

Aus dem Institut für Allgemeinmedizin der Universitätsmedizin Rostock

Direktor Prof. Dr. med. Attila Altiner

**Potenzielle Fehlverordnungen bei älteren Patienten mit  
eingeschränkter Nierenfunktion:  
Prävalenzen und Prädiktoren zum Zeitpunkt der  
Krankenhausaufnahme**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Johannes Martin Stremme

geb. 25.10.1988 in Gifhorn

Rostock 2022



Dieses Werk ist lizenziert unter einer  
Creative Commons Namensnennung - Weitergabe unter gleichen Bedingungen  
4.0 International Lizenz.

1. Gutachter: Prof. Dr. Attila Altiner, Abteilung Allgemeinmedizin und  
Versorgungsforschung, Universitätsklinikum Heidelberg
2. Gutachter: Prof. Dr. Thilo Bertsche, Klinische Pharmazie, Universitätsklinikum  
Leipzig
3. Gutachter: Prof. Dr. Burkhard Hinz, Institut für Pharmakologie und  
Toxikologie, Universitätsmedizin Rostock

Datum der Disputation: 12.04.2023

## **Vorwort**

Zwischenergebnisse dieses Promotionsprojekts wurden in Form eines Vortrags auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM) in Erlangen am 13.09.2019 vorgestellt.

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
Anm.	Anmerkung
ANV	akutes Nierenversagen
ASS	Acetylsalicylsäure
b. B.	bei Bedarf
BZ	Blutzucker
C/G	Cockroft und Gault
CKD	Chronic Kidney Disease
cm	Zentimeter
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CrCl	Kreatinin-Clearance
d. h.	das heißt
DDD	defined daily doses
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin
DOAK	direkte orale Antikagulantien
eGFR	Estimated Glomerula Filtration Rate
EMA	European Medicines Agency
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HbA <sub>1C</sub>	Glykohämoglobin A <sub>1C</sub>
HCT	Hydrochlorothiazid
HIV	humanem Immundefizienz-Virus
i. v.	intravenös
i.d.R.	in der Regel
insg.	insgesamt
Kap.	Kapitel
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcome
kg	Kilogramm

KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
m	Meter
M.	Morbus
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
Max.	Maximal
MDRD	modified diet in renal disease
mg	Milligramm
min	Minute
Min.	Minimal
mio.	Millionen
ml	Milliliter
Mrd.	Milliarden
M-V	Mecklenburg-Vorpommern
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
o. g.	oben genannt
OTC	Over-The-Counter
POC	Point Of Care
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomized Controlled Trial
RRD	renal risk drugs
s.	siehe
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
Tab.	Tabelle
TDD	Test-Driven-Development
TEP	Totalendoprothese
u. a.	unter anderem.
UK	United Kingdom
VBA	Visual Basic for Applications
vgl.	vergleiche

VIF	Varianz-Inflationsfaktor
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1 GFR Kategorien bei chronischer Niereninsuffizienz .....	7
Tab. 2. Formeln zur Berechnung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) .....	9
Tab. 3. Übersicht der Charakteristika der Studien zur Prävalenz von Patienten mit Fehlvorordnungen und der Prävalenz fehlverordneter Wirkstoffe .....	15
Tab. 4. Ausschlusskriterien für alle mindestens 65-jährigen, von Polypharmazie betroffenen Patienten der Studie POLITE-RCT.....	20
Tab. 5. Zuordnung der eingenommenen Wirkstoffe und der bei eingeschränkter Nierenfunktion anzupassenden Wirkstoffe zur Quelle der Dosierungsinformation ...	30
Tab. 6. vereinfachtes Test-Driven-Development-Schaubild mit zwei Testfällen .....	31
Tab. 7. Test-Driven-Development-Schaubild mit drei Testfällen an Übergangs- und Grenzbereichen für den Wirkstoff Bisoprolol.....	31
Tab. 8. Verteilung der soziodemografischen Daten in Untersuchungsgruppe, Vergleichsgruppe und Gesamtstichprobe .....	40
Tab. 9. Häufigkeiten der Entlassungsdiagnosen in Untersuchungsgruppe, Vergleichsgruppe und Gesamtstichprobe .....	42
Tab. 10. Verordnungshäufigkeiten von Wirkstoffgruppen mit mehr als 125 Verordnungen und den jeweiligen Subgruppen / zugehörigen Einzelwirkstoffe in der Gesamtstichprobe mit Unterteilung in Untersuchungs- und Vergleichsgruppe.....	45
Tab. 11. Verordnungshäufigkeiten von Einzelwirkstoffe mit mindestens 85 VOZ in der Gesamtstichprobe .....	46
Tab. 12. Gründe für Wertung von Fällen mit „besonderer Hinweis“ als potenzielle Fehlvorordnung und Häufigkeiten.....	47
Tab. 13. Potenziell fehlverordnete Wirkstoffe in der Vergleichsgruppe ( $n = 235$ ).....	48
Tab. 14. Häufigkeiten von Patienten mit potenziellen Fehlvorordnungen abhängig von soziodemografischen Angaben in der Gesamtstichprobe ( $N = 483$ ).....	50
Tab. 15. Häufigkeiten von Diagnosen in der Gesamtstichprobe ( $N = 483$ ) und Anzahl von Patienten mit potenziellen Fehlvorordnungen .....	51
Tab. 16. Potenziell fehlverordnete Wirkstoffe in Abfolge ihres prozentualen Anteils von Fehlvorordnungen an den Gesamtverordnungen.....	54
Tab. 17. Kategorien des Ampelsystems zur Bewertung der klinischen Relevanz von im Software-Screening detektierten Fehlvorordnungen .....	57
Tab. 18. Übersicht der durch das Expertenpanel diskutierten Patienten.....	57

Tab. 19. Häufigkeiten von Patienten mit Fehlverordnungen abhängig von soziodemografischen Merkmalen in der Gesamtstichprobe ( $N = 483$ ).....	67
Tab. 20. Häufigkeiten von Diagnosen in der Gesamtstichprobe ( $N = 483$ ) und den jeweiligen Häufigkeiten und Prozentanteilen dieser bei Patienten mit Fehlverordnungen.....	68
Tab. 21. Fehlverordnungen nach Stationen.....	71
Tab. 22. Ergebnis der schrittweisen multiplen Regression nach Software-Analyse auf das Kriterium „Anzahl Fehlverordnungen“.....	74
Tab. 23. Ergebnis der schrittweisen multiplen Regression nach Expertenpanel auf das Kriterium „Anzahl Fehlverordnungen“.....	76

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Zeitliche Abfolge der Digitalisierung, Verarbeitung und Auswertung der Daten..	23
Abb. 2. Initiale Stichprobe der Studie POLITE-RCT am Standort Neubrandenburg und finale Stichprobe dieser Arbeit .....	24
Abb. 3. Häufigkeitsverteilung der CKD-Stadien nach KDIGO bezogen auf die Gesamtstichprobe ( $N = 483$ ).....	39
Abb. 4. Häufigkeitsverteilung eingenommener Präparate und Wirkstoffe (483 Patienten, 4721 eingenommene Präparate, 5012 eingenommene Wirkstoffe).....	43
Abb. 5. Verteilung der Häufigkeit von Patienten nach Anzahl der potenziellen Fehlverordnungen in der Gesamtstichprobe ( $N = 483$ ) mit Unterteilung in Vergleichsgruppe ( $n = 235$ ) und der Untersuchungsgruppe ( $n = 248$ ).....	49
Abb. 6. Häufigkeitsverteilung fehlverordneter Wirkstoffe .....	52
Abb. 7. Anteile der Wirkstoffgruppen an den potenziellen Fehlverordnungen ( $n = 171$ ) ..	55
Abb. 8. Verteilung der potenziellen Fehlverordnungen nach Wirkstoffgruppen mit neuer ( $n = 171$ ) und alter ( $n = 188$ ) Dosierungsempfehlung für Metformin.....	56
Abb. 9. Verteilungen der Häufigkeiten von Patienten nach Anzahl der Fehlverordnungen in der Gesamtstichprobe ( $N = 483$ ) mit und ohne Berücksichtigung der Einschätzung des Expertenpanels .....	65
Abb. 10. Häufigkeitsverteilung fehlverordneter Wirkstoffe nach Panel .....	69

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND</b> .....	<b>3</b>
2.1	DEMOGRAFISCHER WANDEL.....	3
2.2	POLYPHARMAZIE .....	4
2.3	FUNKTIONEN DER NIEREN .....	5
2.4	CHRONISCHE NIERENERKRANKUNG .....	6
2.5	PRÄVALENZ DER CHRONISCHEN NIERENERKRANKUNG.....	9
2.6	PRÄVALENZEN VON FEHLVERORDNUNGEN .....	11
2.7	FEHLVERORDNETE WIRKSTOFFE.....	16
<b>3</b>	<b>FRAGESTELLUNGEN</b> .....	<b>17</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>19</b>
4.1	POLITE-RCT .....	19
4.2	STUDIENDESIGN .....	22
4.3	DATENAUSWAHL UND -VERARBEITUNG DIESER PROMOTION .....	22
4.3.1	BASISDATEN .....	23
4.3.2	MEDIKATION.....	24
4.3.3	SOZIODEMOGRAFISCHE DATEN .....	25
4.3.4	DIAGNOSEN.....	26
4.4	AUSWERTUNG.....	27
4.4.1	DOSIERUNGSREFERENZ .....	27
4.4.2	SOFTWAREBASIERTE AUSWERTUNG DER MEDIKATION.....	28
4.4.3	TESTVERFAHREN DER STATISTISCHEN AUSWERTUNG .....	32
4.4.4	EXPERTENPANEL .....	34
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>37</b>
5.1	STICHPROBE .....	37
5.2	MEDIKAMENTENAUSWERTUNG .....	42
5.3	HÄUFIGKEITEN VON POTENZIELLEN FEHLVERORDNUNGEN.....	46
5.3.1	PATIENTEN MIT POTENZIELLEN FEHLVERORDNUNGEN.....	49
5.3.2	POTENZIELL FEHLVERORDNETE WIRKSTOFFE UND WIRKSTOFFGRUPPEN .....	52
5.3.3	SONDERFALL METFORMIN .....	55
5.4	DISKUSSION INDIVIDUELLER FÄLLE DURCH DAS EXPERTENPANEL.....	56
5.5	HÄUFIGKEITEN RELEVANTER FEHLVERORDNUNGEN NACH PANEL-HINWEISEN....	63
5.5.1	PATIENTEN MIT FEHLVERORDNUNGEN NACH PANEL-HINWEISEN .....	66

5.5.2	FEHLVERORDNETE WIRKSTOFFE UND WIRKSTOFFGRUPPEN NACH PANEL-HINWEISEN .....	68
<b>5.6</b>	<b>FEHLVERORDNUNGEN NACH STATIONEN.....</b>	<b>70</b>
<b>5.7</b>	<b>PRÄDIKTOREN VON FEHLVERORDNUNGEN.....</b>	<b>71</b>
5.7.1	KORRELATIONEN UND REGRESSION NACH SOFTWARE-ANALYSE .....	73
5.7.2	KORRELATIONEN UND REGRESSION NACH EXPERTENPANEL .....	75
5.7.3	VERGLEICH DER REGRESSIONEN .....	76
<b>6</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>77</b>
<b>6.1</b>	<b>PRÄVALENZ DER CHRONISCHEN NIERENERKRANKUNG.....</b>	<b>78</b>
<b>6.2</b>	<b>PRÄVALENZEN VON MEDIKAMENTENFEHLVERORDNUNGEN IM KONTEXT DER WISSENSCHAFTLICHEN LITERATUR .....</b>	<b>80</b>
6.2.1	PRÄVALENZ VON PATIENTEN MIT FEHLVERORDNUNGEN .....	80
6.2.2	PRÄVALENZ VON FEHLVERORDNETEN WIRKSTOFFEN .....	82
<b>6.3</b>	<b>EXPERTENPANEL.....</b>	<b>83</b>
<b>6.4</b>	<b>FEHLVERORDNETE WIRKSTOFFGRUPPEN .....</b>	<b>84</b>
6.4.1	RAAS-INHIBITOREN .....	84
6.4.2	INSULINE .....	86
6.4.3	METFORMIN .....	86
6.4.4	DIURETIKA .....	87
6.4.5	STATINE .....	87
6.4.6	ORALE ANTIKOAGULANTIEN .....	88
6.4.7	NICHT-STEROIDALE ANTIRHEUMATIKA (NSAR) .....	89
<b>6.5</b>	<b>PRÄDIKTOREN VON FEHLVERORDNUNGEN.....</b>	<b>90</b>
<b>6.6</b>	<b>STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DER ARBEIT .....</b>	<b>93</b>
<b>6.7</b>	<b>ZUKÜNFTIGE FORSCHUNGSANSÄTZE .....</b>	<b>94</b>
<b>6.8</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNGEN UND IMPLIKATIONEN FÜR DIE ALLGEMEINMEDIZINISCHE PRAXIS 94</b>	
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>95</b>
<b>8</b>	<b>LITERATUR.....</b>	<b>98</b>
<b>9</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>109</b>
<b>9.1</b>	<b>DOKUMENTATIONSBOGEN MEDIKAMENTE T0.....</b>	<b>109</b>
<b>9.2</b>	<b>PATIENTENPORTRAITS EXPERTENPANEL .....</b>	<b>112</b>
9.2.1	PATIENT NR. 1.....	112
9.2.2	PATIENT NR. 2.....	114
9.2.3	PATIENT NR. 3.....	115
9.2.4	PATIENT NR. 4.....	117

9.2.5	PATIENT NR. 5.....	119
9.2.6	PATIENT NR. 6.....	120
9.2.7	PATIENT NR. 7.....	121
9.2.8	PATIENT NR. 8.....	122
9.2.9	PATIENT NR. 9.....	124
9.2.10	PATIENT NR. 10.....	126
9.2.11	PATIENT NR. 11.....	127
9.2.12	PATIENT NR. 12.....	129
<b>9.3</b>	<b>DOSIERUNGSWERTUNGSÜBERSICHT .....</b>	<b>130</b>
<b>10</b>	<b>THESEN ZUR DISSERTATION.....</b>	<b>143</b>
<b>11</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>144</b>
<b>12</b>	<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>145</b>
<b>13</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>146</b>

# 1 Einleitung

Mit zunehmendem Lebensalter nehmen die Funktionen der Nieren kontinuierlich ab. [1] Kommen begleitend eine Erkrankung der Nieren oder andere systemische Erkrankungen hinzu, kann dies noch wesentlich beschleunigt werden. Begleitend steigt durch die Zunahme von Multimorbidität das Risiko für Polypharmazie an. [2] Entsprechend den Empfehlungen der Initiative „*Kidney Disease: Improving Global Outcome*“ (KDIGO) kann eine Einschränkung der Nierenfunktion nach (geschätzter) Filtrationsleistung und Dauer der Einschränkung als chronische Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD) klassifiziert werden. [3]

Beide Phänomene, die Polypharmazie und altersbedingte Multimorbidität, sind in Mecklenburg-Vorpommern (M-V) als einem Bundesland mit überdurchschnittlich alter Bevölkerung und überdurchschnittlich hoher Rate an Medikamenteneinnahmen pro Kopf besonders präsent. [4, 5] Da bei vielen Medikamenten eine Anpassung der Dosierung an die Nierenfunktion erfolgen muss, eröffnet sich Raum für potenzielle Verordnungsfehler. Dies stellt die Patienten<sup>a</sup> und behandelnden Ärzte im Einzelfall und das Gesundheitssystem im Gesamten vor enorme Herausforderungen. Zur Häufigkeit solcher Fehlverordnungen in M-V, deren klinischer Relevanz und möglicher Risikofaktoren gibt es bisher wenige Erkenntnisse.

Die ermittelte Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen bei eingeschränkter Nierenfunktion variiert stark. In einem systematischen Review mit 49 Studien aus 23 Ländern beschrieben Tesfaye et al. (2017) Prävalenzen von 9.4 % bis 81.1 % bei hospitalisierten Patienten, 13 % bis 80.5 % bei ambulanten, nicht im Pflegeheim lebenden Patienten und 16 % bis 37 % bei Pflegeheimbewohnern. [6] Die größte Einzeluntersuchung zur Bestimmung einer Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen bei eingeschränkter Nierenfunktion erfolgte durch Chang et al. 2015 an einer Gruppe von über 80.000 Veteranen in den USA. Dort wiesen, je nach Stadium der Niereninsuffizienz, bis zu knapp einem Drittel der Patienten eine Fehlverordnung auf. [7] In einer Studie mit immerhin fast halb so vielen Probanden fanden Schmidt-Mende et al. in Schweden 2019,

---

<sup>a</sup> Aus Lesbarkeitsgründen wird durchweg die männliche Form gewählt, aber selbstverständlich sind alle Geschlechter gemeint, falls nicht explizit anders markiert.

wiederum abhängig vom Stadium der Niereninsuffizienz, eine Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen bis knapp 60 %. [8]

Für Deutschland ermittelten Hoffmann et al. 2016 in Pflegeheimen in Bremen und Umgebung eine Prävalenz von Fehlverordnungen bei 685 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Durchschnittsalter 83.3 Jahre) von knapp 20 %. [9] In Mecklenburg-Vorpommern beschrieb Mahner 2018 eine Prävalenz bei 589 Patienten (Durchschnittsalter 78 Jahre) von knapp 30 %. [10]

In den Untersuchungen aus Schweden und Deutschland waren die am häufigsten fehlverordneten Wirkstoffe Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS-Inhibitoren), im Besonderen Ramipril und Enalapril. [8–10] Bei Chang et al. (2015) machten Ranitidin, Allopurinol und Metformin drei Viertel aller Fehlverordnungen aus. [7] Neben einer hohen Anzahl eingenommener Medikamente und dem Grad der Einschränkung der Nierenfunktion sind zu diesem Zeitpunkt keine weiteren, aussagekräftigen Prädiktoren für das Vorliegen einer Fehlverordnung bekannt.

Diese Arbeit hat das Ziel, die Häufigkeit von Fehlverordnungen in der besonders unter Risiko stehenden Gruppe von Patienten mit einem Lebensalter von über 65 Jahren und der Einnahme von mindestens 5 Medikamenten zu bestimmen. Basierend auf pharmakologischen Empfehlungen werden die Verordnungen aller eingeschlossenen Patienten mittels eines Algorithmus software-basiert untersucht. Anschließend wird durch ein Expertenpanel mit einem heuristischen Ansatz die praktische Relevanz der Fehlverordnungen eingeordnet. Soweit die Daten dies erlaubten, werden Prädiktoren für das Vorliegen einer Fehlverordnung identifiziert.

Nach Definition der für diese Arbeit relevanten Krankheitsbilder erfolgt ein Überblick über die nationale und internationale Referenzliteratur. Den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Arbeit und deren Lücken zusammenfassend, wird daraus im anschließenden Kapitel die Forschungsfrage abgeleitet und ausgebreitet. Das Kapitel zu Material und Methodik stellt zunächst die Datengrundlage dieser Arbeit, die cluster-randomisierte kontrollierte Interventionsstudie POLITE-RCT vor. Im Folgenden wird Schritt für Schritt nachgezeichnet, wie bei 483 eingeschlossenen Patienten aus dem Serum-Kreatininwert bei Aufnahme ins Krankenhaus die Nierenfunktion geschätzt und die in POLITE-RCT erfasste Medikation digitalisiert wurde. Die aufgrund ihrer freien Zugänglichkeit und Forschungsausrichtung ausgewählte Dosierungsreferenzdatenbank

[www.dosing.de](http://www.dosing.de) und die daraus abgeleiteten Software-Strukturen zur automatisierten Beurteilung der Verordnungen werden beleuchtet. Schließlich wird auf die Funktion und Zusammenstellung des Expertenpanels eingegangen.

Der Ergebnisteil dieser Arbeit liefert eine strukturierte Aufarbeitung der erhobenen Daten und die Beantwortung der Forschungsfragen. Im Besonderen sind die Gedanken und Einordnungen der Ergebnisse durch das Expertenpanel aus praktizierenden Ärzten und Pharmazeuten und die daraus für die Datenauswertung folgenden Implikationen dargestellt. Die Diskussion setzt sämtliche Erkenntnisse schließlich in Bezug zur Referenzliteratur, gibt Erklärungsansätze für die Befunde, arbeitet Stärken und Schwächen der Arbeit heraus und gibt schließlich Ausblick auf weitere Forschungsbedarfe.

## **2 Wissenschaftlicher Hintergrund**

Im Folgenden werden die für diese Arbeit relevanten, theoretischen Hintergründe dargelegt und der Stand der wissenschaftlichen Arbeit vorgestellt, zusammengefasst und in Beziehung zueinander gesetzt.

### **2.1 Demografischer Wandel**

Unter dem Begriff des demografischen Wandels wird im Allgemeinen die Änderung der Bevölkerungszahl und Bevölkerungsstruktur verstanden. [11] Um die Entwicklung der Altersstruktur einer Bevölkerung vorauszuberechnen, werden vom Statistischen Bundesamt (Destatis), ausgehend vom jeweils aktuellen Querschnitt der Bevölkerung unter Berücksichtigung der Hauptfaktoren Geburtenrate, Sterblichkeit und Wanderung unterschiedliche Hochrechnungen (Varianten) aufgestellt. [12] Dabei zeigt sich, dass in Bezug auf die deutsche Bevölkerung eher von einer demografischen Alterung gesprochen werden kann. Seit der deutschen Wiedervereinigung 1990 ist bis zum Jahr 2018 das Durchschnittsalter von 39 auf 44 Jahre gestiegen, trotz einer unerwartet großen Zuwanderung von vornehmlich jüngeren Personen ab 2014. Die Prognosen des Destatis bis zum Jahr 2060 sehen diesen Trend klar fortgesetzt. Unabhängig von der zugrunde gelegten Ausprägung der Hauptfaktoren (Geburtenrate, Sterblichkeit und Wanderung) wird eine prozentuale Zunahme der Altersgruppe 65 Jahre und älter erwartet. [13, 4, 14] Von dieser Entwicklung werden einige Bundesländer stärker betroffen sein als andere. M-V war bereits 2018 mit einem Anteil von 24.4 % an den über 65-Jährigen der Landesbevölkerung, bei 21.5 % im Bundesdurchschnitt, ein Bundesland mit überdurchschnittlich alter

Bevölkerung. Einen höheren Anteil an über 65-Jährigen an der Landesbevölkerung hatten nur Thüringen (25.5 %), Sachsen (26.0 %) und Sachsen-Anhalt (26.3 %). In der Prognose bis zum Jahr 2060 wird varianten-unabhängig eine Zunahme des Anteils der Bevölkerung über 65 Jahre erwartet. Mit einem Anteil von 33.1 % der über 65-Jährigen an der Landesbevölkerung soll im Jahr 2050 (Variante 2 des Destatis) für M-V das Maximum dieser Vorausberechnung erreicht sein. Während die anderen eben genannten Bundesländer keinen so starken Zuwachs dieser Bevölkerungsgruppe erwarten, könnte Brandenburg mit einem Anteil von 34.2 % M-V als einziges Bundesland noch übertreffen. [4]

## 2.2 Polypharmazie

Die Definition des Begriffs Polypharmazie ist in der wissenschaftlichen Literatur uneinheitlich und reicht von drei oder mehr bis zu sechs oder mehr Medikamenten.<sup>b</sup> Das Alter der Patienten ist einer der Hauptprädiktoren für Polypharmazie. Rawle et al. beobachteten 2018 in einer retrospektiven Kohortenstudie in Großbritannien eine stetige Zunahme der Zahl der eingenommenen Medikamente ab einem Alter von 60 Jahren. [15] In einer Multicenter-Querschnittsstudie von Junius-Walker et al. (2007) mit 466 Patienten im ambulanten Setting in Deutschland war knapp ein Viertel ( $n = 112$ ) der Studienpopulation von Polypharmazie betroffen. Als Prädiktoren für Polypharmazie wurden an somatischen Faktoren ein niedriger IADLs-Score (*Instrumental Activities of Daily Living*), Kurzatmigkeit, Bluthochdruck und ein niedriges subjektives Gesundheitsgefühl identifiziert. [16]

Aus Polypharmazie ergeben sich sowohl patientenindividuelle als auch gesamtgesellschaftliche Probleme. Neben einer verminderten Adhärenz bei der Einnahme der ihnen verordneten Medikamente [17] erhöht Polypharmazie für die betroffenen Patienten das Risiko für unangemessene Verschreibungen (*inappropriate prescribing*) und damit für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). [18–20] An dieser Stelle entwickeln sich aus patientenindividuellen Aspekten durch die Größenordnung ihres Auftretens gesamtgesellschaftliche Konsequenzen, denn UAW sind einer Untersuchung aus den USA von 2011 zufolge für bis zu 1.5 % der jährlichen Krankenhauseinweisungen (fast 100.000 p.a.) verantwortlich und haben damit, bezogen auf die

---

<sup>b</sup> Die für diese Arbeit gewählte Definition wird in Kapitel 4.1 vorgestellt.

Krankenhauseinweisungen, ähnlichen Stellenwert wie etwa Gallenwegserkrankungen. [21] Im gleichen Jahr kalkulierten Stark et al., dass in Deutschland durch UAW jährlich Kosten von bis zu 816 Millionen Euro entstünden, vornehmlich durch Hospitalisierung der betroffenen Patienten. [22] Zu einer ähnlichen Einschätzung kamen Rottekolber et al., die 2012 eine Untersuchung von Krankenhausunterlagen vorstellten, der zufolge für Deutschland durch UAW zusätzliche Gesundheitskosten von 1.058 Milliarden Euro entstünden. [23]

M-V ist in besonderem Maße von einem hohen Arzneimittelverordnungsvolumen betroffen. Laut des Gesundheitsreports Arzneimittelverordnungen der Techniker Krankenkasse (TK) von 2019 wurden in M-V 10.5 % mehr definierte Tagesdosen (Defined Daily Doses, DDD<sup>c</sup>) verordnet als in den meisten anderen Bundesländern. So werden nur in Sachsen-Anhalt und im Saarland mehr DDD verordnet. Es handelt sich dabei bereits um geschlechts- und altersstandardisierte Angaben, d.h. Unterschiede in der Geschlechts- und Altersstruktur der verglichenen Populationen wurden bereits rechnerisch ausgeglichen. [5]

### **2.3 Funktionen der Nieren**

Die Niere ist ein Organ mit komplexer Funktion. Sie ist essenziell für die Ausscheidung von Stoffwechselendprodukten, so genannten harnpflichtigen Substanzen (z. B. Harnstoff) und Medikamenten, reguliert den Flüssigkeits- und Säure-Basen-Haushalt und hat sowohl metabolische (Glukoneogenese, Calcitriol) als auch endokrine Funktionen (Erythropoetin). Darüber hinaus haben die Nieren durch das RAAS maßgeblichen Einfluss in der Blutdruckregulation des Körpers. [25, 3]

Die Funktion der Niere kann über unterschiedliche Parameter beurteilt werden. So können sowohl die Konzentrationen der durch sie filtrierte, sezernierten und resorbierten Substanzen (z. B. Harnstoff, Harnsäure, Ammoniak, Medikamente) im Serum und im Urin bestimmt, als auch die Spiegel der von ihr metabolisierten und synthetisierten Hormone (Erythropoetin, Calcitriol) gemessen werden. Auch der pH-Wert (pH, Bicarbonat) des Blutes und der Elektrolytstatus (Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat) ermöglichen im klinischen Kontext Rückschlüsse auf die Funktion der Niere. Da jedoch im klinischen

---

<sup>c</sup> Die DDD ist die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Wirkstoffs bei Erwachsenen. Sie wird vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte herausgegeben und jährlich aktualisiert. 24.

Alltag meist ein Gesamtüberblick erforderlich ist, hat sich die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) als Globalparameter etabliert. Als Goldstandard zur Bestimmung dieser Filtrationsleistung gilt die Messung eines frei filtrierte, nicht sezernierten und rückresorbierten Moleküls (z. B. Iohexol oder Inulin). Näherungsweise geschätzt (engl. estimated, e) werden kann sie aus dem Serum-Kreatininwert. Die KDIGO (siehe auch Kap. 2.4) meint dazu, dass die eGFR, obwohl sie nur eine Komponente der exkretorischen Funktion widerspiegeln, weithin als bester Parameter akzeptiert sei. Sie sei im Allgemeinen nach größerem strukturellen Nierenschaden reduziert und die meisten anderen Parameter fielen bei chronischer Niereninsuffizienz parallel mit der GFR. [3] Eine Einschränkung der Nierenfunktion kann bei den Patienten zu einer Vielzahl an Problemen führen, beispielsweise zu Bewusstseinsstörungen durch das Anhäufen ausscheidungspflichtiger Substanzen, zu Herzrhythmusstörungen durch Elektrolytverschiebungen, zu Anämie durch fehlende Erythropoetin-Ausschüttung und zu Osteoporose durch Calcitriolmangel. [26]

Etwa die Hälfte aller Arzneimittel oder deren (aktive) Metabolite werden renal ausgeschieden und sind für knapp 30 % der unerwünschten Arzneimittelwirkungen verantwortlich. [27, 28] Drei Mechanismen bestimmen die renale Elimination von Medikamenten entscheidend: glomeruläre Filtration, tubuläre Sekretion und die tubuläre Rückresorption. In einer Untersuchung bei 472 urologischen Patienten in München (Bayern, Deutschland) betrafen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion 37 % der Verordnungszeilen *renal risk drugs* (RRD). Dabei handelte es sich in jener Arbeit um Wirkstoffe mit hoher renaler Elimination oder nephrotoxischem Potential, die bei Niereninsuffizienz entsprechend der GFR in der Dosis anzupassen, mit Vorsicht anzuwenden oder kontraindiziert seien. [29] In Stockholm (Schweden) erhielten von über 30.000 Patienten mit einer CKD Stadium 3 81.0 % mindestens ein Medikament, dass an die Nierenfunktion hätte angepasst werden müssen, bei über 2.100 Patienten mit CKD Stadium 4 waren es 96.6 %. [8]

## **2.4 Chronische Nierenerkrankung**

So komplex wie die Funktionen der Nieren sind auch die Möglichkeiten einer Störung dieser Funktionen. Um die Einschränkung der Nierenfunktion als einheitliche Diagnose greifbar zu machen und zu klassifizieren, bedarf es einer strukturierten Einteilung des Krankheitsbildes.

Die *National Kidney Foundation*, eine US-amerikanische Stiftung mit dem Ziel einer wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit Nieren-assoziierten Erkrankungen, rief 2003 die Initiative "*Kidney Disease: Improving Global Outcome*" (KDIGO) ins Leben. Im Jahr 2013 erfolgte die Abspaltung von der *National Kidney Foundation*. Seitdem ist die KDIGO eine eigenständige globale Non-Profit-Organisation zur Entwicklung und Etablierung von evidenzbasierten Leitlinien bei Nierenerkrankungen. Die von der KDIGO publizierten Leitlinien sind der Standard in der Klassifikation und klinischen Behandlung von Patienten mit Nierenerkrankungen. [30] Mit der Leitlinie *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* der KDIGO gibt es seit 2012 eine umfangreiche Empfehlung zu Diagnostik und Einteilung der CKD. Darin wird die CKD als eine Veränderung der Nierenstruktur oder -funktion definiert, die für mehr als drei Monate besteht und Auswirkungen auf die Gesundheit hat. [3, 31] Hinter dieser allgemein gehaltenen Formulierung verbergen sich unterschiedliche Ursachen und Symptome. Die Klassifikation der Krankheitsstadien geschieht hauptsächlich auf Basis der aus dem Serum-Kreatininwert geschätzten eGFR. Weitere Einflussgrößen, wie die Albuminausscheidung oder die *Cystatin-C-Clearance*, sollten bei Verfügbarkeit zur Präzisierung miteinbezogen werden. Eine eingeschränkte Nierenfunktion liegt bei einer  $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  vor. [3] Die GFR Kategorien bei chronischer Niereninsuffizienz sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Kategorien G1 und G2 dienen zur Prognoseabschätzung der Erkrankung, sollte die Diagnose einer CKD aufgrund eines anderen renalen Markers als der eGFR gestellt worden sein.

GFR Kategorie	GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Bezeichnung
G1	≥90	Normal oder hoch
G2	60-89	Leicht vermindert
G3a	45-59	Leicht bis mäßig vermindert
G3b	30-44	Mäßig bis schwer vermindert
G4	15-29	Schwer vermindert
G5	<15	Nierenausfall

Tab. 1 GFR Kategorien bei chronischer Niereninsuffizienz [3]

Zur Schätzung der eGFR aus dem Serum-Kreatininwert wurden verschiedene Formeln entwickelt, von denen sich drei durchgesetzt haben: (1) Die Formel nach Cockcroft und Gault (C/G) [32], (2) die aus der *Modified Diet in Renal Disease* (MDRD)-Studie von Levey et al. abgeleitete Formel [33, 34] und (3) die Formel der *Chronic Kidney Disease*

*Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). [35] Die Formeln sind mit anwendungsbedingenden Faktoren in Tabelle 2 aufgeführt.

Die Formel nach Cockcroft und Gault von 1976 war die erste, die breite Anwendung fand. Neben dem Serum-Kreatinin fließen Alter und Gewicht des Patienten ein, sodass eine individualisierte eGFR in der Einheit Milliliter pro Minute (ml/min) ausgegeben wird. [32] Mit der Einführung standardisierter Kreatinin-Analysen 2007 lieferte die C/G-Formel jedoch eine falsch-hohe eGFR. [36]

Die MDRD-Formel wurde 1999 vorgestellt und basiert auf Daten der MDRD-Studie, die den Einfluss von Ernährung auf den Verlauf von chronischen Nierenerkrankungen bei 18- bis 70-Jährigen untersuchte. [33, 37] Mit der Einführung standardisierter Kreatinin-Analysen erfolgte 2007 eine Aktualisierung der Formel. Unter Einbeziehung des Serum-Kreatinins, des Alters, des Geschlechts und der ethnischen Zugehörigkeit ermittelt die Formel eine auf  $1.73\text{m}^2$  Körperoberfläche normierte eGFR. [34] Diese hat die Einheit  $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ . Die MDRD-Formel liefert im Bereich oberhalb von  $60 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  falsch-niedrige Werte, vermutlich weil sie anhand von Daten von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion entwickelt wurde. [38, 39]

Die KDIGO empfiehlt die Verwendung der dritten, der CKD-EPI Formel. Im Jahr 2009 vorgestellt, ist sie die neueste der drei Formeln. Wie in die MDRD-Formel fließen Serum-Kreatinin, Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit in die Schätzung der eGFR ein. Die CKD-EPI Formel basiert auf der Analyse einer größeren Zahl von Patienten als die vorherigen Formeln und ist deutlich genauer, vor allem im Ausscheidungsbereich von mehr als  $60 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  [35], überschätzt jedoch die Nierenfunktion bei älteren Patienten. [40]

Kürzel	Geschlecht/ Serum-Kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )	Formel	Einheit
C/G[32]		$\text{CrCl} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight}}{72 \times S_{\text{Cr}}}$	[ml/min]
MDRD[34]		$\text{GFR} = 175 \times S_{\text{Cr}}^{-1,154} \times \text{age}^{-0,203}$ $\times 1,212 \text{ (if black)}$ $\times 0,742 \text{ (if female)}$	[ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]
CKD-EPI[35]	weibl/ $\leq 62$	$\text{GFR} = 144 \times \left(\frac{S_{\text{Cr}}}{0,7}\right)^{-0,329} \times 0,993^{\text{age}}$	[ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]
	weibl/ $> 62$	$\text{GFR} = 144 \times \left(\frac{S_{\text{Cr}}}{0,7}\right)^{-1,209} \times 0,993^{\text{age}}$	[ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]
	männl/ $\leq 80$	$\text{GFR} = 141 \times \left(\frac{S_{\text{Cr}}}{0,9}\right)^{-0,411} \times 0,993^{\text{age}}$	[ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]
	männl/ $> 80$	$\text{GFR} = 141 \times \left(\frac{S_{\text{Cr}}}{0,9}\right)^{-1,209} \times 0,993^{\text{age}}$	[ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]

Tab. 2. Formeln zur Berechnung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR); CrCl: Creatinin-Clearance,  $S_{\text{Cr}}$ : Serum-Kreatinin

## 2.5 Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung

Die Prävalenz<sup>d</sup> der CKD ist geografisch unterschiedlich und altersabhängig. In einer großen Metaanalyse (N = 4.8 Mio.) ermittelten Hill et al. 2016 eine durchschnittliche globale Prävalenz von 10.6 % (95 %-Konfidenzintervall: 9.2 – 12.2 %) für das Vorliegen der als eingeschränkte Nierenfunktion geltenden KDIGO-Stadien 3 bis 5 (siehe Tab. 1). Europa liegt in dieser Analyse, wie auch die USA, Kanada und Australien, mit einer Prävalenz der CKD von 11.9 % über dem globalen Durchschnittswert. Grund dafür könnte das häufigere Auftreten von Risikofaktoren sein. [43]

Für Deutschland gibt es unterschiedliche Angaben zur Prävalenz. Im Rahmen der *Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011* (DEGS-1) ergab sich bei den 7115 eingeschlossenen, für Deutschland repräsentativen Probanden eine Prävalenz von 2.3 % über die gesamte Alterspanne von 18 bis 79 Jahren. In der Gruppe der 70- bis 79-Jährigen war jedoch jede achte Person betroffen. [44] König et al. bestimmten 2017 in

<sup>d</sup> Als Prävalenz wird in der Epidemiologie die Anzahl von Erkrankungsfällen einer bestimmen Erkrankung bzw. die Häufigkeit eines bestimmten Merkmals zu einem bestimmten Zeitpunkt oder in einem bestimmten Zeitraum bezeichnet. 41, 42.

einer Kohorte aus 1628 Patienten der *Berlin Aging Study II* (BASE II) eine Prävalenz der CKD zwischen 14.7 % und 25.5 %, je nach verwendeter Formel zur Schätzung der eGFR. Die Patienten waren zwischen 60 und 82 Jahren alt. Polypharmazie wurde als starker Prädiktor für eine CKD bestimmt, jedoch nur bei Männern. [45] Schäfer et al. beschrieben 2010, dass in einer Stichprobe von knapp 150.000 Patienten einer großen Versicherung bei 2.9 % der Frauen und 5.3 % der Männer mit einem Alter von 65 oder mehr Jahren die Diagnose der chronischen Niereninsuffizienz vorlag. [46] Eine mit steigendem Alter häufiger auftretende Nierenfunktionsstörung wurde auch bei der *Berlin Initiative Study* (BIS) belegt, die 2012 zur Evaluation einer neuen Formel zur Berechnung der eGFR bei Patienten über 70 Jahren die Iohexol-Clearance bestimmte. In der Altersgruppe 70 bis 79 Jahre zeigte sich bei 37.3 % der Patienten eine gemessene GFR von  $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , in der Altersgruppe über 80 Jahre von 66.3 %. Die Prävalenz bei Schätzung der eGFR mittels CKD-EPI Formel betrug hingegen nur 20.7 % in der Altersgruppe 70 bis 79 Jahre und 46.6 % bei über 80-Jährigen. [40]

Es gibt auch regionale Unterschiede der Prävalenz der CKD in Deutschland. In einem Vergleich der Populationen aus der *SHIP-1*-Studie (Mecklenburg-Vorpommern) und der *KORA-F4*-Studie (Bayern) zeigte sich eine signifikant höhere Prävalenz der CKD in der SHIP-1- als in der KORA-F4-Gruppe (5.9 % vs. 3.1 %,  $p < .001$ ). Die untersuchten Stichproben waren sowohl in Hinblick auf Stichprobengröße (3014 vs. 3040 Probanden) als auch Alters- und Geschlechterverteilung (Alter: Median 56.0 vs. 56.0 Jahre,  $p = 0.970$ ; Geschlechter: 51.8 % vs. 51.8 % Frauen,  $p = 0.043$ ) vergleichbar. Im Kontext der Studienpopulation konnten mittels Regressionsanalyse durch unterschiedliche Verteilung von Risikofaktoren für eine CKD (Vorhandensein eines Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas etc.) bis zu 21 % der regionalen Unterschiede erklärt werden. Einschränkend muss erwähnt werden, dass einige weitere mögliche Risikofaktoren, wie eine positive Familienanamnese für eine CKD, kardiovaskuläre Erkrankungen und die Möglichkeit einer akuten Nierenfunktionseinschränkung nicht erhoben wurden. [47]

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Ergebnissen aus Deutschland zeigt sich in einer Metaanalyse von Hill et al. 2016, dass eine CKD häufiger bei Frauen als bei Männern auftritt. Von den eingeschlossenen 100 Studien (international; größter Anteil von erfassten Probanden aus Europa) berichteten 53 von geschlechtsspezifischen Unterschieden bei der Prävalenz der CKD, wobei 38 von einer höheren Prävalenz bei Frauen berichteten (12.1 %

bei Frauen vs. 8.1 % bei Männern). [43] Als Risikofaktoren für beide Geschlechter wurden Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Nikotinabusus identifiziert. [43, 46]

## 2.6 Prävalenzen von Fehlverordnungen

Der epidemiologische Begriff der Prävalenz wurde in Kapitel 2.5 bereits definiert. Im Zusammenhang mit Fehlverordnungen ist eine präzise Beschreibung der jeweiligen Bezugsgrößen erforderlich. Es muss unterschieden werden zwischen (1) der Prävalenz von Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt eine oder mehrere Fehlverordnungen aufweisen und (2) der Prävalenz von Fehlverordnungen an den gesamten Verordnungen zum Messzeitpunkt.

