (13)	1,1 (4)	0,7 (2)	1,5 (4)	1,4 (3)	1,8 (4)
C1.2 Ungeeignetes AM (Kontraindikation)	7,7 (76)	6,3 (23)	8,1 (25)	8,8 (24)	8,6 (19)	7,8 (17)
C1.3 AM ohne Indikation	21,2 (209)	14,8 (54)	11,0 (34)	23,8 (65)	24,3 (54)	24,3 (53)
C1.4 Interaktion	9,8 (96)	9,3 (34)	12,3 (38)	5,1 (14)	5,0 (11)	5,1 (11)
C1.5 Doppelverordnung	1,6 (16)	1,6 (6)	2,3 (7)	1,5 (4)	1,8 (4)	1,4 (3)
C1.6 Indikation ohne AM	13,1 (129)	18,9 (69)	16,6 (51)	11,0 (30)	11,7 (26)	11,5 (25)
C1.7 Mehrfachverordnung	0,7 (7)	1,1 (4)	0	0,4 (1)	0,5 (1)	0,5 (1)
C2.1 Ungeeignete AM-Form	0,8 (8)	0,3 (1)	0,7 (2)	0	0	0,5 (1)
C3.1 Dosis zu niedrig	4,3 (42)	4,4 (16)	3,3 (10)	6,2 (17)	6,3 (14)	5,1 (11)
C3.2 Dosis zu hoch	7,7 (76)	8,5 (31)	9,4 (29)	4,4 (12)	5,0 (11)	4,1 (9)
C3.3 Dosisintervall zu lang	1,2 (12)	1,1 (4)	2,3 (7)	2,2 (6)	2,3 (5)	2,3 (5)
C3.4 Dosisintervall zu kurz	3,3 (32)	4,9 (18)	3,9 (12)	5,1 (14)	5,4 (12)	4,6 (10)
C3.5 Hinweise zum Einnahmezeitpunkt falsch/ unklar/ fehlend	20,3 (200)	17,2 (63)	18,2 (56)	15,8 (43)	13,1 (29)	14,7 (32)
C4.1 Therapiedauer zu lang	3,2 (31)	5,5 (20)	6,5 (20)	2,6 (7)	3,6 (8)	3,7 (8)
C7.1 Non-Adhärenz	0,7 (7)	1,6 (6)	2,3 (7)	10,0 (27)	9,0 (20)	10,1 (22)
C7.9 Patient nicht fähig AM(-form) wie verordnet anzuwenden	1,2 (12)	1,4 (5)	1,2 (4)	0,4 (1)	0,5 (1)	0,5 (1)
C8.3 Info zu AM-Therapie unvollständig/ fehlend	1,7 (17)	0,8 (3)	0,7 (2)	1,5 (4)	1,8 (4)	2,3 (5)
C9.1 Kein/ unzureichendes Monitoring	0,3 (3)	1,4 (5)	0,7 (2)	0	0	0

n: Anzahl AbP ITT-Kollektiv; t₀ = Studieneinschluss, t₁ = 9 bzw. 11 Monate, t₂ = individuelles Behandlungsende; AM: Arzneimittel

In beiden Gruppen waren die prozentual häufigsten Ursachen für AbP die Kategorien C1.3 „AM ohne Indikation“, C1.6 „Indikation ohne AM“ und C3.5 „Hinweise zum Einnahmezeitpunkt falsch, unklar oder fehlend“. Während in der KG1 die prozentualen Häufigkeiten meistens über den Behandlungsverlauf gleich blieben, waren in der IG eine Abnahme bei den Kategorien C1.3 „AM ohne Indikation“ und C3.5 „Hinweise zum Einnahmezeitpunkt falsch, unklar oder fehlend“ zu beobachten.

4.5.3 Wirkstoffe

Die AbP wurden durch insgesamt 192 Wirkstoffe aus 38 Wirkstoffklassen verursacht. Die Analyse nach Wirkstoffklassen ist in Tab. 26 dargestellt. Während 80 % der AbP durch Wirkstoffe von 12 Wirkstoffklassen verursacht wurden, wurden die restlichen 20 % durch Wirkstoffe aus weiteren 25 Wirkstoffklassen verursacht und sind damit sehr heterogen verteilt.

Während in der IG zu t_0 die Wirkstoffklasse „Antithrombotische Mittel“ die am häufigsten AbP verursachende Wirkstoffklasse war, war es zu t_1 und t_2 die Wirkstoffklasse „Psycholeptika“. In der KG1 war die am häufigsten AbP verursachende Wirkstoffklasse zu t_0 und t_2 „Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen“, zu t_1 war es „Psycholeptika“.

Im Behandlungsverlauf nimmt von t_0 zu t_1 die relative Häufigkeit bei den meisten Wirkstoffklassen ab. Die stärkste Reduktion lässt sich von t_0 zu t_1 bei den „Analgetika“ erkennen (-2,9 %), von t_1 zu t_2 bei den „Antithrombotischen Mitteln“ (-3,8 %). Dagegen nimmt von t_0 zu t_1 die relative Häufigkeit bei den Wirkstoffklassen „Psycholeptika“ (+3,1 %), „Psychoanaleptika“ (+2,3 %), „Antianämika“ (+3,5 %) und „Vitamine“ (+2,4 %) zu. Von t_1 zu t_2 nimmt die relative Häufigkeit bei den Wirkstoffklassen „Analgetika“ (+1,4 %), „Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen“ (+1,8 %), „Psycholeptika“ (+1 %), „RAS-Hemmer“ (+0,4 %), „Diuretika“ (+0,2 %) und „Sonstige“ (+3,9 %) zu. Die absolute Häufigkeit nimmt in der IG von t_0 zu t_1 und t_2 bei allen Wirkstoffklassen ab.

Tab. 26: Prozentuale Verteilung der arzneimittelbezogenen Probleme (AbP) verursachenden Wirkstoffklassen für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).

Wirkstoffklasse (ATC-Code)	AbP verursachende Wirkstoffe nach Wirkstoffklasse [% (n)]					
	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe 1		
	t_0 (n=1118)	t_1 (n=417)	t_2 (n=360)	t_0 (n=295)	t_1 (n=240)	t_2 (n=234)
Antithrombotische Mittel (B01)	10,6 (118)	8,8 (37)	5 (18)	6,4 (19)	6,7 (16)	6,8 (16)
Analgetika (N02)	8,4 (94)	5,5 (23)	6,9 (25)	3,1 (9)	2,1 (5)	1,3 (3)
Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen (A02)	8,3 (93)	8,2 (34)	10 (36)	9,5 (28)	8,3 (20)	9,4 (22)
Psycholeptika (N05)	7,9 (88)	11,0 (46)	12,0 (43)	7,8 (23)	10,0 (24)	6,4 (15)
Psychoanaleptika (N06)	7,1 (79)	9,4 (39)	7,8 (28)	8,5 (25)	7,9 (19)	5,6 (13)
RAS-Hemmer (C09)	6,1 (68)	6,0 (25)	6,4 (23)	7,5 (22)	9,2 (22)	7,7 (18)
Diuretika (C03)	5,5 (62)	4,8 (20)	5,0 (18)	8,5 (25)	7,9 (19)	8,6 (20)
Antianämika (B03)	4,7 (53)	8,2 (34)	7,5 (27)	2,7 (8)	3,3 (8)	3,9 (9)
Betablocker (C07)	4,7 (52)	3,6 (15)	3,1 (11)	8,1 (24)	6,7 (16)	7,7 (18)
Schilddrüsentherapie (H03)	4,5 (50)	2,6 (11)	2,2 (8)	4,1 (12)	4,2 (10)	4,3 (10)
Vitamine (A11)	3,9 (42)	6,2 (26)	5,8 (21)	4,1 (12)	4,2 (10)	3,9 (9)
Lipidsenker (C10)	3,3 (37)	3,6 (15)	2,8 (10)	4,1 (12)	4,2 (10)	4,7 (11)
Calciumkanalblocker (C08)	3,0 (34)	4,1 (17)	3,6 (13)	3,4 (10)	5,0 (12)	5,1 (12)
Sonstige	22,2 (248)	18,0 (75)	21,9 (79)	22,4 (66)	20,4 (49)	24,8 (58)

n: Anzahl AbP verursachende Wirkstoffe ITT-Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; AbP: arzneimittelbezogenes Problem; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; RAS: Renin-Angiotensin-System

Die am häufigsten AbP auslösenden Wirkstoffe sind in Tab. 27 dargestellt. In der IG und KG1 war der am häufigsten AbP verursachende Wirkstoff zu allen Messzeitpunkten Pantoprazol. Der am zweithäufigsten AbP auslösende Wirkstoff war in der IG zu t_0 ASS und zu t_1 und t_2 Colecalciferol. In der KG war der am zweithäufigsten AbP auslösende Wirkstoff zu allen Messzeitpunkten Torasemid.

Tab. 27: Prozentuale Verteilung der zehn am häufigsten arzneimittelbezogene Probleme (AbP) auslösenden Wirkstoffe bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).

Wirkstoff (ATC-Code)	AbP verursachende Wirkstoffe [% (n)]					
	Interventionsgruppe [n (%)]			Kontrollgruppe 1 [n (%)]		
	t_0 (n=1118)	t_1 (n=417)	t_2 (n=360)	t_0 (n=295)	t_1 (n=240)	t_2 (n=234)
Pantoprazol (A02BC02)	7,4 (83)	6,5 (27)	7,8 (28)	7,8 (23)	7,1 (17)	8,1 (19)
ASS (B01AC06)	4,5 (50)	4,6 (19)	3,3 (12)	2,7 (8)	2,5 (6)	2,6 (6)
Metamizol (N02BB02)	4,2 (47)	3,6 (15)	2,2 (8)	2,4 (7)	1,3 (3)	1,3 (3)
Levothyroxin (H03AA01)	3,9 (43)	1,9 (8)	1,1 (4)	2,7 (8)	2,9 (7)	3,0 (7)
Colecalciferol (A11CC05)	3,8 (42)	6,2 (26)	5,8 (21)	4,1 (12)	4,2 (10)	3,8 (9)
Torasemid (C03CA04)	3,5 (39)	1,9 (8)	2,5 (9)	6,8 (20)	5,8 (14)	6,4 (15)
Pipamperon (N05AD05)	2,1 (23)	3,1 (13)	3,9 (14)	1,4 (4)	0,8 (2)	0,4 (1)
Ramipril (C09AA05)	2,0 (22)	1,9 (8)	2,5 (9)	2,0 (6)	2,9 (7)	2,6 (6)
Cyanocobalamin (B03BA)	1,8 (20)	3,1 (13)	3,6 (13)	2,0 (6)	2,5 (6)	2,6 (6)
Edoxaban (B01AF03)	1,5 (17)	0,7 (3)	0,3 (1)	0,7 (2)	0,8 (2)	0,9 (2)

n: Anzahl AbP verursachende Wirkstoffe ITT-Kollektiv; AbP: arzneimittelbezogenes Problem; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; ASS: Acetylsalicylsäure; RAS: Renin-Angiotensin-System; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende

4.5.4 Pharmazeutische Empfehlung

Eine pharmazeutische Empfehlung zu detektierten AbP wurde nur in der Interventionsgruppe gegeben. Die Verteilung nach der Art der pharmazeutischen Empfehlung ist in Abb. 22 für die verschiedenen Messzeitpunkte dargestellt. Interventionen wurden dem behandelnden Hausarzt vorgeschlagen, eine aktive Intervention durch klinische Pharmazeuten war in dem Studiensetting nicht vorgesehen. Im Folgenden werden die Interventionen daher als Empfehlungen bezeichnet.

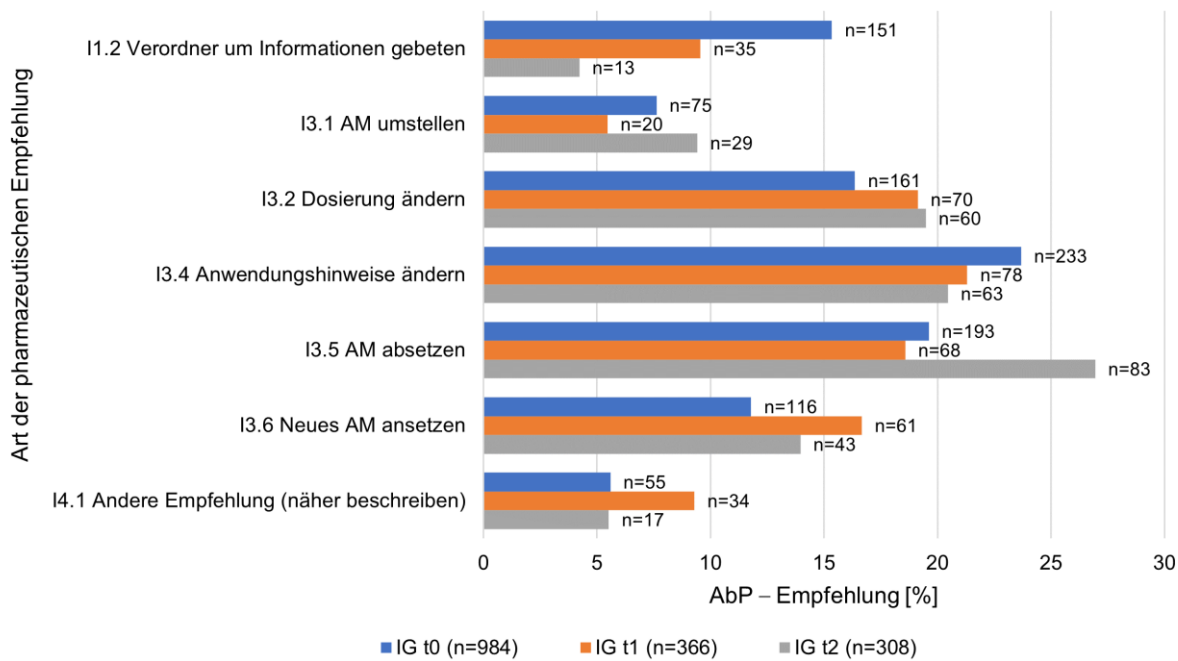


Abb. 22: Prozentuale Häufigkeit der Empfehlungen in der Interventionsgruppe (IG) zu arzneimittelbezogenen Problemen (AbP) nach PCNE Version 9.1 (285) bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (n: Anzahl AbP ITT Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; AM: Arzneimittel).

Die prozentuale Häufigkeit der Empfehlungen, die Dosierung (I3.2) oder Anwendungshinweise (I3.4) zu ändern sowie ein Arzneimittel abzusetzen (I3.5), lag über den Behandlungsverlauf zwischen 15 % und 25 %. Die Empfehlung weitere Informationen bereitzustellen (I1.2) war über den Behandlungsverlauf rückläufig. Die Empfehlungen ein Arzneimittel umzustellen (I3.1), ein neues Arzneimittel anzusetzen (I3.6) sowie sonstige näher beschriebene Empfehlungen (I4.1) wurden zu allen Zeitpunkten am wenigsten häufig gegeben.

Unter I4.1 fielen beispielweise Empfehlungen zum Monitoring von Parametern wie Blutdruck, INR und Kaliumspiegel oder Empfehlungen zur Beratung durch Fachärzte z.B. bei erhöhtem Blutungsrisiko unter Verordnung von Anagrelid und ASS bei Thrombozythämie.

4.5.5 Akzeptanz und Ergebnis der pharmazeutischen Empfehlung

Die Umsetzung der pharmazeutischen Empfehlung für die in der IG gegebenen Empfehlungen ist in Abb. 23 dargestellt. Für nahezu 70 % der Empfehlungen war zu allen drei Messzeitpunkten die Akzeptanz unbekannt. In immerhin rund 20 % der Fälle wurde zum Zeitpunkt t_0 die Empfehlung umgesetzt.

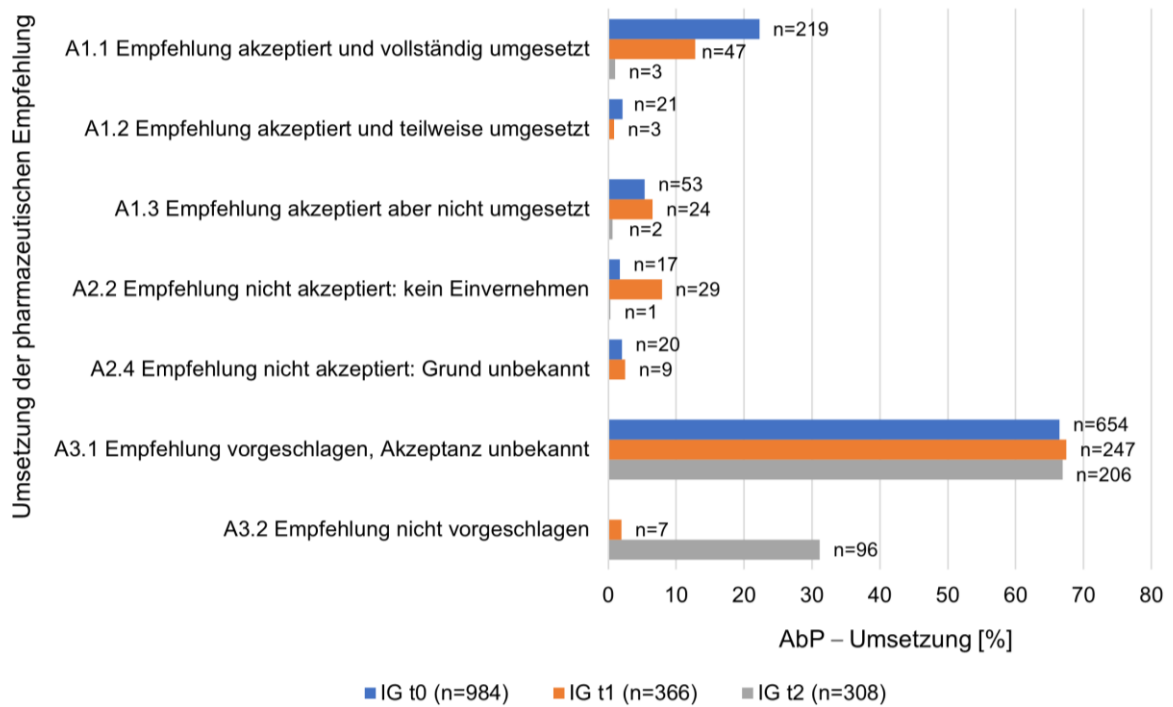


Abb. 23: Prozentuale Häufigkeit der Umsetzung von arzneimittelbezogenen Problemen (AbP) in der Interventionsgruppe (IG) im ITT-Kollektiv nach PCNE Version 9.1 (285) im Behandlungsverlauf (n: Anzahl AbP ITT Kollektiv; t₀ = Studieneinschluss, t₁ = 9 bzw. 11 Monate, t₂ = individuelles Behandlungsende).

Aus der Umsetzung der pharmazeutischen Empfehlung resultiert der Bearbeitungsstatus des AbP, der in Abb. 24 dargestellt ist.

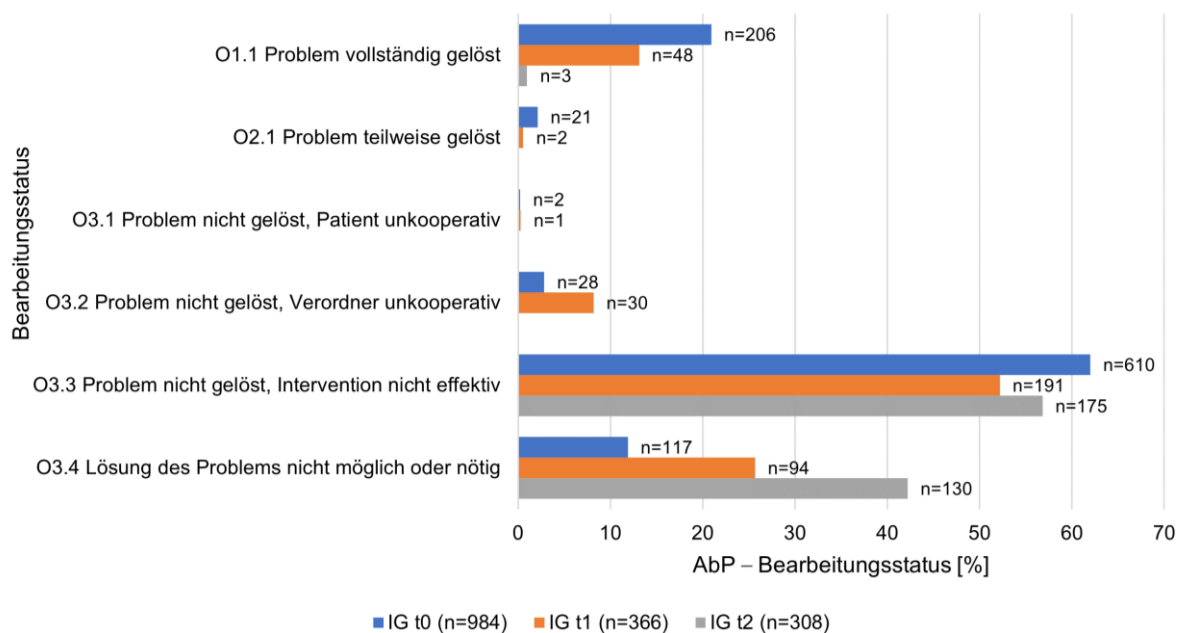


Abb. 24: Prozentuale Häufigkeit des Bearbeitungsstatus von arzneimittelbezogenen Problemen (AbP) in der Interventionsgruppe (IG) im ITT-Kollektiv nach PCNE Version 9.1 (285) im Behandlungsverlauf (n: Anzahl AbP ITT Kollektiv; t₀ = Studieneinschluss, t₁ = 9 bzw. 11 Monate, t₂ = individuelles Behandlungsende).

Der am häufigsten vorliegende Bearbeitungsstatus eines AbP war zu allen Messzeitpunkten O3.3 „Problem nicht gelöst, Intervention nicht effektiv“ mit 62 % (610/984) zu t_0 , 52 % (191/366) zu t_1 und 57 % (175/308) zu t_2 .

4.5.6 Klinische Relevanz

Die als klinisch relevant erfassten AbP sind nach Patientenkollektiv und Messzeitpunkten in Abb. 25 dargestellt. Die klinische Relevanz der AbP wurde in der IG und KG1 zu allen Messzeitpunkten am häufigsten als moderat und zu 30 % bis 40 % als hoch relevant eingestuft.

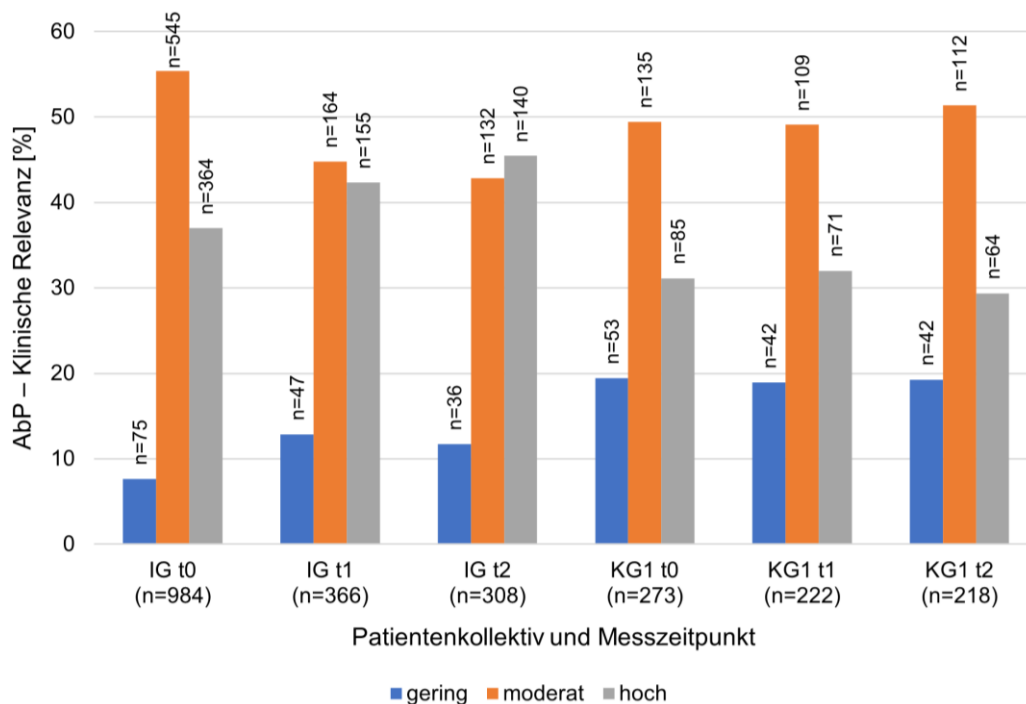


Abb. 25: Prozentuale Häufigkeit der klinischen Relevanz von arzneimittelbezogenen Problemen (AbP) bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe im ITT-Kollektiv nach PCNE Version 9.1 (285) im Behandlungsverlauf (n: Anzahl AbP ITT Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; IG: Interventionsgruppe; KG1: Kontrollgruppe 1).

4.6 Deprescribing von Risikoarzneimitteln

Die absoluten und relativen Verordnungshäufigkeiten von Risikoarzneimitteln in der IG und KG1 sind nach Messzeitpunkten in der Tab. 28 aufgeführt. Es wurden nur die Risikoarzneimittel analysiert, bei denen das Absetzen empfohlen wurde, da nicht jedes Risikoarzneimittel inadäquat verordnet war. Für die verordneten Risikoarzneimittel wurde in der IG zu t_0 bei 46 %, zu t_1 bei 30 % und zu t_2 bei 27 % eine Empfehlung zum Absetzen gegeben. In der KG1 wäre ein Absetzen der verordneten Risikoarzneimittel zu t_0 bei 58 %, zu t_1 bei 57 % und zu t_2 bei 54 % der Risikoarzneimittel indiziert gewesen. Der Anteil von Patienten mit einer Verordnung von

≥ 1 abzusetzenden Risikoarzneimittel reduzierte sich in der IG von 48,5 % (96/198) zu t_0 auf 34,6 % (53/153) zu t_1 und 35 % (49/140) zu t_2 . In der KG1 blieb der Anteil an Patienten mit einer Verordnung von ≥ 1 abzusetzenden Risikoarzneimittel im Behandlungsverlauf weitestgehend gleich (t_0 : 55,3 % (26/47); t_1 : 59,5 % (22/37); t_2 : 60 % (21/35)).

Die Anzahl abzusetzender Risikoarzneimittel wurde in der IG über den Studienverlauf signifikant im Mittelwert reduziert ($p = 0,022$). Die anschließend durchgeführten Post-hoc-Tests (Bonferroni-Korrektur) zeigen, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten besteht ($t_0 - t_1$: $p_{\text{angepasst}} = 0,34$; $t_0 - t_2$: $p_{\text{angepasst}} = 0,696$; $t_1 - t_2$: $p_{\text{angepasst}} = 1,000$) besteht.

Tab. 28: Verordnung von Risikoarzneimitteln bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).

Risikoarzneimittel	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe 1		
	t_0 (n=1435)	t_1 (n=1135)	t_2 (n=1084)	t_0 (n=322)	t_1 (n=260)	t_2 (n=264)
Anteil [% (n)]	22,1 (317)	23,0 (261)	24,7 (268)	23,9 (77)	25,4 (65)	23,1 (61)
[M ± SD]	1,6 ± 1,37	1,71 ± 1,39	1,92 ± 1,46	1,64 ± 1,29	1,76 ± 1,4	1,74 ± 1,31
95 %-KI	[1,41; 1,79]	[1,48; 1,93]	[1,68; 2,17]	[1,26; 2,02]	[1,29; 2,22]	[1,29; 2,19]
Spannweite	0 – 6	0 – 7	0 – 6	0 – 6	0 – 6	0 – 5
Empfehlung zum Absetzen [% (n)]	10,2 (147)	6,9 (78)	6,7 (73)	14,0 (45)	14,2 (37)	12,5 (33)
[M ± SD]	0,74 ± 1,02	0,51 ± 0,87	0,52 ± 0,84	0,96 ± 1,22	1 ± 1,25	0,94 ± 1,08
abzusetzen						
95 %-KI	[0,6; 0,88]	[0,37; 0,65]	[0,38; 0,66]	[0,6; 1,31]	[0,58; 1,42]	[0,57; 1,31]
abzusetzen						
Spannweite	0 – 5	0 – 5	0 – 3	0 – 5	0 – 5	0 – 4
abzusetzen						

n: Arzneimittel; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Die Risikoarzneimittel, für die in der IG eine Empfehlung zum Absetzen erfolgte, bzw. für die in der KG1 ein Absetzen indiziert gewesen wäre, wurden hinsichtlich der Wirkstoffklasse analysiert. Die Verordnungshäufigkeiten der Risikoarzneimittel sind nach Patientenkollektiv und Messzeitpunkt in Abb. 26 dargestellt.

In der IG wurde zu allen Messzeitpunkten am häufigsten das Absetzen von Antipsychotika zur Behandlung von Psychischen- und Verhaltenssymptomen bei Demenz (BPSD) empfohlen, gefolgt von Anticholinergika (t_0) und PPI (t_1 und t_2). In der KG1 wäre am häufigsten das Absetzen von Antipsychotika bei BPSD, Anticholinergika und PPI indiziert gewesen. Sulfonylharnstoffe wurden im Studienverlauf weder in der IG noch in der KG1 verordnet.

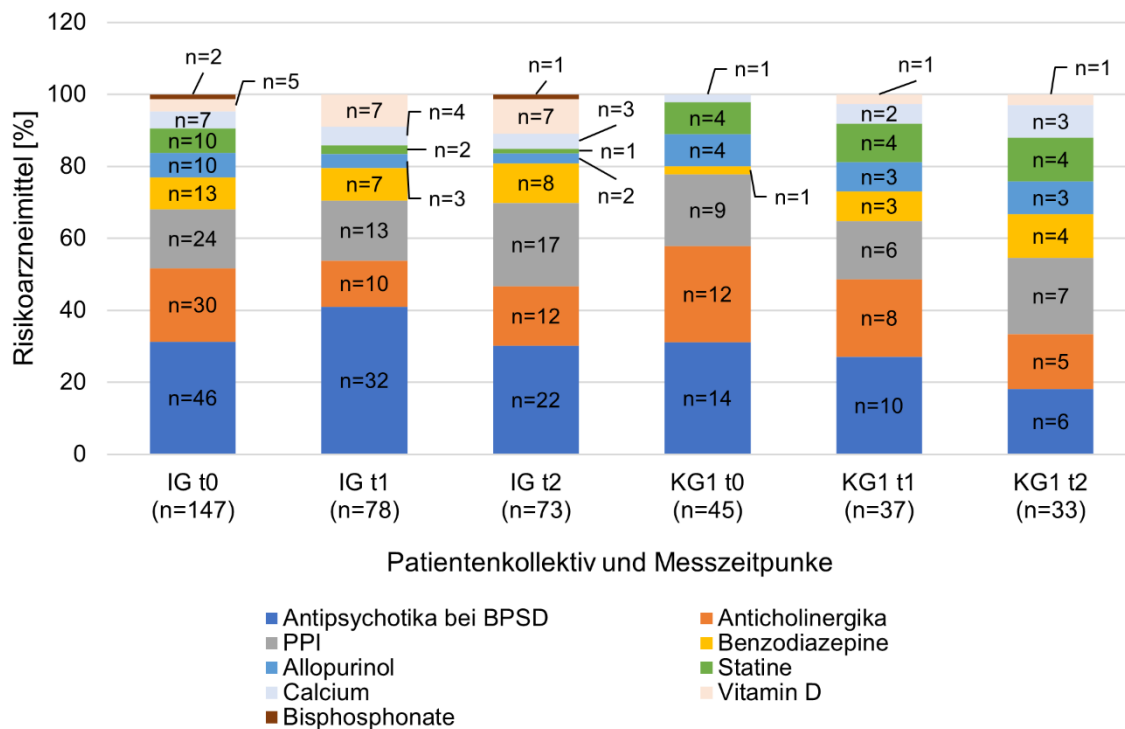


Abb. 26: Abzusetzende Risikozneimittel nach Wirkstoffgruppe bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (n: Anzahl abzusetzende Risikozneimittel ITT Kollektiv; t₀ = Studieneinschluss, t₁ = 9 bzw. 11 Monate, t₂ = individuelles Behandlungsende; IG: Interventionsgruppe; KG1: Kontrollgruppe 1; BPSD: psychische- und Verhaltenssymptome bei Demenz; PPI: Protonenpumpeninhibitor).

In der IG konnte die stärkste Reduktion unangemessener Verordnungen von t₀ zu t₁ bei Anticholinergika (-7,6 %) erreicht werden und von t₁ zu t₂ bei Antipsychotika zur Behandlung von BPSD (-10,9 %). Von t₀ zu t₁ nahm die relative Häufigkeit unangemessener Verordnungen von Antipsychotika bei BPSD dagegen zu (+9,7 %) und von t₁ zu t₂ die unangemessene Verordnung von Anticholinergika (+3,6 %). Die unangemessene Verordnung von Allopurinol und Statinen war über den gesamten Behandlungsverlauf rückläufig. Das Verteilungsmuster der weiteren Wirkstoffgruppen blieb über den Behandlungsverlauf weitgehend gleich.

Verordnung von Anticholinergika

Bei Verordnung von Anticholinergika wurde die anticholinerge Last (ACB) der verordneten Medikation analysiert. Die anticholinerge Last der Medikation ist für beide Patientenkollektive und die drei Messzeitpunkte in Tab. 29 dargestellt.

Tab. 29: Anticholinerge Last der verordneten Medikation bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 des ITT-Kollektivs im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).

Anticholinerge Last	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe 1		
	t_0 (n=198)	t_1 (n=153)	t_2 (n=140)	t_0 (n=47)	t_1 (n=37)	t_2 (n=35)
[M \pm SD] pro Patient in P	1,7 \pm 1,56	1,58 \pm 1,46	1,9 \pm 1,75	1,96 \pm 2,1	1,86 \pm 1,9	1,91 \pm 1,85
95 %-KI	[1,48; 1,92]	[1,34; 1,81]	[1,61; 2,19]	[1,34; 2,58]	[1,23; 2,5]	[1,28; 2,55]
Median	1	1	2	1	1	1
Spannweite	0 – 10	0 – 10	0 – 10	0 – 10	0 – 10	0 – 10
1. Quartil (25 %)	1	1	1	1	1	1
3. Quartil (75 %)	2	2	3	2,5	2	2,5
Anteil Patienten mit ACB \geq 1 P [% (n)]	78,8 (156)	77,1 (118)	77,1 (108)	80,9 (38)	86,5 (32)	91,4 (32)
Anteil Patienten mit ACB \geq 2 P [% (n)]	47,0 (93)	45,8 (70)	50,7 (71)	42,6 (20)	43,2 (16)	42,9 (15)
Anteil Patienten mit ACB \geq 3 P [% (n)]	23,2 (46)	19,0 (29)	29,3 (41)	25,5 (12)	24,3 (9)	25,7 (9)

n: Anzahl Patienten ITT-Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; ACB: anticholinerge Belastung; M: Mittelwert; P: Punkte; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Die Verteilung der anticholinergen Last im Patientenkollektiv ist nach Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt in Abb. 27 dargestellt. Es handelt sich um Daten einer schiefen Verteilung. Die Varianz der Verteilung ist zu t_0 in der KG1 und zu t_2 in der IG und KG1 am größten. In der IG liegen insgesamt mehr Extremwerte als in der KG1 vor. Zu allen drei Zeitpunkten gibt es in beiden Gruppen einen extremen Messwert mit einer ACB von zehn Punkten. In der IG ist eine Zunahme der anticholinergen Gesamtlast im Studienverlauf zu erkennen.

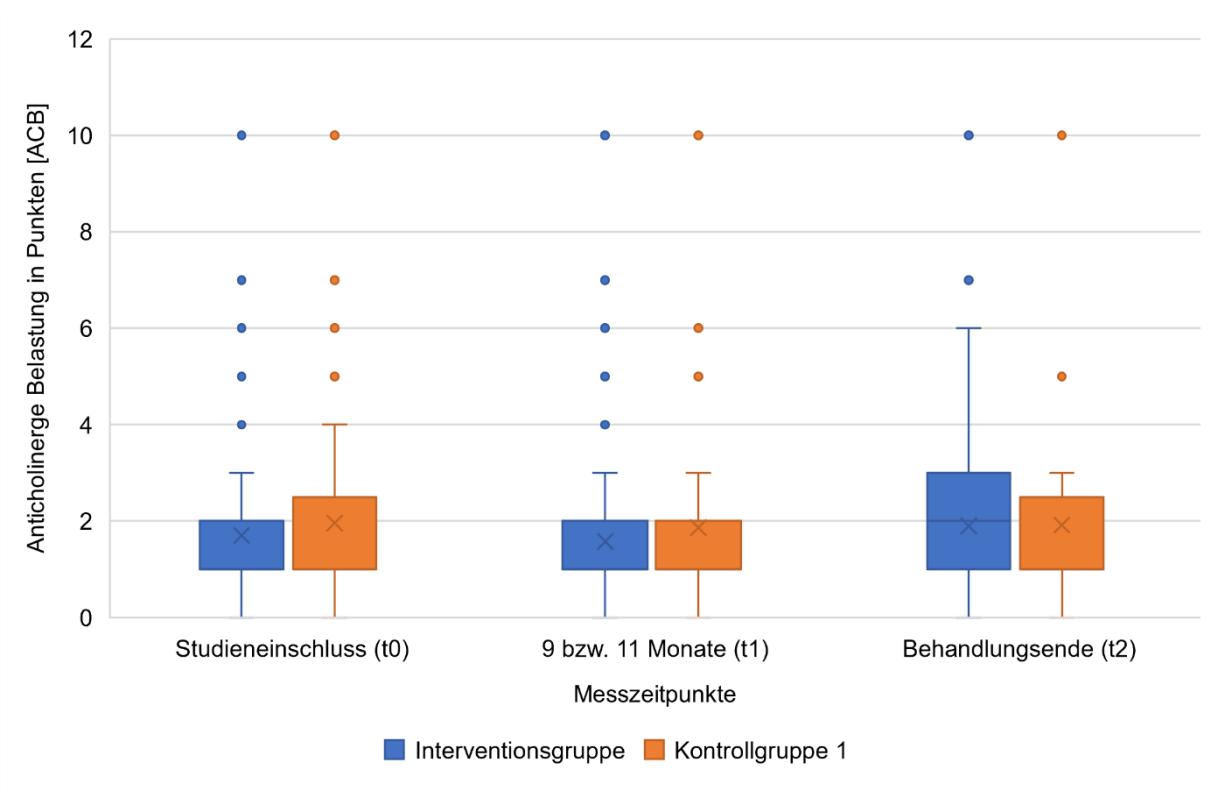


Abb. 27: Anticholinerge Last der verordneten Medikation in Punkten bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf. (t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende).

Die Anzahl an Patienten mit einer ACB ≥ 3 Punkten unterschied sich zu keinem Zeitpunkt signifikant zwischen IG und KG1 (t_0 : $p = 0,739$, t_1 : $p = 0,464$, t_2 : $p = 0,676$). In der IG konnte die Anzahl der Patienten mit einer ACB ≥ 3 Punkten von t_0 zu t_1 nicht signifikant reduziert werden ($p = 0,332$). Zu t_2 nahm die Anzahl an Patienten mit einer ACB ≥ 3 Punkten im Vergleich zu t_0 und t_1 zu.

Die Anticholinergika mit einer ACB von 2 oder 3 Punkten, die zu einer anticholinergen Gesamtbelastung ≥ 3 Punkten beitrugen, wurden weitergehend nach Wirkstoffklassen analysiert (siehe Abb. 28).

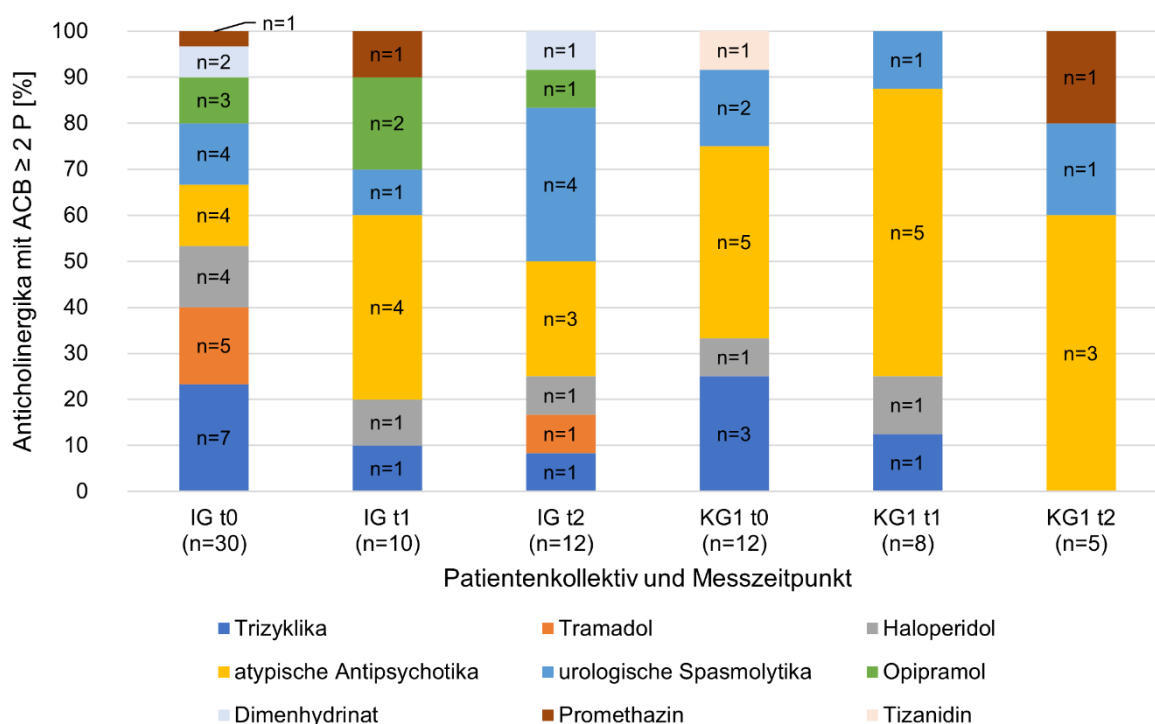


Abb. 28: Prozentuale Verordnungshäufigkeit von Anticholinergika mit $ACB \geq 2$ Punkten bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (n: Anzahl Anticholinergika ≥ 2 P ITT-Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; IG: Interventionsgruppe; KG1: Kontrollgruppe 1; ACB: anticholinerge Belastung; P: Punkte; Trizyklika: Amitriptylin, Doxepin, Trimipramin; atypische Antipsychotika: Olanzapin, Quetiapin; urologische Spasmolytika: Desfesoterodin, Solifenacin, Trospiumchlorid).

