

„Priorisierung und Optimierung von Multimedikation bei Multimorbidität –  
eine Prozessevaluation der Effekte einer komplexen Intervention in der  
cluster-randomisierten kontrollierten PRIMUM-Studie“

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

Vorgelegt beim Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
in Frankfurt am Main

von

Fiona Maria Gräfin von Büdingen

aus

Freiburg i.Br.

Frankfurt 2019

(D30)

vom Fachbereich 14 Biochemie, Chemie und Pharmazie der  
Johann Wolfgang Goethe – Universität als Dissertation angenommen.

Dekan: Professor Dr. Clemens Glaubitz

Gutachter: Professor Dr. Dr. Achim Schmidtke  
Professor Dr. Ferdinand M. Gerlach, MPH

Datum der Disputation:



## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einführung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Kontext und Bezugsrahmen.....	1
<b>2</b>	<b>Definitionen</b> .....	<b>3</b>
2.1	Multimorbidität und Komorbidität .....	3
2.2	Multimedikation .....	4
<b>3</b>	<b>Epidemiologie</b> .....	<b>6</b>
3.1	Epidemiologie der Multimorbidität .....	6
3.2	Epidemiologie der Multimedikation.....	7
<b>4</b>	<b>Arzneimitteltherapie im Alter – eine Problemanalyse</b> .....	<b>8</b>
4.1	Pharmakokinetische und pharmakodynamische Veränderungen im Alter.....	8
4.1.1	Pharmakokinetik.....	8
4.1.2	Pharmakodynamik.....	12
4.2	Multimedikation im Alter - Ursachen und Folgen .....	13
4.3	Komplexe Medikationsregime .....	16
<b>5</b>	<b>PRIMUM Intervention</b> .....	<b>18</b>
<b>6</b>	<b>Komplexe Interventionen: Definition, Entwicklung, Evaluation und Prozessevaluation</b> .....	<b>20</b>
<b>7</b>	<b>Fragestellung und Zielsetzung</b> .....	<b>22</b>
<b>8</b>	<b>Methoden</b> .....	<b>23</b>
8.1	Studiendesign.....	23
8.2	Setting und Population.....	23
8.3	Zielgrößen.....	25
8.4	Datenerhebung PRIMUM Studie .....	25
8.4.1	Medikationsdaten .....	27
8.5	Entwicklung des Algorithmus zur Erfassung von Medikationsveränderungen .....	28
8.5.1	Erfassung der Medikationsveränderungen .....	33
8.5.1.1	Analyseschritt 1 .....	33
8.5.1.2	Analyseschritt 2 .....	34
<b>9</b>	<b>Statistische Analyse</b> .....	<b>35</b>
9.1	Deskriptive Auswertung .....	35
9.2	Uni- und multivariate Analysen .....	35
9.3	Weitere statistische Analysen .....	36

<b>10</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>37</b>
10.1	Medikationsänderungen auf Patientenebene.....	42
10.2	Einfluss der Patientencharakteristika auf die Verordnungsänderungen in den Subkategorien des Algorithmus .....	48
10.3	Vergleich Kontroll- und Interventionsgruppe.....	50
10.4	Medikationsänderung auf Arzneimittelenebene .....	53
<b>11</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>55</b>
11.1	Fragestellung 1 .....	55
11.2	Fragestellung 2.....	58
11.3	Vergleich mit der Literatur .....	60
11.4	Stärken und Schwächen .....	62
11.5	Implikationen und Ausblick.....	64
11.6	Schlussfolgerung.....	65
<b>12</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>66</b>
<b>13</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>68</b>
<b>14</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>77</b>
	A Erhebungsbogen Analyseschritt 1 .....	77
	B STATA Befehle Analyseschritt 2.....	78
	B 1 STATA-Befehle für die Berechnung der Veränderungen auf Patientenebene.....	78
	B 2 STATA-Befehle für die Berechnung der Veränderungen auf Verordnungsebene....	81
	C Flowchart.....	87
	<b>Danksagung.....</b>	<b>88</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>89</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:PRIMUM-Intervention.....	19
Abbildung 2: Algorithmus zur Erfassung von Medikationsveränderungen.....	32
Abbildung 3: Anzahl der Medikationsveränderungen auf Patientenebene in $\Delta_1$ und $\Delta_2$ .....	46
Abbildung 4: Verteilung der Veränderungen der Referenzverschreibungen auf Arzneimittlebene .....	54

## Verzeichnis der Tabellen und Textboxen

Tabelle 1: Veränderte Pharmakokinetik im Alter .....	10
Tabelle 2: Überblick über die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Studiendaten .....	27
Tabelle 3: Bewertung von Veränderungen des Wirkstoffs im zeitlichen Verlauf .....	29
Tabelle 4: Übersicht möglicher Veränderungen und deren Bewertung .....	30
Tabelle 5: Charakteristika der teilnehmenden Arztpraxen zu Baseline (T0) .....	38
Tabelle 6: Charakteristika der teilnehmenden Patienten zu Baseline (T0) .....	39
Tabelle 7: Die häufigsten verordneten Medikamente auf Verordnungsebene .....	40
Tabelle 8: Medikationsveränderungen auf Patientenebene.....	43
Tabelle 9: Einfluss der Patientenmerkmale auf das Ansetzen neuer Medikamente in $\Delta_1$ .....	48
Tabelle 10: Einfluss der Patientenmerkmale auf die Tagesdosis in $\Delta_1$ .....	49
Tabelle 11: Einfluss der Patientenmerkmale auf das Einnahmeintervall in $\Delta_2$ .....	49
Tabelle 12: Einfluss der Patientenmerkmale auf den Einnahme-Zeitpunkt in $\Delta_2$ .....	49
Tabelle 13: Die häufigsten veränderten Medikamente auf Verordnungsebene .....	51
Textbox 1: Beispiele für notwendige Anpassungen des Datensatzes im Rahmen der Automatisierung .....	34

## Abkürzungsverzeichnis

ACE – Hemmer	Angiotensin – Converting – Enzym Hemmer
AdAM-Studie	Anwendung für ein digital unterstütztes Arzneimitteltherapie-Management Studie
AiD	Arzneimittelinformations Dienst
AS	Arzneistoff
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC – Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BHS	Blut – Hirn - Schranke
BIS	Berlin Initiative Study
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CI	Confidence Interval
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CKD-EPI Formel	Chronic Kidney Disease Epidemiology Formel
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRF	case report form
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
GEK	Gmünder Ersatzkasse
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GI – Motilität	Gastro -Intestinale Motilität
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCT	Hydrochlorothiazid
HMG-CoA - Reduktase	<u>3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A - Reduktase</u>
HWZ	Halbwertszeit
ICC	Intra-cluster correlation
IG	Interventionsgruppe
IQR	Interquartile Range
KDIGO	Kidney disease: Improving global outcomes
KG	Kontrollgruppe
MAI	Medication Appropriateness Index
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MEdiMol	Medikations-Monitoring-Liste
MFA	Medizinische Fachangestellte

MMSE	Mini Mental Status Exam
MRC	Medical Research Council
MRCI	Medication Regimen Complexity Index
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OTC	Over-the- Counter
PD	Pharmakodynamik
PIM	Potentiell inadäquate Medikamente
PK	Pharmakokinetik
PRIMUM-Studie	PRiorisierung von MUltimedikation bei Multimorbidität – Studie
PZN	Pharmazentralnummer
SGB V	Soziales Gesetzbuch V
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Vd	Verteilungsvolumen
ZNS	Zentrales Nervensystem



# 1 Einführung

## 1.1 Kontext und Bezugsrahmen

Der demographische Wandel und die steigende Lebenserwartung in Deutschland führen zu einem immer größer werdenden Bevölkerungsanteil an älteren Menschen [1]. Mit steigendem Alter nimmt auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Multimorbidität, d.h. dem gleichzeitigen Auftreten von zwei oder mehr chronischen Krankheiten, zu [2, 3]. So leiden laut einer Studie 78% der über 80-jährigen an zwei oder mehr Erkrankungen [3]. Die Prävalenz von Multimorbidität lag in einer weiteren Studie bei etwa 98% bei den über 65-jährigen [4].

Multimorbidität im Alter ist ein hochrelevantes Thema, das mit großen medizinischen und pflegerischen Herausforderungen für die Gesellschaft einhergeht und mit hohen Kosten für das Gesundheitswesen verbunden ist [5, 6].

So sind 80 % der Kosten von GKV-Versicherten in Deutschland auf etwa 20% der Versicherten verteilt, die an einer oder mehreren Krankheiten leiden [7].

Allgemeinmediziner sind in bis zu 80% der Konsultationen mit älteren Patienten mit multiplen chronischen Erkrankungen konfrontiert, d. h. mit Patienten mit Multimorbidität [8]. Multimorbidität führt häufig zu Multimedikation, die i.d.R. als regelmäßiger Gebrauch von fünf oder mehr Medikamenten definiert wird [9]. Multimedikation erhöht das Risiko für fehlerhaften Einsatz von Arzneimitteln (z. B. Arzneimittelinteraktionen, Wechselwirkungen zwischen Medikamenten und Krankheiten oder unangemessene Dosierungen) sowie fehlerhafte Arzneimittelauswahl (Über- und Fehlversorgung). Sie kann zu Krankenhauseinweisungen, Stürzen und damit verbundenen Verletzungen, verminderter Lebensqualität, kognitiven und physischen Beeinträchtigungen sowie einem Verlust der Selbständigkeit, einer erhöhten Mortalitätsrate und nicht zuletzt zu vermeidbaren Gesundheitskosten führen. [10-18]

Insbesondere ältere Patienten sind von unangemessenen Verordnungen bedroht, da mit steigendem Alter die Verträglichkeit für Medikamente abnimmt [19, 20]. Paradoxe Weise kann es im Rahmen von Multimedikation auch zu Unterversorgung mit potentiell negativen gesundheitlichen Folgen für Patienten kommen, d.h. relevante Gesundheitsprobleme werden nicht oder nur unzureichend behandelt [15, 21-23].

Schießlich kann Multimedikation durch die große Anzahl an Medikamenten und Einnahmehäufigkeiten zu komplexen Therapieregimen führen [24], die die Adhärenz der Patienten beeinträchtigen kann [25].

Während die Aspekte einer möglichen Behandlungskomplexität als Folge von Multimedikation in zahlreichen Querschnittsstudien untersucht wurden, ist viel weniger darüber bekannt, wie

sich die Verordnungen im Laufe der Zeit verändern und mit welchen Veränderungen ältere Patienten mit Multimorbidität und Multimedikation konfrontiert werden, welche sie bewältigen müssen.

Verbesserte Einblicke in die Anzahl und Art von Medikamentenänderungen in dieser Population können dazu beitragen, Strategien zu entwickeln, die helfen können, unnötige Medikationsänderungen zu vermeiden.

Das Ziel dieser Arbeit war es daher, Veränderungen der verordneten Medikamente bei älteren Patienten mit Multimorbidität und Multimedikation in der hausärztlichen Versorgung zu untersuchen. Die Untersuchung wurde an vorliegenden Daten der cluster-randomisierten kontrollierten PRIMUM-Studie (PRIorisierung von MULtimedikation bei Multimorbidität, BMBF-Förderkennzeichen 01GK0702) vorgenommen und soll zudem Erklärungsansätze zur Wirkung der Intervention im Sinne einer Prozessevaluation liefern. In der PRIMUM-Studie wurden Patienten über einen Zeitraum von neun Monaten nachverfolgt.

## 2 Definitionen

### 2.1 Multimorbidität und Komorbidität

Komorbidität und Multimorbidität werden häufig gleichbedeutend verwendet, jedoch liegen ihnen unterschiedliche Konzepte zugrunde [26, 27].

Komorbidität bezeichnet ‘any distinct additional clinical entity that has existed or that may occur during the clinical course of a patient who has the index disease under study’[28] d.h. Komorbidität beschreibt das Auftreten weiterer Erkrankungen begleitend zu einer sog. Indexerkrankung. Diese auftretende Zusatzerkrankung stellt ein eigenes abgegrenztes Krankheitsbild dar, häufig kausal (aber nicht zwingend) in Zusammenhang mit der Grunderkrankung und ist – hierarchisch betrachtet – weniger bedeutsam als die Indexerkrankung.[26, 27] Das Komorbiditätskonzept wurde bereits in den 70er Jahren von Feinstein [28] vorgestellt und ist insbesondere im Rahmen fachspezifischer Behandlungen relevant, da hier häufig die Versorgung einer speziellen Erkrankung (=Indexerkrankung) im Vordergrund steht [27].

Multimorbidität hingegen bezeichnet das gleichzeitige Auftreten von zwei oder mehr chronischen Erkrankungen in einem Patienten (‘the co-occurrence of multiple chronic or acute diseases and medical conditions within one person’), wobei keine der Erkrankungen a priori im Mittelpunkt steht [29]. Dieses Konzept ist für den Bereich der hausärztlichen Versorgung weitaus bedeutsamer als das Komorbiditätskonzept, da es unter den verschiedenen vorliegenden Erkrankungen eine Priorisierung gestattet. Dies ist insbesondere wichtig, da sich die Bedeutung von gesundheitlichen Problemen im Laufe des Lebens des Patienten ändern kann (z.B. der Stellenwert von Primärprävention bei kardiovaskulären Erkrankungen bei jüngeren Patienten gegenüber Hochbetagten) und gesundheitliche Probleme des Patienten in der Hausarztpraxis langfristig versorgt werden, oft unter Hinzuziehen von Fachspezialisten (Koordination der Versorgung durch Hausärzte). [27]

Die Definitionen und Operationalisierungen des Multimorbiditätskonzepts variieren in der Literatur jedoch erheblich, was die Zahl der Erkrankungen anbelangt (zwischen zwei und fünf Erkrankungen) [2]. In einer weiteren Definition werden neben der Zahl der Erkrankungen auch soziale Begleitumstände und funktioneller Status betrachtet [30], jedoch hat sich diese Definition bislang nicht durchgesetzt, da sie schwierig zu operationalisieren ist.

Typische Beispiele für Operationalisierungen betreffen zumeist die Machbarkeit bezüglich der Datengrundlage oder Bemühungen, nur komplexere Patienten als multimorbide zu identifizieren (z.B. für Interventionen). So werden häufig– insbesondere bei der Analyse von

Versichertendaten – nur ausgewählte Diagnosen chronischer Erkrankungen eingesetzt, die das Spektrum der berücksichtigten Erkrankungen eingrenzen [31-34] oder es werden Instrumente eingesetzt, welche die Schweregrade der jeweiligen Erkrankungen einstufen, wie die Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) [35]. Außerdem werden verschiedentlich Ansätze verfolgt, die kausale Zusammenhänge zwischen den einzelnen Erkrankungen betrachten [31]. Die aus der uneinheitlichen Definition von Multimorbidität und den jeweils unterschiedlichen Operationalisierungen (meist begründet in der jeweils vorhandenen Datengrundlage) herrührende Vielfalt ist daher oft als Flickenteppich bezeichnet worden [2]. Wegen der breiten Akzeptanz und guten Praktikabilität wurde in der PRIMUM-Studie (der Datengrundlage der vorliegenden Arbeit) die Definition von van den Akker et al. 1996 [29] verwendet, wobei ähnlich wie in vergleichbaren anderen Interventionsstudien gegen Multimedikation [36] das Vorliegen von mindestens drei chronischen Erkrankungen gefordert wurde.

## 2.2 Multimedikation

Der Begriff Multimedikation, auch Polypharmazie oder Polymedikation genannt, bezieht sich zunächst auf die Anzahl der Arzneimittel, die von Patienten eingenommen werden, wobei die Angabe je nach Studie zwischen 2 und 6 Arzneimitteln variiert [9, 18]. In neueren Arbeiten werden häufig sogar höhere Zahlen (10-15 Medikamente) genannt, womit dem Trend einer zunehmenden Zahl von Arzneimittelverordnungen pro Patient Rechnung getragen werden soll [37].

Obwohl Multimedikation, Polypharmazie und Polymedikation oft synonym verwendet werden, sind Polypharmazie oder Polymedikation in Deutschland eher negativ konnotiert, als Zustand, wenn mehr Arzneimittel verordnet oder eingenommen werden, als klinisch notwendig, unabhängig von der Anzahl der Medikamente [38].

Demgegenüber beschreibt der Begriff Multimedikation eher einen neutralen (nicht wertenden) Zustand in Abhängigkeit von der Anzahl der eingenommenen Arzneimittel. Die mittlerweile gebräuchlichste Definition, die auch in der PRIMUM Studie verwendet wurde, bezeichnet Multimedikation als die Einnahme von fünf oder mehr Medikamenten [9, 39].

Diese Definition wurde gewählt, da bei einer Anzahl von fünf oder mehr Verordnungen die Wahrscheinlichkeit für unangemessene Verordnungen (z.B. für Interaktionen) deutlich steigt [39, 40].

Da dieser Zusammenhang zwischen potentiell unangemessenen Verordnungen und Zahl der Medikamente nicht linear ist und einige multimorbide Patienten eine Mehrzahl an Medikamenten benötigen, vertragen und bereit sind einzunehmen [39], bei Älteren auch bereits

negative gesundheitliche Outcomes bei deutlich weniger als fünf Verordnungen beobachtet wurden [40-42], ist der Begriff der ‚inappropriate polypharmacy‘ eingeführt worden [37]. Jedoch ist bislang unklar, wie multimorbide Patienten mit unangemessener Multimedikation identifiziert werden können, da zwar Instrumente zur Erkennung potentiell inadäquater Medikamente (PIM) bei Patienten über 65 Jahren wie bspw. PRISCUS und Beers-Liste existieren [43-45], diese Listen jedoch nicht für Multimorbidität entwickelt wurden und die dabei bestehenden Interaktionen zwischen Erkrankungen und Behandlungen nicht angemessen berücksichtigen. Implizite (nicht kriterienbasierte) Instrumente wie der Medication Appropriateness Index [46] hingegen, die individuelle holistische Medikamentenreviews erlauben, erfordern umfangreiche Informationen zum betreffenden Patienten und zeitaufwändige Begutachtung durch dafür geschulte, erfahrene Untersucher (z.B. klinische Pharmakologen).

In der zugrundeliegenden PRIMUM-Studie wurde auf einen praktikablen Ansatz zurückgegriffen und das Kriterium Multimedikation wurde mit fünf oder mehr Medikamenten operationalisiert.

## 3 Epidemiologie

### 3.1 Epidemiologie der Multimorbidität

Multimorbidität tritt mit zunehmendem Alter häufiger auf [47]. Studien mit Patienten verschiedener Altersgruppen haben gezeigt, dass mit steigendem Alter die Prävalenz für Multimorbidität ( $\geq 2$  Erkrankungen) ansteigt, wie die systematische Übersichtsarbeit von Fortin et al. zeigte [2]. Eine der in diese Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien hatte folgende altersabhängige Prävalenzen von Multimorbidität beobachtet: in der Gruppe der 0 bis 19-jährigen 11% der Männer und 9% der Frauen, im Alter zwischen 60-79 Jahren 61% der Männer und 65% der Frauen und im Alter von 80 Jahren oder älter 74% der männlichen Studienteilnehmer und 80% der weiblichen [3].

Ergebnisse einer anderen Studie lagen ähnlich hoch: Multimorbidität ( $\geq 2$  Erkrankungen) trat hier bei 74% der Patienten im Alter zwischen 65-74 Jahren auf und bei 83% der Teilnehmer, die älter als 75 Jahre waren [48].

In einem 2002 bis 2003 vom Robert-Koch-Institut in Deutschland durchgeführten telefonischen Gesundheitssurvey (Gstel03) wurde ein Multimorbiditätsindex ermittelt [49]. Anhand definierter Krankheiten, wie z.B. Schlaganfall, Herz-Kreislaufkrankungen, Atemwegserkrankungen etc. wurde für jeden Befragten die Anzahl der aktuell vorliegenden Erkrankungen ermittelt. Es zeigte sich, dass 56 % der über 65-jährigen Befragten an ein bis zwei Erkrankungen gleichzeitig leiden, 22% an drei bis vier und 5% an mehr als vier.[6, 49]

Als Ursachen der erheblich voneinander abweichenden Prävalenzangaben werden insbesondere die verwendeten verschiedenen Methoden (Operationalisierung des Multimorbiditätskonzepts in Anzahl von Erkrankungen vs. Abfrage einer Liste von Krankheiten; die Art der Datenerhebung wie z.B. ärztlich dokumentierte Diagnosen vs. Patienten-Selbstauskunft) und Settings (Primär- vs. Sekundärversorgung) diskutiert, die eine erhebliche Auswirkung auf die ermittelten Häufigkeiten haben [2].

Aus den Studien zur Prävalenz geht aber dennoch hervor, dass Multimorbidität im Alter ein hochrelevantes (Versorgungs-)Problem darstellt. Auch wenn Zahlenangaben zur Prävalenz in den verschiedenen Untersuchungen variieren [2], wird die Relevanz für den allgemeinmedizinischen Kontext damit unterstrichen, dass bereits heute bis zu 80% der Arzt-Patient-Konsultationen multimorbide Patienten betreffen [8] und der Anteil der Älteren im Rahmen des demographischen Wandels weiter ansteigt [50].

## 3.2 Epidemiologie der Multimedikation

Multimorbidität zählt zu den stärksten Prädiktoren für Multimedikation [21]. Mit steigendem Alter erhöht sich gleichsinnig zur Multimorbidität die Prävalenz der Multimedikation [51].

So zeigt eine retrospektive Kohortenstudie mit ambulanten Patienten  $\geq 65$  Jahren, dass 39% der Patienten ein bis vier Medikamente einnahmen, 28% nahmen fünf bis sieben Medikamente, 17% nahmen acht bis zehn Medikamente, 10% nahmen 11-14 Medikamente und 5% sogar über 15 Medikamente [52]. In einer weiteren Studie bekamen 55% der  $\geq 65$ -jährigen fünf oder mehr Medikamente verschrieben [53]. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Querschnittstudie erzielt. Die Befragten waren hier  $\geq 75$  Jahre und im Durchschnitt wurden fünf oder mehr Medikamente pro Patient verordnet. [54] Eine Analyse zu Arzneimittelverordnungen der GEK-Versicherten in Deutschland ergab, dass ca.30-50% der Männer zwischen 65 und 99 Jahren 1-4 Medikamente dauerhaft einnahmen und ca. 40% der männlichen Versicherten 5-8 Medikamente verordnet bekamen. Im gleichen Alter wurden 25-45% der Frauen 1-4 Medikamente verordnet und 30-50% bekamen 5-8 Medikamente ärztlich verschrieben.[51]

## 4 Arzneimitteltherapie im Alter – eine Problemanalyse

### 4.1 Pharmakokinetische und pharmakodynamische Veränderungen im Alter

Altersspezifische Veränderungen pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Parameter, erfordern u.U. ein Anpassen der Therapie. Zusätzliche Erkrankungen können darüber hinaus auch Einfluss auf pharmakokinetische und pharmakodynamische Prozesse nehmen und damit die Verträglichkeit und Wirksamkeit der Pharmakotherapie weiter beeinflussen.[55]

#### 4.1.1 Pharmakokinetik

Pharmakokinetik (PK) beschreibt die Gesamtheit der Prozesse, die ein Arzneistoff im Organismus durchläuft [56]. Nach der Freisetzung des Arzneistoffs (Liberation) aus der Arzneiform kommt es zur Absorption in die Blutbahn und der Verteilung im (Fett-) Gewebe und Körperwasser. Die Metabolisierung, d.h. die Umwandlung zu wirksamen oder unwirksamen Metaboliten der Arzneistoffe erfolgt durch Enzyme in Leber und / oder Darm durch chemische Reaktionen. Die Elimination beschreibt alle Vorgänge, die zu einer Konzentrationsabnahme des Arzneistoffs im Organismus führen, d.h. die Metabolisierung und die Ausscheidung. Die Ausscheidung kann renal mit dem Urin oder hepatisch / intestinal mit den Fäzes erfolgen und seltener pulmonal.[56]

Typische pharmakokinetische Veränderungen im Alter und mögliche zusätzliche pathophysiologischen Einflüsse sind in Tabelle 1 dargestellt.