In der wissenschaftlichen Literatur über Fehlverordnungen wird die Unterscheidung zwischen der Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen und fehlverordneten Wirkstoffen zumeist nicht getroffen. Berichtete Prozentangaben werden durchweg als Prävalenzangaben deklariert. In dem systematischen Review von Tesfaye et al. (2017) bezieht sich beispielsweise die Mehrzahl der einbezogenen Studien auf die Prävalenz von fehlverordneten Wirkstoffen und eine Minderheit von Studien auf Angaben zur Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen. [6] Die in der Literatur beschriebenen Prävalenzangaben von Patienten mit Fehlverordnungen und fehlverordneten Wirkstoffen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion streuen beträchtlich. Da die Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen und die Prävalenz von fehlverordneten Wirkstoffen nur unter bestimmten Bedingungen perfekt korrelieren und sich ansonsten in den Größen erheblich unterscheiden können, kann die aus der wissenschaftlichen Literatur abgeleitete große Spanne von Prävalenzangaben zum Teil auch auf die Vermischung der o. g. unterschiedlichen Bezüge der Prävalenzen zurückzuführen sein. Deswegen werden in der vorliegenden Untersuchung beide Angaben klar getrennt und separat analysiert (s. Kap. 5.3.2 und 5.5.2). Soweit die jeweiligen Publikationen dies erlauben, wird im Folgenden eine Unterscheidung der jeweiligen Prävalenzangabe vorgenommen.

In einem systematischen Review von 49 Studien aus weltweit 23 Ländern eines australischen Forscherteams um Tesfaye wurden 2017 bei hospitalisierten Patienten „Prävalenzen unangemessener Verschreibungen“ (*IP prevalence*) von 9.4 % bis 81.1 % berichtet. [6] Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei ambulanten und nicht im Pflegeheim lebenden Patienten (13 % bis 80.5 %), wohingegen Pflegeheimbewohner Prävalenzen von 16 % bis 37 % aufwiesen. Ebenfalls in dieser Analyse wurde der Einfluss von

Interventionen ausgewertet. Hierbei zeigte sich der deutlichste Rückgang von unangemessenen Verschreibungen, wenn Ärzte unmittelbare Rückmeldungen von Pharmazeuten erhielten. Dörks et al. beschrieben 2017 in ihrem systematischen Review mit 18 eingeschlossenen Studien aus westlich zivilisierten Ländern bei nicht hospitalisierten, ambulant betreuten, jedoch nicht im Pflegeheim lebenden Patienten Prävalenzen von 1 % bis 37 %. Bei Pflegeheimbewohnern betragen diese 6 % bis 43 %.

[48]

Beide Übersichtsarbeiten erschienen im selben Jahr und bezogen sich auf fast identische Ein-/ Ausschlusskriterien (quantitative Angaben zu Fehlverordnungen im Verhältnis zur Nierenfunktion, keine speziellen Subpopulationen wie z. B. Dialysepatienten) und ähnliche Bezugszeiträume (Dörks: 2000 bis 2016; Tesfaye: 1992 bis 2015). Dementsprechend waren die einbezogenen Studien ähnlich, wenn auch nicht deckungsgleich, da Dörks et al. lediglich ambulante Patienten betrachteten. Des Weiteren wurden unterschiedliche Formeln zur Schätzung der eGFR verwendet und sowohl Durchschnittsalter der Patienten als auch Dosierungsempfehlungen variierten. In beiden Studien wurden Angaben der Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen und von fehlverordneten Wirkstoffen gemäß den oben getroffenen Definitionen vermischt.

Die nach Fallzahlen größte Untersuchung aus den USA erfolgte 2015 durch Chang et al. an knapp 84.000 Veteranen (96 % Männer), die 65 Jahre oder älter waren und eine nach C/G geschätzte Nierenfunktion zwischen 15 und 49 ml/min (15 – 29 ml/min,  $n = 11.016$ ; 30 – 49 ml/min,  $n = 72.834$ ) aufwiesen. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer CrCl von 30 bis 49 ml/min 13 % ( $n = 9.529$ ) mindestens eine fehldosierte oder kontraindizierte Verordnung aufwiesen. Bei Patienten mit einer CrCl von 15 bis 29 ml/min lag bei 32 % ( $n = 3.491$ ) eine solche Verordnung vor. Von den Autoren wurde angemerkt, dass es fraglich sei, inwieweit die Studienergebnisse mit dieser besonderen Population (hauptsächlich männlich, Veteranenversorgung) auf andere Gesundheitssysteme übertragen werden können. Trotz des prozentual relativ niedrigen Anteils an Frauen sei die absolute Zahl der Teilnehmerinnen mit 3.354 hoch gewesen und in der multivariaten Analyse ergaben sich keine großen Unterschiede zu den Männern. Welche weiteren Unterschiede zur Normalbevölkerung bestehen könnten (z. B. eine erhöhte Zahl an Psychopharmakaverordnungen durch posttraumatische Belastungsstörungen) wurde in der Analyse nicht diskutiert. [7]

Basierend auf Daten des *Stockholm CREATinin Measurement* (SCREAM)-Projekts (2006-2011) [49] von 2010 analysierte das Team um Schmidt-Mende 2019 in einer retrospektiven Querschnittsstudie rund 141.000 Patienten. Eingeschlossen wurden Patienten, die am 01. Januar 2010 mindestens 65 Jahre alt waren und sich 2010 mindestens einmal hausärztlich vorgestellt hatten. Aus dem ersten, im Jahr 2010 ambulant bestimmten Serum-Kreatinin wurde mittels CKD-EPI-Formel die eGFR geschätzt. Demnach wiesen rund 30.000 Patienten nach KDIGO-Einstufung eine Niereninsuffizienz Stadium 3 auf und rund 2000 Patienten eine Nierensuffizienz Stadium 4. Die Medikation dieser Patienten wurde auf überdosierte und kontraindizierte Wirkstoffe untersucht. Überdosierungen fanden sich bei 42.5 % der Patienten im Stadium 3 und bei 58.1 % im Stadium 4. Kontraindizierte Medikamente wurden wiederum bei 9.4% der Patienten im Stadium 3 und bei 38 % im Stadium 4 festgestellt. [8]

In Deutschland untersuchten Hoffmann et al. 2016 mit der Studie *Inappropriate Medication in Patients with Renal Insufficiency* (IMREN) die Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen im ambulanten Setting. Es wurden 852 Bewohner aus 21 Pflegeheimen in Bremen und dem niedersächsischen Umland eingeschlossen, wobei von 685 Bewohnern eine CrCl mittels C/G geschätzt werden konnte. Eine Niereninsuffizienz mit einer CrCl von 30 bis 59 ml/min wiesen 48.2 % der Patienten auf, im Bereich einer CrCl von kleiner als 30 ml/min waren es 15.5 %. Die Prävalenz von Patienten mit mindestens einer Fehlverordnung wurde mit 19.7 % bestimmt ( $n = 135$ ). Die Prävalenz von fehlverordneten Wirkstoffen in dieser Stichprobe wurde mit 7.7 % aller bei eingeschränkter Nierenfunktion anzupassenden Medikamente angegeben (3.9 % bezogen auf die insgesamt eingenommene Medikation). [9] Für das klinische Setting in Deutschland sind derweil nur Prävalenzen von fehlverordneten Wirkstoffen beschrieben. Seiberth et al. fanden bei 91 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf einer urologischen Station eine Prävalenz von 6.1 % (38 von 620) fehlverordneter Wirkstoffe bei allen eingenommenen Wirkstoffen. Bezogen auf RRD betrug die Prävalenz 16.6 % (38 von 229). [29] Auf einer gastroenterologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Heidelberg wurde von Bertsche et al. (2009) bei 68 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (definiert als  $eGFR < 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$  oder  $CrCL < 50 \text{ ml/min}$ ) eine Prävalenz von 6.6 % (53 von 805) der gesamten Medikation beschrieben, wobei 48.2 % dem Anteil aller bei eingeschränkter Nierenfunktion anzupassenden Wirkstoffe entsprach (53 von 110). [50]

Eine Forschergruppe der Universität Greifswald führte 2015 eine Querschnittsstudie im ambulanten, hausärztlichen Setting durch, um die Häufigkeit von fehldosierten und kontraindizierten Medikamenten zu erfassen. Dafür wurden in der Region Vorpommern des Bundeslandes Mecklenburg-Vorpommern 34 Hausarztpraxen zur Datenerhebung rekrutiert. In den Praxen wurden insgesamt 4066 Patienten rekrutiert, bei denen eine Blutentnahme mit Ermittlung des Serum-Kreatinins erfolgen sollte. Aus dem gemessenen Serum-Kreatininwert wurde mit der CKD-EPI-Formel die eGFR geschätzt. Insgesamt 21.7 % der Patienten wiesen eine eingeschränkte Nierenfunktion im Sinne eines CKD Stadiums 3a oder höher auf, jedoch nur 14.5 % der Patienten (N = 589, Durchschnittsalter 78 Jahre, Altersgruppe 50 bis 97 Jahre) erfüllten schließlich alle Kriterien für die Diagnose einer CKD und wurden in die Studie eingeschlossen. Durch die betreuenden Hausarztpraxen wurden die Medikationspläne, Listen ausgewählter Diagnosen und soziodemografische Angaben zur Verfügung gestellt. Zusätzlich erfolgte zur Reduktion von Fehlern bei der Datenerhebung ein validierendes Gespräch mit dem jeweiligen Arzt der Praxis. Bei den 589 Patienten fanden sich insgesamt 5102 Verordnungszeilen, wobei die Häufigkeit von 0 bis 26 Verordnungen pro Patient variierte (Mittelwert 8.7). Von diesen Verordnungszeilen waren 4.2 % fehldosiert oder kontraindiziert (Prävalenz fehlverordneter Wirkstoffe) und betrafen 29 % der Patienten (Prävalenz Patienten mit Fehlverordnung). In einer logistischen Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass ein hohes Stadium der CKD (Stadium 3b oder höher) und Polypharmazie mit dem Auftreten von Fehlverordnungen assoziiert war. Die betreuende Hausarztpraxis war kein prädiktiver Einflussfaktor, wobei anzumerken ist, dass sowohl die durchschnittliche Zahl der Verordnungszeilen pro Patient (6.3 bis 11.6) als auch der durchschnittliche Anteil an Fehlverordnungen (min. 1.4 %, max. 7.7 %) in den Praxen stark variierte. Da sich im Studienzeitraum die Verordnungsgrenzen für einige der formal (nach Fachinformationsangabe) kontraindizierten Medikamente änderten, wurden zusätzlich Berechnungen mit den neuen Grenzwerten durchgeführt. Es zeigte sich, dass dadurch die Rate an Fehlverordnungen von 4.2 % auf 3.5 % der Verordnungszeilen (von 29 % auf 25.5 % der Patienten) sank. [10]

Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen							
Autor	Land, Jahr	Studienpopulation	Alter	Prävalenz	Setting	Medikament	
Chang et al.[7]	USA, 2015	83.850	≥ 65 Jahre (Mittel: 80 Jahre)	CrCl 30 – 49 ml/min: 13 % CrCl 15 – 29 ml/min: 32 %	Ambulant	Ranitidin, Allopurinol, Metformin 76 % der Fehlverordnungen	
Schmidt-Mende et al.[8]	Schweden, 2019	KDIGO-St. 3: 30.372 KDIGO-St. 4: 2.161	≥ 65 Jahre (Mittel: (St. 3) 80.4 J.; (St. 4) 80.5 J.)	St. 3: 42.5 % St. 4: 58.1 %	Ambulant	Enalapril	
Hoffmann et al.[9]	Deutschland, 2016	685	Mittel: 83.3 ± 10.6 Jahre (Spanne 79 – 91)	19.7 %	Ambulant, Pflegeheim	Fehldosiert: Ramipril kontraindiziert: Metformin	
Mahner[10]	Deutschland, 2018	589	Mittel: 78.1 Jahre (Spanne 50 – 97)	29 %	Ambulant	Fehldosiert: Ramipril, Sitagliptin kontraindiziert: Phenprocoumon, Metformin	
Prävalenz von fehlerverordneten Wirkstoffen							
Autor	Land, Jahr	Studienpopulation	Alter	Prävalenz	Setting	Medikament	
Hoffmann et al.[9]	Deutschland, 2016	685	Mittel: 83.3 ± 10.6 Jahre (Spanne 79 – 91)	3.9 % der Gesamtmedikation 7.7 % der anzupassenden	Ambulant	Fehldosiert: Ramipril kontraindiziert: Metformin	
Seiberth et al.[29]	Deutschland, 2017	91	Median: 75 J. (Spanne 40 – 93)	6.1 % der Gesamtmedikation 16.6 % der RRD	Stationär, urologische Normalstation	Metformin, Olmesartan, Ramipril	
Bertsche et al.[50]	Deutschland, 2009	68	Mittel: 65. 3 ± 13.8 Jahre	6.6 % der Gesamtmedikation 48.1 % der anzupassenden Medikamente	Stationär, gastroenterologische Intensivstation	Antibiotika, Antimykotika	
Mahner[10]	Deutschland, 2018	589	Mittel: 78.1 Jahre (Spanne 50 – 97)	4.2 % der Gesamtmedikation	Ambulant	Fehldosiert: Ramipril, Sitagliptin kontraindiziert: Phenprocoumon, Metformin	

Tab. 3. Übersicht der Charakteristika der Studien zur Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen und der Prävalenz fehlerverordneter Wirkstoffe

## 2.7 Fehlverordnete Wirkstoffe

Aus den oben dargelegten Untersuchungen zur Prävalenz von Fehlverordnungen kristallisieren sich einige Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen heraus, die häufig fehlverordnet werden. In ihrem systematischen Review stellen Tesfaye et al. (2017) heraus, dass im klinischen Setting zumeist Antibiotika und den Gastrointestinaltrakt- beeinflussende Wirkstoffe (vorrangig Ranitidin) fehlverordnet werden. Antidiabetika und das kardiozirkulatorische System beeinflussende Wirkstoffe (vorrangig ACE-Hemmer) würden sowohl im klinischen als auch im ambulanten Setting häufig fehlverordnet. [6] Zu sehr ähnlichen Ergebnissen kommen auch die oben detaillierter vorgestellten Untersuchungen. Chang et al. (2015) berichteten, dass allein Ranitidin, Allopurinol und Metformin 76 % aller Fehldosierungen und -verordnungen ausmachten. [7] In der Untersuchung von Schmidt-Mende et al. (2019) von ca. 32.000 Patienten war der am häufigsten verordnete (knapp über 20 % der Patienten) und fehldosierte (ca. 10 % der Patienten) Wirkstoff der ACE-Hemmer Enalapril. [8] Von Hoffmann et al. (2016) konnte in deutschen Pflegeheimen in einer Stichprobe von 685 Patienten der ACE-Hemmer Ramipril als sowohl am häufigsten anzupassender (156 der 2.184 anzupassenden Verordnungen) als auch am häufigsten fehldosierter Wirkstoff (22 von 54 fehldosierten Verordnungen) identifiziert werden. Am häufigsten wurde trotz Kontraindikation Metformin verordnet (24 von 115 kontraindizierten Wirkstoffen). [9] In Mecklenburg-Vorpommern beschrieb Mahner als am häufigsten verordneten, formal (nach Fachinformationsangabe) kontraindizierten Wirkstoff Phenprocoumon (21 von 589 Patienten), gefolgt von Metformin (15 von 589 Patienten). Bei den formal (nach Fachinformationsangabe) fehldosierten Wirkstoffen war Ramipril (52 von 125 Verordnungen) am häufigsten überdosiert, gefolgt von Sitagliptin (14 von 39 Verordnungen). [10]

### 3 Fragestellungen

Die Berücksichtigung der Nierenfunktion bei der Verordnung von Medikamenten ist von großer Relevanz für den Patienten, da Nebenwirkungen oder gar Schädigungen auftreten können. Die Nierenfunktion nimmt mit steigendem Alter und im Zusammenhang mit einigen verbreiteten Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie ab, sodass eine Anpassung von Medikamenten an die Nierenfunktion vor allem bei älteren und multimorbiden Patienten zu berücksichtigen ist. [45] Werden zusätzlich noch viele Medikamente eingenommen (Polypharmazie), werden Fehlverordnungen und daraus resultierende Probleme wahrscheinlicher. Aus der hohen Prävalenz (30.4 – 61.9 % [45]) derartiger, unter Risiko stehender Patienten ergibt sich schließlich auch eine Relevanz für das Versorgungssystem.

Wie im vorhergehenden Kapitel beschrieben, gibt es weltweit Untersuchungen zur Bestimmung der Prävalenz und Risikofaktoren von Fehlverordnungen bei eingeschränkter Nierenfunktion, wobei sich sowohl die Dosierungsreferenzen, die Settings, das Alter der eingeschlossenen Patienten und die Bezugsgröße der Prävalenz, also die Anzahl der insgesamt eingenommenen Medikamente oder die Anzahl der untersuchten Personen, unterscheiden. In Deutschland gibt es nur wenige Untersuchungen zu diesem Thema die wiederum durch unterschiedliche Settings wenig vergleichbar sind. In allen Untersuchungen erfolgte eine Analyse der Medikationspläne ausschließlich auf Basis formal-pharmakologischer Empfehlungen, die klinische Relevanz potenzieller Fehlverordnungen für den Patienten wurde also nicht geprüft.

Wie bereits herausgearbeitet (Kap. 2.1), weist die Bevölkerung Mecklenburg-Vorpommerns unter den aufgeführten Gesichtspunkten „Alter“ und „Medikamenteneinnahme“ im Vergleich mit den meisten anderen Bundesländern nicht nur einen größeren Anteil älterer Menschen, sondern zusätzlich altersunabhängig mehr eingenommene Medikamente als im Bundesdurchschnitt auf. Somit ergeben sich mehr Möglichkeiten für Fehlverordnungen. Dieses Risiko wird sich durch die prognostizierte überdurchschnittliche Zunahme des Anteils älterer Menschen im Vergleich zum Bundesdurchschnitt voraussichtlich noch verstärken. Wenn Muster für das Auftreten von Fehlverordnungen identifiziert werden können, gelingt es in der Zukunft vielleicht besser, Fehlverordnungen zu detektieren und zu vermeiden.

Diese Untersuchung konzentriert sich auf die besonders unter Risiko stehende Patientengruppe über 65 Jahren mit Polypharmazie. Zunächst erfolgt eine Software-basierte, formal-pharmakologische Analyse auf Fehlverordnungen und damit der Bestimmung der Prävalenz von Fehlverordnungen. Im Anschluss erfolgt eine Einordnung der klinischen Relevanz dieser potenziellen Fehlverordnungen durch die Diskussion individueller Patientenfälle in einem Expertenpanel und daraus die Ableitung einer Prävalenz von eher klinisch-relevanten Fehlverordnungen. Zuletzt wird der Versuch unternommen mittels inferenzstatistischer Analyse potenzielle Risikofaktoren zu ermitteln. Dies wird durch den heuristischen Auswertungsansatz des Expertenpanels präzisiert und ergänzt.

Zusammengefasst sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- (1) Wie hoch ist die Prävalenz von formal-pharmakologischen Medikamentenfehlverordnungen bei von Polypharmazie betroffenen Patienten ab 65 Jahren mit eingeschränkter Nierenfunktion bei Aufnahme in ein Krankenhaus der Schwerpunktversorgung in M-V?
- (2) Welche klinische Relevanz wird den detektierten Fehlverordnungen durch ein primärärztlich-pharmazeutisches Expertenpanel zugewiesen und welche Implikationen für die weitere Auswertung ergeben sich daraus?
- (3) Wie verändert sich die Prävalenz von potenziellen Fehlverordnungen unter Berücksichtigung der Einschätzung der klinischen Relevanz bestimmter Wirkstoffgruppen durch ein primärärztlich-pharmazeutisches Expertenpanel?
- (4) Sind bestimmte soziodemografische Merkmale häufiger mit potenziellen Fehlverordnungen verbunden?
- (5) Wie verteilen sich die potenziellen Fehlverordnungen auf die in der Stichprobe bekannten Erkrankungen?
- (6) Welche Prädiktoren für das Auftreten von potenziellen Fehlverordnungen können identifiziert werden?

## 4 Material und Methoden

Das folgende Kapitel dient der systematischen Darstellung des zur Beantwortung der in Kapitel 3 formulierten Forschungsfrage verwendeten Vorgehens, sowie der benötigten Materialien und Methoden. Dazu wird zunächst die Studie POLITE-RCT als Datengrundlage dieses Promotionsprojekts vorgestellt. Da nur Teile der Daten aus POLITE-RCT Verwendung finden, erfolgt im nächsten Schritt die Darstellung der Auswahl der berücksichtigten Erhebungsorte und Messzeitpunkte sowie die Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten. Für die Digitalisierung und Aufarbeitung der Daten wurde für dieses Promotionsprojekt eigens eine Datenbank mit Kodierung entwickelt, in die von jedem Patienten die soziodemografischen Daten, die Diagnose und die vollständige Medikation übertragen wurden. Im nächsten Schritt erfolgte auf Grundlage von formal-pharmakologischen Empfehlungen eine software-basierte Analyse der Medikation der Patienten. Die Ergebnisse dieser Analyse sowie eine quasi-zufällige Auswahl von Patientenakten wurden schließlich in einem Expertenpanel diskutiert, um Impulse für die weitere Auswertung und Einordnung der Ergebnisse zu erhalten.

### 4.1 POLITE-RCT

Die Studie POLITE-RCT (Trial-Registrierung: ISRCTN42003273) ist eine cluster-randomisierte kontrollierte Interventionsstudie (*randomized controlled trial*, RCT<sup>e</sup>) des Instituts für Allgemeinmedizin der Universitätsmedizin Rostock. Gemäß dem Studienprotokoll von Löffler et al. (2014) werden die Effekte von narrativen Medikamentenreviews durch geschulte Pharmazeuten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten und die Anzahl der durch sie eingenommenen Dauermedikamente während und nach einem Krankenhausaufenthalt untersucht. [53]

Ab 2015 wurden am Klinikum Neubrandenburg (946 Planbetten [54]; Case-Mix-Index 2016<sup>f</sup>: 1.091 [55]) und der Universitätsklinik Rostock (1050 Planbetten [54]; Case-Mix-

---

<sup>e</sup> In einem randomisierten und kontrollierten Studiendesign (z. B. zweiarmiges Parallelgruppendesign) werden die Effekte einer Therapie (Intervention) und einer Kontrollbehandlung miteinander verglichen und die Patienten durch eine zufällige Zuteilung auf beide Gruppen (Kontroll- und Interventionsgruppe) verteilt. Die Patienten in der Kontrollgruppe werden entweder mit einer anderen Therapie oder einem Placebo behandelt. 51 Erfolgt die Randomisierung nicht individuell, sondern zwischen Organisationseinheiten (z. B. Arztpraxen oder Stationen), wird von Cluster-Randomisierung gesprochen. 52.

<sup>f</sup> Durch den Case-Mix-Index (CMI) wird die mittlere Fallschwere eines Krankenhauses beschrieben. Um ihn zu berechnen wird der Quotient aus der Summe aller Bewertungsrelationen eines Krankenhauses (Case Mix) und der Gesamtzahl der über diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Groups, DRGs)

Index 2016: 1.437 [55]) Patienten rekrutiert.<sup>g</sup> Ein Cluster entsprach dabei einer Station. Die Voraussetzung für den Einschluss einer Station als Cluster war, dass dort ältere Patienten mit Multimorbidität<sup>h</sup> und chronischen Erkrankungen behandelt wurden. Stationen, auf denen bereits eine andere Studie durchgeführt wurde oder die Teil eines Programms zur Optimierung der Medikamententherapie waren, wurden ausgeschlossen. Eingeschlossen wurden Patienten, die 65 Jahre oder älter und von Polypharmazie betroffen waren. Polypharmazie wurde als die dauerhafte Einnahme von mindestens fünf systemischen Wirkstoffen definiert, wobei Topika nicht gewertet wurden. Nach Möglichkeit musste ein stationärer Aufenthalt von mindestens fünf Tagen absehbar sein. Des Weiteren durfte keines der in der folgenden Tabelle 4 aufgeführten Ausschlusskriterien vorliegen:

Nr.	Ausschlusskriterium
(1)	Keine selbstständige Medikamenteneinnahme durch die Patienten
(2)	Unfähigkeit der Patienten, der Studie zuzustimmen (z. B. Demenz)
(3)	Taubheit
(4)	unzureichende Beherrschung der deutschen Sprache
(5)	zeitgleiche Teilnahme an einer anderen Studie
(6)	bestehende Malignome
(7)	erworbenes Immundefizit (Infektion mit humanem Immundefizienz-Virus, HIV, oder Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS)
(8)	Hämodialyse
(9)	(stattgefundene) Organtransplantation
(10)	absehbare Lebenserwartung von weniger als 12 Monaten

Tab. 4. Ausschlusskriterien für alle mindestens 65-jährigen, von Polypharmazie betroffenen Patienten der Studie POLITE-RCT

abgerechneten Fälle eines Krankenhauses gebildet. Der angegebene CMI enthält keine teilstationären DRGs. Zum Vergleich hatte 2016 das Klinikum Karlsburg (Fachklinikum für Herz- und Diabetespatienten) mit 2.008 den höchsten und das Sana-Krankenhaus Rügen GmbH mit 0.757 den niedrigsten CMI in M-V (unter den an der Akutversorgung teilnehmenden Krankenhäusern). 55.

<sup>g</sup> Im Gegensatz zu anderen Bundesländern, wie beispielsweise Schleswig-Holstein 56, verzichtet das Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Gesundheit des Landes M-V in seiner Krankenhausplanung darauf, Krankenhäuser einer Versorgungsstufe, wie Regel- oder Schwerpunktversorgung, zuzuordnen. Dies erschwert eine Unterscheidung hinsichtlich des angedachten Versorgungsauftrags.

<sup>h</sup> Es existiert bislang keine einheitliche Definition von Multimorbidität. In der internationalen Literatur wird sie zumeist als das Vorliegen von zwei oder mehr chronischen Erkrankungen definiert. 57 In der deutschen S3 Leitlinie „Multimorbidität“ der DEGAM von 2017 wird beim gleichzeitigen Vorliegen von drei oder mehr chronischen Erkrankungen von Multimorbidität gesprochen. 58.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte kurz nach Krankenhausaufnahme (Zeitpunkt T0) auf der jeweiligen Station durch die Pharmazeuten des Studienteams. Durch diese wurde im Folgenden auch in der Interventionsgruppe das narrative Medikamentenreview durchgeführt. Alle Patienten erhielten bei der Rekrutierung eine persönliche ID, die sich aus der Abkürzung des Studienstandorts und der Station, auf der sie rekrutiert wurden, sowie einer fortlaufenden Nummer zusammensetzte. Eine erneute Datenerhebung erfolgte zur Krankenhausentlassung (T1) sowie 6 Monate (T2) und 12 Monate (T3) nach Entlassung, wobei die letzten beiden telefonisch erfolgten.

Die erste Erfassung der Medikamente der Patienten (Zeitpunkt T0) erfolgte mittels narrativem Medikamentenreview. Dabei handelt es sich um eine Kombination von Methoden: ein "brown bag"-Medikamentenreview<sup>i</sup> [61, 59] ergänzt um den patientenzentrierten Zugang der narrativen Medizin<sup>j</sup>. [63, 64] Dokumentiert wurde die Medikation auf einem für dieses Projekt eigens entworfenen Dokumentationsbogen (siehe Anhang 9.2). Im Anschluss an das narrative Medikamentenreview füllten die Patienten unterstützt von einer studentischen Hilfskraft einen Fragebogen aus, in dem u. a. soziodemografische Daten abgefragt wurden. Eine Verblindung erfolgte für die Messzeitpunkte T0 und T1 nicht, lediglich für T2 und T3 wurden die befragenden Pharmazeuten verblindet, erhielten also keine Information darüber, ob die Patienten der Kontroll- oder Interventionsgruppe angehörten.

Dokumente mit persönlichen Daten (Dokumentationsbogen Medikamentenreview, soziodemografischer Fragebogen, etc.) wurden über die zugeteilte ID pseudonymisiert und getrennt von den Klarnamen den Datenschutzbestimmungen entsprechend im Institut für Allgemeinmedizin der Universitätsmedizin Rostock archiviert. Ebenso wurde mit den Kontaktdaten verfahren, die für die erneute Kontaktaufnahme nach Krankenhausentlassung

---

<sup>i</sup> Bei einem "brown bag"-Review handelt es sich um eine Methode, bei der der Patient seine gesamte Medikation zum Review-Gespräch mitbringt und gemeinsam mit dem Reviewer jedes Medikament nacheinander bespricht. Seinen Namen erhielt es aus dem ursprünglichen Projekt, bei dem die Patienten ihre Medikamente in einer braunen Supermarkttüte zum Review mitbrachten. Ziel dieses Ansatzes ist es, keine eingenommenen Medikamente zu übersehen, vor allem keine frei verkäuflichen Medikamente (over-the-counter, OTC). 59, 60.

<sup>j</sup> Narrative Medizin (narrativ based medicine, NBM) versucht, den Patienten Raum für ihre Geschichte von Gesundheit, Krankheit, vermuteten Zusammenhängen und für ihre Erwartungen zu geben. Sie ist ein Instrument, um die Bedürfnisse und die das Leben bestimmenden Aspekte von Patienten zu erfassen. 62 Im kombinierten Ansatz von POLITE-RCT ermöglicht NBM die Integration des persönlichen Standpunkts des Patienten in die pharmakologischen Überlegungen. 53.

(T2 und T3) aufgenommen wurden. Der Studiendurchführung von POLITE-RCT wurde im Juni 2014 ein positives Votum der Ethikkommission der Universitätsmedizin Rostock (Aktenzeichen: A 2014-0101; s. Anhang 9.3) erteilt. Die Studie POLITE-RCT wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung finanziert. [53]

## **4.2 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Promotionsschrift zur Bestimmung der Prävalenz von Patienten mit Medikamentenfehlverordnungen bei eingeschränkter Nierenfunktion handelt es sich um eine Querschnittsstudie der Baselinedaten (T0) aus Neubrandenburg der Studie POLITE-RCT des Instituts für Allgemeinmedizin der Universitätsmedizin Rostock.

## **4.3 Datenauswahl und -verarbeitung dieser Promotion**

Für dieses Promotionsprojekt wurden die Daten des Zeitpunkts T0 am Studienstandort Neubrandenburg des eben vorgestellten RCT in einem Querschnittsdesign analysiert. Die weiteren Messzeitpunkte (T1 – T3) fanden also keine Berücksichtigung (Längsschnittstudie). Zudem handelt es sich um eine Sekundäranalyse der Daten aus POLITE-RCT. Zur strukturierten Auswahl, Digitalisierung, Aufarbeitung und Auswertung der zur Beantwortung der in Kapitel 3 formulierten Forschungsfrage benötigten Informationen wurden die T0-Daten von POLITE-RCT in die Gruppen untergliedert. Die Aufteilung erfolgte in (1) Basisdaten, (2) Medikation, (3) soziodemografische Daten und (4) Diagnosen; diese Gruppen sind in den folgenden Unterkapiteln im Detail dargestellt.

Alle Daten der Studie POLITE-RCT wurden zunächst auf Papier erfasst und archiviert, sodass es nach Auswahl der für dieses Projekt benötigten Informationen erforderlich war, eine Datenbank zu erstellen. Dafür wurde zunächst für jede Variable eine Kodierung festgelegt, also Name und mögliche Merkmalsausprägungen für die Übertragung in die Datenbank definiert und in einem Codebuch festgehalten.

Fehlende Werte in den Originaldaten (POLITE-RCT) wurden als solche gekennzeichnet (Missing Values) in die Datenbank übernommen. Die Datenbank wurde zunächst in Microsoft Excel Version 2013 erstellt und umfasste für die vier o. g. Untergruppen insgesamt 484 Variablen. Bei der Auswahl, Kodierung und Digitalisierung der Daten erfolgte eine enge Abstimmung mit dem Studienteam, um auch über dieses Promotionsprojekt hinaus die digitalisierten Daten bei der weiteren Auswertung von POLITE-RCT ohne erneute Aufbereitung verwenden zu können.

Im Folgenden werden die bei der Digitalisierung verwendeten Untergruppen (s. o.) der Datenbank und die in ihnen erfassten Daten dargestellt. Im Rahmen der Analyse nach Aufarbeitung der Basisdaten (s. Kap. 4.3.1) wurden die Ausschlusskriterien von POLITE-RCT (s. Kap. 4.1) um das Fehlen des Serum-Kreatininwertes ergänzt. Die folgende Abbildung 1 stellt den zeitlichen Ablauf der Digitalisierung der Daten und der anschließenden Auswertung (Kap. 4.4) dar.

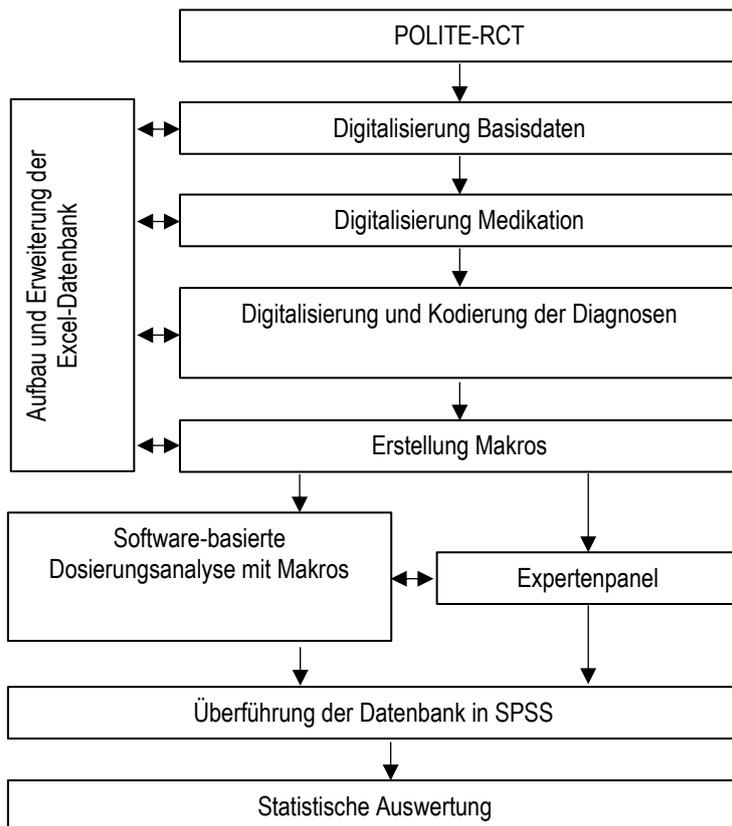


Abb. 1. Zeitliche Abfolge der Digitalisierung, Verarbeitung und Auswertung der Daten

### 4.3.1 Basisdaten

Im ersten Schritt wurden Eckdaten der Patienten digitalisiert: (1) Patienten-ID, (2) Geburtsdatum des Patienten, (3) Datum des Interviews, (4) Geschlecht, (5) Körpergröße, (6) Gewicht und (7) erster im Krankenhaus gemessener Serum-Kreatininwert. Auffällig war eine große Zahl an Patienten, bei denen die Angabe von Körpergröße und/ oder Gewicht fehlte (s. Abb. 2). Deshalb wurde zur Schätzung der eGFR die MDRD-Formel von 2007 in der Variante für das internationale Einheitensystem verwendet, da diese, im Vergleich zur C/G-Formel, weder Körpergröße noch Gewicht berücksichtigt (s. Kap. 2.4). [34] Da sie in der wissenschaftlichen Referenzliteratur häufiger Verwendung findet und dadurch eine bessere Vergleichbarkeit aufweist, wurde sie auch der CKD-EPI Formel

vorgezogen. Die genaue Körperoberfläche konnte aufgrund häufig fehlender Werte bei Körpergröße und Gewicht nicht berechnet und in die Bestimmung der eGFR einbezogen werden. Dieses Vorgehen mindert die Genauigkeit der Schätzung der patientenindividuellen eGFR, was jedoch unter den pharmako-epidemiologischen Gesichtspunkten dieser Untersuchung als nachrangig anzusehen ist. Alle Patienten unterliegen so den gleichen Auswertungsmaßstäben, was eine Vergleichbarkeit ermöglicht. Für die individuelle Patientenbehandlung wird, besonders bei hochaggressiven Wirkstoffen, eine Berücksichtigung der Körperoberfläche empfohlen.