Das Verteilungsmuster der ACB-Arzneimittel nach Verordnungshäufigkeit unterscheidet sich zwischen den beiden Patientengruppen und innerhalb der Gruppe in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt. In der IG waren die trizyklischen Antidepressiva („Trizyklika“) mit 23 % (t_0), atypische Antipsychotika mit 40 % (t_1) und urologische Spasmolytika mit 33 % (t_2) die am häufigsten verordneten Anticholinergika mit einer $ACB \geq 2$ Punkten. In der KG1 wurden zu allen drei Zeitpunkten am häufigsten atypische Antipsychotika mit einer $ACB \geq 2$ Punkten verordnet. In der IG konnte im Behandlungsverlauf die absolute Verordnungshäufigkeit von Trizyklika, Dimenhydrinat, Opipramol, Haloperidol und Tramadol reduziert werden.

4.7 START-Kriterien

Die Analyse der START-Kriterien wurde wie die Analyse der potenziell inadäquaten Arzneimittel (PIM) auf das Studienkollektiv der Patienten ≥ 65 Jahre eingegrenzt. In der IG waren zum Studieneinschluss 194 Patienten ≥ 65 Jahre alt und in der KG1 45 Patienten. Gemäß der Analyse wären in der IG gemäß START-Kriterien zu t_0 164 Arzneimittel, zu t_1 87 Arzneimittel und zu t_2 67 Arzneimittel indiziert gewesen. In der KG1 wären nach den START-Kriterien zu t_0 24 Arzneimittel, zu t_1 22 Arzneimittel und zu t_2 21 Arzneimittel indiziert gewesen.

Die Ergebnisse sind detailliert für die beiden Patientengruppen und Messzeitpunkte in Tab. 30 dargestellt. Die durchschnittliche Anzahl indizierter Arzneimittel nach den START-Kriterien war zum Zeitpunkt t_0 für die IG und KG1 signifikant unterschiedlich (0,31, 95-% KI: [0,048; 0,58], $p = 0,021$, Effektstärke $d = 0,33$, [0,007; 0,66]). Die Anzahl indizierter Arzneimittel nach den START-Kriterien wurde in der IG über den Studienverlauf signifikant reduziert ($p < 0,001$). Die anschließend durchgeführten Post-hoc-Tests (Bonferroni-Korrektur) zeigen, dass nur ein signifikanter Unterschied zwischen t_0 und t_1 ($p_{\text{angepasst}} = 0,018$, Effektstärke $d = 0,06$) sowie t_0 und t_2 ($p_{\text{angepasst}} = 0,001$, Effektstärke $d = 0,07$) besteht. Die Effektstärken entsprechen keinem bis sehr schwachen Effekt. Von t_1 zu t_2 konnte die Anzahl indizierter Arzneimittel nicht weiter signifikant reduziert werden ($p_{\text{angepasst}} = 1,000$).

Der Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein Arzneimittel nach den START-Kriterien indiziert gewesen wäre, konnte in der IG von 54 % bei t_0 auf 40 % zu t_1 und weiter auf 38 % zu t_2 verringert werden. In der KG1 blieb der Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein Arzneimittel nach den START-Kriterien indiziert gewesen wäre über den Behandlungsverlauf annähernd gleich (siehe Tab. 30)

Tab. 30: Zahl indizierter Arzneimittel nach den START-Kriterien bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv ≥ 65 J. im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).

START-Arzneimittel	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe 1		
	t_0 (n=194)	t_1 (n=149)	t_2 (n=138)	t_0 (n=45)	t_1 (n=36)	t_2 (n=34)
[M \pm SD]	0,85 \pm 0,98	0,58 \pm 0,85	0,49 \pm 0,74	0,53 \pm 0,76	0,61 \pm 0,8	0,62 \pm 0,82
95 %-KI	[0,71; 0,98]	[0,45; 0,72]	[0,36 ;0,61]	[0,31; 0,76]	[0,34; 0,88]	[0,33; 0,9]
Spannweite	0 – 4	0 - 4	0 – 4	0 – 2	0 – 2	0 – 2
Anteil Patienten mit ≥ 1 START-AM [% (n)]	53,6 (104)	40,3 (60)	38,4 (53)	37,8 (17)	41,7 (15)	41,1 (14)
Anteil Patienten mit > 1 START-AM [% (n)]	22,2 (43)	13,4 (20)	6,5 (9)	15,6 (7)	19,4 (7)	20,6 (7)

n: Anzahl Patienten ITT-Kollektiv ≥ 65 J.; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; AM: Arzneimittel; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Die fehlenden Arzneimittel gemäß START-Kriterien sind nach Wirkstoffklasse kategorisiert in Tab. 31 dargestellt.

Tab. 31: START-Arzneimittel nach Wirkstoffklassen in absteigender Häufigkeit bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv ≥ 65 J. im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).

Wirkstoffklasse	START Arzneimittel nach Wirkstoffklasse [% (n)]					
	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe 1		
	t_0 (n=164)	t_1 (n=87)	t_2 (n=67)	t_0 (n=24)	t_1 (n=22)	t_2 (n=21)
Vitamin D	34,8 (57)	37,9 (33)	28,4 (19)	33,3 (8)	31,8 (7)	33,3 (7)
AchE-Hemmer	12,2 (20)	5,8 (5)	11,9 (8)	12,5 (3)	13,6 (3)	9,5 (2)
Betablocker	11,6 (19)	11,5 (10)	14,9 (10)	8,3 (2)	9,1 (2)	9,5 (2)
Statin	10,4 (17)	12,6 (11)	13,4 (9)	8,3 (2)	9,1 (2)	9,5 (2)
Bisphosphonat	9,8 (16)	10,3 (9)	11,9 (8)	12,5 (3)	13,6 (3)	14,3 (3)
ACE-Hemmer	7,3 (12)	9,2 (8)	6,0 (4)	16,7 (4)	18,2 (4)	19,1 (4)
TAH	5,5 (9)	4,6 (4)	3,0 (2)	0	0	0
OAK	2,4 (4)	2,3 (2)	4,5 (3)	4,2 (1)	0	0
Laxans	1,8 (3)	0	1,5 (1)	0	0	0
Antihypertensivum	1,2 (2)	1,2 (1)	0	0	0	0
Sympathomimetikum/ Anticholinergikum (inhalativ)	1,2 (2)	2,3 (2)	3,0 (2)	0	0	0
Antiglaukommittel	0,6 (1)	0	0	0	0	0
DMARD	0,6 (1)	0	0	0	0	0
Folsäure	0,6 (1)	0	0	0	0	0
Levodopa/ Dopaminagonist	0	1,2 (1)	1,5 (1)	4,2 (1)	4,6 (1)	4,8 (1)
SSRI	0	1,2 (1)	0	0	0	0

n: Anzahl START-Arzneimittel ITT-Kollektiv ≥ 65 J.; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; AchE-Hemmer: Acetylcholinesterasehemmer; DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug; OAK: orales Antikoagulans; SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TAH: Thrombozytenaggregationshemmer

Am häufigsten wäre in der IG und KG1 zu allen Messzeitpunkten nach den START-Kriterien Vitamin D indiziert gewesen. In der IG wären am zweithäufigsten Acetylcholinesterasehemmer, ein Statin und ein Betablocker indiziert gewesen. In der KG1 wäre am zweithäufigsten zu allen Messzeitpunkten ein ACE-Hemmer indiziert gewesen. Die prozentual stärkste Reduktion ließ sich in der IG bei den Acetylcholinesterasehemmern (t_0 zu t_1) und bei Vitamin D (t_1 zu t_2) erreichen.

4.8 UAW als Ursache für Versorgungskrisen

Es wurden über den gesamten Studienverlauf insgesamt 154 Medikationsanalysen im Falle einer Versorgungskrise durchgeführt, um zu prüfen, ob die Gefährdung der häuslichen Versorgung Arzneimittel-assoziiert sein könnte. Eine Versorgungskrise dauerte im Durchschnitt $106 \pm 99,8$ Tage, die längste Krise dauerte 616 Tage, die kürzeste Krise konnte nach zwei Tagen beendet werden. In 72 % (111/154) der Fälle konnte die Versorgungskrise durch eine Stabilisierung der häuslichen Versorgung gelöst werden. In den restlichen 43 Fällen wurde die Krise durch andere Umstände, wie Tod des Patienten oder Umzug in ein Pflegeheim beendet. Ein Verdacht für eine Arzneimittel-induzierte Versorgungskrise bestand in 13,6 % (21/154) der Fälle. Mögliche auslösende Arzneimittel waren beispielsweise Torasemid in der Indikation Hypertonie mit Dosierungen > 5 mg/d und ausgeprägter Inkontinenz oder Donepezil bei Unverträglichkeit von 10 mg/d mit erhöhtem Schlafbedürfnis. Die mit einer Versorgungskrise im zeitlichen und kausalen Zusammenhang stehenden Wirkstoffe sind nach Häufigkeit in Abb. 29 dargestellt, dabei konnten auch mehrere Arzneimittel für das Auftreten der Krise in Frage kommen. In 23,8 % (5/21) der Fälle konnte kein einzelnes Arzneimittel dem Auftreten der Krise zugeordnet werden. Hier waren beispielsweise Probleme beim Medikationsmanagement, fehlende Wirksamkeit der verordneten antipsychotischen Medikation bei gestörtem Tag-Nacht-Rhythmus oder die fehlende Verordnung eines Antidepressivums bei schwerer depressiver Symptomatik der Auslöser für eine Versorgungskrise.

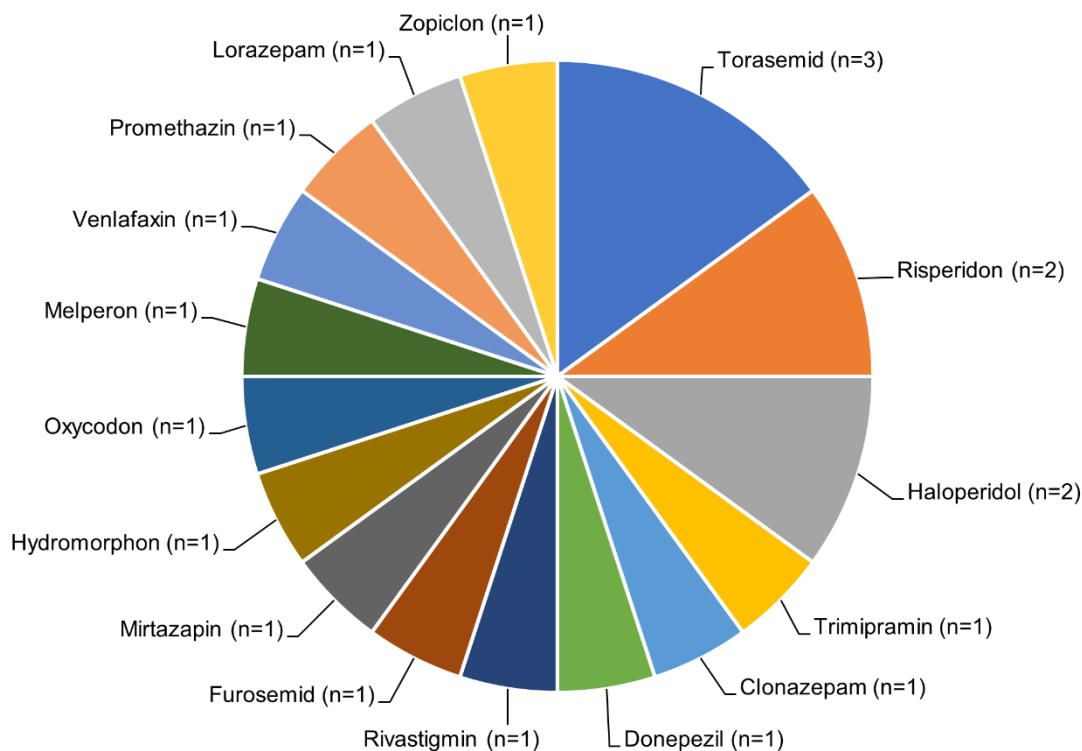


Abb. 29: Im Zusammenhang mit einer Versorgungskrise stehenden Wirkstoffe nach Art und Häufigkeit bei Patienten der Interventionsgruppe des ITT-Kollektivs (Mehrfachnennung möglich).

4.9 Zeitaufwand

Der Zeitaufwand für die Medikationsanalyse bei Patienten in der IG wurde zu den Zeitpunkten t_0 , t_1 und t_2 für 30 Patienten erfasst und ausgewertet. Die Ergebnisse der Auswertung sind in Tab. 32 dargestellt.

Tab. 32: Zeitaufwand für die Medikationsanalyse in Minuten, ermittelt bei $n=30$ Patienten der Interventionsgruppe zu den Untersuchungszeitpunkten t_0 , t_1 , t_2 .

Zeit- auf- wand	Datenerfassung			Prüfung der Medikation			Dokumentation		
	t_0	t_1	t_2	t_0	t_1	t_2	t_0	t_1	t_2
Minu- ten \pm SD	12 \pm 4	6 \pm 4	4 \pm 3	21 \pm 11	7 \pm 5	4 \pm 4	11 \pm 3	6 \pm 2	5 \pm 1
95 %- KI	[11; 12]	[4; 7]	[2; 5]	[16; 25]	[5; 9]	[2; 5]	[10; 12]	[5; 6]	[5; 6]
Spann- weite	10 – 25	0 – 15	0 – 15	5 – 45	0 – 20	0 – 10	5 – 15	5 – 10	5 – 10

n : Anzahl Patienten; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Der Zeitaufwand war für die Prüfung der Medikation zu t_0 am größten und nahm für alle drei Bearbeitungsschritte im Behandlungsverlauf ab.

5 Diskussion

In der vorliegenden Dissertation wurde untersucht, ob und wie sich ein umfassendes, interdisziplinäres Medikationsmanagement auf die Arzneimitteltherapiesicherheit bei Demenzpatienten auswirkt.

5.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Leistungserbringer

Der ursprünglich angestrebte Einschluss von 120 Hausarztpraxen mit jeweils ca. 13 – 15 Patienten konnte trotz intensiven Bemühens der Studienleiter nicht erreicht werden. Statt je 60 Hausärzten in IG und KG1 nahmen an der Studie final nur 29 aktive Hausärzte in der IG und zwölf aktive Hausärzte in der KG1 teil. Zu erwähnen ist, dass 21 teilnehmende Hausärzte keine Patienten einschlossen. Gründe für die mangelhafte Beteiligung wurden nicht erhoben. Als ein wesentlicher Grund ist die COVID-19-Pandemie anzusehen, die zu Studienbeginn ausbrach und die gesamte Studie im weiteren Verlauf beeinflusste. Die Hauptlast der Pandemie wurde im ambulanten Bereich von den Hausärzten getragen, da diese im Regelfall die erste Anlaufstelle für Patienten waren. Somit lässt sich annehmen, dass die Kapazitäten der teilnehmenden Hausärzte anderweitig gebunden waren. Darüber hinaus hat das Fehlen einer Schnittstelle zur Kommunikation der in der Studie verwendeten elektronischen Fallakte mit der jeweiligen Praxissoftware zu einem nicht unerheblichen und vermeidbaren Aufwand für die teilnehmenden Hausärzte geführt. Durch die Verlängerung der Studienlaufzeit konnte die Fallzahl nicht deutlich gesteigert werden.

Die Gruppengröße unterscheidet sich mit 198 im ITT-Kollektiv der IG und 47 im ITT-Kollektiv der KG1 eingeschlossenen Patienten stark. Als Gründe für die geringe Einschlussquote in der Kontrollgruppe wurde durch die teilnehmenden Hausärzte ein negatives Verhältnis von Aufwand und Nutzen an die Studienleitung zurückgemeldet.

Die unterschiedliche Gruppengröße ist bei der Interpretation aller Ergebnisse zu berücksichtigen. Durch die geringere als geplante Stichprobengröße ist eine Übertragung der Ergebnisse auf die Gesamtheit von Demenzpatienten nur eingeschränkt möglich.

Die Drop-out Rate war in beiden Studiengruppen ähnlich hoch (IG: 23,7 %; KG1: 21,3 %). Der häufigste vorzeitige Entlassungsgrund war in der IG das Versterben des Patienten (42,2 %) und in der KG1 der Umzug in ein Pflegeheim (40 %). Im Hinblick auf das Alter, der hohen Krankheitslast und Pflegebedürftigkeit der Demenzpatienten und unter Berücksichtigung des Ausschlusskriteriums einer vollstationären Pflege war eine hohe Drop-out Rate zu erwarten.

Bei Betrachtung der Verteilung der Patienten auf die teilnehmenden Hausärzte, fällt insbesondere in der IG die große Spannweite in den Behandlungszahlen auf, die zu einer Verzerrung

der Ergebnisse führen könnte. In der IG wurden rund 60 % der Patienten durch vier Hausärzte behandelt. Das individuelle Verhalten dieser Hausärzte beeinflusste die Studienergebnisse im Hinblick auf die Umsetzung pharmazeutischer Empfehlungen damit maßgeblich. In der Studie wurden nur Arztpraxen eingeschlossen, die zur Teilnahme bereit waren. Ein Selektionsbias kann daher nicht ausgeschlossen werden. Eine durch den Hausarzt vorgenommene Patientenselektion kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden, da die Patienten nicht per Zufallsauswahl aus der Gesamtheit in einer Praxis behandelten Demenzpatienten gezogen wurden, sondern die Patienten von ihrem Hausarzt auf eine Teilnahme angesprochen und eingeschlossen wurden.

Soziodemographische und klinische Patientencharakteristika

Das dokumentierte durchschnittliche Alter von $81,7 \pm 6,4$ Jahren in der IG und $80,3 \pm 7,4$ Jahren in der KG, deckt sich mit den Angaben der Literatur (7). In der IG waren zum Studieneinschluss 98 % und in der KG1 96 % der Patienten ≥ 65 Jahre alt und damit in beiden Gruppen fast ausschließlich als geriatrisch einzustufen. Im Hinblick auf Geschlechterunterschiede war sowohl in der IG als auch in der KG1 der größere Anteil (> 50 %) der Patienten weiblich. Beide Studiengruppen sind damit repräsentativ für die Gesamtbevölkerung.

Die Analyse der Krankheitslast spiegelt mit einer durchschnittlichen Anzahl an Erkrankungen von $13,9 \pm 7,4$ in der IG und $12,0 \pm 6,3$ in der KG1 die Angaben in der Literatur wider, wonach es sich bei Demenzpatienten überwiegend um multimorbide Patienten handelt. Die Diagnose Demenz wurde auch bei dem Studienkollektiv häufig von Komorbiditäten begleitet. Die häufigste Begleiterkrankung war in beiden Gruppen eine Hypertonie, die zweithäufigste Diagnose waren psychische- und Verhaltenssymptome. Aber auch Erkrankungen wie Diabetes, Herzinsuffizienz und koronare Herzerkrankung traten bei ca. einem Viertel der Patienten in der IG auf. Bezogen auf die Krankheitslast und Komorbiditäten ist das Studienkollektiv in DemStepCare vergleichbar mit Demenzpatienten in anderen Studien (202, 203, 286).

Die Analyse der Demenzdiagnosen zeigte, dass insbesondere bei den Patienten der KG1 häufiger eine vaskuläre Demenz als eine Alzheimer-Demenz diagnostiziert wurde (50 % vs. 34 %), wohingegen die relativen Häufigkeiten von vaskulärer Demenz und Alzheimer-Demenz in der IG annähernd gleich waren (44 % vs. 42 %). Diese Ergebnisse sind widersprüchlich zu den Angaben in der Literatur, wonach ca. 50 – 70 % der Demenzpatienten unter einer Alzheimer-Demenz und 15 – 25 % unter einer vaskulären Demenz leiden (13). Ein Grund hierfür könnte sein, dass insbesondere bei älteren Patienten häufig Mischformen aus verschiedenen neurodegenerativen und vaskulären Krankheitsprozessen vorliegen (15), die in der Praxis schwer zu differenzieren sein können.

Zu Studienbeginn wurde bei 43 % der Patienten der IG und 41 % der Patienten der KG1 anhand des MMST eine leichte Demenz diagnostiziert. Die Tatsache, dass für einen Teil der

Patienten gemäß MMST keine Demenz diagnostiziert wurde, kann auf die begrenzte Sensitivität des Tests, insbesondere bei leichter Demenz, zurückgeführt werden (1).

Die Entwicklung der Demenzschwere und mögliche Zusammenhänge mit der anticholinergen Last der Arzneimitteltherapie konnten im Studienverlauf nicht untersucht werden, da der MMST nicht regelmäßig durch die behandelnden Hausärzte durchgeführt wurde.

Versorgungssituation

Die Versorgung der Patienten des DemStepCare-Studienkollektivs erfolgte vorrangig durch pflegende Angehörige oder den Ehepartner. In beiden Gruppen wurde fast die Hälfte der Patienten (bezogen auf das ITT-Kollektiv) ohne bekannte externe Hilfe versorgt. Die Angaben in der Literatur, nach der ca. zwei Drittel der Patienten allein durch Angehörige versorgt werden (169), fallen in eine ähnliche Größenordnung. In der IG stieg im Studienverlauf die Anzahl der Patienten, die zusätzlich Unterstützung bei der Versorgung durch Pflegedienst oder private Hilfe erhielten, was ein erfolgreiches Case Management vermuten lässt. Es sind allerdings auch fehlende Angaben zur Versorgungssituation in der eFA bei vielen Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zu berücksichtigen. Die Eingabe der Daten erfolgte zu Studienbeginn primär durch den Hausarzt. Im Studienverlauf ergänzten die Case Manager anhand der Hausbesuche die Daten in der eFA. Es konnte demnach bei der Datenauswertung, insbesondere zu Studienbeginn zu Diskrepanzen kommen, da noch keine Hausbesuche stattgefunden hatten.

Die Versorgungstabilität wurde bei Studieneinschluss eines Patienten durch den behandelnden Hausarzt eingeschätzt. Im Studienverlauf wurde die Einschätzung primär von den Case Managern übernommen. Der zunehmende Anteil von Patienten mit instabiler oder kritischer Versorgung von t_0 zu t_1 könnte dadurch begründet sein, dass die Case Manager durch die regelmäßigen Hausbesuche ein umfassenderes Bild der Versorgungssituation hatten und diese adäquater einschätzen konnten. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass es sich bei Demenzen um progrediente Erkrankungen handelt, die mit zunehmender Demenzschwere auch mit steigender Hilfe- und Pflegebedürftigkeit einhergehen. Die Analyse des Pflegegrades bestätigt diese Annahme, da ca. ein Drittel der Patienten in der IG zum Studienende als Pflegegrad 3 eingestuft wurde, der eine schwere Beeinträchtigung der Selbstständigkeit anerkennt. Der zum Studieneinschluss erfasste Pflegegrad spiegelt dabei möglicherweise nicht die tatsächliche Pflegebedürftigkeit der Patienten wider. Im Studienverlauf wurden die Patienten und ihre pflegenden Angehörigen durch die Case Manager bei der Beantragung des Pflegegrades unterstützt, weshalb der höchste dokumentierte Pflegegrad zum Studienende als realistische Einschätzung der Pflegebedürftigkeit der Patienten analysiert wurde.

Arzneimitteltherapie

Die Studienpatienten wendeten zum Studieneinschluss in der IG durchschnittlich $7,3 \pm 3,4$ Arzneimittel und in der KG1 $6,9 \pm 3,1$ Arzneimittel an, was per Definition einer Polymedikation entspricht (204) und aus der bereits diskutierten hohen Krankheitslast resultiert. Nicht in der elektronischen Fallakte dokumentierte Selbstmedikation ist dabei nicht berücksichtigt. Die durchschnittliche Zahl von Arzneimitteln stimmt mit Angaben in der Literatur bei Demenzpatienten überein (205, 206). Im Hinblick auf das steigende Risiko für unangemessene Verordnungen und UAW bei Polypharmazie wurde untersucht, ob die Anzahl der verordneten Arzneimittel in der IG im Studienverlauf reduziert werden konnte. Dieses Ziel konnte durch pharmazeutische Interventionen nicht erreicht werden. Die Anzahl verordneter Arzneimittel unterschied sich zwischen IG und KG1 und in der IG über den Studienverlauf nicht signifikant. Dieses Ergebnis lässt sich ohne eine Analyse des MAI-Scores, der AbP und Risikoarzneimittel nicht weiter interpretieren, da die Zahl der Arzneimittel nicht die Angemessenheit der Medikation widerspiegelt. Polymedikation ist nicht gleichbedeutend mit schlechter Gesundheitsversorgung, wie eine Studie mit >180.000 chronisch kranken Erwachsenen, bei denen der Zusammenhang zwischen Erkrankungen, verordneten Arzneimitteln und Krankenhauseinweisungen untersucht wurde, zeigen konnte (287). Die Entscheidung über die angemessene Anzahl an Arzneimitteln muss patientenindividuell getroffen werden und kann nicht pauschal festgelegt werden.

Die Analyse der Wirkstoffklassen zum Studieneinschluss zeigt als häufigste verordnete Wirkstoffklassen in IG und KG1 die „RAS-Hemmer“ und „Antithrombotische Mittel“, was nochmals verdeutlicht, dass Komorbiditäten mit entsprechender Multimedikation bei diesem Patientenkollektiv häufig sind. Die Verordnungshäufigkeit von Antipsychotika steht im Einklang mit der Prävalenz der Diagnose von Psychischen- und Verhaltensstörungen. In der IG stiegen im Studienverlauf die absoluten und relativen Verordnungshäufigkeiten von Antipsychotika, in der KG1 sanken sie dagegen. Dieses Ergebnis lässt sich nur durch die unterschiedliche Patientenzahl in beiden Gruppen erklären, die zu einer Verzerrung der tatsächlichen Verordnungshäufigkeiten führen könnte. Die am häufigsten zu allen Messzeitpunkten in der IG verordneten Antipsychotika sind Pipamperon und Risperidon. Pipamperon wird im klinischen Alltag bei Agitation und Schlafstörungen eingesetzt, Risperidon dagegen bei Agitation, Aggression und psychotischen Symptomen. Laut Literaturangaben hat das hyperaktive Symptomcluster mit Agitation und Aggression die höchste Punktprävalenz (134, 135), was wiederum einen Einsatz dieser Antipsychotika rechtfertigen würde. Die Verordnungshäufigkeiten der Antipsychotika in der KG1 müssen bei der geringen Fallzahl dagegen als nicht repräsentativ eingeordnet werden.

5.2 Medication Appropriateness Index (MAI)

Der Medication Appropriateness Index (MAI) konnte sowohl im Summen- wie auch im Patientenscore in der IG im Vergleich zur KG1 im Studienverlauf signifikant reduziert werden. Der Effekt ist dabei im ITT-Kollektiv gleichwertig zum Effekt im PP-Kollektiv. Auf eine Unterscheidung zwischen den beiden Patientenkollektiven konnte daher in der weiteren Auswertung verzichtet werden, da auch hinsichtlich der sonstigen erhobenen Parameter kein signifikanter Unterschied zu erwarten war.

Bei näherer Betrachtung der Messzeitpunkte fällt auf, dass in der IG eine signifikante Reduktion des Summen- und Patientenscores nur von t_0 zu t_1 erreicht werden konnte. Ab der erforderlichen Mindestdauer der Intervention von 9 bzw. 11 Monaten (t_1) bis zum individuellen Behandlungsende (t_2) konnte der Summenscore, auch unter Berücksichtigung der Konfidenzintervalle, nicht weiter reduziert werden. Der Patientenscore konnte von t_1 zu t_2 nicht signifikant weiter reduziert werden. Die unterschiedlichen Ergebnisse im Summen- und Patientenscore lassen sich durch die höhere Anzahl verordneter Arzneimittel zu t_2 im Vergleich zu t_1 erklären, da diese in den Patientenscore miteinfließen. Über die Gründe für den fehlenden Effekt der Intervention nach t_1 lässt sich nur mutmaßen. Ursachen könnten mangelnde Motivation und Kooperationsbereitschaft der Hausärzte im Laufe der Zeit durch Verlängerung der Studienlaufzeit und der Notwendigkeit zur doppelten Dokumentation im Praxissystem und in der eFA über die gesamte Studiendauer sein.

Die Analyse der quartalsweise durchgeführten Medikationsanalysen in der IG von t_0 bis t_1 zeigt, dass bereits eine einmalige Medikationsanalyse den Summen- und Patientenscore signifikant reduzierte. Jede weitere Medikationsanalyse war im Vergleich zur vorherigen ohne signifikanten Effekt, jedoch verbesserte sich insgesamt die Angemessenheit der verordneten Medikation je länger die Patienten durch klinische Pharmazeuten betreut wurden. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit bereits publizierten Ergebnissen der WestGem-Studie, in der durch ein langfristiges Medikationsmanagement der MAI-Score zwar weiter reduziert werden konnte, die weitere Reduktion jedoch nicht statistisch signifikant war (288). Im Vergleich zu internationalen Untersuchungen zeigen die Ergebnisse der DemStepCare Studie eine ähnliche Effektrichtung (289–291). Die berechneten Effektstärken sind aufgrund der unterschiedlichen Gruppengröße nur begrenzt aussagekräftig. Die Verwendung des studienadaptierten und in dieser Form nicht publizierten MAI ist bei einem Vergleich mit den Ergebnissen aus anderen Untersuchungen zu berücksichtigen.

Die in der Größenordnung sehr ähnlichen Reduktionen im MAI-Summenscore wie auch im MAI-Patientenscore von t_0 zu t_1 lassen darauf schließen, dass die Veränderungen der durchschnittlichen Scores durch eine verbesserte Qualität der verordneten Medikation und nicht durch eine höhere Arzneimittelzahl zustande kamen.

Bei der Interpretation der Signifikanz der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Fallzahlen in DemStepCare nicht für die Fragen zur Arzneimitteltherapie kalkuliert wurden und alle p-Werte daher rein deskriptiv zu betrachten sind. Weiterhin muss bei der Interpretation des MAI berücksichtigt werden, dass dieser auf Basis der ärztlichen Dokumentation in der elektronischen Fallakte kalkuliert wurde, die nicht zwangsläufig der vom Patienten angewendeten Medikation entspricht. Nicht vorhandene Indikationen oder Einnahmehinweise können daher auch aus einer mangelhaften Dokumentation resultieren und nicht der tatsächlichen Situation entsprechen. Die Bewertung der einzelnen Kriterien des MAI war daher auch nur eingeschränkt möglich. Eine Reduktion im MAI-Score könnte auch durch die Bereitstellung von Informationen zur Bewertung in der eFA zustande gekommen sein. Diese Annahme wird auch durch die Gewichtung der MAI-Kriterien unterstützt, wonach Kriterien wie „Indikation“ und „Wirksamkeit“ mit je drei Punkten bewertet werden und eine Ergänzung der Diagnosen in der eFA zu einer starken Reduktion im MAI-Score führen kann. Die Analyse zeigte auch die prozentual stärkste Reduktion von t_0 zu t_1 der MAI-Kriterien „Indikation“, „Wirksamkeit“ und „korrekte Einnahmевorschrift“. Kriterien wie „Kontraindikation“ und „Doppelmedikation“ hatten schon zu Studienbeginn nur einen geringen Anteil an inadäquaten Bewertungen, weshalb die Reduktion weniger deutlich ist. Die geringe Reduktion der inadäquaten Verordnungen des Kriteriums „Interaktion“ könnte auf eine möglicherweise für die Praxis fehlende klinische Relevanz zurückzuführen sein. Andererseits kann es durch Fehlen von Informationen zur Bewertung einer Interaktion zu einem „over-alerting“ gekommen sein.

Die Verbesserung in der Angemessenheit der Medikation ist eine bedeutende Maßnahme zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit. Derzeit ist jedoch noch unklar, ab wann von einem klinisch relevanten Effekt auszugehen ist. Aus der verfügbaren Literatur lässt sich bislang noch keine klare Evidenz ableiten (289, 291–293). Ein Cochrane-Review von Patterson et al., in dem fünf Studien zu Medikationsanalysen als qualitativ hochwertig eingestuft wurden, identifizierte eine durchschnittliche Reduktion des MAI-Scores um -3,88 Punkte. Die durch pharmazeutische Interventionen erreichte Reduktion von -9,05 Punkte über die Gesamtdauer der DemStepCare-Studie kann daher als erfolgreich eingestuft werden (294).

5.3 Potenziell inadäquate Medikamente

Die in der DemStepCare-Studie verwendeten PIM-Listen sind international anerkannt zur Identifikation von Arzneimitteln, die bei geriatrischen Patienten mit einem höheren Risiko für Nebenwirkungen verbunden sind. Da ältere, multimorbide Patienten meist nicht in klinische Studien eingeschlossen werden, sind viele Arzneimittel an denjenigen Patienten, die sie am häufigsten einnehmen nicht ausreichend untersucht. Dies führt zu einer mangelhaften Evidenz für viele häufig bei älteren Patienten eingesetzte Wirkstoffe, sodass PIM-Listen meist im Expertenkonsens erstellt werden. Die berechtigte Kritik an den konsensbasierten PIM-Listen belegt

den Bedarf an entsprechenden klinischen Studien. Weiterhin wird kritisiert, dass die expliziten Kriterien die individuelle Situation eines Patienten nicht berücksichtigen. Ein Wirkstoff einer PIM-Liste ist demnach nicht für jeden Patienten ungeeignet, dagegen sollte der Einsatz abgewogen, engmaschig überwacht und regelmäßig überprüft werden. Auch sind die gelisteten Alternativen nicht für alle Patienten geeignet. Die in DemStepCare untersuchten Verordnungshäufigkeiten und erreichten Reduktionen von PIM berücksichtigen nicht die patientenindividuelle Situation und ob ein Absetzen oder Umstellen der Medikation empfohlen wurde. Die gefundenen Verordnungshäufigkeiten von PIM liegen in ähnlichen Größenordnungen wie in anderen publizierten Studien (295, 296). Der größte Unterschied ist auf die Art der verwendeten PIM-Liste zurückzuführen. Bei einem Vergleich mit anderen Studienergebnissen muss die Art der verwendeten PIM-Liste sowie des Patientenkollektivs und deren Versorgungssituation berücksichtigt werden. Die bekannten Studien wurden meist bei Pflegeheimbewohnern durchgeführt und die Beers Kriterien (297–301) zur Identifikation von PIM verwendet. Ein Vergleich mit Verordnungshäufigkeiten von PIM bei Pflegeheimbewohnern kann aufgrund der engmaschigen Betreuung der Patienten und der höheren Morbidität zu falschen Rückschlüssen führen. In einem systematischen Review fanden Tommelein et al., dass ca. 22,6 % der älteren, in der Häuslichkeit lebenden Menschen mindestens ein PIM erhielten. Hierbei wurden nur Studien aus Europa einbezogen und die Beers-Liste, die STOPP-Kriterien und die PRISCUS-Liste als häufigste Instrumente angewendet (302). In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit kamen Barnett et al. zu dem Schluss, dass die zu häufige Verordnung unangemessener Arzneimittel bei älteren Patienten trotz der Kenntnis und Bedenken hinsichtlich iatrogenen Schäden fortbesteht (303).

FORTA-Liste

Untersuchungen zur Prävalenz von PIM nach der FORTA-Liste bei Demenzpatienten sind zum aktuellen Stand nicht bekannt. Während die PRISCUS-Liste und die START-Kriterien wiederholt im klinischen Umfeld evaluiert wurden, sind der Einsatz und die Relevanz der FORTA-Klassifizierung in der klinischen Praxis weit weniger untersucht.

Bei Studieneinschluss wurde bei 19 % der Patienten ≥ 65 Jahre in der IG und 16 % der Patienten ≥ 65 Jahre in der KG1 ein PIM der FORTA-Liste der Kategorie D verordnet. Der Anteil von Arzneimitteln der Kategorie D an der Gesamtmedikation betrug zum Studieneinschluss in der IG 3 % und 2 % in der KG1. Die durchschnittliche Anzahl verordneter PIM nach der FORTA-Liste konnte in der IG im Vergleich zur KG1 und im Zeitverlauf nicht signifikant reduziert werden. Die am häufigsten verordneten FORTA D-Wirkstoffklassen waren in der IG und KG1 zu allen Messzeitpunkten Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa. Die am häufigsten verordneten FORTA D-Wirkstoffe waren Lorazepam und Zopiclon.

In einer Querschnittstudie von Westhoff et al. mit 92 Patienten einer Gerontopsychiatrie mit

wöchentlich durchgeführten Medikationsanalysen, erhielten 44 % der Patienten mindestens ein Arzneimittel der FORTA Kategorie D. Von der Gesamtzahl der verordneten Arzneimittel wurden 4 % (94/2363) der FORTA Kategorie D zugeordnet. Die am häufigsten verordneten Arzneimittel der Kategorie D waren Oxazepam, Aripiprazol und Trazodon. Michalek et al. identifizierten in einer Studie mit 114 hospitalisierten geriatrischen Patienten einen relativen Anteil von 10 % an Arzneimitteln der FORTA Kategorie D an allen bei Aufnahme erfassten Arzneimitteln. Die Anzahl der Verordnungen konnte während des stationären Aufenthaltes nicht signifikant reduziert werden (304). In der VALFORTA Studie von Wehling et al. mit 409 hospitalisierten geriatrischen Patienten konnte die Anzahl von Arzneimitteln der Kategorie D signifikant reduziert werden. Ein Beispiel für eine Medikationsänderung in dieser Kategorie war das Absetzen von Benzodiazepinen bei Schlafstörung (238). Die Anzahl an Patienten, denen ein Arzneimittel der Kategorie D verordnet wurde sowie der Anteil an der Gesamtmedikation wurde von Wehling et al. nicht mitgeteilt.

Die fehlende Signifikanz der festgestellten Reduktion der FORTA D-Verordnungshäufigkeit in der IG im Studienverlauf lässt sich mit der niedrigen initialen Prävalenz von FORTA D-Arzneimitteln begründen. Ein Vergleich der PIM-Prävalenz mit anderen Studien ist aufgrund der Unterschiede im Patientenkollektiv, Versorgungssituation und Methodik wenig aussagekräftig.

PRISCUS-Liste

Bei Studieneinschluss erhielten 10 % der Patienten ≥ 65 Jahre in der IG und 24 % der Patienten ≥ 65 Jahre in der KG1 ein PIM nach der PRISCUS-Liste. Damit sind die in der DemStepCare-Studie gefundenen Verordnungshäufigkeiten von PIM nach der PRISCUS-Liste ähnlich zu publizierten Untersuchungen. In einer Studie von Fiss et al. wurde ein PIM nach der PRISCUS-Liste bei 27 % (30/111) der ambulant versorgten Patienten mit Demenzverdacht verordnet. Antidepressiva, Hypnotika und Anxiolytika wurden am häufigsten verordnet (305). Kristensen et al. führten eine Querschnittsstudie der dänischen Bevölkerung im Alter von ≥ 65 Jahren durch, in der eine Verordnungshäufigkeit von PIM nach der PRISCUS-Liste von 24,4 % bei Demenzpatienten festgestellt wurde (211). In einer Kohortenstudie von Renteln-Kruse et al. im stationären Setting lag der Anteil an Patienten, denen ein PIM nach der PRISCUS-Liste verordnet wurde bei Krankenhausaufnahme bei 45 % (171/380). Die am häufigsten verordneten Wirkstoffe waren Zopiclon, unretardiertes Nifedipin, Acetyldigoxin, Clonidin und Haloperidol (306). Da die Verordnungshäufigkeiten der Wirkstoffe in der DemStepCare-Studie zwischen IG und KG1 und den verschiedenen Messzeitpunkten stark variieren, ist ein Vergleich nicht zielführend. Unterschiedliche Ergebnisse in den Verordnungshäufigkeiten sind auf die Größe und Art des untersuchten Patientenkollektivs und der Versorgungssituation zurückzuführen.

In der bereits mehrfach zitierten WestGem-Studie lag der Anteil an Patienten mit mindestens einem PIM nach der PRISCUS-Liste zu Beginn bei 26 % (37/142). Die mittlere Anzahl der verordneten PIM konnte von der Kontroll- zu Interventionsphase nicht signifikant reduziert werden (288). Dieses Ergebnis wurde auch in der DemStepCare-Studie erzielt, wobei die durchschnittliche Anzahl verordneter PIM in der IG im Vergleich zur KG1 und im Zeitverlauf durch die pharmazeutische Medikationsanalyse nicht signifikant reduziert werden konnte. Dies könnte auf die insgesamt geringe Verordnungshäufigkeit von PIM nach der PRISCUS-Liste in der IG zurückzuführen sein. Möglicherweise wäre das Ergebnis bei Verwendung der umfangreicheren PRISCUS-Liste 2.0. anders ausgefallen. Die stark schwankenden Verordnungshäufigkeiten der Wirkstoffe in der IG zu den drei Messzeitpunkten lassen allerdings auch ein erfolgreiches Absetzen und eine (unbewusste) Neuverordnung eines PIM vermuten.