Nicht jede pharmakokinetische Veränderung ist im Hinblick auf die Arzneimitteltherapie immer klinisch relevant. Besondere Bedeutung haben hierbei die Verteilung und die Elimination. Der veränderte Körperfett- und Körperwasseranteil im Vergleich zu jüngeren Patienten, sowie die veränderte Proteinstruktur im Blutplasma haben Einfluss auf die Verteilung der Arzneistoffe im Körper. Unterschiede in der Dosierung (Anfangs- und Erhaltungsdosis) im Alter im Vergleich zu jüngeren Patienten können nötig sein.[56]

Für die Pharmakotherapie mit ausschließlich oder überwiegend renal eliminierten Arzneistoffen ist die Nierenfunktion entscheidend. Allgemein nimmt mit zunehmendem Alter die renale Elimination kontinuierlich ab, d.h. die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) sinkt ab einem mittleren Alter jährlich um ca.1ml/min [57, 58]. Die Dosierung für überwiegend renal ausgeschiedene Arzneistoffe muss daher an die aktuelle Nierentätigkeit, d.h. die glomeruläre Filtrationsrate angepasst werden [59]. Hierbei sollte die Abschätzung der Nierentätigkeit über die Kreatinin-Clearance und nicht über das Serum-Kreatinin erfolgen. Ein normaler Serum-



Kreatininwert ist, insbesondere im Alter, nicht gleichbedeutend mit einer normalen Nierentätigkeit, da eine verminderte GFR im Alter erst (zu) spät an einer Zunahme des Serum-Kreatininspiegels erkennbar wird. Durch die verminderte Muskelmasse im Alter ist die Kreatinin-Produktion reduziert und eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht ersichtlich. [60] Insgesamt sind im Laufe der Zeit eine Vielzahl an verschiedenen Formeln zur Abschätzung der GFR auf der Basis des Serumkreatinins entwickelt worden (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR). Am weitesten verbreitet sind die Schätzformeln zur eGFR nach Cockcroft und Gault [59], die MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease), 1999 entwickelt von Levey et al [61] sowie die 2012 überarbeitete Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [62]. Zudem wurden von der CKD-EPI Collaboration sowie der Berlin Initiative Study (BIS) kürzlich Schätzformeln auf Basis des Serum-Cystatin C allein oder in Kombination mit dem Serumkreatinin entwickelt [63, 64]. Da alle Schätzformeln als Vorhersagemodelle in hinsichtlich Alter und Setting sowie weiterer Faktoren unterschiedlichen Kohorten entwickelt wurden, um verschiedene Endpunkte vorherzusagen (z.B. Tod oder Hospitalisierung etc.), berücksichtigen die Formeln unterschiedlich stark den Einfluss von z.B. Alter, Ethnizität und Körpergewicht und sind hinsichtlich der Vorhersage verschiedener Endpunkte unterschiedlich präzise [65-67]. Die internationale KDIGO clinical practice guidelines empfiehlt für die eGFR-Bestimmung unter Alltagsbedingungen die CKD-EPI-Formel [68] ebenso die aktuell konsultierte DEGAM-Leitlinie zur nicht-dialysepflichtigen chronischen Niereninsuffizienz (pers. Komm. Dr. C. Muth, 09.03.2019; <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/053-048.html>). Den KDIGO-Empfehlungen liegen auch Praktikabilitätsaspekte zugrunde, da in die CKD-EPI-Formel kein aktuelles Gewicht einfließt (was unter ambulanten Bedingungen nicht immer vorliegt) und berücksichtigt wird, dass Cystatin-C-Bestimmungen aufwändig und nicht immer verfügbar sind [69].

**Tabelle 1: Veränderte Pharmakokinetik im Alter**

<b>Parameter</b>	<b>Pathologische Ursachen</b>	<b>Physiologische Veränderung im Alter</b>	<b>Effekt</b>
Liberation	Achlorhydrie	Säuresekretion ↓ → Magen PH ↑	Veränderter Zerfall von Peroralia, Bioverfügbarkeit ↓
Absorption	Achlorhydrie	Magen PH ↑, GI-Motilität ↓	Verzögerte Absorption, u.U. Absorptionsgeschwindigkeit ↓ (kaum klinisch relevant)
	Diarrhö	Durchblutung ↓	
	Gastrektomie	Resorbierende Fläche ↓	
Distribution und Proteinbindung	Malabsorption Pankreatitis	Gewebedurchblutung ↓	Wirkungseintritt subcutan oder intravenös verabreicht Arzneistoffe ↓
	Herzinsuffizienz	Körperfettanteil ↑	$V_d$ und HWZ lipophiler Arzneistoffe ↑
		Körperwasseranteil ↓	Plasmakonzentration hydrophiler Arzneistoffe ↑
		Albumin ↓	Ungebundener Anteil stark an Albumin gebundener Arzneistoffe ↑
	Ödeme	$\alpha_1$ -Glycoprotein ↑	Ungebundener Anteil stark an $\alpha_1$ -Glycoprotein gebundener Arzneistoffe ↓
		Aszites	u.U. veränderte Verteilung
	Mangelernährung	Herzleistung und Organdurchblutung ↓	u.U. ungebundener Anteil im Plasma stark an Muskelproteine gebundener Arzneistoffe ↑
	Muskelmasse ↓		

(Fortsetzung Tabelle 1)

<b>Parameter</b>	<b>Pathologische Ursachen</b>	<b>Physiologische Veränderung im Alter</b>	<b>Effekt</b>
Metabolismus /Hepatische Ausscheidung	Leberinsuffizienz Herzinsuffizienz	Leberblutfluss↓ Lebermasse↓	Hepatische Metabolisierung (Phase I)↓ Halbwertszeit hepatisch eliminiertes AS↑
Renale Ausscheidung	Niereninsuffizienz Hypovolämie Urinretention Diabetes-Nephropathien Dehydratation Herzinsuffizienz Hypotension Pyelonephritis	Nierenmasse↓ Renaler Blutfluss↓ Glomeruläre Filtrationsrate↓	Halbwertszeit renal eliminiertes AS↑

Quelle: modifiziert nach [57, 59, 70-73]

#### 4.1.2 Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik (PD) beschreibt den Einfluss eines Arzneistoffs auf den Organismus [74].

Altersbedingte physiologische Veränderungen im Organismus können die Pharmakodynamik und somit die Wirkung eines Arzneistoffs im Alter beeinflussen. Jedoch sind diese Einflüsse im Gegensatz zu denen auf die Pharmakokinetik wenig erforscht und schwer abzuschätzen. [75, 76] Altersbedingte Veränderungen der Pharmakodynamik können u.a. auf Ebene der Rezeptoren oder Signaltransduktion auftreten, sowie durch eine verringerte Sensitivität des Barorezeptor-Reflexes, Veränderungen im Elektrolythaushalt und insgesamt schwächere homöostatische Regulationsmechanismen [57, 75-77].

Rezeptoren im zentralen Nervensystem (ZNS) oder der Peripherie spielen für den Wirkmechanismus eine große Rolle. Im Alter kann sich die Anzahl der Rezeptoren im ZNS sowie in der Peripherie verringern und / oder die Affinität für bestimmte Arzneistoffe zu- oder abnehmen [72, 75, 78]. Das hat bspw. Auswirkungen auf Arzneistoffe mit Wirkung auf das kardiovaskuläre System: So kann die Reaktion der  $\beta$ -Rezeptoren auf  $\beta$ -Agonisten oder -Antagonisten verringert sein [58, 75, 78] und höhere Dosen der Arzneistoffe nötig machen [75].

Weitere altersbedingte Veränderung im ZNS mit Auswirkungen auf die Pharmakodynamik sind teilweise auf einen Verlust von Neuronen sowie einen Rückgang von Synapsen zurückzuführen [75, 76, 78, 79]. Exemplarisch kann die Verringerung cholinergischer Nervenbahnen im ZNS zu einer gesteigerten Empfindlichkeit gegenüber Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinergen Nebenwirkungen wie z.B. Antidepressiva (z.B. Trimipramin, Doxepin) oder Antiparkinsonmitteln (z.B. Bromocriptin, Biperiden) führen [56, 60, 77, 78].

Auch die gesteigerte Sensitivität gegenüber Benzodiazepinen (z.B. Midazolam, Diazepam) [75] ist klinisch relevant. Das stärkere Ansprechen auf diese Substanzen erfordert niedrigere Dosierungen als in jüngerem Alter [57, 75]. Starke Nebenwirkungen wie Ataxie, Verwirrtheit, Stürze, Störung im Kurzzeitgedächtnis und kognitive Beeinträchtigung können dabei auftreten [78]. Auch paradoxe Wirkungen wie Erregungszustände durch Benzodiazepine sind bekannt [58]. Aus den genannten Gegebenheiten leitet sich auch die grundsätzliche Empfehlung für die Arzneimitteltherapie im Alter „start low, go slow“ [59] ab, d.h. es gilt eine niedrige Anfangsdosis zu wählen und diese langsam zu erhöhen, wenn nötig [75].

## 4.2 Multimedikation im Alter - Ursachen und Folgen

Multimedikation liegt häufig in mehreren chronischen Krankheiten begründet, die dauerhaft behandelt werden müssen. Da Leitlinien für Gruppen von Patienten entwickelt werden und ganz überwiegend einzelne Krankheiten adressieren, ist die leitliniengerechte Behandlung i.d.R. nicht auf die Versorgung multimorbider Patienten ausgerichtet.

Die unkritische Anwendung multipler krankheitsspezifischer Leitlinien bei Patienten mit Multimorbidität sowie eine eventuell unkoordinierte Behandlung durch mehrere Ärzte (bspw. Fachspezialisten) stellen anerkannte Triebkräfte für (unangemessene) Multimedikation dar und führen häufig zu komplexen medikamentösen Therapien mit mehreren Arzneimitteln [24, 38, 80, 81]. Darüber hinaus kann die große Anzahl unterschiedlicher Arzneimittel sogar potentiell schädlich für Patienten sein, wie eine wegweisende Arbeit von Boyd et al. schon 2005 zeigte [81]. In dieser Arbeit haben Boyd und Kollegen eine hypothetische 79-jährige Patientin mit 5 häufig vorkommenden chronischen Krankheiten (Bluthochdruck, Diabetes Mellitus, Osteoarthritis, Osteoporose, COPD) vorgestellt und einen Behandlungsplan aus den für die Erkrankungen zutreffenden aktuellen Leitlinien zusammengestellt. Die Medikation umfasste 12 Arzneimittel (14 Einzeldosen, 5 Zeitpunkte) inklusive spezifische Einnahmehinweise (Nahrungsmittelinteraktionen, Uhrzeit usw.). Diese auf multiplen Leitlinien beruhende Therapie führte zu unangemessenen Verordnungen (2 Gegenanzeigen, 9 Wechselwirkungen und 8 Nahrungsmittelinteraktionen). [81]

Darüber hinaus sind in empirischen Untersuchungen weitere relevante Probleme beobachtet worden:

- Treten im Laufe der Behandlung unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) eines Medikamentes oder mehrerer Medikamente auf und werden diese nicht als solche erkannt, sondern ohne Veränderung in der ursächlichen Verordnung mit einem zusätzlichen Arzneimittel behandelt, können sogenannte Verschreibungskaskaden entstehen, die dazu führen, dass die Anzahl der eingenommenen Medikamente unnötig ansteigt [80].
- Wird ein Patient aufgrund seiner unterschiedlichen Erkrankungen von mehreren Ärzten behandelt, kann es durch mangelnde Koordination im Medikationsprozess und/oder mangelnde Kommunikation zwischen Arzt und Patient auch zu Doppelverordnungen kommen [82].

- Ebenso ist eine zu lange Therapiedauer und eine Übernahme von Medikamentenverordnungen nach einer stationären Behandlung in die ambulante Therapie ein Risiko für unerwünschte Multimedikation [83, 84].
- Zudem nehmen Patienten häufig zusätzlich Medikamente auf Empfehlung von Freunden oder Verwandten oder freiverkäufliche Medikamente ein, über die der Arzt nicht informiert wird [83].

Zusammenfassend lässt sich feststellen: Je mehr Medikamente dauerhaft verordnet und eingenommen werden, umso stärker steigt das Risiko für potentiell unangemessene Verordnungen [85]. Dazu zählen z.B. die Verordnung potentiell inadäquater Medikamente (PIM), die Nichtbeachtung von Kontraindikationen, zu hohe Dosierungen oder Arzneimittelinteraktionen [86]. Höhere Mortalität und Morbidität, wie etwa vermehrte Krankenhauseinweisungen sind ernstzunehmende Konsequenzen – etwa 20-50 % der Krankenhauseinweisungen auf internistischen Stationen, die durch UAW verursacht werden, werden von den Autoren der Arbeiten auf unangemessene Verordnungen zurückgeführt und gelten als vermeidbar [11, 14, 16, 17, 87, 88].

Paradoxerweise ist zudem eine potentielle Unterversorgung mit Medikamenten, die für den Patienten einen Nutzen haben würden, bei Multimedikation ein weit verbreitetes Problem [22, 89, 90]. So geht u.a. aus einer Studie hervor, dass trotz Multimedikation 62% der Patienten kein Laxans unter einer Opioidtherapie bekamen [23]. Bei kardiovaskulären Erkrankungen kann es ebenso zu Unterversorgung kommen, wie eine weitere Studie zeigt [91]. Beispielsweise fehlten bei 50,9% der Patienten ein antithrombotisches Arzneimittel nach vorausgegangener vaskulärer Erkrankung (Schlaganfall, Herzinfarkt oder Bypass-Operation) [91].

Neben der Dimension potentiell unangemessener Verordnungen durch Ärzte (und Arzneimittelabgaben in der Apotheke) ist die patientenseitige Dimension ‚Adhärenz‘ von zentraler Bedeutung für Ursachen und negative gesundheitliche Folgen von Multimedikation. Dabei bezeichnet Medikamenten-Adhärenz die Therapietreue zur Medikation, d.h. in welchem Maße sich der Patient an die gemeinsam mit dem Arzt abgestimmten Therapiepläne hält. [92, 93] Die Adhärenz der Patienten verhält sich jedoch umgekehrt proportional zu der Anzahl der Arzneimittel und Therapiekomplexität [25]. Je höher die Anzahl der Arzneimittel und Dosen pro Tag, Tabletten je Dosis, je mehr unterschiedliche Darreichungsformen und spezielle Einnahmehinweise, wie z.B. Nahrungsmittelinteraktionen, desto größer ist die Therapiekomplexität und das Unvermögen der Patienten dies zu bewältigen und adhärenz zu sein [24, 94, 95].

Das Risiko für Non-Adhärenz (mangelnde Therapietreue) steigt also mit der Anzahl und Komplexität einzunehmender Arzneimittel [93] und kann bewusst oder unbewusst auftreten [92]. Bewusste Non-Adhärenz ist die individuelle Entscheidung, eine ärztliche Verschreibung zu umgehen, z.B. durch Nichteinlösen eines Rezeptes, eigenständiges Abbrechen der Therapie oder Änderung der Dosis [96]. Die eigene Einstellung des Patienten hinsichtlich der Krankheit („es geht mir doch gut“) und das (Nicht-) Vertrauen in die Therapie sowie hohe Therapiekosten können zu bewusster Non-Adhärenz führen [97-99].

Unbewusste Non-Adhärenz hingegen ist ein passiver Prozess, der durch Vergesslichkeit, Nachlässigkeit oder andere Umstände (Schwierigkeiten beim Teilen der Tabletten oder beim Öffnen von Verpackungen) entsteht [25, 96].

Die Adhärenz der Patienten spielt insbesondere bei einer Therapie mit vielen unterschiedlichen Medikamenten (Multimedikation) eine wichtige Rolle für die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Pharmakotherapie [92].

### 4.3 Komplexe Medikationsregime

Komplexe Medikationsregime können durch die Anzahl der Medikamente und die Einnahmehäufigkeit beschrieben werden [24]. Darüber hinaus gibt es jedoch differenziertere Betrachtungen, die u.a. die Anzahl der Medikamente, die Anzahl der Dosen pro Tag, die Dosis Einheit pro Dosis, die Gesamtzahl der Einnahmeeinheiten pro Tag, unterschiedliche Darreichungsformen und spezielle Einnahmehinweise oder Ernährungsempfehlungen (Nahrungsmittelinteraktionen) mit einbeziehen [94, 95, 100].

Ein bekanntes Messinstrument für die querschnittliche Komplexität einer medikamentösen Therapie ist der Medication Regimen Complexity Index (MRCI) [94]. Der Index besteht aus drei gewichteten Komponenten, der Darreichungsform, der Einnahmehäufigkeit und zusätzlichen Einnahmehinweisen, die jeweils die unterschiedlichen Facetten der Therapiekomplexität darstellen. Der kleinste Wert für einen Patienten ist 1,5, was einer Tablette pro Tag ohne weitere Einnahmehinweise entspricht. Ein Maximum gibt es nicht, da der Score mit der Anzahl der Tabletten steigt. [94]

Unterschiedliche Faktoren können weiterhin dazu beitragen, die Komplexität des Medikationsregimes (u.U. unnötig) zu erhöhen: Anweisungen durch Ärzte oder Pflegekräfte, wie z.B. „zur Nacht“ oder „vor dem Essen“ können unterschiedlich von den Patienten interpretiert oder falsch verstanden werden.[101] Zusätzliche schriftliche Einnahme- oder Warnhinweise auf den Medikamentenpackungen wie bspw. „Tabletten nicht zerkleinern“ oder „Tabletten nicht kauen“ durch die Apotheke werden von den Patienten teilweise nicht richtig verstanden („kauen bzw. zerkleinern“) [102, 103]. Obgleich spezifische Einnahmевorschriften für einige Medikamente einen rationalen Hintergrund haben (z.B. Nahrungsmittelinteraktionen bei Schilddrüsenhormonen oder die morgendliche Einnahme von Cortison-Präparaten wegen der frühmorgendlichen Spitze der endogenen Cortisol-Sekretion), können derartige Vorschriften ohne weitere Erläuterungen irrationale Befürchtungen bezüglich der Medikamentenaufnahme (z.B. Nahrungsmittelinteraktionen) und Arzneimittelwechselwirkungen bei Patienten auslösen und damit die Pharmakotherapie erschweren [101]. Veränderungen der Medikation durch Krankenhausaufenthalte ohne genaue Einnahmehinweisungen bei Entlassung sind ein weiterer Faktor und können zu falschen Dosierungen, Weglassen der Medikamente oder zu Unsicherheit bei den Patienten führen [104].



Diese Evidenz entstammt größtenteils querschnittlichen Untersuchungen. Bislang seltener untersucht, finden sich aber auch Hinweise, dass Veränderungen der Medikation über die Zeit die medikamentöse Therapie bei älteren Patienten mit Multimorbidität und Multimedikation erschweren, wie z.B. häufiges An- und Absetzen [105]. Gewohnte Einnahmeroutinen müssen so angepasst und verändert werden [106]. Unsicherheit und Verwirrung bezüglich der Einnahme von Medikamenten stiften oft auch Veränderungen hinsichtlich der Verpackungen (Aussehen, Farbe, Schriftzüge, Name), Größe oder Farbe der Tabletten, die dauerhaft eingenommen werden müssen [107, 108]. Im Rahmen der Rabattvertragsregelungen (§130, SGB V) werden in den Apotheken, die zwischen gesetzlichen Krankenkassen und der Pharmaindustrie ausgehandelt, kostengünstigeren Generika an Patienten ausgegeben, so dass auch bei der Apothekenausgabe Medikationswechsel in Form von „Herstellerwechsel“ vorgenommen werden, z.T. wiederholt bei Änderung der bestehenden Rabattverträge [107-110]. Durch diese longitudinalen Veränderungen wird die Dauermedikation oft nicht mehr erkannt und es kommt zu Fehlern und Schwierigkeiten bei der Einnahme und dem wochenweise bzw. tageweise Richten der Tabletten [107].

## 5 PRIMUM Intervention

Grundlage der hier vorgelegten Arbeit ist die cluster-randomisierte kontrollierte Studie “PRiorisierung und Optimierung von MUltimedikation bei MUltimorbidität“ (PRIMUM). PRIMUM ist vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, Förderkennzeichen 01GK0702) gefördert und von der zuständigen Ethikkommission (Ethikvotum E 46/10) positiv bewertet worden.

Für die Studie wurde eine komplexe Intervention bestehend aus vier Einzelkomponenten entwickelt.

- 1 Ein checklistengestütztes Vorbereitungsgespräch zwischen einer Medizinischen Fachangestellten (MFA) und dem Patienten anhand der Medikations-Monitoring-Liste (MediMoL)
- 2 Überprüfung der tatsächlich eingenommenen Medikamente durch die MFA (Brown-Bag-Review)
- 3 Einsatz eines internetbasierten Entscheidungsunterstützungssystems (ArzneimittelinformationsDienst, AiD)
- 4 Arzt-Patienten Gespräch zu medikationsbezogenen Problemen auf Basis der Komponenten 1-3.

Das checklistengestützte Vorgespräch zwischen der MFA und den Patienten dient dazu medikationsbezogene Probleme anhand der MediMoL zu identifizieren. Dieses Vorgespräch soll Patienten auch auf das Arzt-Patienten-Gespräch vorbereiten, damit sie Probleme offen ansprechen und dem Hausarzt ihre Ängste, Erwartungen und Präferenzen besser darlegen können. Die Kommunikation zwischen Arzt und Patient soll so verbessert und die Adhärenz erhöht werden.

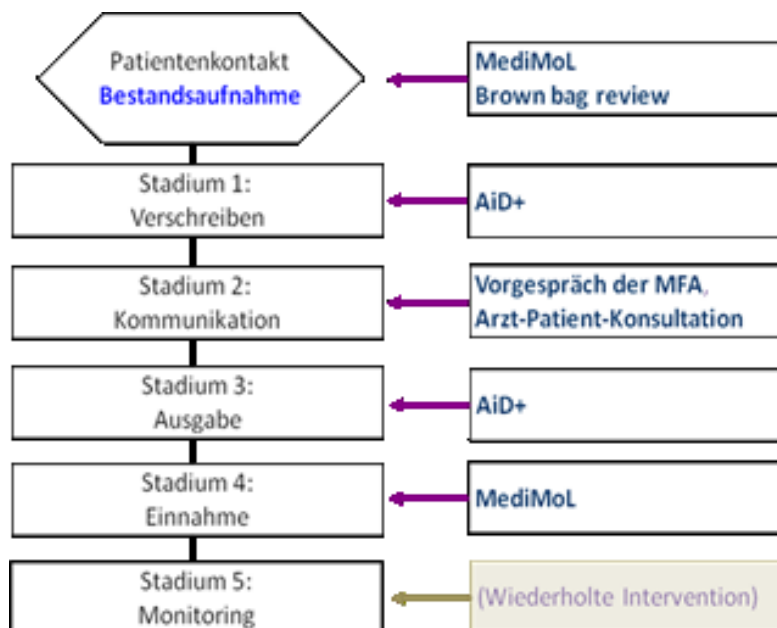
Die tatsächlich aktuell eingenommenen Medikamente (freiverkäufliche und ärztlich verschriebene Präparate) werden anhand des Brown-Bag-Reviews überprüft, um Diskrepanzen zwischen den verordneten Medikamenten und den tatsächlich eingenommenen Arzneimitteln aufzudecken (Non-Adhärenz). Die Methode des „Brown Bag Reviews“ besagt, dass die Patienten alle Medikamente die sie zuhause haben und einnehmen, in die Praxis mitbringen und diese für eine weitere Überprüfung dokumentiert werden. [111]

Das AiD ist ein internetbasiertes Arzneimittelinformationssystem, das Warnmeldungen bei Interaktionen, erforderliche Dosisanpassungen gemäß individueller Nierenfunktion, Doppelverordnungen und die Überschreitung zulässiger Maximaldosen sowie aktuelle

Rabattverträge (graphisch) anzeigt und Vorschläge zum klinischen Management unterbreitet [112, 113]. Der Hausarzt kann den Therapieplan AiD-unterstützt optimieren und unangemessene Verordnungen vermeiden.

Im gemeinsamen Gespräch zwischen Arzt und Patient sollen nötige Veränderungen in der Therapie kommuniziert und ein gemeinsam abgestimmter Therapieplan unter Berücksichtigung von Patientenpräferenzen festgelegt werden.

Die vier Komponenten der PRIMUM-Intervention wurden so zusammengestellt, dass sie an verschiedenen Stadien des Medikationsprozesses angreifen (vgl. Abb. 1), um potentiell einen größeren Effekt zu erzielen als bei einer einfachen, nur auf eine Phase des Medikationsprozesses abzielenden Intervention. Mit seinen multiplen und teilweise interagierenden Komponenten entspricht die Intervention jedoch den Merkmalen einer komplexen Intervention, deren Evaluation methodische Besonderheiten aufweist [114]. Diese Besonderheiten sollen insbesondere mit Bezug auf den Stellenwert einer Prozessevaluation im nachfolgenden Abschnitt näher erläutert werden, da der Gegenstand der hier vorgelegten Arbeit zu Veränderungen der Medikation bei den Patienten der PRIMUM-Studie zentrale Erklärungsansätze zur Prozessevaluation der (komplexen) PRIMUM-Intervention liefert.