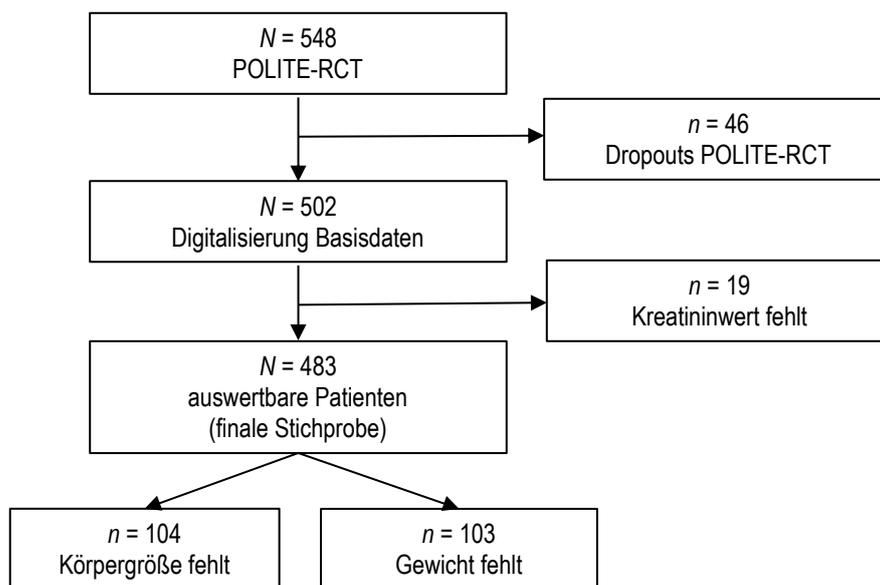


Abb. 2. Initiale Stichprobe der Studie POLITE-RCT am Standort Neubrandenburg und finale Stichprobe dieser Arbeit

### 4.3.2 Medikation

Die Medikation der Patienten wurde in die Datenbank überführt, wobei nicht die Präparate- / Handelsnamen, sondern die Wirkstoffnamen aufgeführt wurden, um Vergleichbarkeit zu ermöglichen und die formal-pharmakologischen Auswertung zu erleichtern. Kombinationspräparate (z. B. Ramipril/HCT) wurden als zwei separate Wirkstoffe aufgenommen und damit separaten Verordnungszeilen (VOZ) zugeordnet. In einer zusätzlichen Variablen wurde festgehalten, dass die Wirkstoffe Teil eines Kombinationspräparats sind. Die 25 Präparate, deren Wirkstoffe sich nicht einfach wie im oben genannten Beispiel trennen ließen, wurden mit Handelsnamen aufgenommen und im Weiteren auch unter dem Begriff „Wirkstoff“ zusammengefasst. Um Fehlerquellen zu reduzieren und die spätere Software-basierte Auswertung zu ermöglichen, wurden einige

Präparate vereinfacht zusammengefasst. Dies betraf Ginkgo-Präparate, die zu „Ginkgo“, unterschiedliche Kalium-Präparate, die zu „Kalium“, und Baldrian-Präparate, die zu „Baldrianwurzel“ zusammengefasst wurden. Die erforderlichen Umrechnungen von Dosierungen konnten wegen eingeschränkter Informationen in den Daten zum Teil nicht oder nur ungenau erfolgen. Es gab jedoch bei allen aufgeführten Präparaten nur für Kalium-Präparate und auch dort nur dosisunabhängige Empfehlungen für die Gabe bei eingeschränkter Nierenfunktion, sodass dies keine Einschränkung im Hinblick auf die Fragestellung darstellt.

Die Dosierungsschemata der Wirkstoffe wurden in vier Variablen (Dosis morgens, mittags, abends und nachts) übertragen. Dabei erfolgte, um eine Software-basierte Auswertung zu ermöglichen, eine Vereinheitlichung der Einheiten. In der Datenbank wurden Dosierungen nur in Milligramm (mg) und Internationalen Einheiten (I.E.) umgerechnet und eingetragen. Vor allem bei Bedarfs- und frei verkäuflichen Medikamenten (*over-the-counter*, OTC) war häufig kein Dosierungsschema angegeben (z. B. Ibuprofen 400mg bei Bedarf). In diesen Fällen wurde als Dosierungsschema eine morgendliche Einmaleinnahme angenommen. Topika und Augentropfen wurden wegen der zumeist nicht Nieren-Clearance-relevanten Wirkstoffspiegel und vor allem wegen der bei Topika schwer zu erfassenden Dosierung nicht berücksichtigt.

### **4.3.3 Soziodemografische Daten**

Die erhobenen soziodemografischen Daten dienen dazu, eine Stichprobe in ihren Merkmalen zu beschreiben und ermöglichen z. B. Subgruppenvergleiche in Bezug auf Altersgruppen und Bildungsabschluss. Das Alter der Patienten wurde aus dem Geburtsdatum und dem Datum der Datenerhebung errechnet. Datumsangaben waren oft unvollständig angegeben (z.B. „Einzug ins Pflegeheim“: „2012/2013“). Um eine Auswertung zu ermöglichen, erfolgte eine systematische Ergänzung fehlender Werte. War der Tag nicht angegeben, wurde der erste Tag des Monats gewählt. Waren Tag und Monat nicht angegeben, wurde der erste Tag des Monats August angenommen. Wenn ein Jahresumbruch angegeben war, wurde der erste Januar des nächstgelegenen Jahres angenommen (im vorangegangenen Beispiel 01.01.2013).

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung in POLITE-RCT wurde die Pflegebedürftigkeit noch in Pflegestufen angegeben. Obwohl mittlerweile eine Einteilung in Pflegegrade erfolgt, wurde in der vorliegenden Arbeit weiter mit Pflegestufen gearbeitet, weil eine direkte

Übertragung von einer Einteilung in die andere ohne weitere Patienteninformationen nicht möglich ist. Für die Auswertung erfolgte wegen kleiner Fallzahlen eine Zusammenfassung der Pflegestufen 1 und 2 sowie 3 und 4, da sonst keine Aussagekraft in der statistischen Auswertung besteht. Die Variable „Wohnsituation“ wurde im POLITE-RCT-Fragebogen mit sieben Antwortkategorien erfasst und für diese Arbeit in die Kategorien „(in jeglicher Konstellation) im Privathaushalt“ und „in betreuter Situation“ (z.B. Pflegeheim) lebend zusammengefasst, wiederum zur Verbesserung der statistischen Auswertbarkeit.

Die Schul- und Berufsabschlüsse wurden in POLITE-RCT mit jeweils sechs Antwortkategorien und einer Freitextoption erfasst. Die Freitextangaben wurden in die bestehenden Kategorien eingeordnet und die Ankreuzoptionen zusammengefasst, um diese für die Auswertung annähernd in einer Ordinalskala angeben zu können. Schulbesuche bis zur 9. Klasse wurden der Kategorie „Haupt- /Volksschulabschluss“ und Schulbesuche bis zur 10. Klasse der Kategorie „Realschulabschluss“ zugerechnet, sodass sich schließlich für die Auswertung die Kategorien „kein Schulabschluss“, „Hauptschulabschluss“, „Realschule oder äquivalent“ und „Hochschulreife / Abitur“ ergaben. War keine Kategorie ausgewählt und im Freitext nichts angegeben, wurde dies als fehlender Wert behandelt. Im Fall der erhobenen Berufsabschlüsse war eine entsprechende Einordnung der Angaben im Freitext nicht möglich, sodass diese weiterhin als „Sonstige“ geführt wurden.

Das monatliche Nettoeinkommen der Patienten wurde bei POLITE-RCT in 24 Kategorien erfasst, beginnend mit einem Einkommen unter 150 Euro und endend mit 18.000 Euro und mehr. Da sich in dieser sehr ausdifferenzierten Unterteilung jeweils nur wenige Patienten in einer Kategorie befanden, erfolgte eine Zusammenfassung zu drei Kategorien: „weniger als 1.100 Euro“, „1.100 bis weniger als 1.700 Euro“ und „mehr als 1.700 Euro“. Dadurch ergaben sich drei Gruppen von vergleichbarer Größe.

#### **4.3.4 Diagnosen**

Die Diagnosen der Patienten aus den Entlassungsbriefen der stationären Behandlung wurden zunächst unkodiert digitalisiert und danach kategorial zusammengefasst. Wenn ersichtlich, wurde festgehalten, ob es sich um eine Einweisungs- / Haupt- / Behandlungsdiagnose handelte, um aus dieser die Möglichkeit für ein akutes Nierenversagen abschätzen zu können. Bei Patienten ohne Entlassungsbrief wurden die vom Pharmazeuten auf der Rückseite des Medikamentendokumentationsbogens notierten Diagnosen erfasst. Die Kodierung der Diagnosen erfolgte angelehnt an das ICD-10

System. Diagnosen, bei denen ein Zusammenhang bei der Genese der CKD bekannt war (s. Kap. 2.4), wurden genauer unterschieden. Beispiel hierfür ist der Diabetes mellitus, bei dem, soweit möglich, eine Unterscheidung nach Typ erfolgte. Auch vorbeschriebene Nierenerkrankungen wurden so differenziert wie möglich erfasst. Bei psychiatrischen Krankheitsbildern erfolgten hingegen keine weiteren Unterscheidungen und eine Zusammenfassung als vollständige Diagnosegruppe. Abhängig von der erwarteten Wahrscheinlichkeit der Beeinflussung der CKD stehen damit in der Auswertung spezifischen Diagnose (z. B. Diabetes mellitus Typ 2) und Diagnosegruppen (z. B. psychiatrische Erkrankung) nebeneinander.

Akute Verschlechterungen der Nierenfunktion (akutes Nierenversagen, ANV) oder Diagnosen, die ein solches vermuten lassen, wurden gesondert kodiert. Eine mögliche Verschlechterung wurde bei der Diagnose einer Sepsis, eines SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) oder einer Exsikkose angenommen. Falls die Patienten eine Operation oder (Notfall-)Intervention erhielten, wurde erfasst, ob diese elektiv erfolgte. Ziel dieser beider Maßnahmen war es Patienten zu identifizieren, deren Serum-Kreatininwert sich möglicherweise bei Aufnahme nicht in einem stabilen Dauerzustand (*steady-state*) befand und sie somit ggf. in der Auswertung gesondert betrachten zu können.

## **4.4 Auswertung**

Digitalisierung, Verarbeitung und Auswertung der Daten für dieses Promotionsprojekt erfolgte in mehreren Schritten. Im vorhergehenden Kapitel wurden die Schritte der Datenbankgestaltung und Digitalisierung vorgestellt. Die Abbildung 2 stellt diese in zeitlicher Abfolge dar und gibt bereits einen Überblick über die nun folgenden Schritte der Auswertung. Zunächst wird die Auswahl der verwendeten Dosierungsreferenz als Grundlage der im Anschluss folgenden Software-basierten Auswertung beleuchtet. Die zur Anwendung kommenden statistischen Test werden beschrieben und schließlich das Expertenpanel als impulsgebendes und reflektierendes Auswertungsinstrument vorgestellt.

### **4.4.1 Dosierungsreferenz**

Für Deutschland existiert kein einheitliches Kompendium für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Es gibt kommerzielle (Software-) Lösungen, die zumeist in Praxisverwaltungsprogramme oder Medikationstools integriert sind. Diese sind jedoch weder frei zugänglich, noch transparent hinsichtlich der

Bewertungsgrundlage der Empfehlungen. Eine Alternative bietet die in diesem Projekt verwendete Onlinedatenbank [www.dosing.de](http://www.dosing.de), die seit 1998 unter der Leitung von Haefeli von der Universität Heidelberg auf Grundlage der jeweiligen Fachinformationen und wissenschaftlicher Publikationen eine standardisierte, wissenschaftlich fundierte Referenz für die Dosierung bzw. Dosisanpassung von Medikamenten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion darstellt. Das Angebot der Datenbank richtet sich an Fachleute aus dem Gesundheitswesen und ist für Lehr- und Forschungszwecke initiiert worden. Die Finanzierung erfolgt ausschließlich aus Mitteln der Universität Heidelberg und damit des Landes Baden-Württemberg. [65] In der Versorgungsleitlinie „Versorgung von Patienten mit nicht dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis“ der DEGAM wird [www.dosing.de](http://www.dosing.de) explizit als mögliche Dosierungsreferenz genannt. [66]

War ein Wirkstoff oder Präparat nicht auf [www.dosing.de](http://www.dosing.de) gelistet oder die Angabe nicht eindeutig in einem Makro (s. Kap. 4.4.2.) umzusetzen, wurde die jeweilige Fachinformation hinzugezogen. Ein Beispiel für eine nicht unmittelbar umsetzbare Empfehlung war eine Dosisreduktion nach dem  $Q_0$ -Konzept<sup>k</sup>, für dessen Anwendung zunächst Maximaldosierungen in den Fachinformationen eruiert werden mussten.

#### 4.4.2 Softwarebasierte Auswertung der Medikation

Zum Screening der VOZ auf formal-pharmakologische Fehldosierungen erfolgte eine Programmierung von Makros auf der Basis der Software Visual Basic for Applications 7.1 (VBA) in Microsoft Excel 2013. Makros sind Unterprogramme, die auf Grundlage von festgelegten Wenn-Dann-Beziehungen die 5012 VOZ systematisch durchsuchen und das Prüfergebnis ausgeben. Das Software-basierte Screening ersetzt die Prüfung jeder einzelnen VOZ durch eine begutachtende Person. Veränderungen in den Empfehlungen der Fachinformation und bei [www.dosing.de](http://www.dosing.de) konnten so jederzeit schnell in dem jeweiligen Makro angepasst und eine neue Analyse zeitsparend durchgeführt werden. Des Weiteren wäre die Anwendung der Makros auf einen anderen Datensatz möglich.

---

<sup>k</sup> Bei dem  $Q_0$ -Konzept handelt es sich um eine Dosisreduktion in Abhängigkeit vom renal eliminierten Dosisanteil eines Wirkstoffs. Die individuelle Ausscheidungsleistung eines Patienten kann nach der Formel  $Q = Q_0 + (1 - Q_0) * \frac{\text{Kreatinin Schätzc}learance}{\text{normale Clearance}}$  berechnet werden, wobei gilt:  $Q$  ist die individuelle Ausscheidungskapazität des Patienten,  $Q_0$  ist die extrarenal ausgeschiedene bioverfügbare Dosisfraktion,  $1 - Q_0$  ist somit der renal ausgeschiedenen Anteil eines Wirkstoffs. Eine Anpassung an die Nierenfunktion erfolgt entweder durch (1) Dosisreduktion:  $\text{Dosis}_{\text{normal}} \times Q$  bei unverändertem Dosierungsintervall ( $\tau$ ) oder (2) Veränderung des Dosierungsintervalls:  $\tau_{\text{normal}} / Q$ . 67.

Für jeden in der Untersuchung vorkommenden Wirkstoff wurde ein eigenes Makro erstellt, das die formal-pharmakologischen Dosierungsempfehlungen (von [www.dosing.de](http://www.dosing.de), Fachinformation) mit der dem Patienten verordneten Dosis unter Berücksichtigung der Nierenfunktion abgleicht. Von allen 339 Wirkstoffen oder Präparaten, die von den Patienten eingenommen wurden (s. Kap. 5.2), waren 227 (67.0%) bei [www.dosing.de](http://www.dosing.de) gelistet. Bei den übrigen 112 (33.0%) Wirkstoffen oder Präparaten erfolgte eine Erstellung der Makros auf Basis der Dosierungsempfehlungen in den Fachinformationen. Da bei einigen der auf [www.dosing.de](http://www.dosing.de) gelisteten Wirkstoffe die Informationen zur Erstellung eines Makros nicht ausreichten, erfolgte auch bei diesen zusätzlich eine Prüfung der Fachinformationen (s. Tab. 5). Insgesamt wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung 140 (41.3%) der 339 Wirkstoffe als solche identifiziert, die bei eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden mussten. Für 137 dieser 140 Wirkstoffe oder Präparate wurde ein Makro erstellt. Bei drei Wirkstoffen war eine Anpassung zwar erforderlich, eine Abbildung der Empfehlung in einem Makro jedoch nicht sinnvoll. Es handelte sich dabei um Fenoterol, Urapidil und Furosemid.<sup>1</sup> Tabelle 5 zeigt die Anzahl an Wirkstoffen in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Quelle für Dosierungsprüfung und Makroerstellung. Da ausschließlich einzelne Wirkstoffe ausgewertet wurden, konnten abweichende Dosierungsempfehlungen bei Kombinationspräparaten im Vergleich zu den jeweiligen Angaben bei den einzelnen Wirkstoffen nicht berücksichtigt werden. Wurde bei [www.dosing.de](http://www.dosing.de) oder in der Fachinformation kein Zahlenwert angegeben, sondern nur von einer Notwendigkeit der Anpassung bei „eingeschränkter Nierenfunktion“ gesprochen, wurde eine eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> als Grenze angenommen. Eine Liste der anzupassenden Wirkstoffe und der jeweils zur Anwendung kommenden Dosierungen und Grenzwerte findet sich im Anhang (s. Anhang. 9.3).

---

<sup>1</sup> Bei Fenoterol ist nur eine Anpassung an die Nierenfunktion erforderlich, wenn eine intravenöse (i.v.) Gabe erfolgt. Alle in diese Auswertung eingeschlossenen Patienten erhielten Fenoterol inhalativ. Für Urapidil ist bei [www.dosing.de](http://www.dosing.de) vermerkt, dass ggf. bei Langzeittherapie eine Anpassung erfolgen muss. Dies ließ sich nicht in einem Makro abbilden, da über den Zeitraum, über den der Wirkstoff eingenommen wurde, keine Informationen vorlagen. Eine longitudinale Auswertung ist mit dem gewählten Studien- und Makrodesign nicht möglich. Bei Furosemid ist bei zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion ggf. eine Dosiserhöhung erforderlich, was sich wiederum nicht in einem Makro abbilden ließ. (s. auch im Anhang 9.3)

Quelle	Wirkstoffe	
	Wirkstoffe insgesamt (N = 339)	anzupassende Wirkstoffe (n = 137)
<a href="http://www.dosing.de">www.dosing.de</a> allein	185 (54.6% <sup>1</sup> )	74 (54.0% <sup>2</sup> )
<a href="http://www.dosing.de">www.dosing.de</a> + Fachinformation	42 (12.4%)	40 (29.2%)
Fachinformation allein	112 (33.0%)	23 (16.8%)

Tab. 5. Zuordnung der eingenommenen Wirkstoffe und der bei eingeschränkter Nierenfunktion anzupassenden Wirkstoffe zur Quelle der Dosierungsinformation; <sup>1</sup> Prozentanteil an insgesamt eingenommenen Wirkstoffen; <sup>2</sup> Prozentanteil an anzupassenden Wirkstoffen

Die Makros wurden so programmiert, dass eine numerische Ausgabe der Ergebnisse in folgenden Ausprägungen erfolgte: (0) „Wirkstoff wird nicht eingenommen“, (1) „Wirkstoff wird korrekt eingenommen“, (2) „Wirkstoff ist fehldosiert / kontraindiziert“ und (3) „besondere Hinweise zu beachten“. Die Ausprägung „zusätzliche Hinweise zu beachten“ erwies sich als notwendig, weil es Wirkstoffe / Präparate gab, bei denen eine einfache Auswertung durch den Abgleich von Grenzwerten nicht möglich war. Als Beispiel für einen zu beachtenden „zusätzlicher Hinweis“ können die Dosierungsempfehlungen für den Wirkstoff Apixaban herangezogen werden, bei dem zusätzlich zur eGFR auch ein Score, der auf weiteren Patientenparametern beruht, zur korrekten Dosisfindung ermittelt werden muss. Somit war es erforderlich, parallel zur Makroentwicklung eine Tabelle zu erstellen, die sowohl die in den Makros hinterlegten Grenzwerte als auch mögliche „besonderen Hinweis“ enthält (s Anhang 9.3). Die Prüfung der durch die Makros angezeigten Hinweise erfolgte im Anschluss an die automatisierte Auswertung einzeln durch den Autor und die an der Studie POLITE-RCT arbeitenden Pharmazeutinnen. Falls durch Prüfung der zusätzlichen Hinweise eine potenzielle Fehlverordnung detektiert wurde, erfolgte eine Rekodierung zu einem (4) „als Fehlverordnung zu wertender Hinweis“.

Die Entwicklung der Makros erfolgte mittels Test-Driven-Development (TDD), d. h., es wurde zuerst das vom Programm erwartete Ergebnis festgelegt, bevor mit der Erstellung des eigentlichen Quellcodes des Programms begonnen wurde. [68, 69] In einem vereinfachten Ampelsystem visualisiert, wechselt dabei eine Ampel von Rot auf Grün, wenn das vom Programm in der Datenbank ermittelte mit dem im Vorhinein definierten Ergebnis übereinstimmt. Die folgende Tabelle 6 visualisiert vereinfacht, ohne Angaben zusätzlicher Kriterien, einen korrekten (grünes Feedback) und einen falschen Testdurchlauf (rotes Feedback).

Testfall	Erwartetes Testergebnis	Testergebnis des Makros
A	1	1
B	2	1

Tab. 6. vereinfachtes Test-Driven-Development-Schaubild mit zwei Testfällen (Fall A korrektes Testergebnis, Fall B falsches Testergebnis)

Besonders kritisch sind dabei die jeweiligen Übergangs- und Grenzwertbereiche der Nierenfunktion und Dosierungsempfehlungen, sodass für jedes Makro diverse Testfälle vordefiniert wurden, die sämtlich auf Grün wechseln mussten. Als Beispiel für dieses Vorgehen dient im Folgenden der Wirkstoff Bisoprolol. Der Fachinformation entsprechend soll bei einer CrCl von weniger als 20 ml/min eine Tagesdosis von 10 mg nicht überschritten werden. In der folgenden Tab. 7 ist das Schaubild des TDD-Prozesses für den Wirkstoff Bisoprolol mit drei Testfällen an Übergangs- und Grenzwertbereichen dargestellt. Aufgeführt werden zur Nachvollziehbarkeit die im Testfall zugrunde gelegte eGFR, die eingenommene Dosierung und das erwartete Testergebnis entsprechend der oben vorgestellten Kodierung. Im Schaubild liefert das Makro im Testfall A und B korrekt das erwartete Testergebnis (grünes Feedback). Im Testfall C ist das ausgegebene Testergebnis nicht mit dem erwarteten identisch (rotes Feedback), was eine fehlerhafte Programmierung des Makros anzeigt. Weisen die Dosierungsempfehlungen für einen Wirkstoff eine kleinschrittigere Unterteilung auf, erhöht sich entsprechend die Zahl der Testfälle.

Testfall	eGFR [ml/min/1.73m <sup>2</sup> ]	Dosierung Bisoprolol [mg]	Erwartetes Testergebnis	Testergebnis des Makros
A	20	15	1	1
B	19	11	2	2
C	19	10	1	2

Tab. 7. Test-Driven-Development-Schaubild mit drei Testfällen an Übergangs- und Grenzbereichen für den Wirkstoff Bisoprolol

Im Anschluss an diesen Entwicklungsprozess durchläuft jedes Makro alle VOZ und prüft, ob es sich um den entsprechenden Wirkstoff handelt; wenn ja, erfolgte die oben erläuterte Dosierungsprüfung und die Ausgabe des Ergebnisses dieser Prüfung in oben genannter Kodierung.

#### 4.4.3 Testverfahren der statistischen Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte nach Überführung der Daten aus der Exceledatenbank in SPSS mit entsprechender fachlicher Beratung.<sup>m</sup> Die Beschreibung der Stichprobe erfolgte mittels deskriptiver Statistik, deren Ziel es ist, die wesentlichen Eigenschaften der Daten in prägnanten Maßzahlen darzustellen. [70] Die soziodemographischen Daten, die Entlassungsdiagnosen, die Verordnungshäufigkeiten der häufigsten Wirkstoffgruppen und die Verordnungshäufigkeit der fünf häufigsten Wirkstoffe im Bezug zur Gesamtstichprobe sowie deren Subgruppen (Untersuchungs- und Vergleichsgruppe) sind unter Angabe von absoluten und prozentualen Häufigkeiten in Tab. 9 bis Tab. 12 dargestellt.

Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem t-Test auf Signifikanz geprüft, sofern die Variablen normalverteilt und mindestens intervallskaliert waren. Zur Einordnung der praktischen Signifikanz wurde zusätzlich das Effektstärkemaß Cohen's  $d$  angegeben, das Mittelwertsdifferenzen in Einheiten der Standardabweichung beschreibt. Ein  $d \approx 0.2$  steht für einen schwachen, ein  $d \approx 0.5$  für einen mittleren und ein  $d \approx 0.8$  für einen starken Effekt. [71, 70]

Zur Überprüfung der aufgestellten Hypothesen über die Verteilung von Häufigkeiten wurden interferenzstatistische Verfahren angewandt. Diese Form der statistischen Auswertung prüft bzw. formuliert Aussagen über die den Daten zugrundeliegende Grundgesamtheit auf der Basis von Stichproben. [72] Häufigkeitsunterschiede zwischen zwei dichotomen Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat- $(\chi^2)$ -Test auf Signifikanz überprüft.<sup>n</sup> Wenn die erwarteten Häufigkeiten zu gering für diesen Test waren (kleine Stichprobe ( $n < 20$ ), beobachtete Häufigkeiten  $< 5$ ) fand der Fisher's Exact Test Anwendung. Die Stärke des Zusammenhangs wurde dabei mit dem Korrelationskoeffizienten Cramér's  $V$  angegeben, der Werte zwischen 0 und 1 annimmt. Je größer  $V$  ist, desto stärker ist der (statistische) Zusammenhang. Bei Werten zwischen 0 und 0.2 wird von einem schwachen, zwischen 0.2 und 0.6 von einem mittleren und zwischen 0.6 und 1 von einem starken statistischen Zusammenhang gesprochen. [70]

---

<sup>m</sup> Fachliche Beratung erfolgte durch Prof. Dr. Harald A. Euler

<sup>n</sup> Voraussetzungen für die Anwendung des  $\chi^2$ -Tests: (1) die einzelnen Merkmalsausprägungen müssen voneinander unabhängig sein, (2) jeder Merkmalsträger kann eindeutig einer Kategorie zugeordnet werden, (3) die erwarteten Häufigkeiten sind in 80 % der Zellen (einer Kontingenztafel) größer als 5 und keine erwartete Häufigkeit ist kleiner als 1 [70].

Zusammenhänge zwischen mindestens intervallskalierten Variablen wurden mit der Pearson-Produkt-Moment-Korrelation berechnet. Der sich ergebende Pearson'sche Korrelationskoeffizient  $r$  ist ein normiertes Maß zur Quantifizierung der linearen Abhängigkeit zweier Variablen voneinander. Er kann dabei Werte von  $-1$  bis  $+1$  annehmen, wobei ein positives Vorzeichen einen gleichsinnigen, ein negatives Vorzeichen einen gegensinnigen Zusammenhang beschreibt. Je näher  $r$  bei  $0$  liegt, desto schwächer ist der Zusammenhang. Liegt  $r$  sehr nah bei  $1$ , ist der Zusammenhang der untersuchten Variablen sehr stark. Zu beachten ist stets, dass eine Korrelation eine notwendige, aber keine hinreichende Voraussetzung für einen ursächlichen Zusammenhang darstellt. [70]

Lagen ordinal skalierte Daten vor, wurde die Spearman Rangkorrelation  $\rho$  (rho; z.T. auch als  $r_s$  bezeichnet) berechnet. Bei dieser Berechnung werden, im Gegensatz zur Korrelation nach Pearson, nicht die Originalwerte, sondern die Ränge (Rangzahl  $\hat{=}$  Positionsnummer dieser Merkmalsausprägung) dieser Werte in einer Rangliste verwendet. Dadurch wird die gleichläufige (streng monoton steigende) Punktwolke in eine steigende geradlinige Punktwolke transformiert. Gleiches gibt entgegengesetzt für streng monoton fallende Punktwolken. Dieses Vorgehen macht  $\rho$  weniger sensibel gegenüber Ausreißerdifferenzen. Insgesamt gilt für den Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman, dass er Werte zwischen  $-1$  und  $+1$  annimmt. Bei  $\rho > 0$  liegt ein gleichsinniger monotoner Zusammenhang vor, bei  $\rho < 0$  ein entsprechend gegensinniger und für  $\rho \approx 0$  kein monotoner Zusammenhang. Je größer (bzw. kleiner)  $\rho$  ist, desto stärker dieser Zusammenhang. [70, 73]

Werden mehrere Hypothesen an demselben Kollektiv getestet (Mehrfachvergleich), kann der  $p$ -Wert jedes einzelnen Tests nicht mehr mit dem Signifikanzniveau  $\alpha$  (alpha) gleichgesetzt werden, da sonst über alle Tests die Wahrscheinlichkeit ansteigt, eine Falschaussage zu treffen. Um diesem Problem zu begegnen, wird das für eine Signifikanz erforderliche  $\alpha$ -Niveau verschärft. Häufig wird hierzu die Bonferroni-Methode verwendet, die das individuelle Testniveau bei multiplen Tests auf  $\frac{\alpha}{k}$  (mit  $k$  = Anzahl der Tests) herabsetzt. Durch dieses Vorgehen erhöht sich jedoch ebenfalls deutlich die Zahl falsch-negativer Befunde. [70] Um dies zu umgehen, wurde in der vorliegenden Arbeit bei multiplen Vergleichen die weniger konservative Benjamini-Hochberg Korrektur angewendet. Diese kontrolliert den Anteil falscher Entscheidungen bei der Ablehnung der Nullhypothese und ist damit weniger streng als die Bonferroni-Korrektur. [74]

Um Prädiktoren für die Häufigkeit von Fehlverordnungen zu identifizieren, wurden zuerst Zusammenhänge (Korrelationen) zwischen allen Variablen, die mindestens ordinal waren und der Anzahl der Fehlverordnungen berechnet, um geeignete Variablen für den Einbezug als potenzielle Prädiktoren in eine multiple Regression zu bestimmen. Eine multiple Regression ist mehr als die Summe der Korrelationen zwischen Prädiktoren und Kriterium, weil die Prädiktoren ihrerseits in der Regel in unterschiedlichem Maße miteinander korrelieren und deswegen die Abfolge der Einbeziehung der Prädiktoren in die Berechnung von nicht unerheblicher Bedeutung für die Vorhersage ist. Die Berechnung einer multiplen Regression setzt jeweils einen linearen Zusammenhang zwischen Prädiktor und Kriteriumsvariable voraus. Da in der vorliegenden Arbeit die Kriteriumsvariable „Anzahl der Fehlverordnungen“ als rationale Skala vorliegt, kann eine multiple Regression zur Anwendung kommen. Als Eingabemethode wurde eine sequenzielle multiple Regression (hierarchische Regression) gewählt. [75]

Einbezug hatten diejenigen Variablen, von denen ein Beitrag zum Vorhersagemodell erwartet werden konnte. Bedingung für eine Fehlverordnung war das Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion, weswegen Stadium der CKD (nach KDIGO) und Diagnose Niereninsuffizienz schon artefaktisch, also durch Eigenschaft der Methode, mit dem Kriterium zusammenhängen sollten. Ein Artefakt ergibt sich auch für die Anzahl der verordneten Wirkstoffe. Je höher diese Anzahl ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit von Fehlverordnungen allein durch Zufall. Das Verfahren der sequenziellen multiplen Regression wurde gewählt, um den inkrementellen Beitrag jedes hereingenommenen Prädiktors bestimmen zu können. Nur Prädiktoren mit signifikantem Beitrag wurden beibehalten.

#### **4.4.4 Expertenpanel**

Um die nach formal-pharmakologischen Gesichtspunkten Software-basiert in den Medikationsplänen detektierten, potenziellen Fehlverordnungen im primärärztlichen Kontext einzuordnen, d. h. in den Kontext der bekannten Diagnosen und des restlichen Medikationsplans zu stellen, und um die klinische Relevanz für die betroffenen Patienten zu ergründen, wurde eine zufällige Auswahl von Patientenfällen aus der Stichprobe von einem Expertenpanel diskutiert. Hierbei handelte es sich um einen heuristischen Auswertungsansatz, bei dem in relativ kurzer Zeit durch die Experten die Güte der Auswertung durch die Makros (s. Kap. 4.4.2.) bewertet und potenziell problematische

Muster erkannt werden sollen (Hypothesengenerierung). Diese Hypothesen sollen wiederum am Datensatz geprüft werden. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da in pharmakologische Formalkriterien für die Verordnung eines Wirkstoffs weder der gesundheitliche und pharmakotherapeutische Kontext des Patienten noch die aktuelle Therapieleitliniensituation Berücksichtigung finden. Durch ein Expertenpanel ergibt sich die Möglichkeit der Reflexion und klinischen Bewertung des analytischen Vorgehens mittels Software-basierter Auswertung. Da dies jedoch einen zeit- und personalintensiven Auswertungsansatz darstellt, kann nur eine Auswahl von Patientenfällen diskutiert werden um praktikabel zu bleiben. Eine Pilotierung dieses Auswertungsansatzes erfolgte nicht.

Die Konzeptionierung des Expertenpanels erfolgte durch den Direktor des Instituts für Allgemeinmedizin der Universitätsmedizin Rostock in Zusammenarbeit mit einem wissenschaftlichen Mitarbeiter (M.A. Soziologie) und dem Autor dieser Dissertation (Arzt in Weiterbildung). Dabei wurden verschiedene Ansätze diskutiert, wobei schließlich ein offenes Gesprächskonzept gewählt wurde: auf Grundlage von Patientenportraits realer Patienten aus der Studienpopulation, bei denen im Software-Screening eine Fehlverordnung detektiert worden war, sollten die Panelmitglieder miteinander ins Gespräch kommen und ihre Beobachtungen diskutieren. Als Einstieg wurden dazu zwei Leitpunkte formuliert. Zunächst sollte (1) eine Einschätzung der klinischen Relevanz der durch die Software detektierten Fehlverordnung vorgenommen werden, bevor (2) mögliche andere Probleme oder Auffälligkeiten im Medikationsplan thematisiert wurden.

Das Panel dieser Arbeit setzte sich zusammen aus zwei niedergelassenen, in der Forschung und an der Universitätsmedizin tätigen Fachärzten für Allgemeinmedizin, zwei in der Forschung und an der Universitätsmedizin tätigen Pharmazeutinnen und einem hausärztlich tätigen Facharzt für Innere Medizin. Die Pharmazeutinnen waren beide an der Durchführung der Studie POLITE-RCT am Standort Rostock beteiligt und wurden durch den wissenschaftlichen Mitarbeiter zur Teilnahme eingeladen. Auswahl von und Kontakt zu den Ärzten im Panel erfolgte durch den Direktor des Instituts für Allgemeinmedizin der Universitätsmedizin Rostock, der in seiner Funktion als ambulant tätiger Facharzt für Allgemeinmedizin ebenfalls am Panel teilnahm.

Zur Vorbereitung der Diskussion der einzelner Patientenfälle aus dem Sample wurden von allen im Software-Screening mit einer Fehlverordnung aufgefallenen 122 Patienten Portraits mit folgendem Inhalt erstellt: (1) Patienten-ID, (2) Alter, (3) Körpergröße, (4)

Körpergewicht, (5) eGFR, (6) Diagnosenliste und (7) vollständiger Medikationsplan mit Markierung des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe, der/die im Screening mittels Makros auffällig waren und mit zusätzlicher Bemerkung, worin die Auffälligkeit bestand (z. B. Überschreitung der Dosierungsempfehlung). Wenn aus den digitalisierten Daten ersichtlich, war die Aufnahmediagnose als solche gekennzeichnet. Nicht enthalten waren weitere Laborparameter oder sonstige Untersuchungsbefunde der Patienten. Eine Anamnese und weiteres Hintergrundwissen zu den Patienten waren ebenfalls nicht enthalten. Die im Panel diskutierten Patientenportraits sind im Anhang dargestellt (Kap. 9.2). An der Erstellung waren neben dem Autor auch der wissenschaftliche Mitarbeiter, eine der beiden Pharmazeutinnen und eine studentische Hilfskraft beteiligt. Die Patientenportraits lagen beim Panel in gedruckter Form vor.

Die Paneldiskussion erfolgte als persönliches Treffen am Institut für Allgemeinmedizin in Rostock im August 2019. Neben den o. g. Panelmitgliedern waren auch der wissenschaftliche Mitarbeiter und der Autor anwesend, um eine Einführung in das Projekt zu geben und das Gespräch, soweit erforderlich, zu moderieren. Nach Zustimmung aller Anwesenden erfolgte die Dokumentation des Treffens mittels Tonaufzeichnung, um eine nachvollziehbare und, im Gegensatz zu einem Gedächtnisprotokoll, vollständige Auswertung im Nachhinein zu ermöglichen. Zusätzlich wurden durch den Autor auf den jeweiligen Patientenportraits Notizen gemacht. Ein einführender Vortrag durch den Autor umriss die zugrundeliegende Studie POLITE-RCT, die Auswahl der Patienten für diese Arbeit sowie eine Übersicht der soziodemografischen Besonderheiten der Stichprobe, den Prozess der Makro-Programmierung und den zum Zeitpunkt der Panel-Diskussion aktuellen Stand der Auswertung. Dies beinhaltete die Anzahl der durch Softwareanalyse detektierten Patienten mit Fehlverordnungen sowie die Häufigkeitsverteilung der fehlverordneten Wirkstoffe nach formal-pharmakologischen Empfehlungen. Die Regressionsanalyse lag zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor. Anschließend wurden durch Ziehung von Patientenportraits aus einem Stapel eine einstufige Zufallsstichprobe ausgewählt und anhand der o. g. Leitpunkte diskutiert. Dazu erhielt jedes Panelmitglied eine eigene Kopie des jeweiligen Portraits. Durch die Zufälligkeit der Auswahl wurde einer Beeinflussung der Diskussion entgegengewirkt. Das Treffen dauerte ca. zwei Stunden, wobei ca. 30 Minuten auf den einführenden Vortrag entfielen.