STOPP-Kriterien

Ein PIM nach STOPP-Kriterien wurde zum Studieneinschluss bei 74 % der Patienten \geq 65 Jahre in der IG und 78 % der Patienten \geq 65 Jahre in der KG1 verordnet. Die Verordnungshäufigkeiten von PIM nach den STOPP-Kriterien in der DemStepCare-Studie sind im Vergleich zu vorangegangenen Untersuchungen bei Demenzpatienten deutlich höher. In einer Studie von Andersen et al. mit 187 ambulant versorgten Alzheimer-Patienten lag die Verordnungshäufigkeit von PIM nach den STOPP-Kriterien bei 37 % (307). Parson et al. fanden bei einer retrospektiven Untersuchung der Prävalenz von PIM nach den STOPP-Kriterien bei Demenzpatienten in Pflegeheimen, dass 46 % (55/119) der Bewohner mindestens ein PIM anwendeten, wobei nur 31 der 65 Kriterien aufgrund des eingeschränkten Zugangs zu den Krankenakten verwendet wurden. Dabei waren langfristig verordnete Antipsychotika die am häufigsten identifizierten PIM, gefolgt von langfristig verordneten NSARs, Protonenpumpenhemmer in maximaler therapeutischer Dosis für $>$ 8 Wochen, trizyklische Antidepressiva bei Demenz und langfristig verordnete Benzodiazepine (308). In einer retrospektiven Studie von Barry et al. mit 6826 in der Häuslichkeit lebenden Demenzpatienten wurde eine PIM-Prävalenz von 64 % gezeigt. Am häufigsten waren anticholinerge Arzneimittel betroffen (309). Die häufig als unangemessen eingestufte Verordnung von Antipsychotika, Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa in der DemStepCare-Studie korreliert mit den Ergebnissen dieser Untersuchungen.

Die höheren Verordnungshäufigkeiten von PIM nach den STOPP-Kriterien in der DemStepCare-Studie im Vergleich zu Ergebnissen aus anderen Studien und von PIM nach der PRISCUS- und FORTA-Liste lässt sich mit der Definition der STOPP-Kriterien begründen. Im Unterschied zu anderen PIM-Listen werden auch Arzneimittel ohne Indikation, mit inadäquater Therapiedauer und Doppelverordnung einbezogen. Die Art des vorliegenden STOPP-Kriteriums wurde hier nicht analysiert, da die elektronische Patientenakte insbesondere zu

Studieneinschluss teilweise unvollständig gepflegt war und valide Ergebnisse nicht zu erwarten waren. Die erreichte signifikante Reduktion im Mittelwert in der IG im Vergleich zur KG1 und im Studienverlauf könnte dementsprechend auch auf neue in der elektronischen Akte zur Verfügung gestellte Informationen hindeuten. Diese Beobachtung korreliert auch mit der Reduktion der MAI-Kriterien „Indikation“ und „Therapiedauer“. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass nicht bei jedem Arzneimittel mit einem formalen STOPP-Kriterium ein Absetzen empfohlen wurde, sondern immer patientenindividuell entschieden wurde. Ein Beispiel hierfür ist das STOPP-Kriterium D11, nach dem AChE-Hemmer bei Kombination mit frequenzsenkenden Arzneimitteln wie Betablocker abgesetzt werden sollen. Aufgrund des nachgewiesenen Nutzens von AChE-Hemmern bei Patienten mit Alzheimer-Demenz und bekannter klinischer Verschlechterung bei einem Absetzen, wurde bei therapeutischer Notwendigkeit für einen Betablocker und guter Verträglichkeit des AChE-Hemmers auf die verstärkte bradykarde Wirkung dieser Kombination hingewiesen und die Empfehlung zur engmaschigen EKG- und Frequenzkontrolle gegeben. Trotz dieser Limitationen stellen die erzielten Ergebnisse einen Hinweis auf einen nutzbringenden Effekt der pharmazeutischen Intervention dar.

5.4 Arzneimittelbezogene Probleme

Die zum Zweck der Optimierung der Qualität und Sicherheit der Arzneimitteltherapie durchgeführten Medikationsanalysen beinhalten auch die Identifizierung von arzneimittelbezogenen Problemen (AbP) und die Empfehlung von Interventionen. Verschiedene Studien und Übersichtsarbeiten haben den Nutzen eines pharmazeutischen Medikationsmanagements hinsichtlich einer Verbesserung der Qualität der Medikation und der Reduktion von AbP bei bestimmten Krankheitsbildern und in bestimmten klinischen Settings gezeigt (310–314).

Das in der DemStepCare-Studie zur Klassifizierung von AbP verwendete System nach PCNE erlaubt durch Einteilung der AbP in Art des Problems, Ursache, geplante Intervention, Akzeptanz der Intervention und Bearbeitungsstatus des Problems eine differenzierte Beurteilung. Das System ist darüber hinaus validiert, wird fortlaufend weiterentwickelt und wurde bereits in zahlreichen internationalen Studien eingesetzt (288, 315–317). Die Anwendung ist allerdings im Vergleich zu anderen Dokumentationssystemen sehr zeitintensiv. Die AbP wurden in der DemStepCare-Studie im Rahmen einer Typ-2b-Analyse erfasst, sodass tatsächlich eingenommene Arzneimittel, Einnahmeverhalten, Lagerung und mögliche Probleme mit der Arzneimitteltherapie nicht berücksichtigt wurden. Die Art der durchgeführten Medikationsanalyse und das zur Erfassung von AbP gewählte Dokumentationssystem müssen bei einem Vergleich mit Ergebnissen aus anderen Untersuchungen berücksichtigt werden.

Art und Häufigkeit der erfassten AbP

Die durchschnittliche Anzahl AbP pro Patient lag bei Studieneinschluss in der IG bei $5,0 \pm 3,6$ und in der KG1 bei $5,9 \pm 3,6$ und konnte in der IG im Vergleich zur KG1 sowie im Studienverlauf durch pharmazeutische Interventionen signifikant reduziert werden. Bei 98 % der Patienten der IG und bei 96 % der Patienten der KG1 wurde bei Studieneinschluss mindestens ein AbP identifiziert. Der hohe Anteil festgestellter AbP zeigt, dass ein Bedarf zur Verbesserung der AMTS bei diesem Patientenkollektiv besteht und klinische Pharmazeuten diesen detektieren können. Das häufigere Vorliegen potenzieller AbP in der KG1 im Vergleich zur IG liegt darin begründet, dass bei den Patienten der KG1 weniger Informationen in der elektronischen Akte zur adäquaten Bewertung eines AbP vorlagen. Die klinische Relevanz wurde in IG und KG1 am häufigsten als moderat eingestuft, was die Situation ohne einen akuten Handlungsbedarf (z.B. Krankenhauseinweisung) widerspiegelt. Die identifizierte Anzahl der AbP entspricht der Größenordnung anderer Studien. In der WestGem-Studie mit 162 multimorbiden Patienten lag die Anzahl der detektierten AbP im Durchschnitt bei $7,3 \pm 3,4$ pro Patient. Die häufigste Ursache für das Vorliegen eines AbP war die Auswahl des Arzneimittels (ungeeignetes Arzneimittel, ungeeignete Kombination, zu viele Wirkstoffe für die Indikation). Die Anzahl der AbP konnte ebenfalls durch die pharmazeutische Mitwirkung signifikant reduziert werden (288). In der in Mecklenburg-Vorpommern durchgeführten hausarztbasierten DelpHi-MV-Studie mit 446 Demenzpatienten konnte der Mehrwert einer Prüfung auf AbP durch Pharmazeuten gezeigt werden. Hier wurden bei der Durchführung von Medikationsanalysen insgesamt 1077 AbP bei 92,8 % der Patienten dokumentiert. Bei zwei Drittel der Patienten lagen ein bis drei AbP vor. Die am häufigsten detektierten AbP waren Anwendungs- und Adhärenzprobleme (60 %), Interaktionen (17 %) und eine inadäquate Arzneimittelauswahl (15 %). Als Klassifikationssystem wurde im Unterschied zu unserer Studie das PI-Doc[®]-System verwendet (318). Weitere Studien aus Deutschland zur Identifikation von AbP bei Demenzpatienten sind nicht bekannt. Darüber hinaus wurde in der Studie von Pfister et al. gezeigt, dass Pharmazeuten als Mitglied des Behandlungsteams auch wesentlich bei der Erfassung und Lösung von AbP bei stationär behandelten Patienten mit der Komorbidität Demenz mitwirken können. In dieser schwedischen Studie konnten klinische Pharmazeuten bei 66 % (140/212) der zur orthopädischen Behandlung hospitalisierten Patienten mit Demenz oder kognitiven Einschränkungen mindestens ein AbP identifizieren; insgesamt wurden 310 AbP erfasst. Eine unangemessene Arzneimittelwahl und unnötige Arzneimitteltherapie waren die häufigsten AbP. Die am häufigsten umgesetzte Empfehlung war das Absetzen eines Arzneimittels (319). In einer in den USA durchgeführten Untersuchung von Doucette et al. wurden bei ambulant behandelten Patienten durchschnittlich 5,9 AbP pro Patient detektiert. Hier waren Adhärenzprobleme die häufigste Ursache für AbP (320). Aufgrund der nur begrenzt zur Verfügung stehenden öffentlichen und staatlichen Krankenversicherung und der damit zusammenhängenden Eigenfinanzierung von Arzneimitteln ist

die primäre Non-Adhärenz in den USA sehr häufig. In Deutschland spielt diese dagegen keine Rolle.

Für die Auswertung der AbP wurden Klassifizierungsvorgaben festgelegt, um ein reproduzierbares Ergebnis zu erzielen. Die Klassifizierung nach PCNE liefert hier nur vage Vorgaben, sodass Unterschiede zu anderen Untersuchungen neben abweichenden Versorgungssituationen und Patientenkollektiven durch das individuelle Vorgehen bei der Klassifizierung zumindest teilweise begründet sein können. Das am häufigsten erfasste AbP in der IG des DemStepCare-Studienkollektivs war zu allen Messzeitpunkten eine (mögliche) UAW (P2.1). Ursachen für dieses Problem konnten eine Kontraindikation (C1.2), Interaktion (C1.4), Doppelverordnung (C1.5), Überdosierung (C3.2), zu kurzes Dosierintervall (C3.4), fehlende Hinweise zur Dosierung bei Bedarfsanwendung (C3.5), eine zu lange Therapiedauer (C4.1) oder unterlassenes bzw. unzureichendes Monitoring der Arzneimitteltherapie (C9.1) sein. Die erfasste Häufung bei der Problemkategorie UAW erklärt sich mit den vielen Ursachenkategorien. Dies gilt auch für die Problemkategorie „Unzureichende Wirkung der AM-Therapie“ (P1.2), die in der KG1 zu zwei Messzeitpunkten am häufigsten vorlag. Dagegen resultierte das Problem eines unbehandelten Symptoms oder Indikation (P1.3) nur aus der ursächlich behandlungsbedürftigen Indikation ohne vorhandene Arzneimitteltherapie (C1.6). Kosten der Arzneimittelverordnungen wurden nicht erfasst und die Kategorie „Problem mit der Wirtschaftlichkeit/Kosteneffektivität der Verordnung“ (P3.1) daher nicht adressiert. Eine Bewertung der AbP auf der Problemebene scheint nur eingeschränkt sinnvoll, stattdessen muss die Ursachenebene eingehender betrachtet werden. Die ähnlichen Häufigkeiten der Probleme in der KG1 zu den verschiedenen Messzeitpunkten lassen darauf schließen, dass es bei den Patienten in der KG1 weniger Änderungen in der Arzneimitteltherapie gab oder diese zumindest nicht in der elektronischen Akte dokumentiert wurden.

Die häufigste Ursache für AbP war in der KG1 zur allen Messzeitpunkten und in der IG zu t_0 die Verordnung eines Arzneimittels ohne Indikation (C1.3). Grund dafür ist, wie bereits oben diskutiert, die vor allem zu Studienbeginn lückenhafte Dokumentation von Diagnosen. Die klinischen Informationen wurden in der IG im Studienverlauf teilweise ergänzt, woraus ein Rückgang in dieser Ursachenkategorie resultiert. Diese Annahme wird durch die Reduktion der relativen Häufigkeit der pharmazeutischen Empfehlung ‚zusätzliche Informationen zur Verfügung zu stellen‘ (I1.2) und die Zunahme der relativen Häufigkeit der pharmazeutischen Empfehlung ein ‚Arzneimittel abzusetzen‘ (I3.5) unterstützt. Die Reduktion der Häufigkeit anderer Ursachenkategorien ist gering bis nicht vorhanden, was auf einen ungenügenden Effekt der pharmazeutischen Intervention schließen lässt. Die Häufigkeit der Ursachenkategorie „Indikation ohne AM“ (C1.6) steigt von t_0 zu t_1 , was auf die Bereitstellung weiterer klinischer Informationen in der elektronischen Akte im Studienverlauf durch Hausarzt und Case Manager, wie z.B. das Vorliegen unbehandelter Schmerzen, zurückzuführen ist und die Unterversorgung

einer behandlungsbedürftigen Indikation zeigt. Bei der Bewertung der ‚falschen, unklaren oder fehlenden Hinweise‘ (C3.5) als Ursache für AbP ist zu berücksichtigen, dass die ärztliche Dokumentation in der eFA als Erfassungsgrundlage ungeeignet ist. Entsprechende Hinweise könnten sich im Medikationsplan des Patienten finden oder dem Patienten mündlich mitgeteilt worden sein. Insgesamt korrelieren die erfassten Ursachen für AbP mit den pharmazeutischen Empfehlungen. Patientenbezogene Ursachenkategorien sowie patientenzentrierte Empfehlungen wurden bedingt durch das Studiendesign nicht erfasst. Der Effekt der pharmazeutischen Intervention hinsichtlich der Reduktion der Anzahl von AbP ist daher bei eingehender Analyse der Ursachen nicht eindeutig einzuordnen.

AbP verursachende Wirkstoffe

In der DemStepCare-Studie kamen die AbP mehrheitlich durch die zur Therapie der Begleiterkrankungen eingesetzten Arzneimittel zustande, sodass ein Fokus der Medikationsanalyse auf Antidementiva und Antipsychotika nicht sinnvoll ist. Aufgrund des breiten Spektrums an AbP verursachenden Wirkstoffen kann auch keine Eingrenzung auf einzelne Wirkstoffgruppen oder Indikationsgebiete für zukünftige Untersuchungen bei diesem Patientenkollektiv empfohlen werden. Umgekehrt sind jedoch spezifisches Fachwissen und Vorerfahrungen zur Pharmakotherapie und klinischen Einsatzgebieten von Antipsychotika für die pharmazeutische Medikationsanalyse von Vorteil. Die Analyse der Prävalenz der AbP verursachenden Wirkstoffklassen zu den verschiedenen Messzeitpunkten lässt keine eindeutigen Rückschlüsse zu, dass Hausärzte die pharmazeutischen Empfehlungen bei bestimmten Wirkstoffklassen bereitwilliger umsetzen als bei anderen. Der Befund, dass durch Antipsychotika verursachte AbP im Studienverlauf zunehmen, kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass Hausärzte bei Antipsychotika eher abgeneigt sind Therapieänderungen vorzunehmen. Diese Erkenntnis bestätigt auch die Analyse des Deprescribings (siehe 5.5). Pharmazeutische Interventionen, die diese Wirkstoffklasse adressieren, müssen perspektivisch effektiver werden, um eine Reduktion der durch Antipsychotika ausgelösten AbP zu erreichen. Denkbar wäre beispielsweise die Bereitstellung patientenindividueller Absetzpläne und regelmäßige Kontakte zwischen Patient, Hausarzt und Pharmazeut zur Verlaufskontrolle. Der große personelle und zeitliche Aufwand und die daher fragliche Praktikabilität im Versorgungsalltag sind dabei jedoch zu berücksichtigen.

Bei Betrachtung der am häufigsten AbP verursachenden Wirkstoffe muss der häufige Einsatz von PPI ohne Indikation bzw. das Weiterführen der Therapie nach Wegfall der medizinischen Indikation hervorgehoben werden. Diese Beobachtung wird durch andere Studien bestätigt (321). Auch wird der Einsatz von ASS in der Primärprophylaxe (317) und der Einsatz von Torasemid als first-line Therapie der Hypertonie ohne Ödeme und bei Inkontinenz in der Anamnese nicht empfohlen (228). Dagegen wird der Einsatz von Colecalciferol bei geriatrischen

Patienten und Sturzneigung empfohlen (235). Die pharmazeutische Medikationsanalyse könnte bezüglich dieser Arzneistoffe helfen AbP zu vermeiden.

Pharmazeutische Empfehlung und deren Umsetzung

Pharmazeutische Empfehlungen können nur zu einer Verbesserung der Arzneimitteltherapie führen, wenn sie durch den Verordner umgesetzt werden und den Patienten erreichen. Die aus den durchgeführten Medikationsanalysen resultierenden pharmazeutischen Empfehlungen wurden insgesamt nur in 16,2 % (269/1685) der Fälle durch den Hausarzt umgesetzt. Aktiv abgelehnt wurde die pharmazeutische Empfehlung in insgesamt 4,6 % (76/1658) der Fälle. Allerdings fehlte in über 50 % (1107/1658) der pharmazeutischen Empfehlungen eine Reaktion des Arztes in der elektronischen Akte. Es muss an dieser Stelle auch darauf hingewiesen werden, dass die eFA zusätzlich zur Dokumentation in der Praxissoftware zu führen war und daher nicht von Vollständigkeit auszugehen ist. Die Prozessevaluation in der WestGemStudie ergab eine Umsetzungsrate der pharmazeutischen Empfehlungen von rund 55 %, wobei sich die Rate mit der Dauer der interprofessionellen Zusammenarbeit erhöhte. Die pharmazeutischen Empfehlungen wurden schriftlich in Form eines Konsils an den Hausarzt weitergeleitet (322). In der US-amerikanischen Studie von Doucette et al. zum Medikationsmanagement bei Patienten in der Primärversorgung lag die Umsetzungsrate der pharmazeutischen Empfehlungen bei rund 47 %. Die Empfehlung wurde in Form eines SOAP-Schemas an den Hausarzt gefaxt (320). Chau et al. ermittelten in einer niederländischen Studie bei ambulant behandelten Patienten eine Umsetzungsrate von rund 46 % für die pharmazeutischen Empfehlungen. Hier wurden pharmazeutische Empfehlungen mit den Verordnern und Patienten besprochen (323). In Pflegeheimen oder Krankenhäusern werden durch die engere Zusammenarbeit im interdisziplinären therapeutischen Team im Allgemeinen höhere Umsetzungsraten erreicht (324, 325).

Die Umsetzungsrate pharmazeutischer Empfehlungen hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab. Neben der fehlenden Dokumentation in der eFA könnte der fehlende direkte Austausch zwischen Hausarzt und Apotheker ein Grund für die geringe Umsetzungsrate der pharmazeutischen Empfehlungen sein. Die Kooperation von Arzt und Apotheker ist das im Hinblick auf die Effektivität von Medikationsanalysen in der Literatur am häufigsten genannte Kriterium (326). In Deutschland ist eine routinemäßige interprofessionelle Zusammenarbeit von Hausarzt und Apotheker bislang nicht üblich. In der DemStepCare-Studie gab es keine persönlichen Kontakte, durch die eine interprofessionelle Beziehung hätte aufgebaut werden sowie Informationen zu den Hintergründen von Verordnungen oder über den Patienten hätten gewonnen werden können.

Durch Gespräche mit Patient, Case Manager oder Hausarzt können zusätzliche Informationen

generiert werden, die eine differenzierte Beurteilung der klinischen Relevanz eines AbP ermöglichen. Bei der Übermittlung von AbP mit geringer klinischer Relevanz besteht die Gefahr eines „over-alerting“ und der Folge einer geringeren Akzeptanz für pharmazeutische Interventionen. Wenn eine Begründung für die Ablehnung einer pharmazeutischen Empfehlung in der elektronischen Akte hinterlegt wurde, war diese meist auf bisher dem Pharmazeuten nicht vorliegende Informationen zurückzuführen. Die Ablehnung einer pharmazeutischen Empfehlung war jedoch nicht immer nachvollziehbar, z.B. bei der Weiterverordnung von Torasemid als Monotherapie bei Hypertonie und stark ausgeprägter Inkontinenz mit hohem Leidensdruck.

Die Umsetzungsrate der pharmazeutischen Empfehlungen reduzierte sich im Zeitverlauf. Eine US-amerikanische Untersuchung konnte eine negative Korrelation zwischen der Kontaktaufnahme durch Pharmazeuten und der Kooperationsbereitschaft durch den Verordner zeigen (327). Für zukünftige Kooperationen von Arzt und Pharmazeut im ambulanten Bereich wären interdisziplinäre Fallbesprechungen zu durch den Arzt ausgewählten Patienten mit anschließender schriftlicher Dokumentation der vereinbarten Medikationsänderungen und Therapieziele denkbar. Eine doppelte Dokumentation, wie in der DemStepCare-Studie, muss vermieden werden.

In Anbetracht der Hindernisse ist die in der DemStepCare-Studie erreichte Umsetzungsrate pharmazeutischer Interventionen insgesamt als positiv zu bewerten.

5.5 Risikoarzneimittel

Demenzpatienten sind überwiegend geriatrische und multimorbide Patienten, woraus meist eine Polymedikation resultiert, wie es auch bei den DemStepCare-Patienten der Fall war. Obwohl Demenzerkrankungen zwangsläufig lebensbegrenzend sind, ist der Prozess von einer leichten kognitiven Störung bis zu einer schweren Demenz im Endstadium teilweise langwierig und nicht immer vorhersehbar. Die Arzneimitteltherapie mit sich rapide ändernden Pflege-, Lebens- und Therapiezielen in Einklang zu bringen ist daher häufig eine Herausforderung, die eine regelmäßige Prüfung und patientenindividuelle Bewertung der Medikation erfordert. In der DemStepCare-Studie wurden vor Studienbeginn Deprescribing-Strategien für definierte Risikoarzneimittel entwickelt, um bekannten Barrieren im kontrollierten Absetzprozess, wie die Identifizierung geeigneter Arzneimittel und fehlende Vorgaben für das Ablaufen des Prozesses, zu begegnen. Die Anzahl an Risikoarzneimitteln, bei denen ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis identifiziert und deren Absetzen empfohlen wurde, konnte in der IG im Vergleich zur KG1 und im Studienverlauf signifikant reduziert werden. Ein erfolgreiches Deprescribing unter Beteiligung klinischer Pharmazeuten wurde bereits in mehreren Studien gezeigt (328). Als häufigste abzusetzende Arzneimittel konnten Antipsychotika zur Therapie von Psychischen- und Verhaltenssymptomen bei Demenz (BPSD), Anticholinergika und PPI identifiziert werden.

Die Gesamtzahl verordneter Arzneimittel konnte durch Deprescribing definierter Risikoarzneimittel nicht reduziert werden.

Der Einsatz von Antipsychotika kann bei Auftreten ausgeprägter psychotischer Symptome und unzureichender Wirkung nicht-medikamentöser Maßnahmen oder akuter Eigen- oder Fremdgefährdung erforderlich sein. Da Wirksamkeitsbelege nur begrenzt zur Verfügung stehen und die Antipsychotika mit zahlreichen Nebenwirkungen assoziiert sind, sollte die Indikationsstellung kritisch erfolgen, die Dosierung niedrig gewählt und die Therapiedauer so kurz wie möglich sein. Leitlinien empfehlen daher, die Indikation und Therapiedauer von Antipsychotika regelmäßig zu evaluieren und Absetzversuche zu unternehmen. Die Sorge vor einem erneuten Auftreten oder einer Zunahme der Symptomatik kann dabei für Behandler, pflegende Angehörige und Patienten eine Hürde darstellen. Es gibt bisher nur wenig Evidenz für ein erfolgreiches Absetzen von Antipsychotika ohne negative Auswirkung auf psychische und Verhaltenssymptome und positive Effekte auf die Kognition, UAW oder die Lebensqualität (329). In der DemStepCare-Studie konnte diesbezüglich kein neues Wissen generiert werden.

Die Zunahme unangemessener Verordnungen von PPI in der IG im Zeitverlauf lässt ein fehlendes Bewusstsein für die Problematik des breiten und unkritischen Einsatzes von PPI in der Dauertherapie vermuten. Diese Beobachtung lässt sich auch auf die Verordnung von Benzodiazepinen und Antipsychotika zur Behandlung von BPSD übertragen, wobei bei diesen Wirkstoffklassen auch die Komplexität des Absetzprozesses, die Erwartungshaltung von Patienten und pflegenden Angehörigen für eine Arzneimittelverordnung sowie die potenzielle Abhängigkeit bei Benzodiazepinen berücksichtigt werden muss. Ein weiterer Faktor ist die nur eingeschränkt mögliche Kommunikation und Beratung der Patienten zu Fragen der Arzneimitteltherapie. Ein fehlender Effekt von Interventionen auf die Verordnungsprävalenz dieser Wirkstoffklassen ist auch aus anderen Studien bekannt, insbesondere PPI und Antipsychotika sind trotz intensiver Interventionen besonders schwierig abzusetzen (328).

Eine wesentliche Limitation in der Studie war die Durchführung der pharmazeutischen Medikationsanalyse und die Beschränkung der Kommunikation der pharmazeutischen Empfehlung in und über die eigens etablierte elektronische Akte. Die Absetzprozesse waren teilweise sehr komplex, sodass ein intensiverer Austausch erforderlich gewesen wäre als es im Studiendesign vorgesehen war. Für ein erfolgreiches und nachhaltiges Deprescribing hätten auch Patienten und Angehörige in die Therapieentscheidungen miteinbezogen und über Nutzen und Risiken des kontrollierten Absetzens von Arzneimitteln informiert werden müssen. Inwieweit dies in der DemStepCare-Studie von den Hausärzten übernommen wurde, ist unbekannt. Darüber hinaus wären regelmäßige Schulungen der Hausärzte zu Theorie und Praxis des Deprescribing sinnvoll gewesen. Die Übermittlung von weitergehenden Informationen bei ,Emp-

fehlung zum Absetzen' war durch die Kommunikation über die elektronische Akte stark limitiert. Interventionen mit dem Ziel des Deprescribings sind zeit- und kostenintensiv und erfordern eine enge und langfristige Zusammenarbeit im multidisziplinären Team.

Anticholinergika

Die Anwendung von Anticholinergika kann den kognitiven Status der Patienten erheblich beeinträchtigen. So fanden Fortin et al. eine signifikante Korrelation zwischen der Einnahme von Anticholinergika und der verbalen episodischen Gedächtnisfunktion (330). In einer systematischen Literaturrecherche konnten Dmochowski et al. ein Demenzrisiko von 46 % unter Anwendung von Anticholinergika über einen Zeitraum ≥ 3 Monate aufzeigen (331). Aufgrund des Zusammenhangs mit Verwirrtheit und verstärktem kognitiven Abbau ist die Exposition gegenüber dieser Wirkstoffklasse bei Demenzpatienten von besonderer Bedeutung (332).

Es wurden bislang mehrere anticholinerge Belastungsskalen (ABS) entwickelt, um die anticholinerge Belastung (ACB) der Medikation zu erfassen. Die in der DemStepCare-Studie verwendete German Anticholinergic Burden Scale (GABS) wurde in einer vergleichenden Untersuchung zur Qualität unterschiedlicher ABS als sehr hochwertig eingeschätzt. Eine Validierung steht jedoch noch aus (333). Für die Effektivität von Interventionen mit dem Ziel der Verringerung der ACB bei Demenzpatienten in der Primärversorgung gibt es bisher keine Evidenz (334). In einer multizentrischen Beobachtungsstudie von Krüger et al. erhielten rund 54 % der 3189 multimorbiden älteren Patienten ein Anticholinergikum. Gemäß der GABS verursachten 73 % der identifizierten Anticholinergika eine geringe ACB. Die mittlere ACB lag bei $1,2 \pm 1,6$ und 18 % der Patienten hatten eine ACB von ≥ 3 . Tramadol und Amitriptylin waren die am häufigsten verordneten Arzneimittel mit einer hohen ACB (335). In der DemStepCare-Studie betrug die Prävalenz von Anticholinergika nach der GABS in IG und KG1 jeweils rund 80 % und die mittlere ACB $1,7 \pm 1,56$ in der IG und $1,96 \pm 2,1$ in der KG1. Der Prozentsatz an Patienten mit einer ACB ≥ 3 betrug rund 23 % in der IG und 24 % in der KG1. Die Kennzahlen der ACB nach der GABS sind somit in beiden Studien ähnlich. Die häufigere Verordnung von Anticholinergika bei Demenzpatienten im Vergleich zu Patienten ohne Demenz wurde bereits in mehreren Studien festgestellt (336, 337).

In einer prospektiven Studie von Jaïdi et al. mit 147 hospitalisierten geriatrischen Demenzpatienten wurde die anticholinerge Last der Medikation anhand der Anticholinergic Drug Scale (ADS), der Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB-Skala) und der Anticholinergic Risk Scale (ARS) erfasst. Zur Baseline lag die anticholinerge Last nach der ADS im Mittel bei $2,2 \pm 1,7$ und die Verordnungsprävalenz bei 83,7 %, nach der ACB-Skala bei $2,2 \pm 1,7$ und 80,3 % und nach der ARS bei $2,3 \pm 1,8$ und 85,6 %. Die Größenordnung der anticholinergen Last und der Verordnungsprävalenz korreliert mit den Ergebnissen der DemStepCare-Studie. Die höheren Werte sind durch die stationäre Versorgungssituation und die damit assoziierte höhere

Krankheitslast der Patienten zu erklären (338).

Bei einem Vergleich der Ergebnisse zur ACB anderer Studien bei Demenzpatienten muss berücksichtigt werden, dass verschiedene anticholinerge Belastungsskalen verschiedene Arzneimittel berücksichtigen und die anticholinerge Belastung unterschiedlich bewerten (339). Bisher existiert kein internationaler Konsens, welche Skala zu Erfassung der ACB verwendet werden sollte (340). Alle Einschätzungen zur ACB der Medikation über Skalen oder Formeln sind dadurch limitiert, dass in die Bewertung weder veränderte Serumkonzentrationen aufgrund von Organdysfunktionen oder Arzneimittelinteraktionen, noch der mögliche Einfluss aktiver Metaboliten einfließt (341). Die individuelle Sensitivität der Patienten gegenüber anticholinergen Effekten und die damit verbundene klinische Relevanz der ACB bleibt ebenfalls unberücksichtigt.

Die durchschnittliche ACB konnte in der IG im Vergleich zur KG1 und im Zeitverlauf nicht signifikant reduziert werden. Die Zahl der Patienten mit einer ACB ≥ 3 konnte von t_0 zu t_1 (nicht signifikant) reduziert werden. Die am häufigsten verordneten Anticholinergika waren trizyklische Antidepressiva (TZA), atypische Antipsychotika und Spasmolytika für urologische Indikationen. Während die Verordnungshäufigkeit in der IG von TZA über die Zeit rückläufig war, nahm die Zahl der Verordnungen von atypischen Antipsychotika und Spasmolytika dagegen zu. Die positive Veränderung bei TZA ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass ausreichende und in der hausärztlichen Versorgungspraxis etablierte Alternativen wie SSRI, SNRI oder Mirtazapin zur Verfügung stehen. Dagegen werden bei Inkontinenz anstelle von urologischen Spasmolytika primär nicht pharmakologische Maßnahmen empfohlen, die in der Praxis einen zusätzlichen zeitlichen und logistischen Aufwand für Patient und pflegende Angehörige bedeuten. Bei Auftreten von BPSD besteht bei pflegenden Angehörigen ein hoher Leidensdruck, sodass das Bedürfnis nach einer Pharmakotherapie bei gleichzeitiger Sorge vor einem Rezidiv der Symptomatik bei Absetzen der Antipsychotika steigt. Zudem muss auch im Zeitverlauf mit einer Zunahme der Inkontinenz und BPSD gerechnet werden. Bisher zielen die meisten Studien zu pharmazeutischen Interventionen auf die Reduktion der ACB bei geriatrischen Patienten, ohne die klinischen Effekte zu messen und zu bewerten (342). Bei Demenzpatienten sind weitere Untersuchungen mit dem Ziel der Entwicklung von Strategien zur Senkung der anticholinergen Last und Analyse des Nutzens erforderlich.

5.6 **START-Kriterien**

Eine Unterversorgung mit Arzneimitteln bei behandlungsbedürftigen Indikationen kommt im Alter häufig vor. Menschen unter Polymedikation sind davon nicht seltener betroffen als Patienten, die nur wenige Arzneimittel anwenden. Studien konnten zeigen, dass insbesondere Patienten mit Polymedikation tendenziell häufiger unterversorgt sind (343–345). Ein wesentlicher Grund könnte die fehlende Durchführung klinischer Studien bei alten, multimorbiden und

Demenzpatienten sein. Auch Unterversorgung mit Arzneimitteln kann zu Krankenhauseinweisungen führen (346). Trotz der insgesamt hohen Verordnungszahlen bei Demenzpatienten gibt es Hinweise auf eine medikamentöse Unterversorgung bei diesem Patientenkollektiv. In einer niederländischen Studie von Kuijpers et al. mit 150 geriatrischen Patienten wurde bei 28 % der Patienten mit kognitiven Einschränkungen eine medikamentöse Unterversorgung festgestellt (347). Beispielsweise werden Schmerzen häufig nicht erkannt oder nicht angemessen behandelt (348, 349). In der DemStepCare-Studie wäre zu Studienbeginn bei 53 % der Patienten in der IG und 38 % in der KG1 mindestens ein weiteres Arzneimittel indiziert gewesen. Dieser Anteil ließ sich in der IG im Studienverlauf durch pharmazeutische Interventionen signifikant reduzieren. In einem Literaturreview von Díaz Planelles et al. zu inadäquaten Verordnungen nach den STOPP/START-Kriterien in Pflegeheimen wurde eine Prävalenz der START-Kriterien von 39,5 % bis 99,7 % berichtet (350). Hilfsmittel wie die START-Kriterien können genutzt werden, um eine im Alter trotz Polymedikation häufig vorliegende potenzielle Unterversorgung zu detektieren, jedoch kann die Angemessenheit der Arzneimitteltherapie nur auf patientenindividueller Basis ermittelt werden.

5.7 UAW als Ursache für Versorgungskrisen

In der DemStepCare-Studie erwies sich das Studiendesign als wenig geeignet zur Identifizierung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW). Grund war hauptsächlich ein Mangel an Informationen, um einen eindeutigen zeitlichen und kausalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Versorgungskrise und der Arzneimitteltherapie herzustellen. Hinzu kommt, dass die Ursachen für Versorgungskrisen sehr komplex und meist nicht einem einzigen Faktor zuzuordnen waren. Beispielsweise resultierte eine akute Gefährdung der häuslichen Versorgung nicht nur aus der ausgeprägten Inkontinenz durch eine inadäquate Diuretikatherapie, sondern zusätzlich aus fehlender Inkontinenzversorgung, Sturzneigung bei nächtlichen Toilettengängen und fehlender Anpassung der Wohnsituation sowie Überforderung der pflegenden Ehefrau. Weiterhin wurde der größte Teil der Versorgungskrisen durch neu auftretende und stark ausgeprägte Verhaltenssymptome ausgelöst, bei denen der Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie der Krisenambulanz durch die Pflegeexpertin hinzugezogen wurde. Dieser prüfte die verordnete Medikation vor Ort und trat in direkten Kontakt mit dem behandelnden Hausarzt. In dieser Konstellation war die pharmazeutische Medikationsanalyse nicht geplant. Für zukünftige Studien im ambulanten Bereich sollte vorab geprüft werden, ob und wie in akuten Krisensituationen eine pharmazeutische Medikationsanalyse erfolgen kann, um UAW zu detektieren und Vermeidungsstrategien zu entwickeln. Bei stationärer Behandlung ist die Mitwirkung des klinischen Pharmazeuten und das Erkennen von UAW häufiger (351).

5.8 Zeitaufwand

Der Zeitaufwand für die Durchführung der Medikationsanalysen in der Interventionsgruppe lag für die Erfassung aller relevanten Informationen zu Studienbeginn im Mittel bei 12 Minuten, für die Prüfung der Medikation und Übermittlung der Ergebnisse an den Hausarzt bei 20 Minuten und für die Dokumentation zur wissenschaftlichen Auswertung bei 11 Minuten. Da nicht immer Änderungen in der Medikation im Vergleich zu vorangegangenen Medikationsanalysen erfolgt waren, verkürzte sich die für die Medikationsanalyse aufgewendete Zeit folgerichtig im Studienverlauf mit der Zahl durchgeführter Medikationsanalysen. Die vor Studienbeginn aufgewendete Zeit für die Entwicklung der Deprescribing-Prozessabläufe und der Excel-Dokumente zur Durchführung der standardisierten Medikationsanalyse sowie die anschließenden Datenauswertungen und -analysen wurden dabei nicht berücksichtigt. Ein Vergleich mit Zeitangaben aus anderen Studien erscheint aufgrund der Heterogenität der Interventionen und Settings wenig sinnvoll. Bei einem perspektivisch vorgesehenen Übergang in die Regelversorgung müsste ein Zeitaufwand für die initiale Medikationsanalyse von durchschnittlich mindestens 30 Minuten pro Patient eingeplant werden. Da sich im Zeitverlauf weniger deutliche Unterschiede bei der Sicherheit und Qualität der Medikation ergaben als zu Studienbeginn, kann die Beschränkung auf eine einmal jährliche Medikationsanalyse, wie in der hausärztlichen Leitlinie Multimedikation empfohlen (258), als Minimum erwogen werden. Somit ließe sich der Zeitaufwand für die pharmazeutische Medikationsanalyse pro Patient deutlich reduzieren. Eine zusätzliche pharmazeutische Medikationsanalyse bei Bedarf auf Anforderung des Hausarztes, bei Entlassung aus der stationären Versorgung oder umfassenderen Medikationsänderungen erscheint jedoch angebracht. Für eine Realisierung in der Praxis müsste es allerdings insbesondere hinsichtlich der Bereitstellung elektronischer Gesundheitsdaten einen Strukturwandel geben, um regelmäßige Medikationsanalysen in einem vertretbaren zeitlichen Rahmen durchzuführen. In der DemStepCare Studie wurden die Interventionen von klinisch versierten und weitergebildeten Pharmazeuten durchgeführt. Weniger geübte Pharmazeuten hätten ggf. einen größeren Zeitbedarf.

5.9 Zusammenschau

Die Zusammenschau der DemStepCare Studienergebnisse zeigt, dass alle verwendeten Instrumente zur Detektion unangemessener Arzneimittel geeignet sind und effektiv zur Verbesserung der Qualität und Sicherheit der Arzneimitteltherapie von Demenzpatienten eingesetzt werden können (siehe Tab. 33). In der Interventionsgruppe wurde eine signifikante Reduktion des MAI-Summen- und Patientenscores im Behandlungsverlauf durch eine einmalige umfassende pharmazeutische Medikationsanalyse und pharmazeutische Empfehlungen erreicht.

Wiederholte Medikationsanalysen verbesserten die Angemessenheit der Medikation nicht signifikant. Zudem wurde die Anzahl von AbP und die Anzahl von Risikoarzneimitteln durch Deprescribing signifikant in der Interventionsgruppe reduziert. Die fehlende Signifikanz der Reduktion von potenziell inadäquaten Arzneimitteln für Demenzpatienten ≥ 65 Jahre nach der FORTA und PRISCUS-Liste ist primär durch die geringe Verordnungshäufigkeit dieser Arzneimittel zu erklären. Auch die Unterversorgung mit Arzneimitteln wurde gemäß START-Kriterien bei behandlungsbedürftigen Indikationen und Demenzpatienten ≥ 65 Jahre im Behandlungsverlauf signifikant reduziert. Es bleibt zu berücksichtigen, dass die pharmazeutischen Medikationsanalysen auf Basis der vom Hausarzt und Case Manager zusätzlich geführten elektronischen Fallakten erfolgten und die Ergebnisse und Empfehlungen dort dokumentiert wurden. Eine jährliche umfassende pharmazeutische Medikationsanalyse, ergänzt um anlassbezogene Medikationsanalysen wie z.B. bei Krankenhausaufenthalt oder Stürzen, ist gemäß den Ergebnissen der DemStepCare-Studie bei Demenzpatienten zu empfehlen. Zur Effizienzsteigerung muss die digitale Datenbasis und digitale Kommunikation dringend etabliert werden. Die eindeutige Verbesserung der AMTS bei Demenzpatienten in der ambulanten Behandlung durch pharmazeutische Medikationsanalysen war trotz der Einschränkungen durch die COVID-19-Pandemie und nur indirekter Kommunikation zwischen behandelndem Arzt und klinischem Pharmazeuten möglich, was umso bemerkenswerter ist.

Tab. 33: Einfluss der pharmazeutischen Medikationsanalyse bei Patienten der Interventionsgruppe der DemStepCare-Studie bezogen auf die Arzneimitteltherapiesicherheit.

AMTS-Kennzahl	Ergebnis
Medication Appropriateness Index (MAI)	<ul style="list-style-type: none"> – Signifikante Reduktion des MAI-Summen- und Patientenscores im Behandlungsverlauf durch eine einmalige Medikationsanalyse – Geringfügige weitere Reduktion des MAI-Summen- und Patientenscores durch wiederholte Medikationsanalysen
PIM-Listen (FORTA / PRISCUS / STOPP)	<ul style="list-style-type: none"> – Signifikante Reduktion der Verordnungshäufigkeit von potenziell inadäquaten Medikamenten bei Patienten ≥ 65 J. im Behandlungsverlauf nach den STOPP Kriterien – Nicht signifikante Reduktion bei PIM nach der FORTA- und PRISCUS-Liste
Arzneimittelbezogene Probleme (AbP)	<ul style="list-style-type: none"> – Signifikante Reduktion der Anzahl von AbP im Behandlungsverlauf
Risikoarzneimittel	<ul style="list-style-type: none"> – Signifikante Reduktion ausgewählter Risikoarzneimittel durch Deprescribing im Behandlungsverlauf
START-Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> – Signifikante Reduktion der Untertherapie mit Arzneimitteln bei behandlungsbedürftigen Indikationen bei Patienten ≥ 65 J. im Behandlungsverlauf

PIM: potenziell inadäquate Medikation

6 Ausblick

Eine inadäquate Arzneimitteltherapie bleibt bei ambulanter Versorgungssituation von Demenzpatienten häufig unentdeckt, da dem Apotheker bei der Durchführung von Medikationsanalysen umfassende Informationen zu Diagnosen, Laborwerten und kognitivem Status fehlen. Eine regelhafte Zusammenarbeit zwischen Hausarzt und Hausapotheker ist in Deutschland bislang nicht etabliert. Das ist auch damit zu begründen, dass bisher weder eine elektronische Gesundheitsakte noch eine digitale Datenkommunikation in der Primärversorgung existiert. Vereinzelte Studien konnten positive Effekte von Kooperationsnetzwerken und elektronischen Gesundheitsakten hinsichtlich einer Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit zeigen (352, 353). Maidment et al. forderten bereits vor längerer Zeit ein kooperatives Medikationsmanagement zur Verbesserung der Demenzversorgung (354). Die Implementierung einer regelmäßigen, systematisch durchgeführten Medikationsanalyse sollte sowohl in weiteren wissenschaftlichen Untersuchungen als auch in der routinemäßigen medizinischen Grundversorgung fortgeführt werden. Die Ergebnisse der DemStepCare-Studie bestätigen den bereits in der Literatur erfassten Bedarf einer regelmäßigen Prüfung der Medikation bei diesem Patientenkollektiv aufgrund der häufig vorliegenden Polymedikation und damit einhergehenden arzneimittelbezogenen Problemen. Die Anwendung von Hilfsmitteln wie der FORTA-Liste, der PRISCUS-Liste und der STOPP-Kriterien haben sich bei der Durchführung von Medikationsanalysen als nützliche Instrumente erwiesen, um potenziell inadäquate Medikamente für geriatrische Patienten zu identifizieren. Die Überprüfung sollte allerdings nicht auf den Einsatz dieser Listen beschränkt werden, sondern es sollten auch ausgewählte Risikoarzneimittel wie Anticholinergika bei Demenzpatienten berücksichtigt werden. Daneben sollte auch nach den START-Kriterien auf eine medikamentöse Unterversorgung bei bestehender Indikation für eine Arzneimitteltherapie geprüft werden. Regelmäßige Schulungen von Hausärzten zu potenziell inadäquaten Medikamenten für geriatrische Demenzpatienten z.B. im Rahmen von Qualitätszirkeln sind erforderlich, um inadäquate Verordnungen zu verhindern und die Qualität und Sicherheit der Arzneimitteltherapie nachhaltig zu verbessern.