**Abbildung 1:PRIMUM-Intervention**

Quelle: Pers. Komm. Dr. C. Muth, Leiterin der PRIMUM-Studie, mod. nach Bain et al.[115]

## 6 Komplexe Interventionen: Definition, Entwicklung, Evaluation und Prozessevaluation

Komplexe Interventionen sind Interventionen mit mehreren unterschiedlichen, sich gegenseitig beeinflussenden und häufig auf verschiedenen Ebenen ansetzenden Komponenten [114, 116, 117]. So wirken komplexe Interventionen häufig auf der Ebene von Behandlern (Ärzte, Pflegepersonal), bei denen Verhaltensänderungen (z.B. bei der Verschreibung von Medikamenten) hervorgerufen werden sollen, während Outcomes auf der Ebene von Patienten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) gemessen werden. Interaktionen betreffen z.B. das Zusammenspiel verschiedener Akteure (z.B. Arzt und MFA im Team und beide mit dem Patienten). Auch inhaltlich können Komponenten miteinander interagieren, wenn bspw. OTC-Präparate mit einigen vom Arzt verordneten Medikamenten interferieren, die aber gleichzeitig höchste Patientenpriorität haben, weil es sich z.B. um schmerzlindernde nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) handelt.

Die vier Einzelkomponenten der PRIMUM - Intervention wirken auf verschiedene Stadien im Medikationsprozess und setzen somit eine Interaktion der unterschiedlichen beteiligten Akteure (Hausarzt, MFA und Patient) voraus. Die Intervention findet auf Ebene der Hausarztpraxen durch die MFA und den Hausarzt statt, mit dem Ziel die Medikation angemessener zu gestalten. Die Messung des primären Outcomes - die Angemessenheit der Verordnungen mittels Medication Appropriateness Index (MAI) - und die der sekundären Outcomes - wie bspw. die Lebensqualität oder die Adhärenz - auf Patientenebene.

Daraus wird deutlich, dass komplexe Interventionen anders evaluiert werden müssen, als bspw. die Wirksamkeit eines Arzneistoffes. Auch wenn (cluster-)randomisierte, kontrollierte Studien der bevorzugte Ansatz sind, um die Wirksamkeit einer komplexen Intervention nachzuweisen, wird gemäß den Empfehlungen des Medical Research Council (MRC) eine schrittweise Entwicklung und Evaluation zur Klärung weiterer Fragen empfohlen.[117, 118]

In der PRIMUM Studie wurde eine solche schrittweise Evaluation gewählt, um in der Pilotphase zunächst die Praktikabilität von Intervention (und Studiendesign) zu testen und in der folgenden konfirmatorischen Hauptstudie die Frage ‚Does it work?‘ zu beantworten [39, 119, 120].

Darüber hinaus sind jedoch weitergehende Untersuchungen erforderlich, die Erklärungen über das ‚Wie‘ und ‚Warum‘ der Interventionswirkung liefern und die als sog. Prozessevaluation bezeichnet werden [121, 122].

In Prozessevaluationen sollen die Implementation und das Setting der Intervention untersucht und die der Intervention zugrundeliegenden Mechanismen analysiert werden („How does it work“?) [117, 119]. Prozessevaluationen dienen neben einer Ergebnisevaluation der besseren Bewertung von Studienergebnissen [114]. Sie können aufzeigen, warum die Intervention erfolgreich war oder warum keine Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte. Sie sollen Diskrepanzen zwischen erwartetem und beobachtetem Ergebnis erklären und Aufschluss über Einflussfaktoren geben, die auf das Outcome einwirken. [118, 123, 124]

Ziel der hier vorgelegten Arbeit ist es, für die Effekte der komplexen Intervention auf das primäre Outcome der PRIMUM-Hauptstudie – die Veränderung des Medication Appropriateness Index im Vergleich zwischen Interventionsgruppe (komplexe Intervention) und Kontrollgruppe (Regelversorgung) nach 6 sowie 9 Monaten Follow-up - Erklärungsansätze zu liefern. Hierzu sollte die Veränderung der Medikation in beiden Gruppen dargestellt werden. Da für diese Untersuchung nicht auf existierende Algorithmen zurückgegriffen werden konnte, musste im ersten Schritt der Algorithmus an der PRIMUM-Gesamtpopulation entwickelt werden, bevor Unterschiede der Medikationsänderung über 6 resp. 9 Monate bei beiden Gruppen (Interventions- und Kontrollgruppe) exploriert werden konnten.

Dazu hat die Verfasserin der Arbeit die Medikationsdaten der Patienten der PRIMUM-Studie vergleichend zwischen den Erhebungszeitpunkten (Baseline, 6 resp. 9 Monate Follow-up) untersucht und longitudinale Medikationsänderungen erfasst. In enger Zusammenarbeit mit einem Mitarbeiter des Studienteams wurde eine automatisierte Auswertung der longitudinalen Medikationsdaten anhand des entwickelten Algorithmus erarbeitet. Die statistischen Auswertungen wurden von einem Statistiker supervidiert und unterstützt.

## 7 Fragestellung und Zielsetzung

Mit dem Ziel, die Prozessevaluation des primären Outcomes der PRIMUM-Hauptstudie zu unterstützen, untersuchte die vorliegende Arbeit folgende Fragestellungen:

1. Welche Veränderungen der medikamentösen Verordnungen nahmen Hausärzte bei älteren Patienten mit Multimorbidität und Multimedikation über einen sechs- und neun-monatigen follow-up Zeitraum vor und welchen Einfluss hatten Patientencharakteristika darauf?
2. Sind Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erkennbar und welchen Beitrag leisten die Ergebnisse zur Erklärung des Interventionseffekts?

## 8 Methoden

### 8.1 Studiendesign

Sekundäre Analyse der Daten der PRIMUM-Hauptstudie.

Die PRIMUM-Studie war eine cluster-randomisierte zweiarmige Parallelgruppenstudie. Die Randomisierung und die Intervention erfolgten auf der Ebene der Hausarztpraxen, die Messung der Outcomes auf der Ebene der Patienten.

Die PRIMUM-Hauptstudie untersuchte die Wirksamkeit der Intervention hinsichtlich der Angemessenheit der medikamentösen Verordnung mittels Medication Appropriateness Index [46] bei multimorbiden Patienten („Does it work?“).

### 8.2 Setting und Population

An der Hauptstudie<sup>1</sup> nahmen 72 Hausarztpraxen aus dem Rhein-Main-Gebiet von März 2010 bis Februar 2012 teil. Voraussetzung für die Teilnahme einer Praxis an der Studie waren folgende Kriterien:

- Teilnahme an der kassenärztlichen Versorgung,
- Facharzt/Fachärztin für Allgemeinmedizin oder Innere Medizin oder ohne besondere Fachrichtung
- Internetzugang in der Praxis
- Zustimmung sich an die vertraglichen Verpflichtungen der Studie zu halten und eine Medizinische Fachangestellte (MFA) der Praxis nach den Anweisungen der Studie zu instruieren

Ausschlusskriterien waren eine Spezialisierung der Hausarztpraxis auf alternative Heilverfahren und spezielle Indikationen wie z.B. HIV.

An der Studie nahmen insgesamt 505 Patienten teil. Die Patienten wurden beim Erfüllen der folgenden Kriterien in die Studie aufgenommen:

- Alter  $\geq 60$
- $\geq$  drei chronische Erkrankungen
- eine regelmäßige Einnahme von  $\geq$  fünf Medikamenten
- hausärztliche Betreuung durch einen/eine an der Studie teilnehmenden Arzt/Ärztin

---

<sup>1</sup> Im Weiteren ist mit „Studie“ – sofern nicht anders gekennzeichnet – immer die Hauptstudie gemeint.

- volle Geschäftsfähigkeit
- Eigenständig ein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie geben zu können, an Telefoninterviews teilnehmen und Fragebögen ausfüllen zu können.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine geringere Lebenserwartung als 12 Monate, einen dem Hausarzt bekannten Alkohol- oder Drogenabusus oder kognitive Beeinträchtigungen (Mini Mental Status Exam [125], MMSE < 26) aufwiesen, bei denen die Studienteilnahme nach Einschätzung des Hausarztes einen emotional belastenden Stress bedeutet hätte oder die an einer klinischen Prüfung innerhalb der letzten 30 Tage teilgenommen hatten.

Die Patienten wurden nach einem systematischen Case Finding-Verfahren zufällig aus allen Patienten der Praxis ausgewählt. Dazu erstellte jede teilnehmende Praxis eine Liste von 50 Patienten(-IDs), welche nach Einschätzung des Hausarztes die Einschlusskriterien erfüllten, aus der vom Studienzentrum 15 Patienten zufällig ausgewählt wurden. Diese wurden konsekutiv vom Hausarzt eingeladen an der Studie teilzunehmen, bis 7 Teilnehmer aus jeder Praxis in die Studie aufgenommen waren.



### 8.3 Zielgrößen

Um die Veränderungen der medikamentösen Verordnung zu erforschen wurden primäre und sekundäre Zielgrößen, sowie unabhängige Variablen festgelegt:

#### Primäre Zielgröße

Veränderung der Medikation auf Patientenebene

#### Sekundäre Zielgröße

Veränderungen auf Verordnungsebene

#### Unabhängige Variablen

Patientencharakteristika: Alter, Geschlecht, Morisky-Score, CIRS-Summenscore und Krankenhaus-Aufenthalte

### 8.4 Datenerhebung PRIMUM Studie

Die Datenerhebung in der PRIMUM Studie erfolgte zu drei Zeitpunkten: Baseline (T0), 6 Monate (T1) und 9 Monate (T2) nach Baseline. Zu jedem der drei Erhebungs-Zeitpunkte vereinbarte die MFA mit den teilnehmenden Patienten einen Termin (Studiensite) in der Praxis und ermittelte deren Gewicht und Größe. Die Patienten ihrerseits füllten einen Patientenfragebogen aus, der u.a. soziodemographische sowie Angaben zu Gesundheitszustand und Lebensstil erhob. Zudem wurden die Patienten von einem der Studienmitarbeiter telefonisch befragt, u.a. zur Adhärenz.

Bei jeder der drei Studienvisiten übertrug die MFA in Zusammenarbeit mit dem behandelnden Arzt die unten näher erläuterten Daten aus den Krankenakten in eine papierbasierte case report form (CRF) und schickte diese per Post an das Studienzentrum an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt. Dort wurden die Daten von einem Studienmitarbeiter in die Access™ Studiendatenbank übertragen und von einem zweiten Mitarbeiter zur Fehlervermeidung überprüft. Anhand der Gelben Liste™ wurden die Medikamente einer Pharmazentralnummer (PZN) eindeutig zugeordnet. Verwendet wurde die erste PZN in der Gelben Liste, basierend auf Wirkstoff, Stärke, Darreichungsform und einer Packungsgröße N2. In der Regel enthält eine Packungsgröße N2 die Anzahl an Einzeldosen die durchschnittlich für

eine 30-Tage Therapie nötig ist [126]. Aus den so ermittelten PZN's wurden automatisiert die darin enthaltenen ATC-Codes, Wirkstoffe, Wirkstoffstärken und Darreichungsformen dekodiert und auf Plausibilität überprüft.

#### 8.4.1 Medikationsdaten

Die hier verwendeten Medikationsdaten stammen aus der CRF und wurden in die Access™ Studiendatenbank für die Erhebungszeitpunkte (T0-Baseline, T1 – Follow-up nach 6 Monaten sowie T2 – Follow-up nach 9 Monaten) eingegeben. Die CRF erfasst die verordneten Arzneimittel (Fertigarzneimittelname), den Wirkstoff, die Wirkstärke, die Dosierung (viergliedrig ‚0-0-0-0‘ und Freitextangaben), und die Darreichungsform.

**Tabelle 2: Überblick über die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Studiendaten**

Monat	0	6(±1)	9(± 1)
Zeitpunkt des Praxistermins	T0	T1	T2
Praxisprofil der teilnehmenden Praxis	X		
Soziodemographische Daten des Arztes / der Ärztin	X		
<b>CRF</b> <i>Dokumentation in der Praxis</i>			
Aktuelle Medikation	X	X	X
Multimorbiditätsindex (CIRS)*	X	X	X
Krankenhausaufenthalte (Dauer und Grund)	X	X	X
<b>Telefoninterview mit dem Patienten</b> <i>Befragung durch einen Studienmitarbeiter</i>			
Adhärenz **	X	X	X

\*CIRS: Cumulative Illness Rating Scale [127]

\*\*Selbstberichtete Adhärenz nach Morisky [128]

## 8.5 Entwicklung des Algorithmus zur Erfassung von Medikationsveränderungen

Für die Messung der Veränderungen der Medikation während des Studienzeitraums wurde ein einfacher, bereits bestehender Algorithmus, der für die Auswertung von Routinedaten (Versichertenstichprobe) entwickelt und von Lam, Miao und Steinmann (2013) publiziert wurde [105], erweitert, um die reiche Datengrundlage der in der PRIMUM Studie erhobenen Primärdaten auszuschöpfen (Abb.2). Dazu wurde zunächst a priori ein Algorithmus entwickelt, der auf den vier Hauptmerkmalen einer Verordnung basiert, an einer Stichprobe von Medikationsreviews überprüft und im Ergebnis um weitere Merkmalsausprägungen für Medikationsänderungen verfeinert.

Auf dem ersten Level des Algorithmus wird entschieden, *ob* eine Veränderung an der Medikation stattfand. Auf dem zweiten Level gibt es vier Hauptkategorien auf die sich die Veränderungen beziehen: (1) den Wirkstoff, (2) die Wirkstärke, (3) die Dosierung und (4) die Darreichungsform. Das dritte Level stellt die Subkategorien dar, d.h. die jeweils möglichen Veränderungen pro Hauptkategorie. Innerhalb einer Subkategorie des Algorithmus kann es immer nur zu einer Veränderung kommen. Diese Veränderungen wurden z.B. wie folgt operationalisiert:

Veränderungen in den Subkategorien bezogen auf den Wirkstoff betreffen Ansetzen und Absetzen von Arzneimitteln, Wiederansetzen und Intraklassen-Substitutionen mit ein.

- Ansetzen stellt Arzneimittel dar, die neu verordnet worden sind,
- Absetzen beschreibt Arzneimittel, die zu einem früheren Zeitpunkt im Medikationsplan vermerkt waren, aber zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr im Medikationsplan auftauchen.
- Wiederansetzen steht für Arzneimittel, bei denen eine Wiederverordnung vorlag, nachdem das Arzneimittel zuvor abgesetzt wurde (bei drei Erhebungszeitpunkten der PRIMUM-Studie konnte diese Veränderung nur beim letzten Zeitpunkt für den zurückliegenden Beobachtungszeitraum untersucht werden).
- Intraklassen - Substitutionen sind Substitutionen von Arzneimitteln mit einem anderen Arzneimittel aus derselben Arzneistoffklasse basierend auf dem 5-stelligen ATC-Code.

**Tabelle 3: Bewertung von Veränderungen des Wirkstoffs im zeitlichen Verlauf**

Veränderung	T0	T1	T2
Absetzen in $\Delta_1$	X	-	-
Absetzen in $\Delta_2$	X	X	-
Wiederansetzen (nur $\Delta_2$ )	X	-	X

Legende: X: Medikament vorhanden. -: Medikament nicht vorhanden

Mögliche Veränderungen in den Haupt- und jeweiligen Subkategorien sowie deren Operationalisierung wurden in einem Manual definiert und sind exemplarisch und mit erläuternden Beispielen in Tabelle 4 aufgeführt.

**Tabelle 4: Übersicht möglicher Veränderungen und deren Bewertung**

<b>Variable</b>	<b>Definition</b>	<b>Beispiele</b>
<b>Wirkstoff</b>		
Intraklassen-Substitutionen	Tausch Arzneistoff innerhalb derselben Klasse (5-stelligen ATC-Code)	Ramipril <u>C09AA05</u> → Enalapril <u>C09AA02</u>
<b>Wirkstärke</b>		
Wirkstärke ↑	Wirkstoff mit höherer Arzneistoffmenge pro Einnahmeeinheit	Ramipril 5mg → Ramipril 10mg
Wirkstärke ↓	Wirkstoff mit geringerer Arzneistoffmenge pro Einnahmeeinheit	Ramipril 10mg → Ramipril 5mg
<b>Dosierung</b>		
Änderung Zeitpunkt	Änderung im Einnahmezeitpunkt	1-0-0-0 → 0-1-0-0
Intervall ↓	Verringerung des Einnahmeintervalls	1-0-0-1 → 1-0-1-0
Intervall ↑	Vergrößerung des Einnahmeintervalls	1-0-1-0 → 1-0-0-1
		1-0-1-0 → 1-1-1-0
Tagesdosis ↑	Erhöhung der Gesamtdosis	Ramipril 5mg → Ramipril 10mg oder 0,5-0-0-0 → 1-0-0-0

(Fortsetzung Tabelle 4)

<b>Variable</b>	<b>Definition</b>	<b>Beispiele</b>
Tagesdosis ↓	Verringerung der Gesamttagesdosis	1-1-1-0 → 1-0-1-0 oder Ramipril 10mg → Ramipril 5mg oder 1-0-0-0 → 0,5-0-0-0
Tabletten Teilen Start	Die verordneten Tabletten werden ab dem folgenden Messzeitpunkt (T1 oder T2) halbiert eingenommen	1-0-0-0 → 0,5-0-0-0
Tabletten Teilen stopp	Die verordneten Tabletten werden ab dem folgenden Messzeitpunkt (T1 oder T2) nicht mehr halbiert eingenommen	0,5-0-0-0 → 1-0-0-0
<b>Darreichungsform</b>		
Darreichungsform geändert	Änderung der Darreichungsform	z.B. Tabletten → Tropfen

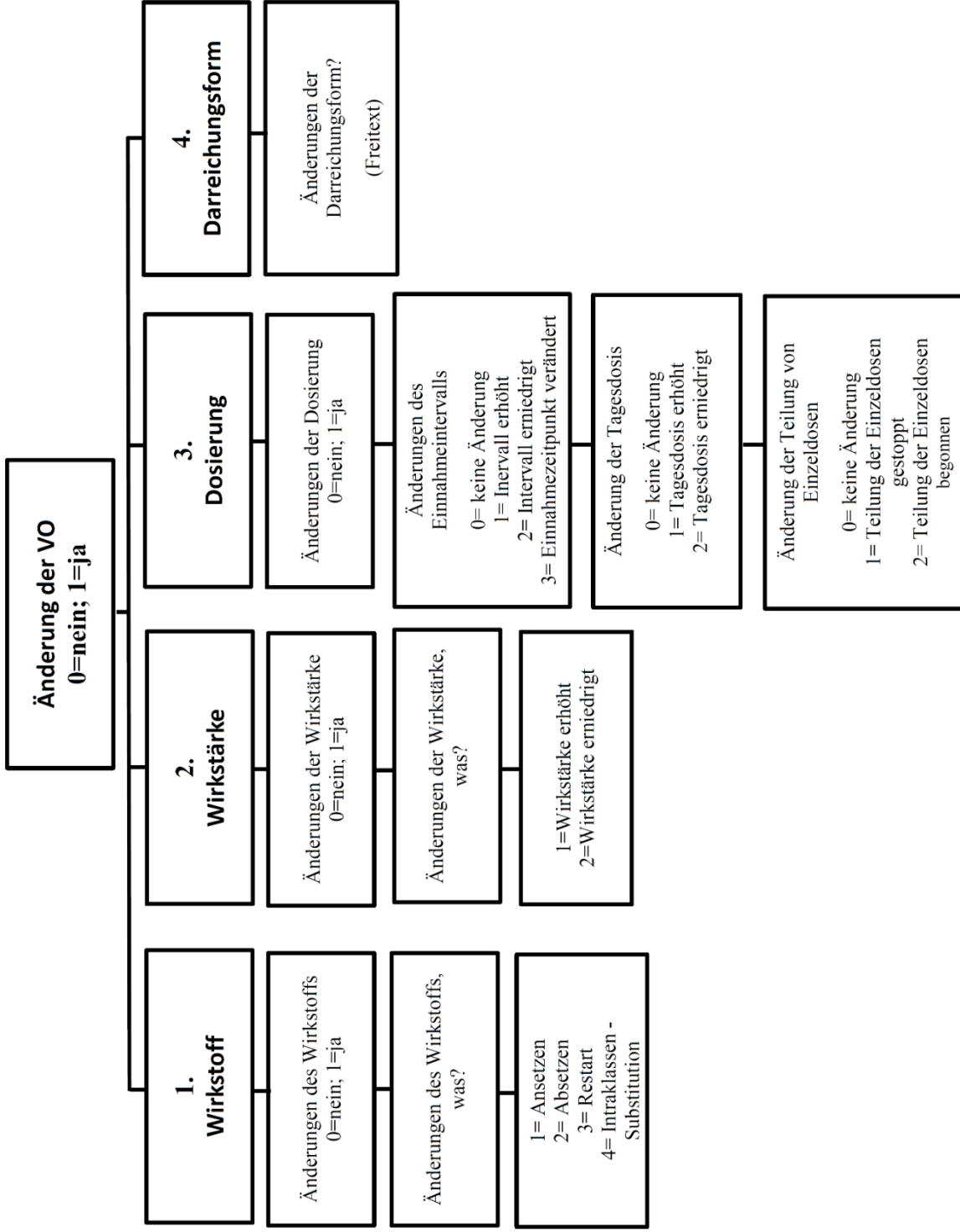


Abbildung 2: Algorithmus zur Erfassung von Medikationsveränderungen



### 8.5.1 Erfassung der Medikationsveränderungen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Medikationsveränderungen zwischen drei Erhebungszeitpunkten, d.h. in zwei Intervallen untersucht. Das erste Intervall ( $\Delta_1$ ) der Datenerhebung bezieht sich auf die Zeit zwischen Baseline (T0) und 6 Monate follow-up (T1). Das zweite Intervall ( $\Delta_2$ ) auf die Zeit zwischen 6- und 9-Monate follow-up (T1 bis T2).

Diese Analysen erfolgten in zwei Schritten. Im ersten Schritt führte die Verfasserin der vorliegenden Arbeit vergleichende Medikationsreviews durch, d.h. alle Veränderungen wurden gemäß o.g. Algorithmus erfasst, in einem dafür entwickelten Erhebungsbogen (s. Anhang A) dokumentiert und anschließend in eine Access<sup>TM</sup>-Datenbank eingegeben.

Im zweiten Schritt wurde der Algorithmus von einem Studienmitarbeiter in STATA SE 13 programmiert, um automatisierte Messungen der Medikationsveränderungen zu ermöglichen. Die Ergebnisse der automatisierten Messungen wurden mit denen der Medikationsreviews aus dem ersten Schritt abgeglichen und die STATA SE 13-Syntax (s. Anhang B ) wurde optimiert.

#### 8.5.1.1 *Analyseschritt 1*

Für das erste Medikationsreview wurde jedes einzelnen Medikament für jeden Patient (Patienten-ID) im ersten ( $\Delta_1$ ) und im zweiten Intervall ( $\Delta_2$ ) vergleichend angeschaut und die Veränderungen zwischen T0 und T1 ( $\Delta_1$ ) bzw. T1 und T2 ( $\Delta_2$ ) gemäß dem Algorithmus schriftlich im Erhebungsbogen vermerkt, wenn diese auftraten.

In den Spalten 1-14 des Erhebungsbogens für das erste Medikationsreview wurden analog dem Algorithmus die Veränderungen eingetragen. Die entsprechenden Codierungen der Veränderungen sind in Abb. 1 zu sehen. Zusätzlich stehen in Spalte 1 und 2 die Verordnungs-ID's der jeweiligen Medikamente, zu T0, T1 bzw. T2, da diese sich zu jedem der drei Erhebungszeitpunkte unterscheiden. Spalte 14 ist eine Kommentarspalte für ungewöhnliche, nicht durch den Algorithmus darstellbare Änderungen in der Medikation und andere Anmerkungen. Im Anschluss wurden die erhobenen Daten in zwei Access<sup>TM</sup> Tabellen, für  $\Delta_1$  und  $\Delta_2$ , überführt.

### 8.5.1.2 Analyseschritt 2

Um in den automatisierten Messungen möglichst genau die vergleichenden Medikationsreviews abzubilden, wurden zunächst a priori verschiedene Anpassungen in dem Datensatz für die automatisierte Messung notwendig (s. Textbox 1). Die Veränderungen der Darreichungsformen erfassen die (klinisch relevanten) Darreichungsformen des Medication Regimen Complexity Index (MRCI)[94]: schnellauflösende- und Retardtabletten, Kapseln, Dragées, Tropfen, Brausetabletten, Sprays, Säfte, Salben, Pflaster, Dosieraerosol, Spritzen, Zäpfchen und „andere Arzneiformen“. Die zum Zeitpunkt der PRIMUM-Studie verfügbaren 299 vom European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM)<sup>2</sup>; definierten pharmazeutischen Darreichungsformen wurden den 14 Darreichungsformen des MRCI zugeordnet.