Die Auswertung der Tonaufzeichnungen erfolgte durch den Autor. Von allen Anwesenden wurden lediglich mit dem Direktor des Instituts für Allgemeinmedizin und

dem wissenschaftlichen Mitarbeiter die Auswirkungen auf das weitere Vorgehen und die sich daraus ergebenden Ergebnisse ausgewertet. Eine erneute Zusammenkunft des Panels erfolgte nicht.

## 5 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse dargestellt und die Forschungsfragen beantwortet. Nach der Beschreibung der Stichprobe werden die Ergebnisse aus der Software-basierten Datenanalyse vorgestellt. Anschließend werden die Diskussion im Expertenpanel und die daraus folgenden Implikationen nachgezeichnet und unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse der Datensatz erneut analysiert. Danach folgt eine Betrachtung der Stationen, auf denen Patienten rekrutiert wurden. Schließlich wird mittels Regressionsanalyse versucht, Prädiktoren für Fehlverordnungen zu identifizieren.

Dabei ist anzumerken, dass es sich bei dem Auswertungsansatz mittels Software-Screening (Makros) um ein automatisiertes pharmako-epidemiologisches Vorgehen handelt, das keinen Anspruch haben kann, die patientenindividuellen Besonderheiten vollumfänglich zu berücksichtigen. Diese Brücke wurde durch das Expertenpanel geschlagen.

### 5.1 Stichprobe

In die Studie POLITE-RCT wurden initial 548 Patienten eingeschlossen. Es ergaben sich 46 Dropouts durch Patienten, (1) die ihrer Studienteilnahme im Verlauf widersprachen ( $n = 37$ ), (2) bei denen während des Krankenhausaufenthalts Malignome neu diagnostiziert wurden ( $n = 4$ ) und (3) die aus anderen Gründen ausschieden ( $n = 5$ ), sodass zunächst 502 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen und die Basisdaten von diesen digitalisiert werden konnten. Von 19 Patienten war kein Serum-Kreatininwert dokumentiert, sodass auch diese Patienten für die weitere Auswertung unberücksichtigt blieben. Somit lagen von 483 Patienten vollständige Datensätze vor.<sup>o</sup> Aufgrund fehlender Werte für Körpergröße ( $n = 7$ ), Körpergewicht ( $n = 6$ ) oder beides ( $n = 97$ ) wurde die individuelle Körperoberfläche bei allen Patienten in der Auswertung nicht berücksichtigt.

---

<sup>o</sup> Hiervon stammen 31 Patienten aus einem Material-Pretest der Studie POLITE-RCT.

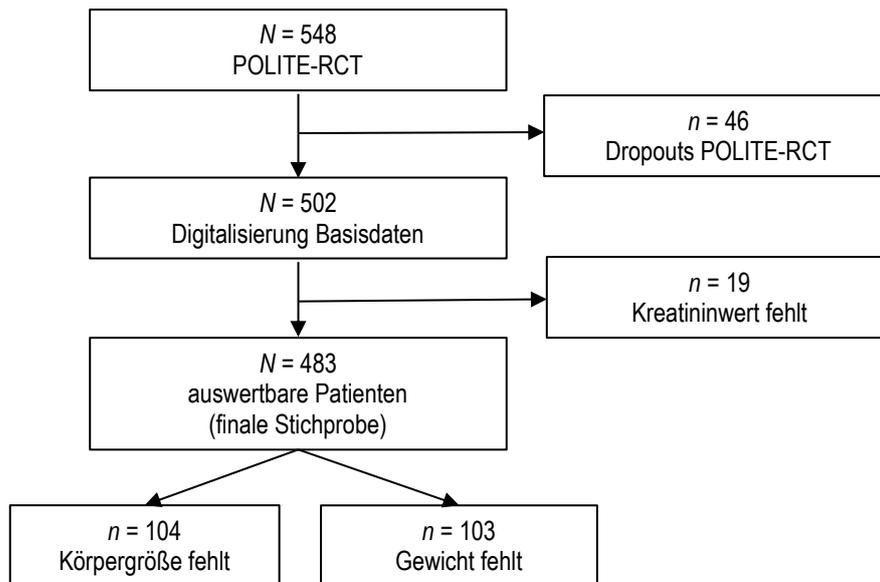


Abb. 2. Initiale Stichprobe der Studie POLITE-RCT am Standort Neubrandenburg und finale Stichprobe dieser Arbeit

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 77.5 Jahren (Min. = 65; Max. = 94 Jahre), der Anteil der Frauen an der gesamten Stichprobe war 60.7 % ( $n = 293$ ). Die Frauen waren im Mittel 78.3 Jahre alt (Min. = 65; Max. = 94 Jahre), die Männer 76.3 Jahre (Min. = 65; Max. = 93). Der Altersunterschied ist signifikant (t-Test,  $p < .001$ , Effektstärke  $d = 0.34$ ). Von den 483 Patienten wurde mittels MDRD-Formel die eGFR geschätzt, wobei 248 Patienten (51.3 %) eine eGFR  $< 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ , also eine nach KDIGO-Kriterien eingeschränkte Nierenfunktion, aufwiesen. Diese Patienten werden im Folgenden als Untersuchungsgruppe bezeichnet. Dem gegenüber stehen 235 Patienten ohne relevante Einschränkung der Nierenfunktion, die im Folgenden Vergleichsgruppe genannt werden. Diese Halbierung der Stichprobe ermöglicht einen direkten Vergleich von Patienten mit und ohne eingeschränkte Nierenfunktion, wodurch Unterschiede zwischen den Gruppen herausgearbeitet werden können. Dieser Vergleich ist besonders deshalb interessant, weil beide Gruppen dem gleichen Selektionsprozess unterlagen, also aus der gleichen Stichprobe stammen. Mit 248 vs. 235 Patienten sind die Gruppen annähernd gleich groß.

In der Vergleichsgruppe (nicht relevant eingeschränkte Nierenfunktion) hatten die meisten Patienten eine eGFR, die dem KDIGO Stadium 2 entsprach (179 Patienten  $\hat{=}$  37.1 %), 56 Patienten (11.6 %) ließen sich dem Stadium 1 zuordnen. In der Untersuchungsgruppe befanden sich die meisten Patienten im Stadium 3, wobei 115 Patienten auf das Stadium 3a (23.8 %) und 86 (17.8 %) auf das Stadium 3b entfielen. Die verbleibenden Patienten verteilten sich mit 9.5 % (46 Patienten) auf das Stadium 4 und

0.2 % auf das Stadium 5 (1 Patient). Abbildung 3 zeigt die Verteilung der CKD-Stadien in der Gesamtstichprobe ( $N = 483$ ).

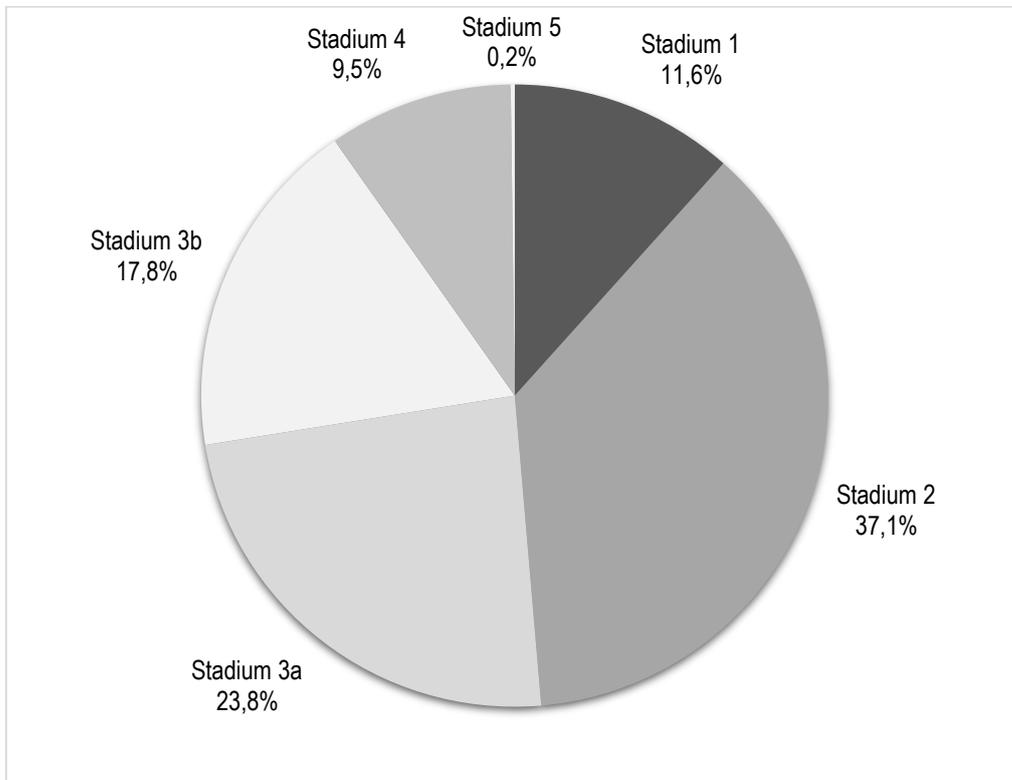


Abb. 3. Häufigkeitsverteilung der CKD-Stadien nach KDIGO bezogen auf die Gesamtstichprobe ( $N = 483$ )

In der folgenden Tabelle 8 sind die soziodemografischen Daten nach Gruppenzugehörigkeit dargestellt. Die Verteilung der Geschlechter (Anteil der Frauen 64.1 % vs. 57.0 %) ist in beiden Gruppen ähnlich. In Bezug auf die Pflegestufen weist die Untersuchungsgruppe einen höheren Anteil an Patienten mit Pflegestufe 1 oder 2 auf. In den übrigen Kategorien, wie Schwerbehinderung (inkl. Grad), Familienstand, Wohnsituation, Bildung und Einkommen, ergeben sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Gruppen.

Im Vergleich zu den Ergebnissen der Zensus-Untersuchung von 2011, die durch das Statistische Bundesamt (Destatis) zur Verfügung gestellt werden, ist die in dieser Arbeit untersuchte Stichprobe mit einem Durchschnittsalter von 77.5 Jahren etwas älter als der Durchschnitt der entsprechenden Altersgruppen in M-V<sup>p</sup>, der bei 75.4 Jahren liegt. Der

---

<sup>p</sup> 406370 Personen in der Altersgruppe  $\geq 65$  Jahren; in den Zensus-Daten werden Probanden, die älter als 90 Jahre sind, nicht mehr nach Jahren aufgeschlüsselt, sondern in einer Gruppe „90 Jahre und mehr“

Anteil der Frauen in der vorliegenden Untersuchung (60.7 %) ist dem in der Zensus-Untersuchung (56.7 %) vergleichbar. [76]

	Untersuchungsgruppe: eGFR < 60 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Vergleichsgruppe: eGFR ≥ 60 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Gesamt
Anzahl Patienten	248	235	483
Alter	78.9 <sup>1</sup> (65-94) <sup>2</sup>	76.0 <sup>1</sup> (65-94) <sup>2</sup>	77.5 (65-94)
Anteil Frauen	159 (64.1%) <sup>3</sup>	134 (57.0%) <sup>3</sup>	293 (60.7%) <sup>4</sup>
Pflegestufe (N)	240	230	470
Pflegestufe 1-2	60 (25.0%)	34 (14.2%)	94 (20.0%)
Pflegestufe 3-4	20 (8.3%)	15 (6.5%)	35 (7.4%)
Schwerbehinderung (N)	239	230	469
ja	101 (42.3%)	97 (42.2%)	198 (42.2%)
Grad der Behinderung (N)	90	89	179
Mittelwert (Bereich)	75.4 (40-100)	72.3 (30-100) <sup>2</sup>	73.9 (30-100)
Familienstand (N)	242	231	473
verheiratet zusammenlebend	107 (44.2%)	131 (56.7%)	238 (50.3%)
verheiratet getrennt lebend	3 (1.2%)	6 (2.6%)	9 (1.9%)
ledig	11 (4.5%)	6 (2.6%)	17 (3.6%)
geschieden	8 (3.3%)	13 (5.6%)	21 (4.4%)
verwitwet	113 (46.7%)	75 (32.5%)	188 (39.7%)
Wohnsituation (N)	242	231	473
Privathaushalt	224 (92.6%)	218 (94.4%)	442 (93.4%)
betreute Situation	18 (7.4%)	13 (5.6%)	31 (6.6%)
Schulabschluss (N)	237	229	466
keinen Schulabschluss	10 (4.2%)	10 (4.4%)	20 (4.3%)
Hauptschule	65 (27.4%)	56 (24.5%)	121 (26.0%)
Realschule oder äquivalent	140 (59.1%)	137 (59.9%)	277 (59.4%)
Hochschulreife, Abitur	22 (9.3%)	26 (11.3%)	48 (10.3%)
Nettoeinkommen (N)	156	148	304
bis <1100 EUR	45 (28.8%)	35 (23.6%)	80 (26.3%)
1100 bis <1700 EUR	65 (41.7%)	58 (39.2%)	123 (40.5%)
≥1700 bis 5500 EUR	46 (29.5%)	55 (37.2%)	101 (33.2%)

Tab. 8. Verteilung der soziodemografischen Daten in Untersuchungsgruppe, Vergleichsgruppe und Gesamtstichprobe; <sup>1</sup> Mittelwert, <sup>2</sup> Bereich (Min. – Max.), <sup>3</sup> Prozentanteil von Vergleichs- bzw. Untersuchungsgruppe, <sup>4</sup> Prozentanteil von Gesamtstichprobe; wegen fehlender Angaben variiert der Umfang der Gesamtstichprobe

zusammengefasst. Zur Bildung eines Mittelwerts wurde für alle Patienten in dieser Gruppe ein Alter von 92 Jahren angenommen.

Von einigen Erkrankungen ist bekannt, dass sie die Entstehung einer CKD bedingen können (s. Kap. 2.4). Die Diagnosen wurden aus dem Entlassungsbriefen übernommen, um auszuwerten, wie sich Erkrankungen hinsichtlich ihrer Häufigkeit in der Untersuchungs- und Vergleichsgruppe verteilen (s. Kap. 4.3.4). Des Weiteren ermöglicht dies im Verlauf die Bestimmung möglicher Prädiktoren für das Vorliegen einer Fehlverordnung.

Akute Erkrankungen können zu einer veränderten Nierenfunktion bei Patienten führen. Das Serum-Kreatinin spiegelt dann nicht zwangsläufig den steady-state wider. Wenn sich in den Diagnosen Anhaltspunkte für eine Sepsis, SIRS oder Exsikkose fanden, wurden diese entsprechend kodiert. Falls die Patienten eine Operation oder Intervention erhielten, wurde erfasst, ob diese notfallmäßig oder elektiv erfolgte (s. Kap. 4.3.4). Tabelle 9 zeigt die Häufigkeiten der Entlassungsdiagnosen in beiden eGFR-Gruppen (Untersuchungs- und Vergleichsgruppe) und in der Gesamtstichprobe. Bei der Interpretation der Signifikanzen ist zu beachten, dass sich die Angaben in den Unterkategorien / Stadien (z. B. Stadium der chronischen Nierenerkrankung) auf die Häufigkeiten beziehen, in denen die grundlegende Erkrankung jeweils angegeben war und nicht auf die Gesamtstichprobe.

Insgesamt ergab sich ein recht gemischtes Bild. Der Hypothese entsprechend war die Diagnose einer CKD in der Untersuchungsgruppe signifikant häufiger angegeben ( $p < .001$ , Cramér's  $V = .54$ ) als in der Vergleichsgruppe. Ebenso ist von den Erkrankungen, bei denen ein Einfluss auf die Entstehung der CKD bekannt ist, die Diagnose eines Diabetes mellitus in der Untersuchungsgruppe signifikant häufiger aufgeführt ( $p = .003$ , Cramér's  $V = .13$ ). Des Weiteren waren in der Untersuchungsgruppe die Diagnosen einer Herzinsuffizienz ( $p < .001$ , Cramér's  $V = .26$ ), eines Vorhofflimmerns ( $p < .001$ , Cramér's  $V = .19$ ) und einer COPD ( $p = .03$ , Cramér's  $V = .10$ ) signifikant häufiger aufgeführt. Für das Vorliegen eines ANV konnte hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Auch beim arteriellen Hypertonus fand sich kein signifikanter Unterschied, obwohl ein Einfluss auf die Entstehung einer CKD bekannt ist. Auch bei allen weiteren erfassten Diagnosen fand sich kein signifikanter Unterschied.

Die Patienten der Vergleichsgruppe wurden häufiger operiert als die Patienten der Untersuchungsgruppe (46.4 % vs. 32.3 %,  $p = .04$ , Cramér's  $V = .15$ ), wobei es sich dabei signifikant häufiger um elektive Operationen handelte ( $p < .001$ ).

Diagnosen	Untersuchungs- gruppe (N=248)	Vergleichs- gruppe (N=235)	$p$ (Cramér's V)	Gesamt (N=483)
Chronische Nierenerkrankung	149 (60.1% <sup>1</sup> )	20 (8.5% <sup>1</sup> )	<.001 (.54)	169 (35.0%)
Stadium 2 oder 2/3	19 (7.7%)	7 (3.0%)	.03	26 (5.4%)
Stadium 3, 3a, 3b, 3/4	81 (32.7%)	6 (2.6%)	<.001	87 (18.0%)
Stadium 4 oder 5	14 (5.6%)	0 (0.0%)	<.001	14 (2.9%)
Diabetes mellitus				
Diagnose aufgeführt	135 (54.4%)	90 (38.3%)	.003 (.13)	225 (46.6%)
Typ 1	1 (0.4%)	1 (0.4%)	ns	2 (0.9%)
Typ 2	112 (47.7%)	65 (27.7%)	<.001	177 (78.7%)
Undifferenziert	22 (8.9%)	24 (10.2%)	ns	46 (20.4%)
Herzinsuffizienz				
Diagnose aufgeführt	111 (44.8%)	48 (20.4%)	<.001 (.26)	159 (32.9% <sup>2</sup> )
Stadium angegeben (N=126)				
1 oder 1/2	4 (1.6%)	4 (1.7%)	ns	8 (6.3%)
2 oder 2/3	37 (14.9%)	18 (7.6%)	.014	55 (43.7%)
3 oder 3/4	43 (17.3%)	17 (7.2%)	.001	60 (47.6%)
4	2 (0.8%)	1 (0.4%)	ns	3 (2.4%)
Vorhofflimmern	101 (40.7%)	54 (23.0%)	<.001 (.19)	155 (32.1%)
COPD	49 (19.8%)	29 (12.3%)	.03 (.10)	78 (16.1)
Akutes Nierenversagen aufgeführt/wahrscheinlich	24 (9.7%)	15 (6.4%)	ns	39 (8.1%)
Arterieller Hypertonus	192 (77.4%)	198 (84.3%)	ns	390 (80.7%)
Intrakranielle Ischämie/Blutung	42 (16.9%)	50 (21.3%)	ns	92 (19.0%)
KHK/Myokardinfarkt	74 (29.8%)	57 (24.2%)	ns	131 (27.1)
Demenz	4 (1.6%)	6 (2.6%)	ns	10 (2.1%)
Hyperlipoproteinämie	90 (36.3%)	82 (34.9%)	ns	172 (35.6%)
Psychiatrische Erkrankung	23 (9.3%)	32 (13.6%)	ns	55 (11.4%)
Neurologische Erkrankung	27 (10.9%)	27 (11.5%)	ns	54 (11.2%)
Osteoporose	27 (10.9%)	33 (14.0%)	ns	60 (12.4%)
Nikotinabusus	5 (2.0%)	9 (3.8%)	ns	14 (2.9%)
Alkoholabusus	1 (0.4%)	3 (1.3%)	ns	4 (0.8%)
OP/Intervention	80 (32.3%)	109 (46.4%)	.04 (.15)	189 (39.1%)
elektive OP	31 (12.5%)	65 (27.7%)	<.001	96 (19.9%)
nicht-elektive OP	47 (19.0%)	39 (16.6%)	ns	86 (17.8%)
OP nicht differenziert	2 (0.8%)	5 (2.1%)	ns	7 (1.4%)

Tab. 9. Häufigkeiten der Entlassungsdiagnosen in Untersuchungsgruppe, Vergleichsgruppe und Gesamtstichprobe; <sup>1</sup> Prozentanteil von Vergleichs- bzw. Untersuchungsgruppe; <sup>2</sup> Prozentanteil von Gesamtstichprobe;  $p$ : Zufallswahrscheinlichkeit des Unterschieds zwischen beiden Gruppen nach Chi-Quadrat-Test (Fisher's Exact Test bei Fallzahlen  $\leq 5$ ), zweiseitig, nicht korrigiert für multiple Vergleiche; ns: nicht signifikant ( $p > .05$ )

## 5.2 Medikamentenauswertung

Von den 483 in dieser Arbeit ausgewerteten Patienten wurde die Medikation wie in der Methodik beschrieben (s. Kap. 4.3) in eine Excel-Datenbank überführt. Insgesamt wurden 4.721 Medikamente erfasst, wobei diese, aufgeschlüsselt nach den enthaltenden Wirkstoffen, 5.012 Verordnungszeilen ergaben. Die Differenz zwischen verordneten

Präparaten und (Wirkstoff-)Verordnungszeilen resultiert aus der getrennten Aufnahme von Wirkstoffen bei Kombinationspräparaten. In Abbildung 4 sind die unterschiedlichen Häufigkeitsverteilungen von verordneten Präparaten im Vergleich zu den Wirkstoffen dargestellt. Dabei zeigt sich eine Verschiebung der Häufigkeiten von Wirkstoffen zu Präparaten, die sich aus der größeren Anzahl von Wirkstoffen nach Aufschlüsselung der Kombinationspräparate ergibt.

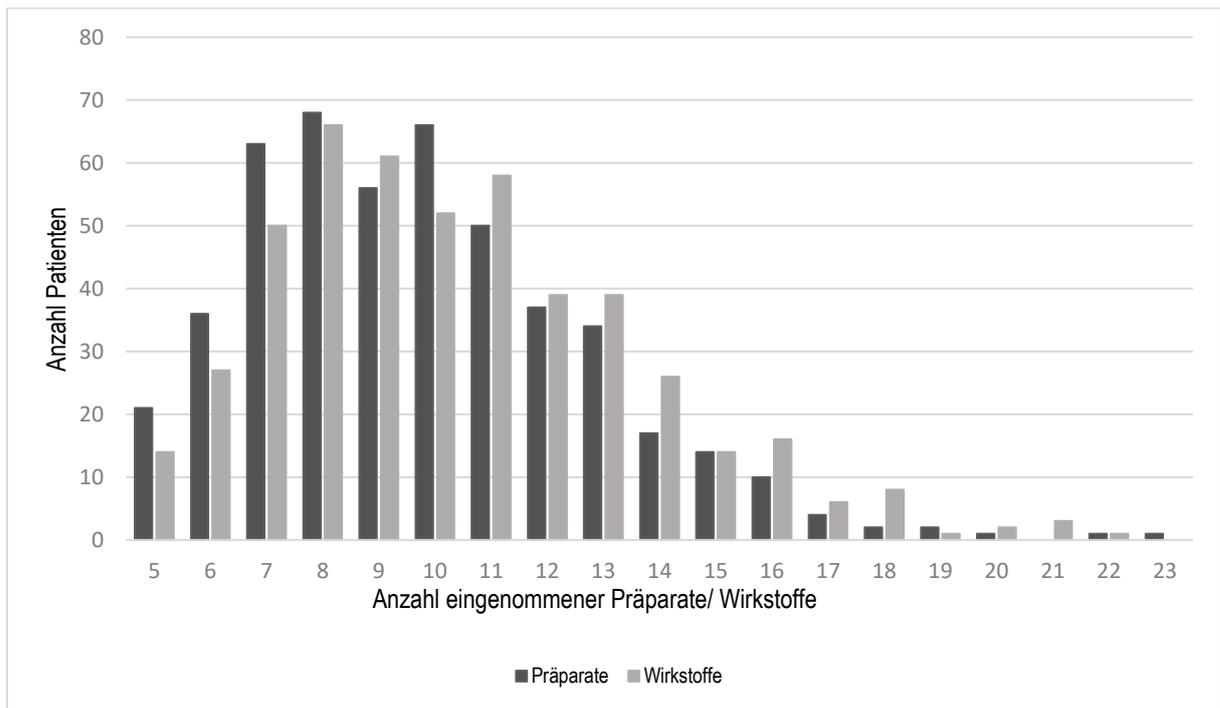


Abb. 4. Häufigkeitsverteilung eingenommener Präparate und Wirkstoffe (483 Patienten, 4721 eingenommene Präparate, 5012 eingenommene Wirkstoffe)

Die Verordnungen verteilten sich zu 90.4 % in Dauermedikation und zu 8.9 % in Bedarfsmedikation; 0.8 % waren pausiert. Aus den Angaben der Patienten ergab sich, dass 95.4 % der eingenommenen Wirkstoffe ärztlich verordnet und 4.6 % Selbstmedikationen waren. Von den 4.721 Verordnungszeilen für Präparate betrafen 332 Zeilen Kombinationspräparate, davon 312 Verordnungen mit zwei Wirkstoffen und 20 Verordnungen mit drei Wirkstoffen. Im Mittel nahm jeder Patient 10.4 (5 bis 22) Wirkstoffe bzw. 9.8 (5 bis 23) Präparate ein.

Verteilt auf alle 483 Patienten wurden 339 unterschiedliche Wirkstoffe eingenommen, wobei zur automatisierten Auswertung einige Wirkstoffe vereinfachend zusammengefasst wurden (s. Kap. 4.3.2).

Mit 994 von insgesamt 5.012 Wirkstoffverordnungszeilen (19.8 %) stellen die Antihypertensiva die größte Verordnungsgruppe dar, wobei innerhalb dieser Gruppe die RAAS-Inhibitoren mit 397 Verordnungen (39.9 %) noch vor den Betablockern mit 342 Verordnungen (34.4 %) den größten Anteil hatten. Die Verteilung zwischen Untersuchungs- und Vergleichsgruppe ist dabei sehr ähnlich. In der zweithäufigsten Wirkstoffgruppe, den Diuretika (n = 418, 8.3 % der VOZ), fällt auf, dass in der Untersuchungsgruppe mehr Schleifendiuretika eingenommen werden als in der Vergleichsgruppe (42.1 % vs. 18.7 %). Die Einnahmen von Thiaziden und Aldosteronantagonisten sind hingegen vergleichbar. Da in der Untersuchungsgruppe häufiger ein Diabetes mellitus vorlag, ist es konsistent, dass in dieser auch mehr Insuline verabreicht wurden. Orale Antikoagulantien wurden in Untersuchungs- und Vergleichsgruppe ähnlich häufig eingenommen (3.9 % vs. 3.0 %), wobei sich ein Unterschied bei der Einnahme von Phenprocoumon zeigt, das in der Untersuchungsgruppe häufiger eingenommen wird (2.3 % vs. 1.6 %). Ebenfalls vergleichbar sind die Verordnungen von oralen Antidiabetika in beiden Gruppen (3.3 % vs. 3.6 %), wobei Metformin häufiger in der Vergleichsgruppe verordnet wurde (2.2 % vs. 1.3 %). Auch wurden in der Vergleichsgruppe häufiger Nicht-Steroidale-Antirheumatika (NSAR; 3.4 % vs. 2.0 %) und Thrombozytenaggregationshemmer (5.8 % vs. 3.8 %) eingenommen. Vergleichbar ist die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren, Vitaminen, Inhalativa, Lipidsenker und Opioiden (jeweiliger Unterschied  $\leq 0.3$  %). In Tabelle 10 sind die größten Wirkstoffgruppen ab 125 Wirkstoffverordnungszeilen (2.5 % der Gesamtverordnungen) aufgeführt.

Wirkstoffgruppe	Untersuchungsgruppe (n=2730)	Vergleichsgruppe (n=2282)	Gesamt (N=5012)
Antihypertensiva	550 (20.1% <sup>1</sup> )	444 (19.5% <sup>1</sup> )	994 (19.8% <sup>2</sup> )
Betablocker	193 (7.1%)	149 (6.5%)	342 (6.8%)
RAAS-Inhibitoren	216 (7.9%)	181 (7.9%)	397 (7.9%)
Calciumantagonisten	112 (4.1%)	93 (4.1%)	205 (4.1%)
Andere Antihypertensiva	29 (1.1%)	21 (0.9%)	50 (1.0%)
Diuretika	262 (9.6%)	156 (6.8%)	418 (8.3%)
Thiazide	70 (2.6%)	62 (2.7%)	132 (2.6%)
Schleifendiuretika	176 (6.4%)	78 (3.4%)	254 (5.1%)
Aldosteronantagonisten	16 (0.6%)	16 (0.6%)	32 (0.6%)
Lipidsenker	164 (6.0%)	138 (6.0%)	302 (6.0%)
Statine	164 (6.0%)	137 (6.0%)	301 (6.0%)
Andere	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Protonenpumpeninhibitoren	161 (5.9%)	127 (5.6%)	288 (5.7%)
Thrombozytenaggregationshemmer	107 (3.9%)	133 (5.8%)	240 (4.8%)
Insuline	155 (5.7%)	78 (3.4%)	233 (4.6%)
Antikoagulantien	106 (3.9%)	69 (3.0%)	175 (3.5%)
Phenprocoumon	62 (2.3%)	36 (1.6%)	98 (2.0%)
Andere Antikoagulantien	44 (1.6%)	33 (1.4%)	77 (1.5%)
Orale Antidiabetika	89 (3.3%)	82 (3.6%)	171 (3.4%)
Metformin	36 (1.3%)	51 (2.2%)	87 (1.7%)
Andere Antidiabetika	53 (1.9%)	31 (1.4%)	84 (1.7%)
Vitamine	74 (2.7%)	74 (2.7%)	148 (3.0%)
Inhalativa	76 (2.8%)	61 (2.7%)	137 (2.7%)
Opioide	69 (2.5%)	64 (2.8%)	133 (2.7%)
NSAR	55 (2.0%)	77 (3.4%)	132 (2.6%)

Tab. 10. Verordnungshäufigkeiten von Wirkstoffgruppen mit mehr als 125 Verordnungen und den jeweiligen Subgruppen / zugehörigen Einzelwirkstoffe in der Gesamtstichprobe mit Unterteilung in Untersuchungs- und Vergleichsgruppe; <sup>1</sup> Prozentanteil von Vergleichs- bzw. Untersuchungsgruppe; <sup>2</sup> Prozentanteil von Gesamtstichprobe

Ungeachtet der Wirkstoffgruppe lässt sich ein Ranking der am häufigsten eingenommenen Einzelwirkstoffe aufstellen. Folgende Tabelle 11 zeigt die am häufigsten eingenommenen Wirkstoffe ( $\geq 85$  VOZ in der Gesamtstichprobe, der nächste Wirkstoff folgt erst mit 65 VOZ) in Untersuchungsgruppe, Vergleichsgruppe und Gesamtstichprobe. Der am häufigsten eingenommene Einzelwirkstoff ist Bisoprolol (4.8 %), gefolgt von Pantoprazol (4.7 %) und Simvastatin (4.4 %). Auffällig sind die häufigere Einnahme von Bisoprolol (5.1 % vs. 4.5 %), Torasemid (4.7 % vs. 2.8 %), Phenprocoumon (2.4 % vs.

1.6 %) und Insulin glargin (2.4 % vs. 1.4 %) in der Untersuchungsgruppe. In der Vergleichsgruppe hingegen wird Acetylsalizylsäure (5.0 % vs. 3.2 %), Colecalciferol (2.7 % vs. 1.8 %) und Metformin (2.2 % vs. 1.3 %) häufiger eingenommen. Bei den übrigen Wirkstoffen gibt es keinen Unterschied von mehr als 0.6 %.

Wirkstoff	Untersuchungsgruppe (n = 2730)	Vergleichsgruppe (n = 2282)	Gesamt (n = 5012)
Bisoprolol	138 (5.1% <sup>1</sup> )	103 (4.5% <sup>1</sup> )	241 (4.8% <sup>2</sup> )
Pantoprazol	135 (4.9%)	99 (4.3%)	234 (4.7%)
Simvastatin	121 (4.4%)	102 (4.5%)	223 (4.4%)
Acetylsalizylsäure	89 (3.2%)	114 (5.0%)	203 (4.1%)
Torasemid	129 (4.7%)	64 (2.8%)	193 (3.9%)
Ramipril	68 (2.5%)	71 (3.1%)	139 (2.8%)
Amlodipin	70 (2.6%)	58 (2.5%)	128 (2.6%)
HCT	55 (2.0%)	58 (2.5%)	113 (2.3%)
Colecalciferol	49 (1.8%)	61 (2.7%)	110 (2.2%)
Phenprocoumon	62 (2.4%)	36 (1.6%)	98 (2.0%)
Insulin glargin	65 (2.4%)	31 (1.4%)	96 (1.9%)
Metformin	36 (1.3%)	51 (2.2%)	87 (1.7%)
Valsartan	50 (1.8%)	35 (1.5%)	85 (1.7%)

Tab. 11. Verordnungshäufigkeiten von Einzelwirkstoffe mit mindestens 85 VOZ in der Gesamtstichprobe; <sup>1</sup> Prozentanteil von Vergleichs- bzw. Untersuchungsgruppe; <sup>2</sup> Prozentanteil von Gesamtstichprobe

### 5.3 Häufigkeiten von potenziellen Fehlverordnungen

Nach der Erstellung der Makros erfolgte die Analyse der Medikationspläne (s. Kap. 4.4.2). In der gesamten Stichprobe ( $N = 483$ ) fanden sich in den 5.012 Verordnungszeilen 143 potenzielle Fehlverordnungen (2.9 %). Bei 319 Verordnungen wurde ein besonderer Hinweis angezeigt. Jeder dieser besonderen Hinweise wurde durch den Autor und die Pharmazeutin geprüft. Zumeist handelte es sich um Hinweise zur allgemeinen Vorsicht bei der Verordnung und um den Rat zu regelmäßigen Laborkontrollen. Unter der Annahme, dass der verordnende Arzt diese Hinweise beachtet und nach Aufklärung und Abwägung mit dem Patienten diese Therapieoption verfolgt, wurden die meisten dieser Verordnungen nicht als Fehlverordnungen gewertet. Schließlich wurden 28 Verordnungen mit besonderem Hinweis als potenzielle Fehlverordnung identifiziert, sodass insgesamt 171 potenzielle Fehlverordnungen (3.4 %) gewertet wurden. Die Gründe für eine Wertung von Fällen mit besonderen Hinweisen ( $n = 319$ ) als potenzielle Fehlverordnung sind in Tabelle 12 dargestellt. Der häufigste Grund ( $n = 11$ ) war die Kombination von Ibuprofen mit einem

RAAS-Inhibitor und einem Diuretikum, gefolgt von Amitriptylin-Gaben ( $n = 9$ ), die bei Patienten der untersuchten Altersgruppe häufig zu Stürzen führen können. Auch die Gaben von Oxycodon wurden wegen der hauptsächlich renalen Elimination und des dadurch resultierenden Kumulations- und Nebenwirkungspotentials als potenzielle Fehlverordnung gewertet ( $n = 4$ ). Apixaban wurde in zwei Fällen nach Berechnung des patientenindividuellen Scores (s. Anhang 9.3 und [www.dosing.de](http://www.dosing.de)) als potenzielle Fehlverordnung gewertet. Für Kalium fand sich in den Fachinformationen aller vorkommenden Präparate eine generelle Empfehlung, diese nicht bei eingeschränkter Nierenfunktion zu verwenden. Da jedoch auch Patienten mit einer CKD eine Hypokaliämie aufweisen können, beispielsweise durch Diuretikatherapie, wurden Kaliumpräparate nicht als potenzielle Fehlverordnung gewertet. Phenprocoumon wurde bei empfohlener Nutzen-Risiko-Abwägung bei einer eGFR  $< 30$  ml/min nicht als potenzielle Fehlverordnung gewertet (s. Kap. 6.4.3).

Wirkstoff	Begründung	Anzahl ( $n = 28$ )
Ibuprofen	Gabe von Ibuprofen zusammen mit einem RAAS-Inhibitor und einem Diuretikum; Gefahr einer akuten Nierenschädigung	11 (39.3% <sup>1</sup> )
Amitriptylin	Hohes Sturzpotential bei alten Patienten	9 (32.1%)
Oxycodon	Gefahr durch Opioidüberdosierung bei alten Patienten mit folgender Sturzneigung und Ateminsuffizienz	4 (14.3%)
Apixaban	Nach individueller Prüfung des Scores fehldosiert; Akkumulation mit erhöhtem Blutungsrisiko möglich	2 (7.1%)
Eplerenon	Tägliche Eplerenongabe, obwohl maximal 2-tägig zulässig; Gefahr einer Hyperkaliämie	1 (3.6%)
Escitalopram	Nach Fachinformation nur mit Vorsicht anzuwenden; da Citalopram jedoch bei einer GFR $< 30$ ml/min kontraindiziert ist, wurden diese Grenzwerte übertragen	1 (3.6%)

Tab. 12. Gründe für Wertung von Fällen mit „besonderer Hinweis“ als potenzielle Fehlverordnung und Häufigkeiten; <sup>1</sup> Prozentanteil von Anzahl der als potenzielle Fehlverordnung gewerteten Hinweise ( $n = 28$ )

Die 171 potenziellen Fehlverordnungen verteilten sich auf 122 Patienten, sodass 25.3 % der Patienten der Gesamtstichprobe mindestens eine potenzielle Fehlverordnung aufwiesen. Dies entspricht einem Mittelwert von 1.4 potenziell fehlverordneten Wirkstoffen pro betroffenem Patient (Min. 1; Max. 5). Werden Vergleichs- und Untersuchungsgruppe getrennt betrachtet, so fanden sich 10 potenzielle Fehlverordnungen bei 9 Patienten in der Vergleichsgruppe (3.8 %;  $n = 235$ ) und 161 potenzielle Fehlverordnungen bei 113 Patienten in der Untersuchungsgruppe (45.6 %;  $n = 248$ ). Die potenziellen Fehlverordnungen in der Vergleichsgruppe resultieren aus Verordnungen von

Wirkstoffen, die bereits bei einer eGFR von mehr als 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> eine Dosisanpassung benötigen. Die entsprechenden 10 potenziell fehlverordneten Wirkstoffe sind in der Tabelle 13 aufgeführt.

potenziell fehlverordnete Wirkstoffe	potenzielle Fehlverordnungen Summe
Enalapril	5
Ramipril	1
Lercanidipin	2
Nebivolol	1
Amantadin	1

Tab. 13. Potenziell fehlverordnete Wirkstoffe in der Vergleichsgruppe ( $n = 235$ )

In der Gesamtstichprobe lag der Mittelwert bei 0.35 potenziell fehlverordneten Wirkstoffen pro Patient. Die Verteilung der Häufigkeiten von potenziellen Fehlverordnungen in der Gesamtstichprobe, der Vergleichs- und der Untersuchungsgruppe ist in Abbildung 5 dargestellt. Um die Verhältnisse darzustellen, sind auch die Patienten ohne Fehlverordnung abgebildet (erste Säule).