Perspektivisch sollten speziell geschulte Apotheker in den öffentlichen Apotheken in die ambulante Versorgung von Demenzpatienten einbezogen werden, da diese häufig engen und regelmäßigen Kontakt mit Patient und pflegenden Angehörigen haben und durch ihre Tätigkeit zwangsläufig in den Medikationsprozess eingebunden sind. Insbesondere ist ein Abgleich der tatsächlich angewendeten Medikation mit der verordneten Medikation erforderlich, um Probleme in der Arzneimitteltherapie zu erfassen und adäquat bewerten zu können. Wünschenswert wäre eine enge und digitale Vernetzung von stationären und ambulanten Versorgern unter Mitwirkung von Apothekern als Medikationsmanager. Hier bietet Telepharmazie sowie die Ausweitung des patientenindividuellen Verblisterns mit daran gebundener Medikationsanalyse durch öffentliche Apotheken eine gute Option.

Für die erfolgreiche Implementierung pharmazeutischer Medikationsanalysen in die hausärztliche Praxis muss die Art der Intervention optimiert werden. Eine Möglichkeit in der Case Manager-zentrierten Patientenversorgung wäre ein Assessment der Arzneimitteltherapie inkl. Abgleich der verordneten mit der tatsächlich angewendeten Medikation, dem Einnahmeverhalten und Problemen mit der Arzneimitteltherapie. Diese Informationen könnten zusammen mit hausärztlich bereitgestellten Informationen an den Apotheker weitergeleitet zu werden. Aus den Erfahrungen in der DemStepCare Studie sind geschulte Case Manager gut geeignet, um Patienten mit einem Bedarf für pharmazeutische Interventionen zu identifizieren. Dies kann durch vorab festgelegte Risikofaktoren für eine inadäquate Arzneimitteltherapie, wie eine hohe Anzahl verordneter Arzneimittel, unterstützt werden. Die Verschriftlichung der pharmazeutischen Empfehlungen zu Änderungen in der Arzneimitteltherapie und anschließender Diskussion in regelmäßig stattfindenden interdisziplinären Fallkonferenzen mit Arzt, Apotheker und Case Manager wäre eine Möglichkeit die Arzneimitteltherapiesicherheit und -qualität nachhaltig zu verbessern.

7 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Charakteristika der Alzheimer-Demenz (44).....	13
Tab. 2: Charakteristika der Lewy-Körper-assoziierten Demenzen (46).....	14
Tab. 3: Charakteristika der frontotemporalen Demenz (50, 51).....	15
Tab. 4: Charakteristika der vaskulären Demenz (54–56).....	15
Tab. 5: Messzeitpunkte der Medikationsanalysen.....	41
Tab. 6: Übersicht der in der elektronischen Fallakte hinterlegten Daten.....	48
Tab. 7: Kriterien des Medication Appropriateness Index (MAI) und ihre Gewichtung (217).....	57
Tab. 8: Adaptierter Medication Appropriateness Index (MAI) für die DemStepCare-Studie.....	58
Tab. 9: Statistische Verfahren zur Auswertung des primären Zielparameters.....	65
Tab. 10: Soziodemographische und klinische Merkmale für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv zum Zeitpunkt Studieneinschluss (t_0).....	69
Tab. 11: Schweregradeinteilung der Demenz für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv zum Zeitpunkt Studieneinschluss (t_0).....	70
Tab. 12: Pflegegrad bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv zum Zeitpunkt individuelles Behandlungsende (t_2).....	72
Tab. 13: Anzahl der vom Hausarzt dokumentierten Arzneimittel für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).....	73
Tab. 14: Anzahl und Häufigkeit der zehn häufigsten Wirkstoffklassen sowie der am häufigsten verordneten Wirkstoffe für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv zum Zeitpunkt Studieneinschluss (t_0).....	74
Tab. 15: Anzahl und Häufigkeit der verordneten Antipsychotika für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).....	75
Tab. 16: MAI-Summenscore für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).....	77
Tab. 17: Kennzahlen des MAI-Summenscores für Patienten der Interventionsgruppe bezogen auf das ITT-Kollektiv ($n = 141$) für Quartal 1 bis Quartal 4 im Behandlungsverlauf.....	78
Tab. 18: MAI-Patientenscore für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).....	79
Tab. 19: MAI-Patientenscore für Patienten der Interventionsgruppe im ITT-Kollektiv ($n = 141$) für Quartal 1 bis Quartal 4 im Behandlungsverlauf.....	81
Tab. 20: Anteil und Anzahl der unangemessenen Verschreibungen pro Medication Appropriateness Kriterium für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).....	82

Tab. 21: Verordnung von Arzneimitteln der FORTA-Liste Kategorie D bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv ≥ 65 J. im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).....	83
Tab. 22: Verordnung von Arzneimitteln der PRISCUS-Liste bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv ≥ 65 J. im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).....	85
Tab. 23: Verordnung von Arzneimitteln der STOPP-Kriterien bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv ≥ 65 J. im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).....	86
Tab. 24: Arzneimittelbezogene Probleme (AbP) Kriterien bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).	88
Tab. 25: Prozentuale Verteilung der arzneimittelbezogenen Probleme (AbP) auf der Ebene „Ursache“ für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).	90
Tab. 26: Prozentuale Verteilung der arzneimittelbezogenen Probleme (AbP) verursachenden Wirkstoffklassen für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).....	92
Tab. 27: Prozentuale Verteilung der zehn am häufigsten arzneimittelbezogene Probleme (AbP) auslösenden Wirkstoffe bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).	93
Tab. 28: Verordnung von Risikoarzneimitteln bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).	97
Tab. 29: Anticholinerge Last der verordneten Medikation bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 des ITT-Kollektivs im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).....	99
Tab. 30: Zahl indizierter Arzneimittel nach den START-Kriterien bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv ≥ 65 J. im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).....	102
Tab. 31: START-Arzneimittel nach Wirkstoffklassen in absteigender Häufigkeit bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv ≥ 65 J. im Behandlungsverlauf (t_0 , t_1 , t_2).	103
Tab. 32: Zeitaufwand für die Medikationsanalyse in Minuten, ermittelt bei $n= 30$ Patienten der Interventionsgruppe zu den Untersuchungszeitpunkten t_0 , t_1 , t_2	105
Tab. 33: Einfluss der pharmazeutischen Medikationsanalyse bei Patienten der Interventionsgruppe der DemStepCare-Studie bezogen auf die Arzneimitteltherapiesicherheit.	126

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Faktoren mit Einfluss auf die Entstehung von BPSD, modifiziert nach (133).	23
Abb. 2: Mögliche Fehlerquellen im Medikationsprozess (nach (196)).....	31
Abb. 3: Zeitlicher Ablauf der DemStepCare-Studie unter Berücksichtigung der Laufzeitverlängerung.	42
Abb. 4: Kategorisierung und Behandlung von Demenzpatienten der Interventionsgruppe im Rahmen der DemStepCare-Studie.	45
Abb. 5: Screenshot des Eingangsbildschirms der elektronischen Fallakte in der DemStepCare-Studie.....	48
Abb. 6: Screenshot der Bearbeitungsmaske der pharmazeutischen Empfehlung durch den Hausarzt in der elektronischen Fallakte in der DemStepCare-Studie.....	52
Abb. 7: Beispielhafte Darstellung der pharmazeutischen Empfehlungen im Verlaufsbericht der elektronischen Fallakte für Patienten der Interventionsgruppe in der DemStepCare- Studie.	53
Abb. 8: Standardisierte Datenerfassung bei der Medikationsanalyse.	56
Abb. 9: Beispielhafte Kategorisierung potenziell inadäquater Medikamente bei der Medikationsanalyse.	60
Abb. 10 Flussdiagramm Studiendesign mit Entlassgründen.....	67
Abb. 11: Patientenverteilung auf die am Projekt beteiligten Hausärzte (n: Anzahl Patienten / Hausärzte ITT-Kollektiv; IG: Interventionsgruppe; KG1: Kontrollgruppe 1).....	68
Abb. 12: Demenzdiagnosen bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT- Kollektiv zum Zeitpunkt Studieneinschluss t_0 (n: Anzahl Patienten ITT Kollektiv).	70
Abb. 13: Versorgungssituation bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 des ITT- Kollektivs im Behandlungsverlauf (Mehrfachnennung möglich; n: Anzahl Patienten ITT Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; IG: Interventionsgruppe; KG1: Kontrollgruppe 1).	71
Abb. 14: Versorgungsstatus bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT- Kollektiv im Behandlungsverlauf (n: Anzahl Patienten ITT-Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; IG: Interventionsgruppe; KG1: Kontrollgruppe 1).	72
Abb. 15: Verordnungshäufigkeit von Antipsychotika für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (n: Anzahl Antipsychotika ITT Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; IG: Interventionsgruppe; KG1: Kontrollgruppe 1).	76
Abb. 16 Verteilung des Medication Appropriateness Index-Summenscores bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende).....	77

- Abb. 17: Verteilung des Medication Appropriateness Index-Patientenscores bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende)..... 80
- Abb. 18: Verordnungshäufigkeiten von Arzneimitteln nach der FORTA-Liste Kategorie D bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv \geq 65 J. im Behandlungsverlauf (n: Anzahl FORTA D-Arzneimittel ITT-Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; IG: Interventionsgruppe; KG1: Kontrollgruppe 1). 84
- Abb. 19: Verordnungshäufigkeiten von Arzneimitteln nach der PRISCUS-Liste bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv \geq 65 J. im Behandlungsverlauf (n: Anzahl PRISCUS-Arzneimittel ITT-Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; IG: Interventionsgruppe; KG1: Kontrollgruppe 1). 85
- Abb. 20: Verordnungshäufigkeiten von Arzneimitteln nach den STOPP-Kriterien bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv \geq 65 J. im Behandlungsverlauf (n: Anzahl STOPP-Arzneimittel ITT-Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; IG: Interventionsgruppe; KG1: Kontrollgruppe 1). 87
- Abb. 21: Prozentuale Verteilung der arzneimittelbezogenen Probleme (AbP) auf der Ebene „Problem“ nach PCNE Version 9.1 (285) bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (n: Anzahl AbP ITT-Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; IG: Interventionsgruppe; KG1: Kontrollgruppe 1). 89
- Abb. 22: Prozentuale Häufigkeit der Empfehlungen in der Interventionsgruppe (IG) zu arzneimittelbezogenen Problemen (AbP) nach PCNE Version 9.1 (285) bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (n: Anzahl AbP ITT Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; AM: Arzneimittel). 94
- Abb. 23: Prozentuale Häufigkeit der Umsetzung von arzneimittelbezogenen Problemen (AbP) in der Interventionsgruppe (IG) im ITT-Kollektiv nach PCNE Version 9.1 (285) im Behandlungsverlauf (n: Anzahl AbP ITT Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende)..... 95
- Abb. 24: Prozentuale Häufigkeit des Bearbeitungsstatus von arzneimittelbezogenen Problemen (AbP) in der Interventionsgruppe (IG) im ITT-Kollektiv nach PCNE Version 9.1 (285) im Behandlungsverlauf (n: Anzahl AbP ITT Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende). 95
- Abb. 25: Prozentuale Häufigkeit der klinischen Relevanz von arzneimittelbezogenen Problemen (AbP) bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe im ITT-Kollektiv

nach PCNE Version 9.1 (285) im Behandlungsverlauf (n: Anzahl AbP ITT Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; IG: Interventionsgruppe; KG1: Kontrollgruppe 1).	96
Abb. 26: Abzusetzende Risikoarzneimittel nach Wirkstoffgruppe bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (n: Anzahl abzusetzende Risikoarzneimittel ITT Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; IG: Interventionsgruppe; KG1: Kontrollgruppe 1; BPSD: psychische- und Verhaltenssymptome bei Demenz; PPI: Protonenpumpeninhibitor).....	98
Abb. 27: Anticholinerge Last der verordneten Medikation in Punkten bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 1 im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf. (t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende).	100
Abb. 28: Prozentuale Verordnungshäufigkeit von Anticholinergika mit ACB \geq 2 Punkten bei Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe im ITT-Kollektiv im Behandlungsverlauf (n: Anzahl Anticholinergika \geq 2 P ITT-Kollektiv; t_0 = Studieneinschluss, t_1 = 9 bzw. 11 Monate, t_2 = individuelles Behandlungsende; IG: Interventionsgruppe; KG1: Kontrollgruppe 1; ACB: anticholinerge Belastung; P: Punkte; Trizyklika: Amitriptylin, Doxepin, Trimipramin; atypische Antipsychotika: Olanzapin, Quetiapin; urologische Spasmolytika: Desfesoterodin, Solifenacin, Trospiumchlorid).	101
Abb. 29: Im Zusammenhang mit einer Versorgungskrise stehenden Wirkstoffe nach Art und Häufigkeit bei Patienten der Interventionsgruppe des ITT-Kollektivs (Mehrfachnennung möglich).	104

9 Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie "Demenzen"; 2016 [Stand: 21.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf.
2. Alzheimer Europe. Dementia in Europe Yearbook 2019: Estimating the prevalence of dementia in Europe [Stand: 21.11.21]. Verfügbar unter: www.alzheimer-europe.org/EN/Research/EuropeanCollaboration-on-Dementia/Prevalence-of-dementia/Prevalence-of-dementia-in-Europe.
3. Prince M, Guerchet, M, Prina, M. Policy brief for heads of government: the global impact of dementia 2013-2050; 2013 [Stand: 16.02.2022]. Verfügbar unter: <https://www.alzint.org/u/2020/08/GlobalImpactDementia2013.pdf>.
4. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [Stand: 21.11.2021]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
5. Martin James Prince, Anders Wimo, Maelenn Mari Guerchet, Gemma Claire Ali, Yu-Tzu Wu, Matthew Prina. World Alzheimer Report 2015 - The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends: Alzheimer's Disease International; 2015. Verfügbar unter: [http://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/world-alzheimer-report-2015--the-global-impact-of-dementia\(ae525fda-1938-4892-8daa-a2222a672254\).html](http://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/world-alzheimer-report-2015--the-global-impact-of-dementia(ae525fda-1938-4892-8daa-a2222a672254).html).
6. Ziegler U, Doblhammer G. Prävalenz und Inzidenz von Demenz in Deutschland-Eine Studie auf Basis von Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen von 2002. Gesundheitswesen 2009; 71(5):281–90. doi: 10.1055/s-0028-1119384.
7. Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. Infoblatt 1: Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen 2020 [Stand: 21.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/Alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf.
8. H. Bickel. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie. In: Wallesch C-W, Bartels C, Hrsg. Demenzen: 108 Tabellen. Stuttgart: Thieme; 2005 (Referenz-Reihe Neurologie. Klinische Neurologie).
9. Stern Y. Cognitive Reserve and Alzheimer Disease. Alzheimer Disease & Associated Disorders 2006; 20(July-September 2006):S69. Verfügbar unter: <https://jour->

- nals.lww.com/alzheimerjournal/fulltext/2006/07001/cognitive_reserve_and_alzheimer_disease.10.aspx?casa_token=u21ponyn1aoaaaa:nvq3wk-rdbadzyhevozv7csxxpi-sybrtg1zkg7djefbqcfcdjduhfy1i582fypninv5dlwtd-hwsukkjwamn22bldj84nttq.
10. Ngandu T, Strauss E von, Helkala E-L, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J et al. Education and dementia: what lies behind the association? *Neurology* 2007; 69(14):1442–50. Verfügbar unter: <https://n.neurology.org/content/69/14/1442.short>.
 11. Brodaty H, Seeher K, Gibson L. Dementia time to death: a systematic literature review on survival time and years of life lost in people with dementia. *Int. Psychogeriatr.* 2012; 24(7):1034–45. doi: 10.1017/s1041610211002924.
 12. Haaksma ML, Eriksdotter M, Rizzuto D, Leoutsakos J-MS, Olde Rikkert MGM, Melis RJF et al. Survival time tool to guide care planning in people with dementia. *Neurology* 2020; 94(5):e538-e548. doi: 10.1212/WNL.00000000000008745.
 13. Qiu C, Ronchi D de, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20(4):380–5. doi: 10.1097/YCO.0b013e32816ebc7b.
 14. Kilimann I, Teipel S. Alzheimer-Krankheit. In: Bartsch T, Hrsg. *Gedächtnisstörungen: Diagnostik und Rehabilitation*; mit 40 Tabellen. Berlin: Springer; 2013. S. 239–63.
 15. Brayne C, Richardson K, Matthews FE, Fleming J, Hunter S, Xuereb JH et al. Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge city over-75s cohort (CC75C) study. *J Alzheimers Dis* 2009; 18(3):645–58. doi: 10.3233/JAD-2009-1182.
 16. Falkai P, Wittchen H-U, Döpfner M, Gaebel W, Maier W, Rief W et al. *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5®. 2., korrigierte Auflage.* Göttingen: Hogrefe; 2018.
 17. Dilling H, Hrsg. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F), klinisch-diagnostische Leitlinien.* 9. Aufl. unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM 2014. Bern: Huber; 2014.
 18. Hildreth KL, Church S. Evaluation and management of the elderly patient presenting with cognitive complaints. *Med Clin North Am* 2015; 99(2):311–35. doi: 10.1016/j.mcna.2014.11.006.
 19. Bruscoli M, Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int. Psychogeriatr.* 2004; 16(2):129–40. doi: 10.1017/s1041610204000092.

20. Ganguli M, Snitz BE, Saxton JA, Chang C-CH, Lee C-W, Vander Bilt J et al. Outcomes of mild cognitive impairment by definition: a population study. *Arch Neurol* 2011; 68(6):761–7. doi: 10.1001/archneurol.2011.101.
21. Matthews FE, Stephan BCM, McKeith IG, Bond J, Brayne C. Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia: to what extent do different definitions agree? *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(8):1424–33. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01820.x.
22. Palmer K, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment in the general population: occurrence and progression to Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16(7):603–11. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1064748112606332>.
23. Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82(12):4245–9. doi: 10.1073/pnas.82.12.4245.
24. Jucker M, Walker LC. Pathogenic protein seeding in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Annals of Neurology* 2011; 70(4):532–40. doi: 10.1002/ana.22615.
25. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology* 2010; 9(1):119–28. Verfügbar unter: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442209702996?casa_token=asti13bto-eaaaaa:lx1alzpj8v9p_g8k0-kk3fcrld8n0yrbmsf3xykl75nzylmxnge5zq4but0fsmkuhggwnwx-fuy.
26. Felice FG de, Vieira MNN, Bomfim TR, Decker H, Velasco PT, Lambert MP et al. Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of Aβ oligomers. *PNAS* 2009; 106(6):1971–6. Verfügbar unter: <https://www.pnas.org/content/106/6/1971.short>.
27. DaRocha-Souto B, Scotton TC, Coma M, Serrano-Pozo A, Hashimoto T, Serenó L et al. Brain oligomeric β-amyloid but not total amyloid plaque burden correlates with neuronal loss and astrocyte inflammatory response in amyloid precursor protein/tau transgenic mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011; 70(5):360–76. doi: 10.1097/NEN.0b013e318217a118.
28. Matsuoka Y, Picciano M, La Francois J, Duff K. Fibrillar β-amyloid evokes oxidative damage in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2001; 104(3):609–13. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452201001154>.

29. Olanow CW. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease - 2007. *Mov Disord* 2007; 22 Suppl 17(S17):S335-42. doi: 10.1002/mds.21675.
30. Eckert A, Schulz KL, Rhein V, Götz J. Convergence of amyloid-beta and tau pathologies on mitochondria in vivo. *Mol Neurobiol* 2010; 41(2-3):107–14. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-010-8109-5>.
31. Santos RX, Correia SC, Wang X, Perry G, Smith MA, Moreira PI et al. Alzheimer's disease: diverse aspects of mitochondrial malfunctioning. *Int J Clin Exp Pathol* 2010; 3(6):570–81.
32. Schapira AH, Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2011; 26(6):1049–55. doi: 10.1002/mds.23732.
33. Luque FA, Jaffe SL. The Molecular and Cellular Pathogenesis of Dementia of the Alzheimer's Type. *International Review of Neurobiology* 2009; 84:151–65. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074774209004085>.
34. Hirsch EC, Vyas S, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2012; 18:S210-S212. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353802011700657>.
35. Matos M, Augusto E, Oliveira CR, Agostinho P. Amyloid-beta peptide decreases glutamate uptake in cultured astrocytes: involvement of oxidative stress and mitogen-activated protein kinase cascades. *Neuroscience* 2008; 156(4):898–910. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452208012037>.
36. Mattson MP, Magnus T. Ageing and neuronal vulnerability. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7(4):278–94. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/nrn1886>.
37. Boström F, Hansson O, Gerhardsson L, Lundh T, Minthon L, Stomrud E et al. CSF Mg and Ca as diagnostic markers for dementia with Lewy bodies. *Neurobiology of Aging* 2009; 30(8):1265–71. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197458007004198>.
38. Schindowski K, Belarbi K, Buée L. Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport. *Genes, Brain and Behavior* 2008; 7 Suppl 1:43–56. doi: 10.1111/j.1601-183X.2007.00378.x.
39. Tang Y, Scott DA, Das U, Edland SD, Radomski K, Koo EH et al. Early and selective impairments in axonal transport kinetics of synaptic cargoes induced by soluble amyloid β -protein oligomers. *Traffic* 2012; 13(5):681–93. doi: 10.1111/j.1600-0854.2012.01340.x.
40. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's

- disease. *Nature* 1991; 349(6311):704–6. Verfügbar unter: https://idp.nature.com/authorize/casa?redirect_uri=https://www.nature.com/articles/349704a0&casa_token=boigucwrhoqaaaaa:d5bcwhkbnegwbwyptu7yjhydgzywpras-vyqx06xmtdwlds7rristf_a0u9iq4pb-ybqovkmn9e3cjgmw.
41. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, Mirra S, Evans D, Roses AD et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 1998; 338(8):506–11. Verfügbar unter: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199802193380804>.
 42. Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y et al. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 1995; 376(6543):775–8. Verfügbar unter: https://idp.nature.com/authorize/casa?redirect_uri=https://www.nature.com/articles/376775a0&casa_token=-rabzbnm9xmaaaaa:06npa7z1b_skx9k9xsoaxanonfx0rbl3j1kyvjdwftemoc46yxg0txhcsfbdr41nzsfeewz4mdjms74a.
 43. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995; 375(6534):754–60. Verfügbar unter: https://idp.nature.com/authorize/casa?redirect_uri=https://www.nature.com/articles/375754a0&casa_token=crlilvrkscaaaaa:onctiicieylysora5gdmlducggzvtrmjeqmqvfbqbezqrijew0lbb8burzzh19wjtbbk-abpvalw6gi2q4pw.
 44. Castellani RJ, Rolston RK, Smith MA. Alzheimer disease. *Dis Mon* 2010; 56(9):484–546. doi: 10.1016/j.disamonth.2010.06.001.
 45. Corey-Bloom J. The ABC of Alzheimer's disease: cognitive changes and their management in Alzheimer's disease and related dementias. *Int. Psychogeriatr.* 2002; 14 Suppl 1(S1):51–75. doi: 10.1017/s1041610203008664.
 46. Sanford AM. Lewy Body Dementia. *Clin Geriatr Med* 2018; 34(4):603–15. doi: 10.1016/j.cger.2018.06.007.
 47. Mollenhauer B, Förstl H, Deuschl G, Storch A, Oertel W, Trenkwalder C. Lewy body and parkinsonian dementia: common, but often misdiagnosed conditions. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(39):684–91. doi: 10.3238/arztebl.2010.0684.
 48. Diehl J, Bornschein S, Krapp S, Hartmann J, Cramer B, Pohl C et al. Frontotemporale lobäre Degenerationen: Analyse medizinischer Risikofaktoren. *Akt Neurol* 2005; 32(4):191–5. doi: 10.1055/s-2004-834711.
 49. Rosso SM, Donker Kaat L, Baks T, Joosse M, Koning I de, Pijnenburg Y et al. Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates

- from a population-based study. *Brain* 2003; 126(Pt 9):2016–22. doi: 10.1093/brain/awg204.
50. Snowden JS, Neary D, Mann DMA. Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry* 2002; 180(2):140–3. doi: 10.1192/bjp.180.2.140.
51. Warren JD, Rohrer JD, Rossor MN. Clinical review. Frontotemporal dementia. *BMJ* 2013; 347:f4827. Verfügbar unter: <https://www.bmj.com/content/347/bmj.f4827.full>.
52. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43(2):250–60. Verfügbar unter: <https://n.neurology.org/content/43/2/250.short>.
53. Kalaria RN, Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 1999; 13 Suppl 3(Supplement 3):S115-23. doi: 10.1097/00002093-199912003-00017.
54. Dichgans M. et al. S1-Leitlinie Vaskuläre Demenzen; 2017 [Stand: 02.12.2021]. Verfügbar unter: https://dgn.org/wp-content/uploads/2012/12/030038_LL_Vaskuläre_Demenzen_2017.pdf.
55. Loeb C, Meyer JS. Criteria for Diagnosis of Vascular Dementia. *Arch Neurol* 2000; 57(9):1380–3.
56. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL et al. Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Circulation* 2011; 124(4):489–532. doi: 10.1161/CIR.0b013e31820d8d78.
57. Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of Psychiatric Research* 2009; 43(4):411–31. Verfügbar unter: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002239560800112x?casa_token=byjeuc9nczgaaaa:lqiyp96ifx9fkkz-8e5typ3-40getwyos0mz9onfuwcw_s3ph_d0kvxzu3ws24xdowntuiahpcy.
58. Kessler J, Calabrese P, Kalbe E. Demtect: A new screening instrument for supporting diagnosis of dementia. *Neurobiology of Aging* 2000; 21(21):30. Verfügbar unter: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-ba0823d3-ff7c-3c3a-bb23-39fda393b326>.
59. Ihl R, Grass-Kapanke B, Lahrem P, Brinkmeyer J, Fischer S, Gaab N et al. Entwicklung und Validierung eines Tests zur Früherkennung der Demenz mit Depressionsabgrenzung (TFDD). *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000; 68(9):413–22. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-2000->

11799?casa_token=jfvxdugjdwgaaaaa:owx_dvfdhnqgxb-zbm8ij8wva5zpy6xbfmb1w25ruvxl9cntsbgleebu6kyw7vnmf4vrxgmykvsbff.

60. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(4):695–9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
61. Watson YI, Arfken CL, Birge SJ. Clock completion: an objective screening test for dementia. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41(11):1235–40. doi: 10.1111/j.1532-5415.1993.tb07308.x.
62. Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163(18):2219–29. doi: 10.1001/archinte.163.18.2219.
63. Wallesch C-W. Demenzen: 108 Tabellen. Stuttgart: Thieme; 2005. (Referenz-Reihe Neurologie. Klinische Neurologie).
64. Kurinami H, Sato N, Shinohara M, Takeuchi D, Takeda S, Shimamura M et al. Prevention of amyloid beta-induced memory impairment by fluvastatin, associated with the decrease in amyloid beta accumulation and oxidative stress in amyloid beta injection mouse model. *Int J Mol Med* 2008; 21(5):531–7.
65. Reid PC, Urano Y, Kodama T, Hamakubo T. Alzheimer's disease: cholesterol, membrane rafts, isoprenoids and statins. *J Cell Mol Med* 2007; 11(3):383–92. doi: 10.1111/j.1582-4934.2007.00054.x.
66. Scott HD, Laake K. Statins for the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3):CD003160. doi: 10.1002/14651858.CD003160.
67. Szekely CA, Thorne JE, Zandi PP, Ek M, Messias E, Breitner JCS et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of Alzheimer's disease: a systematic review. *Neuroepidemiology* 2004; 23(4):159–69. doi: 10.1159/000078501.
68. Tabet N, Feldmand H. Ibuprofen for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2):CD004031. doi: 10.1002/14651858.CD004031.
69. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. Morbus Alzheimer: FDA lässt Antikörper Aducanumab entgegen negativem; 2021 [Stand: 03.12.2021]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/124476/Morbus-Alzheimer-FDA-laesst-Antikoerper-Aducanumab-entgegen-negativem-Expertenvotum-zu>.
70. Brody DL, Holtzman DM. Active and passive immunotherapy for neurodegenerative disorders. *Annu Rev Neurosci* 2008; 31:175–93. doi: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125529.

71. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. *Am J Psychiatry* 1997; 154(5 Suppl):1–39. doi: 10.1176/ajp.154.5.1.
72. Davidsson P, Blennow K, Andreasen N, Eriksson B, Minthon L, Hesse C. Differential increase in cerebrospinal fluid-acetylcholinesterase after treatment with acetylcholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 2001; 300(3):157–60. Verfügbar unter: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394001015865?casa_token=xphsnwhslm8aaaaa:vbixhsm9g9ujie- evj4ojgs1xetl7xhz4hgen-q1s4kdcn6px0q4l_fv-w-kozddtnxuuzeinbra.
73. Wang D, Noda Y, Zhou Y, Mouri A, Mizoguchi H, Nitta A et al. The allosteric potentiation of nicotinic acetylcholine receptors by galantamine ameliorates the cognitive dysfunction in beta amyloid25-35 i.c.v.-injected mice: involvement of dopaminergic systems. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32(6):1261–71. doi: 10.1038/sj.npp.1301256.
74. Kim DH, Brown RT, Ding EL, Kiel DP, Berry SD. Dementia medications and risk of falls, syncope, and related adverse events: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(6):1019–31. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03450.x.
75. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2006(1):CD005593. doi: 10.1002/14651858.CD005593.
76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Abschlussbericht A 05 – 19A: Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz 2007 Feb 7 [Stand: 03.12.2021]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a05-19a_abschlussbericht_cholinesterasehemmer_bei_alzheimer_demenz.pdf.
77. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: NICE Technology Appraisal Guidance 217 (Review of NICE Technology Appraisal Guidance 111); 2011 [Stand: 09.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta217>.
78. Connelly PJ, James R. SIGN guideline for the management of patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21(1):14–6. doi: 10.1002/gps.1491.
79. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM, Li P, Normand S-LT et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009; 169(9):867–73. doi: 10.1001/archinternmed.2009.43.
80. Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H, Möller HJ et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease - results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10(3):237–44. doi: 10.1159/000017126.

81. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57(4):613–20. doi: 10.1212/wnl.57.4.613.
82. Gauthier S, Lopez OL, Waldemar G, Jones RW, Cummings J, Zhang R et al. Effects of donepezil on activities of daily living: integrated analysis of patient data from studies in mild, moderate and severe Alzheimer's disease. *Int. Psychogeriatr.* 2010; 22(6):973–83. doi: 10.1017/s1041610210000888.
83. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998; 50(1):136–45. doi: 10.1212/wnl.50.1.136.
84. Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. The Donepezil Study Group. *Dementia* 1996; 7(6):293–303. doi: 10.1159/000106895.
85. Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001; 57(3):489–95. doi: 10.1212/wnl.57.3.489.
86. Homma A, Imai Y, Tago H, Asada T, Shigeta M, Iwamoto T et al. Donepezil treatment of patients with severe Alzheimer's disease in a Japanese population: results from a 24-week, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25(5):399–407. doi: 10.1159/000122961.
87. Black SE, Doody R, Li H, McRae T, Jambor KM, Xu Y et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69(5):459–69. doi: 10.1212/01.wnl.0000266627.96040.5a.
88. Winblad B, Wimo A, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G et al. 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21(5-6):353–63. doi: 10.1159/000091790.
89. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L, Båtsman S, Wetterholm A-L et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *The Lancet* 2006; 367(9516):1057–65. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68350-5.
90. Winblad B, Black SE, Homma A, Schwam EM, Moline M, Xu Y et al. Donepezil treatment in severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of three clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(11):2577–87. doi: 10.1185/03007990903236731.

91. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 318(7184):633–8. doi: 10.1136/bmj.318.7184.633.
92. Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Dennler HJ. Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease. *Behav Neurol* 1998; 11(4):211–6. doi: 10.1155/1999/168023.
93. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4):CD001191. doi: 10.1002/14651858.CD001191.
94. Farlow M, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2000; 44(4):236–41. doi: 10.1159/000008243.
95. Kumar V, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. An efficacy and safety analysis of Exelon in Alzheimer's disease patients with concurrent vascular risk factors. *Eur J Neurol* 2000; 7(2):159–69. doi: 10.1046/j.1468-1331.2000.00046.x.
96. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. Galantamine International-1 Study Group. *BMJ* 2000; 321(7274):1445–9. doi: 10.1136/bmj.321.7274.1445.
97. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology* 2000; 54(12):2269–76. doi: 10.1212/wnl.54.12.2269.
98. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000; 54(12):2261–8. Verfügbar unter: <https://n.neurology.org/content/54/12/2261.short>.
99. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 366(10):893–903. doi: 10.1056/NEJMoa1106668.
100. Johnson JW, Kotermanski SE. Mechanism of action of memantine. *Current Opinion in Pharmacology* 2006; 6(1):61–7. Verfügbar unter: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471489205001876?casa_token=ypquvnyunm4aaaaa:v9dwpqzyjtscy-xihnuhkwnvnoeqkhh0bywozy1ix_t_8y_jeh3mocgdwdb8u2lwo6i4dvmr9cu.
101. Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *Journal of Alzheimer's Disease* 2007; 11(4):471–9. doi: 10.3233/jad-2007-11409.

102. van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca Resnick E. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 2007; 21(2):136–43. doi: 10.1097/WAD.0b013e318065c495.
103. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3:CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6.
104. Areosa SA, Sherriff F. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.
105. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *The Lancet* 2000; 356(9247):2031–6. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600033997>.
106. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destée A, Tolosa E, Kutzelnigg A et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2010; 9(10):969–77. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70194-0.
107. Larsson V, Aarsland D, Ballard C, Minthon L, Londos E. The effect of memantine on sleep behaviour in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25(10):1030–8. doi: 10.1002/gps.2506.
108. Diehl-Schmid J, Förstl H, Pernecky R, Pohl C, Kurz A. A 6-month, open-label study of memantine in patients with frontotemporal dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(7):754–9. doi: 10.1002/gps.1973.
109. Vercelletto M, Boutoleau-Bretonnière C, Volteau C, Puel M, Auriacombe S, Sarazin M et al. Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: negative results. *J Alzheimers Dis* 2011; 23(4):749–59. Verfügbar unter: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad101632>.
110. Boxer AL, Lipton AM, Womack K, Merrilees J, Neuhaus J, Pavlic D et al. An open-label study of memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; 23(3):211–7. doi: 10.1097/WAD.0b013e318197852f.
111. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cattaruzza T, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in frontotemporal dementia: an open-label study. *Drugs Aging* 2004; 21(14):931–7. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.2165/00002512-200421140-00003>.

112. Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15(1):84–7. doi: 10.1097/01.JGP.0000231744.69631.33.
113. Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke; 2015 [Stand: 02.12.2021]. Verfügbar unter: https://www.dsg-info.de/images/stories/DSG/PDF/Leitlinien/030-133_lang_S3_Sekundärprophylaxe_ischämischer_Schlaganfall_2015-02.pdf.
114. Rands G, Orrell M. Aspirin for vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; (4):CD001296. doi: 10.1002/14651858.CD001296.
115. Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61(4):479–86. doi: 10.1212/01.wnl.0000078943.50032.fc.
116. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Neurology* 2007; 6(9):782–92. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70195-3.
117. Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, Wierich W, Hörr R. Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29(2):47–56. doi: 10.1055/s-2007-979544.
118. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1):CD003120. doi: 10.1002/14651858.CD003120.pub3.
119. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz [Abschlussbericht A05-19B (Version 1.0, Stand: 29.9.2008)]; 2008.
120. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Aus der UAW-Datenbank: Blutungen unter der Gabe von Ginkgo-biloba-Extrakten. Cave Kombination mit Gerinnungshemmern! [Stand: 09.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2002/Ginkgobiloba1.pdf>.
121. Birks J, Flicker L. Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; (1):CD000442. doi: 10.1002/14651858.CD000442.
122. Birks J, López-Arrieta J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; (3):CD000147. doi: 10.1002/14651858.CD000147.

123. Fioravanti M, Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4):CD003159. doi: 10.1002/14651858.CD003159.
124. Flicker L, Grimley Evans J. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; (2):CD001011. doi: 10.1002/14651858.CD001011.
125. Higgins JPT, Flicker L. Lecithin for dementia and cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; (3):CD001015. doi: 10.1002/14651858.CD001015.
126. Schneider L, Olin JT, Novit A, Luczak S. Hydergine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; (2):CD000359. doi: 10.1002/14651858.CD000359.
127. Wei Z-H, He Q-B, Wang H, Su B-H, Chen H-Z. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2007; 114(5):629–34. doi: 10.1007/s00702-007-0630-y.
128. Savva GM, Zaccai J, Matthews FE, Davidson JE, McKeith I, Brayne C. Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population. *Br J Psychiatry* 2009; 194(3):212–9. doi: 10.1192/bjp.bp.108.049619.
129. Cummings JL. *The Neuropsychiatry of Alzheimer's Disease and Related Dementias*: CRC Press; 2003.
130. Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011; 7(5):532–9. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1552526011025751>.
131. Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, Miller S, Sartorius N. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int. Psychogeriatr.* 1996; 8 Suppl 3(S3):497–500. doi: 10.1017/s1041610297003943.
132. Robert PH, Verhey FRJ, Byrne EJ, Hurt C, Deyn PP de, Nobili F et al. Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. *Eur. psychiatr.* 2005; 20(7):490–6. doi: 10.1016/j.eurpsy.2004.09.031.
133. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ* 2015; 350:h369. doi: 10.1136/bmj.h369.

134. Aalten P, Verhey FRJ, Boziki M, Brugnolo A, Bullock R, Byrne EJ et al. Consistency of neuropsychiatric syndromes across dementias: results from the European Alzheimer Disease Consortium. Part II. *DEM* 2008; 25(1):1–8. doi: 10.1159/000111082.
135. Fauth EB, Gibbons A. Which behavioral and psychological symptoms of dementia are the most problematic? Variability by prevalence, intensity, distress ratings, and associations with caregiver depressive symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; 29(3):263–71. doi: 10.1002/gps.4002.
136. Steinberg M, Shao H, Zandi P, Lyketsos CG, Welsh-Bohmer KA, Norton MC et al. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(2):170–7. doi: 10.1002/gps.1858.
137. Marra C, Quaranta D, Zinno M, Misciagna S, Bizzarro A, Masullo C et al. Clusters of cognitive and behavioral disorders clearly distinguish primary progressive aphasia from frontal lobe dementia, and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24(5):317–26. doi: 10.1159/000108115.
138. Nyatsanza S, Shetty T, Gregory C, Lough S, Dawson K, Hodges JR. A study of stereotypic behaviours in Alzheimer's disease and frontal and temporal variant frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(10):1398–402. Verfügbar unter: <https://jnnp.bmj.com/content/74/10/1398.short>.
139. Staekenborg SS, Su T, van Straaten ECW, Lane R, Scheltens P, Barkhof F et al. Behavioural and psychological symptoms in vascular dementia; differences between small- and large-vessel disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2010; 81(5):547–51. doi: 10.1136/jnnp.2009.187500.
140. Bruce DG, Paley GA, Nichols P, Roberts D, Underwood PJ, Schaper F. Physical disability contributes to caregiver stress in dementia caregivers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60(3):345–9. doi: 10.1093/gerona/60.3.345.
141. Clyburn LD, Stones MJ, Hadjistavropoulos T, Tuokko H. Predicting caregiver burden and depression in Alzheimer's disease. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2000; 55(1):S2-13. doi: 10.1093/geronb/55.1.S2.
142. van den Wijngaart MAG, Vernooij-Dassen MJFJ, Felling AJA. The influence of stressors, appraisal and personal conditions on the burden of spousal caregivers of persons with dementia. *Aging Ment Health* 2007; 11(6):626–36. doi: 10.1080/13607860701368463.
143. Gaugler JE, Yu F, Krichbaum K, Wyman JF. Predictors of nursing home admission for persons with dementia. *Medical Care* 2009; 47(2):191–8. doi: 10.1097/mlr.0b013e31818457ce.