#### **Textbox 1: Beispiele für notwendige Anpassungen des Datensatzes im Rahmen der Automatisierung**

##### **Anpassung der Einnahmehinweise**

- Bei Bedarf und zusätzlich der Hinweis 1-0-0-0 → 0-0-0-0
- 1 x Woche und zusätzlich der Hinweis 1-0-0-0 → 1/7 -0-0-0
- Jeden 3.Tag / alle 2 Tage / 1 x im Quartal etc. und zusätzlich der Hinweis 1-0-0-0 → wurde analog 1x Woche festgelegt

##### **Wirkstärkefestlegung**

###### Wirkstärke = 1

- Insulin
- Säfte und Tropfen (oral und ocular)
- Gele und Salben
- Nahrungsergänzungsmittel (unklare Angaben) und Homöopathika

###### Wirkstärke = Wirkstoffdosis pro Hub / Inhalation

- Dosieraerosole / Inhalatoren etc.

##### **Tagesdosis**

- Berechnung der Tagesdosis = Einnahmeintervall + Dosis + Wirkstärke

##### **Wirkstoffänderungen**

- Änderungen des Wirkstoffs beziehen sich auf den siebenstelligen ATC-Code

<sup>2</sup> <https://standardterms.edqm.eu/>, 10.03.2019

## 9 Statistische Analyse

### 9.1 Deskriptive Auswertung

Für die longitudinale Auswertung wurden in den querschnittlich erhobenen Medikationsdaten zu jeder der drei Studienvisiten (T0, T1, T2) Verschreibungsverläufe rekonstruiert, wobei die jeweils erste Verschreibung eines Arzneimittels als Referenz für nachfolgende Verschreibung gilt - im Folgenden Referenzverschreibung genannt. So konnten die Veränderungen von einer Studienvisite zur nächsten für zwei Erhebungsintervalle ( $\Delta_1$  und  $\Delta_2$ ) ausgewertet werden.

Die Daten wurden deskriptiv auf Patientenebene und Verordnungsebene mit STATA version SE 13 ausgewertet. Die Ergebnisse sind in absoluten und relativen Zahlen (Prozente), Mittelwert und Standardabweichung bzw. Median und Interquartil-Range (IQR) angegeben.

### 9.2 Uni- und multivariate Analysen

#### Einfluss auf die Verordnungsänderungen

Um den Einfluss von Patientencharakteristika auf die Medikationsänderungen zu berechnen und auf Interventionseffekte zu testen, wurden multivariate Modelle verwendet. Hierzu wurde mit der Software R (The R software/environment version 3.3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2016) das Paket glmmADMB verwendet [129]. Dadurch ist die Anwendung gemischter verallgemeinerter linearer Modelle für Zähldaten möglich. Ein gemischtes Modell mit zufälligem Effekt („random intercept“) ist aufgrund der Korrelation durch die Hausarztpraxen notwendig, weil sich Patienten derselben Hausarztpraxis tendenziell ähnlicher sind als andere. Somit besteht eine hierarchische (Cluster-) Struktur durch die Hausarztpraxen. Die Korrelation innerhalb der Hausarztpraxen (Intra-cluster correlation, ICC) wurde nach der Methodik von Aly und Kollegen [130] ermittelt.

Im Einzelnen wurden die Effekte der Patientencharakteristika Patientenalter, Geschlecht, Anzahl der Krankenhausaufenthalte (Tage), Morisky-Score für die selbstberichtete Adhärenz und der CIRS-Summenscore (Co-Morbidität) in der gesamten Studienpopulation hin untersucht. Bei den Variablen Anzahl der Krankenhausaufenthalte, dem Morisky-Score und dem CIRS-Summenscore wurde die Veränderung vom jeweiligen Nachuntersuchungszeitpunkt zum vorherigen Zeitpunkt als fester Effekt berücksichtigt (T1 – T0; T2 – T1).

## Unterschiede der Verordnungsänderungen zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe

Für die Berechnung der Unterschiede der Verordnungsänderungen zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe wurden sowohl die multivariaten als auch weitere univariate Analysen angewendet. Der univariate Test auf gleiche Anteile in den Untersuchungsgruppen wurde verwendet, um die Medikationsveränderungen zu analysieren und das Inzidenzratenverhältnis („rate ratio“) zu berechnen.

Bei der Modellierung der Anzahl an Verordnungsänderungen zwischen den Nachuntersuchungszeitpunkten (multivariate Analysen) erwies sich die negative Binomialverteilung als die am besten geeignete Link-Funktion, um im gemischten verallgemeinerten linearen Modell die bei Zähldaten herausfordernde Überdispersion bestmöglich zu berücksichtigen.

Insgesamt wurde ein Anteil fehlender Werte von ca. 11 % für die multivariaten Analysen toleriert und kein Imputationsverfahren angewendet.

Um auftretende Konvergenzprobleme bei den multivariaten Analysen zu beheben, musste bei einigen Endpunkten der Verordnungsänderungen auf ein logistisches Modell und / oder pragmatisch auf ein reduziertes Variablenset durch Entfernen von Einflussvariablen mit den jeweils höchsten p-Werten ausgewichen werden.

Generell waren alle statistischen Tests zweiseitig, wonach 95 % Konfidenzintervalle berechnet wurden und ein entsprechender P-Wert von  $< 0,05$  als signifikant betrachtet wurde.

### 9.3 Weitere statistische Analysen

Der Spearman correlation coefficient wurde verwendet, um die Beziehung zwischen der absoluten Anzahl an Medikationsveränderungen in beiden Intervallen zu analysieren.

## 10 Ergebnisse

Von den 72 teilnehmenden Hausärzten arbeiteten 41 in einer eigenen Praxis und 31 in Gemeinschaftspraxen. Das durchschnittliche Alter der Hausärzte war 50 Jahre (IQR 46.5-56), die Mehrheit war männlich (56.9%) und hatte im Durchschnitt 23,5 Jahre praktische / klinische Erfahrung (Tab. 5)

In die Analyse wurden 502 Patienten eingeschlossen (drei der Studienteilnehmer mussten ausgeschlossen werden, da sie zu Baseline jünger als 60 Jahre alt waren) von denen 464 die Studie abgeschlossen haben (siehe Flow-Chart in Anhang C). Das mediane durchschnittliche Alter der teilnehmenden Patienten lag bei 72 Jahren (IQR 67-77) und 52% waren weiblich (Tab.6). Die Summe aller Verschreibungen, zu Baseline und zu den zwei Nachverfolgungszeitpunkten, war N=11.719, die Summe der Referenzverschreibungen N=4999.

Die am häufigsten verordneten therapeutischen Subgruppen waren Wirkstoffe mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System (ATC C09: n=514, entsprechend 10% der Referenzverschreibungen), Arzneistoffe für die Diabetestherapie (A10: n=468, 9%), antithrombotische Wirkstoffe (B01: n=409, 8%), Wirkstoffe für den Lipidstoffwechsel (C10: n=355, 7%) und Betarezeptorantagonisten (C07: 352, 7%). Tabelle 7 gibt einen Überblick über die häufigsten verordneten Wirkstoffe.

**Tabelle 5: Charakteristika der teilnehmenden Arztpraxen zu Baseline (T0)**

<b>Praxen</b>	
<b>Charakteristika</b>	<b>Anzahl* (N)</b>
<b>Praxistyp</b>	
Einzelpraxis	41
Gemeinschaftspraxis	27
Praxisgemeinschaft	4
<b>Lokalisation</b>	
Großstadt (> 100.000 Einwohner)	22
Mittelgroße Stadt (20.000 bis 100.000 Einwohner)	16
Kleinstadt (5.000 bis 20.000 Einwohner)	25
Ländliches Gebiet (< 5.000 Einwohner)	9
<b>Anzahl Patienten je Praxis</b>	
< 499	2
500-999	21
1000-1499	25
1500-1999	18
>2000	6
<b>Ärzte</b>	
<b>Charakteristika</b>	<b>Median* (IQR)</b>
Alter	50 (46,5 - 56)
Männlich (N, %)	41 (56,9)
Klinische Erfahrung	23,5 (15,7 - 29)
Teilnahme an vorherigen Studien (N)	42 (58,3%)

\*wenn nicht anders angegeben

**Tabelle 6: Charakteristika der teilnehmenden Patienten zu Baseline (T0)**

<b>Patienten</b>	
<b>Charakteristika</b>	<b>Median* (IQR)</b>
Studienteilnehmer, gesamt (N)	502
Alter	72 (67 - 77)
Weiblich	262 (52%)
CIRS-Summenscore	7 (4 -11)
Medication Regime Complexity Index	24 (18 - 34)
Morisky-Score	4 (4 - 4)
Anzahl Verschreibungen	8 (6 - 9)

\*wenn nicht anders angegeben

**Tabelle 7: Die häufigsten verordneten Medikamente auf Verordnungsebene**

<b>Chemisch / therapeutisch / pharmakologische Untergruppe (5-stelliger ATC)</b> Häufigster Wirkstoff der Untergruppe	Absolute und relative Häufigkeit der Verordnungen* (n, %)
Thrombozytenaggregationshemmer, excl. Heparin (B01AC): Acetylsalicylsäure (B01AC06)	323; 6,5 261; 5,2
Beta-Adrenozeptorantagonisten, selektiv (C07AB): Bisoprolol (C07AB07) Metoprolol (C07AB02)	297; 5,9 135; 2,7 128; 2,6
HMG-CoA-Reduktasehemmer (C10AA) Simvastatin (C01AA01)	297; 5,9 256; 5,1
Protonenpumpeninhibitoren (A02BC) Omeprazol (A02BC01) Pantoprazol (A02BC02)	231; 4,6 126; 2,5 93; 1,9
ACE-Hemmer, rein (C09AA) Ramipril (C09AA05)	218; 4,4 139; 2,8
Dihydropyridin-Derivate (C08CA) Amlodipin (C08CA01)	208; 4,2 148; 3,0
Sulfonamide, rein (C03CA) Torasemid (C03CA04)	176; 3,5 133; 2,7
Thyroid Hormone (H03AA) Levothyroxin (H03AA01) Levothyroxin, Kombinationen (H03AA51)	159; 3,2 119; 2,4 35; 0,7
Biguanide (A10BA) Metformin (A10BA02)	131; 2,6 131; 2,6
Urikostatika (M04AA) Allopurinol (M04AA01)	123; 2,5 120; 2,4



(Fortsetzung Tabelle 7)

<b>Chemisch / therapeutisch / pharmakologische Untergruppe (5-stelliger ATC)</b> Häufigster Wirkstoff der Untergruppe	Absolute und relative Häufigkeit der Verordnungen* (n, %)
Angiotensin II Antagonisten, rein (C09CA) Candesartan (C09CA06) Olmesartan (C09CA08)	117; 2,3 40; 0,8 20; 0,4
Thiazide, rein (C03AA) HCT(C03AA03)	97; 1,94 97; 1,9
Selektive Beta2-Adrenozeptoragonisten (R03AC) Salbutamol (R03AC02) Formoterol (R03AC13)	95; 1,90 46; 0,9 32; 0,6
Sympathomimetika in Kombination mit Corticosteroiden oder anderen Mitteln, exkl. Anticholinergika (R03AK)	86; 1,72
Insulin and Insulin -Analoga, kurz wirkend (A10AB)	85; 1,70

Legende: \*Relative Häufigkeit: Anzahl der veränderten Referenzverschreibungen in Bezug auf die Gesamtzahl der Referenzverschreibungen (N=4,999); HCT – Hydrochlorothiazid, ACE – Angiotensin Converting Enzym; HMG-CoA - 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A

## 10.1 Medikationsänderungen auf Patientenebene

Insgesamt gab es bei 99,0% der gesamten Studienpopulation mindestens eine Veränderung mit durchschnittlich 9,5 (IQR 6-15) Veränderungen pro Patient.

In den ersten 6 Monaten wurde bei 482 (96%) der Patienten mindestens eine Veränderung in der Medikation registriert und in den letzten drei Monaten des Studienzeitraumes bei 427 (85%) Patienten. Weitere Differenzierungen hierzu s. Tabelle 8.

Die maximale Anzahl an Medikationsveränderung betrug 21 Änderungen (ein Patient) in den ersten 6 Monaten ( $\Delta_1$ ) und 20 Änderungen (zwei Patienten) in folgenden drei Monaten ( $\Delta_2$ ). (Abb. 4).

Die durchschnittliche Anzahl von Medikationsveränderungen pro Patient in  $\Delta_1$  war 6,5 (STD 4,3) und in  $\Delta_2$  4,4 (STD 3,9). Die Gesamtzahl der Medikamente pro Patient blieb dabei weitgehend konstant: im Median betrug sie zu allen drei Messzeitpunkten 8 (IQR an T0 und IQR an T1: 6-9 und IQR an T2: 6-10).

**Tabelle 8: Medikationsveränderungen auf Patientenebene**

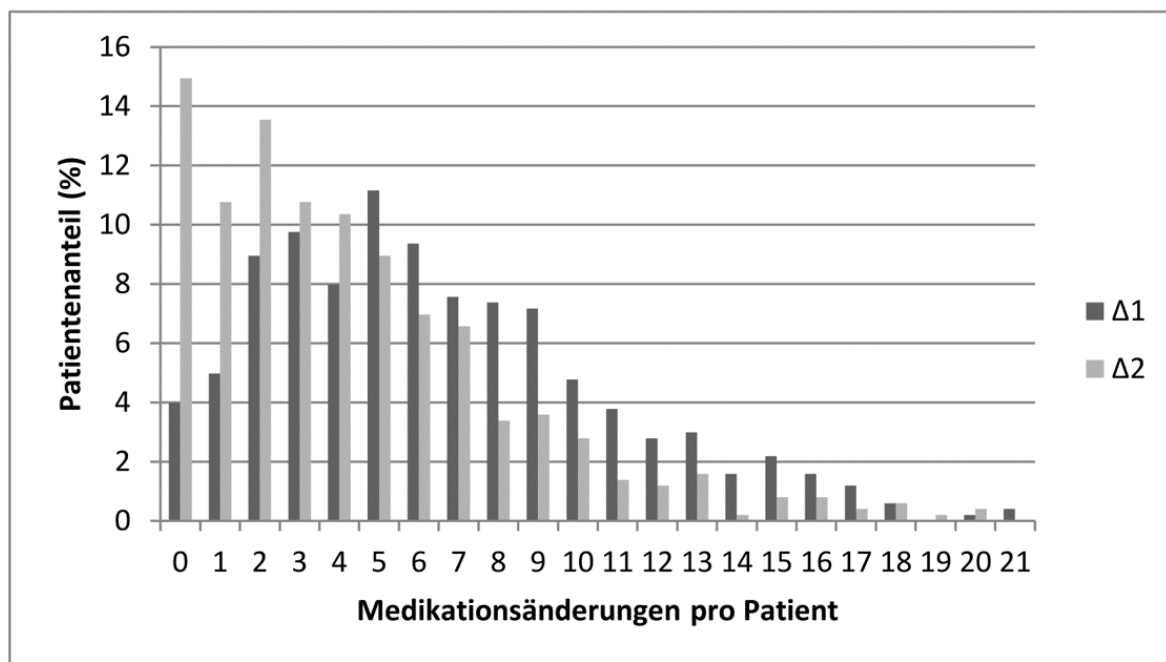
Wirkstoff	$\Delta_1$ (Baseline bis T1)				$\Delta_2$ (T1 - T2)			
	Interventions- gruppe (IG) (n=252)	Kontroll- gruppe (KG) (n=250)	Total (N=502)	Unterschiede im prozentualen Anteil IG vs. KG (95% CI)	Interventions- gruppe (IG) (n=252)	Kontroll- gruppe (KG) (n=250)	Total (N=502)	Unterschiede im prozentualen Anteil IG vs. KG (95% CI)
Ansetzen	160(63%)	153(61%)	313(62%)	0,02 (-0,07;0,11) P = 0,661	93(37%)	88(35%)	181(36%)	0,02 (-0,07;0,11) P = 0,761
Absetzen	176(70%)	161(64%)	337(67%)	0,05 (-0,03;0,14) P = 0,229	119(47%)	129(52%)	248(49%)	-0,04 (-0,14;0,05) P = 0,373
Intraklassen- Substitutionen	23(9%)	18(7%)	41(8.2%)	0,02 (-0,03;0,07) P = 0,532	14(6%)	7(3%)	21(4%)	0,03 (-0,01;0,07) P = 0,187
Wieder- ansetzen	-	-	-	n.a.	51/176 (29%)	53/161 (30%)	104/337 (31%)	-0,01 (-0,08;0,07) P = 0,876

(Fortsetzung a) Tabelle 8)

	$\Delta_1$ (Baseline bis T1)				$\Delta_2$ (T1 - T2)			
	Interventions- gruppe (IG) (n=252)	Kontroll- gruppe (KG) (n=250)	Total (N=502)	Unterschiede im prozentualen Anteil IG vs. KG (95% CI)	Interventions- gruppe (IG) (n=252)	Kontroll- gruppe (KG) (n=250)	Total (N=502)	Unterschiede im prozentualen Anteil IG vs. KG (95% CI)
<b>Wirkstärke</b>								
Wirkstärke ↑	46(18%)	36(14 %)	82(16 %)	0,04 (-0,03;0,11) P = 0,295	45(18 %)	35(14 %)	80(16 %)	0,04 (-0,03;0,11) P = 0,29
Wirkstärke ↓	44(17%)	49(20 %)	93(19 %)	-0,02 (-0,09;0,05) P = 0,616	31(12 %)	37(15 %)	70(14 %)	-0,02 (-0,09;0,04) P = 0,492
<b>Dosierung</b>								
Tagesdosis ↑	91(36 %)	80(32 %)	171(34 %)	0,04 (-0,05;0,13) P = 0,38	67(27 %)	61(24 %)	128(26 %)	0,02 (-0,06;0,1), P = 0,646
Tagesdosis ↓	106(42 %)	79(32 %)	185(37 %)	<b>0,1 (0,02;0,19)</b> <b>P = 0,019</b>	72(29 %)	58(23%)	130(26%)	0,05 (-0,03;0,13) P = 0,203
Intervall ↑	48(19 %)	35(14 %)	83(17 %)	0,05 (-0,02;0,12) P = 0,161	28(11 %)	26(10 %)	54(11 %)	0,01 (-0,05;0,07) P = 0,91

(Fortsetzung b) Tabelle 8)

	$\Delta_1$ (Baseline bis T1)				$\Delta_2$ (T1 - T2)			
	Interventions- gruppe (IG) (n=252)	Kontroll- gruppe (KG) (n=250)	Total (N=502)	Unterschiede im prozentualen Anteil IG vs. KG (95% CI)	Interventions- gruppe (IG) (n=252)	Kontroll- gruppe (KG) (n=250)	Total (N=502)	Unterschiede im prozentualen Anteil IG vs. KG (95% CI)
Intervall ↓	55(22 %)	42(17 %)	97(19 %)	0,05 (-0,02;0,12) P = 0,189	32(13 %)	20(8 %)	52(10 %)	0,05 (-0,01;0,1) P = 0,114
Änderung Zeitpunkt	145(58 %)	155(62 %)	300(60 %)	-0,04 (-0,13;0,05) P = 0,353	98(39 %)	118(47 %)	216(45 %)	-0,08 (-0,17;0,01) P = 0,073
Tabletten Teilen start	43(17 %)	35(14 %)	78(16 %)	0,03 (-0,04;0,1) P = 0,41	23(9 %)	19(8 %)	42(8 %)	0,02 (-0,04;0,07) P = 0,648
Tabletten Teilen stopp	30(12 %)	35(14 %)	65(13 %)	-0,02 (-0,08;0,04) P = 0,571	13(5 %)	18(7 %)	31(6 %)	-0,02 (-0,07;0,03) P = 0,445
<b>Darreichungs- form</b>								
Darreichungs- form geändert	47(19 %)	32(13 %)	79(16 %)	0,06 (-0,01;0,13) P = 0,093	37(15 %)	42(17 %)	79(16 %)	-0,02 (-0,09;0,05) P = 0,597



**Abbildung 3: Anzahl der Medikationsveränderungen auf Patientenebene in  $\Delta_1$  und  $\Delta_2$**

In der Kategorie **Wirkstoffänderungen** mit den Subkategorien Ansetzen, Absetzen, Wiederansetzen (nur in  $\Delta_2$ ) und Intraklassen-Substitution traten insgesamt die meisten Veränderungen auf. Bei 414 (83%) der 502 Patienten erfolgte in dieser Kategorie mindestens eine Medikationsveränderung im Beobachtungs-Zeitraum  $\Delta_1$  und bei 338 (67%) in  $\Delta_2$ . In  $\Delta_1$  und  $\Delta_2$  betrug die durchschnittliche Anzahl 3,1 bzw. 2,1 Medikationsveränderungen je Patient.

Die durchschnittliche Anzahl neu angesetzter Medikamente pro Patient war 1,3 (STD 1,5) während  $\Delta_1$  und 0,6 (STD 1,0) während  $\Delta_2$ , maximal bis zu 8 neu angesetzte Arzneimittel je Patient in beiden Beobachtungs-Zeiträumen.

Bis zu 15 Arzneimittel wurden bei den Patienten in  $\Delta_1$  und bis zu 16 in  $\Delta_2$  abgesetzt.

Durchschnittlich waren es pro Patient 1,6 (STD 1,9) in  $\Delta_1$  und 1,7 (STD 2,0) in  $\Delta_2$ .

Veränderungen in der Kategorie **Wirkstärke** wurden bei 158 (32%) Patienten in  $\Delta_1$  und 138 (28%) Patienten in  $\Delta_2$  beobachtet (in  $\Delta_1$  und  $\Delta_2$  war die durchschnittliche Veränderung pro Patient 0,4 (STD 0,65) bzw. 0,34 (STD 0,61).

Die Kategorie **Dosisänderungen** betraf 372 (74%) Patienten in  $\Delta_1$  und 296 (59,2%) Patienten in  $\Delta_2$ . Die durchschnittliche Dosisänderung pro Patient betrug 2,9 (STD 2,87) bzw. 1,8 (STD 2,21)

In der Kategorie **Darreichungsform** erfolgten sowohl in  $\Delta_1$  als auch in  $\Delta_2$  bei 79 (16%) Patienten Veränderungen, im Mittel 0,2 (STD 0,46 bzw. 0,48) Veränderungen pro Patient.

Es zeigte sich keine statistische Korrelation zwischen den Medikationsveränderungen in  $\Delta_1$  und  $\Delta_2$ , d.h., dass Patienten mit Medikationsänderungen in  $\Delta_1$  nicht häufiger Medikationsänderungen in  $\Delta_2$  aufwiesen. Der Korrelations-Koeffizienten weist nur auf eine, wenn überhaupt, sehr schwache Korrelation hin (Spearman correlation coefficient für alle Medikationsveränderungen zwischen  $\Delta_1$  und  $\Delta_2$  war 0,321 und 0,005 zwischen Absetzen in  $\Delta_1$  und irgendeiner Veränderung in  $\Delta_2$ ).

## 10.2 Einfluss der Patientencharakteristika auf die Verordnungsänderungen in den Subkategorien des Algorithmus

In den multivariaten Analysen zum Einfluss der Patientencharakteristika auf die Verordnungsänderungen wurden Patientenalter, Geschlecht, Anzahl der Krankenhausaufenthalte (Tage), Morisky-Score für die selbstberichtete Adhärenz und der CIRS-Summenscore (als Maß für die Schwere der Multimorbidität) berücksichtigt. Aufgrund von geringen Ereignishäufigkeiten konnten Modellierungen nur für einige Verordnungsänderungen auf der Ebene der Subkategorien durchgeführt werden, die in den folgenden Tabellen 9-12 dargestellt sind.

Es zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen Krankenhausaufenthalten und dem Ansetzen von Medikamenten in  $\Delta_1$  (Tab. 9), d.h. je häufiger Krankenhausaufenthalte auftraten, desto häufiger wurden neue Medikamente angesetzt. Auch wurde bei männlichen Patienten signifikant häufiger die Tagesdosis reduziert (Tab.10). In den weiteren auswertbaren Subkategorien zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge (Tab.11 -12).