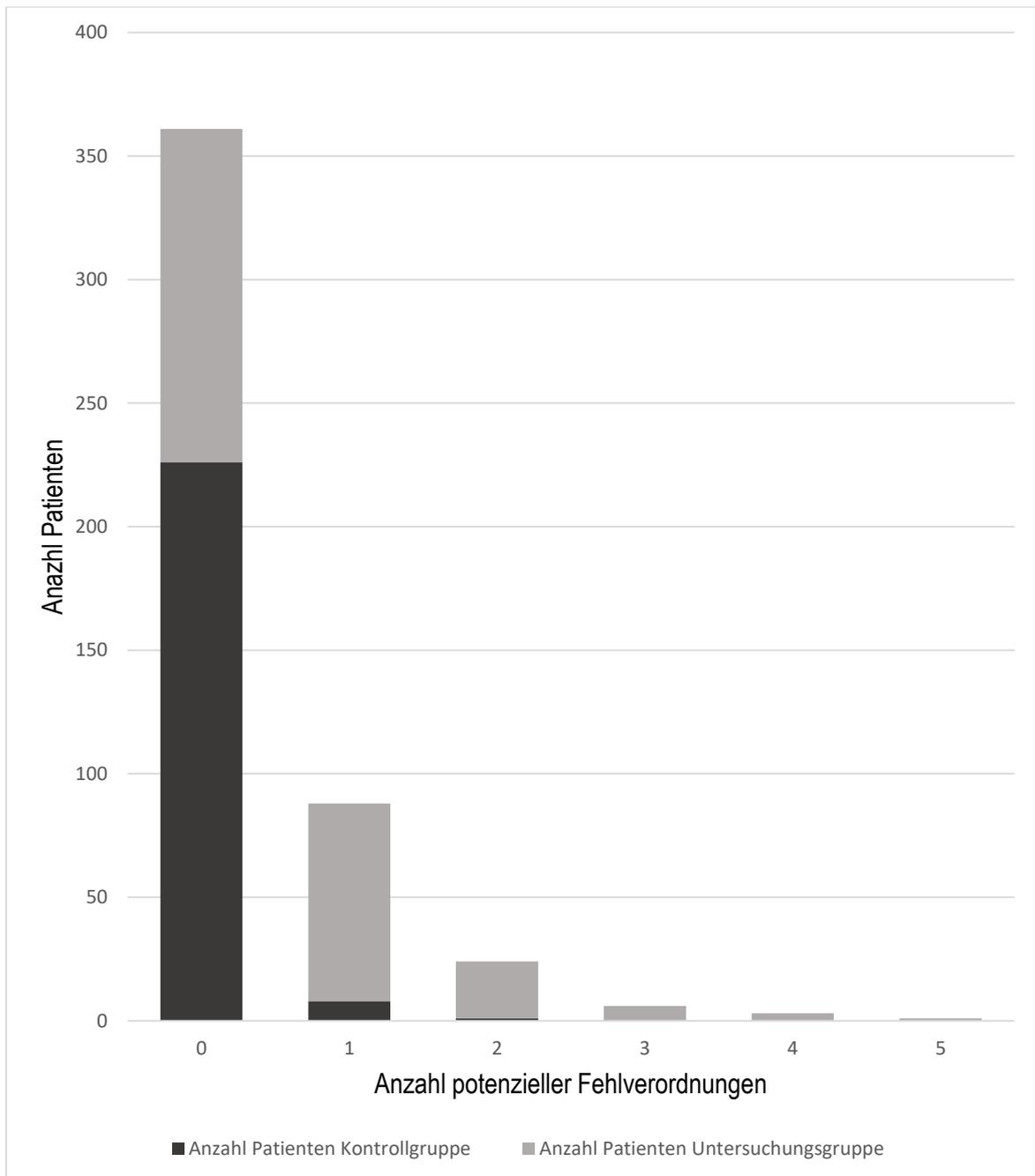


Abb. 5. Verteilung der Häufigkeit von Patienten nach Anzahl der potenziellen Fehlverordnungen in der Gesamtstichprobe ( $N = 483$ ) mit Unterteilung in Vergleichsgruppe ( $n = 235$ ) und der Untersuchungsgruppe ( $n = 248$ )

### 5.3.1 Patienten mit potenziellen Fehlverordnungen

Nach Auswertung der Medikation durch die Makros wiesen 122 Patienten (25.3 %) eine potenzielle Fehlverordnung auf. Der Anteil von Patienten mit potenziellen Fehlverordnungen war mit 26.6 % bei den Frauen und 23.2 % bei den Männern ähnlich. Bei der Verteilung nach Altersgruppen zeigt sich eine Tendenz, dass mit zunehmendem Alter potenzielle Fehlverordnungen etwas häufiger auftreten, wobei der Unterschied nicht

signifikant ist. Ebenso wurden weder das Vorliegen einer Pflegestufe oder einer Schwerbehinderung, die Lebens- und Wohnsituation, der Schulabschluss oder das Nettoeinkommen mit einem signifikanten Unterschied für das Auftreten einer potenziellen Fehlverordnung assoziiert. Diese Attribute scheinen also keinen Einfluss auf das Vorliegen einer potenzielle Fehlverordnung zu haben, wobei einschränkend angemerkt werden muss, dass möglicherweise aufgrund zu kleiner Subgruppe keine Signifikanz festgestellt wurde. In Tabelle 14 sind diese Beobachtungen zusammengestellt.

	Häufigkeiten	Patienten mit pot. Fehlverordnung		
		Anzahl	Prozentanteil <sup>2</sup>	<i>p</i>
Geschlecht	483			
Männer	190	44	23.2%	.46
Frauen	293	78	26.6%	
Alter (Jahre)	483			
65 bis 69	56	10	17.9%	.50
70 bis 74	90	18	20.0%	
75 bis 79	161	43	26.7%	
80 bis 84	115	33	28.7%	
≥ 85	61	18	29.5%	
Pflegestufe	470 <sup>1</sup>			
ja	129	39	30.2%	.12
nein	341	76	22.3%	
Schwerbehinderung	469 <sup>1</sup>			
ja	198	50	25.3%	.79
nein	271	65	24.0%	
Allein lebend	448 <sup>1</sup>			
ja	217	58	26.7%	.32
nein	231	51	22.1%	
Wohnsituation	473			
privat	442	108	24.4%	.63
betreut	31	9	29.0%	
Schulabschluss	466 <sup>1</sup>			
Hauptschule	141	39	27.7%	.40
Realschule	277	66	23.8%	
Hochschulreife	48	8	16.7%	
Nettoeinkommen	304 <sup>1</sup>			
<1100 EUR	80	28	35.0%	.12
1100-1700 EUR	123	25	20.3%	
1700-5500 EUR	101	24	23.8%	

Tab. 14. Häufigkeiten von Patienten mit potenzieller Fehlverordnungen abhängig von soziodemografischen Angaben in der Gesamtstichprobe ( $N = 483$ ); <sup>1</sup> Fallzahlen < 483 wegen fehlender Daten; <sup>2</sup> Prozentanteil an der beobachteten (Unter-)Kategorie; alle Unterschiede zwischen Unterkategorien nicht signifikant ( $\chi^2$ -Test,  $p > .05$ )

Werden die in Tabelle 10 dargestellten Erkrankungen betrachtet, fällt auf, dass bei einigen Erkrankungen signifikant häufiger Patienten mit einer potenziellen Fehlverordnung vertreten sind. Dies ist bei den dokumentierten Diagnosen einer chronischen Nierenerkrankung (43.2 % vs. 15.6 %,  $p < .001$ ), eines Diabetes mellitus (32.0 % vs.

19.4 %,  $p = .006$ ), einer Herzinsuffizienz (33.3 % vs. 21.3 %,  $p = .013$ ), einer KHK (32.1 % vs. 22.7 %,  $p = .07$ ) und eines möglichen akuten Nierenversagens (43.6 % vs. 23.6 %,  $p = .019$ ) der Fall. Die Unterschiede bei den übrigen Erkrankungen sind nicht Signifikanz (Tab. 15).

	Häufigkeiten	Patienten mit pot. Fehlverordnung		
		Anzahl	Prozentanteil	$p$
Chronische Nierenerkrankung				
ja	169	73	43.2% <sup>1</sup>	<.001 <sup>2</sup>
nein	314	49	15.6%	
Diabetes mellitus				
ja	225	72	32.0%	.006
nein	258	50	19.4%	
Herzinsuffizienz				
ja	159	53	33.3%	.013
nein	324	69	21.3%	
KHK/Myokardinfarkt				
ja	131	42	32.1%	.07
nein	352	80	22.7%	
Akutes Nierenversagen möglich				
ja	39	17	43.6%	.019
nein	444	105	23.6%	
Arterieller Hypertonus				
ja	390	92	23.6%	ns
nein	93	30	32.3%	
Intrakranielle Ischämie/Blutung				
ja	92	24	26.1%	ns
nein	391	98	25.1%	
Vorhofflimmern				
ja	155	43	27.7%	ns
nein	328	79	24.1%	
COPD				
ja	78	24	30.8%	ns
nein	405	98	24.2%	
Hyperlipoproteinämie				
ja	172	36	20.9%	ns
nein	311	86	27.7%	
Psychiatrische Erkrankung				
ja	55	12	21.8%	ns
nein	428	110	25.7%	
Neurologische Erkrankung				
ja	54	12	22.2%	ns
nein	429	110	25.6%	
Nikotinabusus				
ja	14	4	28.6%	ns
nein	469	118	25.2%	
Alkoholabusus				
ja	4	1	25.0%	ns
nein	479	121	25.3%	

Tab. 15. Häufigkeiten von Diagnosen in der Gesamtstichprobe ( $N = 483$ ) und Anzahl von Patienten mit potenziellen Fehlverordnungen; <sup>1</sup> Prozent von Patienten mit potenziellen Fehlverordnungen an der Diagnose; <sup>2</sup> Signifikanz des Unterschieds nach  $\chi^2$ -Test; ns: nicht signifikant ( $p > .05$ )

### 5.3.2 Potenziell fehlverordnete Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen

In der Gesamtstichprobe wurden 339 unterschiedliche Wirkstoffe eingenommen, von denen 140 bei eingeschränkter Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Analyse angepasst werden mussten. Mit den 171 potenziellen Fehlverordnungen standen 48 verschiedene Wirkstoffe im Zusammenhang (s. Abb. 6). Der am häufigsten nach formal-pharmakologischen Kriterien potenziell fehlverordnete Wirkstoff war der ACE-Hemmer Ramipril (21.1 % der Fehlverordnungen), gefolgt von Enalapril mit 12.3 % aus der gleichen Wirkstoffgruppe. An dritter Stelle folgte das NSAR Ibuprofen mit 6.4 %. Den vierten Platz teilen sich das Antidiabetikum Sitagliptin und das Antidepressivum Amitriptylin mit jeweils 5.3 %. Metformin befindet sich mit 4.1 % an fünfter Stelle (Details zu den potenziellen Fehlverordnungen mit diesem Wirkstoff folgen in Kap. 5.3.3).

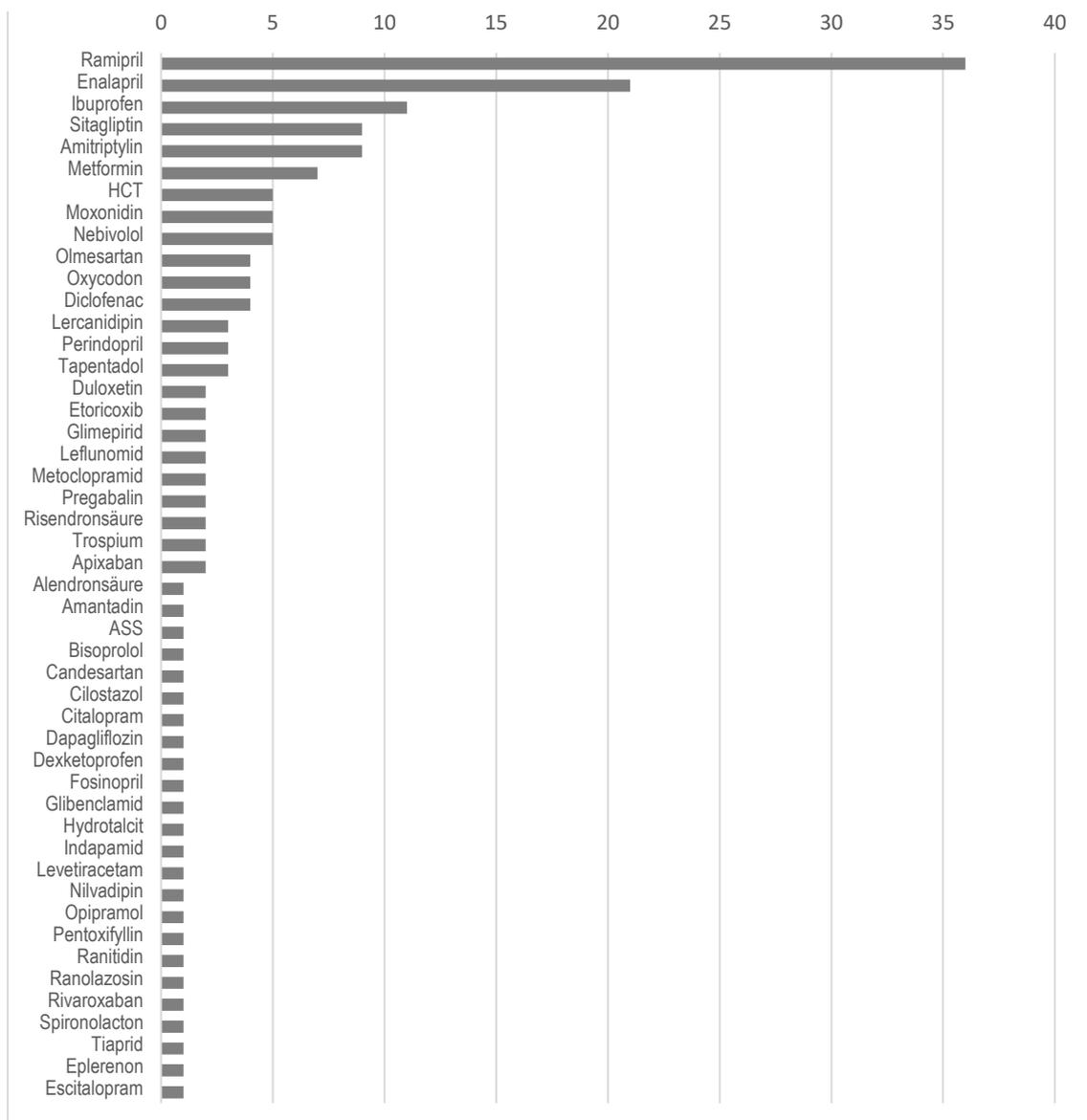


Abb. 6. Häufigkeitsverteilung fehlverordneter Wirkstoffe

Werden diese wirkstoffbezogenen, potenziellen Fehlverordnungen anteilig an der Gesamtverordnungszahl des jeweiligen Wirkstoffs dargestellt, wird deutlich, dass insbesondere selten verordnete Wirkstoffe häufig potenziell fehlverordnet werden. Die nachfolgende Tabelle 16 listet die potenziell fehlverordneten Wirkstoffe, geordnet nach dem Prozentanteil der Fehlverordnungen des jeweiligen Wirkstoffs. Fünf Wirkstoffe wurde nur einmal verordnet, wobei es sich in allen Fällen um potenzielle Fehlverordnungen handelt (Prozentanteil 100 %). Ähnliches zeigt sich bei Wirkstoffen, die zu mindestens 50 % potenziell fehlverordnet wurden, denn auch hier liegen insgesamt geringe Verordnungszahlen vor (Min. = 2; Max. = 13). Der Bereich mit Fehlverordnungsraten zwischen 12.5 % und weniger als 50 % ist ziemlich heterogen. Dort finden sich sowohl Wirkstoffe wie Ramipril, bei dem 36 der 139 Verordnungen fehlerhaft sind (25.9 %), aber auch Amantadin, bei dem eine der drei Verordnungen nicht korrekt ist (33.3 %). Im Bereich von weniger als 12.5 % Anteil potenzielle Fehlverordnungen finden sich indes fast ausschließlich Wirkstoffe mit größeren Gesamtverordnungszahlen (Min. = 11; Max. = 241).

Wirkstoff	Anzahl pot. Fehlverordnungen	Gesamtverordnungen	Prozentanteil
Dapagliflozin	1	1	100%
Dexketoprofen	1	1	100%
Hydrotalcit	1	1	100%
Nilvadipin	1	1	100%
Tiaprid	1	1	100%
Perindopril	3	4	75.0%
Amitriptylin	9	13	69.2%
Risendronsäure	2	3	66.7%
Leflunomid	2	4	50.0%
Cilostazol	1	2	50.0%
Fosinopril	1	2	50.0%
Ranitidin	1	2	50.0%
Enalapril	21	45	46.7%
Nebivolol	5	13	38.5%
Olmesartan	4	12	33.3%
Amantadin	1	3	33.3%
Ramipril	36	139	25.9%
Trospium	2	8	25.0%
Pentoxifyllin	1	4	25.0%
Metoclopramid	2	9	22.2%
Tapentadol	3	14	21.4%
Glibenclamid	1	5	20.0%
Indapamid	1	5	20.0%
Ibuprofen	11	58	19.0%
Moxonidin	5	27	18.5%
Duloxetin	2	11	18.2%
Sitagliptin	9	52	17.3%
Escitalopram	1	6	16.7%
Diclofenac	4	25	16.0%
Glimepirid	2	13	15.4%
Oxycodon	4	27	14.8%
Opi Pramol	1	7	14.3%
Ranolazosin	1	7	14.3%
Levetiracetam	1	8	12.5%
Lercanidipin	3	27	11.1%
Eplerenon	1	11	9.1%
Metformin	7	87	8.0%
Apixaban	2	25	8.0%
ASS	1	13	7.7%
Etoricoxib	2	31	6.5%
Citalopram	1	17	5.9%
Spironolacton	1	21	4.8%
Pregabalin	2	44	4.5%
HCT	5	113	4.4%
Alendronsäure	1	26	3.8%
Candesartan	1	33	3.0%
Rivaroxaban	1	33	3.0%
Bisoprolol	1	241	0.4%
Gesamt	171	1255	13.6%

Tab. 16. Potenziell fehlverordnete Wirkstoffe in Abfolge ihres prozentualen Anteils von Fehlverordnungen an den Gesamtverordnungen; bei ASS sind nur die Verordnungen in analgetischer Dosierung dargestellt (n = 13)

Die mit Abstand am häufigsten potenziell fehlverordnete Wirkstoffgruppe stellten mit 66 Fehlverordnungen (38.6 %) die RAAS-Inhibitoren dar, wobei innerhalb dieser Gruppe die ACE-Hemmer mit 61 potenziellen Fehlverordnungen den größten Anteil hatten. Daran

schlossen sich die oralen Antidiabetika mit 20 potenziellen Fehlverordnungen (11.7 %) an. Die größte Subgruppe bildeten die DPP-4-Inhibitoren mit 9 potenziellen Fehlverordnungen. Die drittgrößte Gruppe stellten die NSAR mit 19 potenziellen Fehlverordnungen dar (11.1 %). Innerhalb dieser Gruppe war wiederum Ibuprofen (n = 11) der am häufigsten potenziell fehlverordnete Wirkstoff (Abb. 8).

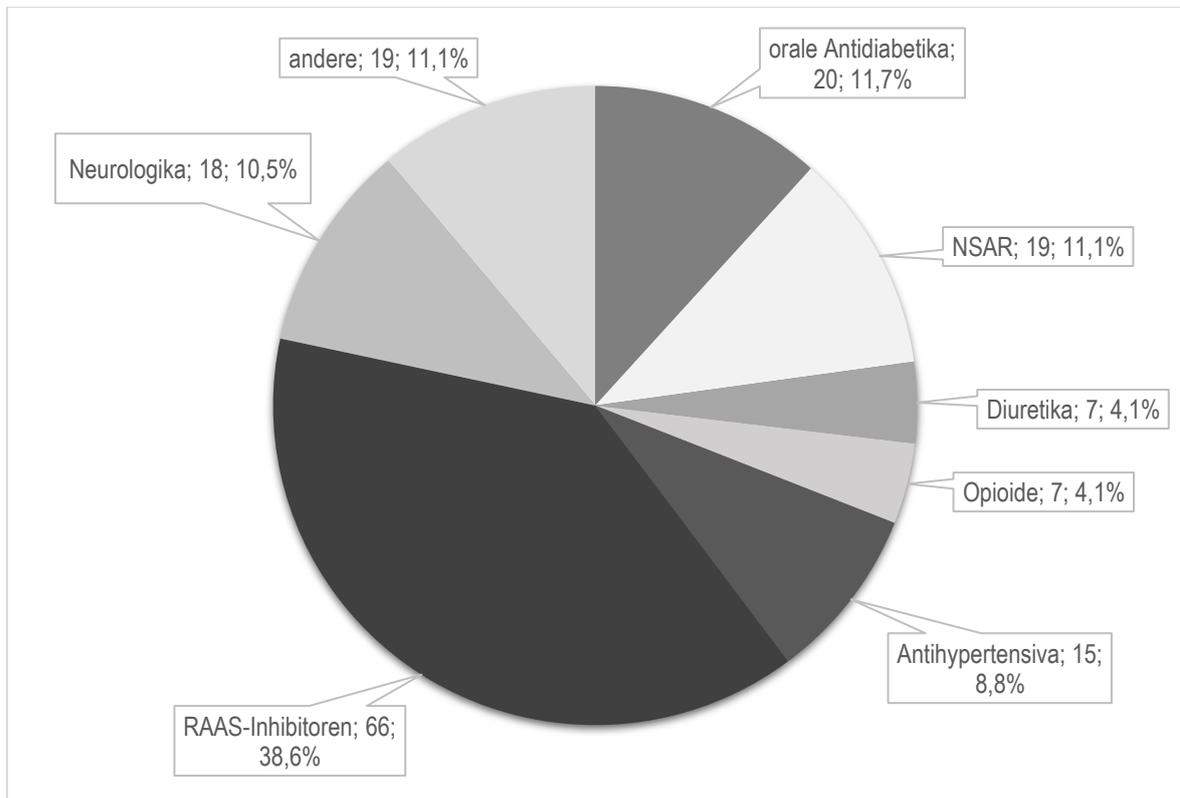


Abb. 7. Anteile der Wirkstoffgruppen an den potenziellen Fehlverordnungen (n = 171); um großen Anteil zu verdeutlichen sind die RAAS-Inhibitoren separat aufgeführt

### 5.3.3 Sonderfall Metformin

Während des Studienzeitraums wurden die Einsatzmöglichkeiten für Metformin bei eingeschränkter Nierenfunktion von der europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) auf Grundlage neuer Studienerkenntnisse erweitert. [77] In der oben dargestellten Auswertung wurden für Metformin diese neuen Dosierungsempfehlungen zugrunde gelegt. Es ergab sich eine Fehlverordnungsrate von 8.0 % der Metforminverordnungen (7 von 87). Werden jedoch die älteren, bis Ende 2014 geltenden Dosierungsgrenzen ( $\text{CrCl} \geq 45$  bis  $< 60$  ml/min max. 1000 mg/d;  $\text{CrCl} < 30$  ml/min kontraindiziert) zugrunde gelegt, liegt die Rate an potenziellen Fehlverordnungen 27.6 % und Metformin wäre mit 24 potenziellen Fehlverordnungen

(14.0 %) auf Platz 2 der am häufigsten potentiell fehlerverordneten Wirkstoffe in dieser Analyse (Abb. 8).

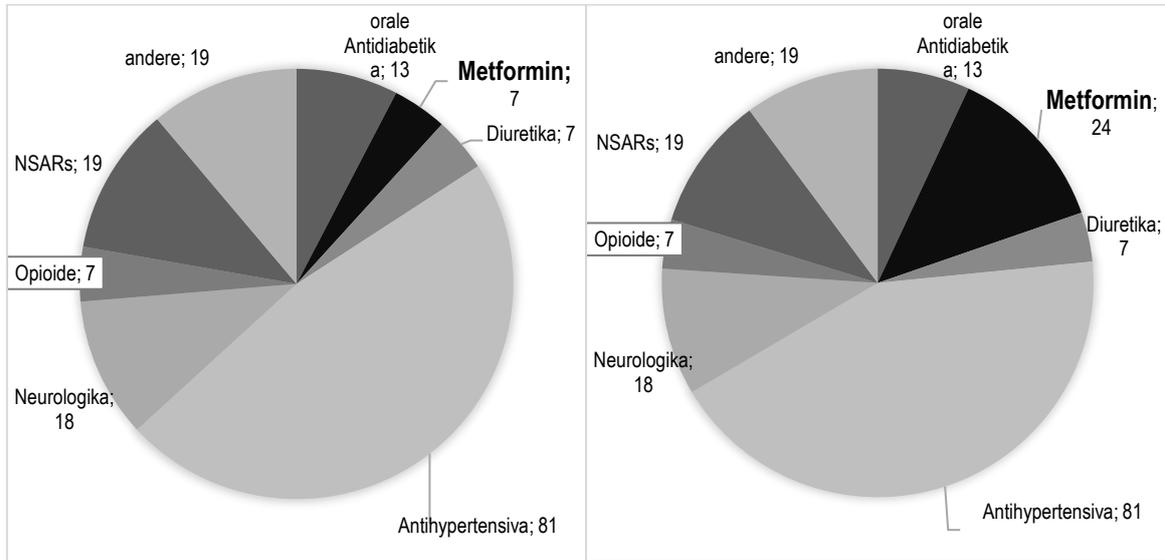


Abb. 8. Verteilung der potenziellen Fehlverordnungen nach Wirkstoffgruppen mit neuer ( $n = 171$ ) und alter ( $n = 188$ ) Dosierungsempfehlung für Metformin; zur Übersichtlichkeit ist Metformin als einzelner Wirkstoff aus der Gruppe der oralen Antidiabetika dargestellt

#### 5.4 Diskussion individueller Fälle durch das Expertenpanel

Die Medikationspläne der Patienten wurden software-basiert nach formal-pharmakologischen Gesichtspunkten auf potenzielle Fehlverordnungen bei eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Mit dem in Kapitel 4.4.4 erläuterten heuristischen Ansatz der Diskussion von individuellen Fällen in einem Expertenpanel sollten im nächsten Schritt die primärärztliche und die patientenspezifische Relevanz abgeschätzt werden. Aus den vorbereiteten 122 Patientenportraits wurden quasi-zufällig 12 Portraits ausgewählt und im Panel diskutiert. Dabei ist anzumerken, dass es sich dabei zwar um eine relativ kleine Auswahl an Patienten handelt, dieser Ansatz aber nur dadurch praktikabel bleibt. Durch die quasi-zufällige Auswahl von Patienten wurde versucht, eine Steuerung der Diskussionsinhalte zu minimieren.

Bereits zu Anfang der Sitzung, d. h. vor der Auswahl des ersten Patienten, wurde von einem Facharzt für Allgemeinmedizin die Idee einer Farbkodierung (Ampelsystem) zur Einordnung der Relevanz der Fehlverordnung aus dem automatisierten Makro-Screening für den jeweiligen Patienten eingebracht. Die Idee wurde positiv aufgenommen und diskutiert, wobei sich drei Kategorien (grün, gelb, rot) etablierten, deren Bedeutung wie folgt umrissen wurde (Tab. 17).

Beschreibung	Farbe
keine Relevanz für den Patienten	
Relevant, aber keine unmittelbare Handlungsimplikation	
Sehr relevant, unmittelbarer Handlungsbedarf, Patientengefährdung	

Tab. 17. Kategorien des Ampelsystems zur Bewertung der klinischen Relevanz von im Software-Screening detektierten Fehlverordnungen

Zwar konnten im Verlauf nicht alle Patienten klar einer Kategorie zugeordnet werden, jedoch wurden zwei Patienten der Kategorie „grün“, vier Patienten der Kategorie „gelb“ und ein Patient der Kategorie „rot“ zugeordnet. Wie diese Einordnungen zustande kamen, wird im Folgenden im Kontext des jeweiligen Patienten dargelegt.

Bei den 12 ausgewählten Patienten waren im Software-Screening 15 Wirkstoffe als potenzielle Fehlverordnungen detektiert. In der folgenden Tabelle 18 sind die wesentlichen Eckpunkte der Patientenportraits aufgeführt, die durch das Panel ausgewählt wurden.

Nr.	Geschlecht	Alter [Jahre]	eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	Potenzielle Fehlverordnungen	Haupt-/ Aufnahmediagnosen
1	w	65	42,8	Sitagliptin	Psoriasis-Arthritis bei Psoriasis capitis mit akuter Schubsymptomatik
2	w	80	56,6	Ramipril	SIRS
3	w	89	22,0	Enalapril, Nilvadipin, HCT	Ischämische Kolitis
4	m	78	27,9	Olmesartan, (Simvastatin)	Kard. Dekompensation
5	m	80	41,0	Sitagliptin	Pneumonie
6	m	76	78,1	Lercanidipin	Pneumonie
7	m	77	37,9	Sitagliptin	Transfusionspflichtige Anämie bei chron. Sickerblutung im Bereich des Anus praeter
8	w	76	18,0	Bisoprolol	Hypoglykämie Entgleisung
9	w	84	37,9	Trospium	HWI bei liegendem Zystofix
10	w	76	50,8	Ramipril	Glaukomanfall
11	w	80	45,2	<i>Sitagliptin</i> , Ibuprofen	V.a. Kniegelenksempyem bei Gonarthrose
12	m	78	37,3	Pregabalin	Größenprogradientes Hämatom Oberschenkel unter Antikoagulation

Tab. 18. Übersicht der durch das Expertenpanel diskutierten Patienten; w: weiblich, m: männlich, kursiv: Fehleingabe in Datenank

An dieser Stelle sei bereits vorweggenommen, dass bei Patient Nr. 11 bei Begutachtung der potenziellen Fehlverordnungen durch einen Facharzt für Allgemeinmedizin eine ungewöhnliche Dosierung von Sitagliptin bemerkt wurde. Nach umgehender Prüfung der

Originaldaten stellte sich ein Eingabefehler in der Datenbank heraus, sodass insgesamt 14 potenzielle Fehlverordnungen bei 12 Patienten diskutiert wurden.<sup>9</sup>

Schon beim ersten Patienten (s. vollständiges Patientenportrait im Anhang Kap. 9.2.1) wurde von einem Facharzt für Allgemeinmedizin angemerkt und vom Panel unterstützt, dass eine sinnvolle Bewertung hinsichtlich eines akuten Nierenversagens nur bei sehr offensichtlichen Fällen (z. B. einer Sepsis) möglich sei. Im besagten Fall war eine Patientin, die wegen eines akuten Schubs einer Psoriasisarthritis eingewiesen worden war, im automatisierten Makro-Screening mit einer Sitagliptin-Überdosierung aufgefallen. Ob sie jedoch wegen des vermutlich schmerzhaften Schubs mehrfach das als Bedarfsmedikament angeordnete Etoricoxib genommen hatte, das durchaus zu einer akuten Schädigung der Nieren hätte führen können, sei aus den vorliegenden Informationen, so der Konsens der Panel-Mitglieder, nicht ersichtlich und die Möglichkeit einer akut verschlechterten Nierenfunktion nicht sicher zu bewerten. Begleitend war das Panel übereinstimmend der Ansicht, dass in dem dargestellten Fall die Verordnung von Etoricoxib für die Patientin kritischer zu bewerten sei als die Dosisüberschreitung von Sitagliptin, da ersteres eine unmittelbare Schädigung der Nieren zur Folge haben könnte. Des Weiteren habe die Patientin bei der beschriebenen Konstellation an Vorerkrankungen sicherlich auch eine KHK, sodass Etoricoxib auch unter diesem Aspekt eher kontraindiziert sei. Aus der Sitagliptin-Überdosierung ergebe sich hingegen keine sofortige Handlungsimplication, sodass nach Ampel-System eine grüne bis gelbe Einordnung vorliege.

Die zweite Patientin (s. Anhang Kap. 9.2.2) war mit einer Überdosierung von Ramipril im Software-Screening aufgefallen. Jedoch lautete die dokumentierte Hauptdiagnose „SIRS, unklarer Fokus“, womit eine akut eingeschränkte Nierenfunktion durchaus denkbar gewesen wäre, urteilte das Panel einstimmig. Auch unabhängig von der vermutlich akut und nicht chronisch eingeschränkten Nierenfunktion wurde die Dosierung von Ramipril in diesem Fall als für die Patientin nicht relevant eingestuft. Es erfolgte eine Zuordnung in die grüne Ampel-Kategorie.

---

<sup>9</sup> Diese Korrektur wurde in den oben dargestellten Ergebnissen (Kap. 5.3) bereits berücksichtigt. Der detektierte Fehler war Anlass für eine erneute Prüfung der übertragenden Daten durch den Autor. Es wurden keine weiteren Fehler gefunden, die Auswirkung auf die Anzahl an potenziellen Fehlverordnungen hatten.

Die dritte Patientin (s. Anhang Kap. 9.2.3) wies mit Enalapril, Nilvadipin und HCT laut formal-pharmakologischer Empfehlung bei der ermittelten Nierenfunktion drei potenzielle Fehlverordnungen auf. Das Expertenpanel stellte in Anbetracht der großen Zahl an eingenommenen Antihypertensiva zunächst einen schwer einstellbaren Hypertonus fest. Die jeweiligen Medikamente seien jedoch nicht ausdosiert worden. Die Verordnung von HCT trotz der eingeschränkten Nierenfunktion wurde als eher relevant bewertet, die von Enalapril als eher nicht. Die RAAS-Inhibitoren würden im klinischen Alltag eher nach Blutdruck als nach eGFR verschrieben, so der Facharzt für Innere Medizin. An dieser Stelle wurde von einem Facharzt für Allgemeinmedizin mit Blick auf Enalapril ein Vergleich mit Metformin gezogen, für das lange Zeit strengere Dosierungsempfehlungen gegolten hatten. In der breiten Anwendung des Wirkstoffs hatte sich jedoch gezeigt, dass die befürchteten Nebenwirkungen deutlich seltener auftraten als angenommen und das Medikament jenseits der formal-pharmakologischen Empfehlungen sicher angewendet werden konnte, was zu einer Erweiterung der formal-pharmakologischen Empfehlungen geführt habe. Ähnlich könnte es sich bei Nilvadipin verhalten, da die formal-pharmakologischen Dosierungsempfehlungen dieses Wirkstoffs laut [www.dosing.de](http://www.dosing.de) lediglich wegen einer unzureichenden Datenlage bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ausgesprochen wurden. Insgesamt wurde der Patientin ein „suboptimales Medikamentenmanagement“ bescheinigt und die Fehlverordnungen nach Ampel-Kategorie mit „gelb“ bewertet.

Der vierte Patient (s. Anhang Kap. 9.2.4) war mit einer potenziellen Fehlverordnung von Olmesartan und einem „besonderen Hinweis“ bei Simvastatin im Software-Screening aufgefallen. Das Statin wurde durch das Panel als nicht relevant bewertet. In Anbetracht der sehr eingeschränkten Nierenfunktion sollte das Olmesartan eher abgesetzt werden, befand das Panel. Es stünden alternative Wirkstoffe zur Verfügung. Die Fehlverordnung wurde mit „gelb“ bewertet.

Die potenzielle Fehlverordnung von Sitagliptin beim fünften Patienten (s. Anhang Kap. 9.2.5) wurde mit „leicht gelb“ bis „dunkelgrün“ eingeordnet, Alternativen zur Behandlung des Diabetes stünden zur Verfügung.

Der sechste Patient (s. Anhang Kap. 9.2.6) wies eine potenzielle Fehlverordnung von Lercanidipin bei jedoch normaler eGFR auf. Das Panel sah darin eine Dosisüberschreitung ohne Nierenproblem.<sup>†</sup>

Beim siebten Fall (s. Anhang Kap. 9.2.7) war wiederum Sitagliptin als potenzielle Fehlverordnung aufgefallen. Die Therapie des bereits insulinpflichtigen Diabetes wurde als „durchaus optimierbar“ beschrieben. Es gebe keine Notwendigkeit, das Sitagliptin so hoch zu dosieren. Des Weiteren wurde die Kombination aus Naproxen und ASS kritisch angemerkt. Insgesamt erfolgte eine „gelbe“ Bewertung.

Die potenzielle Fehlverordnung von Bisoprolol bei der achten Patientin (s. Anhang Kap. 9.2.8) wurde als klar relevant bewertet, zumal sie wegen einer Hypoglykämie ins Krankenhaus aufgenommen worden war. Sie wurde der Ampel-Kategorie „rot“ zugeordnet.