144. Wetterling T, Gutzmann H, Haupt K. Gründe für die Einweisung in eine gerontopsychiatrische Klinik. *Der Nervenarzt* 2008; 79(3):340–7. Verfügbar unter: <https://europepmc.org/article/med/18265957>.
145. Wancata J, Windhaber J, Krautgartner M, Alexandrowicz R. The consequences of non-cognitive symptoms of dementia in medical hospital departments. *Int J Psychiatry Med* 2003; 33(3):257–71. doi: 10.2190/ABXK-FMWG-98YP-D1CU.
146. Murman DL, Chen Q, Powell MC, Kuo SB, Bradley CJ, Colenda CC. The incremental direct costs associated with behavioral symptoms in AD. *Neurology* 2002; 59(11):1721–9. Verfügbar unter: <https://n.neurology.org/content/59/11/1721.short>.
147. Beeri MS, Werner P, Davidson M, Noy S. The cost of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in community dwelling Alzheimer's disease patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17(5):403–8. doi: 10.1002/gps.490.
148. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1):CD001190. doi: 10.1002/14651858.CD001190.pub2.
149. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1):CD001747. doi: 10.1002/14651858.CD001747.pub3.
150. Winblad B, Black SE, Homma A, Schwam EM, Moline M, Xu Y et al. Donepezil treatment in severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of three clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(11):2577–87. doi: 10.1185/03007990903236731.
151. Farlow MR, Grossberg GT, Sadowsky CH, Meng X, Somogyi M. A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2013; 19(10):745–52. doi: 10.1111/cns.12158.
152. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6.
153. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, Deyn PP de et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351(24):2509–18. Verfügbar unter: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa041470>.
154. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2012(3):CD006504. doi: 10.1002/14651858.CD006504.pub2.

155. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *The Lancet* 2000; 356(9247):2031–6. Verfügbar unter: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600033997?casa_token=kvibl-rx7osaaaaa:-2e70iesnzttx7i5pkjmvvelto1fzpguysjyfiotnnaxberkbkyexhgxgm1yu6_deucyjegcc.
156. Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38(5):553–63. doi: 10.1111/j.1532-5415.1990.tb02407.x.
157. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005; 293(5):596–608. doi: 10.1001/jama.293.5.596.
158. Lonergan E, Luxenberg J, Colford JM, Birks J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; (2). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12076456/>.
159. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Sweet RA, Mazumdar S, Bharucha A et al. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry* 2002; 159(3):460–5. doi: 10.1176/appi.ajp.159.3.460.
160. Stotsky B. Multicenter study comparing thioridazine with diazepam and placebo in elderly, nonpsychotic patients with emotional and behavioral disorders. *Clinical Therapeutics* 1984; 6:546–59. Verfügbar unter: <https://europepmc.org/article/med/6380725/reload=0>.
161. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2006; 14(3):191–210. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1064748112620351>.
162. Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Jacoby R et al. A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *PLOS Medicine* 2008; 5(4):e76. Verfügbar unter: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0050076>.
163. Kleijer BC, van Marum RJ, Egberts ACG, Jansen PAF, Frijters D, Heerdink ER et al. The course of behavioral problems in elderly nursing home patients with dementia when treated with antipsychotics. *Int. Psychogeriatr.* 2009; 21(5):931–40. doi: 10.1017/s1041610209990524.

164. Tune LE, Steele C, Cooper T. Neuroleptic Drugs in the Management of Behavioral Symptoms of Alzheimer's Disease. *Psychiatric Clinics of North America* 1991; 14(2):353–73. doi: 10.1016/s0193-953x(18)30312-5.
165. Reilly JG, Ayis SA, in Ferrier, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *The Lancet* 2000; 355(9209):1048–52. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600020353>.
166. Association AD. American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity : Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:596–601. Verfügbar unter: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10030279519/>.
167. Ballard C, Howard R. Neuroleptic drugs in dementia: benefits and harm. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7(6):492–500. doi: 10.1038/nrn1926.
168. Stopa EG, Volicer L, Kuo-Leblanc V, Harper D, Lathi D, Tate B et al. Pathologic evaluation of the human suprachiasmatic nucleus in severe dementia. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58(1):29–39. doi: 10.1097/00005072-199901000-00004.
169. Rothgang, H., Iwansky, S., Müller, R., Sauer, S., Unger, R. Barmer GEK Pflegereport 2010. Schwäbisch Gmünd; 2010. (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; Bd. 5) [Stand: 29.11.2021]. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/blob/37516/f8589d5893690d311f2e2502352781b8/data/pdf-pflegereport-2010.pdf>.
170. Sonntag K. Grundlagen: Demenz und Pflegebedürftigkeit. In: *Versorgungskonzepte für Menschen mit Demenz*: Springer, Berlin, Heidelberg; 2014. S. 1–16 Verfügbar unter: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-43946-3_1.
171. Prince M, Ali G-C, Guerchet M, Prina AM, Albanese E, Wu Y-T. Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alz Res Therapy* 2016; 8(1):23. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13195-016-0188-8>.
172. Seeher K, Low L-F, Reppermund S, Brodaty H. Predictors and outcomes for caregivers of people with mild cognitive impairment: a systematic literature review. *Alzheimer's & Dementia* 2013; 9(3):346–55. doi: 10.1016/j.jalz.2012.01.012.
173. Laux N, Melchinger H, Scheurich A, Schermuly I, Germann I, Hilgert S et al. Verbesserte ambulante Demenzversorgung. Das hausarztbasierte rheinland-pfälzische Modellprojekt "start-modem". *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135(44):2175–80. doi: 10.1055/s-0030-1267494.

174. Cuijpers P. Depressive disorders in caregivers of dementia patients: a systematic review. *Aging Ment Health* 2005; 9(4):325–30. doi: 10.1080/13607860500090078.
175. Geschke K, Scheurich A, Schermuly I, Laux N, Böttcher A, Fellgiebel A. Hausarztbasierte Demenzversorgung: Effektivität früher psychosozialer Beratung der Angehörigen. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137(43):2201–6. doi: 10.1055/s-0032-1305320.
176. Lehmann J, Michalowsky B, Kaczynski A, Thyrian JR, Schenk NS, Esser A et al. The Impact of Hospitalization on Readmission, Institutionalization, and Mortality of People with Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* 2018; 64(3):735–49. doi: 10.3233/JAD-171128.
177. Wolf D, Rhein C, Geschke K, Fellgiebel A. Preventable hospitalizations among older patients with cognitive impairments and dementia. *Int Psychogeriatr* 2019; 31(3):383–91. doi: 10.1017/S1041610218000960.
178. Thyrian JR, Fiß T, Dreier A, Böwing G, Angelow A, Lueke S et al. Life- and person-centred help in Mecklenburg-Western Pomerania, Germany (DelpHi): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2012; 13:56. doi: 10.1186/1745-6215-13-56.
179. Thyrian JR, Eichler T, Michalowsky B, Wucherer D, Reimann M, Hertel J et al. Community-Dwelling People Screened Positive for Dementia in Primary Care: A Comprehensive, Multivariate Descriptive Analysis Using Data from the DelpHi-Study. *J Alzheimers Dis* 2016; 52(2):609–17. doi: 10.3233/JAD-151076.
180. Mansfield E, Noble N, Sanson-Fisher R, Mazza D, Bryant J. Primary Care Physicians' Perceived Barriers to Optimal Dementia Care: A Systematic Review. *Gerontologist* 2019; 59(6):e697-e708. doi: 10.1093/geront/gny067.
181. Pentzek M, Vollmar HC, Wilm S, Leve V. Frühwahrnehmung von Demenzen in der Hausarztpraxis : Der CADIF-Ansatz. *Z Gerontol Geriatr* 2017; 50(Suppl 2):44–7. doi: 10.1007/s00391-017-1206-6.
182. Pimlott NJG, Persaud M, Drummond N, Cohen CA, Silviu JL, Seigel K et al. Family physicians and dementia in Canada: Part 1. Clinical practice guidelines: awareness, attitudes, and opinions. *Can Fam Physician* 2009; 55(5):506-7.e1-5.
183. Stoppe G, Pirk O, Haupt M. Therapie der Alzheimer-Demenz mit der besten verfügbaren Evidenz -- eine Utopie? *Gesundheitswesen* 2005; 67(1):20–6. doi: 10.1055/s-2004-813937.
184. Wangler J, Fellgiebel A, Jansky M. Hausärztliche Demenzdiagnostik – Einstellungen, Vorgehensweisen und Herausforderungen von Hausärzten in Rheinland-Pfalz. *Dtsch Med Wochenschr* 2018; 143(19):e165-e171. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-0651-1978>.

185. Pentzek M, Wollny A, Wiese B, Jessen F, Haller F, Maier W et al. Apart from nihilism and stigma: what influences general practitioners' accuracy in identifying incident dementia? *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17(11):965–75. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181b2075e.
186. Boustani M, Callahan CM, Unverzagt FW, Austrom MG, Perkins AJ, Fultz BA et al. Implementing a screening and diagnosis program for dementia in primary care. *J Gen Intern Med* 2005; 20(7):572–7. doi: 10.1111/j.1525-1497.2005.0126.x.
187. Connolly A, Gaehl E, Martin H, Morris J, Purandare N. Underdiagnosis of dementia in primary care: variations in the observed prevalence and comparisons to the expected prevalence. *Aging Ment Health* 2011; 15(8):978–84. doi: 10.1080/13607863.2011.596805.
188. Eichler T, Thyrian JR, Hertel J, Köhler L, Wucherer D, Dreier A et al. Rates of formal diagnosis in people screened positive for dementia in primary care: results of the Delphi-Trial. *J Alzheimers Dis* 2014; 42(2):451–8. doi: 10.3233/JAD-140354.
189. Yaffe MJ, Orzeck P, Barylak L. Family physicians' perspectives on care of dementia patients and family caregivers. *Can Fam Physician* 2008; 54(7):1008–15.
190. J. Wangler, A. Fellgiebel, C. Mattlinger, M. Jansky. Dementia diagnosis and care-a challenge for family medicine; 2018. (Bd. 94). Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/profile/julian-wangler/publication/323079686_dementia_diagnosis_and_care-a_challenge_for_family_medicine.
191. Wangler J, Jansky M. Demenzdiagnostik in der Allgemeinmedizin : Haben Hausärzte Bedenken? Ergebnisse einer qualitativen Untersuchung in Deutschland. *Wien Med Wochenschr* 2020; 170(9-10):230–7. doi: 10.1007/s10354-019-00722-4.
192. Donath C, Grässel E, Grossfeld-Schmitz M, Menn P, Lauterberg J, Wunder S et al. Effects of general practitioner training and family support services on the care of home-dwelling dementia patients--results of a controlled cluster-randomized study. *BMC Health Serv Res* 2010; 10:314. doi: 10.1186/1472-6963-10-314.
193. Connell CM, Boise L, Stuckey JC, Holmes SB, Hudson ML. Attitudes toward the diagnosis and disclosure of dementia among family caregivers and primary care physicians. *Gerontologist* 2004; 44(4):500–7. doi: 10.1093/geront/44.4.500.
194. Low L-F, McGrath M, Swaffer K, Brodaty H. Communicating a diagnosis of dementia: A systematic mixed studies review of attitudes and practices of health practitioners. *Dementia (London)* 2019; 18(7-8):2856–905. doi: 10.1177/1471301218761911.

195. Radisch J. Demenz. Stuttgart: Kohlhammer; 2015. (Behandlungspfade für die ambulante Integrierte Versorgung von psychisch erkrankten Menschen. evidenzbasiert - leitlinienorientiert - sektorenübergreifend - interdisziplinär).
196. Aly F. Terminologie: Definitionen zu Pharmakovigilanz und AMTS: Pharmazeutische Zeitung; 2022 [Stand: 23.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-442014/definitionen-zu-pharmakovigilanz-und-amts/>.
197. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23(5):489–97. doi: 10.1002/pds.3592.
198. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329(7456):15–9. doi: 10.1136/bmj.329.7456.15.
199. Stausberg J. International prevalence of adverse drug events in hospitals: an analysis of routine data from England, Germany, and the USA. *BMC Health Serv Res* 2014; 14:125. doi: 10.1186/1472-6963-14-125.
200. Stausberg J, Hasford J. Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. *BMC Health Serv Res* 2011; 11:134. doi: 10.1186/1472-6963-11-134.
201. van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity. *European Journal of General Practice* 1996; 2(2):65–70. doi: 10.3109/13814789609162146.
202. Callahan CM, Schubert CC. Dementia: The complexities of comorbidity in dementia. *Nat Rev Neurol* 2014; 10(4):184–6. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2014.46>.
203. Poblador-Plou B, Calderón-Larrañaga A, Marta-Moreno J, Hanco-Saavedra J, Sicras-Mainar A, Soljak M et al. Comorbidity of dementia: a cross-sectional study of primary care older patients. *BMC Psychiatry* 2014; 14(1):84. Verfügbar unter: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244x-14-84>.
204. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017; 17(1):230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.
205. Kanagaratnam L, Mahmoudi R, Novella J-L, Jolly D, Dramé M, Trenque T. Adverse drug reactions in elderly subjects hospitalized in a specialized dementia management unit. *Drugs Aging* 2014; 31(10):769–76. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40266-014-0206-0>.

206. Barry HE, Cooper JA, Ryan C, Passmore AP, Robinson AL, Molloy GJ et al. Potentially Inappropriate Prescribing Among People with Dementia in Primary Care: A Retrospective Cross-Sectional Study Using the Enhanced Prescribing Database. *J Alzheimers Dis* 2016; 52(4):1503–13. Verfügbar unter: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad151177>.
207. Moriarty F, Hardy C, Bennett K, Smith SM, Fahey T. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study. *BMJ Open* 2015; 5(9):e008656. Verfügbar unter: <https://bmjopen.bmj.com/content/5/9/e008656.short>.
208. Parsons C. Polypharmacy and inappropriate medication use in patients with dementia: an underresearched problem. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 2017; 8(1):31–46. doi: 10.1177/2042098616670798.
209. Patel T, Slonim K, Lee L. Use of potentially inappropriate medications among ambulatory home-dwelling elderly patients with dementia: A review of the literature. *Can Pharm J (Ott)* 2017; 150(3):169–83. doi: 10.1177/1715163517701770.
210. Mueller C, Molokhia M, Perera G, Veronese N, Stubbs B, Shetty H et al. Polypharmacy in people with dementia: Associations with adverse health outcomes. *Exp Gerontol* 2018; 106:240–5. doi: 10.1016/j.exger.2018.02.011.
211. Kristensen RU, Nørgaard A, Jensen-Dahm C, Gasse C, Wimberley T, Waldemar G. Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication in People with Dementia: A Nationwide Study. *J Alzheimers Dis* 2018; 63(1):383–94. doi: 10.3233/JAD-170905.
212. ABDA. Grundsatzpapier zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement. Überblick über die verschiedenen Konzepte zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement als apothekerliche Tätigkeit.; 2014.
213. Gustafsson M, Sjölander M, Pfister B, Jonsson J, Schneede J, Lövheim H. Pharmacist participation in hospital ward teams and hospital readmission rates among people with dementia: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73(7):827–35. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-017-2249-8>.
214. Sjölander M, Lindholm L, Pfister B, Jonsson J, Schneede J, Lövheim H et al. Impact of clinical pharmacist engagement in ward teams on the number of drug-related readmissions among older patients with dementia or cognitive impairment: An economic evaluation. *Res Social Adm Pharm* 2019; 15(3):287–91. doi: 10.1016/j.sapharm.2018.05.006.
215. van Mil F, Schaefer M, Verheyen F, Schulz M. Arzneimittelbezogene Probleme in der öffentlichen Apotheke. *Pharmazeutische Zeitung* 2001; 146(16):24–30.

216. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2007; 5(4):345–51. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1543594607000657>.
217. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK et al. A method for assessing drug therapy appropriateness☆. *Journal of Clinical Epidemiology* 1992; 45(10):1045–51. doi: 10.1016/0895-4356(92)90144-C.
218. Samsa GP, Hanlon JT, Schmader KE, Weinberger M, Clipp EC, Uttech KM et al. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *Journal of Clinical Epidemiology* 1994; 47(8):891–6. doi: 10.1016/0895-4356(94)90192-9.
219. Maidment ID, Haw C, Stubbs J, Fox C, Katona C, Franklin BD. Medication errors in older people with mental health problems: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(6):564–73. doi: 10.1002/gps.1943.
220. Gomez-Pavon J, Gonzalez Garcia P, Frances Roman I et al. Recommendations for the prevention of adverse drug reactions in older adults with dementia. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2010; 45:89–96. Verfügbar unter: <https://europepmc.org/article/med/20189268>.
221. Nirodi P, Mitchell AJ. The quality of psychotropic drug prescribing in patients in psychiatric units for the elderly. *Aging Ment Health* 2002; 6(2):191–6. doi: 10.1080/13607860220126817.
222. Barber ND, Alldred DP, Raynor DK, Dickinson R, Garfield S, Jesson B et al. Care homes' use of medicines study: prevalence, causes and potential harm of medication errors in care homes for older people. *Qual Saf Health Care* 2009; 18(5):341–6. Verfügbar unter: <https://qualitysafety.bmj.com/content/18/5/341.short>.
223. Maidment ID, Lelliott P, Paton C. Medication errors in mental healthcare: a systematic review. *Qual Saf Health Care* 2006; 15(6):409–13. Verfügbar unter: <https://qualitysafety.bmj.com/content/15/6/409.short>.
224. Ganso M., Areschin S., Lange P. Verlässlichkeit eines Klassifikationssystems für pharmazeutische Interventionen. *Krankenhauspharmazie* 2007; 28(7):273–83 [Stand: 07.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.krankenhauspharmazie.de/_Resources/Persistent/61cf9a1c46edb0a201adcc5aa264fdd14dab2e35/kph200707_artikel710.pdf.
225. Schaefer M. Discussing basic principles for a coding system of drug-related problems: the case of PI-Doc. *Pharm World Sci* 2002; 24(4):120–7. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1023/a:1019543029936>.

226. Hohmann C, Neumann-Haefelin T, Klotz JM, Freidank A, Radziwill R. Drug-related problems in patients with ischemic stroke in hospital. *Int J Clin Pharm* 2012; 34(6):828–31. Verfügbar unter: https://idp.springer.com/authorize/casa?redirect_uri=https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-012-9690-7&casa_token=kdnbmhzryeoaaaaa:epe9yscvamraoelfgszq0tc1qqbw-tepvnp3sbpjxsfpx9giympz0ehfej3j2jlahpwjlygyolgazroaa.
227. Langebrake C. KP. DokuPIK—ein Dokumentationssystem für Medikationsfehler und Interventionen. *Krankenhauspharmazie* 2009; 30(2):149–55 [Stand: 07.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.krankenhauspharmazie.de/_Resources/Persistent/84dbdf5013fae0fca7d9fdbee7e55ccb55403504/kph200902_artikel977.pdf.
228. The PCNE Classification V 9.1 [Stand: 06.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf.
229. Bell JS, Mezrani C, Blacker N, LeBlanc T, Frank O, Alderman CP et al. Anticholinergic and sedative medicines - prescribing considerations for people with dementia. *Australian Family Physician* 2012; 41(1-2):45–9.
230. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(31-32):543–51. doi: 10.3238/arztebl.2010.0543.
231. Kuhn-Thiel AM, Weiß C, Wehling M. Consensus validation of the FORTA (Fit fOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging* 2014; 31(2):131–40. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007%252fs40266-013-0146-0>.
232. Pazan F, Weiss C, Wehling M. The FORTA (Fit fOR The Aged) List 2015: Update of a Validated Clinical Tool for Improved Pharmacotherapy in the Elderly. *Drugs Aging* 2016; 33(6):447–9. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40266-016-0371-4>.
233. Pazan F, Weiss C, Wehling M. The EURO-FORTA (Fit fOR The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs Aging* 2018; 35(1):61–71. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40266-017-0514-2>.
234. Pazan F, Weiss C, Wehling M. The FORTA (Fit fOR The Aged) List 2018: Third Version of a Validated Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs & Aging* 2019; 36(5):481–4. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40266-019-00669-6>.

235. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Ageing* 2015; 44(2):213–8. doi: 10.1093/ageing/afu145.
236. O'Mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2020; 13(1):15–22. doi: 10.1080/17512433.2020.1697676.
237. Mann N-K, Mathes T, Sönnichsen A, Pieper D, Klager E, Moussa M et al. Potentially Inadequate Medications in the Elderly: PRISCUS 2.0—First Update of the PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int* 2023; (Forthcoming). doi: 10.3238/arztebl.m2022.0377.
238. Wehling M, Burkhardt H, Kuhn-Thiel A, Pazan F, Throm C, Weiss C et al. VALFORTA: a randomised trial to validate the FORTA (Fit fOR The Aged) classification. *Age and Ageing* 2016; 45(2):262–7. doi: 10.1093/ageing/afv200.
239. Pazan F, Burkhardt H, Frohnhofen H, Weiss C, Throm C, Kuhn-Thiel A et al. Changes in prescription patterns in older hospitalized patients: the impact of FORTA on disease-related over- and under-treatments. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74(3):339–47. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-017-2383-3>.
240. Feinberg M. The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs Aging* 1993; 3(4):335–48. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.2165/00002512-199303040-00004>.
241. Mintzer J, Burns A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2000; 93(9):457–62. doi: 10.1177/014107680009300903.
242. Boustani M, Peterson B, Harris R, Lux LJ, Krasnov C, Sutton SF et al. Screening for Dementia 2003.
243. Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, Shen C, Dodge H, Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(2):198–203. doi: 10.1001/archpsyc.60.2.198.
244. Schubert CC, Boustani M, Callahan CM, Perkins AJ, Carney CP, Fox C et al. Comorbidity profile of dementia patients in primary care: are they sicker? *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(1):104–9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.00543.x.
245. Schliebs R, Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behavioural Brain Research* 2011; 221(2):555–63. Verfügbar unter: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432810007837?casa_token=gfv7dpyy-i0aaaaa:jq95dqchrnaboj0pzgdmzmxhwtqir-g_oj0fdjct3veiup2c3gs8ryh6xc-ig-e73ra_0v-dvvc.

246. Fox C, Smith T, Maidment I, Chan W-Y, Bua N, Myint PK et al. Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. *Age and Ageing* 2014; 43(5):604–15. doi: 10.1093/ageing/afu096.
247. Cardwell K, Hughes CM, Ryan C. The Association Between Anticholinergic Medication Burden and Health Related Outcomes in the 'Oldest Old': A Systematic Review of the Literature. *Drugs & Aging* 2015; 32(10):835–48. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40266-015-0310-9>.
248. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health* 2008; 4(3):311–20. doi: 10.2217/1745509X.4.3.311.
249. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2015; 80(2):209–20. doi: 10.1111/bcp.12617.
250. Marcum ZA, Wirtz HS, Pettinger M, LaCroix AZ, Carnahan R, Cauley JA et al. Anticholinergic medication use and falls in postmenopausal women: findings from the women's health initiative cohort study. *BMC Geriatr* 2016; 16(1):76. Verfügbar unter: <https://bmgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-016-0251-0>.
251. Mayer T, Haefeli WE, Seidling HM. Vorgehen bei der Erkennung, Bewertung und Vermeidung anticholinergischer Nebenwirkungen - eine Querschnittsbefragung unter Ärzten. *Krankenhauspharmazie* 2017; 38(2):111.
252. Kouladjian L, Gnjjidic D, Reeve E, Chen TF, Hilmer SN. Health Care Practitioners' Perspectives on Deprescribing Anticholinergic and Sedative Medications in Older Adults. *Ann Pharmacother* 2016; 50(8):625–36. doi: 10.1177/1060028016652997.
253. Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69(7):1485–96. Verfügbar unter: https://idp.springer.com/authorize/casa?redirect_uri=https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-013-1499-3&casa_token=fh7dncrijh8aaaaa:y7qiqtpkygtoqs-ryu1uufozqlsopqzx9zvunvcotx3ubqclzh-yh_aw5p0szjojdand8t4x2phg5z40mzq.
254. Mayer T, Haefeli WE, Seidling HM. Different methods, different results--how do available methods link a patient's anticholinergic load with adverse outcomes? *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71(11):1299–314. Verfügbar unter: https://idp.springer.com/authorize/casa?redirect_uri=https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-015-1932-

- x&casa_token=4cuq-4z_h9waaaaa:6pbrwco0htciix1vsIr2llgfjzjarf7b1i8qihxjzp2ig2n-tswqjuskprf_zvmfl4mex4knys1-vay2q.
255. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues J-F, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med* 2009; 169(14):1317–24. doi: 10.1001/archinternmed.2009.229.
256. Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ* 2018; 361:k1315. doi: 10.1136/bmj.k1315.
257. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015; 175(3):401–7. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.7663.
258. Leitliniengruppe Hessen. Hausärztliche Leitlinie Multimedikation: AWMF-Registernummer: 053-043 [Version 2.00]; 2021 [Stand: 20.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-043I_S3_Multimedikation_2021-08.pdf.
259. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. *Drugs & Aging* 2009; 26(12):1039–48. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.2165/11319530-000000000-00000>.
260. Wallace E, McDowell R, Bennett K, Fahey T, Smith SM. Impact of Potentially Inappropriate Prescribing on Adverse Drug Events, Health Related Quality of Life and Emergency Hospital Attendance in Older People Attending General Practice: A Prospective Cohort Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017; 72(2):271–7. doi: 10.1093/gerona/glw140.
261. Farrell B, Richardson L, Raman-Wilms L, Launay D de, Alsabbagh MW, Conklin J. Self-efficacy for deprescribing: A survey for health care professionals using evidence-based deprescribing guidelines. *Res Social Adm Pharm* 2018; 14(1):18–25. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551741117300554>.
262. Reeve E, Gnjidic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: implications for future research and clinical practice. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2015; 80(6):1254–68. doi: 10.1111/bcp.12732.
263. Alldred DP. Deprescribing: a brave new word? *Int J Pharm Pract* 2014; 22(1):2–3. doi: 10.1111/ijpp.12093.

264. Baumgartner AD, Clark CM, LaValley SA, Monte SV, Wahler RG, Singh R. Interventions to deprescribe potentially inappropriate medications in the elderly: Lost in translation? *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2020; 45(3):453–61. doi: 10.1111/jcpt.13103.
265. Sheikh A, Dhingra-Kumar N, Kelley E, Kieny MP, Donaldson LJ. The third global patient safety challenge: tackling medication-related harm. *Bull World Health Organ* 2017; 95(8):546-546A. doi: 10.2471/BLT.17.198002.
266. Kongkaew C, Hann M, Mandal J, Williams SD, Metcalfe D, Noyce PR et al. Risk factors for hospital admissions associated with adverse drug events. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2013; 33(8):827–37. doi: 10.1002/phar.1287.
267. Aitken M, Gorokhovich L. *Advancing the Responsible Use of Medicines: Applying Levers for Change*; 2012.
268. AlRasheed MM, Alhawassi TM, Alanazi A, Aloudah N, Khurshid F, Alsultan M. Knowledge and willingness of physicians about deprescribing among older patients: a qualitative study. *Clin Interv Aging* 2018; 13:1401–8. doi: 10.2147/CIA.S165588.
269. Anderson K, Stowasser D, Freeman C, Scott I. Prescriber barriers and enablers to minimising potentially inappropriate medications in adults: a systematic review and thematic synthesis. *BMJ Open* 2014; 4(12):e006544. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006544.
270. Galazzi A, Lusignani M, Chiarelli MT, Mannucci PM, Franchi C, Tettamanti M et al. Attitudes towards polypharmacy and medication withdrawal among older inpatients in Italy. *Int J Clin Pharm* 2016; 38(2):454–61. doi: 10.1007/s11096-016-0279-4.
271. Palagyi A, Keay L, Harper J, Potter J, Lindley RI. Barricades and brickwalls--a qualitative study exploring perceptions of medication use and deprescribing in long-term care. *BMC Geriatr* 2016; 16:15. doi: 10.1186/s12877-016-0181-x.
272. Komagamine J, Sugawara K, Hagane K. Characteristics of elderly patients with polypharmacy who refuse to participate in an in-hospital deprescribing intervention: a retrospective cross-sectional study. *BMC Geriatr* 2018; 18(1):96. doi: 10.1186/s12877-018-0788-1.
273. Reeve E, To J, Hendrix I, Shakib S, Roberts MS, Wiese MD. Patient barriers to and enablers of deprescribing: a systematic review. *Drugs & Aging* 2013; 30(10):793–807. doi: 10.1007/s40266-013-0106-8.
274. Luymes CH, van der Kleij RMJJ, Poortvliet RKE, Ruijter W de, Reis R, Numans ME. *Deprescribing Potentially Inappropriate Preventive Cardiovascular Medication: Barriers*

- and Enablers for Patients and General Practitioners. *Ann Pharmacother* 2016; 50(6):446–54. doi: 10.1177/1060028016637181.
275. Reeve E, Low L-F, Hilmer SN. Beliefs and attitudes of older adults and carers about deprescribing of medications: a qualitative focus group study. *Br J Gen Pract* 2016; 66(649):e552-60. doi: 10.3399/bjgp16X685669.
276. Alshamrani M, Almalki A, Qureshi M, Yusuf O, Ismail S. Polypharmacy and Medication-Related Problems in Hemodialysis Patients: A Call for Deprescribing. *Pharmacy (Basel)* 2018; 6(3). doi: 10.3390/pharmacy6030076.
277. Farris KB, Carter BL, Xu Y, Dawson JD, Shelsky C, Weetman DB et al. Effect of a care transition intervention by pharmacists: an RCT. *BMC Health Serv Res* 2014; 14:406. doi: 10.1186/1472-6963-14-406.
278. McNicholl IR, Gandhi M, Hare CB, Greene M, Pierluissi E. A Pharmacist-Led Program to Evaluate and Reduce Polypharmacy and Potentially Inappropriate Prescribing in Older HIV-Positive Patients. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2017; 37(12):1498–506. doi: 10.1002/phar.2043.
279. van der Meer HG, Wouters H, Pont LG, Taxis K. Reducing the anticholinergic and sedative load in older patients on polypharmacy by pharmacist-led medication review: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2018; 8(7):e019042. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019042.
280. Whitman A, DeGregory K, Morris A, Mohile S, Ramsdale E. Pharmacist-led medication assessment and deprescribing intervention for older adults with cancer and polypharmacy: a pilot study. *Support Care Cancer* 2018; 26(12):4105–13. doi: 10.1007/s00520-018-4281-3.
281. Sawan MJ, Moga DC, Ma MJ, Ng JC, Johnell K, Gnjjidic D. The value of deprescribing in older adults with dementia: a narrative review. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2021; 14(11):1367–82. doi: 10.1080/17512433.2021.1961576.
282. 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(18):1648–54. doi: 10.1001/archinternmed.2010.355.
283. Scottish Government Polypharmacy Model of Care Group. Polypharmacy Guidance, Realistic Prescribing 3rd Edition: Scottish Government; 2018 [Stand: 17.03.2022]. Verfügbar unter: <https://www.therapeutics.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/04/Polypharmacy-Guidance-2018.pdf>.

284. Kiesel EK, Hopf YM, Drey M. An anticholinergic burden score for German prescribers: score development. *BMC Geriatr* 2018; 18(1):239. Verfügbar unter: <https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-018-0929-6>.
285. Richling, I., Schindler E., Rose O. Die PCNE Klassifikation 9.1 [Stand: 16.03.2022]. Verfügbar unter: https://www.pcne.org/upload/files/420_PCNE_classification_V9-1_german.pdf.
286. Welsh TJ, Gordon AL, Gladman JRF. Treatment of Hypertension in People With Dementia: A Multicenter Prospective Observational Cohort Study. *Journal of the American Medical Directors Association* 2019; 20(9):1111–5. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525861019303317>.
287. Payne RA, Abel GA, Avery AJ, Mercer SW, Roland MO. Is polypharmacy always hazardous? A retrospective cohort analysis using linked electronic health records from primary and secondary care. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2014; 77(6):1073–82. doi: 10.1111/bcp.12292.
288. Köberlein-Neu J, Mennemann H, Hamacher S, et al. Interprofessional medication management in patients with multiple morbidities: a cluster-randomized trial (the WestGem Study). *Dtsch Arztebl Int* 2016; (113):741–8.
289. Cooper JA, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Bradley MC, Ryan C et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: a Cochrane systematic review. *BMJ Open* 2015; 5(12):e009235. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009235.
290. Geurts MME, Talsma J, Brouwers JRBJ, Gier JJ de. Medication review and reconciliation with cooperation between pharmacist and general practitioner and the benefit for the patient: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2012; 74(1):16–33. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04178.x.
291. Hanlon JT, Schmader KE. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs & Aging* 2013; 30(11):893–900. Verfügbar unter: https://idp.springer.com/authorize/casa?redirect_uri=https://link.springer.com/article/10.1007/s40266-013-0118-4&casa_token=g7gh67bgp94aaaa:um9sqsha5kgikarvjqoj9yo8bwtvfbm0ppwslz8q48bcs3wzt8y2sl a8cfeq_ikbvd7lqz8j9omcbybyq.
292. Schmader K, Hanlon JT, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP, Lewis I et al. Appropriateness of medication prescribing in ambulatory elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42(12):1241–7. doi: 10.1111/j.1532-5415.1994.tb06504.x.

293. Viswanathan M, Kahwati LC, Golin CE, Blalock SJ, Coker-Schwimmer E, Posey R et al. Medication therapy management interventions in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015; 175(1):76–87. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.5841.
294. Patterson SM, Cadogan CA, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, Ryan C et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (10):CD008165. doi: 10.1002/14651858.CD008165.pub3.
295. Hukins D, Macleod U, Boland JW. Identifying potentially inappropriate prescribing in older people with dementia: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75(4):467–81. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-018-02612-x>.
296. Johnell K. Inappropriate Drug Use in People with Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review. *Curr Clin Pharmacol* 2015; 10(3):178–84. doi: 10.2174/1574884710666150609154741.
297. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003; 163(22):2716–24. doi: 10.1001/archinte.163.22.2716.
298. Beers MH. Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents. *Arch Intern Med* 1991; 151(9):1825. doi: 10.1001/archinte.1991.00400090107019.
299. Beers MH. Explicit Criteria for Determining Potentially Inappropriate Medication Use by the Elderly. *Arch Intern Med* 1997; 157(14):1531. doi: 10.1001/archinte.1997.00440350031003.
300. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(4):616–31. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x.
301. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63(11):2227–46. doi: 10.1111/jgs.13702.
302. Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers A, Colin P, Boussey K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71(12):1415–27. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-015-1954-4>.
303. Barnett K, McCowan C, Evans JMM, Gillespie ND, Davey PG, Fahey T. Prevalence and outcomes of use of potentially inappropriate medicines in older people: cohort study

- stratified by residence in nursing home or in the community. *BMJ Quality & Safety* 2011; 20(3):275–81. Verfügbar unter: https://qualitysafety.bmj.com/content/20/3/275.short?casa_token=jtqybpw2avaaaaaa:mf7mz_ecwzwfrb0ktfgk9n-xe-qgmttw1yv3skl1alhqc-qnmbdownuhvodzo228qngck0yg5xnnx.
304. Michalek C, Wehling M, Schlitzer J, Frohnhofen H. Effects of "Fit fOR The Aged" (FORTA) on pharmacotherapy and clinical endpoints--a pilot randomized controlled study. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70(10):1261–7. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-014-1731-9>.
305. Fiss T, Thyrian JR, Fendrich K, van den Berg N, Hoffmann W. Cognitive impairment in primary ambulatory health care: pharmacotherapy and the use of potentially inappropriate medicine. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28(2):173–81. doi: 10.1002/gps.3806.
306. Renteln-Kruse W von, Neumann L, Klugmann B, Liebetrau A, Golgert S, Dapp U et al. Geriatric patients with cognitive impairment. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(7):103–12. doi: 10.3238/arztebl.2015.0103.
307. Andersen F, Viitanen M, Halvorsen DS, Straume B, Engstad TA. Co-morbidity and drug treatment in Alzheimer's disease. A cross sectional study of participants in the dementia study in northern Norway. *BMC Geriatr* 2011; 11(1):58. Verfügbar unter: <https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2318-11-58>.
308. Parsons C, Johnston S, Mathie E, Baron N, Machen I, Amador S et al. Potentially inappropriate prescribing in older people with dementia in care homes: a retrospective analysis. *Drugs & Aging* 2012; 29(2):143–55. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.2165/11598560-000000000-00000>.
309. Barry HE, Cooper JA, Ryan C, Passmore AP, Robinson AL, Molloy GJ et al. Potentially Inappropriate Prescribing Among People with Dementia in Primary Care: A Retrospective Cross-Sectional Study Using the Enhanced Prescribing Database. *J Alzheimers Dis* 2016; 52(4):1503–13. Verfügbar unter: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad151177>.
310. Gustafsson M, Sandman P-O, Karlsson S, Isaksson U, Schneede J, Sjölander M et al. Reduction in the use of potentially inappropriate drugs among old people living in geriatric care units between 2007 and 2013. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71(4):507–15. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-015-1825-z>.
311. Vinks, Thijs H. A. M., Egberts TCG, Lange TM de, Koning FHP de. Pharmacist-based medication review reduces potential drug-related problems in the elderly: the SMOG controlled trial. *Drugs Aging* 2009; 26(2):123–33. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.2165/0002512-200926020-00004>.

312. Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP, Schmader KE, Uttech KM, Lewis IK et al. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. *The American Journal of Medicine* 1996; 100(4):428–37. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934397895198>.
313. Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 9(9):CD008165. doi: 10.1002/14651858.CD008165.pub4.
314. Jokanovic N, Tan EC, Sudhakaran S, Kirkpatrick CM, Dooley MJ, Ryan-Atwood TE et al. Pharmacist-led medication review in community settings: An overview of systematic reviews. *Res Social Adm Pharm* 2017; 13(4):661–85. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S155174111630362x>.
315. Eichenberger PM, Lampert ML, Kahmann IV, van Mil JWF, Hersberger KE. Classification of drug-related problems with new prescriptions using a modified PCNE classification system. *Pharm World Sci* 2010; 32(3):362–72. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-010-9377-x>.
316. Hatah E, Tordoff J, Duffull SB, Braund R. Pharmacists' performance of clinical interventions during adherence support medication reviews. *Res Social Adm Pharm* 2014; 10(1):185–94. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551741113000594>.
317. Silva C, Ramalho C, Luz I, Monteiro J, Fresco P. Drug-related problems in institutionalized, polymedicated elderly patients: opportunities for pharmacist intervention. *Int J Clin Pharm* 2015; 37(2):327–34. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-014-0063-2>.
318. Wucherer D, Thyrian JR, Eichler T, Hertel J, Kilimann I, Richter S et al. Drug-related problems in community-dwelling primary care patients screened positive for dementia. *Int Psychogeriatr* 2017; 29(11):1857–68. doi: 10.1017/s1041610217001442.
319. Pfister B, Jonsson J, Gustafsson M. Drug-related problems and medication reviews among old people with dementia. *BMC Pharmacol Toxicol* 2017; 18(1):52. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40360-017-0157-2>.
320. Doucette WR, McDonough RP, Klepser D, McCarthy R. Comprehensive medication therapy management: identifying and resolving drug-related issues in a community pharmacy. *Clinical Therapeutics* 2005; 27(7):1104–11. doi: 10.1016/S0149-2918(05)00146-3.
321. Muheim L, Signorell A, Markun S, Chmiel C, Neuner-Jehle S, Blozik E et al. Potentially inappropriate proton-pump inhibitor prescription in the general population: a claims-

- based retrospective time trend analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2021; 14:1756284821998928. doi: 10.1177/1756284821998928.
322. Rose O, Mennemann H, John C, Lautenschläger M, Mertens-Keller D, Richling K et al. Priority Setting and Influential Factors on Acceptance of Pharmaceutical Recommendations in Collaborative Medication Reviews in an Ambulatory Care Setting - Analysis of a Cluster Randomized Controlled Trial (WestGem-Study). *PLOS ONE* 2016; 11(6):e0156304. doi: 10.1371/journal.pone.0156304.
323. Chau SH, Jansen APD, van de Ven PM, Hoogland P, Elders PJM, Hugtenburg JG. Clinical medication reviews in elderly patients with polypharmacy: a cross-sectional study on drug-related problems in the Netherlands. *Int J Clin Pharm* 2016; 38(1):46–53. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-015-0199-8>.
324. Raimbault-Chupin M, Spiesser-Robelet L, Guir V, Annweiler C, Beauchet O, Clerc M-A et al. Drug related problems and pharmacist interventions in a geriatric unit employing electronic prescribing. *Int J Clin Pharm* 2013; 35(5):847–53. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-013-9821-9>.
325. Zermansky AG, Alldred DP, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Eastaugh J et al. Clinical medication review by a pharmacist of elderly people living in care homes--randomised controlled trial. *Age Ageing* 2006; 35(6):586–91. doi: 10.1093/ageing/afl075.
326. Kwint H-F, Bermingham L, Faber A, Gussekloo J, Bouvy ML. The relationship between the extent of collaboration of general practitioners and pharmacists and the implementation of recommendations arising from medication review: a systematic review. *Drugs & Aging* 2013; 30(2):91–102. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40266-012-0048-6>.
327. Alkhateeb FM, Clauson KA, McCafferty R, Latif DA. Physician attitudes toward pharmacist provision of medication therapy management services. *Pharm World Sci* 2009; 31(4):487–93. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-009-9304-1>.
328. Dills H, Shah K, Messinger-Rapport B, Bradford K, Syed Q. Deprescribing Medications for Chronic Diseases Management in Primary Care Settings: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Medical Directors Association* 2018; 19(11):923-935.e2. doi: 10.1016/j.jamda.2018.06.021.
329. van Leeuwen E, Petrovic M, van Driel ML, Im Sutter A de, Vander Stichele R, Declercq T et al. Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3(3):CD007726. doi: 10.1002/14651858.CD007726.pub3.