**Tabelle 9: Einfluss der Patientenmerkmale auf das Ansetzen neuer Medikamente in  $\Delta_1$**

	Relatives Risiko	Log <sub>e</sub> (Relatives Risiko)	Standardfehler	p-Wert
Intercept	0,8544	-0,1574	0,5875	0,7887
Interventionsgruppe	1,3894	0,3289	0,1319	0,0126 <sup>‡</sup>
Alter	1,0045	0,0045	0,0077	0,5591
Geschlecht (m)	0,9022	-0,1029	0,0986	0,2967
Krankenhausaufenthalte	1,1465	0,1367	0,0614	0,0261 <sup>‡</sup>
Morisky Score	1,0343	0,0338	0,0627	0,5903
CIRS-Summenscore	0,9992	-0,0008	0,0136	0,9508

*\*Differenz zwischen der Studienvisite zu T1 und T0; <sup>‡</sup> statistisch signifikant*



**Tabelle 10: Einfluss der Patientenmerkmale auf die Tagesdosis in  $\Delta_1$** 

	Relatives Risiko	Log <sub>e</sub> (Relatives Risiko)	Standardfehler	p-Wert
Intercept	0,3894	-0,9432	0,1851	0,0000
Interventionsgruppe	1,6400	0,4947	0,2119	0,0196 <sup>‡</sup>
Geschlecht (m)	1,4968	0,4033	0,1967	0,0403 <sup>‡</sup>
Morisky Score*	0,9202	-0,0832	0,1219	0,4951
CIRS-Summenscore*	1,0092	0,0092	0,0261	0,7249

\*Differenz zwischen der Studienvisite zu T1 und T0; <sup>‡</sup> statistisch signifikant

**Tabelle 11: Einfluss der Patientenmerkmale auf das Einnahmeintervall in  $\Delta_2$** 

	Relatives Risiko	Log <sub>e</sub> (Relatives Risiko)	Standardfehler	p-Wert
Intercept	0,0296	-3,5210	1,6460	0,0324
Interventionsgruppe	1,6429	0,4965	0,3088	0,1079
Alter	1,0146	0,0145	0,0220	0,5093
Geschlecht (m)	1,2102	0,1908	0,2995	0,5242
Krankenhausaufenthalte*	0,7175	-0,3320	0,2261	0,1420
Morisky Score*	1,2761	0,2438	0,1829	0,1826
CIRS-Summenscore*	1,0406	0,0398	0,0480	0,4071

\*Differenz zwischen der Studienvisite zu T2 und T1

**Tabelle 12: Einfluss der Patientenmerkmale auf den Einnahme-Zeitpunkt in  $\Delta_2$** 

	Relatives Risiko	Log <sub>e</sub> (Relatives Risiko)	Standardfehler	p-Wert
Intercept	0,8392	-0,1753	0,2309	0,4476
Interventionsgruppe	0,6739	-0,3947	0,2941	0,1795
Geschlecht (m)	1,3596	0,3072	0,2072	0,1381
CIRS-Summenscore*	1,0742	0,0176	0,0286	0,5387

\*Differenz zwischen der Studienvisite zu T2 und T1

### 10.3 Vergleich Kontroll- und Interventionsgruppe

Die multivariaten Analysen zeigten, dass mehr Medikationsveränderungen bei den Patienten in der Interventionsgruppe als in der Kontrollgruppe vorgenommen wurden. Im Vergleich beider Gruppen gab es 19% mehr Medikationsveränderungen in der Interventionsgruppe (95 % CI [0,3%; 41 %],  $P = 0,046$ ), es wurde hierbei ein ICC von 0,146 gemessen.

Für die Interventionsgruppe zeigte sich in diesem Modell, dass zum ersten Nachverfolgungszeitpunkt (T1) häufiger ein Ansetzen neuer Medikamente stattgefunden hatte ( $P = 0,0126$ ) und häufiger die Tagesdosen reduziert wurden ( $P = 0,0196$ ) (Tab. 8 und 9).

Die Ergebnisse der univariaten Analysen bestätigten, dass bei Patienten der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe die Tagesdosen signifikant häufiger ( $P = 0,019$ ) reduziert wurden. Es zeigten sich in dieser Analyse keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten beider Gruppen, hier konnte ein häufigeres Ansetzen neuer Medikamente zu T1 nicht bestätigt werden (Tab. 7).

Die am häufigsten von Verordnungsänderungen betroffenen Medikamente in Kontroll- und Interventionsgruppe im Vergleich zeigt Tabelle 13. Insbesondere bei Acetylsalicylsäure und Simvastatin wurden sowohl in der Interventionsgruppe als auch der Kontrollgruppe zu allen Zeitpunkten häufig Veränderungen vorgenommen.

**Tabelle 13: Die häufigsten veränderten Medikamente auf Verordnungsebene**

Intervall $\Delta_1$ (Baseline – T1)		Intervall $\Delta_2$ (T1 – T2)	
<i>Interventionsgruppe</i>		<i>Kontrollgruppe</i>	
<i>Interventionsgruppe</i>		<i>Interventionsgruppe</i>	
Arzneistoff	Veränderungen in $\Delta_1$ / alle Verschreibungen an T0 <sup>†</sup> (n / N, %)	Arzneistoff	Veränderungen in $\Delta_1$ / alle Verschreibungen an T0 <sup>†</sup> (n / N, %)
Arzneistoff	Veränderungen in $\Delta_1$ / alle Verschreibungen an T0 <sup>†</sup> (n / N, %)	Arzneistoff	Veränderungen in $\Delta_1$ / alle Verschreibungen an T0 <sup>†</sup> (n / N, %)
Simvastatin	75/104 (72 %)	Simvastatin	90 / 128 (70 %)
Ramipril	70/67 (104 %)	ASS*	ASS*
Metformin	63 / 61 (103 %)	Metformin	49 / 57 (86 %)
Amlodipin	63 / 76 (83 %)	Allopurinol	43 / 47 (91 %)
Metoprolol*	59 / 69 (85 %)	Amlodipin	40 / 57 (70 %)
Bisoprolol	58 / 62 (93 %)	Pantoprazol	39 / 33 (118 %)
Omeprazol	54 / 55 (98 %)	Bisoprolol	39 / 65 (60 %)
ASS*	53 / 105 (50 %)	Metoprolol*	38 / 54 (70 %)
Torasemid	45 / 52 (87 %)	Ramipril	38 / 54 (70 %)
Allopurinol	45 / 53 (85 %)	Omeprazol	37 / 50 (74 %)
Levothyroxin	40 / 55 (73 %)	Torasemid	37 / 55 (67 %)
Pantoprazol	37 / 30 (123 %)	HCT	24 / 40 (60 %)
Diclofenac	33 / 36 (92 %)	Levothyroxin	23 / 55 (42 %)
		Ca+D3	16 / 14 (114 %)
		HCT	20 / 37 (54 %)

**Legende Tabelle 13:** †Anzahl der geänderten Verschreibungen während des Intervalls pro Anzahl der Verschreibungen zu Beginn des Intervalls, Prozentsätze>

100% geben Verschreibungen mit mehr als einer Änderung während des Untersuchungszeitraums an. \*ASS - Acetylsalicylsäure (niedrig dosiert (100mg)) Ca+D3 – Kombination von Calcium und Cholecalciferol (Vitamin D3), HCT – Hydrochlorothiazid, Metoprolol\* - Metoprololsuccinat

## 10.4 Medikationsänderung auf Arzneimittelebene

Die Analyse der Medikation umfasste N=4999 Referenzverschreibungen. Insgesamt erfolgten während der neunmonatigen Nachbeobachtungszeit N=5.478 kumulative Veränderungen der Referenzverschreibungen. Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Veränderungen der Referenzverschreibungen gemäß dem verwendeten Algorithmus. Die durchschnittliche Anzahl der Veränderungen pro Verordnung betrug 1,09 (STD 1,2).

Die am häufigsten veränderten Arzneistoffe waren Simvastatin (überwiegend Veränderung der Wirkstoffstärke oder des Einnahmezeitpunktes, Dosiserhöhung oder -erniedrigung, und das Starten bzw. Stoppen von Tablettenteilen), niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (Ansetzen, Absetzen, wieder Ansetzen (nach vorhergehendem Absetzen) sowie Veränderungen des Einnahmezeitpunktes), Metformin (Einnahmeintervall und -zeit sowie eine Dosiserniedrigung), Omeprazol (Intraklassensubstitution mit Pantoprazol oder Esomprazol) und Ramipril (Wirkstoffstärke und Einnahmeintervall). Die häufigsten wieder angesetzten Arzneistoffe (nach vorhergehendem Absetzen) waren niedrig dosierte Acetylsalicylsäure, Metoprolol, HCT, Ramipril und Diclofenac.

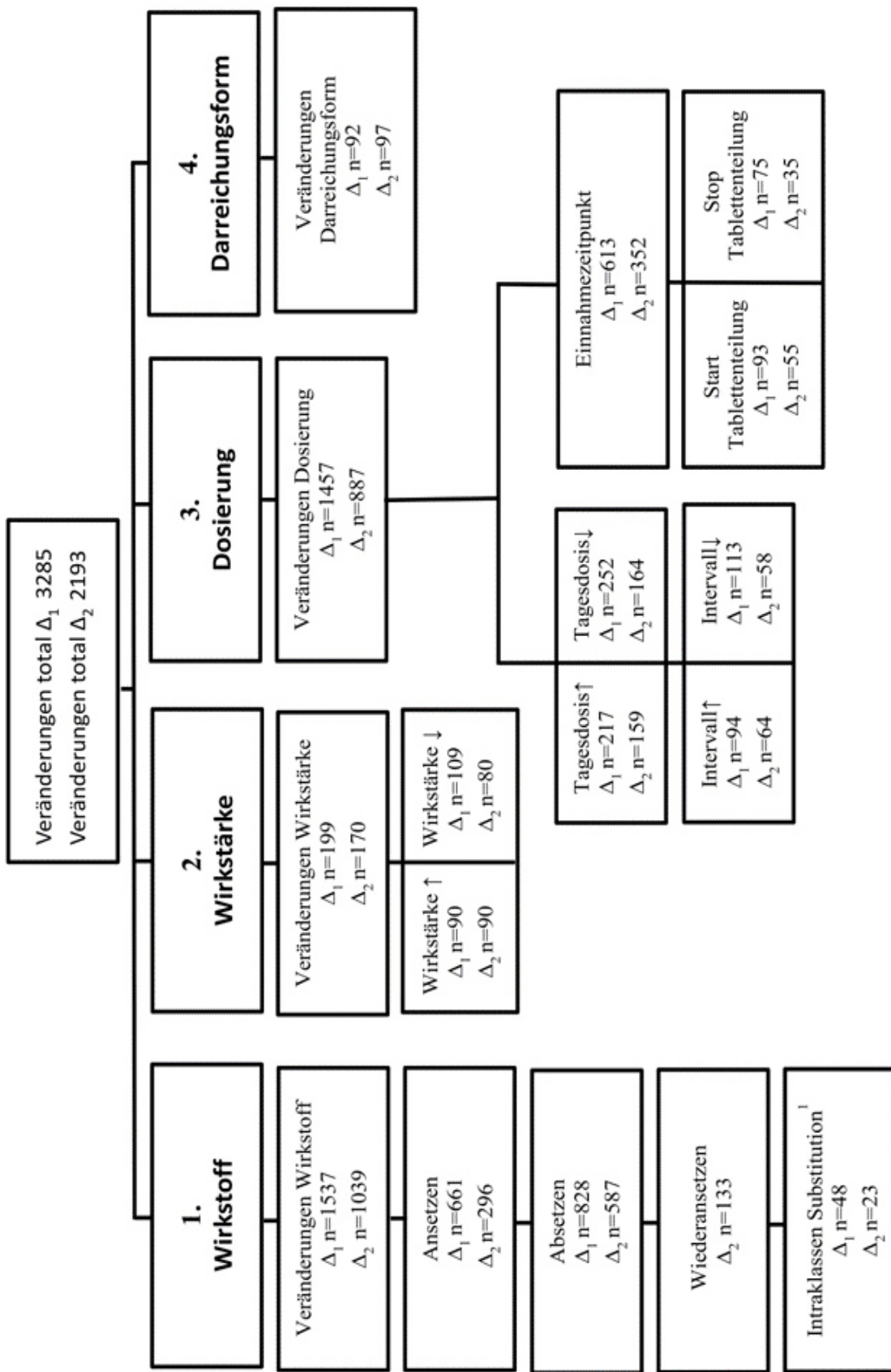


Abbildung 4: Verteilung der Veränderungen der Referenzverschreibungen auf Arzneimittelzebene

# 11 Diskussion

## 11.1 Fragestellung 1

In der Studienpopulation bestehend aus älteren Patienten mit Multimorbidität und Multimedikation wurden mehr als dreiviertel der Verordnungen innerhalb von 6 Monaten und erneut die Hälfte der Verordnungen in den folgenden drei Monaten verändert.

Unter allen Veränderungen wurden am häufigsten die Wirkstoffe (83%) und am seltensten die Darreichungsform (16%) geändert. So wurden bei mehr als zwei Dritteln der Patienten mindestens ein Medikament während der ersten sechs und bei fast der Hälfte der Patienten während der darauffolgenden drei Monate abgesetzt. Die Analyse der Medikationsdaten zeigt jedoch auch, dass mindestens ein Drittel der zuvor abgesetzten Medikamente wieder angesetzt wurden, wobei die Analyse von wieder angesetzten Medikamenten aus Gründen des Studiendesigns nur in der zweiten Periode,  $\Delta_2$ , möglich war. Trotz des häufigen An- und Absetzens von Arzneimitteln blieb die Anzahl der Medikamente pro Patient insgesamt erstaunlich konstant.

Arzneimittel wurden vermutlich häufig abgesetzt, weil sie als potentiell schädlich für die Patienten angesehen wurden (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Krankheiten sowie UAW's[115]). Auch die Intention des behandelnden Arztes, die Gesamtzahl der Medikation zu reduzieren und damit die Belastung der Patienten („Treatment Burden“) zu verringern, kann zum Absetzen von Medikamenten geführt haben. Eine Verschlechterung der Grunderkrankung nach Absetzen eines bestimmten Medikamentes andererseits kann zu einem Wiederansetzen dieses Medikaments führen.[115] Ein Wiederansetzen kann aber auch darin begründet sein, dass ein Patient bei unterschiedlichen Ärzten in Behandlung ist und kein koordinierter Therapieplan besteht, d.h. einer der Ärzte das Medikament absetzt und der andere Arzt es für notwendig erachtet und wieder ansetzt.

Das Ansetzen von neuen Medikamenten kann bspw. auch an einer aufgedeckten Unterversorgung mit Medikamenten liegen, [90] aber auch mit neuen Symptomen oder fehlender Besserung des gesundheitlichen Zustandes trotz optimaler Therapie im Zusammenhang stehen [115]. Zudem können Kommunikationstechniken wie bspw. das sogenannte ‚motivational interviewing‘ in der Konsultation die Anzahl der verordneten Medikamente bei multimorbiden älteren Patienten erhöhen, wobei jedoch nicht klar ist, ob die steigende Anzahl von Verordnungen ggf. einer Aufdeckung von Unterversorgung mittels dieser Technik zugrunde liegt [131].

Darüber hinaus wurden sehr häufig (bei 82% der Patienten) Veränderungen der Dosierung beobachtet. Auf der Verordnungsebene zeigte die Analyse, dass die häufigsten Dosisänderungen bei Simvastatin und niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auftraten. Das sind jedoch Arzneimittel, die in der Regel in relativ gleichmäßigen Dosierungen in der Behandlung (oder der Prävention) von chronischen Krankheiten verordnet werden sollten.

Da die Gründe für die Veränderungen der Medikation in der PRIMUM Studie von den Ärzten nicht dokumentiert worden sind, können die Beobachtungen nur mit Vorsicht interpretiert werden. Im Fall von Simvastatin kann der behandelnde Arzt aufgrund vermuteter oder tatsächlicher Nebenwirkungen (Myalgie)[132] die Dosierung des Statins durch intermittierende oder „gepulste“ Dosierungsschemata ersetzen [133] oder die Dosierung bei Unverträglichkeit der Patienten langsam erhöhen [134].

Dem Wiederansetzen von Metoprolol, Ramipril, Diuretika oder Diclofenac könnten Verschlechterungen der damit behandelten Grunderkrankungen, die ein Absetzen verhindern oder Absetzsymptome zugrundeliegen [135]. Intraklassen – Substitution von Omeprazol gegen Pantoprazol ist wegen der geringeren Wahrscheinlichkeit von Wechselwirkungen bei Pantoprazol plausibel [136].

Insgesamt deuten die zahlreichen Veränderungen auch darauf hin, dass sich die Hausärzte an die Therapie multimorbider älterer Patienten herantasten und wegen der zumeist fehlenden Evidenz (multimorbide Patienten sind in klinischen Studien überwiegend ausgeschlossen) [137, 138] durch Vermutungen und Ausprobieren versuchen müssen, die beste und passendste Medikation für den jeweiligen Patienten zu finden [139, 140], da für diese Patienten eine flexible und individualisierte Pharmakotherapie unter Berücksichtigung der Patientenpräferenzen empfohlen wird [141].

Darüber hinaus können Medikationsänderungen u.U. auch Patientenpräferenzen widerspiegeln, insbesondere wenn es sich um symptomatische Krankheitszustände handelt. Das Erkennen der Patientenprioritäten sowie eine gemeinsame Entscheidungsfindung sind ein wichtiger Faktor, wenn es um die Beurteilung und Änderung der Medikation bei älteren Patienten mit Multimorbidität geht. [84, 141, 142]



## Einfluss der Patientencharakteristika

Indikationen zur Medikationsänderung sind vielfältig. Nicht nur die oben genannten Gründe können potentiell zu Medikationsveränderungen beitragen, ebenso können darüber hinaus das Alter und das Geschlecht der Patienten [143, 144], sowie die Therapieadhärenz [145], Krankenhausaufenthalte oder die Schwere der Multimorbidität eine Rolle bei der Wahl der richtigen Medikamente und Dosierungen sowie für die Verträglichkeit spielen. [80]

Um zu untersuchen, inwieweit Alter und Geschlecht von Patienten und zudem die Schwere der Multimorbidität (gemessen als CIRS-Summscore) sowie darüber hinaus ihre Therapieadhärenz (erhoben mit dem Morisky-Score) und Krankenhausaufenthalte Einfluss auf Verordnungsänderungen haben, wurden multivariate Analysen durchgeführt. Es zeigten sich hierbei signifikante Zusammenhänge zwischen den Verordnungsänderungen einerseits und dem Geschlecht und den Krankenhausaufenthalten andererseits. Bei männlichen Patienten wurde häufiger die Tagesdosis vermindert als bei Frauen und bei Patienten mit Krankenhausaufenthalten wurden häufiger neue Arzneimittel angesetzt als bei Patienten ohne Krankenhausaufenthalte.

Letztgenannter Zusammenhang ist plausibel, da bei Krankenhausaufenthalten die Medikamente häufig umgestellt werden – sowohl aus medizinischen Gründen (der Patient war unter einer vorbestehenden Therapie stationär behandlungspflichtig geworden und konnte nach Therapieumstellung wieder in die ambulante Behandlung entlassen werden) wie auch systemisch bedingt, wenn mangelnder Informationsaustausch zwischen Krankenhaus und Hausarztpraxis eine kontinuierliche Pharmakotherapie behindern [146, 147].

Zusammenhänge zwischen Verordnungsänderungen und dem Alter, der Schwere der Multimorbidität und der Therapieadhärenz ließen sich nicht nachweisen. So konnte bspw. nicht gezeigt werden, dass altersgemäße Therapieänderungen (Absetzen von potentiell im Alter unangemessene Medikamente, wie z.B. Anticholinergika und Benzodiazepine oder Dosisreduktionen im Rahmen altersphysiologischer Nierenfunktionseinschränkungen) vorgenommen wurden. Auch Veränderungen, die für multimorbide Patienten über die Zeit angenommen werden können (einzelne Erkrankungen verschlechtern sich, andere werden weniger prioritär), konnten nicht gezeigt werden. Der fehlende Nachweis dieser Zusammenhänge und der pharmakologisch wenig plausible Zusammenhang zwischen Dosisreduktion und männlichem Geschlecht sind eher als methodische Limitationen zu interpretieren, die im Abschnitt ‚Stärken und Schwächen‘ diskutiert werden (s.u.).

## 11.2 Fragestellung 2

Patienten der Interventionsgruppe der PRIMUM-Hauptstudie hatten eine 19%ige höhere Wahrscheinlichkeit für Medikationsveränderungen jeglicher Art als Patienten der Kontrollgruppe. Insbesondere wurden häufiger Medikamente angesetzt als in der Kontrollgruppe, was sich bereits in Hauptauswertung der PRIMUM-Studie zeigte, in der die durchschnittliche Anzahl an Verordnungen in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe im Studienzeitraum gestiegen war.

Die Neuverordnung von Medikamenten in der Interventionsgruppe ist mit einer im Rahmen der Intervention aufgedeckten Unterversorgung mit Medikamenten vereinbar und kann als positiver Interventionseffekt interpretiert werden [23, 39].

Die vorliegende Arbeit zeigte darüber hinaus einen weiteren Interventionseffekt, in dem die Tagesdosen in der Interventionsgruppe signifikant reduziert wurden. Dies kann als (erwarteter) Effekt des in der Intervention eingesetzten internetbasierten Entscheidungsunterstützungssystems (ArzneimittelinformationsDienst, AiD) gewertet werden. In AiD werden u.a. die individuell erforderlichen Dosisanpassungen gemäß der Nierenfunktion dargestellt, wodurch Überdosierungen vermieden werden können [112, 113].

Diese Ergebnisse unterstützen die Ergebnisinterpretation der PRIMUM Hauptstudie, dass die Intervention zwar Effekte hatte, dass diese jedoch wegen der ausgezeichneten Ausgangswerte in den gemessenen Zielgrößen zur Angemessenheit der Medikation nicht nachweisbar waren und dass die gemessenen Zielgrößen nicht geeignet waren, um eine Verbesserung von Untertherapie darzustellen [39].

Der in der vorliegenden Untersuchung ermittelte Intra-Clusterkorrelationskoeffizient (ICC) von 0,146 ist deutlich höher als ICCs verschiedener Zielgrößen in 31 anderen cluster-randomisierten Studien aus dem allgemeinmedizinischen Setting, die im Median 0,005 (IQR 0 bis 0.021) betragen [148]. Mit dem ICC wird die Varianz eines Outcomes innerhalb eines Clusters im Verhältnis zur Varianz des Outcomes zwischen verschiedenen Clustern ausgedrückt, d.h. um wieviel ähnlicher sich Patienten eines Clusters – d.h. einer Praxis – als Patienten verschiedener Praxen sind [149]. Hohe ICC-Werte bedeuten also eine hohe Varianz zwischen Praxen und legen nahe, dass das Verordnungsverhalten bezüglich Medikationsänderungen in Hausarztpraxen hochgradig variabel ist und bezüglich Interventionseffekten der PRIMUM-Hauptstudie, dass die Intervention in den Praxen der Interventionsgruppe in verschiedenen Praxen unterschiedlich gut implementiert wurde. Diese Ergebnisse sind gut vereinbar mit vorangegangenen Beobachtungen zur Variabilität des

Verordnungsverhaltens [150, 151] sowie zur Problematik der Implementierung von komplexen Interventionen [152].

Obgleich in der Interventionsgruppe häufiger Medikationsveränderungen vorgenommen wurden, so waren doch in beiden Gruppen longitudinale Veränderungen messbar. Dies ist am ehesten auf einen Hawthorne-Effekt zurückzuführen, der darin besteht, dass sich Teilnehmer einer Studie (in diesem Falle die Hausärzte beider Gruppen) der Studiensituation bewusst sind und darum anders handeln als sie es normalerweise unter Alltagsbedingungen tun [153]. In Multimedikationsstudien ist das ein häufig vorkommendes Problem, da das Thema in Fachwelt wie Öffentlichkeit zunehmend diskutiert wird und Ärzte sich der Problematik zunehmend bewusst sind [154, 155].

### 11.3 Vergleich mit der Literatur

Das grundlegende Muster der Medikationsänderungen in der vorliegenden Arbeit ist konsistent mit einer früheren Beobachtungsstudie von Lam et al. an älteren multimorbiden Patienten mit Multimedikation, die auch häufige Medikationsänderungen durch Ansetzen, Absetzen und bei der Dosierung der Medikamente aufzeigte [105].

Jedoch war der Anteil der Patienten, deren medikamentöse Therapie sich verändert hatte, in der Studie von Lam et al vergleichsweise geringer als in unserer Studie. Es wurden bei 61% vs. 62% ( $\Delta_1$ ) der Patienten neue Verordnungen beobachtet. Medikamente wurden bei 58% vs. 67% ( $\Delta_1$ ) der Patienten abgesetzt, bei 51% vs. 74% ( $\Delta_1$ ) eine Dosisänderung vorgenommen und bei 21% vs. 31% (nur  $\Delta_2$ ) vormals abgesetzte Medikamente wieder angesetzt [105].