Die neunte Patientin (s. Anhang Kap. 9.2.9) erhielt Trospium in einer für die Nierenfunktion zu hohen Dosis. Einweisungsgrund war ein Harnwegsinfekt bei einliegendem suprapubischem Katheter. Den Panelmitgliedern stellte sich unmittelbar die Frage, warum die Patientin trotz dieser Form der Urinableitung dieses Medikament erhielt. Zusätzlich wurde angemerkt, dass bei einem Harnwegsinfekt die Nierenfunktion schlechter sein könnte als gewöhnlich. Nach Begutachtung der weiteren Medikation imponierte dem Panel ein ausgeprägtes „Medikamentenmissmanagement“ das „gefährlich“ sei. Es wurde überlegt, für zukünftige Auswertungen eine entsprechende Kategorie zur Erfassung von eher globalen Problemen im Medikationsplan einzuführen. Dieser Casus zeige die Vielschichtigkeit eines multimorbiden Patienten, so ein Allgemeinmediziner. Hinsichtlich einer Einordnung der Relevanz der potenziellen Fehlverordnung nach Ampel-Kategorien konnte keine Einigung erzielt werden: ein Facharzt für Allgemeinmedizin bewertete die Verordnung von Trospium bei vorhandenem Katheter als klar „rot“, weil das Medikament keine Indikation habe. Der andere Facharzt für Allgemeinmedizin sah zwar auch einen Handlungsbedarf, die Einordnung aber eher „gelb“, weil keine unmittelbare Schädigung des Patienten zu erwarten sei.

---

<sup>†</sup> Laut [www.dosing.de](http://www.dosing.de) ist bereits bei einer eGFR  $\leq 80$  ml/min eine Dosisreduktion erforderlich, die in diesem Fall überschritten wurde.

Die potenzielle Fehlverordnung von Ramipril bei der zehnten Patientin (s. Anhang Kap. 9.2.10) wurde als irrelevant eingestuft. Von einem Facharzt für Allgemeinmedizin wurde die grundsätzliche Idee geäußert, die in den Medikationsplänen entdeckten Probleme zusätzlich in Kategorien wie „global“ und „spezifisch“ zu differenzieren.

Bei der elften Patientin (s. Anhang Kap. 9.2.11) waren im Software-Screening die Verordnung von Sitagliptin und von Ibuprofen in Kombination mit einem ACE-Hemmer und einem Diuretikum aufgefallen. Da es sich bei der Ibuprofen-Verordnung lediglich um eine Bedarfsmedikation handelte, wurde diese Kombination als „vertretbar“ bezeichnet. Es wurde jedoch angemerkt, dass Bedarfsmedikation nicht klar definiert und die tatsächliche Einnahmehäufigkeit der Patientin nicht bekannt sei. Bei der Sitagliptin-Verordnung fiel eine ungewöhnliche Dosierung auf, die sich in einer umgehenden Prüfung der Originaldaten als Fehleingabe herausstellte und entsprechend korrigiert wurde. Die Verordnung von Ibuprofen wurde in dieser Konstellation „grün“ bewertet, global sei am Medikationsplan der Patientin jedoch viel zu tun. Nach Ansicht eines Facharztes für Allgemeinmedizin könnten so viele Wirkstoffe gestrichen werden, dass höchstens fünf übrigblieben.

Der letzte Patient (s. Anhang Kap. 9.2.12), der im Panel diskutiert wurde, war im Software-Screening mit einer potenziellen Fehlverordnung von Pregabalin aufgefallen. Die Aufnahmediagnose war ein Hämatom am Oberschenkel unter Antikoagulation, eine Diagnose, die die Einnahme von Pregabalin erklärt hätte, fehlte jedoch. Das Panel war sich einig, dass mit fehlendem Kontext in diesem Fall eine Einordnung der Relevanz der Fehlverordnung schwer möglich sei.

In einer anschließenden Diskussion fasste das Panel zusammen, dass als potenzielle Fehlverordnungen häufig RAAS-Inhibitoren detektiert worden seien. Insgesamt setzte sich die Beurteilung durch, dass, vor allem auch vor dem Hintergrund unterschiedlicher Behandlungsleitlinien, die Verordnung oder Überdosierung von RAAS-Inhibitoren bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion für die betroffenen Patienten eher kein relevantes Problem darstellt. Würden Indikation und Dosierung der RAAS-Inhibitoren deutlich kritischer geprüft, könnte dies zur Verordnung von potenziell schlechter wirksamen oder nebenwirkungsbehafteteren Wirkstoffen führen. Ein Facharzt für Allgemeinmedizin fragte sich, ob die Verordner nicht zuletzt vielleicht vor einem unlösbaren Dilemma stünden, weil die Verordnungsvorschriften und

Therapiezielvorstellungen bei der Bluthochdrucktherapie überhaupt nicht in Deckung zu bringen seien. Es solle nicht Botschaft sein, undifferenziert eine funktionierende Therapie mit RAAS-Inhibitoren zugunsten möglicherweise schlechterer Alternativen zu ändern. Niemandem sei geholfen, wenn Verordner zu Wirkstoffen wechselten, mit denen sie wenig vertraut seien. Des Weiteren wurde durch einen Facharzt für Allgemeinmedizin und den Facharzt für Innere Medizin berichtet, dass in ihrer Wahrnehmung vor allem Nephrologen RAAS-Inhibitoren auf Grund eines nephroprotektiven Effekts häufig und auch hochdosiert verschieben. Die Dosierung der RAAS-Inhibitoren erfolge in der klinischen Praxis, so die Wahrnehmung des Facharztes für Innere Medizin, „nach Blutdruck, nicht nach GFR“.

Des Weiteren bestand Einigkeit bei den Panelmitgliedern, dass die Kombination von zwei RAAS-Inhibitoren in jedem Fall als Fehlverordnung zu bewerten sei. Die Prüfung auf Doppelverordnungen von RAAS-Inhibitoren war in der bisherigen Software-Analyse nicht erfolgt, sodass sich hieraus eine direkte Implikation für die weitere Auswertung ergab.

Die Gliptine, eine Untergruppe der oralen Antidiabetika, waren in der Auswahl der Patienten fast ebenso häufig fehlverordnet wie die RAAS-Inhibitoren. Aus den drei Fehlverordnungen von Sitagliptin erwachse jedoch, so das Panel einstimmig, keine unmittelbare Handlungsimplication. Dennoch sei eine Reevaluation der jeweiligen Therapie des Diabetes mellitus erforderlich.

Bei der Durchsicht der Medikationspläne der Patienten stellten die Panelmitglieder fest, dass die NSAR selten als Fehlverordnungen markiert waren. Vor allem die Verordnungen von Etoricoxib (Pat. Nr. 1) und Naproxen (Pat. Nr. 7), die jeweils nicht als Fehlverordnungen gekennzeichnet waren, boten Anlass zur Verwunderung und erzeugten vor allem bei den Fachärzten für Allgemeinmedizin ein „schlechtes Gefühl“.

Die Wirkstoffgruppe der Statine wurde in der vorliegenden Arbeit lediglich mit einem „besonderen Hinweis“ gekennzeichnet. Durch die Einnahme von Simvastatin durch einen Patienten fand sie dennoch Beachtung in der Diskussion und das Panel positionierte sich zur Gruppe der Statine ähnlich wie zu den RAAS-Inhibitoren. Unter sorgfältigem Monitoring sei die Verordnung eher sicher, zumal Alternativen fehlen würden.

Abseits der Bewertung der Relevanz der potenziellen Fehlverordnungen bei eingeschränkter Nierenfunktion fielen bei fast allen Patienten grundsätzliche Probleme im Medikamentenmanagement auf. Beispielweise wurden Wirkstoffe nicht ausdosiert und

stattdessen andere Wirkstoffklassen verschrieben oder es fanden sich nachverfolgbare Verordnungskaskaden. Grenzen der Software, so das Panel, lägen klar im Nicht-Erkennen von Optimierungspotential im Medikamentenmanagement abseits von formal-pharmakologischen Fehlverordnungen. Dies könne nur durch einen Arzt oder Pharmazeuten mit entsprechender Kenntnis der Patientengeschichte gelingen. Eine Software könne dabei bisher lediglich Hinweise zu Teilbereichen wie formaler Dosisüberschreitung oder Interaktionen (in dieser Arbeit nicht untersucht) liefern.

Für zukünftige Forschung wurden (1) eine getrennte Analyse von globalen und spezifischen Auffälligkeiten, (2) eine Kostenanalyse und (3) eine Gegenüberstellung einer fiktiven Medikation, die aus den Leitlinienempfehlungen anhand der Diagnosen abgeleitet wurde zu der tatsächlich eingenommenen Medikation als interessante Aspekte genannt. Einschränkend wurde darauf hingewiesen, dass die Vorgeschichte der Person dabei miteinbezogen werden müsste.

## **5.5 Häufigkeiten relevanter Fehlverordnungen nach Panel-Hinweisen**

Die Wirkstoffgruppe der RAAS-Inhibitoren wurde durch das Expertenpanel ausführlich diskutiert. Hauptpunkte waren dabei zum einen die fragliche Relevanz der formal-pharmakologischen Empfehlung für den individuellen Patienten, zum anderen die systemische Relevanz durch die hohe Zahl an potenziellen Fehlverordnungen, die in dieser Wirkstoffgruppe auftraten. Den Hinweis zur Relativierung der klinischen Relevanz der pharmakologischen Empfehlungen für die RAAS-Inhibitoren berücksichtigend, kann eine Prävalenz für Patienten mit Fehlverordnungen ohne Berücksichtigung der RAAS-Inhibitoren berechnet werden. Diese spiegelt vermutlich besser die Zahl tatsächlich klinisch relevanter Fehlverordnungen wider. Dass es sich dabei lediglich um einen Näherungsversuch handeln kann, erschließt sich aus der komplexen Diskussion im Panel, in der vor allem auf die Notwendigkeit der Einbeziehung individueller Patientencharakteristika hingewiesen wurde.

In Kapitel 5.3 wurde nach software-basierter Auswertung der Medikationspläne in der Gesamtstichprobe (N = 483) eine Prävalenz von Patienten mit potenziellen Fehlverordnungen von 25.3 % ermittelt. In der Untersuchungsgruppe waren 113 von 248 Patienten (45.6 %) von einer potenziellen Fehlverordnung betroffen. Dabei waren die RAAS-Inhibitoren für 66 potenzielle Fehlverordnungen verantwortlich.

Werden entsprechend der Bewertung des Expertenpanels die potenziellen Fehlverordnungen durch RAAS-Inhibitoren ( $n = 66$ ) in dieser Aufstellung nicht berücksichtigt, dafür jedoch Doppelverordnungen von RAAS-Inhibitoren hinzugenommen ( $n = 11$ ), bleiben 116 Fehlverordnungen bei 85 Patienten (17.6 % der Gesamtstichprobe). Diese teilen sich mit 7 Patienten (mit 7 Fehlverordnungen) auf die Vergleichsgruppe (8.2 %) und 78 Patienten (mit 105 Fehlverordnungen) auf die Untersuchungsgruppe (91.8 %) auf. Für die Rate an fehlverordneten Wirkstoffen entspricht dies insgesamt einer absoluten Reduktion um 1.1 %, von 3.4 % auf 2.3 %, bezogen auf die gesamten Wirkstoffverordnungszeilen. Die Veränderungen bei der Verteilung der Häufigkeiten nach Anzahl der Fehlverordnungen in der Gesamtstichprobe sind in der folgenden Abbildung 9 dargestellt.

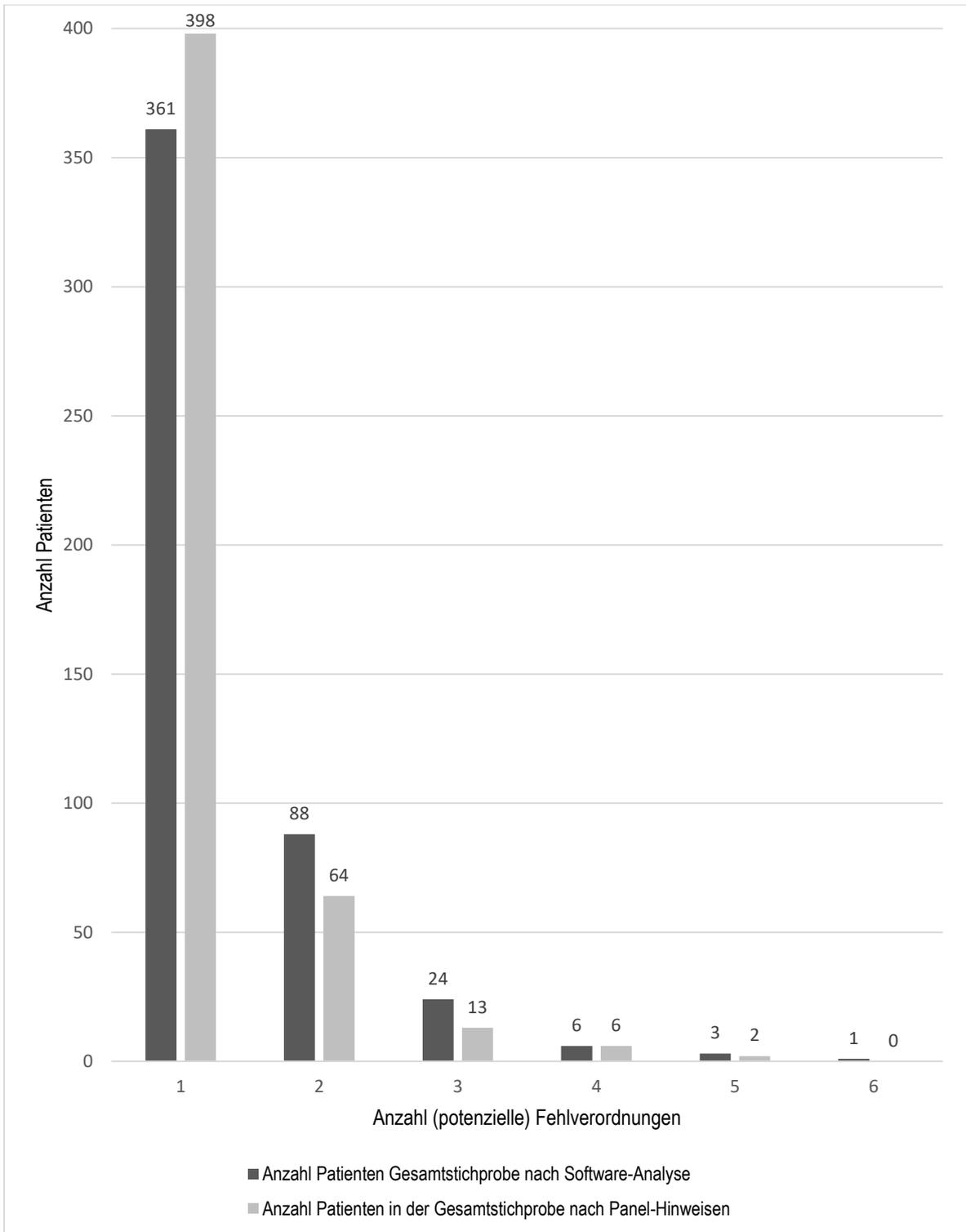


Abb. 9. Verteilungen der Häufigkeiten von Patienten nach Anzahl der Fehlverordnungen in der Gesamtstichprobe (N = 483) mit und ohne Berücksichtigung der Einschätzung des Expertenpanels; zur Vergleichbarkeit sind wiederum die Patienten ohne Fehlverordnungen mitabgebildet (siehe die beiden Balken links)

### **5.5.1 Patienten mit Fehlverordnungen nach Panel-Hinweisen**

Unter Berücksichtigung der Hinweise aus dem Expertenpanel weisen 85 Patienten eine relevante Fehlverordnung auf. Der Anteil von Patienten mit Fehlverordnungen bleibt mit 19.1 % bei den Frauen und 15.3 % bei den Männern ähnlich. Es finden sich nun signifikant mehr Patienten mit einer Pflegestufe. In allen untersuchten Kategorien konnten wiederum, wie bei der Betrachtung von Patienten mit Fehlverordnungen nach Softwareanalyse (Kap. 5.3.1), keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Jedoch lässt sich beim Alter ein leichter Trend zu mehr Fehlverordnungen im höheren Lebensalter feststellen. Das Alleinleben scheint ebenfalls einen leichten Einfluss auf das Vorliegen einer Fehlverordnung zu haben. Gleiches gilt für den Schulabschluss, hier scheint ein höherer Schulabschluss einen positiven Einfluss auf das Vorliegen einer Fehlverordnung zu haben. In Tabelle 19 ist die Verteilung der soziodemographischen Merkmale auf Anzahl von Patienten mit Fehlverordnungen dargestellt.

	Häufigkeiten	Patienten mit Fehlverordnung		
		Anzahl	Prozentanteil <sup>2</sup>	$p^3$
Geschlecht	483			
Männer	190	29	15.3%	.33
Frauen	293	56	19.1%	
Alter (Jahre)	483			
65 bis 69	56	6	10.7%	.18
70 bis 74	90	12	13.3%	
75 bis 79	161	28	17.4%	
80 bis 84	115	29	25.2%	
≥ 85	61	10	16.4%	
Pflegestufe	470 <sup>1</sup>			
ja	129	31	24.0%	.03
nein	341	50	14.7%	
Schwerbehinderung	469 <sup>1</sup>			
ja	198	35	17.7%	.79
nein	271	45	16.6%	
Allein lebend	448 <sup>1</sup>			
ja	217	43	19.8%	.15
nein	231	33	14.3%	
Wohnsituation	473			
privat	442	75	17.0%	.75
betreut	31	6	19.4%	
Schulabschluss	466 <sup>1</sup>			
Hauptschule	141	30	21.3%	.19
Realschule	277	42	15.2%	
...Hochschulreife	48	5	10.4%	
Nettoeinkommen	304 <sup>1</sup>			
<1100 EUR	80	19	23.8%	.20
1100-1700 EUR	123	17	13.8%	
1700-5500 EUR	101	15	14.9%	

Tab. 19. Häufigkeiten von Patienten mit Fehlverordnungen abhängig von soziodemografischen Merkmalen in der Gesamtstichprobe ( $N = 483$ ); <sup>1</sup> Fallzahlen < 483 wegen fehlender Daten; <sup>2</sup> Prozentanteil an der beobachteten (Unter-)Kategorie; <sup>3</sup>  $\chi^2$ -Test

Die bereits in Kapitel 5.3.1 beschriebenen Häufigkeitsunterschiede bei der Untersuchung der Diagnosen zeigen sich, bei vergleichbaren Signifikanzniveaus, auch nach Berücksichtigung der Hinweise aus dem Expertenpanel. So war bei Patienten mit Fehlverordnungen das Vorliegen der Diagnose einer chronischen Nierenerkrankung (32.0 % vs. 9.9 %,  $p < .001$ ), eines Diabetes mellitus (20.2 % vs. 12.8 %,  $p = .007$ ), einer Herzinsuffizienz (24.5 % vs. 14.2 %,  $p = .011$ ), einer KHK (32.1 % vs. 22.4 %,  $p = .06$ ) und bei der Möglichkeit eines akuten Nierenversagens (35.9 % vs. 16.0 %,  $p = .005$ ) signifikant häufiger. Die Häufigkeitsunterschiede bei den übrigen Diagnosen wiederum nicht signifikant, wie Tabelle 20 zeigt.

	Häufigkeiten	Patienten mit Fehlverordnung		
		Anzahl	Prozentanteil	<i>p</i>
Chronische Nierenerkrankung				
ja	169	54	32.0%	<.001 <sup>1</sup>
nein	314	31	9.9%	
Diabetes mellitus				
ja	225	52	20.2%	.007
nein	258	33	12.8%	
Herzinsuffizienz				
ja	159	39	24.5%	.011
nein	324	46	14.2%	
KHK/Myokardinfarkt				
ja	131	42	32.1%	.06
nein	352	79	22.4%	
Akutes Nierenversagen möglich				
ja	39	14	35.9%	.005
nein	444	71	16.0%	
Arterieller Hypertonus				
ja	390	65	16.7%	ns
nein	93	20	21.5%	
Intrakranielle Ischämie/Blutung				
ja	92	13	14.1%	ns
nein	391	72	18.4%	
Vorhofflimmern				
ja	155	34	21.9%	ns
nein	328	51	15.5%	
COPD				
ja	78	17	21.8%	ns
nein	405	68	16.8%	
Hyperlipoproteinämie				
ja	172	27	15.7%	ns
nein	311	58	18.6%	
Psychiatrische Erkrankung				
ja	55	9	16.4%	ns
nein	428	76	17.8%	
Neurologische Erkrankung				
ja	54	10	18.5%	ns
nein	429	75	17.5%	
Nikotinabusus				
ja	14	1	7.1%	ns
nein	469	84	17.9%	
Alkoholabusus				
ja	4	1	25.0%	ns
nein	479	84	17.5%	

Tab. 20. Häufigkeiten von Diagnosen in der Gesamtstichprobe ( $N = 483$ ) und den jeweiligen Häufigkeiten und Prozentanteilen dieser bei Patienten mit Fehlverordnungen; <sup>1</sup> Signifikanz des Unterschieds nach  $\chi^2$ -Test; ns: nicht signifikant ( $p > .05$ )

### 5.5.2 Fehlverordnete Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen nach Panel-Hinweisen

Unter Berücksichtigung der Einschätzung des Expertenpanels reduzierte sich die Zahl der Wirkstoffe, die fehlverordnet wurde, von 48 auf 42. Zusätzlich wurde der neue Auswertungshinweis einer RAAS-Inhibitor-Doppelverordnung als Fehlverordnung

hinzugenommen, der mit 11 Fehlverordnungen nun mit Ibuprofen zu den meisten Fehlverordnungen führt (jeweils 9.5 % der Fehlverordnungen). Danach folgten unverändert Sitagliptin (7.8 %), Amitriptylin (7.8 %) und Metformin (6.0 %). Die folgende Abbildung 10 stellt die Häufigkeitsverteilung der fehlverordneten Wirkstoffe dar. Würden an dieser Stelle wiederum die alten Dosierungsempfehlungen von Metformin Anwendung finden, so wäre Metformin mit 24 Fehlverordnungen der mit Abstand häufigste fehlverordnete Wirkstoff.

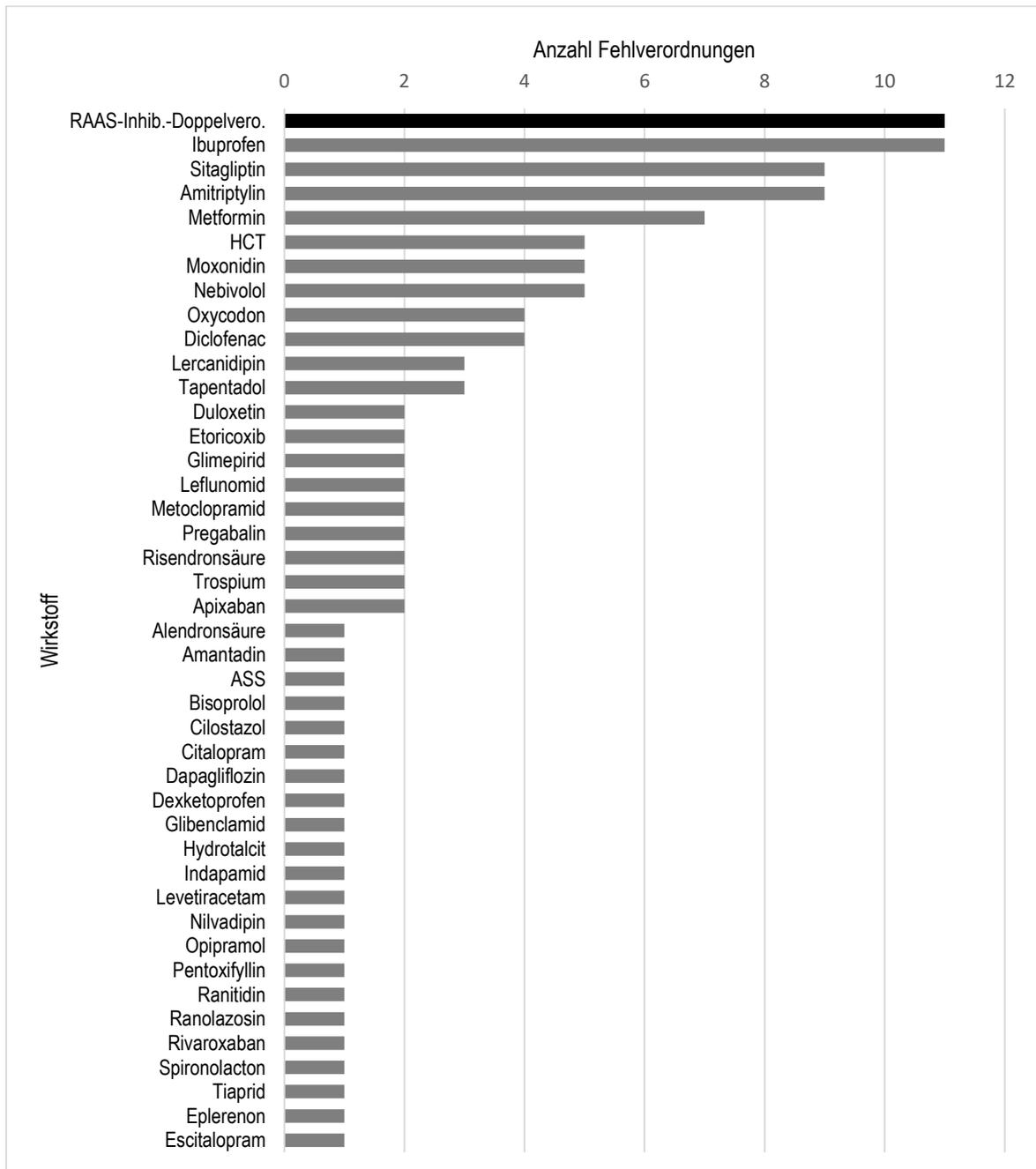


Abb. 10. Häufigkeitsverteilung fehlverordneter Wirkstoffe nach Panel; die erste Säule (schwarz) stellt die RAAS-Inhibitor-Doppelverordnungen dar

## 5.6 Fehlverordnungen nach Stationen

Die Aufnahme in ein Krankenhaus kann aus sehr unterschiedlichen Gründen erfolgen. Bei einigen Gründen ist ein stärkerer Einfluss auf die Nierenfunktion anzunehmen als bei anderen (s. Kap. 4.3.4). Durch die Untersuchung der Diagnosen wurde versucht, diesem Umstand Rechnung zu tragen, wobei sich zeigte, dass sich die Häufigkeiten eines möglichen akuten Nierenversagens in Vergleichs- und Untersuchungsgruppe nicht signifikant unterschieden (s. Kap. 5.1). Zudem stellte das Expertenpanel heraus, wie schwierig eine solche Analyse ohne Kenntnis der Patientengeschichte und der Laborverläufe sei.

Unter der Fragestellung, ob es Stationen gibt, auf denen häufiger Patienten behandelt werden, die eine Fehlverordnung aufweisen, wurde die Verteilung dieser Patienten auf die Stationen untersucht. Eine interferenzstatistische Auswertung hinsichtlich der Frage, ob sich auf bestimmten Stationen mehr oder weniger Patienten mit Fehlverordnungen finden, als zu erwarten gewesen wäre, ist jedoch wegen folgender Einschränkungen nicht möglich: (1) die Teilnahme an der Studie war freiwillig, (2) es können keine Aussagen über die nicht-ingeschlossenen Patienten gemacht werden, soziodemografische und medizinische Daten und Gründe für die Nicht-Teilnahme also nicht berücksichtigt und verglichen werden, (3) lagen bei einigen Stationen nur sehr kleine Fallzahlen vor. Aus diesen Gründen erfolgte eine rein deskriptive Darstellung (Tab. 21). Beständen die eben genannten Einschränkungen nicht, könnten Patienten von Stationen, auf denen über-zufällig oft Patienten mit potenziellen Fehlverordnungen aufgenommen werden, aus der Untersuchung ausgeschlossen werden. Unter der Annahme, dass bei diesen Patienten häufiger eine akute Einschränkung der Nierenfunktion vorliegt, könnte die Betrachtung der übrigen Patienten mit eher normaler Nierenfunktion einen besseren Rückschluss auf die ambulante Versorgungssituation ermöglichen.

Station	Gesamtzahl Patienten (N=483)	Anzahl Patienten in Untersuchungsgruppe (n=248)	Anzahl Patienten mit pot. Fehlverordnungen (n=122)	Anzahl Patienten mit Fehlverordnungen nach Panel (n=85)
Urologie	3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Neurologie 1	14	5 (12.2% <sup>1</sup> )	2 (14.3% <sup>1</sup> )	1 (7.1%)
Geriatrische Tagesklinik	37	21 (56.8%)	9 (24.3%)	4 (10.8%)
Unfallchirurgie	26	13 (50.0%)	2 (7.7%)	1 (3.8%)
Innere 1	17	13 (76.5%)	4 (23.5%)	2 (11.8%)
Geriatrie	38	25 (65.8%)	10 (26.3%)	9 (23.7%)
Psychiatrie	16	8 (50.0%)	3 (18.8%)	2 (12.5%)
Ophthalmologie	26	11 (42.3%)	3 (11.5%)	2 (7.2%)
Orthopädie 1	34	9 (26.5%)	3 (8.8%)	3 (8.8%)
Orthopädie 2	44	14 (31.8%)	5 (11.4%)	4 (9.1%)
Orthopädie 3	33	13 (39.4%)	10 (30.3%)	7 (21.2%)
Neurochirurgie	32	16 (50.0%)	10 (31.3%)	7 (21.9%)
Chirurgie 1	21	14 (66.7%)	7 (33.3%)	4 (19.1%)
Pulmologie	29	20 (69.0%)	11 (37.9%)	6 (20.7%)
Innere 2	26	18 (69.2%)	9 (34.6%)	8 (30.8%)
Neurologie 2	20	6 (30.0%)	7 (35%)	6 (30%)
Chirurgie 2	7	4 (57.1%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)
Gastroenterologie/ Diabetologie	32	22 (68.8%)	14 (43.8%)	13 (40.6%)
Innere 3	28	16 (57.1%)	12 (42.9%)	8 (28.6%)

Tab. 21. Fehlverordnungen nach Stationen; <sup>1</sup> prozentuale Angaben beziehen sich auf die Gesamtanzahl der auf der Station rekrutierten Patienten

Die meisten Patienten mit potenziellen Fehlverordnungen, sowohl absolut als auch prozentual an der Zahl der auf der Station rekrutierten Patienten, wurden auf der gastroenterologische / diabetologische Station detektiert. Nach software-basierter Auswertung wiesen dort 14 der 32 rekrutierten Patienten (43.8 %) eine Fehlverordnung auf. Nach Berücksichtigung der Impulse aus dem Expertenpanel waren es noch 13 Patienten (40.6 %). Die wenigsten Patienten mit Fehlverordnungen fanden sich auf Stationen mit niedrigen Rekrutierungsraten, der Urologie und einer chirurgischen Station.

## 5.7 Prädiktoren von Fehlverordnungen

Für den klinischen Alltag sind Merkmale, die eine mögliche Fehlverordnung vorhersagen lassen (Prädiktoren), von großem Interesse. Die Erfassung solcher Prädiktoren für das Auftreten von Fehlverordnungen erfolgt mit einer Regressionsanalyse, im Fall dieser Arbeit mit einer multiplen Regression. Der Vorteil einer multiplen Regression

gegenüber der Darstellung einzelner Korrelationen zwischen der abhängigen Variablen (hier Anzahl Fehlverordnungen) ist, dass die Gesamtheit der Prädiktoren erfasst wird. Dies ist bedeutsam, weil die Vorhersagekraft eines Prädiktors auch von der Anwesenheit anderer Prädiktoren bestimmt wird, vor allem, wenn die einzelnen Prädiktoren miteinander korrelieren (Kollinearität). Eine multiple Regression, wie sie hier Anwendung findet, erfordert keine bestimmte Stichprobengröße, vorausgesetzt, das gefundene Regressionsmodell wird auf Reliabilität und Generalisierbarkeit überprüft. Ein Modell kann jedoch nur so gut sein, wie die Parameter auf denen es beruht. Wurden beispielsweise für einen Zusammenhang wichtige Variablen nicht gemessen, können sie nicht einbezogen werden und die Vorhersagekraft des Modells nimmt ab. Auch ist zu beachten, dass in der vorliegenden Arbeit eine besonders selektierte Stichprobe untersucht wird, da nur ältere und von Polypharmazie betroffene Patienten eingeschlossen wurden. Des Weiteren ist es möglich, dass auf Grund der Stichprobengröße potenziell signifikante Korrelationen nicht als solche erkannt werden.

Die Auswahl der potenziellen Prädiktoren sowie die Reihenfolge ihrer Eingabe in das Modell können das Ergebnis der Regression beeinflussen. In der statistischen Fachliteratur wird deswegen empfohlen, die Auswahl der Prädiktoren theoriegesteuert vorzunehmen und nur diejenigen Prädiktoren einzubeziehen, die überhaupt eine theoretische Bedeutung haben und als potenziell beitragsfähig angesehen werden können. [78] Keineswegs sollten alle möglichen Prädiktoren unterschiedslos in die Berechnung der multiplen Regression einbezogen werden.

In der vorliegenden Arbeit wird das Verfahren der sequenziellen (hierarchischen) multiplen Regression gewählt. [75] Dadurch kann bestimmt werden, welchen (weiteren) Beitrag jede einzelne hereingenommene Prädiktorvariable oder jeder hereingenommene Satz von Prädiktorvariablen leistet. Dazu wurden zunächst die univariaten Zusammenhänge (Korrelationen) zwischen der abhängigen Variablen „Anzahl Fehlverordnungen“ und den möglichen Prädiktoren berechnet.

Der Struktur der bisherigen Ergebnisse folgend, werden zunächst die univariaten Korrelationen und die Regression für die „Anzahl Fehlverordnungen“ nach Software-Analyse vorgestellt. Darauf folgen die univarianten Korrelationen und die Regression für die Anzahl von Fehlverordnungen nach Einbeziehung der Hinweise aus dem Expertenpanel.

### 5.7.1 Korrelationen und Regression nach Software-Analyse

Zunächst wurden die univariaten Korrelationen zwischen möglichen unabhängigen Variablen (Geschlecht, Alter, Vorhandensein von Schwerbehinderung, Einstufung in eine Pflegestufe, Nettoeinkommen) und der Anzahl von Fehlverordnungen bestimmt. Von diesen fünf Variablen auf Individualebene zeigte keine eine signifikante Korrelation mit der Anzahl der Fehlverordnungen. Kategorialer Variablen (Wohnsituation, höchster Schulabschluss) wurden zur Prüfung einer Korrelation dichotomisiert bzw. trichotomisiert. Die Wohnsituation zeigte eine Nullkorrelation mit der abhängigen Variablen. Beim höchsten Schulabschluss ergab sich eine kleine negative Korrelation mit der abhängigen Variablen ( $\rho = -.086$ ), also weniger Fehlverordnungen bei höherem Schulabschluss, jedoch war der Zusammenhang nicht signifikant ( $p = .065$ ). Von den Diagnosen korrelierten folgende signifikant mit der Anzahl von Fehlverordnungen: Chronische Nierenerkrankung ( $r = .29$ ), akutes Nierenversagen möglich ( $r = .19$ ) und Herzinsuffizienz ( $r = .16$ ). Im Zusammenhang mit eingenommenen Wirkstoffen oder Wirkstoffgruppen gab es signifikante univariate Korrelationen mit der Anzahl von Fehlverordnungen bei der Einnahme von oralen Antidiabetika ( $r = .15$ ), Diuretika ( $r = .19$ ), RAAS-Inhibitoren ( $r = .15$ ), PPI ( $r = .09$ ) und der Anzahl verordneter Wirkstoffe ( $r = .26$ ).

In die multiple Regression wurden nun sequenziell nach der Rangfolge der univariaten Korrelation die Variablen hineingenommen und beibehalten, wenn sie einen Beitrag zur Vorhersage leisteten, sich also der multiple Regressionskoeffizient ( $R$ ) dadurch erhöhte. Auch verschiedene Abfolgen von Prädiktoren auf dem dritten und vierten Regressionsschritt wurden geprüft. Die Diagnose „akutes Nierenversagen möglich“ korrelierte zwar signifikant mit der Anzahl an Fehlverordnungen, blieb in der Regression jedoch aus inhaltlichen Überlegungen unberücksichtigt. Sollte bei einem Patienten tatsächlich ein akutes Nierenversagen vorliegen, so ist die gesamte Dauer- und Akuttherapie zu überdenken. Nicht zuletzt wurde diese Variable lediglich erfasst, um möglicherweise Patienten aus der Auswertung ausschließen zu können.

In dem ersten Regressionsschritt wurde als Prädiktor die Variable „Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung“ hereingenommen und ergab einen multiplen Regressionskoeffizienten von  $R = .290$ . Im zweiten Schritt wurde die Anzahl der eingenommenen Wirkstoffe hinzugenommen, was den Regressionskoeffizienten um  $\Delta R = 0.057$  auf  $R = .347$  erhöhte. Im dritten Schritt wurden die Einnahme eines RAAS-

Inhibitors, eines Diuretikums, eines oralen Antidiabetikums und das Vorliegen der Diagnose einer Herzinsuffizienz als Prädiktor getestet, wobei von diesen vier Prädiktoren die Einnahme eines oralen Antidiabetikums den größten Beitrag zur Regression leistete ( $R = .373$ ,  $\Delta R = 0.026$ ). Das beste Ergebnis wurde schließlich in der vierten Stufe unter Einbeziehung der Einnahme eines RAAS-Inhibitors erzielt ( $R = .385$ ,  $\Delta R = 0.012$ ). Dieses Modell erklärt 14.8 % der Varianz der Fehlverordnungen (Tab. 22).