330. Fortin M-P, Rouch I, Dauphinot V, Gédéon C, Genthon S, Bonnefoy M et al. Effects of anticholinergic drugs on verbal episodic memory function in the elderly: a retrospective, cross-sectional study. *Drugs & Aging* 2011; 28(3):195–204. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.2165/11586580-000000000-00000>.
331. Dmochowski RR, Thai S, Iglay K, Enemchukwu E, Tee S, Varano S et al. Increased risk of incident dementia following use of anticholinergic agents: A systematic literature review and meta-analysis. *NeuroUrol Urodyn* 2021; 40(1):28–37. doi: 10.1002/nau.24536.
332. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues J-F, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med* 2009; 169(14):1317–24. doi: 10.1001/archinternmed.2009.229.
333. Lisibach A, Benelli V, Ceppi MG, Waldner-Knogler K, Csajka C, Lutters M. Quality of anticholinergic burden scales and their impact on clinical outcomes: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77(2):147–62. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-020-02994-x>.
334. Shawaqfeh B, Hughes CM, McGuinness B, Barry HE. A systematic review of interventions to reduce anticholinergic burden in older people with dementia in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2022; 37(6). doi: 10.1002/gps.5722.
335. Krüger C, Schäfer I, van den Bussche H, Bickel H, Fuchs A, Gensichen J et al. Anticholinergic drug burden according to the anticholinergic drug scale and the German anticholinergic burden and their impact on cognitive function in multimorbid elderly German people: a multicentre observational study. *BMJ Open* 2021; 11(3):e044230. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044230.
336. Gnjjidic D, Hilmer SN, Hartikainen S, Tolppanen A-M, Taipale H, Koponen M et al. Impact of high risk drug use on hospitalization and mortality in older people with and without Alzheimer's disease: a national population cohort study. *PLOS ONE* 2014; 9(1):e83224. Verfügbar unter: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0083224>.
337. Giron MS, Wang HX, Bernstein C, Thorslund M, Winblad B, Fastbom J. The appropriateness of drug use in an older nondemented and demented population. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(3):277–83. doi: 10.1046/j.1532-5415.2001.4930277.x.

338. Jaïdi Y, Nonnonhou V, Kanagaratnam L, Bertholon LA, Badr S, Noël V et al. Reduction of the Anticholinergic Burden Makes It Possible to Decrease Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2018; 26(3):280–8. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1064748117304207>.
339. Turró-Garriga O, Calvó-Perxas L, Vilalta-Franch J, Blanco-Silvente L, Castells X, Capellà D et al. Measuring anticholinergic exposure in patients with dementia: A comparative study of nine anticholinergic risk scales. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018; 33(5):710–7. doi: 10.1002/gps.4844.
340. Al Rihani SB, Deodhar M, Darakjian LI, Dow P, Smith MK, Bikmetov R et al. Quantifying Anticholinergic Burden and Sedative Load in Older Adults with Polypharmacy: A Systematic Review of Risk Scales and Models. *Drugs & Aging* 2021; 38(11):977–94. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40266-021-00895-x>.
341. Mayer T, Kopitz J, Plaschke K, Weiss J, Seidling HM, Haefeli WE. Limitations of the Anticholinergic Activity Assay and Assay-Based Anticholinergic Drug Scales. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016; 24(12):1182–8. doi: 10.1016/j.jagp.2016.07.024.
342. Nakham A, Myint PK, Bond CM, Newlands R, Loke YK, Cruickshank M. Interventions to Reduce Anticholinergic Burden in Adults Aged 65 and Older: A Systematic Review. *Journal of the American Medical Directors Association* 2020; 21(2):172-180.e5. doi: 10.1016/j.jamda.2019.06.001.
343. Kuijpers MAJ, van Marum RJ, Egberts ACG, Jansen PAF. Relationship between polypharmacy and underprescribing. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2008; 65(1):130–3. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02961.x.
344. Galvin R, Moriarty F, Cousins G, Cahir C, Motterlini N, Bradley M et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing and prescribing omissions in older Irish adults: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing study (TILDA). *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70(5):599–606. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-014-1651-8>.
345. Blanco-Reina E, Ariza-Zafra G, Ocaña-Riola R, León-Ortíz M, Bellido-Estévez I. Optimizing elderly pharmacotherapy: polypharmacy vs. undertreatment. Are these two concepts related? *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71(2):199–207. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-014-1780-0>.
346. Dalleur O, Spinewine A, Henrard S, Losseau C, Speybroeck N, Boland B. Inappropriate prescribing and related hospital admissions in frail older persons according to the STOPP and START criteria. *Drugs & Aging* 2012; 29(10):829–37. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40266-012-0016-1>.

347. Kuijpers MAJ, van Marum RJ, Egberts ACG, Jansen PAF. Relationship between polypharmacy and underprescribing. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2008; 65(1):130–3. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02961.x.
348. Tjia J, Rothman MR, Kiely DK, Shaffer ML, Holmes HM, Sachs GA et al. Daily medication use in nursing home residents with advanced dementia. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58(5):880–8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02819.x.
349. Tan ECK, Jokanovic N, Koponen MPH, Thomas D, Hilmer SN, Bell JS. Prevalence of Analgesic Use and Pain in People with and without Dementia or Cognitive Impairment in Aged Care Facilities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Clin Pharmacol* 2015; 10(3):194–203. doi: 10.2174/157488471003150820144958.
350. Díaz Planelles I, Navarro-Tapia E, García-Algar Ó, Andreu-Fernández V. Prevalence of Potentially Inappropriate Prescriptions According to the New STOPP/START Criteria in Nursing Homes: A Systematic Review. *Healthcare* 2023; 11(3):422. doi: 10.3390/healthcare11030422.
351. Taché SV, Sönnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2011; 45(7-8):977–89. doi: 10.1345/aph.1p627.
352. Jha AK, Doolan D, Grandt D, Scott T, Bates DW. The use of health information technology in seven nations. *Int J Med Inform* 2008; 77(12):848–54. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2008.06.007.
353. Poon EG, Wright A, Simon SR, Jenter CA, Kaushal R, Volk LA et al. Relationship between use of electronic health record features and health care quality: results of a statewide survey. *Medical Care* 2010; 48(3):203–9. doi: 10.1097/MLR.0b013e3181c16203.
354. Maidment ID, Fox C, Boustani M, Katona C. Medication management--the missing link in dementia interventions. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27(5):439–42. doi: 10.1002/gps.2745.

10 Anhang

Anhang 1	Lastenheft.....	171
Anhang 2	Die PCNE Klassifikation 9.1.....	180
Anhang 3	Entwickelte Deprescribing-Strategien	191

Anhang 1 Lastenheft

DemStepCare

Lastenheft Medikationsplan-Portal

Autor:
Dr. Claudia Mildner

Mainz, 26. Juni 2019

1.1 Zweck des Dokuments

Das vorliegende Dokument enthält die Anforderungen an die Portal-Software zur Unterstützung der Anwendungsprozesse im Rahmen der Medikationsanalyse im Modellvorhaben „DemStepCare“.

1.2 Akteure im Modellvorhaben

Folgende Akteure wurden für die Anwendungsprozesse identifiziert:

Tabelle 1: Akteure für Anwendungsprozesse

Akteur	Beschreibung
Krankenhaus-Apotheker (KA _p)	Im Modellvorhaben kann der Krankenhaus-Apotheker auf die Akte des Patienten zugreifen, die Medikation/Medikationspläne, die Diagnosen, die Laborwerte des Patienten einsehen. Er kann die Medikation/Medikationspläne überprüfen und aktualisieren. Sofern von ihm verantwortet kann auch das pharmazeutische Personal der Apotheke die Pflege des Medikationsplans übernehmen.
Evaluator Apotheke (E)	Durchführung der Datenanalyse mit anschließender Bewertung, verfügt über das Recht zum Abruf der pseudonymisierten Evaluationsdaten

2 Anforderungen

Backup

☒ **Daten-Backup**

Das Portal MUSS eine tägliche Datensicherung durchführen. ☒

☒ **Betriebsführung**

Der Betreiber des Portals MUSS eine ständige Verfügbarkeit des Portals und eine Hotline bei Problemen, sicherstellen. ☒

Anforderungen - Teilnehmer Patient

☒ **Teilnahmestatus Patient dokumentieren**

Das Portal MUSS den Status der Teilnahme eines Patienten anzeigen ☒

☒ **Evaluationszeitpunkte ausgeben**

Das Portal MUSS eine Liste mit Evaluationszeitpunkten je Patient bereitstellen, die die quartalsweise notwendige Medikationsanalyse – mindestens jeweils 3, 6, 9 (t1) Monate, ggf. 12, 15, 18, 21, 24, 27 (t2) Monate nach Aufnahme des Patienten im Portal - benennt.

Anforderungen Medikationsplan

☒ **Daten erfassen**

Das Portal MUSS die Anlage patientenindividueller Medikationspläne anbieten, sowohl durch Einscannen der Daten mit Hilfe des Barcodes auf bundeseinheitlichen Medikationsplänen (BMP) als auch durch die händische Eingabe von Daten. Hierbei ist unbedingt die Struktur gemäß offizieller Spezifikation einzuhalten!!! Der derzeit zur Verfügung gestellte „BMP“ entspricht dieser nicht und lässt sich daher nicht in andere Systeme einlesen.

Die Darstellung in den Feldern „Wirkstoff“ und „Handelsname“ entspricht nicht der Spezifikation. ☒

Die Spalten „Stärke“, „Form“, „Einheit“ werden nicht automatisch befüllt. Es besteht die Möglichkeit „Form“, „Einheit“ separat händisch mit einem nicht ausreichenden drop-Down Menue auszufüllen (die für Tbl. Kps. notwendige Einheit „Stk.“ fehlt u.a.). Dies wird in der Praxis aber kein Hausarzt tun.

Beim Import von AM aus Patientenakte in BMP müssen derzeit alle AM, die übernommen werden sollen, einzeln markiert werden. Besteht Möglichkeit auch eine Funktion „Übernahme alle AM“ einzubauen?

☒ **Anlegen von Medikationsplänen**

- Feld „Tabellenüberschrift“: Es SOLLTEN die Standardüberschriften „Verordnete Medikation“, „Selbstmedikation“, zeitlich befristete Medikation zur Klassifizierung der Medikationseinträge angeboten werden.
- Die Angabe „Dosierung 8,12,18,22 Uhr“ unter dem letzten AM auf dem erzeugten „BMP“ muss entfernt werden. Gefahr der Annahme, dass dieses Medikament zu diesen Zeiten einzunehmen ist.

Zeitaufwand erstmalige Anlage

Das Portal MUSS Informationen zum Zeitaufwand bei Erstanlage des Medikationsplans anbieten; dabei ist zu unterscheiden:

- Zeitaufwand für die Abstimmung mit den behandelnden Ärzten
- Zeitaufwand zur Anlage des Medikationsplans

Portal Ablage Daten gemäß RIM-MP ablegen

Das Portal MUSS die erfassten Daten entsprechend dem Referenzinformationsmodell des patientenorientierten Medikationsplans (BMP) in der aktuellen Version ablegen.

Medikationsdaten aktualisieren

Möglichkeit der Bearbeitung

- Das Portal MUSS gewährleisten, dass die Einträge des Medikationsplans geändert, ergänzt, gelöscht oder umsortiert werden können. ☒

Zugriff auf Marktdaten

- Das Portal MUSS eine Anbindung an eine spezielle Datenbank (Arzneimittelkatalog) bereitstellen, die aktuelle Arzneimittel-Marktdaten zur Verfügung stellt. ☒

Übernahme von ausgewählten Daten aus dem Arzneimittelkatalog

- Das Portal MUSS die Informationen bei Verwendung des Arzneimittelkatalogs dort ausgewählte Daten vollständig übernehmen, sofern diese inhaltlich Feldern des Medikationsplans entsprechen.
- Hinweis: Der Benutzer kann die aus dem Arzneimittelkatalog übernommenen Daten weiterhin im Medikationsportal überschreiben, aber nur entsprechend Spezifikation BMP.

Eingabe- und Ausgabehilfe

- Das Portal SOLL zur Anzeige von Katalogwerten eine komfortable Eingabe- und Ausgabehilfe bereitstellen. ☒

- ☒ **Validierung von Medikationseinträgen**
 - Das Portal KANN einen Eintrag optisch hervorheben, bei dem der Wert nicht einem vorhandenen Katalogwert entspricht. ☒
- ☒ **Pflichteingaben**
 - Das Portal MUSS bei Pflege des Medikationsplans die Pflichteingaben gemäß aktueller Spezifikation BMP berücksichtigen. ☒
- ☒ **Ergänzen und Entfernen der Medikationsplanzeilen**
 - Das Portal MUSS das Ergänzen und Entfernen von Medikationsplanzeilen ermöglichen. ☒
- ☒ **Hinzufügen von Anmerkungen zu Medikationseinträgen**
 - Das Portal MUSS dem Leistungserbringer (Arzt und Apotheker) die Eingabe von Anmerkungen zu einzelnen Medikationseinträgen ermöglichen, die bei Ausdruck des Medikationsplans nicht zu berücksichtigen sind. ☒
- ☒ **Änderungen nachverfolgen**
 - Das Portal MUSS gewährleisten, dass die Gründe für Änderungen am Medikationsplan durch den Leistungserbringer (Arzt und Apotheker) unter Berücksichtigung von Anlage 3.2 dokumentiert werden können. ☒
- ☒ **Änderungen einzelner Medikationseinträge bei Austausch**
 - Das Portal MUSS dem Benutzer eine Markierung anbieten, die den Austausch eines verordneten Arzneimittels ausdrückt
- ☒ **Eingabe- und Ausgabehilfe**
 - Das Portal MUSS zur Anzeige von Katalogwerten wie z.B. Änderungsgründen (s. 3.2) eine komfortable Eingabe- und Ausgabehilfe bereitstellen.
 - Das Portal SOLLTE Einnahmehinweise aus der hinterlegten MMI Datenbank übernehmen können.
 - Das Portal MUSS zur Eingabe des Einnahmegrundes einen Katalogbereich bereitstellen.
 - **Zeitaufwand erfassen**
 - Das Portal MUSS den Zeitaufwand des Leistungserbringers für die Anlage und Pflege des Medikationsplans eines Patienten erfassen. ☒
- ☒ **Ausdrucken von Medikationsplänen**

Der BMP muss jederzeit aus dem Portal ausdrückbar sein.

- ☒ **Validierung von Medikationseinträgen**
 - Das Portal KANN einen Eintrag optisch hervorheben, bei dem der Wert nicht einem vorhandenen Katalogwert entspricht. ☒
- ☒ **Pflichteingaben**
 - Das Portal MUSS bei Pflege des Medikationsplans die Pflichteingaben gemäß aktueller Spezifikation BMP berücksichtigen. ☒
- ☒ **Ergänzen und Entfernen der Medikationsplanzeilen**
 - Das Portal MUSS das Ergänzen und Entfernen von Medikationsplanzeilen ermöglichen. ☒
- ☒ **Hinzufügen von Anmerkungen zu Medikationseinträgen**
 - Das Portal MUSS dem Leistungserbringer (Arzt und Apotheker) die Eingabe von Anmerkungen zu einzelnen Medikationseinträgen ermöglichen, die bei Ausdruck des Medikationsplans nicht zu berücksichtigen sind. ☒
- ☒ **Änderungen nachverfolgen**
 - Das Portal MUSS gewährleisten, dass die Gründe für Änderungen am Medikationsplan durch den Leistungserbringer (Arzt und Apotheker) unter Berücksichtigung von Anlage 3.2 dokumentiert werden können. ☒
- ☒ **Änderungen einzelner Medikationseinträge bei Austausch**
 - Das Portal MUSS dem Benutzer eine Markierung anbieten, die den Austausch eines verordneten Arzneimittels ausdrückt
- ☒ **Eingabe- und Ausgabehilfe**
 - Das Portal MUSS zur Anzeige von Katalogwerten wie z.B. Änderungsgründen (s. 3.2) eine komfortable Eingabe- und Ausgabehilfe bereitstellen.
 - Das Portal SOLLTE Einnahmehinweise aus der hinterlegten MMI Datenbank übernehmen können.
 - Das Portal MUSS zur Eingabe des Einnahmegrundes einen Katalogbereich bereitstellen.
 - **Zeitaufwand erfassen**
 - Das Portal MUSS den Zeitaufwand des Leistungserbringers für die Anlage und Pflege des Medikationsplans eines Patienten erfassen. ☒
- ☒ **Ausdrucken von Medikationsplänen**
 - Der BMP muss jederzeit aus dem Portal ausdrückbar sein.

☒ **Medikationsplan (Ausdruck) sichten**

Das Portal MUSS Medikationspläne anzeigen sowohl in Form des BMP als auch evtl. in anderer Form von den eingeschriebenen Ärzten zur Verfügung gestellter Form

Medikationsplan auswerten

☒ **Anzeige von Anmerkungen zu Medikationseinträgen**

Das Portal MUSS bei Anzeige des Medikationsplan vorhandene Anmerkungen zu einzelnen Medikationseinträgen aus vorangegangenen Medikationsplänen mit anzeigen.

☒ **Anzeige von Anmerkungen zum Medikationsplan**

Das Portal MUSS bei Aufruf des Medikationsplans vorhandene Anmerkungen zum Medikationsplan des Patienten mit anzeigen.

Medikationsplan drucken

☒ **Druck des Medikationsplans (BMP)**

Das Portal MUSS den Druck des BMP ermöglichen.

Drop Down Menue zum Ausdruck von verschiedener „Medikationspläne“ sollte auf BMP beschränkt sein und Ausdruck BMP hier an erster Stelle erscheinen. ☒

☒ **Übernahme der patientenbezogenen Daten beim Druck**

Das Portal MUSS bei Druck des BMP die aktuellen MP-Daten des Patienten übernehmen. ☒

☒ **Barcode bereitstellen**

Das Portal MUSS entsprechend dem Referenzinformationsmodell des patientenorientierten Medikationsplans (RIM-MP) in der jeweils aktuellen Version einen 2D-Barcode nach ISO 16022:2000 (DATAMATRIX) kodieren. ☒

☒ **Seitenumbruch des BMP**

Das Portal MUSS den Ausdruck des BMP über mehrere Seiten mit entsprechender Nummerierung organisieren, sofern die Inhalte nicht auf einer Seite dargestellt werden können. ☒

☒ **Speichern des BMP**

Das Portal MUSS die Historie der erstellten BMP ermöglichen. ☒

☒ **Bereitstellen von Evaluationsdaten**

Das Portal MUSS bei Erstellen eines Medikationsplans eine pseudonymisierte Version des Medikationsplans zu Evaluationszwecken erzeugen. ☒

☒ Historie führen

Das Portal MUSS eine Historie der pseudonymisierten Medikationspläne führen. ☒

Hinweis: Somit werden zum Zweck der Evaluation alle (pseudonymisierten) Medikationsplan-Versionen eines Patienten erhalten.

☒ Identifikation des Leistungserbringers in der Historie

Das Portal MUSS gewährleisten, dass in der gespeicherten Historie nachverfolgt werden kann, welcher Leistungserbringer zu welchem Zeitraum was verändert hat. ☒

☒ Inhalte der Historie

Das Portal MUSS bei Historisierung des Medikationsplans neben den druckbaren auch alle nicht druckbaren Informationen des Medikationsplans berücksichtigen. ☒

Hinweis: Die Pseudonymisierung der Patientendaten ist dabei zu berücksichtigen.

Anforderungen – Medikationspläne auswerten**Anmeldung am Medikations-Portal durchführen****☒ Portalnutzung Evaluation**

Das Portal MUSS den Portalzugriff eines als Evaluator angemeldeten Benutzers auf den Abruf der Evaluationsdaten beschränken. ☒

Daten abrufen**☒ Evaluationsdaten bereitstellen**

Das Portal MUSS zu Evaluationszwecken die pseudonymisierten Evaluationsdaten bereitstellen. ☒

☒ Zusammengehörigkeit von Medikationsplänen

Das Portal MUSS sicherstellen, dass alle Medikationspläne eines Patienten zum selben Pseudonym gehören. ☒

☒ Datensatzstruktur umsetzen

Das Portal MUSS die Evaluationsdaten in vollständiger Form bereitstellen. ☒

☒ Zielformat der Ausgabedatei erzeugen

Das Portal MUSS die Evaluationsdaten in SPSS, Excel und Access überführbare Ausgabeformate bereitstellen. ☒

3 Anlagen

3.1 Rechte- und Zugriffsmatrix

Für den Zugriff auf das Portal sind den Akteuren folgende Rechte einzuräumen

Systemfunktion	KAp	E
Zugriff auf Patientenakte	X	
Erstanlage Medikationsplan	X	
Möglichkeit der Anmeldung am Medikationsportal	X	X
Pflege Medikationsplan	X	
Druck Medikationsplan	X	
Evaluationsdaten abrufen		X

Legende: X = Zugriffsrecht, KAp = Krankenhausapotheker, E = Evaluator

3.2 Wertebereich „Änderungsgrund“

Wertebereich für Änderungsgründe am Medikationsplan

- Fehlende Indikation // fehlende Wirksamkeit // Dosisanpassung // nicht korrekte Einnahmenvorschriften // Interaktionen // nicht praktikable Anwendungsvorschriften // Doppelverordnung // nicht adäquate Therapiedauer // UAW // Indikation ohne Präparat // Therapieende // Deprescribing
- Falls möglich: Antipsychotika // Anticholinergika // tricycl. Antidepressiva // PPI // Benzodiazepine // Sulfonylharnstoffe // Allopurinol // Bisphosphonate // Statine // Calcium // Vitamin D

3.3 Pflichteingabe von Werten

Die folgenden Informationen sind bei Erfassung von Medikationseinträgen verpflichtend:

Wirkstoff // Handelsname // Wirkstärke // Darreichungsform // Einnahmezeitpunkt // Einheit

Anhang 2 Die PCNE Klassifikation 9.1

PCNE Klassifikation arzneimittelbezogener Probleme V9.1 - Seite 1

Klassifikation arzneimittel- bezogener Probleme

V9.1

© 2003-2020 Pharmaceutical Care Network Europe Association

Diese Klassifikation kann kostenlos und frei in der pharmazeutischen Betreuungs-, Versorgungs- und Patientenforschung bzw. in der Forschung der Pharmakotherapie verwendet werden, sofern die PCNE Gesellschaft jeweils über die Verwendung, die Ergebnisse und Validierungen informiert wird. Die Klassifikation ist sowohl als Word-Datei als auch als PDF-Datei erhältlich.

Bei Interesse kontaktieren Sie bitte: drp@pcne.org

Diese Klassifikation sollte beschrieben werden als ‚Die PCNE Klassifikation 9.1‘, bzw. im englischsprachigen Kontext als ‚The PCNE Classification V 9.1‘

Diese Version ist mit leichten Anpassungen abwärtskompatibel zu den 8. Versionen.

PCNE Klassifikation arzneimittelbezogener Probleme V9.1 - Seite 2

Einleitung

Während der working conference des Pharmaceutical Care Network Europe im Januar 1999 wurde ein Klassifikationssystem für arzneimittelbezogene Probleme (ABP) entworfen. Die Klassifikation ist Teil eines umfangreichen Sets von Instrumenten. Das Set besteht aus dem Klassifikationsschema, Ergebnis- und Mitteilungsblättern und Patientenfällen zu Übungszwecken. Das Klassifikationssystem wird regelmäßig angepasst und validiert. Die aktuelle Version ist 9.1 und wurde in einer Experten-Arbeitsgruppe im Februar 2020 entwickelt. Sie ist, mit leichten Anpassungen, rückwärtskompatibel zu den V8er Versionen, aber nicht mit den vorherigen Versionen ≤ V7, da einige Abschnitte grundlegend überarbeitet wurden. Die Klassifikation dient der Forschung zur Art, Prävalenz und Inzidenz von ABP und ebenfalls als Prozessindikator bei experimentellen bzw. interventionellen Endpunktstudien im Bereich pharmazeutischer Betreuung/Pharmakotherapie. Sie soll Gesundheitsberuflern zudem bei der Dokumentation von ABP-Informationen im Ablauf der pharmazeutischen Betreuung helfen. In dieser Klassifikation wird meistens der Begriff Arzneimittel statt Medikation verwendet, wobei der Terminus Medikation sich eher auf die Gesamtheit der angewendeten Arzneimittel bezieht.

Diese hierarchische Klassifikation basiert auf ähnlichen Arbeiten in diesem Feld, unterscheidet sich aber von bestehenden Systemen dadurch, dass es die Probleme von den Ursachen trennt. Experten werden bemerken, dass die meisten Ursachen in anderen Systemen als Medikationsfehler ('Medication Errors') bezeichnet werden.

Die folgende offizielle PCNE-ABP Definition ist die Basis für diese Klassifikation:

Arzneimittelbezogene Probleme (ABP) sind Ereignisse oder Umstände bei der Arzneimitteltherapie, die tatsächlich oder potentiell das Erreichen angestrebter Therapieziele verhindern.

Die Basisklassifikation hat nun 3 Hauptkategorien für Probleme, 9 Hauptkategorien für Ursachen und 5 Hauptkategorien für Interventionen, 3 Hauptkategorien für die Akzeptanz der Intervention und 4 Hauptkategorien für den Bearbeitungsstatus des Problems.

Detaillierter folgen 6 Unterkategorien für Probleme, 38 Unterkategorien für Ursachen und 17 Unterkategorien für Interventionen, sowie 10 Unterkategorien für die Akzeptanz der Intervention. Diese Unterkategorien können als nähere Erläuterungen für die Basisklassifikation betrachtet werden. Im Jahre 2003 wurde eine Skala hinzugefügt um aufzuzeigen, in welchem Maße das betreffende Problem gelöst wurde. Die Skala besteht aus 4 Haupt- und 7 Unterkategorien.

J.W.Foppe van Mil, Nejc Horvat, Tommy Westerlund, Ina Richling
Zuidlaren, May 2020

und für die deutsche Übersetzung
Elisabeth Schindler/ Ina Richling/ Olaf Rose/ Olga Grintsova (bis V 9.0)
im August 2020

PCNE Klassifikation arzneimittelbezogener Probleme V9.1 - Seite 3

Basisklassifikation

	Code V9.1	Hauptkategorien
Probleme (auch potentielle)	P1	Wirksamkeit der Therapie Es liegt ein (potentielles) Problem mit der (fehlenden) Wirkung der Pharmakotherapie vor
	P2	Arzneimitteltherapiesicherheit Ein (potentiell) unerwünschtes Arzneimittelereignis ist aufgetreten oder könnte auftreten <i>Zur Beachtung: gibt es keine bestimmte Ursache, kann die Codierung der Ursache übersprungen werden</i>
	P3	Sonstiges
Ursachen (einschließlich möglicher Ursachen für potentielle Probleme)	C1	Arzneimittelauswahl Die Ursache des (potentiellen) ABPs hängt mit der Arzneimittelauswahl zusammen
	C2	Darreichungsform Die Ursache des ABPs hängt mit der Darreichungsform zusammen
	C3	Dosierung Die Ursache des ABPs hängt mit der Dosis oder Dosierung zusammen
	C4	Therapiedauer Die Ursache des ABPs hängt mit der Therapiedauer zusammen
	C5	Abgabe Die Ursache des ABPs hängt mit dem Verschreibungs- und/oder Abgabevorgang zusammen
	C6	Verabreichung Die Ursache des ABPs hängt damit zusammen, wie der Patient das Arzneimittel trotz entsprechenden Anweisungen (Fachinformation) von einem Heilberufler oder vom Pflegepersonal verabreicht bekommt
	C7	Patientenbezogen Die Ursache des ABPs hängt mit dem Patienten und seinem Verhalten zusammen (beabsichtigt oder nicht beabsichtigt)
	C8	Den Patiententransfer oder eine Verlegung betreffend Die Ursache des ABPs kann den Patiententransfer zwischen den Sektoren (primär, sekundär, tertiär) oder eine Verlegung innerhalb einer Einrichtung betreffen.
	C9	Sonstiges
Geplante Interventionen	I0	Keine Intervention
	I1	Auf Verordnerebene
	I2	Auf Patientenebene
	I3	Auf Arzneimittelebene
	I4	Sonstiges
Akzeptanz der Intervention	A1	Intervention akzeptiert
	A2	Intervention nicht akzeptiert
	A3	Sonstiges

PCNE Klassifikation arzneimittelbezogener Probleme V9.1 - Seite 4

Bearbeitungsstatus des ABP	O0	Status des Problems nicht bekannt
	O1	Problem vollständig gelöst
	O2	Problem teilweise gelöst
	O3	Problem nicht gelöst

PCNE Klassifikation arzneimittelbezogener Probleme V9.1 - Seite 5

Probleme

Hauptkategorien	Code V9.1	Problem
1. Wirksamkeit der Therapie Es liegt ein (potentielles) Problem mit der (fehlenden) Wirkung der Pharmakotherapie vor	P1.1	Kein Effekt der Arzneimitteltherapie trotz korrekter Anwendung
	P1.2	Unzureichende Wirkung der Arzneimitteltherapie
	P1.3	Unbehandelte Symptome oder Indikation
2. Arzneimitteltherapie-sicherheit Ein (potentiell) unerwünschtes Arzneimittelereignis ist aufgetreten oder könnte auftreten. <i>Zur Beachtung: gibt es keine bestimmte Ursache, kann die Codierung der Ursache übersprungen werden</i>	P2.1	(Mögliches) unerwünschtes Arzneimittelereignis
3. Sonstiges	P3.1	Unnötige Arzneimitteltherapie
	P3.2	<i>Problem nicht klar zu definieren, weitere Klärung erforderlich (nur im Ausnahmefall verwenden)</i>

Potentielles Problem

Manifestes Problem

PCNE Klassifikation arzneimittelbezogener Probleme V9.1 - Seite 6

Ursachen (einschließlich möglicher Ursachen für potentielle Probleme)

[zur Beachtung: Ein Problem kann mehrere Ursachen haben]

	Hauptkategorie	Code V9.1	Ursache
Verordnung & Arzneimittelauswahl	1. Arzneimittelauswahl Die Ursache des (potentiellen) ABPs hängt mit der Arzneimittelauswahl durch den Patienten oder einen Angehörigen der Gesundheitsberufe zusammen	C1.1 C1.2 C1.3 C1.4 C1.5 C1.6	Ungeeignetes Arzneimittel laut Leitlinien/ Fachinformation Arzneimittel ohne Indikation Interaktion (Arzneimittel/Phytopharmaka/Nahrungsergänzungsmittel) (Pseudo-) Doppelmedikation Indikation ohne Arzneimittel Zu viele unterschiedliche Arzneimittel/ Wirkstoffe für eine Indikation
	2. Darreichungsform Die Ursache des ABPs hängt mit der Arzneimittelauswahl zusammen	C2.1	Ungeeignete bzw. unzureichende Darreichungsform/ Zusammensetzung des Medikaments (für diesen Patienten)
	3. Dosierung Die Ursache des ABPs hängt mit der Dosis oder Dosierung zusammen	C3.1 C3.2 C3.3 C3.4 C3.5	Dosierung zu niedrig Dosierung eines Wirkstoffes zu hoch Dosierungsintervall nicht häufig genug Dosierungsintervall zu häufig Hinweise zum Einnahmezeitpunkt falsch, unklar oder fehlend
	4. Therapiedauer Die Ursache des ABPs hängt mit der Therapiedauer zusammen	C4.1 C4.2	Therapiedauer zu kurz Therapiedauer zu lange
	5. Abgabe Die Ursache des ABPs hängt mit dem Verschreibungs- und/oder Abgabevorgang zusammen	C5.1 C5.2 C5.3 C5.4	Verordnetes Arzneimittel nicht verfügbar Notwendige Information nicht oder nicht korrekt zur Verfügung gestellt Falsches Arzneimittel, falsche Stärke oder Dosierung empfohlen (OTC) Falsches Arzneimittel oder falsche Stärke abgegeben
Anwendung	6. Verabreichung Die Ursache des ABPs hängt damit zusammen, wie der Patient das Arzneimittel trotz entsprechender Anweisungen (Beipackzettel, Fachinformation, Medikationsplan, etc.) von einem Heilberufler oder vom Pflegepersonal verabreicht bekommt	C6.1 C6.2 C6.3 C6.4 C6.5 C6.6	Ungeeignet ausgewählter Zeitpunkt der Verabreichung und/ oder ungeeignet ausgewähltes Dosierungsintervall durch einen Heilberufler oder Pflegepersonal Arzneimittel bei der Verabreichung durch einen Heilberufler oder Pflegepersonal unterdosiert Arzneimittel bei der Verabreichung durch einen Heilberufler oder Pflegepersonal überdosiert Arzneimittel durch einen Heilberufler oder Pflegepersonal nicht verabreicht Falsches Arzneimittel durch einen Heilberufler oder Pflegepersonal verabreicht Arzneimittel durch einen Heilberufler oder Pflegepersonal auf falschem Weg verabreicht
	7. Patientenbezogen	C7.1 C7.2 C7.3	Patient wendet Arzneimittel aus irgendeinem Grund gar nicht oder weniger als verordnet an Patient wendet Arzneimittel mehr als verordnet an (unkontrollierter) Arzneimittelmisbrauch

PCNE Klassifikation arzneimittelbezogener Probleme V9.1 - Seite 7

	Die Ursache des ABPs hängt mit dem Patienten und seinem Verhalten zusammen (beabsichtigt oder nicht beabsichtigt)	C7.4 Patient wendet bewusst unnötiges Arzneimittel an C7.5 Interaktion mit Nahrungsmitteln C7.6 Patient bewahrt Arzneimittel falsch auf C7.7 Ungeeigneter Einnahmezeitpunkt oder ungeeignetes Dosierungsintervall C7.8 Patient wendet Arzneimittel unbeabsichtigt falsch an C7.9 Patient physisch nicht fähig, Arzneimittel/-form wie vorgesehen anzuwenden C7.10 Der Patient ist nicht in der Lage, Anweisungen richtig zu verstehen
Schnittstelle	8. Den Patiententransfer bzw. die Verlegung betreffend Die Ursache des ABPs kann den Patiententransfer zwischen den Sektoren (primär, sekundär, tertiär) oder eine Verlegung innerhalb einer Einrichtung betreffen.	C8.1 Problem beim Medikationsabgleich
	9. Sonstiges	C9.1 Kein oder unzureichendes Monitoring (inkl. TDM) C9.2 Sonstige Ursache; näher beschreiben C9.3 Keine offensichtliche Ursache

Geplante Interventionen

[zur Beachtung: Ein Problem kann zu mehreren Interventionen führen]

Hauptkategorie	Code V9.1	Intervention
Keine Intervention	I0.1	Keine Intervention
1. Auf Verordnerebene	I1.1	Verordner wurde nur informiert
	I1.2	Verordner um Informationen gebeten
	I1.3	Interventionsvorschlag an den Verordner
	I1.4	Intervention mit dem Verordner diskutiert
2. Auf Patientenebene	I2.1	Patienten-/Arzneimittelberatung
	I2.2	Dem Patienten (nur) schriftliche Information zur Verfügung gestellt
	I2.3	Patient an Verordner verwiesen
	I2.4	Gespräch mit Familienangehörigen/Pflegendem
3. Auf Arzneimittelebene	I3.1	Arzneimittel umgestellt
	I3.2	Dosierung geändert
	I3.3	Darreichungsform geändert
	I3.4	Anwendungshinweise geändert
	I3.5	Arzneimittel abgesetzt
	I3.6	Neues Arzneimittel angesetzt
4. Sonstige Intervention oder Tätigkeit	I4.1	Andere Interventionen (näher beschreiben)
	I4.2	Meldung an zuständige Behörde

PCNE Klassifikation arzneimittelbezogener Probleme V9.1 - Seite 8

Akzeptanz der Interventionsvorschläge

[zur Beachtung: Nur ein Akzeptanzstatus pro Interventionsvorschlag]

Hauptkategorie	Code 9.1	Implementierung
1. Intervention akzeptiert (vom Verordner oder Patient)	A1.1	Intervention akzeptiert und vollständig umgesetzt
	A1.2	Intervention akzeptiert und teilweise umgesetzt
	A1.3	Intervention akzeptiert aber nicht umgesetzt
	A1.4	Intervention akzeptiert, Umsetzung unbekannt
2. Intervention nicht akzeptiert (vom Verordner oder Patient)	A2.1	Intervention nicht akzeptiert: nicht realisierbar
	A2.2	Intervention nicht akzeptiert: kein Einvernehmen
	A2.3	Intervention nicht akzeptiert: anderer Grund (näher beschreiben)
	A2.4	Intervention nicht akzeptiert: Grund unbekannt
3. Sonstiges (Akzeptanz der Intervention unbekannt)	A3.1	Intervention vorgeschlagen, Akzeptanz unbekannt
	A3.2	Intervention nicht vorgeschlagen

Bearbeitungsstatus des ABP

[zur Beachtung: Diese Domäne beschreibt das Ergebnis der Intervention. Ein Problem (oder die Kombination von Interventionen) kann nur zu einer codierten Problemlösung führen]

Hauptkategorie	Code V9.1	Ergebnis der Intervention
0. Nicht bekannt	O0.1	Status des Problems nicht bekannt
1. Gelöst	O1.1	Problem vollständig gelöst
2. Teilweise gelöst	O2.1	Problem teilweise gelöst
3. Nicht gelöst	O3.1	Problem nicht gelöst, Patient unkooperativ
	O3.2	Problem nicht gelöst, Verordner kooperiert nicht
	O3.3	Problem nicht gelöst, Intervention nicht effektiv
	O3.4	Lösung des Problems nicht möglich oder nicht nötig

PCNE Klassifikation arzneimittelbezogener Probleme V9.1 Hilfe - Seite 1

Klassifikation arzneimittel- bezogener Probleme

Hilfestellung und Erläuterungen

V9.1

© 2003-2020 Pharmaceutical Care Network Europe Association

Diese Klassifikation kann kostenlos und frei in der pharmazeutischen Betreuungs-, Versorgungs- und Patientenforschung bzw. in der Forschung der Pharmakotherapie verwendet werden, sofern die PCNE Gesellschaft jeweils über die Verwendung, die Ergebnisse und Validierungen informiert wird.

Die Klassifikation ist sowohl als Word-Datei als auch als PDF-Datei erhältlich.

Bei Interesse kontaktieren Sie: drp@pcne.org

Diesen Abschnitt bitte als ‚Hilfestellung und Erläuterungen zur PCNE Klassifikation V9.1‘ bezeichnen.

PCNE Klassifikation arzneimittelbezogener Probleme V9.1 Hilfe - Seite 2

Auswahl und Zuordnung von Codes mit der PCNE Klassifikation

Arzneimittelbezogene Probleme (ABP) sind Ereignisse oder Umstände bei der Arzneimitteltherapie, die tatsächlich oder potentiell das Erreichen angestrebter Therapieziele verhindern

Bei der Anwendung der PCNE Klassifikation ist es wichtig, die tatsächlichen oder potentiellen Probleme (die die therapeutischen Ergebnisse beeinflussen) von ihren Ursachen zu unterscheiden. Arzneimittelbezogene Probleme (ABP) finden ihre Ursache häufig in einer bestimmten Art von Fehlern, z.B. einem Verordnungs- oder Anwendungsfehler. Es kommt allerdings auch vor, dass kein Fehler im eigentlichen Sinn vorliegt. Ein Medikationsfehler muss umgekehrt nicht zwingend zu einem ABP führen, er kann auch unproblematisch sein oder nur zu einem potentiellen Problem führen. Die Ursache liegt meistens im Verhalten, das dem Problem zugrunde liegt, zumeist handelt es sich hierbei um einen Medikationsfehler. Eine oder mehrere Ursachen in Kombination mit einem Problem führen in aller Regel zu einer oder mehr erforderlichen Intervention.

Diese Klassifikation kann in Abhängigkeit vom benötigten Informationsbedarf auf zwei unterschiedliche Arten verwendet werden. Bei vielen Forschungsfragen ist die Basisklassifikation ausreichend. Sofern Dienstleistungen im Bereich der pharmazeutischen Betreuung oder Pharmakotherapie dokumentiert werden sollen, können auch die Unterkategorien hilfreich sein. Bitte beachten Sie, dass das Wort Arzneimittel hier üblicherweise für das einzelne Arzneimittel steht und das Wort Medikation eher für die Gesamtheit der angewendeten Arzneimittel bzw. für die gesamte Pharmakotherapie. Insofern unterscheidet sich der Text hier von der englischen Version, in der die Begriffe ‚medication‘ und ‚drug‘ häufig synonym verwendet werden.

Abschnitt Probleme

Ein Problem ist grundsätzlich definiert als „ein erwartetes oder unerwartetes Ereignis oder ein erwarteter oder unerwarteter Umstand in der Arzneimitteltherapie, der falsch ist oder falsch sein könnte“. (P-Codes)

Es gibt 3 Hauptkategorien im Abschnitt Probleme. Die folgenden Beschreibungen können helfen, die richtige Problemkategorie zu finden:

Der klinische Effekt der Arzneimitteltherapie ist nicht wie erwartet oder es findet keine Behandlung statt.	Siehe P1
Der Patient leidet an einer unerwünschten Arzneimittelwirkung unter Standarddosierung oder an einer toxischen Wirkung.	Siehe P2
An der Therapie scheint nichts falsch zu sein, aber es gibt ein anderes Problem im Zusammenhang mit der Medikation.	Siehe P3

Abschnitt Ursachen

Jedes (potentielle) Problem hat eine Ursache. Die Ursache ist die Maßnahme (oder das Fehlen einer Maßnahme), die zum Auftreten eines potentiellen oder manifesten Problems führt. Es kann mehrere (potentielle) Ursachen für ein Problem geben. (C-Codes)

PCNE Klassifikation arzneimittelbezogener Probleme V9.1 Hilfe - Seite 3

Die Ursache des ABPs hängt mit der Arzneimittelauswahl zusammen	Siehe C1
Die Ursache des ABPs hängt mit der Darreichungsform zusammen	Siehe C2
Ursache des ABPs hängt mit der Dosis oder Dosierung zusammen	Siehe C3
Die Ursache des ABPs hängt mit der Therapiedauer zusammen	Siehe C4
Die Ursache des ABPs hängt mit dem Verschreibungs- und/oder Abgabevorgang zusammen	Siehe C5
Die Ursache des ABPs hängt damit zusammen, wie der Patient das Arzneimittel trotz entsprechenden Anweisungen (Fachinformation) von einem Heilberufler oder vom Pflegepersonal verabreicht bekommt	Siehe C6
Die Ursache des ABPs hängt mit dem Patienten und seinem Verhalten zusammen	Siehe C7
Die Ursache des ABPs betrifft den Patiententransfer zwischen den Sektoren (primär, sekundär, tertiär) oder eine Verlegung innerhalb einer Einrichtung.	Siehe C8
Es gibt noch eine andere Ursache für das Problem, die zuvor nicht erwähnt wurde	Siehe C9

Abschnitt geplante Interventionen

Das Problem führt in der Regel zu einer oder mehreren Interventionen, um die Ursache des Problems zu beheben. (I-Code)

Es gibt keine Intervention oder kann keine Intervention geben	Siehe I0
Intervention durch den Verordner	Siehe I1
Intervention durch den Patienten, das Pflegepersonal oder einen Angehörigen	Siehe I2
Direkte Intervention durch Wechsel des Arzneistoffes oder Hinweis darauf, den Arzneistoff zu ändern	Siehe I3
Andere Intervention	Siehe I4

Akzeptanz der Interventionsvorschläge

In diesem Abschnitt wird angegeben, ob die Intervention, die dem Patienten oder dem Verordner vorgeschlagen wurde, anschließend auch angenommen wurde.