Die Unterschiede sind in erster Linie auf das unterschiedliche Studiendesign und die verschiedene Art der Datenerhebung zurückzuführen. In der vorliegenden Arbeit wurden (querschnittlich erhobene) Primärdaten einer Interventionsstudie verwendet, Lam et.al. analysierten (longitudinal erhobene) Versichertendaten, also im Design einer Beobachtungsstudie [105]. Diese Unterschiede haben wichtige Implikationen: erstens wiesen die Primärdaten den Vorteil auf, dass eine Reihe weiterer Veränderungen exploriert werden konnte, die sich so in Versichertendaten nicht oder nur ungenau abbilden lassen (detaillierte Daten zur Dosierung). Zweitens wiesen die Primärdaten jedoch auch zentrale Nachteile auf – die querschnittliche Erhebung (zur Diskussion siehe Abschnitt ‚Stärken und Schwächen‘) und die Interventionseffekte. Der Interventionseffekt erhöhte die Veränderungsrate in der Interventionsgruppe in unserer Analyse leicht im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Vergleicht man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit Studien, deren Ziel das Absetzen von Medikamenten war, ist zu beachten, dass bei der PRIMUM Studie nicht das Absetzen von Medikamenten, sondern die Optimierung der medikamentösen Therapie das Ziel war. Hier kam es, wahrscheinlich interventionsbedingt, häufig sogar zu neu angesetzten Medikamenten.

Auch zeigen sich Unterschiede im Setting und der Datenerhebung. Während in den Studien von Garfinkel & Mangin (2010) und van der Velde et al. (2010) Medikationsdaten anhand eines Erhebungsbogens von im eigenen Haushalt lebenden, älteren Patienten erhoben wurden und die Studien von Potter et al. (2016) und Garfinkel et al. (2007) im Pflegeheim stattfanden, wurden die Daten in der PRIMUM Studie in der hausärztlichen Praxis erhoben.

Bei den genannten Medikamenten-Absetzstudien anhand eines Erhebungsbogens gaben 47% [156] bzw. 48% [157] der im eigenen Haushalt lebenden, älteren Patienten an, dass mindestens ein Medikament abgesetzt wurde, wobei der Durchschnitt bei 4,2 Medikamente pro Patient lag [156].

Die Studien zu Verordnungen bei Patienten in Pflegeheimen zeigte, dass bei 59% [158] bzw. 63% [159] der Patienten Medikamente abgesetzt wurden (durchschnittlich 4,4 bzw. 2,8 pro Patient). Andere Verordnungsänderungen wurden in diesen Studien jedoch nicht berichtet.

Hinsichtlich der Art der geänderten Medikamente wurde in einer weiteren Studie beobachtet, dass insbesondere bei Angiotensin-Inhibitoren, Betablockern, Thrombozytenaggregationshemmern und Protonenpumpeninhibitoren häufig Verordnungsveränderungen auftraten [131]. Ein direkter Vergleich beider Untersuchungen wird jedoch wegen erheblicher Unterschiede im methodischen Vorgehen erschwert. In der Studie von Schafer et al. wurden Medikamentengruppen (dreistelliger ATC-Code) auf Patientenebene untersucht. Dabei zeigte sich, dass bei 5,4% der Patienten in der Kontrollgruppe und bei 3,3% der Patienten in der Interventionsgruppe Betablocker abgesetzt wurden [131]. In der hier vorliegenden Arbeit wurden Veränderungen von Medikamenten auf Ebene definierter Arzneistoffe gemessen (siebenstelliger ATC-Code) und auf Verordnungsebene ausgewertet. So wurden bspw. 86% (59/69) der untersuchten Metoprolol-Verordnungen in  $\Delta_1$  verändert.

## 11.4 Stärken und Schwächen

Das robuste Design der pragmatischen cluster-randomisierten kontrollierten PRIMUM-Studie war eine Stärke der vorliegenden Untersuchung – bspw. die systematische Zufallsstichprobe der Patienten pro Praxis, die Verwendung von Primärdaten, die Qualitätssicherung und Validierung der Medikationsdaten. Auch die schrittweise Entwicklung und die Vorwärts-Rückwärts-Validierung des Algorithmus zur Untersuchung von Medikamentenveränderungen und deren Anwendung durch zwei unabhängige Forscher trägt dazu bei, dass mit der vorliegenden Untersuchung valide Ergebnisse ermittelt wurden.

Die vorliegende Untersuchung weist jedoch auch Schwächen auf, die einerseits mit der Komplexität der Auswertung von Medikationsdaten zusammenhängen (insbesondere der Umgang mit Kombinationspräparaten), andererseits mit Design und Methoden der PRIMUM-Studie:

- Das Studiendesign war eine Limitation, da es das Ziel der Intervention war, unangemessene Medikationsregimes zu identifizieren und zu ändern und damit Interventionseffekte die Zahl der Veränderungen in der vorliegenden Auswertung leicht erhöhten.
- Darüber hinaus hatte die PRIMUM-Studie über einen Zeitraum von neun Monaten drei Messpunkte, was einer Reihe von Querschnittsmessungen anstelle einer kontinuierlichen Dokumentation von Medikationsdaten entspricht. Das führte wahrscheinlich dazu, dass eine Reihe von Medikationsänderungen zwischen den Studienvisiten nicht erfasst wurden und daher die vorliegenden Ergebnisse das Ausmaß tatsächlicher Veränderungen eher unterschätzt haben.
- Zudem spielte die Fallzahl der PRIMUM-Studie eine Rolle in der vorliegenden Arbeit – insbesondere bei der Untersuchung des potentiellen Einflusses der patientenbezogenen Merkmale in uni- und multivariaten Analysen enthielten die Subkategorien häufig zu wenige Ereignisse bzw. Fälle, um auswertbar zu sein. Auch sollten die Zusammenhänge wegen der eher geringen Fallzahl vorsichtig interpretiert werden: der signifikante Zusammenhang zwischen männlichem Geschlecht und Dosisreduktion könnte auf purem Zufall beruhen (vermeintliche Geschlechterunterschiede werden bspw. häufig in sog. Subgruppenanalysen gefunden, die in robusteren Designs nicht bestätigt werden können, da das Geschlecht in der untersuchten Population bspw. mit dem Alter assoziiert sein kann) [160, 161]. Ebenso könnten fehlende Zusammenhänge wie zum Alter und der Schwere der Multimorbidität

auf einer zu geringen Fallzahl beruhen oder auf einer zu kurzen Beobachtungszeit: Alter, der CIRS-Summscore und die Adhärenz nach Morisky blieben in beiden Gruppe innerhalb des Studienzeitraumes fast unverändert.

## 11.5 Implikationen und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Medikationsverordnungen bei älteren Patienten mit Multimorbidität und Multimedikation relativ instabil sind. Diese Erkenntnis hat klinische wie methodische Implikationen:

Erstens ist es klinisch relevant, dass häufige Medikationsveränderungen die longitudinale Komplexität erhöhen, da Patienten Routinen entwickeln, ihre Medikation (selbstständig) zu managen [106]. Insbesondere bei älteren Patienten mit Multimedikation könnten häufige Änderungen mit (erheblichen) Anpassungsschwierigkeiten verbunden sein, die sich negativ auf die Patientenadhärenz und in der Folge auf die Arzneimitteltherapiesicherheit auswirken könnten. In zukünftigen Untersuchungen sollte der Zusammenhang zwischen longitudinaler Komplexität und Adhärenz analysiert werden und es sollten Strategien entwickelt werden, um unnötige Veränderungen zu vermeiden – z.B. durch eine bessere Koordination verschiedener Behandler. Zudem sollte in zukünftigen Studien zwischen angemessenen und unangemessenen sowie geplanten vs. ad hoc-Veränderungen unterschieden werden. Auch sollten Veränderungen von Hochrisikoverordnungen untersucht werden, die sich beispielweise durch hohes Interaktionspotential (Arzneimittelinteraktionen oder Wechselwirkungen zwischen Krankheiten und Medikamenten) oder potentiell schwere UAW's auszeichnen.

Zweitens sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit methodisch relevant und werfen grundsätzliche Fragen in Bezug auf Multimedikationsstudien (sowohl Observations- als auch Interventionsstudien) auf, da die in diesen Studien untersuchten Zielgrößen zur Verordnungsqualität ganz überwiegend auf querschnittlich erhobenen Medikationsdaten beruhen. Unter den Bedingungen hochgradig veränderlicher Medikationsregimes – wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt – muss daher der Wert dieser Zielgrößen bezweifelt und die Forderung nach klinisch wie patientenrelevanten Zielgrößen unterstrichen werden. [36, 162] Bewertungen zur Verordnungsqualität können dann belastbare Aussagen liefern, wenn sie auf longitudinal erhobenen Medikationsdaten beruhen, in denen Veränderungen berücksichtigt werden können.

Jedoch sind sowohl Studien mit klinisch relevanten Zielkriterien als auch longitudinale Medikationsdatenerhebungen in der Praxis schwierig umzusetzen. Für die klinisch relevanten Zielkriterien Mortalität und Hospitalisierung werden erheblich höhere Fallzahlen benötigt, wie sie in der aktuell durchgeführten AdAM-Studie<sup>3</sup> angestrebt werden und eine kontinuierliche Dokumentation von Medikationsdaten ist bei der Erhebung von Primärdaten kaum praktikabel.

---

<sup>3</sup> <http://www.allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de/forschung2/adam.html>, 10.03.2019



Da gerade ältere Patienten häufig andere Ziele wie z.B. gute Lebensqualität und Autonomieerhalt gegenüber einer Senkung der Sterblichkeit präferieren [152], stehen zukünftigen Multimedikationsstudien jedoch Zielkriterien wie z.B. Lebensqualität und funktioneller Status zur Verfügung, die sowohl patientenrelevant als auch hinsichtlich Messbarkeit praktikabel sind.

## 11.6 Schlussfolgerung

Bei älteren Patienten mit Multimorbidität und Multimedikation ändern sich häufig die Therapiepläne. Die meisten Änderungen betreffen das Absetzen von Arzneimitteln und Dosisänderungen, gefolgt von neuen Verschreibungen und Wiederansetzen zuvor abgesetzter Medikamente. Obgleich in der vorliegenden Untersuchung die Gründe für Medikationsänderungen nicht erfasst wurden, liefern insbesondere Veränderungen an Arzneimitteln wie Statine und niedrig dosierte Acetylsalicylsäure, die zur chronischen Verabreichung in relativ stabilen Dosierungen vorgesehen sind, Hinweise auf mangelnde Therapiekoordination zwischen verschiedenen Behandlern. Daher kann angenommen werden, dass Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgungskontinuität geeignet sind, vermeidbare Medikationsänderungen zu reduzieren, die u.U. bei älteren Patienten mit Multimorbidität und Multimedikation zu Problemen in der Therapieadhärenz und damit zu eingeschränkter Arzneimitteltherapiesicherheit führen können.

Diese Ergebnisse weisen zudem auf die eingeschränkte Aussagekraft von Querschnittsbeurteilungen der Verordnungsqualität in der Mehrzahl der bislang durchgeführten Interventions- und Beobachtungsstudien zu Multimedikation hin. Zukünftige Studien sollten verstärkt patientenrelevante Zielgrößen wie Lebensqualität und funktionellen Status adressieren und Medikationsdaten nach Möglichkeit longitudinal auswerten.

Darüber hinaus zeigte die vorliegende Untersuchung, dass die Patienten der Interventionsgruppe der PRIMUM-Studie häufiger Medikationsänderungen aufwiesen, als die Patienten der Kontrollgruppe – insbesondere wurden häufiger neue Medikamente verordnet und Dosierungen reduziert. Dies trägt zur Interpretation der Ergebnisse der PRIMUM-Hauptstudie bei, da Multimedikation auch mit Unterversorgung assoziiert ist und die komplexe PRIMUM-Intervention auf die patientenzentrierte Optimierung von Multimedikation (inkl. Aufdeckung von Untertherapie und unangemessener Dosierungen, z.B. bei altersphysiologisch eingeschränkter Niereninsuffizienz) abzielte.

## 12 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Komplexität einer medikamentösen Behandlung steigt mit der Anzahl der Medikamente, der Einzeldosen und der Darreichungsformen und bedroht dadurch die Adhärenz der Patienten. Patienten mit Multimorbidität benötigen oft flexible, individualisierte Behandlungsschemata. Häufige Medikationsänderungen im Verlauf der Behandlung können jedoch die Komplexität einer Therapie weiter erhöhen.

**Ziel:** Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, Medikationsveränderungen bei älteren Patienten mit Multimorbidität und Multimedikation in der hausärztlichen Praxis zu beschreiben und deren Abhängigkeit von soziodemographischen und weiteren Merkmalen zu untersuchen. Zudem sollten die Medikationsveränderungen in den Daten der cluster-randomisierten kontrollierten PRIMUM-Studie (Priorisierung der MULTimedication in Multimorbidity) analysiert werden, um Effekte der komplexen PRIMUM-Intervention zu untersuchen und damit einen Beitrag zur Prozessevaluation zu leisten.

**Methoden:** In der vorliegenden Arbeit wurden Daten der PRIMUM-Studie, die in 72 Allgemeinpraxen durchgeführt wurde, retrospektiv analysiert. Dazu wurde ein Algorithmus entwickelt, der die Wirkstoffe, die Wirkstärke, die Dosierung und die Darreichungsform zur Beurteilung von Änderungen an der von Ärzten berichteten Medikationsdaten während zweier Intervalle (Basiswert bis sechs Monate:  $\Delta_1$ ; sechs bis neun Monate:  $\Delta_2$ ) untersucht. Diese Veränderungen wurden auf Verordnungs- und Patientenebene deskriptiv sowie auf die Assoziation zu soziodemographischen und Versorgungsmerkmalen uni- und multivariat analysiert und auf Interventionswirkungen überprüft.

**Ergebnisse:** Von 502 Patienten (im Durchschnitt 72 Jahre, 52% weiblich) beendeten 464 die Studie. Medikationsveränderungen traten bei 98,6% der Patienten auf. Die maximale Anzahl an Medikationsänderungen pro Patient betrug 21 in  $\Delta_1$  und 20 in  $\Delta_2$ . Die Gesamtzahl der Medikamente pro Patient blieb dabei weitgehend konstant und betrug im Median zu allen drei Messzeitpunkten 8 (IQR an T0 und IQR an T1: 6-9 und IQR an T2: 6-10). Änderungen bezogen auf den Wirkstoff während  $\Delta_1$  und  $\Delta_2$  traten bei 414 (82,5%) und 338 (67,3%) Patienten auf, Dosierungsänderungen bei 372 (74,1%) und 296 (59,2%) und in der Wirkstärke bei 158 (31,5%) bzw. 138 (27,5%). Die Darreichungsform wurde bei 79 (16%) der Patienten sowohl in  $\Delta_1$  als auch in  $\Delta_2$  geändert. Simvastatin, Ramipril, Metformin und Aspirin waren am häufigsten von Veränderungen betroffen. Am häufigsten verordnet waren ASS, Metoprolol und Bisoprolol sowie Simvastatin. Medikationsänderungen traten häufiger nach vorhergehenden Aufenthalten im Krankenhaus auf und Dosisreduktion war bei männlichen Patienten häufiger zu verzeichnen. In der Interventionsgruppe waren Medikationsänderungen um 19% wahrscheinlicher.

Insbesondere waren Dosisreduktionen und das Ansetzen von neuen Medikamenten in der Interventionsgruppe signifikant häufiger.

**Schlussfolgerungen:** Bei älteren Patienten mit Multimedikation und Multimorbidität wurden die Therapiepläne häufig geändert. Auf Verordnungsebene ist dies hauptsächlich auf Absetzen und Dosisanpassungen zurückzuführen, gefolgt von Ansetzen und Wiederansetzen von Medikamenten. Dies kann die (longitudinale) Komplexität der Medikation für Patienten erhöhen und ggf. nachteilige Folgen für Therapieadhärenz und Arzneimitteltherapiesicherheit haben. Zudem wird deutlich, dass die medikamentöse Verordnungsqualität in querschnittlichen Erhebungen nicht zuverlässig beurteilt werden kann. In der PRIMUM-Studie wurden häufiger Änderungen in der Interventions- gegenüber der Kontrollgruppe vorgenommen - hauptsächlich das Ansetzen neuer Medikamente und Dosisreduktion. Damit konnten Effekte der komplexen Intervention gezeigt werden, die im Einklang mit den Zielen der Intervention zur Optimierung von Multimedikation steht.

## 13 Literaturverzeichnis

1. Statistische Ämter des Bundes und Der Länder: **Demografischer Wandel in Deutschland. Bevölkerungs- und Haushaltsentwicklung im Bund und in den Ländern. Heft1.** URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/DemografischerWandel/BevoelkerungsHaushaltsentwicklung5871101119004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/DemografischerWandel/BevoelkerungsHaushaltsentwicklung5871101119004.pdf?__blob=publicationFile). Accessed March 13, 2013.
2. Fortin M, Stewart M, Poitras ME, Almirall J, Maddocks H: **A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology.** *Ann Fam Med* 2012, **10**(2):142-151.
3. van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA: **Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases.** *J Clin Epidemiol* 1998, **51**(5):367-375.
4. Fortin M, Bravo G, Hudon C, Vanasse A, Lapointe L: **Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice.** *Ann Fam Med* 2005, **3**(3):223-228.
5. Böhm K, Tesch-Römer C, Ziese T: **Gesundheit und Krankheit im Alter.** In: *Beiträge zur Gesundheitsbereichterstattung.* Berlin: Robert-Koch-Institut; 2009.
6. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: **Koordination und Integration - Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens. Sondergutachten 2009.** URL: <http://www.svr-gesundheit.de/index.php?id=14>. Accessed April 13, 2013.
7. Bertelsmannstiftung: **Demographischer Wandel, Präventions- und Rehabilitationspotenziale. Hintergrundinformationen zu den Empfehlungen der Expertenkommission "Ziele in der Altenpolitik".** URL: [https://www.bertelsmannstiftung.de/fileadmin/files/BSt/Presse/imported/downloads/xcms\\_bst\\_dms\\_15833\\_\\_2.pdf](https://www.bertelsmannstiftung.de/fileadmin/files/BSt/Presse/imported/downloads/xcms_bst_dms_15833__2.pdf) Accessed May 22, 2013
8. Salisbury C, Johnson L, Purdy S, Valderas JM, Montgomery AA: **Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study.** *Br J Gen Pract* 2011, **61**(582):e12-21.
9. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE: **What is polypharmacy? A systematic review of definitions.** *BMC Geriatr* 2017, **17**(1):230.
10. Campbell SE, Seymour DG, Primrose WR, Lynch JE, Dunstan E, Espallargues M, Lamura G, Lawson P, Philp I, Mestheneos E *et al*: **A multi-centre European study of factors affecting the discharge destination of older people admitted to hospital: analysis of in-hospital data from the ACMEplus project.** *Age Ageing* 2005, **34**(5):467-475.
11. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M: **Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes.** *PLoS One* 2009, **4**(2):e4439.
12. Deandrea S, Lucenteforte E, Bravi F, Foschi R, La Vecchia C, Negri E: **Risk factors for falls in community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis.** *Epidemiology* 2010, **21**(5):658-668.
13. Grimmsmann T, Himmel W: **Polypharmacy in primary care practices: an analysis using a large health insurance database.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009, **18**(12):1206-1213.
14. Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jonsson AK, Andersson Sundell K, Petzold M, Hagg S: **Prevalence, nature and potential preventability of adverse drug events - a population-based medical record study of 4970 adults.** *Br J Clin Pharmacol* 2014, **78**(1):170-183.
15. Meid AD, Quinzler R, Groll A, Wild B, Saum KU, Schottker B, Heider D, König HH, Brenner H, Haefeli WE: **Longitudinal evaluation of medication underuse in older outpatients and its association with quality of life.** *Eur J Clin Pharmacol* 2016, **72**(7):877-885.

16. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM: **Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients.** *BMJ* 2004, **329**(7456):15-19.
17. Thomsen LA, Winterstein AG, Sondergaard B, Haugbolle LS, Melander A: **Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care.** *Ann Pharmacother* 2007, **41**(9):1411-1426.
18. Viktil K, Blix H S, Moger T A, Reikvam A: **Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems.** *Br J Clin Pharmacol* 2007, **63**(2):187-195.
19. Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, Sloane R, Ruby CM, Twersky J, Francis SD, Branch LG, Lindblad CI, Artz M *et al*: **Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly.** *Am J Med* 2004, **116**(6):394-401.
20. Scheidt-Nave C, Richter S, Fuchs J, Kuhlmeier A: **Herausforderungen an die Gesundheitsforschung für die alternde Gesellschaft am Beispiel "Multimorbidität".** *Bundesgesundheitsblätter* 2010, **53**:441-450.
21. Nobili A, Marengoni A, Tettamanti M, Salerno F, Pasina L, Franchi C, Iorio A, Marcucci M, Corrao S, Licata G *et al*: **Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: results from the REPOSI study.** *Eur J Intern Med* 2011, **22**(6):597-602.
22. Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ: **Polypharmacy and prescribing quality in older people.** *J Am Geriatr Soc* 2006, **54**(10):1516-1523.
23. Kuijpers MA, van Marum RJ, Egberts AC, Jansen PA, Group OS: **Relationship between polypharmacy and underprescribing.** *Br J Clin Pharmacol* 2008, **65**(1):130-133.
24. Muir AJ, Sanders LL, Wilkinson WE, Schmader K: **Reducing medication regimen complexity: a controlled trial.** *J Gen Intern Med* 2001, **16**(2):77-82.
25. Horne R, Weinmann J, Barber N, Elliott R, Morgan M, Cribb A, Kellar I: **Concordance, adherence and compliance in medicine taking. Report for the National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D (NCCSDO) 2005.** URL: [http://www.netscc.ac.uk/hsdr/files/project/SDO\\_FR\\_08-1412-076\\_V01.pdf](http://www.netscc.ac.uk/hsdr/files/project/SDO_FR_08-1412-076_V01.pdf). Accessed October 01, 2017.
26. Boyd CM, Ritchie CS, Tipton EF, Studenski SA, Wieland D: **From Bedside to Bench: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Comorbidity and Multiple Morbidity in Older Adults.** *Aging Clin Exp Res* 2008, **20**(3):181-188.
27. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M: **Defining comorbidity: implications for understanding health and health services.** *Ann Fam Med* 2009, **7**(4):357-363.
28. Feinstein AR: **The Pre-Therapeutic Classification of Co-Morbidity in Chronic Disease.** *J Chronic Dis* 1970, **23**(7):455-468.
29. van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus J: **Comorbidity or multimorbidity: what's in a name. A review of literature.** *Eur J Gen Pract* 1996, **2**:65-70.
30. Le Reste JY, Nabbe P, Manceau B, Lygidakis C, Doerr C, Lingner H, Czachowski S, Munoz M, Argyriadou S, Claveria A *et al*: **The European General Practice Research Network presents a comprehensive definition of multimorbidity in family medicine and long term care, following a systematic review of relevant literature.** *J Am Med Dir Assoc* 2013, **14**(5):319-325.
31. Lappenschaar M, Hommersom A, Lucas PJ: **Probabilistic causal models of multimorbidity concepts.** *AMIA Annu Symp Proc* 2012, **2012**:475-484.
32. Mercer SW, Smith SM, Wyke S, O'Dowd T, Watt GC: **Multimorbidity in primary care: developing the research agenda.** *Fam Pract* 2009, **26**(2):79-80.
33. Boyd C, Fortin M: **Future of Multimorbidity Research: How Should Understanding of Multimorbidity Inform Health System Design?** *Public Health Reviews*, **32**(2):451-474.
34. Violan C, Foguet-Boreu Q, Hermosilla-Perez E, Valderas JM, Bolibar B, Fabregas-Escurriola M, Brugulat-Guiteras P, Munoz-Perez MA: **Comparison of the information provided by**

- electronic health records data and a population health survey to estimate prevalence of selected health conditions and multimorbidity.** *BMC Public Health* 2013, **13**(1):251.
35. Hudon C, Fortin M, Soubhi H: **Abbreviated guidelines for scoring the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) in family practice.** *J Clin Epidemiol* 2007, **60**(2):212.
  36. Patterson SM, Cadogan CA, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, Ryan C, Hughes C: **Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people.** *Cochrane Database Syst Rev* 2014(10):CD008165.
  37. Duerden M, Avery T, Payne R: **Polypharmacy and medicines optimisation Making it safe and sound.** In. London: The King's Fund; 2013.
  38. Rambhade S, Chakarborty A, Shrivastava A, Patil UK, Rambhade A: **A survey on polypharmacy and use of inappropriate medications.** *Toxicol Int* 2012, **19**(1):68-73.
  39. Muth C, Uhlmann L, Haefeli WE, Rochon J, van den Akker M, Perera R, Guthlin C, Beyer M, Oswald F, Valderas JM *et al*: **Effectiveness of a complex intervention on Prioritising Multimедication in Multimorbidity (PRIMUM) in primary care: results of a pragmatic cluster randomised controlled trial.** *BMJ Open* 2018, **8**(2):e017740.
  40. Gnjjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, McLachlan AJ, Cumming RG, Handelsman DJ, Le Couteur DG: **Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes.** *J Clin Epidemiol* 2012, **65**(9):989-995.
  41. 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.** *Br J Clin Pharmacol* 2014, **77**(6):1073-1082.
  42. Sonnichsen A, Trampisch US, Rieckert A, Piccoliori G, Vogele A, Flamm M, Johansson T, Esmail A, Reeves D, Loffler C *et al*: **Polypharmacy in chronic diseases-Reduction of Inappropriate Medication and Adverse drug events in older populations by electronic Decision Support (PRIMA-eDS): study protocol for a randomized controlled trial.** *Trials* 2016, **17**:57.
  43. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC: **Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine.** *Arch Intern Med* 1991, **151**(9):1825-1832.
  44. Beers MH: **Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update.** *Arch Intern Med* 1997, **157**(14):1531-1536.
  45. Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA: **Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list.** *Dtsch Arztebl Int* 2010, **107**(31-32):543-551.
  46. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, Cohen HJ, Feussner JR: **A method for assessing drug therapy appropriateness.** *J Clin Epidemiol* 1992, **45**(10):1045-1051.
  47. Huntley AL, Johnson R, Purdy S, Valderas JM, Salisbury C: **Measures of multimorbidity and morbidity burden for use in primary care and community settings: a systematic review and guide.** *Ann Fam Med* 2012, **10**(2):134-141.
  48. Britt HC, Harrison CM, Miller GC, Knox SA: **Prevalence and patterns of multimorbidity in Australia.** *Med J Aust* 2008, **189**(2):72-77.
  49. Robert Koch Institut: **Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts zu chronischen Krankheiten und ihren Bedingungen - Deskriptiver Ergebnisbericht.** URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/gstel03.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/gstel03.pdf?__blob=publicationFile) Accessed April 18, 2013.
  50. Robert Koch Institut: **Gesundheit in Deutschland 2015.** URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtId/GesInDtId\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtId/GesInDtId_node.html). Accessed Oktober 04, 2018.
  51. GEK - Gmünder Ersatzkasse: **GEK Arzneimittelreport 2006.** URL:<https://www.barmer.de/blob/38790/18d531e2ac73a9d24303f312cacea597/data/pdf-arzneimittel-report-2006.pdf>. Accessed April 23, 2013.