Variable	B	SE B	R	$\beta$
Schritt 1			.290	
Konstante	.197	.037		
Chronische Nierenerkrankung	.418	.063		.290***
Schritt 2			.347	
Konstante	-.224	.101		
Chronische Nierenerkrankung	.324	.065		.224***
Anzahl Wirkstoffe	.046	.010		.203***
Schritt 3			.373	
Konstante	-.246	.100		
Chronische Nierenerkrankung	.327	.065		.227***
Anzahl Wirkstoffe	.045	.010		.194***
Orale Antidiabetika	.255	.080		.135**
Schritt 4			.385	
Konstante	-.343	.108		
Chronische Nierenerkrankung	.319	.064		.221***
Anzahl Wirkstoffe	.042	.010		.182***
Orale Antidiabetika	.252	.080		.133**
RAAS-Inhibitoren	.165	.071		.099*

Tab. 22. Ergebnis der schrittweisen multiplen Regression nach Software-Analyse auf das Kriterium „Anzahl Fehlverordnungen“; B: nicht standardisierter Korrelationskoeffizient, SE B: Standardfehler,  $\beta$ : standardisierter Koeffizient;  $R^2 = .084$  für Schritt 1,  $\Delta R^2 = .036$  für Schritt 2,  $\Delta R^2 = .019$  für Schritt 3,  $\Delta R^2 = .009$  für Schritt 4; \*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$ ; \*\*\*  $p < .001$

Zur Überprüfung der Reliabilität des Regressionsmodells wurde die Stichprobe in zwei willkürlich ausgewählte Hälften aufgeteilt und die Ausgabe der multiplen Regression von beiden Stichprobenhälften verglichen. Die multiple Korrelationskoeffizienten aus den beiden Modellzusammenfassungen waren  $R = .401$  vs.  $R = .390$ . Der Unterschied zwischen beiden Koeffizienten ist nicht signifikant ( $p = .88$ ). Das vorgestellte Regressionsmodell kann somit als hinreichend reliabel angesehen werden.

### 5.7.2 Korrelationen und Regression nach Expertenpanel

Wiederum wurden zunächst die univariaten Korrelationen zwischen möglichen unabhängigen Variablen (Geschlecht, Alter, Vorhandensein von Schwerbehinderung, Einstufung in eine Pflegestufe, Nettoeinkommen) und der Anzahl von Fehlverordnungen bestimmt. Von diesen fünf Variablen auf Individualebene zeigte nur die Pflegestufe eine signifikante Korrelation, die jedoch zu gering war ( $r = .097, p = .04$ ), um einen Einbezug in eine multiple Regression zu rechtfertigen. Kategoriale Variablen (Wohnsituation, höchster Schul- und Bildungsabschluss) wurden dichotomisiert bzw. trichotomisiert und geprüft, erbrachten aber keine signifikante Korrelation. Von den Diagnosen korrelierten folgende signifikant mit der Anzahl von Fehlverordnungen: chronische Nierenerkrankung ( $r = .29$ ), akutes Nierenversagen möglich ( $r = .19$ ), Herzinsuffizienz ( $r = .15$ ) und Diabetes mellitus ( $r = .12$ ). Im Zusammenhang mit eingenommenen Wirkstoffen oder Wirkstoffgruppen gab es signifikante univariate Korrelationen mit der Anzahl von Fehlverordnungen bei der Einnahme von oralen Antidiabetika ( $r = .20$ ), von Diuretika ( $r = .17$ ) und der Anzahl verordneter Wirkstoffe ( $r = .28$ ).

In die multiple Regression wurden nun sequenziell entsprechend ihrer Rangfolge die Variablen mit signifikanter univariater Korrelation hineingenommen und beibehalten, wenn sie einen Beitrag zur Vorhersage leisteten, sich also der multiple Regressionskoeffizient ( $R$ ) dadurch erhöhte. Auch verschiedene Abfolgen von Prädiktoren auf den Regressionsschritten drei und vier wurden geprüft.

Die erste Stufe der Regression mit „chronische Nierenerkrankung“ als Prädiktor ergab einen multiplen Regressionskoeffizienten von  $R = .292$ . Im nächsten Schritt wurde wiederum die Zahl der eingenommenen Wirkstoffe hinzugenommen ( $R = .352, \Delta R = 0.06$ ), mit merklichem Vorhersagegewinn. Im dritten Schritt wurden die Einnahme eines Diuretikums, eines oralen Antidiabetikums, das Vorliegen der Diagnose einer Herzinsuffizienz und eines Diabetes mellitus getestet, wobei die Einnahme eines oralen Antidiabetikums wiederum den größten Beitrag zur Regression leistete ( $R = .397, \Delta R = 0.045$ ). Durch die Hinzunahme der Einnahme eines Diuretikums oder der Diagnose einer Herzinsuffizienz ergab sich keine weitere Verbesserung der Vorhersage. Das Modell erklärt in der dritten Stufe 15.8 % der Varianz der Fehlverordnungen (Tab. 23).

Variable	B	SE B	R	$\beta$
Schritt 1			.292	
Konstante	.111	.032		
Chronische Nierenerkrankung	.368	.055		.292***
Schritt 2			.352	
Konstante	-.266	.088		
Chronische Nierenerkrankung	.284	.057		.225***
Anzahl Wirkstoffe	.042	.009		.208***
Schritt 3			.397	
Konstante	-.292	.086		
Chronische Nierenerkrankung	.287	.056		.228***
Anzahl Wirkstoffe	.039	.009		.196***
Orale Antidiabetika	.303	.069		.184***

Tab. 23. Ergebnis der schrittweisen multiplen Regression nach Expertenpanel auf das Kriterium „Anzahl Fehlverordnungen“; B: nicht standardisierter Korrelationskoeffizient, SE B: Standardfehler,  $\beta$ : standardisierter Koeffizient;  $R^2 = .085$  für Schritt 1,  $\Delta R^2 = .039$  für Schritt 2,  $\Delta R^2 = .034$  für Schritt 3. \*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$ ; \*\*\*  $p < .001$

Die Reliabilitätsprüfung durch Stichprobenhalbierung ergab multiple Regressionskoeffizienten von  $R = .43$  vs.  $R = .40$ , wobei der Unterschied nicht signifikant ( $p = .74$ ) war, das Model also reliabel ist.

Die Generalisierbarkeit des Regressionsmodells kann durch den Unterschied zwischen  $R^2$  und korrigiertem  $R^2$  beziffert werden. [78] Im vorgestellten Modell ist  $R^2 = .157$  und korrigiertes  $R^2 = .152$ . Die Differenz zwischen beiden Werten (.005) bedeutet, dass nur 0.5 % weniger Varianz erklärt würde, wenn das Regressionsmodell nicht von einer Stichprobe, sondern von der Population abgeleitet worden wäre. Die Regressionslösung kann also auf die Population verallgemeinert werden, sofern die Population den gleichen Selektionsbedingungen unterliegt wie die Stichprobe.

### 5.7.3 Vergleich der Regressionen

In beiden Fällen, also die Regression nach der Software-Analyse und die nach dem Expertenpanel, sind die Prädiktoren mit dem größten Vorhersagenutzen die Diagnose einer chronischen Nierenerkrankung, die Anzahl der eingenommenen Wirkstoffe und die Einnahme eines oralen Antidiabetikums. Bei der Regression nach der Software-Analyse (also unter Einschluss der Fehlverordnungen durch RAAS-Inhibitoren) kommt außerdem die Einnahme eines RAAS-Inhibitors als Prädiktor hinzu. Beide Modelle sind reliabel und erklären schließlich einen ähnlich großen Anteil der Varianz von Fehlverordnungen.

## 6 Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen bei eingeschränkter Nierenfunktion bei Aufnahme in ein Krankenhaus der Schwerpunktversorgung in M-V bestimmt. Zunächst wurden die 5012 vorliegenden Verordnungszeilen (VOZ) softwarebasiert nach formal-pharmakologischen Kriterien auf Fehlverordnungen geprüft. Demnach wiesen 25.3 % der Patienten der Gesamtstichprobe (N = 483), die sich in Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (n = 248) und Patienten mit normaler Nierenfunktion (n = 235) aufteilte, mindestens einen fehlverordneten Wirkstoff auf. Insgesamt traten 171 Fehlverordnungen auf, was 3.4 % der VOZ entsprach. Die mit Abstand am häufigsten fehlverordnete Wirkstoffgruppe waren die RAAS-Inhibitoren.

In einem heuristischen Auswertungsansatz wurden die Medikationspläne und Diagnosen zufällig ausgewählter Patienten, bei denen im Software-basierten Screening eine Fehlverordnung detektiert worden war, in einem allgemeinmedizinisch-pharmakologischen Expertenpanel diskutiert. Dabei erfolgte eine Einordnung der klinischen Relevanz der detektierten Fehlverordnungen, wobei zur Visualisierung ein Ampelsystem angewendet wurde. Die große Zahl von Fehlverordnungen durch RAAS-Inhibitoren wurde schließlich als klinisch eher nicht relevant bewertet. Ein mögliches Dilemma durch Vorgaben durch Leitlinien und fehlende Therapiealternativen wurde betont. Darüber hinaus fielen grundsätzliche Probleme im Management der Medikamente auf.

Im Anschluss an das Expertenpanel erfolgte eine Revision der Fehlverordnungen unter Ausschluss der Fehlverordnungen durch RAAS-Inhibitoren, sodass schließlich die Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen mit 17.6 % bestimmt wurde.

Mittels multipler Regression wurden das Vorliegen der Diagnose einer CKD, die Anzahl der verordneten Wirkstoffe und die Einnahme eines oralen Antidiabetikums als Prädiktoren von Fehlverordnungen bestimmt. Sofern die Fehlverordnungen durch RAAS-Inhibitoren berücksichtigt wurden, war auch die Einnahme eines RAAS-Inhibitors ein Prädiktor für eine Fehlverordnung. Insgesamt erklärten die Prädiktoren 14.8 % (nach Software-Analyse) bzw. 15.8 % (nach Expertenpanel) der Varianz der Fehlverordnungen.

## 6.1 Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung

Um die Diagnose einer CKD stellen zu können, wird in der KDIGO Leitlinie gefordert, mindestens zweimal im Abstand von drei Monaten eine eingeschränkte Nierenfunktion nachzuweisen. Da in dieser Arbeit ein Querschnittsdesign verwendet wurde und die Daten eine solche longitudinale Beurteilung nicht erlaubten, wurde lediglich von einer eingeschränkten Nierenfunktion gesprochen.

Die eGFR wurde mit dem ersten in der Klinik bestimmten bzw. dokumentierten Serum-Kreatininwert mittels MDRD-Formel geschätzt. Von dieser Formel ist bekannt, dass sie vor allem bei älteren Patienten die Nierenfunktion überschätzt, die eGFR also falsch hoch geschätzt wird. [45, 40] Es ist also anzunehmen, dass auf Grundlage der verwendeten Formel einigen Patienten zu Unrecht eine normale Nierenfunktion zugeschrieben wurde. Andererseits muss, wie in Kapitel 4.3.4 dargelegt, davon ausgegangen werden, dass einige Patienten bei Aufnahme ins Krankenhaus eine akute Schädigung der Nieren (*acute kidney injury*, AKI) mit entsprechend erhöhtem Serum-Kreatininwert aufweisen. Im stationären Setting wurden Inzidenzen einer AKI von 1.9 % bis 22.0 % beschrieben, auf Intensivstationen noch weitaus höher. [79] Da Patienten mit einer AKI sich mit dem Design der vorliegenden Arbeit nicht sicher erfassen und in Folge ausschließen ließen, muss davon ausgegangen werden, dass einige Patienten eine AKI aufweisen. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sowohl Faktoren hinsichtlich einer Überschätzung als auch einer Unterschätzung der Nierenfunktion der untersuchten Patienten gibt.

Die in dieser Untersuchung ermittelte Prävalenz von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion von knapp über 50 % mutet im Kontext der deutschen Referenzliteratur als hoch an. Lediglich Schaeffner et al. (2012) maßen im Rahmen der Berlin Initiativ Study eine ähnlich hohe Prävalenz (47.9 %). [40] Die Leitlinie zur Versorgung von Patienten mit nichtdialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis benennt eine Prävalenz von ca. 10 % der deutschen Bevölkerung über 18 Jahren. [66] Diese Angaben decken sich mit den Beobachtungen der Metaanalyse von Hill et al. (2016). [43] Mahner maß mit 14.5 % in M-V eine höhere Prävalenz der CKD. [10] Ebenso ermittelten König et al. (2017) in der Studie BASE-II, abhängig von der zugrunde gelegten Schätzformel, eine Prävalenz von 14.7 – 25.4 % bei über 60-Jährigen in Berlin. [45] Girndt et al. (2016) leiteten aus den DEGS-1 Daten von 18- bis 79-Jährigen hingegen eine Prävalenz der CKD

von nur 2.3 % ab. [44] Diese doch massiven Unterschiede lassen sich vermutlich zum größten Teil aus den betrachteten Altersgruppen erklären. Da die GFR mit steigendem Lebensalter abnimmt und in der vorliegenden Untersuchung ausschließlich Patienten untersucht wurden, die 65 Jahre oder älter waren, wurde eine große Zahl jüngerer und potenziell gesünderer Probanden ausgeschlossen. Des Weiteren wurden nur von Polypharmazie betroffene Patienten rekrutiert, was insgesamt eine Stichprobe mit mehr Vorerkrankungen erwarten lässt als in der Grundgesamtheit.

Während sich die Übereinstimmung der hier vorgefundenen Prävalenz mit den Ergebnissen von Schaeffner et al. vermutlich aus der Ähnlichkeit der untersuchten Altersgruppen erklären lässt, ist dies keine Begründung für die Unterschiede zu den Ergebnissen von Mahner. Einen möglicherweise erklärenden Aspekt liefert der Untersuchungszeitpunkt der Patienten bei Aufnahme ins Krankenhaus: ein Teil der Patienten wies bei Aufnahme eine akute Erkrankung auf, im Rahmen derer es zu einer (passageren) Einschränkung der Nierenfunktion kommen kann, sodass einige der untersuchten Patienten vermutlich eine schlechtere Nierenfunktion aufwiesen als normalerweise vorliegt. Dass das Erkennen dieser Patienten schwer sein kann, hatte das Expertenpanel ebenfalls herausgestellt (Kap. 5.4). Dieser Bias wurde bei Mahner durch Einbeziehung mehrerer Messwerte umgangen, wobei auch ohne Berücksichtigung der Zweitmessungen die Prävalenz der CKD nur bei 21.7 % lag. [10] Einen umgekehrten Effekt könnte wiederum die Verwendung der MDRD-Formel zur Schätzung der eGFR haben, da von dieser bekannt ist, dass sie besonders bei alten Patienten die Nierenfunktion überschätzt.

Im Vergleich der Untersuchungsgruppe mit der Vergleichsgruppe dieser Arbeit zeigt sich, dass die Patienten der Untersuchungsgruppe insgesamt deutlich kränker waren als die Patienten der Vergleichsgruppe. Neben der Diagnose einer chronischen Nierenerkrankung sind bei den Patienten der Untersuchungsgruppe auch die Diagnosen einer Herzinsuffizienz, eines Vorhofflimmerns und eines Diabetes mellitus Typ 2 signifikant häufiger aufgeführt. Ein möglicher Kausalzusammenhang könnte durch die Pathologie des Diabetes mellitus bestehen, der wegen der begleitenden Mikroangiopathie als ein führender Auslöser für eine chronische Nierenerkrankung bekannt ist. [80] Die CKD konnte wiederum als Risikofaktor für das Auftreten oder die Verschlechterung einer Herzinsuffizienz identifiziert werden. [81] Des Weiteren verteilen sich die eingenommenen Wirkstoffe unterschiedlich auf Untersuchungs- und Vergleichsgruppe. Passend zu den

eben aufgeführten Diagnosen nahmen die Patienten der Untersuchungsgruppe mehr Schleifendiuretika, spritzten häufiger Insulin und erhielten häufiger orale Antikoagulantien, vor allem Phenprocoumon. Dahingegen nahmen die Patienten der Vergleichsgruppe häufiger Metformin, NSAR und Thrombozytenaggregationshemmer ein. Die geringere Einnahme von Metformin und NSAR in der Untersuchungsgruppe könnte durch ein inzwischen gewachsenes Bewusstsein der Verordner hinsichtlich Dosierungsempfehlungen und Kontraindikationen bei eingeschränkter Nierenfunktion erklärbar sein.

## **6.2 Prävalenzen von Medikamentenfehlerverordnungen im Kontext der wissenschaftlichen Literatur**

### **6.2.1 Prävalenz von Patienten mit Fehlerverordnungen**

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Prävalenz von Patienten mit Fehlerverordnungen nach Software-Analyse auf Grundlage formal-pharmakologischer Empfehlungen (25.3 %) und eine Prävalenz nach Einschätzung der klinischen Relevanz der ermittelten Fehlerverordnungen durch das Expertenpanel ermittelt (17.6 %). Die Einordnung der ermittelten Prävalenzen in die wissenschaftliche Literatur ist aus mehreren Gründen schwierig. (1) In einigen Untersuchungen (z. B. Tesfaye et al. [6]) werden Angaben zur Prävalenz von Patienten mit Fehlerverordnungen nicht klar von der Prävalenz fehlerverordneter Wirkstoffe unterschieden (Kap. 2.6). (2) Bei Prävalenzangaben ist eine Unterscheidung zwischen ambulantem und stationärem Setting erforderlich. Bei letzterem sollte eine Unterscheidung in Aufnahme- oder Entlassungssituation erfolgen. Die vorliegende Arbeit bestimmt zwar die Prävalenz von Patienten mit Fehlerverordnungen bei Klinikaufnahme, schlägt jedoch durch das Expertenpanel eine Brücke in die ambulante Versorgung. Aus diesem Grund werden die Prävalenzen von Patienten mit Fehlerverordnungen und fehlerverordneten Wirkstoffen auch im Weiteren mit den Ergebnissen aus der ambulanten Patientenversorgung verglichen. (3) Häufig werden unterschiedliche Schätzformeln der eGFR verwendet. (4) Es finden unterschiedliche Dosierungsreferenzen Verwendung. (5) In einigen Publikationen wird eine Unterscheidung in fehldosierte und kontraindizierte Wirkstoffe vorgenommen. (6) In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich von Polypharmazie betroffene Patienten untersucht, was die Wahrscheinlichkeit einer Fehlerverordnung erhöht. (7) In den wissenschaftlichen Untersuchungen unterscheiden sich die Altersverteilungen der Patienten.

Zunächst lässt sich festhalten, dass die in dieser Arbeit bestimmten Prävalenzen von 25.3 % bzw. 17.9 % durchaus in der Spanne der bisher in der Literatur beschriebenen Befunde liegt. So berichten die Metaanalysen von Tesfaye et al. (2017) und Dörks et al. (2017) eine Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen bei ambulanten, nicht im Pflegeheim wohnenden Patienten von 13 % bis 80.5 % bzw. 1 % bis 37 %, wobei diese Bereiche so breit sind, dass ein Ergebnis innerhalb derer nicht ungewöhnlich erscheinen kann. [6, 48] Auch im Vergleich zu den Ergebnissen von Schmidt-Mende et al. (2019) aus Schweden, die eine Prävalenz von Fehldosierungen bei Patienten mit CKD Stadium 3 mit 42.5 % und im Stadium 4 mit 58.1 % angeben, sind die Ergebnisse dieser Arbeit mit einer Prävalenz von 45.6 % in der Untersuchungsgruppe deckungsgleich, wobei festzustellen ist, dass Schmidt-Mende getrennte Angaben zur Prävalenz von Patienten mit fehldosierten (42.5 % bei CKD Stadium 3 bzw. 58.1 % bei CKD Stadium 4) und kontraindizierten (9.4 % bei CKD Stadium 3 bzw. 38.0 % bei CKD Stadium 4) Medikamenten vornimmt. Würden die Gruppen, wie in der vorliegenden Arbeit, zusammengefasst, fielen die berichteten Prävalenzangaben höher aus. Während in der untersuchten Population von Schmidt-Mende Angaben zur Prävalenz der CKD fehlen, ist die untersuchte Altersgruppe identisch. Polypharmazie war hingegen kein Einschlusskriterium, was es umso überraschender erscheinen lässt, dass in der hier untersuchten Studienpopulation aus Neubrandenburg eine ähnlich bis sogar etwas niedrigere Prävalenz gemessen wurde. In der schwedischen Analyse war ebenfalls ein RAAS-Inhibitor (Enalapril) für den größten Anteil an Fehlverordnungen verantwortlich. [8] Aus diesem Grund ist es auch nicht sinnvoll, die Ergebnisse von Schmidt-Mende et al. mit der Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen nach Expertenpanel aus der vorliegenden Untersuchung in Beziehung zu setzen.

In der Untersuchung von Hoffmann et al. (2016) aus Pflegeheimen im Großraum Bremen wurde die Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen mit 19.7 % bestimmt. Die beschriebene Studienpopulation war mit 83.3 Jahren (Mittelwert) älter als die in der vorliegenden Arbeit (Mittelwert 77.5 Jahre), die Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen war mit 135 von 685 Patienten (19.7 %) dennoch prozentual niedriger als in der hier beschriebenen Untersuchung (122 von 483 Patienten, 25.3 %), wenn auch nicht signifikant unterschiedlich ( $p = .057$ ). Wiederum war ein RAAS-Inhibitor (Ramipril) der am häufigsten fehlverordnete Wirkstoff, weshalb auch hier ein Vergleich mit der Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen nach Expertenpanel nicht sinnvoll ist. [9]

In der Dissertation von Mahner wurde die Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen mit 29 % bestimmt. Da nur Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht wurden, müssen diesem Ergebnis, wie schon dem von Schmidt-Mende, aus der vorliegenden Untersuchung die Erkenntnisse aus der Untersuchungsgruppe gegenübergestellt werden, in der die Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen mit 45.6 % ermittelt wurde. Ein Vergleich der Prävalenzen ohne Berücksichtigung der RAAS-Inhibitoren ist wiederum wegen fehlender Angaben in der Arbeit von Mahner nicht möglich. Ursächlich für die in vorliegender Arbeit gegenüber Mahner deutlich höhere Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen könnte die höhere Anzahl eingenommener Wirkstoffe pro Patient sein (8.7 vs. 10.4 Wirkstoffe pro Patient). Darüber hinaus sind in der Stichprobe von Mahner durch die zweimalige Messung der Nierenfunktion mit Sicherheit weniger Patienten mit akut eingeschränkter Nierenfunktion enthalten. Hingegen finden sich in der Stichprobe von Mahner fast alle vergleichbaren Diagnosen häufiger als in der vorliegenden Arbeit. So sind die Diagnosen eines Diabetes mellitus (63.2 % vs. 54.7 %), eines arteriellen Hypertonus (85.7 % vs. 77.4 %), einer KHK / Myokardinfarkts (39.9 % vs. 29.8 %), einer Hyperlipoproteinämie (49.4 % vs. 36.3 %), einer Osteoporose (17.8 % vs. 10.9 %), eines Nikotinabusus (3.1 % vs. 2.9 %) oder eines Alkoholabusus (1.9 % vs. 0.4 %) bei Mahner häufiger aufgeführt als in der vorliegenden Studie. Lediglich Vorhofflimmern (25.5 % vs. 40.7 %), Herzinsuffizienz (22.2 % vs. 44.8 %) und eine Pflegestufe (27.7 % vs. 33.3 %) finden sich häufiger in der hier untersuchten Stichprobe. [10] An dieser Stelle wurde die Untersuchungsgruppe mit den Ergebnissen von Mahner verglichen, da bei Mahner keine Patienten mit normaler Nierenfunktion in der Studie berücksichtigt wurden.

### **6.2.2 Prävalenz von fehlverordneten Wirkstoffen**

In ihrer Übersichtsarbeit berichteten Tesfaye et al. Prävalenzen fehlverordneter Wirkstoffe bei hospitalisierten Patienten von 9.4 % bis 81.1 %, eine deutliche Abweichung zu der in vorliegender Arbeit ermittelten Prävalenz von 3.4 % nach Softwareanalyse bzw. 2.3 % nach Panel. [6] Zu Prävalenzen fehlverordneter Wirkstoffe gibt es neben den bereits erwähnten Arbeiten von Hoffmann et al. (3.9 %) und Mahner (4.2 %) auch noch weitere Angaben aus Deutschland, jedoch aus dem stationären Setting. So berichtete Seiberth et al. (2017) eine Inzidenz von 6.1 % bei urologischen Patienten und von Bertsche et al. (2009) eine Inzidenz von 6.6 % bei Intensivpatienten. [29, 50] Vor allem bei der Arbeit von Bertsche et al. dürften sich viele der Fehlverordnungen durch die hohe Dynamik der

üblicherweise schweren Erkrankungen bei den Patienten auf Intensivstationen erklären lassen. Die am häufigsten fehlverordneten Wirkstoffe waren intravenös applizierte Antibiotika. [50]

Die am ehesten mit den Beobachtungen der vorliegenden Arbeit vergleichbare Prävalenz mit 3.9 % wurde von Hoffmann et al. aus Pflegeheimen berichtet. Da von Hoffmann et al. auch Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion eingeschlossen wurden, kann ein Vergleich mit der gesamten Stichprobe dieser Arbeit erfolgen (3.4 % mit bzw. 2.3 % ohne Berücksichtigung der Fehlverordnungen durch RAAS-Inhibitoren). [9] Mahner beschrieb mit 4.2 % nur eine unwesentlich höhere Prävalenz fehlverordneter Wirkstoffe bei hingegen deutlich geringerer Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen. Da Mahner jedoch ausschließlich Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion betrachtet [10], muss in diesem Fall ein Vergleich mit der Untersuchungsgruppe der hier vorliegenden Arbeit erfolgen. In dieser betrug die Prävalenz fehlverordneter Wirkstoffe 5.9 % nach Softwareanalyse bzw. 3.8 % unter Berücksichtigung der Empfehlungen aus dem Panel, sodass auch die Prävalenz fehlverordneter Wirkstoffe in der vorliegenden Arbeit höher ausfällt als bei Mahner.

Es zeigte sich, dass häufig verordnete Wirkstoffe relativ seltener fehlverordnet wurden als selten verordnete Wirkstoffe, auch wenn sie insgesamt für eine größere Zahl an Fehlverordnungen verantwortlich sind (Kap. 5.3.2). Dieser Sachverhalt ist wohl auf eine geringere Erfahrung des Verschreibenden mit seltener verordneten Wirkstoffen zurückzuführen. [82, 83]

### **6.3 Expertenpanel**

Das Expertenpanel diskutierte individuelle Patienten, bei denen im softwarebasierten Screening eine Fehlverordnung aufgefallen war, mit einem heuristischen Ansatz. Ein Expertenpanel stellt eine zeit- und personalintensive Auswertungsstrategie dar. Bei dem hier gewählten Vorgehen stand das Generieren von Hypothesen im Vordergrund.

Die Diskussion der Patientenfälle im Panel zeigt zum einen, dass eine präzise und umfängliche Einschätzung der Medikation von einem einfachen Software-Algorithmus allein nicht geleistet werden kann. Die Verordnungen müssen im Kontext sowohl der Anamnese des Patienten als auch der aktuellen Gesamtmedikation analysiert werden. Schon anhand der Diagnoselisten und Medikationspläne wurde vielfach die Notwendigkeit

von Änderungen ersichtlich. Zum anderen wurde die klinische Relevanz einiger durch die Softwareanalyse detektierten Wirkstoffe relativiert. Dies traf vor allem auf die große Gruppe der RAAS-Inhibitoren zu, wobei eine pharmakologische Aufarbeitung dieser Einschätzung im nächsten Kapitel erfolgt. Die alternative Auswertung unter Ausschluss der Fehlverordnungen durch RAAS-Inhibitoren kann als praktische Umsetzung der heuristisch erlangten Hypothese, dass die Fehlverordnungen durch RAAS-Inhibitoren eher von geringer klinischer Relevanz sind, angesehen werden.

Ein alternatives Vorgehen hätte eine Bewertung aller softwaredetektierten Fehlverordnungen durch die Panel-Mitglieder sein können, z.B. in Form eines quantitativen Rating-Systems. In diesem Fall wäre zwar eine statistische Auswertung der Bewertungen möglich gewesen, die durch das Panel in der Diskussion formulierten Einschätzungen hätten jedoch nicht erfasst werden können.

Zum Auswertungsansatz mittels Expertenpanel muss einschränkend angemerkt werden, dass durch eine andere Auswahl von Fällen unter Umständen andere Diskussionsschwerpunkte gesetzt worden wären, vielleicht sogar grundsätzlich andere Ableitungen erfolgt wären. Zur Validierung könnten die gleichen Fälle von einem anderen Panel diskutiert werden. Hypothetisch muss hingegen die Frage bleiben zu welchen Ergebnissen das gleiche Panel durch die Auswahl anderer Fälle gekommen wäre.

## **6.4 Fehlverordnete Wirkstoffgruppen**

### **6.4.1 RAAS-Inhibitoren**

Bei Patienten mit CKD soll eine Hypertonie, vor allem mit begleitender Proteinurie, vorrangig mit RAAS-Inhibitoren behandelt werden. [3, 66, 84, 85] Den RAAS-Inhibitoren wird ein nephroprotektiver Effekt mit Aufschub des Progresses einer CKD zugeschrieben, vor allem bei Patienten mit Diabetes mellitus. [86–88] Insbesondere bewirken RAAS-Inhibitoren als einzige Antihypertensiva eine Reduktion von Proteinurie. [89]

Als Beispiel für die Pharmakokinetik der RAAS-Inhibitoren wird im Folgenden der ACE-Hemmer Ramipril beschrieben, der in der vorliegenden Untersuchung nach Software-Analyse am häufigsten potenziell fehlverordnet wurde. Ramipril wurde 1990 zur Behandlung des essentiellen Bluthochdrucks zugelassen. [90] Von anderen, zu dieser Zeit bereits auf dem Markt befindlichen ACE-Hemmern wie Captopril und Enalapril war eine

Akkumulation bei eingeschränkter Nierenfunktion mit der Notwendigkeit einer entsprechenden Dosisanpassung beschrieben. Auch Ramipril wird zum größten Teil renal eliminiert ( $Q_0 = 0.3$ ), sodass eine entsprechend langsamere Ausscheidung bei eingeschränkter Nierenfunktion gemessen wurde. [91–93] Mit höheren Serumspiegeln von ACE-Hemmern scheinen die bekannten Nebenwirkungen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Schwäche und Übelkeit [94, 95] häufiger aufzutreten. [96] Des Weiteren besitzen die ACE-Hemmer einige typische Nebenwirkungen wie Husten, Hypotonie, Hyperkaliämie und Angioödem. [95, 97] Als seltene aber schwerwiegende Nebenwirkungen sind Agranulozytose [98] und akutes Nierenversagen [99] beschrieben.

In der hier berichteten Untersuchung sind die RAAS-Inhibitoren sowohl die am häufigsten verordnete als auch die am häufigsten fehlverordnete Wirkstoffgruppe (Kap. 5.3.2). Das Expertenpanel kam in seiner Einschätzung überein, dass die nephroprotektiven Vorteile die potenziellen Nebenwirkungen eher überwiegen, zumal therapeutische Alternativen rar seien. Doppelverordnungen von RAAS-Inhibitoren sollten jedoch explizit als Fehlverordnungen gewertet werden (s. Kap. 5.4). Dies wird durch die Metaanalyse von Makani et al. (2013) gestützt, die bei Doppelverordnungen von RAAS-Inhibitoren unabhängig von der Nierenfunktion keinen positiven Effekt auf den Blutdruck feststellen konnte und zudem eine signifikant höhere Mortalität bei Patienten ohne Herzinsuffizienz berichtete. [100]

In der Referenzliteratur fielen die RAAS-Inhibitoren wiederholt als eine Wirkstoffgruppe auf, die nach formal-pharmakologischen Dosierungsempfehlungen häufig fehlverordnet wird. Sowohl bei Hoffmann et al. als auch bei Schmidt-Mende et al. ist ein RAAS-Inhibitor (Ramipril bzw. Enalapril) der am häufigsten fehlverordnete Wirkstoff. [Schmidt-Mende; Hoffmann] Die Autoren um Schmidt-Mende kamen zu einer ähnlichen Bewertung der klinischen Relevanz der Fehlverordnungen durch RAAS-Inhibitoren wie das Expertenpanel. Eine wie in dieser Arbeit vorgenommene Analyse unter Ausschluss der RAAS-Inhibitoren erfolgte jedoch nicht. In dieser Arbeit wird erstmalig eine Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen mit und ohne Berücksichtigung der Fehlverordnungen durch RAAS-Inhibitoren ermittelt.

Die Bewertung des Expertenpanels scheint vor dem Hintergrund der insgesamt guten Verträglichkeit von RAAS-Inhibitoren sehr verständlich. Darüber wie stark die Rate an Nebenwirkungen mit Überschreiten der Dosisempfehlung steigt, gibt es bisher keine

Erkenntnisse. Argumentativ wurde durch das Panel der Wirkstoff Metformin angeführt, bei dem nach vielen Jahren der klinischen Anwendungen die Dosierungsempfehlungen erweitert wurden.

Eine abschließende Bewertung über die Angemessenheit der Bewertung des Expertenpanels auf Grundlage entsprechender klinischer Studien scheint nicht möglich. Die Einschätzung muss somit als Expertenmeinung stehen bleiben.

### **6.4.2 Insuline**

In den Fachinformationen einiger Insuline ist beschrieben, dass bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisanpassung erforderlich sein kann. [101, 102] Diese Empfehlung beruht auf der Beobachtung, dass bei CKD die renale Elimination von Insulin eingeschränkt sein kann. Daraus können Hypoglykämien resultieren, die für die Patienten eine Gefahr darstellen. [103] Dem gegenüber stehen Untersuchungen, die keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von (bestimmten) Insulinen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion fanden. [104] In der vorliegenden Untersuchung wurden Insuline bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht als Fehlverordnung gewertet, da sich in der klinischen Praxis die Dosierung von Insulinen nach den tagesaktuellen Blutzuckerwerten und der Nahrungsaufnahme richtet. Eine Bewertung der Dosierung über die eGFR ist damit nicht sinnvoll.

### **6.4.3 Metformin**

Metformin stellt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die medikamentöse Therapie der Wahl dar. [105] Wegen der möglichen Gefahr einer Laktatazidose bei der Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion galt Metformin bis Ende 2014 bei einer eGFR kleiner als  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  als kontraindiziert. [106] Nach einer Erweiterung des Einsatzbereichs ab 2014 mit Einschluss des eGFR-Bereichs zwischen 45 bis  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  wurde 2016 der Einsatzbereich wiederum erweitert. [77] Metformin darf nun bis zu einer eGFR von  $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$  in reduzierter Dosierung eingesetzt werden. [107] Die Datenerhebung der vorliegenden Arbeit fiel in den Zeitraum der letzten Aktualisierung, weshalb bei der Auswertung die neuesten Dosierungsempfehlungen zur Anwendung kamen. Obwohl es unwahrscheinlich ist, dass die erhobene Medikation bereits nach der damals neuen Empfehlung verordnet wurde, wird davon ausgegangen, dass die neuen Grenzwerte die klinische Relevanz der detektierten Fehlverordnungen besser

widerspiegeln. Mit insgesamt sieben Fehlverordnungen liegt Metformin in der vorliegenden Untersuchung lediglich an sechster Stelle der fehlverordneten Wirkstoffe. Hoffmann et al. identifizierten Metformin unter Anwendung der bis Ende 2014 geltenden Dosierungsempfehlungen als den trotz Kontraindikation am häufigsten verordneten Wirkstoff. [9] Selbst bei Chang et al. (2015), die bereits liberalere Dosierungsempfehlungen zu Grunde legten, war Metformin noch der trotz Kontraindikation zweithäufigste verordnete Wirkstoff. [7] In der Untersuchung von Schmidt-Mende et al. waren bei den Patienten mit CKD im Stadium 3 etwa die Hälfte der Metforminverordnungen überdosiert. [8] Die Ergebnisse von Mahner lassen sich nicht direkt vergleichen, da dort eine separate Beurteilung von Kombipräparaten erfolgte. Die Größenordnung von Fehlverordnungen von Metformin-haltigen Präparaten war jedoch vergleichbar. [10]

#### **6.4.4 Diuretika**

Die Diuretika sind eine heterogene Gruppe von Wirkstoffen, die über unterschiedliche Mechanismen auf die Elektrolyt- und Harnausscheidung der Nieren einwirken. [108] In der vorliegenden Arbeit fanden sich Thiaziddiuretika, Schleifendiuretika und kaliumsparende Diuretika. Während es für die Thiaziddiuretika und die kaliumsparenden Diuretika hinsichtlich der Verordnung bei eingeschränkter Nierenfunktion klare Empfehlungen gibt, ist eine solche Empfehlung bei den Schleifendiuretika nicht möglich, da bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosiserhöhung erforderlich sein kann. [65] Entsprechend wurden die Schleifendiuretika dosisunabhängig nicht als Fehlverordnung gewertet. Relevant waren sie jedoch im Zusammenspiel mit einem RAAS-Inhibitor, da diese Kombination über eine verlangsamte Ausscheidung von NSAR zu einer Nierenschädigung führen kann. [109, 110] Diese Kombination war bei 11 Patienten zu beobachten; ob sie jedoch auch für eine Verschlechterung des Gesundheitszustands verantwortlich gewesen sein kann, lässt sich aus den zur Verfügung stehenden Daten nicht abschätzen. Da bei Kombipräparaten die Wirkstoffe getrennt erfasst und ausgewertet wurden, konnte auf Dosierungsempfehlungen von Kombipräparaten (z. B. Ramipril / HCT) keine Rücksicht genommen werden (s. Kap. 4.3.2).

#### **6.4.5 Statine**

In der vorliegenden Untersuchung wurden fünf verschiedene Statine verordnet, wobei Simvastatin mit 74.1 % (223 von 301) das mit Abstand häufigste war. Insgesamt machten

die Statine 6.0 % der VOZ aus. Die Dosierungsreferenz [www.dosing.de](http://www.dosing.de) empfiehlt für Simvastatin, dass bei hochgradiger Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) mehr als 10 mg pro Tag sorgfältig erwogen und die Behandlung engmaschig überwacht werden sollte. [65] Die Ende 2019 erschienene Leitlinie zur „Versorgung von Patienten mit chronischer nicht dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis“ empfiehlt die Behandlung entsprechend dem kardiovaskulären Risiko; ein renaler Effekt sei nicht nachgewiesen. [66] Dem gegenüber steht die Empfehlung der KDIGO, dass Patienten über 50 Jahre mit einer eGFR über 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> mit einem Statin und bei einer eGFR von weniger als 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> mit einer Statin / Ezetimib-Kombination behandelt werden sollten. Für Simvastatin ist eine empfohlene Tagesdosis von 40 mg bei Patienten mit CKD Stadium 3a bis 5 angegeben. [111] Auf Grundlage der relativ unspezifischen Formulierung bei [www.dosing.de](http://www.dosing.de) und der Empfehlung der KDIGO wurde Simvastatin auch in Dosierungen über 10 mg pro Tag nicht als Fehlverordnung gewertet. Mahner bewertete auf Grundlage der Fachinformationen Simvastatin auch in höherer Dosierung ebenfalls nicht als Fehlverordnung. [10] Hoffmann et al. erhoben in der IMREN-Studie Simvastatin als zweithäufigsten, bei eingeschränkter Nierenfunktion anzupassenden Wirkstoff (5.6 % der Verordnungen). [9] Bei Patienten mit CKD Stadium 4 war in der Untersuchung von Schmidt-Mende et al. Simvastatin der am häufigsten fehldosierte Wirkstoff. [8] Bezogen auf die o. g. Empfehlungen der KDIGO zur Therapie mit Statinen bei CKD kann für die vorliegende Untersuchung abgeleitet werden, dass eine Untertherapie mit Statinen erfolgt, da lediglich 66.1 % der Patienten der Untersuchungsgruppe ein Statin einnahmen.