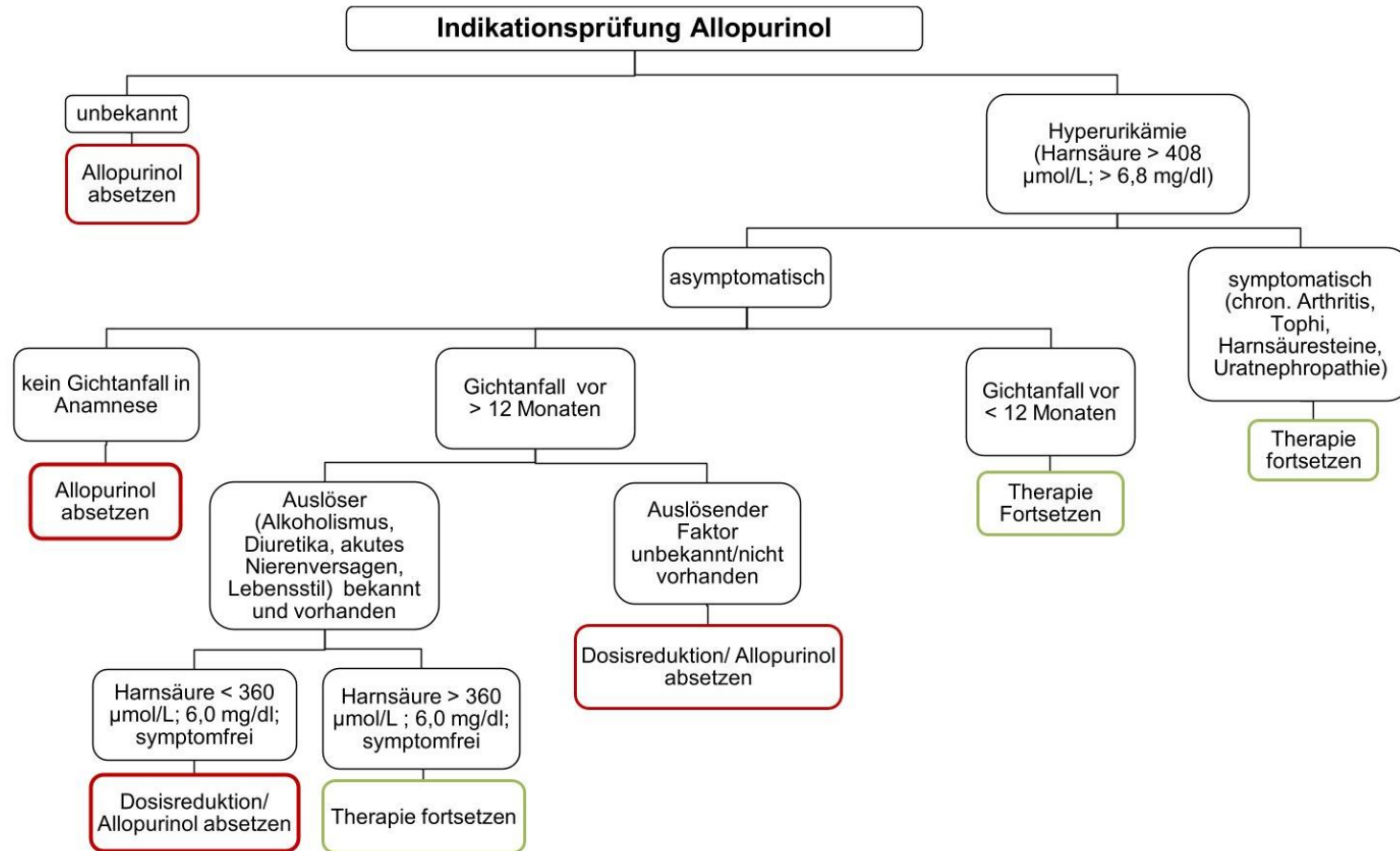
Intervention akzeptiert (vom Verordner oder Patienten)	Siehe A1
Intervention nicht akzeptiert (vom Verordner oder Patienten)	Siehe A2
Kein Interventionsvorschlag oder Akzeptanz des Interventionsvorschlags unbekannt (keine Information darüber).	Siehe A3

Bearbeitungsstatus das ABP

Früher als „Ergebnis“ bezeichnet, wird dieser Abschnitt verwendet, um zu dokumentieren, ob ein Problem gelöst wurde. Für Evaluierungszwecke ist es empfehlenswert anzugeben, ob das Problem durch eine bestimmte Intervention (I-Code) gelöst wurde, die vom Verordner und Patienten nicht, teilweise oder vollständig akzeptiert wurde (A-Code).

Problem vollständig gelöst	Siehe O1
Problem teilweise gelöst	Siehe O2
Problem nicht gelöst	Siehe O3

Anhang 3 Entwickelte Deprescribing-Strategien



Wenn Therapie **fortgesetzt** wird, prüfen ob:

- **Dosisreduktion** auf 100 mg/d möglich?
- **Interaktionen** mit weiteren AM
- **Überempfindlichkeitsreaktionen** (Hautausschlag) → Allopurinol absetzen
- **Nieren-/Leberinsuffizienz** → Dosisanpassung
 - GFR: > 20 ml/min: Standarddosis
 - 10-20 ml/min: 100-200 mg/d
 - < 10 ml/min: 100 mg/d
- Harnsäure > **360 µmol/L; 6,0 mg/dl** → evtl. Dosiserhöhung

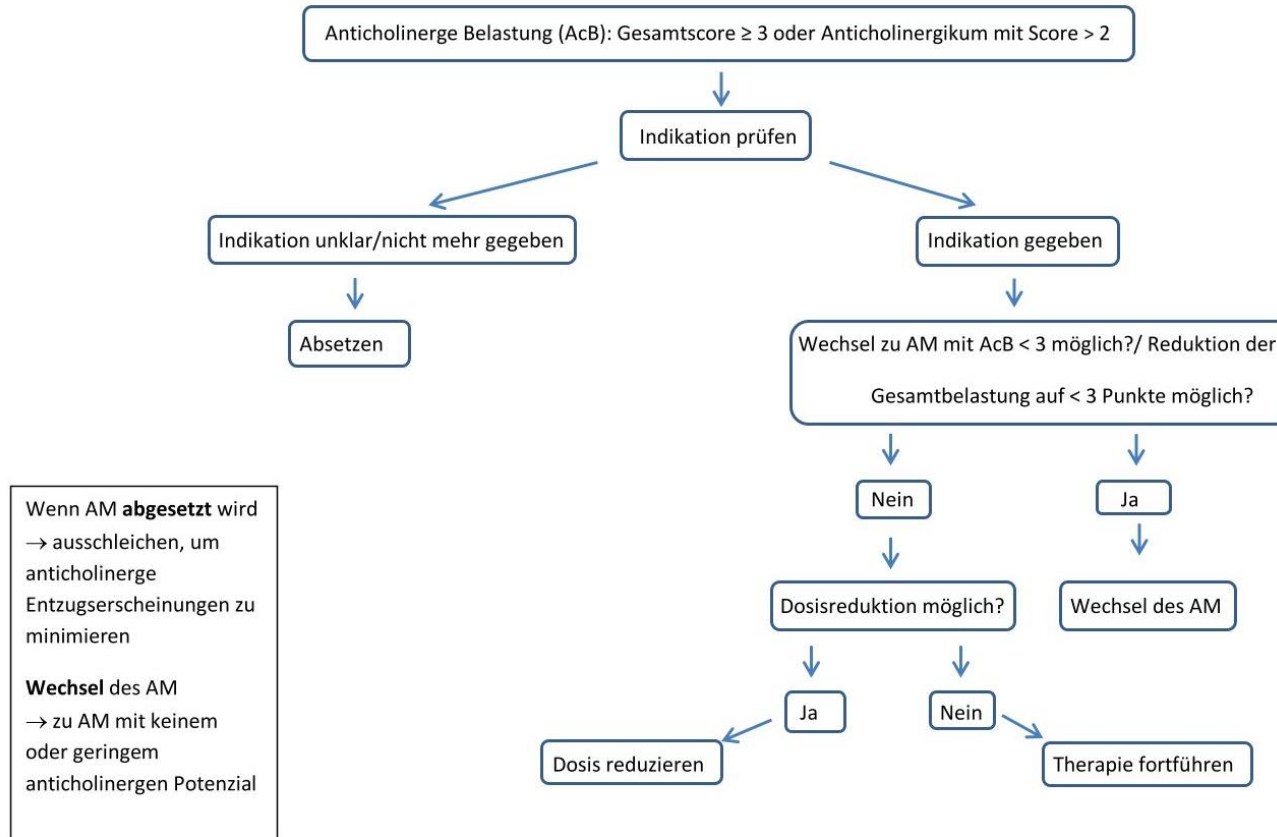
Wenn Allopurinol **abgesetzt** wird/ **Dosisreduktion** erfolgt:

- Harnsäurewert monitoren

Quellen:

1. Kiltz U, Alten R, Fleck M, Krüger K, Manger B, Müller-Ladner U, et al. Langfassung zur S2e-Leitlinie Gichtarthritis (fachärztlich) . Z Rheumatol [Internet]. 2016;75(2):11–60. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00393-016-0147-6>
2. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care Res (Hoboken) [Internet]. 2012 Oct 1;64(10):1431–46. Available from: <https://doi.org/10.1002/acr.21772>
3. Pasina L, Brucato AL, Djade CD, Di Corato P, Ghidoni S, Tettamanti M, et al. Inappropriate prescription of allopurinol and febuxostat and risk of adverse events in the elderly: results from the REPOSI registry. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2014;70(12):1495–503. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1752-4>
4. Tasmania P health. A guide to deprescribing Allopurinol [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 24]. p. 1–4. Available from: <https://www.primaryhealthtas.com.au/wp-content/uploads/2018/09/A-Guide-to-Deprescribing-Allopurinol-2019.pdf>
5. Fachinformation Zyloric ©, Stand Dezember 2018, online Zugriff am 24.09.19

Deprescribing Anticholinergika



Kriterien für die Kategorisierung:

Score von 1: Geringe anticholinerge Aktivität (basierend auf in-vitro Daten)

Score von 2: Moderate anticholinerge Aktivität (basieren auf Expertenmeinung, Fachinformation und Literaturangaben)

Score von 3: Hohe anticholinerge Aktivität (basieren auf Expertenmeinung, Fachinformation und Literaturangaben)

Score nach Kiesel et al. [1]

Alternativen

Alternativen mit keiner oder geringer anticholinenger Aktivität (Score von 1) nach der Priscus Liste [13], NHS Polypharmacy Guideline [9]

Wirkstoff	Score	Alternative	Wirkstoff	Score	Alternative
Acidinium (inhal.)	1		Entacapon	1	
Alprazolam	1		Escitalopram	1	
Ampicillin	1		Etoricoxib	1	
Aripiprazol	1		Famotidin	1	
Asenapin	1		Fentanyl	1	
Atenolol	1		Fexofenadin	1	Lokaltherapeutika
Azathioprin	1		Flunitrazepam	1	
Baclofen	1		Fluoxetin	1	
Benazepril	1		Fluphenazin	1	
Betaxolol	1		Flurazepam	1	
Bisacodyl	1		Fluvoxamin	1	
Bromocriptin	1		Furosemid	1	
Bupropion	1		Gentamycin	1	
Captopril	1		Glycopyrronium (inhal.)	1	
Celecoxib	1		Guaifenesin	1	
Cetirizin	1	Lokaltherapeutika	Hydralazin	1	
Chinidin	1		Hydrocortison	1	
Chlordiazepoxid	1		Ipratropium (inhal.)	1	
Chlortalidon	1		Isosorbiddinitrat	1	
Ciclosporin	1		Isosorbidmononitrat	1	
Citalopram	1		Ketorolac	1	
Clindamycin	1		Lansoprazol	1	
Clonazepam	1		Levocetirizin	1	
Clorazepat	1		Levodopa	1	
Codein	1		Lithium	1	
Desloratadin	1	Lokaltherapeutika	Loratadin	1	
Dexamethason	1		Lorazepam	1	
Dextromethorphan	1		Metformin	1	
Diazepam	1		Methocarbamol	1	
Digitoxin	1		Methotrexat	1	
Digoxin	1		Methylprednisolon	1	
Diltiazem	1		Metoclopramid	1	
Dimetinden	1		Metoprolol	1	
Dipyridamol	1		Midazolam	1	
Domperidon	1		Mirtazapin	1	
Doxylamin	1		Morphin	1	

Wirkstoff	Score	Alternative	Wirkstoff	Score	Alternative
Naratriptan	1		Triamteren	1	
Nifedipin	1		Triazolam	1	
Oxazepam	1		Valproinsäure	1	
Oxycodon	1		Vancomycin	1	
Paliperidon	1		Venlafaxin	1	
Pancuronium	1		Warfarin	1	
Perphenazin	1		Ziprasidon	1	
Phenobarbital	1		Zolmitriptan	1	
Piperacillin	1		Amantadin	2	Carbidopa/L-Dopa (1), Entacapon (1), Pramipexol (1), Ropinirol, Selegilin(1)
Pramipexol	1		Carbamazepin	2	Lamotrigin, Levetiracetam, Gabapentin
Prednisolon	1		Cimetidin	2	Omeprazol, Pantoprazol
Prednison	1		Haloperidol	2	Aripiprazol (1), Risperidon (1)
Promethazin	1		Loperamid	2	
Pseudoephedrin	1		Loxapin	2	Aripiprazol (1), Risperidon (1)
Risperidon	1		Maprotilin	2	Sertralin (1), Citalopram (1), Venlafaxin (1), Trazodon (1), Duloxetin, Mirtazapin (1)
Rotigotin (TTS)	1		Methadon	2	
Selegelin	1		Olanzapin	2	Aripiprazol (1), Risperidon (1)
Sertralin	1		Opipramol	2	Aripiprazol (1), Risperidon (1)
Sumatriptan	1		Oxcarbazepin	2	Lamotrigin, Levetiracetam, Gabapentin
Temazepam	1		Paroxetin	2	Sertralin (1), Citalopram (1), Venlafaxin (1), Trazodon (1), Duloxetin, Mirtazapin (1)
Tiotropium (inhal.)	1		Pethidin	2	Paracetamol, NSAID, Gabapentin, Tilidin/Naloxon, Morphin (1), Oxycodon (1), Buprenorphin, Hydromorphon
Trandolapril	1		Pimozid	2	Aripiprazol (1), Risperidon (1)
Trazodon	1		Quetiapin	2	Aripiprazol (1), Risperidon (1)
Triamcinolon	1		Ranitidin	2	Omeprazol, Pantoprazol

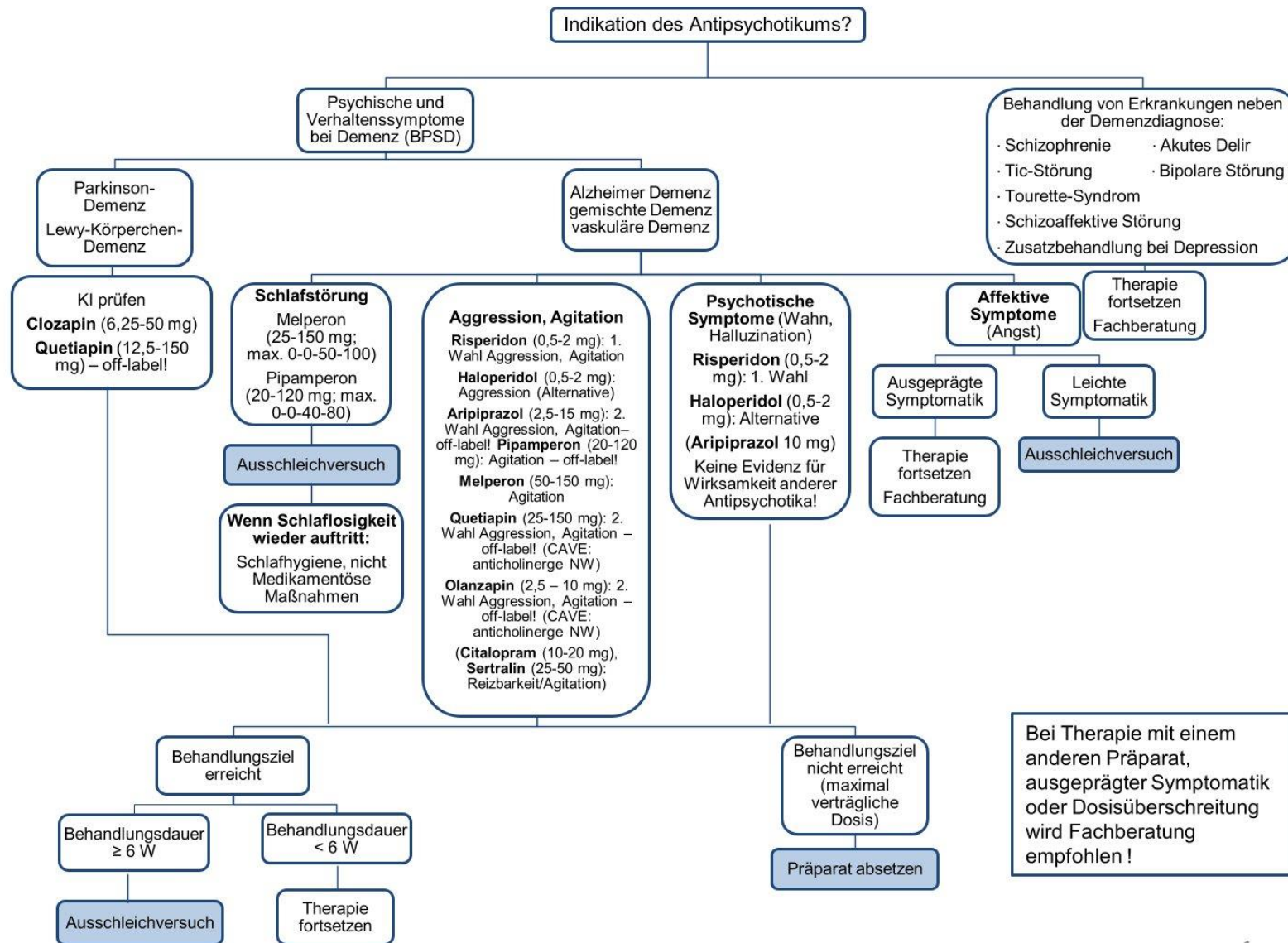
Wirkstoff	Score	Alternative	Wirkstoff	Score	Alternative
Theophyllin	2		Diphenhydramin	3	Melperon, Pipamperon, Baldrian, Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon, Mirtazapin (1)
Tramadol	2	Paracetamol, NSAID, Gabapentin, Tiilidin/Naloxon, Morphin (1), Oxycodon (1), Buprenorphin, Hydromorphon	Doxepin	3	Aripiprazol (1), Risperidon (1)
Amitriptylin	3	Sertralin (1), Citalopram (1), Venlafaxin(1), Trazodon (1), Duloxetin, Mirtazapin (1)	Fesoterodin	3	Mirabegron (Trospium lt. Priscus)
Atropin	3		Flavoxat	3	Mirabegron (Trospium lt. Priscus)
Biperiden	3	Carbidopa/L-Dopa (1), Entacapon (1), Pramipexol (1), Ropinirol, Selegilin (1)	Hydroxyzin	3	Cetirizin (1), Loratadin (1), Fexofenadin (1) , Lokaltherapeutika
Chlorpheniramin	3	Cetirizin (1), Loratadin (1), Fexofenadin (1), Lokaltherapeutika	Imipramin	3	Sertralin (1), Citalopram (1), Venlafaxin(1), Trazodon (1), Duloxetin, Mirtazapin (1)
Clemastin	3	Cetirizin (1), Loratadin (1), Fexofenadin (1), Lokaltherapeutika	Levopromazin	3	Aripiprazol (1), Risperidon (1)
Clomipramin	3	Sertralin (1), Citalopram (1), Venlafaxin (1), Trazodon (1), Duloxetin, Mirtazapin (1)	Nortriptylin	3	Sertralin (1), Citalopram (1), Venlafaxin(1), Trazodon (1), Duloxetin, Mirtazapin (1)
Clozapin	3	Aripiprazol (1), Risperidon (1)	Orphenadrin	3	Carbidopa/L-Dopa (1), Entacapon (1), Pramipexol (1), Ropinirol, Selegilin (1)
Cycloheptadin	3	Cetirizin (1), Loratadin (1), Fexofenadin (1) , Lokaltherapeutika	Oxybutynin	3	Mirabegron (Trospium lt. Priscus)
Darifenacin	3	Mirabegron (Trospium lt. Priscus)	Procyclidin	3	Carbidopa/L-Dopa (1), Entacapon (1), Pramipexol (1), Ropinirol, Selegilin (1)
Dimenhydrinat	3	Domperidon, Metoclopramid (1)	Propiverin	3	Mirabegron (Trospium lt. Priscus)

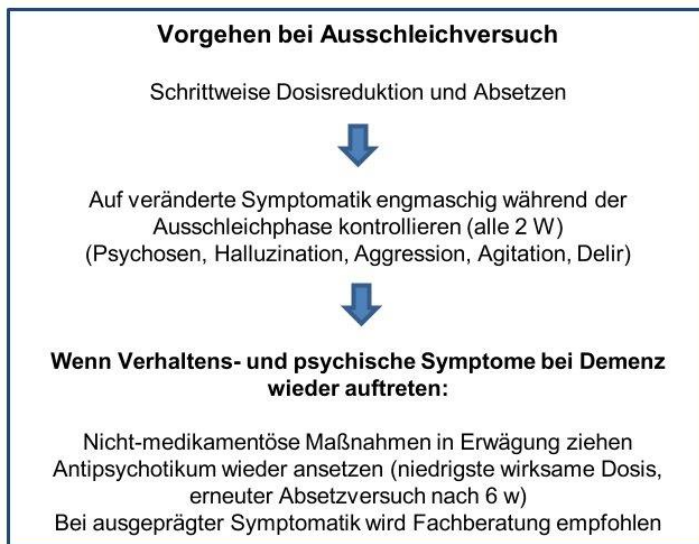
Wirkstoff	Score	Alternative
Scopolamin	3	
Solifenacin	3	Mirabegron (Trospium It. Priscus)
Thioridazin	3	Aripiprazol (1), Risperidon (1)
Tizanidin	3	Tolperison
Tolterodin	3	Mirabegron (Trospium It. Priscus)
Trihexyphenidyl	3	Carbidopa/L-Dopa (1), Entacapon (1), Pramipexol (1), Ropinirol, Selegilin (1)
Trimipramin	3	Sertralin (1), Citalopram (1), Venlafaxin(1), Trazodon (1), Duloxetin, Mirtazapin (1)
Trospium	3	Mirabegron

Quellen:

1. Kiesel EK, Hopf YM, Drey M. An anticholinergic burden score for German prescribers: score development. *BMC Geriatr* [Internet]. 2018;18(1):239. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0929-6>
2. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2008 Mar 10;168(5):508–13. Available from: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.106>
3. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, et al. Anticholinergic Activity of 107 Medications Commonly Used by Older Adults. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2008 Jul 1;56(7):1333–41. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01737.x>
4. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a Measure of Drug-Related Anticholinergic Burden: Associations With Serum Anticholinergic Activity. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2006 Dec 1;46(12):1481–6. Available from: <https://doi.org/10.1177/0091270006292126>
5. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging health* [Internet]. 2008 Jun 1;4(3):311–20. Available from: <https://doi.org/10.2217/1745509X.4.3.311>
6. NHS PrescQIPP. Anticholinergic drugs [Internet]. 2016 [cited 2019 Sep 24]. p. 53–6. Available from: <https://www.prescqipp.info/media/1017/b140-anticholinergics-drugs-21.pdf>
7. LERTXUNDI U, DOMINGO-ECHABURU S, HERNANDEZ R, PERAL J, MEDRANO J. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. *Psychogeriatrics* [Internet]. 2013 Mar 1;13(1):17–24. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1479-8301.2012.00418.x>
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V. – Selbsthilfe Demenz. S3-Leitlinie " Demenzen". Langversion - 2016. Verfügbar: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf. (Zugriff am 24.09.19)
9. NHS Scotland. Polypharmacy guidance realistic prescribing [Internet]. Sculpteo the state of 3D printing 2018. 2018 [cited 2019 Sep 24]. p. 1–40. Available from: <https://www.therapeutics.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/04/Polypharmacy-Guidance-2018.pdf>
10. NHS Highland. Polypharmacy: Guidance for Prescribing In Frail Adults [Internet]. 2015. Available from: <https://www.nhshighland.scot.nhs.uk/Publications/Documents/Guidelines/Polypharmacy Guidance for Prescribing in Frail Adults.pdf>

11. National Institute for Health and Care Excellence. Falls in older people : assessing risk and prevention. Clinical guideline 161 [Internet]. 2013 [cited 2019 Sep 24]. p. 1–33. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg161/resources/falls-in-older-people-assessing-risk-and-prevention-pdf-35109686728645>
12. Hefner G, Shams MEE, Wenzel-seifert K, Fellgiebel A, Falter T, Haen E. Rating The Delirogenic Potential of Drugs for Prediction of Side Effects in Elderly Psychiatric Inpatients. *Jacobs J Pharmacol Pharmacovigil* [Internet]. 2015;8(1):1–8. Available from: http://jacobspublishers.com/uploads/article_pdf/53/scientific_53_466_25052019122748.pdf
13. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2010/08/09. 2010 Aug;107(31–32):543–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20827352>





Dosisreduktion

Allgemeine Aussagen zur Dosisreduktion von Antipsychotika

- Es wird eine Dosisreduktion um 25 – 50 % alle 1-2 Wochen empfohlen
- Niedrige dosierte Antipsychotika können ohne weitere Dosisreduktion abgesetzt werden (siehe Tabelle)
- Eine Dosisreduktion in kleineren Schritten kann in manchen Fällen notwendig sein (z.B. wenn Symptome wieder auftreten)
- Bei einem Rezidiv Dosiserhöhung auf zuvor genutzte Dosis
- Bei Verordnung mehrerer Antipsychotika schrittweise nur eins absetzen (GCP)

Tabelle 1: Vorgeschlagene niedrige Dosierungen von Antipsychotika

Antipsychotikum	Niedrige Dosierung
Aripiprazol	≤ 2,5 mg/d
Haloperidol	≤ 0,5 mg/d
Melperon	≤ 25 mg/d
Olanzapin	≤ 2,5 mg/d
Pipamperon	≤ 20 mg/d
Quetiapin	≤ 25 mg/d
Risperidon	≤ 0,5 mg/d

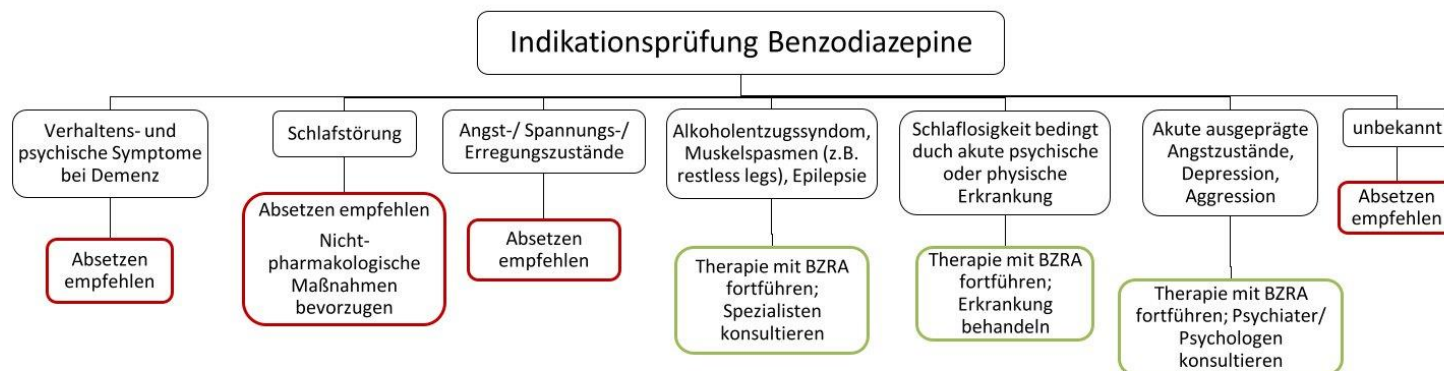
Tabelle 2: Nebenwirkungen von Antipsychotika

	Akathisie	Parkinsonoid	Spätdyskinesien	Gewichtszunahme	Metabol. Veränderungen	Diabetes mellitus	Obstipation	Hyperprolaktinämie	Dysmenorrhoe/ Amenorrhoe	Sexuelle Dysfunktion	Sedierung	Orthostatische Dysregulation	QTZeit-Verlängerung	Transaminase-/ Bilirubinanstieg	Blutbildveränderungen	Agranulozytose/ Pancytopenie	Epileptische Anfälle	MNS	Pneumonie
Aripiprazol	++	+	+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	?
Clozapin	+	0	0	+++	+++	+++	+++	0/+	0/+	+	+++	+++	+	++	+	++	++	0/+	++
Haloperidol	+++	+++	+++	+	0/+	0/+	+	+++	++	++	+	0	0/+	++	+	0/+	0/+	+	?
Melperon	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	++	++	+	0/+	+	0/+	?	0/+	?
Olanzapin	+	0/+	0/+	+++	+++	+++	++	+	0	+	+/++	++	0/+	+	0/+	0/+	0/+	0/+	+
Pipamperon	++	+	0/+	?	?	+	?	0/+	++	++	++	++	+	+	+	0/+	0/+	0/+	?
Quetiapin	+	0/+	0/+	++	++	++	+	0/+	0/+	+	++	++	+	++	++	0/+	0/+	0/+	+
Risperidon	+	++	+	++	+	+	++	+++	++	++	+	+	+	+	0/+	0/+	0/+	0/+	+

Nebenwirkungen gebräuchlicher Antipsychotika : 0=nicht vorhanden, (+)=vereinzelt oder kein signifikanter Unterschied zu Plazebo, +=selten, ++=gelegentlich, +++=häufig ?=keine ausreichende Datenlage zur Abschätzung der Häufigkeit ; MNS= malignes neuroleptisches Syndrom

Quellen:

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V. – Selbsthilfe Demenz. S3-Leitlinie " Demenzen". Langversion - 2016. Verfügbar: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf. (Zugriff am 06.11.19)
2. Hager K, Temps T, Krause O. Antidementiva, Antidepressiva und Neuroleptika bei alten Patienten absetzen. MedizinischeKlin - Intensivmed und Notfallmedizin [Internet]. 2019;114(5):463–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00063-018-0451-9>
3. Bjerre LM, Farrell B, Hogel M, Graham L, Lemay G, McCarthy L, et al. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia. Can Fam Physician [Internet]. 2018 Jan 1;64(1):17 LP – 27. Available from: <http://www.cfp.ca/content/64/1/17.abstrac>
4. Declercq T, Petrovic M, Azermai M et al (2013) Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. Cochrane Database Syst Rev. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007726.pub2>
5. Liperoti R, Sganga F, Landi F et al (2017) Antipsychotic drug interactions and mortality among nursing home residents with cognitive impairment. JClinPsychiatry78:e76–e82
6. DGPPN e.V. (Hrsg.) für die Leitliniengruppe: S3-Leitlinie Schizophrenie. Langfassung, 2019, Version 1.0, zuletzt geändert am 15. März 2019
7. Yury CA, Fisher JE. Meta-Analysis of the Effectiveness of Atypical Antipsychotics for the Treatment of Behavioural Problems in Persons with Dementia. Psychother Psychosom [Internet]. 2007;76(4):213–8. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000101499>
8. Fachinformation Risperidon-neuraxpharm®, Stand August 2014, online Zugriff am 06.11.19
9. Fachinformation HALDOL®-Janssen, Stand April 2017, online Zugriff am 06.11.19
10. Fachinformation ZYPREXA®, Stand November 2018, online Zugriff am 06.11.19
11. Fachinformation Seroquel®, Stand August 2018, online Zugriff am 06.11.19
12. Fachinformation Leponex®, Stand August 2018, online Zugriff am 06.11.19
13. Fachinformation ABILIFY®, Stand August 2018, online Zugriff am 06.11.19
14. Fachinformation Pipamperon-neuraxpharm®, Stand September 2015, online Zugriff am 06.11.19
15. Fachinformation Melperon-neuraxpharm®, Stand März 2015, online Zugriff am 06.11.19
16. NHS PrescQIPP, Reducing Antipsychotic Prescribing in Dementia Toolkit. <http://www.prescqipp.info/resources/viewcategory/241-reducing-antipsychotic-prescribing-in-dementia-toolkit> (Zugriff am 04.12.19)



Wenn **Absetzen** empfohlen wird:

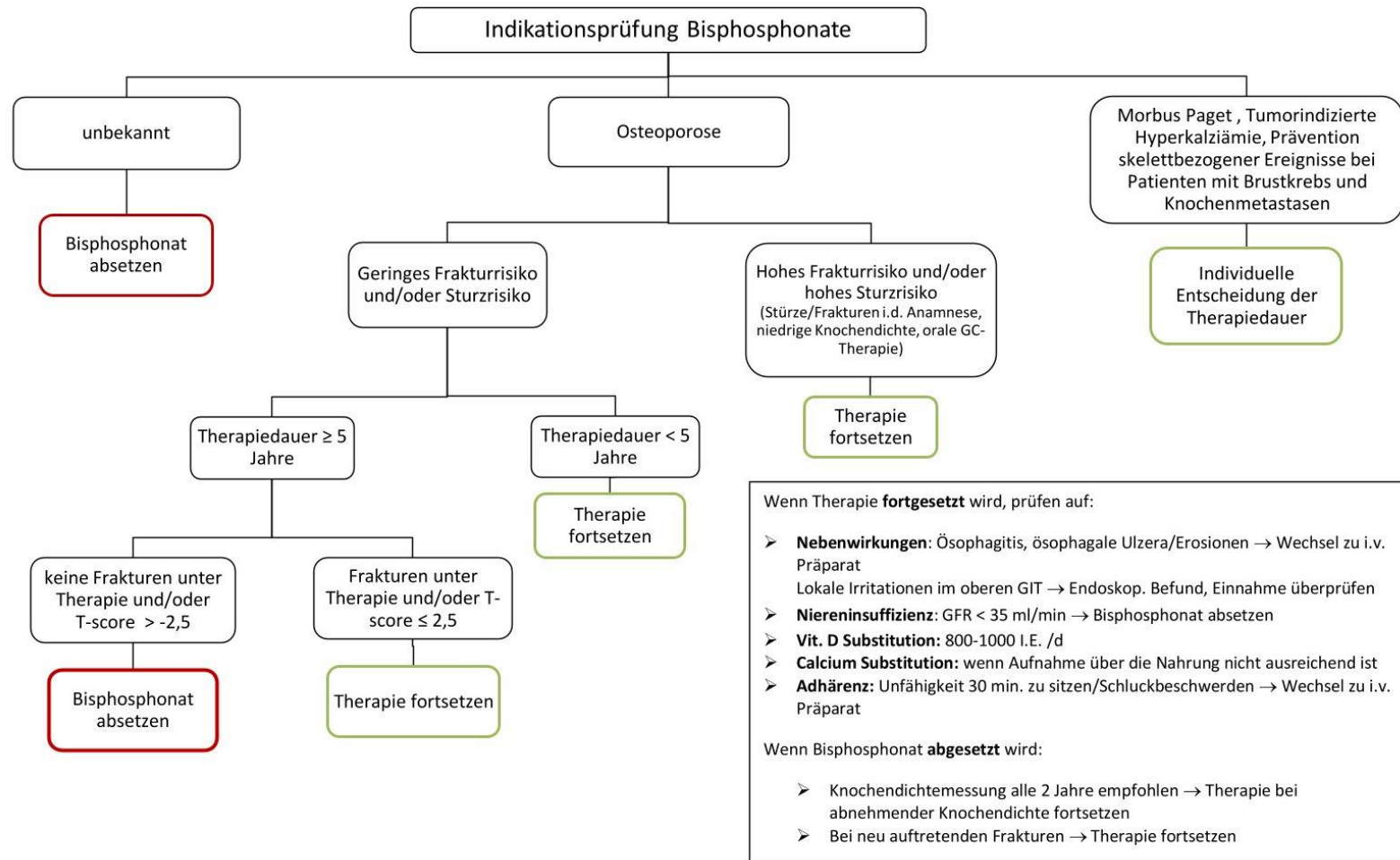
- Dosisreduktion um 12,5 % - 25 % alle 2 Wochen
- Bei akuten schwerwiegenden UAW durch BZRA kann eine schnellere Dosisreduktion in Betracht gezogen werden
- Auf Entzugssymptome alle 1-2 Wochen kontrollieren (Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankung, Tremor, Kopfschmerzen)
- Wenn Entzugssymptome auftreten → letzte tolerierte Dosis beibehalten bis Symptome abklingen → langsamere Dosisreduktion fortführen
- Wenn schwere Entzugssymptome (Halluzinationen, Alpträume, Psychosen, ausgeprägte Angstzustände) nach dem Absetzen auftreten, sollte die Therapie mit der niedrigsten wirksamen Dosis begonnen werden

Wenn **in Ausnahmefällen** und **bei strenger Indikationsstellung** ein BZRA bei Demenzpatienten eingesetzt wird, sollte **Lorazepam** empfohlen werden:

Dosierung	Maximaldosis	Dosisanpassung Niere	Dosisanpassung Leber	Dosisanpassung bei älteren Patienten	Behandlungsdauer
Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen sowie dadurch bedingte Schlafstörungen: 0,5 - 2,5 mg/d verteilt auf 2 - 3 Einzeldosen oder als abendliche Einmaldosis; Sedierung vor diagnostischen sowie vor/nach operative Eingriffen: 1 - 2,5 mg am Vorabend und/oder 2 - 4 mg 1 - 2h vor dem Eingriff, postoperativ 1 - 2,5 mg in geeigneten Zeitabständen	ambulant: 2,5 mg/d; stationär: 7,5 mg/d	k.A.	niedrigere Dosen können bei schwerer Leberinsuffizienz ausreichend sein; DosisEinstellung entsprechend der Reaktionslage	initiale Tagesdosis um 50 % reduzieren; die Dosis ist entsprechend der Wirksamkeit und Verträglichkeit einzustellen	akute Zustände: Einzelgaben oder auf wenige Tage beschränken; chronische Zustände: individuell, nach 2 Wochen Dosisreduktion und Reevaluation der Indikation empfohlen; Schrittweise Dosisreduktion beim Absetzen bei Therapiedauer > 1 Woche

Quellen:

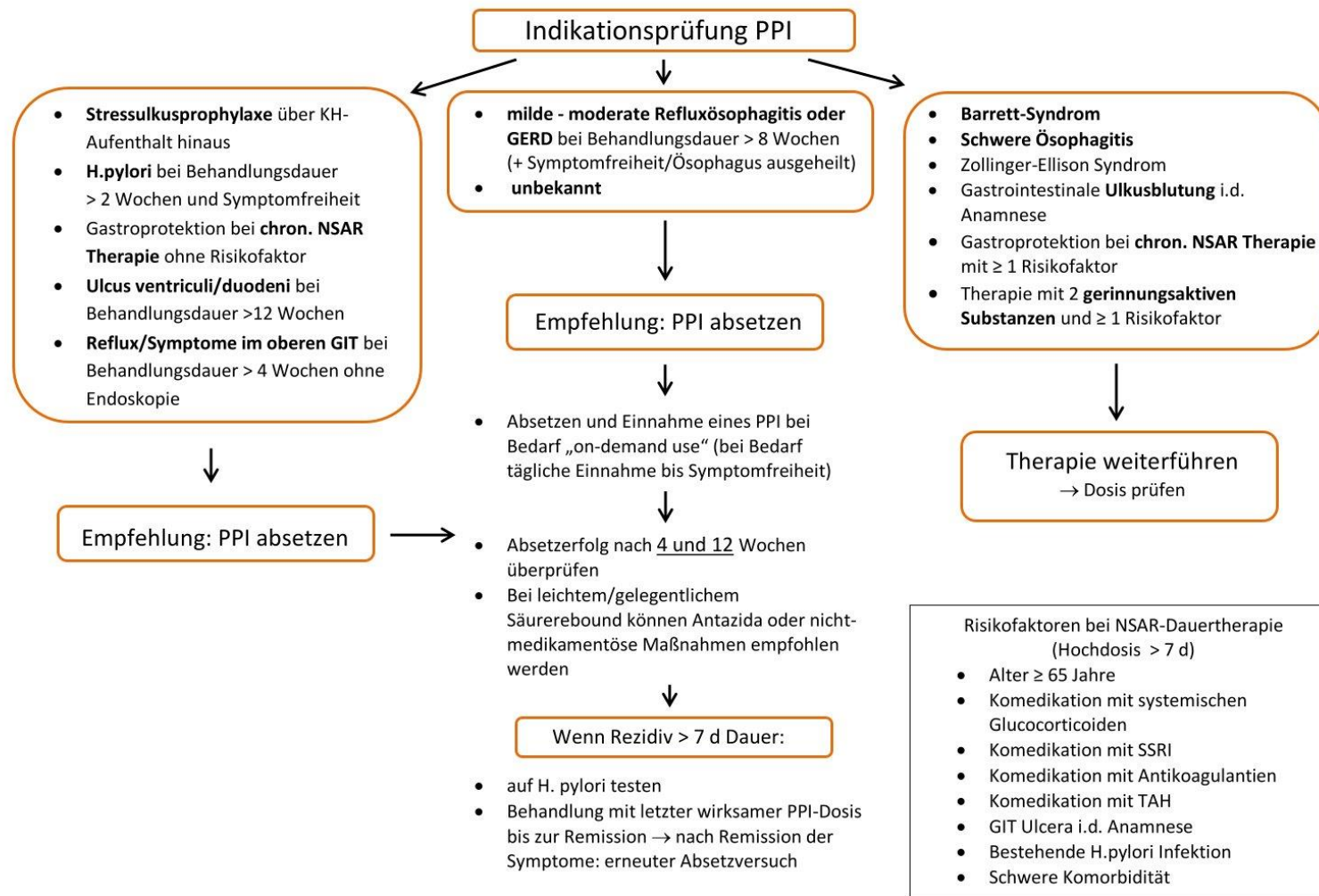
1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V. – Selbsthilfe Demenz. S3-Leitlinie " Demenzen". Langversion - 2016. Verfügbar: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf. (Zugriff am 19.08.19)
2. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, et al. A Drug Burden Index to Define the Functional Burden of Medications in Older People. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2007 Apr 23;167(8):781–7. Available from: <https://doi.org/10.1001/archinte.167.8.781>
3. Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski CA, Welch V, et al. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists. *Can Fam Physician* [Internet]. 2018 May 1;64(5):339 LP – 351. Available from: <http://www.cfp.ca/content/64/5/339.abstract>
4. Primary Health Tasmania. A guide to deprescribing benzodiazepines [Internet]. p. 1–6. Available from: <https://www.primaryhealthtas.com.au/wp-content/uploads/2018/09/A-Guide-to-Deprescribing-Benzodiazepines-2019.pdf>
5. The Royal Australian College of General Practitioners. Prescribing drugs of dependence in general practice, Part B Benzodiazepines [Internet]. 2015. Available from: <https://www.racgp.org.au/FSDEDEV/media/documents/Clinical Resources/Guidelines/Drugs of dependence/Prescribing-drugs-of-dependence-in-general-practice-Part-B-Benzodiazepines.pdf>
6. Ng BJ, Le Couteur DG, Hilmer SN. Deprescribing Benzodiazepines in Older Patients: Impact of Interventions Targeting Physicians, Pharmacists, and Patients. *Drugs Aging* [Internet]. 2018;35(6):493–521. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0544-4>
7. Pfizer. Fachinformation Tavor. 1913. p. 1–4.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with dementia [Internet]. Vol. 86, SIGN Guideline 86. 2006 [cited 2019 Sep 24]. p. 1–50. Available from: <http://umh1946.edu.umh.es/wp-content/uploads/sites/172/2015/04/Management-of-patients-with-dementia-NHS.pdf>
9. Cognitive decline partnership centre. Clinical Practice Guidelines and Principles of Care for People with Dementia [Internet]. 2016 [cited 2019 Sep 24]. Available from: https://cdpc.sydney.edu.au/wp-content/uploads/2019/06/CDPC-Dementia-Guidelines_WEB.pdf
10. Jessen F, Spottke A. Therapie von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Demenz. *Nervenarzt*. 2010;81(7):815–22.