52. Slabaugh SL, Maio V, Templin M, Abouzaid S: **Prevalence and risk of polypharmacy among the elderly in an outpatient setting: a retrospective cohort study in the Emilia-Romagna region, Italy.** *Drugs Aging* 2010, **27**(12):1019-1028.
53. Papapetrou I, Jelastopulu E, Symeonidou E, Kleridiou M, Floridou D, Charalambous G: **Investigation of Polypharmacy and Rational Prescribing in Elderly Patients in a Health Centre of Nicosia, Cyprus,,.** *China Business Review* 2012, **11**(12):7.
54. Carvalho MF, Romano-Lieber NS, Bergsten-Mendes G, Secoli SR, Ribeiro E, Lebrao ML, Duarte YA: **Polypharmacy among the elderly in the city of Sao Paulo, Brazil - SABE Study.** *Rev Bras Epidemiol* 2012, **15**(4):817-827.
55. Masoodi N A: **Polypharmacy: To Err is Humen, To Correct Divine.** *BJMP* 2008, **1**(1):6-9.
56. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M: **Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.** Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2008.
57. Thurmman PA, Schmiedl S: **Drug treatment of elderly patients.** *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2011, **106**(1):16-23.
58. Hahn J-M: **Pharmakotherapie beim alten Menschen.** In: *Duale Reihe: Pharmakologie und Toxikologie* edn. Edited by Graefe KH, Lutz W, Bönisch H: Thieme Verlagsgruppe; 2011.
59. Siegmund W: **Arzneitherapie im Alter.** In: *Pharmakotherapie Klinische Pharmakologie.* edn. Edited by Lemmer B, Brune K. Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2006: 482-489.
60. Frölich JC: **Besonderheiten der Pharmakotherapie bei geriatrischen Patienten und bei Kindern.** In: *Klinische Pharmakologie.* edn. Edited by Wehling M. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG Stuttgart; 2005.
61. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: **A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group.** *Ann Intern Med* 1999, **130**(6):461-470.
62. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T *et al*: **A new equation to estimate glomerular filtration rate.** *Ann Intern Med* 2009, **150**(9):604-612.
63. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, Rothenbacher D, Sarnak MJ, Astor BC, Coresh J *et al*: **Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function.** *N Engl J Med* 2013, **369**(10):932-943.
64. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, Kuhlmann MK, Schuchardt M, Tolle M, Ziebig R *et al*: **Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older.** *Ann Intern Med* 2012, **157**(7):471-481.
65. Tancredi M, Rosengren A, Olsson M, Gudbjornsdottir S, Svensson AM, Haraldsson B, Lind M: **The relationship between three eGFR formulas and hospitalization for heart failure in 54 486 individuals with type 2 diabetes.** *Diabetes Metab Res Rev* 2016, **32**(7):730-735.
66. Canales MT, Blackwell T, Ishani A, Taylor BC, Hart A, Barrett-Connor E, Lewis C, Beyth RJ, Stone K, Ensrud KE *et al*: **Estimated GFR and Mortality in Older Men: Are All eGFR Formulae Equal.** *Am J Nephrol* 2016, **43**(5):325-333.
67. Canales MT, Blackwell T, Ishani A, Taylor BC, Hart A, Beyth RJ, Ensrud KE: **Renal Function and Death in Older Women: Which eGFR Formula Should We Use?** *International journal of nephrology* 2017, **2017**:8216878.
68. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, Francisco A, De Jong PE, Griffith KE, Hemmelgarn BR, Iseki K, Lamb E *et al*: **Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease,** vol. 3; 2013.
69. Raman M, Middleton RJ, Kalra PA, Green D: **Estimating renal function in old people: an in-depth review.** *Int Urol Nephrol* 2017, **49**(11):1979-1988.
70. Shi S, Klotz U: **Age-related changes in pharmacokinetics.** *Curr Drug Metab* 2011, **12**(7):601-610.

71. Pharmazeutische Zeitung: **Was Senioren gut vertragen**. URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=38470>. Accessed June 11, 2018.
72. Zelger GLD: **Geriatrische Patienten - Pharmakokinetische und Pharmakodynamische Besonderheiten**. In: *Lehrbuch der Klinischen Pharmazie*. edn. Edited by Jaehde U, Radziwill R, Mühlebach S, Schunack W. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2003: 365-366.
73. Pharmazeutische Zeitung: **Arzneimitteltherapie: Mehr Überblick trotz Polymedikation**. URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=5758>. Accessed Juni 11, 2018.
74. Lemmer B, Brune K (eds.): **Pharmakotherapie Klinische Pharmazie**. Heidelberg: Springer Verlag; 2007.
75. Trifiro G, Spina E: **Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems**. *Curr Drug Metab* 2011, **12**(7):611-620.
76. Hammerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT: **Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications**. *Clin Pharmacokinet* 1998, **35**(1):49-64.
77. Turnheim K: **When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly**. *Exp Gerontol* 2003, **38**(8):843-853.
78. Turnheim K: **Drug therapy in the elderly**. *Exp Gerontol* 2004, **39**(11-12):1731-1738.
79. Vuyk J: **Pharmacodynamics in the elderly**. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003, **17**(2):207-218.
80. Bergert FW, Braun M, Ehrenthal K, Feßler J, Gross J, Hüttner U, al. e: **Hausärztliche Leitlinie "Multimedikation": Empfehlungen zum Umgang mit Multimedikation bei Erwachsenen und geriatrischen Patienten**. URL: [http://www.pmvforschungsguppe.de/pdf/03\\_publicationen/multimedikation\\_ll.pdf](http://www.pmvforschungsguppe.de/pdf/03_publicationen/multimedikation_ll.pdf). Accessed March 10, 2019.
81. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW: **Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance**. *JAMA* 2005, **294**(6):716-724.
82. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT: **Polypharmacy in elderly patients**. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007, **5**(4):345-351.
83. Anthierens S, Tansens A, Petrovic M, Christiaens T: **Qualitative insights into general practitioners views on polypharmacy**. *BMC Fam Pract* 2010, **11**:65.
84. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, Hanlon JT: **Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised?** *Lancet* 2007, **370**(9582):173-184.
85. Schuler J, Duckelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M: **Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria**. *Wien Klin Wochenschr* 2008, **120**(23-24):733-741.
86. Nobili A, Garattini S, Mannucci PM: **Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium**. *Journal of Comorbidity* 2011, **1**:16.
87. Hamilton HJ, Gallagher PF, O'Mahony D: **Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people**. *BMC Geriatr* 2009, **9**:5.
88. Rottenkolber D, Schmiedl S, Rottenkolber M, Farker K, Salje K, Mueller S, Hippus M, Thuermann PA, Hasford J, Net of Regional Pharmacovigilance C: **Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations**. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011, **20**(6):626-634.
89. Steinman MA, Hanlon JT: **Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium"**. *JAMA* 2010, **304**(14):1592-1601.
90. Viktil K, Blix H S, Reikvam Å: **The Janus face of polypharmacy - overuse versus underuse of medication**. *Norsk Epidemiologi* 2008, **18**(2):147-152.
91. Meid AD, Quinzler R, Freigofas J, Saum KU, Schottker B, Holleczeck B, Heider D, König HH, Brenner H, Haefeli WE: **Medication Underuse in Aging Outpatients with Cardiovascular Disease: Prevalence, Determinants, and Outcomes in a Prospective Cohort Study**. *PLoS One* 2015, **10**(8):e0136339.



92. Marcum ZA, Gellad WF: **Medication adherence to multidrug regimens.** *Clin Geriatr Med* 2012, **28**(2):287-300.
93. Dovjak P: **Tools in Polypharmacy.** *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 2012, **6**(45):468-472.
94. George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K: **Development and validation of the medication regimen complexity index.** *Ann Pharmacother* 2004, **38**(9):1369-1376.
95. Stone VE, Hogan JW, Schuman P, Rompalo AM, Howard AA, Korkontzelou C, Smith DK, Hers S: **Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients' understanding of their regimens: survey of women in the her study.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, **28**(2):124-131.
96. Gadkari A S, Mc Horney C A: **Unintentional non-adherence to chronic prescription medication: How unintentional is it really?** *BMC Health Serv Res* 2012, **12**:12.
97. Elliott RA, Ross-Degnan D, Adams AS, Safran DG, Soumerai SB: **Strategies for coping in a complex world: adherence behavior among older adults with chronic illness.** *J Gen Intern Med* 2007, **22**(6):805-810.
98. Benson J, Britten N: **Patients' decisions about whether or not to take antihypertensive drugs: qualitative study.** *BMJ* 2002, **325**(7369):873.
99. McHorney CA, Gadkari AS: **Individual patients hold different beliefs to prescription medications to which they persist vs nonpersist and persist vs nonfulfill.** *Patient Prefer Adherence* 2010, **4**:187-195.
100. Libby AM, Fish DN, Hosokawa PW, Linnebur SA, Metz KR, Nair KV, Saseen JJ, Vande Griend JP, Vu SP, Hirsch JD: **Patient-level medication regimen complexity across populations with chronic disease.** *Clin Ther* 2013, **35**(4):385-398 e381.
101. Lindquist LA, Lindquist LM, Zickuhr L, Friesema E, Wolf MS: **Unnecessary complexity of home medication regimens among seniors.** *Patient Educ Couns* 2014, **96**(1):93-97.
102. Davis TC, Wolf MS, Bass PF, 3rd, Middlebrooks M, Kennen E, Baker DW, Bennett CL, Durazo-Arvizu R, Bocchini A, Savory S *et al*: **Low literacy impairs comprehension of prescription drug warning labels.** *J Gen Intern Med* 2006, **21**(8):847-851.
103. Wolf MS, Davis TC, Shrank W, Rapp DN, Bass PF, Connor UM, Clayman M, Parker RM: **To err is human: patient misinterpretations of prescription drug label instructions.** *Patient Educ Couns* 2007, **67**(3):293-300.
104. Knight DA, Thompson D, Mathie E, Dickinson A: **'Seamless care? Just a list would have helped!' Older people and their carer's experiences of support with medication on discharge home from hospital.** *Health Expect* 2013, **16**(3):277-291.
105. Lam KD, Miao Y, Steinman MA: **Cumulative changes in the use of long-term medications: a measure of prescribing complexity.** *JAMA Intern Med* 2013, **173**(16):1546-1547.
106. Haslbeck JW, Schaeffer D: **Routines in medication management: the perspective of people with chronic conditions.** *Chronic Illn* 2009, **5**(3):184-196.
107. Leutgeb R, Mahler C, Laux G, Weschnetz A, Szecsenyi J: **[Health insurance discount contracts: problems and risks for the general practitioner in the medical care of patients with chronic illness].** *Dtsch Med Wochenschr* 2009, **134**(5):181-186.
108. Grober-Gratz D, Gulich M: **[Drug therapy in primary care in the light of discount contracts to health insurers--a patient survey].** *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2010, **104**(2):99-105.
109. Pruszydlo MG, Quinzler R, Kaltschmidt J, Haefeli WE: **[Medical problems and risks of switching drugs according to legal requirements of drug discount contracts in Germany].** *Dtsch Med Wochenschr* 2008, **133**(27):1423-1428.
110. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz: **SGB V Rabatte pharmazeutischer Unternehmer §130a, b und c.** URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/\\_\\_\\_130a.html](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/___130a.html) Accessed October 18, 2018.
111. Nathan A, Goodyer L, Lovejoy A, Rashid A: **'Brown bag' medication reviews as a means of optimizing patients' use of medication and of identifying potential clinical problems.** *Fam Pract* 1999, **16**(3):278-282.

112. Martin P, Haefeli WE, Martin-Facklam M: **A drug database model as a central element for computer-supported dose adjustment within a CPOE system.** *J Am Med Inform Assoc* 2004, **11**(5):427-432.
113. Martin-Facklam M, Rengelshausen J, Tayrouz Y, Ketabi-Kiyanvash N, Lindenmaier H, Schneider V, Bergk V, Haefeli WE: **Dose individualisation in patients with renal insufficiency: does drug labelling support optimal management?** *Eur J Clin Pharmacol* 2005, **60**(11):807-811.
114. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M: **Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance.** *BMJ* 2008, **337**:a1655.
115. Bain KT, Holmes HM, Beers MH, Maio V, Handler SM, Pauker SG: **Discontinuing medications: a novel approach for revising the prescribing stage of the medication-use process.** *J Am Geriatr Soc* 2008, **56**(10):1946-1952.
116. Hawe P, Shiell A, Riley T: **Complex interventions: how "out of control" can a randomised controlled trial be?** *BMJ* 2004, **328**(7455):1561-1563.
117. Oakley A, Strange V, Bonell C, Allen E, Stephenson J: **Process evaluation in randomised controlled trials of complex interventions.** *BMJ* 2006, **332**(7538):413-416.
118. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M: **Developing and evaluating complex interventions: new guidance.** In.: Medical Research Council.
119. Emsley R, Dunn G, White IR: **Mediation and moderation of treatment effects in randomised controlled trials of complex interventions.** *Stat Methods Med Res* 2010, **19**(3):237-270.
120. Muth C, Harder S, Uhlmann L, Rochon J, Fullerton B, Guthlin C, Erler A, Beyer M, van den Akker M, Perera R *et al*: **Pilot study to test the feasibility of a trial design and complex intervention on PRioritising MULTimedication in Multimorbidity in general practices (PRIMUMpilot).** *BMJ Open* 2016, **6**(7):e011613.
121. Moore GF, Audrey S, Barker M, Bond L, Bonell C, Hardeman W, Moore L, O'Cathain A, Tinati T, Wight D *et al*: **Process evaluation of complex interventions: Medical Research Council guidance.** *BMJ* 2015, **350**:h1258.
122. Grant A, Treweek S, Dreischulte T, Foy R, Guthrie B: **Process evaluations for cluster-randomised trials of complex interventions: a proposed framework for design and reporting.** *Trials* 2013, **14**:15.
123. Kraemer HC, Wilson GT, Fairburn CG, Agras WS: **Mediators and moderators of treatment effects in randomized clinical trials.** *Arch Gen Psychiatry* 2002, **59**(10):877-883.
124. Hulscher ME, Laurant MG, Grol RP: **Process evaluation on quality improvement interventions.** *Qual Saf Health Care* 2003, **12**(1):40-46.
125. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: **"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.** *J Psychiatr Res* 1975, **12**(3):189-198.
126. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz: **Packungsgrößenverordnung (§1)** URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/packungsv/BJNR131800004.html>. Accessed January 24, 2018.
127. Linn BS, Linn MW, Gurel L: **Cumulative illness rating scale.** *J Am Geriatr Soc* 1968, **16**(5):622-626.
128. Morisky DE, Green LW, Levine DM: **Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence.** *Med Care* 1986, **24**(1):67-74.
129. Fournier DA, Skaug HJ, Ancheta J, Ianelli J, Magnusson A, Maunder M, al. e: **AD Model Builder: using automatic differentiation for statistical inference of highly parameterised complex non-linear models.** *Optim Methods Softw* 2012, **27**(2):233-249.
130. Aly SS, Zhao J, Li B, Jiang J: **Reliability of environmental sampling culture results using the negative binomial intraclass correlation coefficient.** *Springerplus* 2014, **3**:40.
131. Schafer I, Kaduszkiewicz H, Mellert C, Löffler C, Mortsiefer A, Ernst A, Stolzenbach CO, Wiese B, Abholz HH, Scherer M *et al*: **Narrative medicine-based intervention in primary care to reduce polypharmacy: results from the cluster-randomised controlled trial MultiCare AGENDA.** *BMJ Open* 2018, **8**(1):e017653.

132. Rossello X, Pocock SJ, Julian DG: **Long-Term Use of Cardiovascular Drugs: Challenges for Research and for Patient Care.** *J Am Coll Cardiol* 2015, **66**(11):1273-1285.
133. Backes JM, Ruisinger JF, Gibson CA, Moriarty PM: **Statin-associated muscle symptoms- Managing the highly intolerant.** *J Clin Lipidol* 2017, **11**(1):24-33.
134. Stulc T, Ceska R, Gotto AM, Jr.: **Statin Intolerance: the Clinician's Perspective.** *Curr Atheroscler Rep* 2015, **17**(12):69.
135. 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.
136. Furtado RH, Giugliano RP, Strunz CM, Filho CC, Ramires JA, Filho RK, Neto PA, Pereira AC, Rocha TR, Freire BT *et al*: **Drug Interaction Between Clopidogrel and Ranitidine or Omeprazole in Stable Coronary Artery Disease: A Double-Blind, Double Dummy, Randomized Study.** *Am J Cardiovasc Drugs* 2016, **16**(4):275-284.
137. Van Spall HG, Toren A, Kiss A, Fowler RA: **Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review.** *JAMA* 2007, **297**(11):1233-1240.
138. Fox-Rawlings SR, Gottschalk LB, Doamekpor LA, Zuckerman DM: **Diversity in Medical Device Clinical Trials: Do We Know What Works for Which Patients?** *Milbank Q* 2018, **96**(3):499-529.
139. Cahill P: **Prescribing for patients with multimorbidity: aiming to tailor to patient-set goals.** *Br J Gen Pract* 2015, **65**(632):114-115.
140. Sinnott C, Hugh SM, Boyce MB, Bradley CP: **What to give the patient who has everything? A qualitative study of prescribing for multimorbidity in primary care.** *Br J Gen Pract* 2015, **65**(632):e184-191.
141. Muth C, van den Akker M, Blom JW, Mallen CD, Rochon J, Schellevis FG, Becker A, Beyer M, Gensichen J, Kirchner H *et al*: **The Ariadne principles: how to handle multimorbidity in primary care consultations.** *BMC Med* 2014, **12**:223.
142. National Institut for Health and Care Excellence. **NICE Guideline - Multimorbidity: clinical assessment and management 2016.** URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG56> Accessed October 19, 2018
143. Regitz-Zagrosek V, Schubert C, Kruger S: **[Sex differences in cardiovascular drug targeting].** *Internist (Berl)* 2008, **49**(11):1383-1386, 1388-1390.
144. Williams C: **Using Medications Appropriately in Older Adults.** *Am Fam Physician* 2002, **66**(10).
145. May C, Montori VM, Mair FS: **We need minimally disruptive medicine.** *BMJ* 2009, **339**:b2803.
146. Grimmsmann T, Schwabe U, Himmel W: **The influence of hospitalisation on drug prescription in primary care--a large-scale follow-up study.** *Eur J Clin Pharmacol* 2007, **63**(8):783-790.
147. Larsen MD, Rosholm JU, Hallas J: **The influence of comprehensive geriatric assessment on drug therapy in elderly patients.** *Eur J Clin Pharmacol* 2014, **70**(2):233-239.
148. Adams G, Gulliford MC, Ukoumunne OC, Eldridge S, Chinn S, Campbell MJ: **Patterns of intra-cluster correlation from primary care research to inform study design and analysis.** *J Clin Epidemiol* 2004, **57**(8):785-794.
149. Ukoumunne OC, Gulliford MC, Chinn S, Sterne JA, Burney PG: **Methods for evaluating area-wide and organisation-based interventions in health and health care: a systematic review.** *Health Technol Assess* 1999, **3**(5):iii-92.
150. Sinnige J, Braspenning JC, Schellevis FG, Hek K, Stirbu I, Westert GP, Korevaar JC: **Inter-practice variation in polypharmacy prevalence amongst older patients in primary care.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016, **25**(9):1033-1041.
151. Stocks SJ, Kontopantelis E, Akbarov A, Rodgers S, Avery AJ, Ashcroft DM: **Examining variations in prescribing safety in UK general practice: cross sectional study using the Clinical Practice Research Datalink.** *BMJ* 2015, **351**:h5501.

152. Muth C, Beyer M, Fortin M, Rochon J, Oswald F, Valderas JM, Harder S, Glynn LG, Perera R, Freitag M *et al*: **Multimorbidity's research challenges and priorities from a clinical perspective: the case of 'Mr Curran'**. *Eur J Gen Pract* 2014, **20**(2):139-147.
153. Sedgwick P, Greenwood N: **Understanding the Hawthorne effect**. *BMJ* 2015, **351**:h4672.
154. Donner A, Eliasziw M: **A goodness-of-fit approach to inference procedures for the kappa statistic: confidence interval construction, significance-testing and sample size estimation**. *Stat Med* 1992, **11**(11):1511-1519.
155. Muñoz SR, Bangdiwala SI: **Interpretation of Kappa and B statistics measures of agreement**. *J Appl Stat* 1997, **24**(1):7.
156. 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):1648-1654.
157. van der Velde N, Stricker BH, Pols HA, van der Cammen TJ: **Risk of falls after withdrawal of fall-risk-increasing drugs: a prospective cohort study**. *Br J Clin Pharmacol* 2007, **63**(2):232-237.
158. Potter K, Flicker L, Page A, Etherton-Beer C: **Deprescribing in Frail Older People: A Randomised Controlled Trial**. *PLoS One* 2016, **11**(3):e0149984.
159. Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J: **The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people**. *Isr Med Assoc J* 2007, **9**(6):430-434.
160. Groenwold RH, Donders AR, van der Heijden GJ, Hoes AW, Rovers MM: **Confounding of subgroup analyses in randomized data**. *Arch Intern Med* 2009, **169**(16):1532-1534.
161. Sun X, Ioannidis JP, Agoritsas T, Alba AC, Guyatt G: **How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature**. *JAMA* 2014, **311**(4):405-411.
162. Cooper JA, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Bradley MC, Ryan C, Hughes CM: **Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: a Cochrane systematic review**. *BMJ Open* 2015, **5**(12):e009235.