Wirkstoff	Arzneiform	Stärke	Indikationen	Therapeutische Dosierung	Behandlungsdauer	Einnahmehinweis	Dosisanpassung
Alendronsäure	Tabl.	10 mg, 70 mg	Therapie der postmenopausalen Osteoporose (70 mg/10 mg), Osteoporose beim Mann (10 mg), Therapie/Prophylaxe der GC-induzierten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen (10 mg)	70 mg: 1x/Woche 10 mg: 1x/d	individuell	nüchtern 30 min vor dem Frühstück mit einem Glas Leitungswasser. Nach der Einnahme für 30 min nicht hinlegen.	KI: GFR < 35 ml/min Keine Dosisanpassung bei GFR ≥ 35 ml/min
Ibandronsäure	FiTab, FeSpr, InfLK	FiTab: 50 mg, 150 mg; InfLK: 2 mg/2 ml, 6mg/6 ml; FeSpr: 3mg/3 ml	FiTab 50 mg/InfLK: Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen, Behandlung tumorindizierter Hypercalciämie FiTab 150 mg/FeSpr: Therapie der postmenopausalen Osteoporose	Osteoporose: FiTab: 150 mg 1x/Monat FeSpr: 3 mg alle 3 Monate Tumore: siehe Fachinfo	individuell	p.o: nüchtern 30 min vor dem Frühstück mit einem Glas Leitungswasser. Nach der Einnahme für 60 min nicht hinlegen.	KI: GFR < 30 ml/min Keine Dosisanpassung bei GFR ≥ 30 ml/min
Risedronsäure	FiTab	5 mg, 30 mg, 35 mg, 75 mg	Therapie der postmenopausalen Osteoporose (5 mg, 35 mg, 75 mg) Osteoporose beim Mann (35 mg), Therapie/Prophylaxe der GC-induzierten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen (5 mg) Morbus Paget (30 mg)	5 mg: 1x/d 30 mg: 1x/d 35 mg: 1x/Woche 75 mg: 2x/Monat am 1. und 2. Tag des Monats	individuell Morbus Paget: 2 Monate	nüchtern 30 min vor dem Frühstück mit einem Glas Leitungswasser. Nach der Einnahme für 30 min nicht hinlegen.	KI: GFR < 30 ml/min Keine Dosisanpassung bei GFR ≥ 30 ml/min
Zoledronsäure	InfLK	InfLK: 4 mg/100 ml, 5 mg/ 100 ml	5 mg/100ml: Therapie der postmenopausalen Osteoporose, Osteoporose beim Mann, Therapie der GC-induzierten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und beim Mann, Morbus Paget 4 mg/100 ml: Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen, Behandlung tumorindizierter Hypercalciämie	Osteoporose/Morbus Paget: 5 mg 1x/Jahr Tumorindizierte Hypercalziämie: 4 mg als Einmaldosis Tumor: individuell	individuell		KI: GFR < 35 ml/min Keine Dosisanpassung bei GFR ≥ 35 ml/min

Quellen:

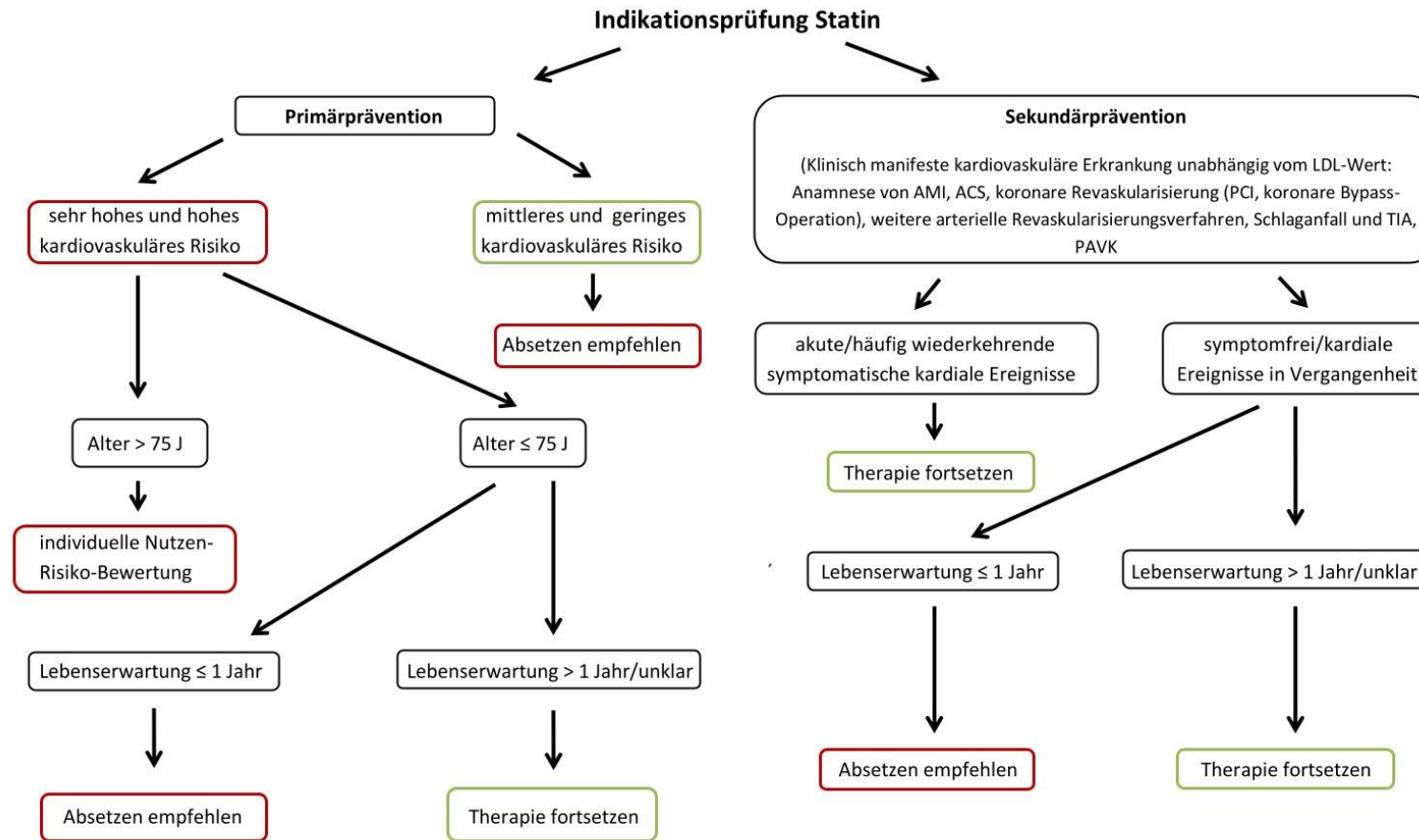
1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern. Langfassung - 2016. AWMF-Register-Nr.: 183/001. Verfügbar: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/183-001l_S3_Osteoporose-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie_2019-02.pdf. (Zugriff am 24.09.19)
2. Primary Health Tasmania. A guide to deprescribing bisphosphonates [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 24]. p. 1–3. Available from: <https://www.primaryhealthtas.com.au/wp-content/uploads/2018/09/A-Guide-to-Deprescribing-Bisphosphonates-2019.pdf>
3. Bembem NM. Deprescribing: An Application to Medication Management in Older Adults. *Pharmacotherapy*. 2016;36(7):774–80.
4. Black DM, Bauer DC, Schwartz A V, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing Bisphosphonate Treatment for Osteoporosis — For Whom and for How Long? *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May 9;366(22):2051–3. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1202623>
5. Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, Lewiecki EM, Miller PD, Neer RM, et al. Benefits and Risks of Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Jul 1;97(7):2272–82. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1027>



Arzneistoff	Dosierung	Einnahmeintervall	Behandlungsdauer	Indikation
Esomeprazol	Behandlung der erosiven Refluxösophagitis: 40 mg; Langzeitbehandlung zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit ausgeheilten Ösophagitis: 20 mg; Symptomatische Behandlung der GERD: 20 mg; H. pylori: 20 mg; Behandlung/Prophylaxe NSAR-bedingter Ulcera: 20 mg; Langzeitbehandlung nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von Magengeschwüren: 40mg; Zollinger-Ellison-Syndrom: 80 - 160 mg	1 x tägl.; H. pylori: 2 x tägl.; Zollinger-Ellison-Syndrom: 1 x tägl. (2 x tägl. wenn TD > 80 mg)	Behandlung der erosiven Refluxösophagitis: 4 -8 w; Langzeitbehandlung zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit ausgeheilten Ösophagitis: Dauertherapie; Symptomatische Behandlung der GERD: 4 w; H. pylori: 7 d Behandlung NSAR-bedingter Ulcera: 4-8 w; Prophylaxe NSAR bedingter Ulcera: wie Dauer der Therapie mit NSAR; Langzeitbehandlung nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von Magengeschwüren: 4 w; Zollinger-Ellison-Syndrom: Dauertherapie	Gastroösophageale Refluxkrankheit(GERD): Behandlung der erosiven Refluxösophagitis, Langzeitbehandlung zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit geheilter Ösophagitis, symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD); Heilung und Prophylaxe von NSAID-bedingten Ulcera; Eradikation von H.pylori; Langzeitbehandlung nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von Magengeschwüren; Zollinger-Ellison-Syndrom
Lansoprazol	Behandlung des Ulcus duodeni: 30 mg; Behandlung des Ulcus ventriculi: 30 mg; Refluxösophagitis: 30 mg; Prophylaxe der Refluxösophagitis: 15 - 30 mg; H. pylori: 30 mg; Behandlung NSAR bedingter Ulcera: 30 mg; Prophylaxe NSAR bedingter Ulcera: 15-30 mg; symptomatische gastroösophageale Refluxkrankheit: 15-30 mg ; Zollinger-Ellison-Syndrom: 60-180 mg	1 x tägl. (morgens); H. pylori: 2 x tägl.; Zollinger-Ellison-Syndrom: 1 x tägl., 2 x tägl. wenn TD > 120 mg	Behandlung des Ulcus duodeni: 2-4 w; Ulcus ventriculi: 4-8 w; Refluxösophagitis: 4-8 w; H. pylori: 7 d; Behandlung NSAR bedingter Ulcera: 4-8 w symptomatische gastroösophageale Refluxkrankheit: 4 w; Zollinger-Ellison-Syndrom: k.A.	Behandlung von Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi, Behandlung der Refluxösophagitis, Prophylaxe der Refluxösophagitis, Eradikation von Helicobacter pylori, Behandlung von NSAR-bedingter Ulzera, Prophylaxe von NSAR-bedingten Ulzera, symptomatische gastroösophageale Refluxkrankheit, Zollinger-Ellison-Syndrom
Omeprazol	Behandlung von Ulcus duodeni/ventriculi; Rezidivprophylaxe von Ulcus ventriculi: 20 -40 mg; Rezidivprophylaxe von Ulcus duodeni: 10-40 mg; H. pylori: 20 mg - 40 mg; Behandlung/Prophylaxe NSAR bedingter Ulzera: 20 mg; Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit: 10-20 mg; Refluxösophagitis: 20 - 40 mg; Langzeitbehandlung der ausgeheilten	1 x tägl.; Zollinger-Ellison-Syndrom: 2x tägl. bei TD > 80 mg; H. pylori: 20 mg 2x tägl.; 40 mg 1x tägl.	Behandlung Ulcus duodeni: 2-4 w; Behandlung Ulcus ventriculi: 4-8 w; NSAR-bedingte Ulcera: 4-8 w; Refluxösophagitis: 4-8 w Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit: 4 w; H.pylori: 7 d Zollinger-Ellison-Syndrom: Dauertherapie	Behandlung/Rezidivprophylaxe von Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi, Eradikation H. pylori, Behandlung/ Prophylaxe NSAR-bedingter gastroduodenaler Ulzera, Behandlung der Refluxösophagitis, Langzeitbehandlung der ausgeheilten Refluxösophagitis, symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD), Behandlung

	Refluxösophagitis: 10 - 40 mg; Refluxkrankheit: 10 - 20 mg; Zollinger-Ellison-Syndrom: individuell			des Zollinger-Ellison-Syndroms
Pantoprazol	Symptomatische Behandlung der Refluxkrankheit, Prophylaxe NSAR-bedingter Ulcera: 20 mg; Rezidivprophylaxe/Langzeitbehandlung der Refluxösophagitis: 20 - 40 mg; Behandlung der Refluxösophagitis, Ulcusventriculi/duodeni, H.pylori: 40 mg; Zollinger-Ellison-Syndrom: 80 - 160 mg	Symptomatische Behandlung der Refluxkrankheit, Rezidivprophylaxe/Langzeitbehandlung der Refluxösophagitis, Prophylaxe NSAR-bedingter Ulcera: 1 x tägl.; Behandlung der Refluxösophagitis, Ulcus ventriculi/duodeni: 1 - 2 x tägl.; H.pylori Eradikation: 2 x tägl.; Zollinger-Ellison-Syndrom: 2 x tägl.bei TD > 80 mg	Symptomatische Behandlung der Refluxkrankheit: 2-8 w; Behandlung der Refluxösophagitis: 4 - 8 w; Ulcus ventriculi: 4-8 w Ulcus duodeni: 2 - 4 w; H. pylori: 7 - 14 d; Zollinger-Ellison-Syndrom: Dauertherapie	20 mg: Symptomatische Behandlung der gastro-ösophageale Refluxkrankheit, Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe der Refluxösophagitis, Prophylaxe von NSAR-bedingten Ulcera; 40 mg: Refluxösophagitis, H. pylori Eradikation, Ulcus duodeni/ventriculi Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen mit einer Hypersekretion von Magensäure
Rabeprazol	Behandlung des akuten Ulcus duodeni/ventriculi: 20 mg; Erosive oder ulzerative Refluxösophagitis (GORD): 20 mg; Langzeitbehandlung der Refluxösophagitis: 10 - 20 mg; Symptomatische gastroösophageale Refluxkrankheit (ohne Ösophagitis): 10 mg; Zollinger-Ellison-Syndrom: 60 - 120 mg; Eradikation von H. pylori: 20 mg	1 x tägl.; Zollinger-Ellison-Syndrom: 1 x tägl. bis 100 mg/d, ab 120 mg 2 x tägl. 60 mg; Eradikation von H. pylori: 2 x tägl.	Behandlung des akuten Ulcus duodeni: 4-8 w; Behandlung des akuten Ulcus ventriculi: 6-12 w; Erosive oder ulzerative Refluxösophagitis: 4-8 w; Langzeitbehandlung der Refluxösophagitis: Dauertherapie; Symptomatische gastroösophageale Refluxkrankheit: 4 w; Zollinger-Ellison-Syndrom: individuell; Eradikation von H. pylori: 7 d	Behandlung: des akuten Ulcus duodeni, des akuten benignen Ulcus ventriculi, der symptomatischen erosiven oder ulzerativen Refluxösophagitis (GORD), Langzeittherapie der Refluxösophagitis, zur symptomatischen Behandlung der mittelgradig bis sehr schwer ausgeprägten gastroösophagealen Refluxkrankheit (symptomatische gastroösophageale Refluxkrankheit) (10 mg Tabletten), Zollinger-Ellison-Syndrom, Eradikation von H. pylori

1. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors. *Can Fam Physician* [Internet]. 2017 May 1;63(5):354 LP – 364. Available from: <http://www.cfp.ca/content/63/5/354.abstract>
2. Primary Health Tasmania. A guide to deprescribing proton pump inhibitors [Internet]. Vol. 71. 2019. p. 291–4. Available from: <https://www.primaryhealthtas.com.au/wp-content/uploads/2018/09/A-Guide-to-Deprescribing-Proton-Pump-Inhibitors-2019.pdf>
3. Mössner J. Indikationen, Nutzen und Risiken von Protonenpumpeninhibitoren. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2016 Jul 11;113(27–28):477–83. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=180624>
4. Rosien U. Das aktuelle Thema Deprescribing PPI : Weniger Protonenpumpen- inhibitoren-Verordnung ist möglich ! *Arzneiverordnung der Prax.* 2019;(3):1–5.
5. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM, Inadomi J, Baroni D, Bernstein D, et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):728–38.
6. Chan FKL, Graham DY. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications – review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2004 May 1;19(10):1051–61. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01935.x>
7. Ahrens D, Chenot J-F, Behrens G, Grimmsmann T, Kochen MM. Appropriateness of treatment recommendations for PPI in hospital discharge letters. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2010;66(12):1265–71. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0871-9>
8. Koop H, Fuchs KH, Labenz J, Lynen Jansen P, Messmann H, Miehke S, et al. S2k-Leitlinie: Gastroösophageale Refluxkrankheit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) : AWMF Register Nr. 021-013. *Z Gastroenterol.* 2014;52(11):1299–346.



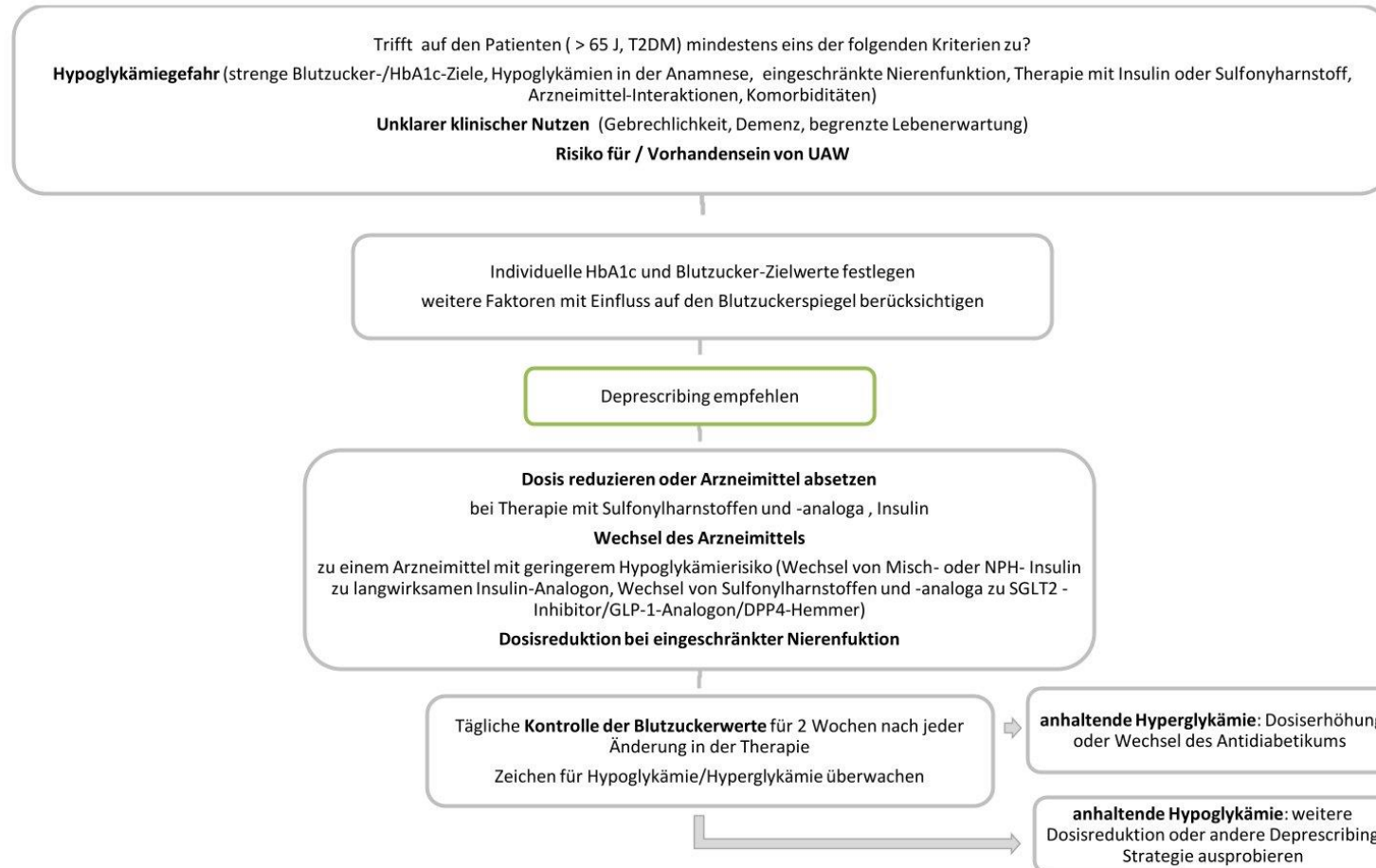
	Dosierung	Maximaldosis	Dosierung	Dosisanpassung	DEGAM Leitlinie kardiovask. Prävention
Atorvastatin	prim. Hypercholesterinämie; kombinierte Hyperlipidämie: 10 mg; Hetero- und homozygote familiäre Hypercholesterinämie: 10 - 80 mg; Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse: 10 mg	80 mg/d	1 x täglich	Niere: keine Leber: KI bei aktiver Lebererkrankung Ältere Patienten: keine	Standarddosis: 10 -20 mg Hochdosistherapie: > 40 mg/d
Fluvastatin	Dyslipidämie: 20 - 80 mg; Sekundärprävention bei KHK: 80 mg	80 mg/d	Dyslipidämie: KAP:1-2 x tägl. (80 mg kann auf 2 x 40 mg aufgeteilt werden) RET: 1 x tägl. Sekundärprävention bei KHK: 1 x tägl.	Niere: Krea-Cl. < 30 ml/min: Dosen > 40 mg/d mit Vorsicht einsetzen Leber: KI bei aktiver Lebererkrankung oder persistierenden Erhöhungen der Serum-Transaminasen unklarer Genese Ältere Patienten: keine	Standarddosis: 40 – 80 mg Hochdosistherapie: > 40 mg/d
Pravastatin	Hypercholesterinämie: 10 - 40 mg; Kardiovaskuläre Prävention: 40 mg; Nach Transplantation: 20 - 40 mg	40 mg/d	1 x tägl. (vorzugsweise abends)	Niere: mäßig - schwere Einschränkung: initial 10 mg Leber: signifikante Einschränkung: initial 10 mg Ältere Patienten: keine	Standarddosis: 10-40 mg Hochdosistherapie: > 40 mg
Rosuvastatin	Hypercholesterinämie: 5 - 40 mg; Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse: 20 mg	40 mg/d	1 x tägl. zu jeder Tageszeit	Niere: Krea.-Cl. < 60 ml/min: Initialdosis 5 mg/d; 40 mg ist kontraindiziert; KI bei schwerer Nierenfunktionsstörung Leber: Child-Pugh Score 8-9: Bestimmung der Nierenfunktion; Child-Pugh-Score > 9: keine Erfahrungen; KI bei aktiver Lebererkrankung Ältere Patienten: > 70 J Initialdosis 5 mg/d	Standarddosis: 20 – 40 mg Hochdosistherapie: > 20 mg
Simvastatin	Hypercholesterinämie: 5 - 80 mg; Kardiovask. Prävention: 5-80 mg (Standarddosis: 20 - 40 mg)	80 mg/d	1 x tägl. (abends)	Niere: Krea-Cl. < 30 ml/min: Dosis > 10 mg/d vermeiden Leber: k.A. Ältere Patienten: keine	Standarddosis: 20 – 40 mg Hochdosistherapie: > 40 mg

Quellen:

1. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor Jr DH, Ritchie CS, Bull JH, Fairclough DL, et al. Safety and Benefit of Discontinuing Statin Therapy in the Setting of Advanced, Life-Limiting Illness: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2015 May 1;175(5):691–700. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0289>
2. NHS Highland. Polypharmacy: Guidance for Prescribing In Frail Adults [Internet]. 2015. Available from: [https://www.nhshighland.scot.nhs.uk/Publications/Documents/Guidelines/Polypharmacy Guidance for Prescribing in Frail Adults.pdf](https://www.nhshighland.scot.nhs.uk/Publications/Documents/Guidelines/Polypharmacy%20Guidance%20for%20Prescribing%20in%20Frail%20Adults.pdf)
3. BPAC (Nz). A practical guide to stopping medicines in older people [Internet]. *Bpj*. 2010 [cited 2019 Sep 25]. p. 23. Available from: <https://bpac.org.nz/BPJ/2010/April/stopguide.aspx>
4. Hilmer SN, Gnjdic D, Le Couteur DG. Thinking through the medication list - appropriate prescribing and deprescribing in robust and frail older patients. *Aust Fam Physician* [Internet]. 2012;41(12):924–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23210113>
5. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, et al. Reducing Inappropriate Polypharmacy: The Process of Deprescribing. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2015 May 1;175(5):827–34. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0324>
6. Bembem NM. Deprescribing: An Application to Medication Management in Older Adults. *Pharmacotherapy*. 2016;36(7):774–80.
7. Mortensen MB, Falk E. Primary Prevention With Statins in the Elderly. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018 Jan 2;71(1):85 LP – 94. Available from: <http://www.onlinejacc.org/content/71/1/85.abstract>
8. Otto CM. Statins for primary prevention of cardiovascular disease. *Heart* [Internet]. 2017 Apr 1;103(7):477 LP – 478. Available from: <http://heart.bmj.com/content/103/7/477.abstract>
9. Vollrath AM, Sinclair C, Hallenbeck J. Discontinuing cardiovascular medications at the end of life: Lipid-lowering agents. *J Palliat Med*. 2005;8(4):876–81.
10. Huffmann M, Macedo A, Taylor FC, Ward KJ, Burke M, Moore T, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
11. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2002;360(9346):1623–30. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067360211600X>
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Aug 31;1–78. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
13. Gulliford M, Ravindrarajah R, Hamada S, Jackson S, Charlton J. Inception and deprescribing of statins in people aged over 80 years: cohort study. *Age Ageing* [Internet]. 2017 Jun 27;46(6):1001–5. Available from: <https://doi.org/10.1093/ageing/afx100>

14. Stavrou EP, Buckley N, Olivier J, Pearson S-AA. Discontinuation of statin therapy in older people: does a cancer diagnosis make a difference? An observational cohort study using data linkage. *BMJ Open* [Internet]. 2012 Jan 1;2(3):e000880. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/content/2/3/e000880.abstract>
15. Tjia J, Cutrona SL, Peterson D, Reed G, Andrade SE, Mitchell SL. Statin Discontinuation in Nursing Home Residents with Advanced Dementia. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2014 Nov 1;62(11):2095–101. Available from: <https://doi.org/10.1111/jgs.13105>
16. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) – S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention – Langfassung. AWMF-Register-Nr. 053-024. Verfügbar: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-024_Risikoberatung%20kardiovaskul.%20Praevention/053-024I_Hausa%CC%88rtliche_Risikoberatung_kardivaskula%CC%88re_Praevention_29-08-2018.pdf (Zugriff am 25.09.19)
17. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (2017) ESC Pocket Guidelines. Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien, Version 2016. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald. Kurzfassung der "ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias" *European Heart Journal*, 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
18. Fachinformation Simvahexal®, Stand Mai 2018, online Zugriff am 23.08.19
19. Fachinformation Crestor®, Stand Oktober 2018, online Zugriff am 23.08.19
20. Fachinformation PRAVA BASICS®, Stand Januar 2018, online Zugriff am 23.08.19
21. Fachinformation Fluvastatin PUREN®, Stand Februar 2016, online Zugriff am 23.08.19
22. Fachinformation Sortis®, Stand Oktober 2018, online Zugriff am 23.08.19

Sulfonylharnstoffe Deprescribing-Algorithmus



Patientengruppe	Begründung	HbA1c	Blutglukose vor den Mahlzeiten
Wenig Begleiterkrankungen Kognitiv nicht eingeschränkt (funktionell unabhängige Patienten)	Lebenserwartung > 15 Jahre. Vorteile einer intensiven Therapie können erlebt werden	6,5–7,5%* (47,5–58,5 mmol/mol)	100–125* mg/dl 5,6–6,9 mmol/l
Sehr alte oder multimorbide oder kognitiv leicht eingeschränkte Patienten (funktionell leicht abhängige Patienten)	Lebenserwartung < 15 Jahre. Vorteile einer intensiven Therapie können nicht erlebt werden. Erhöhtes Hypoglykämie- und Sturzrisiko	≤ 8,0%** (63,9 mmol/mol)	100*–150 mg/dl 5,6–8,3 mmol/l
Pflegeabhängige oder kognitiv stark eingeschränkte Patienten (funktionell stark abhängige Patienten)	Begrenzte Lebenserwartung	< 8,5%** (69,4 mmol/mol)	110–180 mg/dl 6,1–10 mmol/l
End of Life	Individuell mit dem Ziel der Symptombefreiheit		

Tabelle 1 Zielkorridore für ältere Menschen mit Diabetes (*nach [Landgraf 2015], **nach [James 2014]; alle anderen Zielwerte nach [American Diabetes Association (ADA) 2015])

Vorgehen bei Dosisreduktion:

Reduktion der Dosis alle 1-4 Wochen bis zur niedrigsten Dosis, dann Absetzen
oder abruptes Absetzen möglich, wenn HbA1c im Zielbereich/hohes Hypoglykämierisiko besteht.

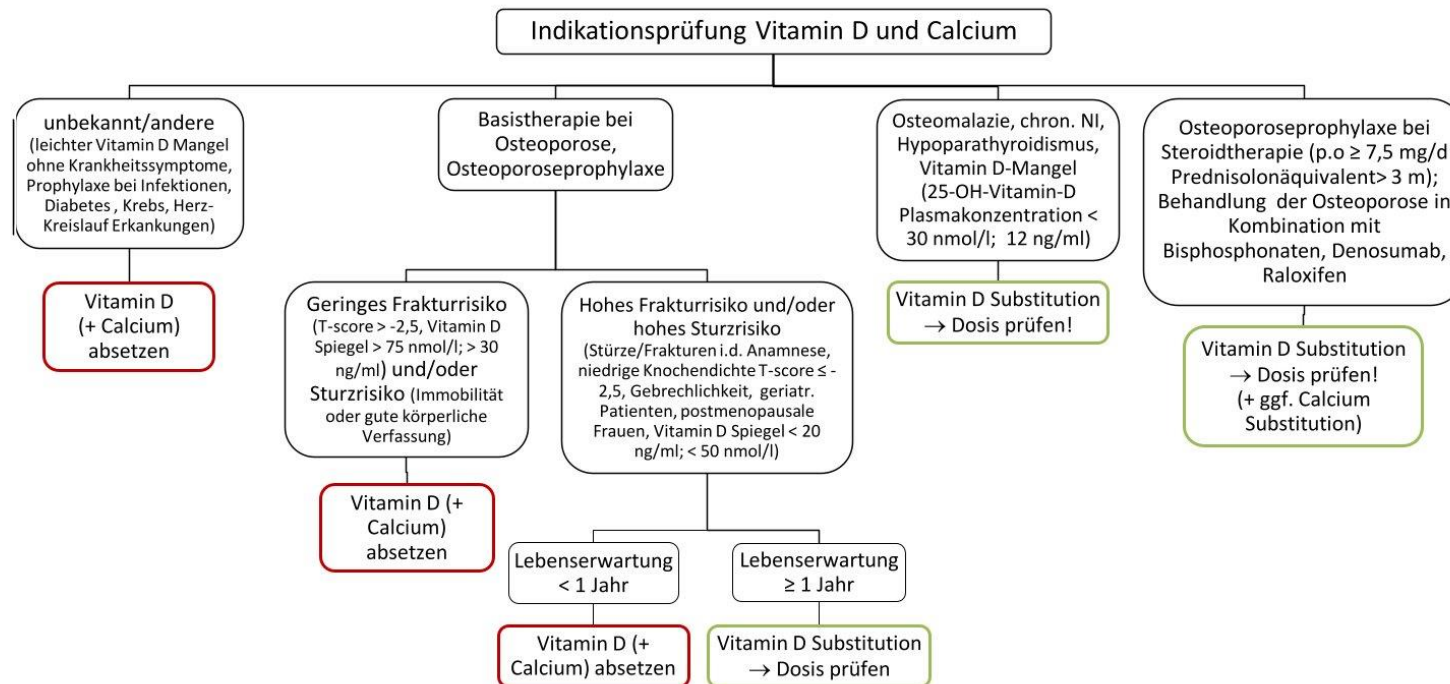
Arzneimittel mit Einfluss auf den Blutzuckerspiegel:

- Erhöhung des Blutzuckerspiegels: Fluorchinolone, Betablocker (außer Carvedilol), Thiazid-Diuretika, atypische Antipsychotika (v.a. Olanzapin, Clozapin), Glucocorticoide, Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus), Protease-Inhibitoren
- Interaktion mit Antidiabetika
- Senkung des Blutzuckerspiegels: Alkohol, MAO-Hemmer, Salicylate, Fluorchinolone, Betablocker, ACE-Hemmer

Substanzklasse	Wirkstoffe	Niere	Vorteile	Nachteile
Biguanide	Metformin	GFR 45 – 59 ml/min: 2000 mg/d GFR 30 – 44 ml/min: 1000 mg/d KI bei GFR < 30 ml/min	1. Wahl	KI: Dehydratation, schwere Infektionen, metabol. Azidose, diabet. Präkoma, Leberinsuffizienz, Alkoholismus, dekompensierte HI, resp. Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock, schwere Niereninsuffizienz
GLP-1-Analoga	Liraglutid Dulaglutid Exenatid	Liraglutid, Dulaglutid bei GFR < 15 ml/min nicht empfohlen Exenatid schnell freisetzend: bei GFR < 30 ml/min nicht empfohlen Exenatid Depot bei GFR < 50 ml/min nicht empfohlen	Gewichtsabnahme wenn Therapieziel, 1x wöchentl. Gabe möglich, Liraglutid: kardiovask. Morbidität und Mortalität ↓	Übelkeit, Erbrechen als NW
DPP-4-Inhibitoren	Sitagliptin Saxagliptin Vildagliptin	Sitagliptin: GFR 30- 44 ml/min: 50 mg/d GFR < 30 ml/min und Dialysepatienten: 25 mg/d Vildagliptin: GFR < 50 ml/min: 50 mg/d Saxagliptin: GFR < 45 ml/min: 2,5 mg/d	gewichtsneutral, geringe Einnahmefrequenz	Saxagliptin: kardiovask. Risiko↑ → bei unzureichender HbA1c-Senkung wieder absetzen!
Sulfonylharnstoffe	Dapagliflozin Empagliflozin	Dapagliflozin bei GFR < 60 ml/min: Therapie nicht neu beginnen GFR < 45 ml/min: Absetzen Empagliflozin bei GFR/ Krea-Cl < 60 ml/min: Therapie nicht neu beginnen; bei bestehender Therapie 10 mg/d GFR/ Krea-Cl. < 45 ml/min: Absetzen	Empagliflozin: kardiovask. Morbidität und Mortalität ↓ , nephroprotektiv bei vorbestehender kardiovask. Erkrankung	erhöhtes Risiko für mykotische genitale Infektionen, Polyurie, Exsikkose, Verschlechterung der Nierenfunktion, Altersgrenze für Therapiebeginn (Dapagliflozin < 75 J, Empagliflozin < 85 J)

Quellen:

1. Farrell B, Black C, Thompson W, McCarthy L, Rojas-Fernandez C, Lochnan H, et al. Deprescribing antihyperglycemic agents in older persons. Can Fam Physician [Internet]. 2017 Nov 1;63(11):832 LP – 843. Available from: <http://www.cfp.ca/content/63/11/832.abstract>
2. DGG S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter 2. Auflage, Langfassung, Juli 2018, AWMF-Registernummer: 057-017 [cited: 2019-08-16] https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-017l_S2k_Diabetes_mellitus_im_Alter_2018-09.pdf
3. Fachinformation Metformin HEXAL® Filmtabletten, Stand August 2017, online Zugriff am 16.08.19
4. Fachinformation Victoza®, Stand Juli 2017, online Zugriff am 16.08.19
5. Fachinformation Januvia® Filmtabletten, Stand August 2018, online Zugriff 8.8.19
6. Fachinformation Jalra® 50 mg Tabletten, Stand Januar 2019, online Zugriff 16.08.19
7. Fachinformation Onglyza® Filmtabletten, Stand August 2018, online Zugriff 16.08.19
8. Fachinformation Trulicity®, Stand Februar 2019, online Zugriff am 16.08.19
9. Fachinformation Byetta®, Stand Februar 2019, online Zugriff am 16.08.19
10. Fachinformation Bydureon®, Stand November 2017, online Zugriff am 16.08.19
11. Fachinformation Jardiance®, Stand Januar 2019, online Zugriff am 16.08.19
12. Fachinformation Forxiga®, Stand Februar 2019, online Zugriff am 16.08.19



Wenn Therapie **fortgesetzt** wird, prüfen auf:

- **KI:** Hyperparathyreoidismus, Hyperkalzämie (Plasma Ca^{2+} : > 2,7 mmol/L), Hyperkalziurie (24 h Sammelurin > 200-250 mg Ca^{2+}), Bildung Ca^{2+} -haltiger Nierensteine
- nur wenn Zufuhr über Nahrung nicht ausreichen ist (800-1000 mg/d) → 500 mg/d Substitution
- **Vitamin D Substitution:** 800-1000 I.E./d oder 20.000 I.E. alle 3 Wochen → monatliche (60.000 I.E.)/jährliche (500.000 I.E.) Hochdosis nicht indiziert! (Sturzrisiko); kurzzeitig hohe Dosen (20.000 I.E./Woche nur bei Vitamin D Spiegel < 20 ng/ml; < 50 nmol/l)
- **Regelmäßige Kontrollen:** Calciumspiegel Serum
- **Niereninsuffizienz** → Anpassung der Dosis, Kontrolle des Serumcalciumspiegels

Wenn Vitamin D/Calcium **abgesetzt** wird:

- Keine Dosisreduktion nötig

Quellen

1. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2016 Feb 1;176(2):175–83. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7148>
2. Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, Johnson MG, Lemon CC, Vo TNT, et al. Treatment of Vitamin D Insufficiency in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2015 Oct 1;175(10):1612–21. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.3874>
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern. Langfassung - 2016. AWMF-Register-Nr.: 183/001. Verfügbar: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/183-001l_S3_Osteoporose-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie_2019-02.pdf. (Zugriff am 24.09.19)
4. Primary Health Tasmania. A guide to deprescribing Vitamin D and Calcium [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 25]. p. 1–5. Available from: <https://www.primaryhealthtas.com.au/wp-content/uploads/2018/09/A-Guide-to-Deprescribing-Vitamin-D-and-Calcium-2019.pdf>
5. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual High-Dose Oral Vitamin D and Falls and Fractures in Older Women: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* [Internet]. 2010 May 12;303(18):1815–22. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.594>

Posterbeiträge und Vorträge

Jahresversammlung der ADKA Rheinland-Pfalz, Mainz, November 2019

Kurzvortrag: „Projektvorstellung DemStepCare“

26. Jahrestagung der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittel-epidemiologie (GAA) e.V., Bonn/Bad Godesberg, November 2019

Poster: „Integration klinischer Pharmazeuten in die Hausarzt-basierte Demenzversorgung (DemStepCare)“

LAUD Doktorandentagung, Köln, November 2019

Kurzvortrag: „Optimierung der hausarztbasierten Demenzversorgung durch klinisch-pharmazeutische Betreuung im Rahmen des DemStepCare-Versorgungskonzeptes“

Fortbildung der Rhein-Mosel-Akademie, Alzey, September 2020

Vortrag: „Arzneimitteltherapiesicherheit bei Demenzpatienten“

Fortbildung der Rhein-Mosel-Akademie, Webinar, November 2022

Vortrag: „Anticholinerge Nebenwirkungen und Demenz“