# 14 Anhang

## A Erhebungsbogen Analyseschritt 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
VOID	VOID	Änd_VO	Änd_WS	Änd_WS	Änd_WIS	Änd_WIS	Änd_Dos	Änd_Int	Änd_Dos	Änd_Teil	Änd_Dar	Änd_Dar	Kommentar
T_	T_	J/N	J/N	1-4	J/N	1-2	J/N	0-3	0-2	0-2	J/N	Text	

Abkürzungsverzeichnis  
 VOID: Verordnungs ID; J/N: Ja / Nein; T\_ : eingetragen wird der jeweilige Zeitpunkt T0, T1, T2; Änd: Änderung; WS: Wirkstoff; WiS: Wirkstärke; Dos: Dosierung; Int: Intervall; Teil: Teilen; Dar: Darreichungsform

## B STATA Befehle Analyseschritt 2

### B 1 STATA-Befehle für die Berechnung der Veränderungen auf Patientenebene

**Use: „changes\_all\_vo.xls“**

```
local arguments "pzn_count_0 pzn_count_1 pzn_count_2 pzn_start_1 pzn_start_2
pzn_stop_1 pzn_stop_2 pzn_aend_1 pzn_aend_2 teilung_start_1 teilung_start_2
teilung_stop_1 teilung_stop_2 einnahme_anz_0 einnahme_anz_1 einnahme_anz_2
einnahme_neu_1 einnahme_neu_2 einnahme_stop_1 einnahme_stop_2 einnahme_restart
teilung_0 teilung_1 teilung_2 zeitp_aend_1 zeitp_aend_2 interv_aend_1 interv_aend_2
interv_ern_1 interv_ern_2 interv_erh_1 interv_erh_2 max_wirkst_aend_1
max_wirkst_aend_2 max_wirkst_ern_1 max_wirkst_ern_2 max_wirkst_erh_1
max_wirkst_erh_2 darrf_aend_1 darrf_aend_2 tagesdosis_ern_1 tagesdosis_ern_2
tagesdosis_erh_1 tagesdosis_erh_2"
foreach args in `arguments'{
bysort patid:egen n_`args'=total(`args')
}
```

```
bysort patid: drop if _n>1
keep n_pzn_count_0 n_pzn_count_1 n_pzn_count_2 n_pzn_start_1 n_pzn_start_2
n_pzn_stop_1 n_pzn_stop_2 n_pzn_aend_1 n_pzn_aend_2 n_teilung_start_1
n_teilung_start_2 n_teilung_stop_1 n_teilung_stop_2 n_einnahme_anz_0
n_einnahme_anz_1 n_einnahme_anz_2 n_einnahme_neu_1 n_einnahme_neu_2
n_einnahme_stop_1 n_einnahme_stop_2 n_einnahme_restart n_teilung_0 n_teilung_1
n_teilung_2 n_zeitp_aend_1 n_zeitp_aend_2 n_interv_aend_1 n_interv_aend_2
n_interv_ern_1 n_interv_ern_2 n_interv_erh_1 n_interv_erh_2 n_max_wirkst_aend_1
n_max_wirkst_aend_2 n_max_wirkst_ern_1 n_max_wirkst_ern_2 n_max_wirkst_erh_1
n_max_wirkst_erh_2 n_darrf_aend_1 n_darrf_aend_2 patid n_tagesdosis_ern_1
n_tagesdosis_ern_2 n_tagesdosis_erh_1 n_tagesdosis_erh_2
```

\*\*\*Alle Aenderungen pro Zeitraum und Patient

```
gen all_aend_1= n_einnahme_neu_1 + n_einnahme_stop_1+ n_zeitp_aend_1+
n_teilung_start_1+ n_teilung_stop_1+n_interv_ern_1+ n_interv_erh_1+
n_max_wirkst_ern_1+ n_max_wirkst_erh_1+ n_darrf_aend_1+ n_tagesdosis_erh_1+
n_tagesdosis_ern_1+ n_icsubst1
```

```
gen all_aend_2= n_einnahme_neu_2 + n_einnahme_stop_2 + n_einnahme_restart +
n_zeitp_aend_2 + n_teilung_start_2 + n_teilung_stop_2+n_interv_ern_2+ n_interv_erh_2+
n_max_wirkst_ern_2+ n_max_wirkst_erh_2+ n_darrf_aend_2+ n_tagesdosis_erh_2+
n_tagesdosis_ern_2+ n_icsubst2
```

➔ save "changes\_patients.xls"

## Berechnung Intraclass-Substitution

\*\* Intraclass substitution

➔ use " Primum\_Daten\_aktuell.xls"

```
keep patid time atccode
gen class=substr(atccode, 1, 5)
bysort patid atccode time: drop if _n>1
generate t=1
reshape wide t, i(patid atccode) j(time)
replace t0=0 if t0==.
replace t1=0 if t1==.
replace t2=0 if t2==.
order class, after(patid)
bysort patid class: drop if _N<2
```

```
bysort patid class: generate n=_n
drop atccode
rename t* t*_
reshape wide t*, i(patid class) j(n)
rename t* bin*
```

```
foreach var of varlist bin* {
replace `var'=0 if `var'==.
}
```

```
foreach var of varlist bin*{
replace `var'=0 if `var'==.
}
```

```
generate neu_1=0
generate neu_2=0
forvalues j = 1(1)3{
forvalues t = 1(1)2{
replace neu_`t'=neu_`t'+1 if bin`t'_`j'==1 & bin`=`t'-1'_`j'==0
}
}
```

```
generate stop_1=0
generate stop_2=0
forvalues j = 1(1)3{
forvalues t = 1(1)2{
replace stop_`t'=stop_`t'+1 if bin`t'_`j'==0 & bin`=`t'-1'_`j'==1
}
}
```

```
generate icsubst1=0
generate icsubst2=0
replace icsubst1=1 if neu_1!=0 & stop_1!=0
replace icsubst2=1 if neu_2!=0 & stop_2!=0

(save "T:\milestone_2a.dta", replace
export excel using "T:\milestone_2a", firstrow(variables) replace
use "T:\milestone_2a.dta", clear)

keep patid icsubst1 icsubst2
bysort patid: egen n_icsubst1=total(icsubst1)
bysort patid: egen n_icsubst2=total(icsubst2)
bysort patid: drop if _n>1
keep patid n_*
drop if n_icsubst1==0 & n_icsubst2==0

→ save " patient_Intraclass_TOT2.xls"
```



## B 2 STATA-Befehle für die Berechnung der Veränderungen auf Verordnungsebene

➔ Use: „Primum\_Daten\_aktuell.xls“

```
drop if me_dstz==.
rename mepaxpat patid
rename me_t time
rename me_wstrk wirkstaerke
rename me_morg morgen
rename me_mitt mittag
rename me_abend abend
rename me_nacht nacht
rename me_* *

** Teilung berechnen
gen teilungen=0
replace teilungen=teilung+1 if mod(morgen,1)>0
replace teilungen=teilung+1 if mod(mittag,1)>0
replace teilungen=teilung+1 if mod(abend,1)>0
replace teilungen=teilung+1 if mod(nacht,1)>0

** Einnahme kennzahl
generate einnahme_kz=0
replace einnahme_kz=einnahme_kz+1000 if morgen!=0
replace einnahme_kz=einnahme_kz+100 if mittag!=0
replace einnahme_kz=einnahme_kz+10 if abend!=0
replace einnahme_kz=einnahme_kz+1 if nacht!=0

** Reshape wide
keep patid time pzn atccode morgen mittag abend nacht tagesdosis wirkstaerke teilung
einnahme_kz darrf
bysort patid atccode time: generate n=_n
reshape wide darrf pzn morgen mittag abend nacht tagesdosis wirkstaerke teilungen
einnahme_kz, i(patid atccode time) j(n)

order pzn2 pzn3 pzn4 pzn5 pzn6, after(pzn1)
order darrf2 darrf3 darrf4 darrf5 darrf6, after(darrf1)
order teilungen1 teilungen2 teilungen3 teilungen4 teilungen5 teilungen6, after(darrf6)

egen tagesd=rowtotal(tagesdosis1 tagesdosis2 tagesdosis3 tagesdosis4 tagesdosis5
tagesdosis6)
egen einn_kz=rowtotal(einnahme_kz1 einnahme_kz2 einnahme_kz3 einnahme_kz4
einnahme_kz5 einnahme_kz6)
tostring (einn_kz), replace
forvalues i = 2(1)9{
    replace einn_kz= substr(einn_kz,"`i'", "1",.)
}
destring (einn_kz), replace
```

```

egen wirkstaerke=rowtotal(wirkstaerke1 wirkstaerke2 wirkstaerke3 wirkstaerke4
wirkstaerke5 wirkstaerke6)
egen teilungen=rowtotal(teilungen1 teilungen2 teilungen3 teilungen4 teilungen5
teilungen6)
rename tagesd tagesdosis
rename einn_kz einnahme_kz
order tagesdosis einnahme_kz, after(atccode)
order wirkstaerke, after(tagesdosis)

***Intervall-Kennzahl

** Intervall Täglich
generate intervall_kz=0
**1x am tag*
replace intervall_kz=1 if einnahme_kz==1000 | einnahme_kz==100 | einnahme_kz==10 |
einnahme_kz==1
**2x am tag*
replace intervall_kz=2 if einnahme_kz==1010 | einnahme_kz==101
replace intervall_kz=2 if einnahme_kz==1001 | einnahme_kz==1100 | einnahme_kz==110 |
einnahme_kz==11
**3x am tag*
replace intervall_kz=3 if einnahme_kz==1110 | einnahme_kz==111 | einnahme_kz==1011 |
einnahme_kz==1101
**4x am tag*
replace intervall_kz=4 if einnahme_kz==1111
order intervall_kz, after(einnahme_kz)

rename * *_
rename patid _patid
rename time _time
rename atccode _atccode

reshape wide darrf* pzn* tagesdosis* wirkstaerke* teilungen* einnahme_kz* intervall_kz*
morgen* mittag* abend* nacht*, i(patid atccode) j(time)
foreach var of varlist _all {
    label var `var' ""
}

**Einnahme binär, Neu, Stop, Restart, Teilung

forvalues t = 0(1)2{
    generate einnahme_anz_`t'=0
    forvalues i = 1(1)6{
        replace einnahme_anz_`t'=einnahme_anz_`t'+1 if pzn`i'_`t'!=.
    }
}

generate einnahme_restart=0

```

```
replace einnahme_restart=1 if einnahme_anz_0>0 & einnahme_anz_1==0 &
einnahme_anz_2>0 & einnahme_anz_0 & einnahme_anz_2!=.
```

```
generate einnahme_neu_1=0
generate einnahme_neu_2=0
forvalues i = 1(1)2{
replace einnahme_neu_`i'=einnahme_neu_`i'+1 if einnahme_anz_`i'>0 &
einnahme_anz_`= `i'-1'==0 & einnahme_anz_`i'!=.
}
replace einnahme_neu_2=0 if einnahme_restart==1
```

```
generate einnahme_stop_1=0
generate einnahme_stop_2=0
forvalues i = 1(1)2{
replace einnahme_stop_`i'=einnahme_stop_`i'+1 if einnahme_anz_`i'==0 &
einnahme_anz_`= `i'-1'>0 & einnahme_anz_`= `i'-1'!=.
}
}
```

### \*\*\*Tabletten-Teilung

```
gen teilung_0=teilungen_0
gen teilung_1=teilungen_1
gen teilung_2=teilungen_2
replace teilung_0=0 if teilung_0==.
replace teilung_1=0 if teilung_1==.
replace teilung_2=0 if teilung_2==.
```

### \*\* Einnahmezeitpunkt geändert

```
generate zeitp_aend_1=0
generate zeitp_aend_2=0
forvalues t = 1(1)2{
replace zeitp_aend_`t'=zeitp_aend_`t'+1 if einnahme_kz_`= `t'-1'!=einnahme_kz_`t'&
einnahme_kz_`t'!=. & einnahme_kz_`= `t'-1'!=. & einnahme_kz_`t'!=0 & einnahme_kz_`= `t'-
1'!=0
}
}
```

### \*\* Teilung gestoppt, begonnen

```
generate teilung_start_1=0
generate teilung_start_2=0
generate teilung_stop_1=0
generate teilung_stop_2=0

forvalues t = 1(1)2{
replace teilung_start_`t'=teilung_start_`t'+1 if teilung_`t'>0 & teilung_`= `t'-1'==0 &
einnahme_anz_`= `t'-1'!=0 & einnahme_kz_`= `t'-1'!=0
}
```

```

replace teilung_stop_`t`=teilung_stop_`t'+1 if teilung_`t`==0 & teilung_`= `t'-1`>0 &
einnahme_anz_`t`!=0 & einnahme_kz_`t`!=0
}

```

**\*\* Intervall/Wirkstärke geändert, erhöht, erniedrigt**

```

rename wirkstaerke_* max_wirkst_kz_*
rename intervall_kz* interv_kz*
local arguments "interv max_wirkst"
foreach args in `arguments'{
generate `args'_aend_1=0
generate `args'_aend_2=0
generate `args'_ern_1=0
generate `args'_ern_2=0
generate `args'_erh_1=0
generate `args'_erh_2=0
forvalues t = 1(1)2{
    replace `args'_aend_`t`=`args'_aend_`t'+1 if `args'_kz_`= `t'-1`!= `args'_kz_`t`&
`args'_kz_`= `t'-1`!=. & `args'_kz_`t`!=. & `args'_kz_`= `t'-1`!=0 & `args'_kz_`t`!=0
    replace `args'_ern_`t`=`args'_ern_`t'+1 if `args'_kz_`= `t'-1`> `args'_kz_`t`&
`args'_kz_`= `t'-1`!=. & `args'_kz_`t`!=. & `args'_kz_`= `t'-1`!=0 & `args'_kz_`t`!=0
    replace `args'_erh_`t`=`args'_erh_`t'+1 if `args'_kz_`= `t'-1`< `args'_kz_`t`&
`args'_kz_`= `t'-1`!=. & `args'_kz_`t`!=. & `args'_kz_`= `t'-1`!=0 & `args'_kz_`t`!=0
}
}

```

**\*\* Darrf geändert**

```

rename darrf* darrf_kz*
local arguments "darrf"
foreach args in `arguments'{
generate `args'_aend_1=0
generate `args'_aend_2=0
forvalues t = 1(1)2{
forvalues j = 1(1)6{
    replace `args'_aend_`t`=1 if `args'_kz`j_`t`!=. & `args'_kz`j_`= `t'-1`!=. &
`args'_kz`j_`t`!= `args'_kz1_`= `t'-1` & `args'_kz`j_`t`!= `args'_kz2_`= `t'-1` &
`args'_kz`j_`t`!= `args'_kz3_`= `t'-1` & `args'_kz`j_`t`!= `args'_kz4_`= `t'-1` &
`args'_kz`j_`t`!= `args'_kz5_`= `t'-1` & `args'_kz`j_`t`!= `args'_kz6_`= `t'-1`
}
}
}

```

**\*\* Änderung der Tagesdosis**

```

generate tagesdosis_erh_1=0
generate tagesdosis_erh_2=0
generate tagesdosis_ern_1=0

```

```

generate tagesdosis_ern_2=0
forvalues t = 1(1)2{
replace tagesdosis_ern_`t'=tagesdosis_ern_`t'+1 if tagesdosis_`t'>tagesdosis_`='t'-1'&
tagesdosis_`='t'-1'!=. & tagesdosis_`t'!=. & tagesdosis_`='t'-1'!=0 & tagesdosis_`t'!=0
replace tagesdosis_ern_`t'=tagesdosis_ern_`t'+1 if
tagesdosis_`t'<tagesdosis_`='t'-1' & tagesdosis_`='t'-1'!=. & tagesdosis_`t'!=. &
tagesdosis_`='t'-1'!=0 & tagesdosis_`t'!=0
}

```

\*\*\*Alle Aenderungen pro Zeitraum (1=T0-T1; 2= T1-T2)

```

gen all_aend_1= einnahme_neu_1+ einnahme_stop_1+ zeitp_aend_1+ teilung_start_1+
teilung_stop_1+ interv_ern_1+ interv_ern_1+ max_wirkst_ern_1+ max_wirkst_ern_1+
darrf_aend_1+ tagesdosis_ern_1+ tagesdosis_ern_1

```

```

gen all_aend_2=einnahme_restart+ einnahme_neu_2+ einnahme_stop_2+ zeitp_aend_2+
teilung_start_2+ teilung_stop_2+ interv_ern_2+ interv_ern_2+ max_wirkst_ern_2+
max_wirkst_ern_2+ darrf_aend_2+ tagesdosis_ern_2+ tagesdosis_ern_2

```

➔ Save „changes\_all\_vo.xls“

\*\* Intraclass substitution

➔ Use: „Primum\_Daten\_aktuell.xls“

```

keep patid time atccode
gen class=substr(atccode, 1, 5)
bysort patid atccode time: drop if _n>1
generate t=1
reshape wide t, i(patid atccode) j(time)
replace t0=0 if t0==.
replace t1=0 if t1==.
replace t2=0 if t2==.
order class, after(patid)
bysort patid class: drop if _N<2
bysort patid class: generate n=_n

```

```

generate intracl_count=0

```

```

rename t0 t0_
rename t1 t1_
rename t2 t2_
reshape wide t0 t1 t2 atccode intracl_count , i(patid class ) j(n)

```

```

foreach var of varlist t* {
replace `var'=0 if `var'==.
}

```

\*Verschiedenen Möglichkeiten: T0-T1, T1-T2 oder T0-T2

**\*→Für T0-T1**

```
forvalues a = 1(1)3{
  replace intracl_count`a`=intracl_count`a'+1 if (t0_`a'==0 & t1_`a'==1) & ((t0_1==1 &
  t1_1==0)|(t0_2==1 & t1_2==0)|(t0_3==1 & t1_3==0))
}
```

\*Und bzw. Oder wenn man T0-T1 und T1-T2 einzeln betrachten möchte

**\*→Für T1-T2**

```
forvalues a = 1(1)3{
  replace intracl_count`a`=intracl_count`a'+1 if (t1_`a'==0 & t2_`a'==1) & ((t1_1==1 &
  t2_1==0)|(t1_2==1 & t2_2==0)|(t1_3==1 & t2_3==0))
}
```

\*Oder , wenn man T0-T2 zusammen betrachten möchte

**\*→ Für T0-T2**

```
forvalues a = 1(1)3{
  replace intracl_count`a`=intracl_count`a'+1 if (t0_`a'==0 & t1_`a'==1) & ((t0_1==1 &
  t1_1==0)|(t0_2==1 & t1_2==0)|(t0_3==1 & t1_3==0))

  replace intracl_count`a`=intracl_count`a'+1 if (t1_`a'==0 & t2_`a'==1) & ((t1_1==1 &
  t2_1==0)|(t1_2==1 & t2_2==0)|(t1_3==1 & t2_3==0))
}
```

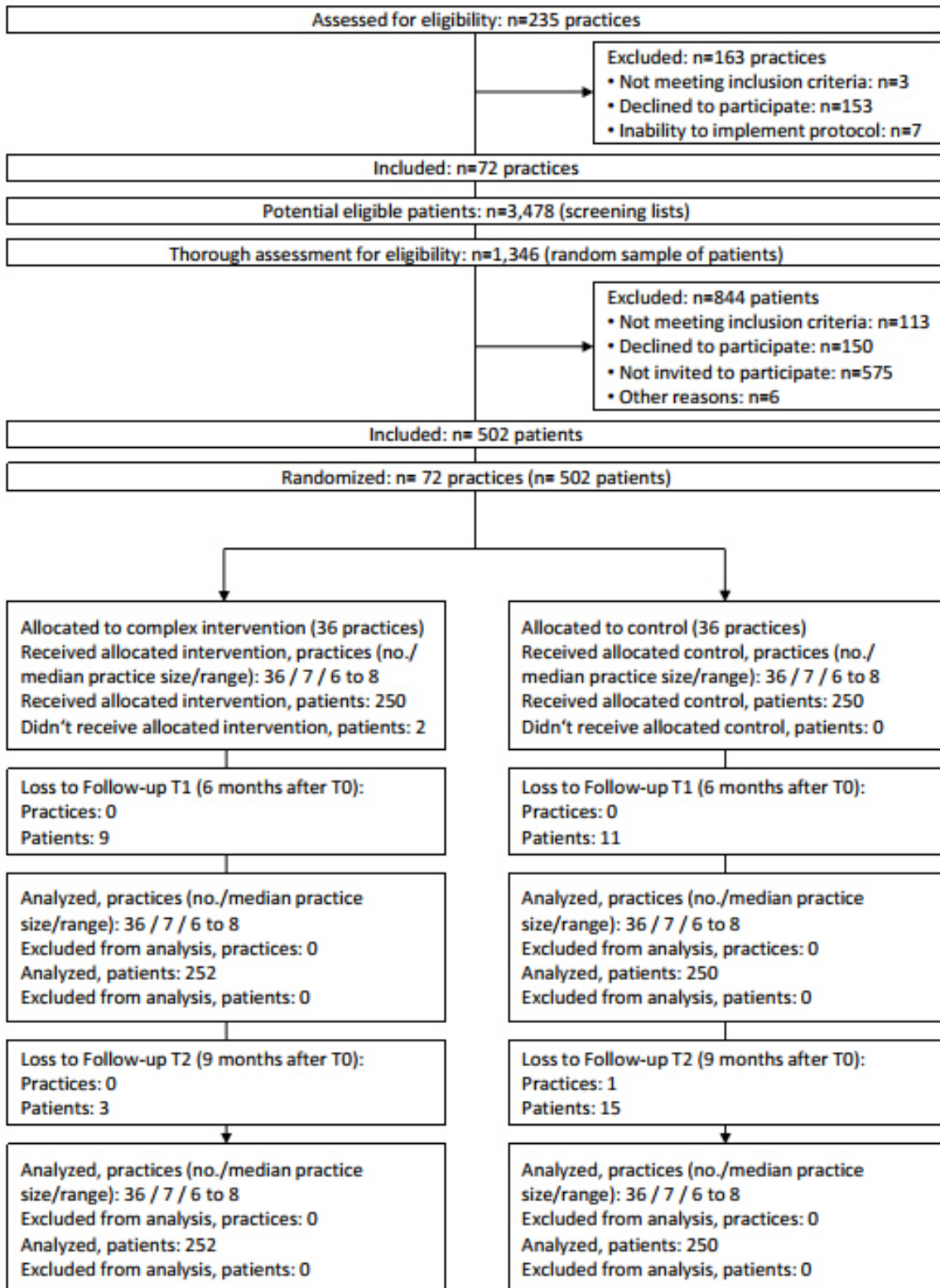
**\*Dann weiter folgende Befehle eingeben**

```
keep patid class atccode1 intracl_count1 atccode2 intracl_count2 atccode3 intracl_count3
reshape long atccode intracl_count, i(patid class) j(n)
```

```
drop if intracl_count==. | intracl_count==0
bysort atccode: gen cnt_atc_intraclass=_N
bysort atccode: drop if _n>1
keep atccode class cnt_atc_intraclass
```

→save „Intraclass\_T0T2\_vo.xls“

## C Flowchart



## **Veröffentlichungen**

### **Veröffentlichungen, die bisher im Rahmen der vorliegenden Arbeit erschienen sind**

#### **Publikation in einem peer reviewed Journal**

von Buedingen F, Hammer MS, Meid AD, Muller WE, Gerlach FM, Muth C: Changes in prescribed medicines in older patients with multimorbidity and polypharmacy in general practice. BMC Fam Pract 2018, 19(1):131.

#### **Kongressbeiträge**

von Büdingen F, Beyer M, van den Akker M, Uhlmann L, Gerlach FM, Muth C.:

Absetzen, hinzufügen oder ändern? Dynamik medikamentöser Verordnungen bei älteren multimorbiden Patienten mit Multimedikation in der Hausarztpraxis (Prozessevaluation der PRIMUM Studie)

Poster; 48. Kongress der DEGAM; Hamburg 2014

von Büdingen F, Beyer M, van den Akker M, Uhlmann L, Gerlach FM, Muth C.:

Absetzen, hinzufügen oder ändern? Dynamik medikamentöser Verordnungen bei älteren multimorbiden Patienten mit Multimedikation in der Hausarztpraxis (Prozessevaluation der PRIMUM Studie)

Postervortrag; GAA – 21. Jahrestagung / 9. Pharmakovigilanztag; Bonn 2014



### **Weitere Publikationen:**

von Buedingen F, Gonzalez D, Tucker AN, Derendorf H: Relevance of Liver Failure for Anti-Infective Agents: From Pharmacokinetic Alterations to Dosage Adjustments. *Ther Adv Infect Dis* 2014, 2(1):17-42.

Mueller BS, Uhlmann L, Schubert I, Ihle P, Stock C, Schoch G, Verheyen F, von Büdingen F, Beyer M, Gerlach FM, Perera R, Valderas JM, Glasziou PP, van den Akker M, Muth C. Development and internal validation of prognostic models to predict negative health outcomes in older patients with multimorbidity and polypharmacy in general practice. *In progress*

Lang B, Aksamit N, von Büdingen F, Motschall E, Kühlein T, Beyer M, Blom JW, van den Akker M, Muth C. Multimorbidity: What do we know about older patients' preferences? Feasibility of an Evidence Map. *In progress*

### **Kongressbeiträge**

Muth C, Aksamit N, von Büdingen F, et al. Patientenpräferenzen bei Multimorbidität und Multimedikation – Pilotierung einer Evidenz-Map. URL:

<https://www.egms.de/static/en/meetings/degam2015/15degam118.shtml>; letzter Zugriff:

08.07.2019: 49. Poster; Kongress der DEGAM 2015; Bozen