#### **6.4.6 Orale Antikoagulantien**

In der vorliegenden Untersuchung machten Antikoagulantien lediglich 3.5 % (*n* = 175) der Verordnungszeilen aus. Phenprocoumon war mit 56.0 % der Antikoagulationen bzw. 2.0 % der VOZ der häufigste Wirkstoff dieser Gruppe. Immerhin 10 Patienten erhielten Enoxaparin, möglicherweise im Rahmen eines Bridgings. Die direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban machten damit 38.3 % der Antikoagulantien bzw. 1.3 % der VOZ aus.

Für die Verwendung von Phenprocoumon empfiehlt die Onlinedatenbank [www.dosing.de](http://www.dosing.de) bei einer GFR von weniger als 30 ml/min eine sorgfältige Nutzen- / Risiko-Abwägung. [65] Viele Patienten mit CKD haben Begleiterkrankungen, die eine Antikoagulation erforderlich machen. Die etablierten Scores zur Abschätzung des

thromboembolischen Risikos gegenüber dem Blutungsrisiko (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score bzw. HES-BLED-Score) sind jedoch für Patienten mit CKD unzureichend validiert und zeigen eine geringere Prädiktion als bei Patienten ohne CKD. [112] Trotz Point-of-Care (POC) Diagnostik ist die Einstellung von Patienten auf Phenprocoumon schwierig. Laut ESC Leitlinie können die DOAK mit entsprechender Berücksichtigung der Dosisreduktionsschemata sicher in den jeweiligen Grenzen verwendet werden. Für Patienten mit einer GFR von weniger als 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> bzw. bei dialysepflichtigen Patienten wird wegen insgesamt heterogener Datenlage keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen. [113] Grundsätzlich deutet die aktuelle Evidenzlage darauf hin, dass bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern unter einer Therapie mit DOAK, im Vergleich mit Warfarin, sowohl thromboembolische Ereignisse als auch Blutungsereignisse seltener auftreten. Einschränkend muss jedoch angemerkt werden, dass diese Effekte schwach ausgeprägt sind. [114] Die Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie „Herz&Niere“ kommt in ihrer Empfehlung zur Antikoagulation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion jedoch zu dem Schluss, dass trotz guter Evidenz für die Sicherheit und Überlegenheit der DOAK bei milder bis moderat eingeschränkter Nierenfunktion ab einer GFR von weniger als 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> der Einsatz von DOAK kritisch zu prüfen und Cumarine zu bevorzugen seien. [115] Somit scheint die in der vorliegenden Arbeit vorgenommene Einordnung gerechtfertigt, Phenprocoumon bei schwerer Nierenerkrankung nicht als fehlverordneten Wirkstoff zu werten. Auch bei Mahner wurde die Verordnung von Phenprocoumon bei einer GFR von weniger als 30 ml/min nicht als Fehlverordnung gewertet. In der IMREN-Studie wurde Phenprocoumon gemäß der formal-pharmakologischen Empfehlung als kontraindiziert gewertet und war mit 4.3 % (5 von 115) der insgesamt fünfthäufigste trotz Kontraindikation verabreichte Wirkstoff. [9]

#### **6.4.7 Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)**

Die Patienten der vorliegenden Arbeit nahmen neun unterschiedliche NSAR ein. Fehlverordnungen traten lediglich durch fünf NSAR auf ( $n = 19$ , 11.1 % der Fehlverordnungen beziehungsweise 0.38 % der VOZ). Die Prävalenz von Patienten mit fehlverordneten NSAR betrug damit 3.9 %, wobei Ibuprofen sowohl am häufigsten verordnet ( $n = 58$ ) als auch am häufigsten fehlverordnet ( $n = 11$ ) wurde. Für Ibuprofen fordert die für diese Arbeit verwendete Dosierungsreferenz [www.dosing.de](http://www.dosing.de) keine Dosisreduktion oder einen Therapieverzicht bei eingeschränkter Nierenfunktion, empfiehlt

jedoch eine größere Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. [65] Wegen des bekannten nephrotoxischen Potentials wurden die Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf eine Co-Medikation mit einem RAAS-Inhibitor und Diuretikum untersucht. Fand sich diese Dreifach-Kombination, wurde die Einnahme von Ibuprofen, unabhängig von Dauer- oder Bedarfsmedikation, als Fehlverordnung gewertet.

Durch die Einnahme von NSAR kann sich die Nierenfunktion verschlechtern. [116] Vor allem bei Patienten mit ohnehin schlechter Nierenfunktion haben NSAR einen schädigenden Einfluss. [117] NSAR sind häufig verordnete und potente OTC Schmerzmedikamente. Dabei ergaben sich neben den bereits diskutierten negativen Wirkungen bei eingeschränkter Nierenfunktion weitere Probleme, wie gastrointestinale Blutungen oder Medikamenteninteraktionen. [118] In einer Gruppe von 1326 Patienten in den USA, die regelmäßig NSAR einnahmen, überschritten 15 % der Probanden die zulässigen Höchstdosen. [119] In einer polnischen Gruppe von 972 Patienten mit CKD (inkl. Patienten nach Nierentransplantation und Dialysepatienten) betrug die Rate von Patienten, die täglich oder mehrfach in der Woche NSAR einnahmen, 16.9%. [120] Bei einer ägyptischen Untersuchung ( $N = 350$ ) nahmen 65.7 % der Patienten mit CKD NSAR ein, davon wiederum 82.6 % regelmäßig. [121] Im Rahmen der National Health and Nutrition Examination Survey mit über 12000 Teilnehmern nahmen 5.0 % der Patienten mit CKD Stadium 3 bis 4 regelmäßig ein NSAR ein. [122] In der bereits im Rahmen der Prävalenz von Fehlverordnungen angesprochenen Untersuchung aus Pflegeheimen in Bremen (IMREN-Studie) erhielten 20.2 % der Studienpopulation ( $N = 685$ ) und 20.8 % der Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ( $n = 106$ ) ein NSAR. Davon ausgehend, dass alle Verordnungen von NSAR bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz Fehlverordnungen darstellen, betrug die Prävalenz von Patienten mit fehlverordneten NSAR in der Subgruppe mit schwerer Niereninsuffizienz 20.8 % und in der Gesamtgruppe 3.2 %. [123] Die Rate an fehlverordneten NSAR ist also mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar. In der Arbeit von Mahner waren lediglich 5.6 % der NSAR Verordnungen kontraindiziert. [10]

## 6.5 Prädiktoren von Fehlverordnungen

In der vorliegenden Untersuchung wurden in einer multiplen Regression das Vorliegen der Diagnose einer CKD, die Anzahl der vom Patienten eingenommenen Wirkstoffe und die Einnahme eines oralen Antidiabetikums als statistisch signifikante Prädiktoren der

Anzahl von Fehlverordnungen identifiziert. In der Regression auf Grundlage der Software-Analyse trug zusätzlich die Einnahme eines RAAS-Inhibitors zur Verbesserung des Modells bei. Insgesamt erklärten die Modelle ohne und mit Berücksichtigung der Impulse aus dem Expertenpanel 14.8 % bzw. 15.8 % der Varianz der Fehlverordnungen (s. Kap. 5.7). Auf Grund der Stichprobengröße muss jedoch angemerkt werden, dass gemessene Effekte durch einzelne Prädiktoren durch die Zusammensetzung der Stichprobe über- oder unterschätzt oder nicht abgebildet sein können. Die Ergebnisse müssen also mit einer gewissen Vorsicht interpretiert werden.

In dem systematischen Review von Tesfaye et al. wurden das Alter der Patienten, eine bestehende Polypharmazie und das Vorliegen mehrerer Komorbiditäten, vor allem Diabetes mellitus, als Prädiktoren für Fehlverordnungen identifiziert. Es ergaben sich Unterschiede zwischen ambulantem und klinischem Setting: Das Stadium der CKD war im klinischen Setting ein starker Prädiktor für eine Fehlverordnung, nicht jedoch im ambulanten Setting. [6]

In ihrer Dissertation führte Mahner eine logistische Regression zur Extraktion von Prädiktoren von Fehlverordnungen durch. Nach Modelloptimierung mittels *stepwise-selection* wurden acht Variablen in die Regression einbezogen. Als statistisch signifikante Prädiktoren wurden das Vorliegen einer CKD im Stadium 3b oder höher und die Anzahl der eingenommenen Dauermedikamente ermittelt, während die anderen einbezogenen Prädiktoren (Alter, Diagnose CKD verschlüsselt, Geschlecht, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankung) ohne signifikanten Einfluss blieben. Durch das Modell wurden 14 % der Varianz erklärt. [10]

Sowohl bei Tesfaye et al. und Mahner als auch in der hier vorliegenden Arbeit wurden das Stadium der Niereninsuffizienz sowie die Anzahl von eingenommenen Wirkstoffen als Prädiktoren für eine Fehlverordnung ermittelt. Diese Zusammenhänge erklären sich logisch, da das Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion die Grundvoraussetzung für eine auf die Nierenfunktion bezogene Fehlverordnung ist. Eine hohe Korrelation und auch Vorhersagekraft beim Vorliegen der Diagnose einer chronischen Nierenerkrankung überrascht daher nicht, unterstreicht aber auch, dass das bekannte Vorliegen der Diagnose offensichtlich nicht vor Fehlverordnungen schützt. Auch die Anzahl der eingenommenen Wirkstoffe überrascht nicht als Prädiktor, da mit jedem eingenommenen Wirkstoff eine weitere Möglichkeit für einen Verordnungsfehler besteht.

Daneben wurden in der vorliegenden Arbeit die Einnahme eines oralen Antidiabetikums und, im Fall der Regression nach Software-Analyse zusätzlich, eines RAAS-Inhibitors als Prädiktoren identifiziert. Im Besonderen sei darauf hingewiesen, dass die Einnahme eines RAAS-Inhibitors nur dann einen Beitrag zum Regressionsmodell leistete, wenn die aus ihnen resultierenden Fehlverordnungen auch als solche gewertet wurden. Da beide Wirkstoffgruppen häufig fehlverordnet wurden und ihnen insgesamt der größte Teil der Fehlverordnungen zugeordnet werden kann, stellen diese Prädiktoren keine große Überraschung dar. Interessanter ist die Frage, warum weitere Diagnosen, vor allem solche, die zu einer eingeschränkten Nierenfunktion führen können (z. B. Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie), nicht zur Vorhersage von Fehlverordnungen beitragen konnten. Auch korrelieren weitere Wirkstoffgruppen, aus denen viele Fehlverordnungen hervorgingen (z. B. die NSAR), nicht mit der Anzahl von Fehlverordnungen und gingen folglich auch nicht in die Regression ein.

Vorliegende Untersuchung identifiziert die „Einnahme eines oralen Antidiabetikums“ und „Einnahme eines RAAS-Inhibitors“ als signifikante Prädiktoren, wenngleich mit geringem Beitrag zum Vorhersagemodell. Weder Mahner noch Tesfaye et al. haben untersucht, ob die Einnahme eines oralen Antidiabetikums oder eines RAAS-Inhibitors mit dem Vorliegen einer Fehlverordnung korrelierte, sodass ein Vergleich nicht möglich ist. Möglicherweise ist es der die in dieser Arbeit verwendeten multiple Regression geschuldet, dass auch schwächere Prädiktoren als signifikant detektiert wurden.

Die zwei in dieser Arbeit entwickelten Regressionsmodelle erklären 14.8 % bzw. 15.8 % der Varianz der Fehlverordnungen. Im Umkehrschluss werden 85.2 % bzw. 84.2 % der Varianz durch die ermittelten Prädiktoren nicht erklärt. Der Vermutung, dass der Verordner der Medikamente der stärkste Prädiktor für eine Fehlverordnung sein müsste, stehen die Ergebnisse von Mahner entgegen. Zwar wurden dort nicht die individuellen Verordner, dafür jedoch die Praxen, in denen die Patienten rekrutiert wurden, verglichen, wobei keine signifikanten Unterschiede ermittelt wurden. In der vorliegenden Arbeit konnte diese Frage aufgrund des Studiendesigns von POLITE-RCT nicht nachgegangen werden. Die Ursachen einer Fehlverordnung scheint also vielschichtig zu sein, einzelne Prädiktoren mit hoher Vorhersagekraft gibt es entweder nicht oder sie konnten bisher nicht identifiziert werden.

## 6.6 Stärken und Schwächen der Arbeit

Die Aufnahme in ein Krankenhaus stellt eine besondere Situation für Patienten dar. Bisher war wenig über die Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen in diesem Setting bekannt. Durch die Differenzierung zwischen Patienten mit Fehlverordnungen und der Anzahl fehlverordneter Wirkstoffe ist eine präzise Einordnung der Ergebnisse in den Kontext der Literatur möglich. Die Verwendung einer sensiblen multiplen Regression ermöglichte die Identifizierung von zwei bisher nicht erkannten Prädiktoren von Fehlverordnungen, nämlich der Einnahme eines oralen Antidiabetikums oder eines RAAS-Inhibitors. Wie in Kapitel 6.5 erläutert, unterliegen diese Ergebnisse jedoch gewissen Einschränkungen, denn beide Prädiktoren leisten nur einen geringen Beitrag zum Regressionsmodell und somit zur Aufklärung der Varianz.

Der in diesem Forschungskontext neue Ansatz eines Expertenpanels zur heuristischen Auswertung ermöglichte einen differenzierten Blick auf die durch Software-Analyse ermittelten Fehlverordnungen, wenngleich die relativ kleine Zahl an diskutierten Patientenfällen das Verfahren anfällig für einen Selektionsbias macht. So wurde eine Brücke von einer rein formal-pharmakologischen Bewertung der Wirkstoffe hin zu einer Einordnung der klinischen Relevanz im primärärztlichen Kontext der möglicher Fehlverordnungen geschlagen. Die zunächst beachtlich wirkende Zahl an Fehlverordnungen relativierte sich dadurch deutlich.

Es bleibt der Einwand bestehen, dass bei der Rekrutierung der Patienten bei Aufnahme ins Krankenhaus durch eine akute Erkrankung eine falsch niedrige eGFR hätte geschätzt werden können. Ein Ausschluss der Patienten, bei denen eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion als möglich identifiziert worden war, schien nicht sinnvoll, zumal sich diese Patienten zu gleichen Anteilen auf Untersuchungs- und Vergleichsgruppe verteilten. Das Expertenpanel stellte zudem heraus, dass auf Grundlage der aufgelisteten Diagnosen schwerlich eine valide Aussage über eine akute Veränderung der Nierenfunktion möglich sei (s. Kap. 5.4). Lediglich eine Erfassung mehrerer Messzeitpunkte hätte dieses Problem ausgleichen können. Dies war jedoch mit den zugrundeliegenden Daten der Studie POLITE-RCT nicht möglich.

Die Diagnosen der Patienten konnten lediglich aus den Entlassungsbriefen entnommen werden, sodass eine Vollständigkeit angezweifelt werden kann. Aufgrund der limitierten Informationen über den Patienten und ohne detaillierte Übersicht über den klinischen

Verlauf mit Einbezug etwaiger Laborparameter war ein Rückschluss auf potenzielle Nebenwirkungen durch die (fehl)verordneten Wirkstoffe nicht möglich. Hingegen kann von einer bestmöglichen Erfassung der Medikation ausgegangen werden, da dies durch geschulte Pharmazeuten erfolgte.

## **6.7 Zukünftige Forschungsansätze**

Medikamentenreviews sind im hausärztlichen Versorgungsalltag schwer umzusetzen. Eine sensible, Software-gestützte Analyse der Medikation erzeugt häufig eine große Zahl von Hinweisen, deren Prüfung langwierig ist. Dies zeigte z. B. das Projekt PRIMA-eDS, bei dem eine umfangreiche, Diagnosen und Symptome einbeziehende, software-basierte Medikationsanalyse bei von Polypharmazie (Einnahme von  $\geq 8$  Wirkstoffen) betroffenen Patienten durchgeführt wurde. Es ließ sich zwar eine Reduktion der Verordnungszahlen feststellen, jedoch kritisierten viele teilnehmende Ärzte den enormen Zeitaufwand. [124] Besitzen zudem die ausgegebenen Hinweise häufig eine geringe klinische Relevanz, wird eine Integration in den Praxisalltag durch geringe Motivation der Verordner schwierig und unwahrscheinlich. Ein möglicher Ansatz könnte es daher zu sein, Software-Tools zu nutzen, um Patientengruppen zu identifizieren, die besonders hohes Risiko haben eine potenzielle Fehlverordnung zu erhalten. Zukünftige Forschung sollte daher typische oder kritische Konstellationen von Medikamenten oder Prädiktoren herausarbeiten und prüfen, um die Patientenversorgung zu vereinfachen.

## **6.8 Schlussfolgerungen und Implikationen für die allgemeinmedizinische Praxis**

Die Pharmakotherapie bei CKD ist ein klinisch relevantes Forschungsfeld, da Fehlverordnungen schwerwiegende Konsequenzen für den Patienten haben können. Sowohl die vorliegende Arbeit als auch die nationale und internationale Referenzliteratur zeigen eine hohe Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen. Als erste Implikation lässt sich somit ableiten, dass dieses potenziell gefährliche Problem häufig auftritt und sich eine kritische Prüfung aller Verordnungen mit Blick auf die Nierenfunktion des Patienten also durchaus zielführend ist. Insbesondere bei Wirkstoffen, die selten verordnet werden, treten häufig Fehler auf. Festzustellen ist zweitens, dass Softwaretools dabei eine gute Hilfestellung bieten können, die schlussendliche Entscheidung über eine Behandlung oder Dosierung jedoch vom behandelnden Arzt im Kontext der Patientenhistorie und der weiteren Medikation getroffen werden muss. Dabei befinden sich die Behandler unter

Umständen in einer Zwickmühle zwischen Leitlinienempfehlungen und formal-pharmakologischen Dosierungsempfehlungen. In dieser Arbeit stellten sich als größte Wirkstoffgruppe in diesem Spannungsfeld die RAAS-Inhibitoren dar. Die Behandlungsleitlinie „Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis“ kann eine gewisse Orientierungshilfe für die Pharmakotherapie in diesem Spannungsfeld sein. Um Verordner stärker für Phänomene und Probleme der Arzneimitteltherapie zu sensibilisieren, sei es mit Blick auf CKD oder Arzneimittelinteraktionen, könnte eine Einbettung entsprechender Inhalte in Fortbildungspläne und Lernzielkataloge zur Facharztweiterbildung sinnvoll sein, zumal die entsprechenden Vorgaben, beispielsweise in der Weiterbildungsordnung Allgemeinmedizin in M-V, recht allgemein gehalten sind. [125]

## **7 Zusammenfassung**

### **Hintergrund**

Die Verordnung von Medikamenten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist in der täglichen Versorgungspraxis eine Herausforderung. Mit zunehmendem Patientenalter und im Zuge vieler Erkrankungen nehmen die Funktionen der Niere ab, sodass eine Anpassung der Pharmakotherapie an die Eliminationskapazität erfolgen muss. In Mecklenburg-Vorpommern, einem Bundesland mit zunehmend älterer Bevölkerung und überdurchschnittlich hoher Medikamenteneinnahme sind diese Anpassungen besonders häufig erforderlich, wodurch das Risiko für eine potenzielle Fehlverordnung steigt. Bisherige Untersuchungen fanden international eine Rate von Patienten mit nicht an die Nierenfunktion angepassten Wirkstoffen von 13 – 80.5 %. In Mecklenburg-Vorpommern wurde eine Prävalenz von Patienten mit Fehlverordnungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion von 29 % beschrieben.

### **Forschungsfragen**

Wie hoch ist die Prävalenz von potenziellen Medikamentenfehlverordnungen bei von Polypharmazie betroffenen Patienten ab 65 Jahren mit eingeschränkter Nierenfunktion bei Aufnahme in ein Krankenhaus der Schwerpunktversorgung in Mecklenburg-Vorpommern in einer Algorithmus-basierten Auswertung? Welche klinische Relevanz wird den detektierten potenziellen Fehlverordnungen durch ein interdisziplinäres primärärztlich-pharmazeutisches Expertenpanel beigemessen?

## **Methodik**

In dieser retrospektiven Querschnittsstudie im Rahmen eines RCT (POLITE-RCT, Standort Neubrandenburg) wurden in den Jahren 2015 und 2016 bei Krankenhausaufnahme 483 Patienten rekrutiert. Von diesen wurden die Medikation, das Serumkreatinin, soziodemographische Daten und die Diagnosen aus dem Entlassungsbrief erfasst. Mittels MDRD-Formel wurde die jeweilige eGFR der Patienten berechnet. Alle Verordnungen wurden mit einem Software-basierten Algorithmus auf potenziell nicht nierenfunktionsangepasste Dosierungen beziehungsweise Verordnungen gescreent. Als Referenz für den Algorithmus dienten das Heidelberger Pharmakotherapietool *dosing* sowie die jeweiligen Fachinformationen. Zufällig ausgewählte Patientenfälle wurden anschließend mit einem heuristischen Ansatz in einem interdisziplinären primärärztlich-pharmazeutischen Expertenpanel diskutiert. Prädiktoren einer Fehlverordnung wurden mit einer sequentiellen multiplen Regression bestimmt.

## **Ergebnisse**

Von den 483 Patienten (Durchschnittsalter 77.5 Jahre, 60.7 % Frauen) der POLITE-RCT Studie wiesen 248 (51.3 %) nach KDIGO-Kriterien eine eingeschränkte Nierenfunktion auf (eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Mittels Software-basierter Analyse wurden 171 potenzielle Fehlverordnungen bei 122 Patienten detektiert, was einer Prävalenz von Patienten mit potenziell fehlverordneten Medikamenten von 25.1 % in der Gesamtstichprobe und 45.6 % der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion entspricht. Von den insgesamt 5012 Verordnungszeilen waren 3.4 % potenzielle Fehlverordnungen. Die mit Abstand am häufigsten potenziell fehlverordneten Wirkstoffe waren die RAAS-Inhibitoren Ramipril (21.1 %) und Enalapril (12.3 %), gefolgt von Ibuprofen (6.4 %), Sitagliptin und Amitriptylin (jeweils 5.3 %) und Metformin (4.1 %).

Das Expertenpanel diskutierte 12 zufällig ausgewählte Patienten. Dabei imponierte der Eindruck, dass abseits der detektierten, potenziellen Fehlverordnungen häufig grundsätzliche Ordnungsprobleme, wie Verschreibungskaskaden vorlagen. Den in der Software-Analyse detektierten, potenziellen Fehlverordnungen wurde hingegen zum Teil eine eher geringe klinische Relevanz beigemessen. Vor allem traf dies auf die große Zahl von potenziellen Fehlverordnungen durch RAAS-Inhibitoren zu.

Eine erneute Auswertung ohne Berücksichtigung der potenziellen Fehlverordnungen durch RAAS-Inhibitoren, die vermutlich die tatsächliche, klinische Relevanz besser

widerspiegelt, ergab eine Prävalenz von Patienten mit potenziellen Fehlverordnungen von 17.6 % in der Gesamtstichprobe und 31.5 % der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

In der Regressionsanalyse konnten das Vorliegen der Diagnose einer chronischen Niereninsuffizienz, die Anzahl der eingenommenen Wirkstoffe und die Einnahme eines oralen Antidiabetikums als Prädiktoren für das Vorliegen einer potenziellen Fehlverordnung identifiziert werden. Das Modell sagt in der dritten Stufe 15.8 % der Varianz der Fehlverordnungen voraus.

### **Diskussion**

Die Algorithmus-basierte Analyse auf Grundlage einer hochqualitativen pharmakologischen Datenbank ergab eine hohe Prävalenz von Patienten mit potenziellen Fehlverordnungen, die sich im Rahmen der internationalen Literatur bewegt. Eine genauere Betrachtung erbrachte jedoch eine Relativierung der klinischen Relevanz dieser Hinweise. Nichtsdestotrotz gibt es Fehlverordnungsphänomene und besonders ältere, multimorbide und von Polypharmazie betroffene Patienten benötigen bei der Verschreibung von Arzneistoffen aufgrund der Komplexität höchste Aufmerksamkeit. Einen Ansatz, wie dies in der täglichen Praxis effizient und sicher funktionieren kann, gibt es indes noch nicht.

## 8 Literatur

1. Denic A, Glassock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Advances in chronic kidney disease* 2016; 23: 19–28
2. Nobili A, Marengoni A, Tettamanti M, et al. Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: results from the REPOSI study. *European journal of internal medicine* 2011; 22: 597–602
3. KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.  
[http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf) (letzter Zugriff am: 21.08.2016)
4. Destatis. Bevölkerungsentwicklung in den Bundesländern bis 2060 - Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung 2019 - Variante 2 -.  
[https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-bundeslaender-2060-5124205199025.xlsx?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-bundeslaender-2060-5124205199025.xlsx?__blob=publicationFile) (letzter Zugriff am: 17.09.2019)
5. Techniker Krankenkasse. Gesundheitsreport.  
<https://www.tk.de/resource/blob/2062526/b1ce85547f0622866b61a0843ced0bf0/gesundheitsreport-arzneimittelverordnungen-2019-data.pdf> (letzter Zugriff am: 09.10.2019)
6. Tesfaye WH, Castelino RL, Wimmer BC, Zaidi STR. Inappropriate prescribing in chronic kidney disease. *International journal of clinical practice* 2017; 71
7. Chang F, O'Hare AM, Miao Y, Steinman MA. Use of Renally Inappropriate Medications in Older Veterans. *Journal of the American Geriatrics Society* 2015; 63: 2290–2297
8. Schmidt-Mende K, Wettermark B, Andersen M, et al. Prevalence of renally inappropriate medicines in older people with renal impairment - A cross-sectional register-based study in a large primary care population. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2019; 124: 256–265
9. Hoffmann F, Boeschen D, Dörks M, Herget-Rosenthal S, Petersen J, Schmiemann G. Renal Insufficiency and Medication in Nursing Home Residents. A Cross-Sectional Study (IMREN). *Deutsches Arzteblatt international* 2016; 113: 92–98
10. Mahner M. Arzneimittelverordnung bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in der hausärztlichen Versorgung in Vorpommern. Greifswald, 2018

11. Gesundheit in Deutschland. Berlin, 2015
12. Destatis. Bevölkerung im Wandel
13. Destatis. Bevölkerungsentwicklung in den Bundesländern bis 2060 - Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung 2019 - Variante 1.  
[https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-bundeslaender-2060-5124205199015.xlsx?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-bundeslaender-2060-5124205199015.xlsx?__blob=publicationFile) (letzter Zugriff am: 17.09.2019)
14. Destatis. Bevölkerungsentwicklung in den Bundesländern bis 2060 - Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung 2019 - Variante 3.  
[https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-bundeslaender-2060-5124205199035.xlsx?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-bundeslaender-2060-5124205199035.xlsx?__blob=publicationFile) (letzter Zugriff am: 17.09.2019)
15. Rawle MJ, Richards M, Davis D, Kuh D. The prevalence and determinants of polypharmacy at age 69: a British birth cohort study. *BMC geriatrics* 2018; 18: 118
16. Junius-Walker U, Theile G, Hummers-Pradier E. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Family practice* 2007; 24: 14–19
17. Ulley J, Harrop D, Ali A, Alton S, Fowler Davis S. Deprescribing interventions and their impact on medication adherence in community-dwelling older adults with polypharmacy: a systematic review. *BMC geriatrics* 2019; 19: 15
18. Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *Journal of the American Geriatrics Society* 2006; 54: 1516–1523
19. Amann U, Schmedt N, Garbe E. Prescribing of Potentially Inappropriate Medications for the Elderly. *Deutsches Arzteblatt international* 2012
20. Storms H, Marquet K, Aertgeerts B, Claes N. Prevalence of inappropriate medication use in residential long-term care facilities for the elderly: A systematic review. *The European journal of general practice* 2017; 23: 69–77
21. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365: 2002–2012

22. Stark RG, John J, Leidl R. Health care use and costs of adverse drug events emerging from outpatient treatment in Germany: A modelling approach. *BMC Health Services Research* 2011; 11: 1
23. Rottenkolber D, Hasford J, Stausberg J. Costs of Adverse Drug Events in German Hospitals—A Microcosting Study. *Value in Health* 2012; 15: 868–875
24. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bonn). ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen DDD.  
<https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/atc-klassifikation/> (letzter Zugriff am: 07.07.2020)
25. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011
26. Stracke S, Dabers T. Betreuung von Patienten mit Nierenerkrankungen. *Kliniker* 2016; 45: 348–352
27. Corsonello A, Pedone C, Corica F, Mussi C, Carbonin P, Antonelli Incalzi R. Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *Archives of internal medicine* 2005; 165: 790–795
28. Hartmann B, Czock D, Keller F. Drug therapy in patients with chronic renal failure. *Deutsches Arzteblatt international* 2010; 107: 647-55; quiz 655-6
29. Seiberth, S, Strobach, D. Niereninsuffizienz und Einnahme von „Renal Risk Drugs“ bei stationärer Aufnahme urologischer Patienten. [http://2017.adka-arznei.info/poster.html?file=files/adka-arznei/2017/downloads/poster/AMINFO2017-Poster\\_Seiberth.pdf](http://2017.adka-arznei.info/poster.html?file=files/adka-arznei/2017/downloads/poster/AMINFO2017-Poster_Seiberth.pdf) (letzter Zugriff am: 03.04.2017)
30. KDIGO Homepage. <http://kdigo.org/> (letzter Zugriff am: 14.05.2018)
31. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease. *The Lancet* 2013; 382: 260–272
32. Cockcroft DW, Gault H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41
33. Levey AS. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461
34. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clinical chemistry* 2007; 53: 766–772
35. Levey AS. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604

36. Stevens LA, Manzi J, Levey AS, et al. Impact of creatinine calibration on performance of GFR estimating equations in a pooled individual patient database. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2007; 50: 21–35
37. Beck GJ, Berg RL, Coggins CH, et al. The modification of diet in renal disease study group. *Controlled Clinical Trials* 1991; 12: 566–586
38. Miller WG. Estimating glomerular filtration rate. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2009; 47: 1017–1019
39. Soares AA, Eyff TF, Campani RB, Ritter L, Camargo JL, Silveiro SP. Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2009; 47: 1023–1032
40. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Annals of internal medicine* 2012; 157: 471–481
41. Pschyrembel *Klinisches Wörterbuch*. Berlin, Boston: De Gruyter, 2017
42. Centers for Disease Control and Prevention. Principles of epidemiology in public health practice. [https://stacks.cdc.gov/view/cdc/6914/cdc\\_6914\\_DS1.pdf](https://stacks.cdc.gov/view/cdc/6914/cdc_6914_DS1.pdf) (letzter Zugriff am: 27.06.2020)
43. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one* 2016; 11: e0158765
44. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Deutsches Arzteblatt international* 2016; 113: 85–91
45. König M, Gollasch M, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E. Prevalence of Impaired Kidney Function in the German Elderly: Results from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *Gerontology* 2017; 63: 201–209
46. Schäfer I, Leitner E-C von, Schön G, et al. Multimorbidity patterns in the elderly. *PloS one* 2010; 5: e15941
47. Aumann N, Baumeister SE, Rettig R, et al. Regional variation of chronic kidney disease in Germany. *Kidney & blood pressure research* 2015; 40: 231–243
48. Dörks M, Allers K, Schmiemann G, Herget-Rosenthal S, Hoffmann F. Inappropriate Medication in Non-Hospitalized Patients With Renal Insufficiency. *Journal of the American Geriatrics Society* 2017; 65: 853–862

49. Runesson B, Gasparini A, Qureshi AR, et al. The Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM) project: protocol overview and regional representativeness. *Clinical kidney journal* 2016; 9: 119–127
50. Bertsche T, Fleischer M, Pfaff J, Encke J, Czock D, Haefeli WE. Pro-active provision of drug information as a technique to address overdosing in intensive-care patients with renal insufficiency. *European journal of clinical pharmacology* 2009; 65: 823–829
51. Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M. Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Arzteblatt international* 2011; 108: 663–668
52. Chenot J-F. Cluster-randomisierte Studien: eine wichtige Methode in der allgemeinmedizinischen Forschung. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2009; 103: 475–480
53. Löffler C, Drewelow E, Paschka SD, et al. Optimizing polypharmacy among elderly hospital patients with chronic diseases--study protocol of the cluster randomized controlled POLITE-RCT trial. *Implementation science : IS* 2014; 9: 151
54. Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Gesundheit. Krankenhausplan des Landes Mecklenburg-Vorpommern. <https://www.regierung-mv.de/serviceassistent/download?id=1621718> (letzter Zugriff am: 09.08.2020)
55. Klauber, J, Geraedts, M, Friedrich, J, Wasem, J, Barth, A (Hrsg.). *Krankenhaus-Report 2018*. Stuttgart: Schattauer, 2018
56. Ministerium für Soziales, Gesundheit, Jugend, Familie und Senioren. Krankenhausplan 2017 des Landes Schleswig-Holstein. [https://www.schleswig-holstein.de/DE/Fachinhalte/K/krankenhaeuser/Downloads/Krankenhausplan\\_2017\\_Teil\\_A.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=9](https://www.schleswig-holstein.de/DE/Fachinhalte/K/krankenhaeuser/Downloads/Krankenhausplan_2017_Teil_A.pdf?__blob=publicationFile&v=9) (letzter Zugriff am: 28.11.2020)
57. Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing research reviews* 2011; 10: 430–439
58. Scherer, M, Wagner, H-O, Lühmann, D, et al. Multimorbidität. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-0471\\_S3\\_Multimorbidaet\\_2018-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-0471_S3_Multimorbidaet_2018-01.pdf) (letzter Zugriff am: 16.08.2020)
59. 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. *Family practice* 1999; 16: 278–282
60. Paul Larrat E, Taubman AH, Willey C. Compliance-Related Problems in the Ambulatory Population. *American Pharmacy* 1990; 30: 18–23

61. Clyne W, Blenkinsopp A, Seal R. A Guide to Medication Review.  
<http://www.cff.org.br/userfiles/52%20-%20CLYNE%20W%20A%20guide%20to%20medication%20review%202008.pdf>  
 (letzter Zugriff am: 28.09.2019)
62. Fioretti C, Mazzocco K, Riva S, Oliveri S, Masiero M, Pravettoni G. Research studies on patients' illness experience using the Narrative Medicine approach: a systematic review. *BMJ open* 2016; 6: e011220
63. Greenhalgh T. Narrative based medicine. *BMJ (Clinical research ed.)* 1999; 318: 323–325
64. Greenhalgh T, Hurwitz B. Narrative based medicine. *BMJ (Clinical research ed.)* 1999; 318: 48–50
65. Universität Heidelberg. DOSING. [www.dosing.de](http://www.dosing.de) (letzter Zugriff am: 28.01.2020)
66. Weckmann, G, Chenot, J-F, Stracke, S. Versorgung von Patienten mit chronischer nichtdialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis.  
[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-0481\\_S3\\_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz\\_\\_2019-11.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-0481_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz__2019-11.pdf) (letzter Zugriff am: 22.12.2019)
67. Haefeli, WE. Arzneimitteltherapie bei Niereninsuffizienz. [https://www.adka-arznei.info/aminfo2011/downloads/vortraege/4.3\\_Haefeli.pdf](https://www.adka-arznei.info/aminfo2011/downloads/vortraege/4.3_Haefeli.pdf) (letzter Zugriff am: 09.03.2021)
68. Beck K. Test-driven development: Addison-Wesley Professional, 2003
69. Hammond S, Umphress D. Test driven development. In: Smith RK, Vrbsky SV (Eds.). *Proceedings of the 50th annual Association for Computing Machinery Southeast Conference*. New York: ACM, 2012: 158
70. Benesch T. Schlüsselkonzepte zur Statistik. Berlin: Springer Spektrum, 2013
71. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates, 1988
72. Diaz-Bone R. *Statistik für Soziologen*. Konstanz, München: UVK Verlagsgesellschaft mbH; UVK/Lucius, 2018
73. Oestreich M, Romberg O. *Keine Panik vor Statistik!* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2018
74. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)* 1995; 57: 289–300

75. Tabachnick BG, Fidell LS, Ullman JB. Using multivariate statistics. NY, NY: Pearson, 2019
76. Destatis. Bevölkerung: Bundesländer, Stichtag, Geschlecht, Altersjahre. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=0&levelid=1608444617692&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0013&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb> (letzter Zugriff am: 20.12.2020)
77. European Medicines Agency. Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderately reduced kidney function. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/use-metformin-treat-diabetes-now-expanded-patients-moderately-reduced-kidney-function\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/use-metformin-treat-diabetes-now-expanded-patients-moderately-reduced-kidney-function_en.pdf) (letzter Zugriff am: 17.01.2020)
78. Field AP. Discovering statistics using SPSS. London: SAGE, 2009
79. Negi S, Koreeda D, Kobayashi S, et al. Acute kidney injury: Epidemiology, outcomes, complications, and therapeutic strategies. *Seminars in dialysis* 2018; 31: 519–527
80. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2017; 12: 2032–2045
81. Vallianou NG, Mitesh S, Gkogkou A, Geladari E. Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Is there Any Relationship? *Current cardiology reviews* 2019; 15: 55–63
82. Tully MP, Ashcroft DM, Dornan T, Lewis PJ, Taylor D, Wass V. The causes of and factors associated with prescribing errors in hospital inpatients: a systematic review. *Drug safety* 2009; 32: 819–836
83. Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N. Causes of prescribing errors in hospital inpatients: a prospective study. *The Lancet* 2002; 359: 1373–1378
84. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Blood-Pressure-Guideline-English.pdf> (letzter Zugriff am: 07.01.2020)
85. NICE National Institut for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182> (letzter Zugriff am: 01.01.2020)

86. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D de, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *The New England journal of medicine* 2001; 345: 861–869
87. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2001; 345: 870–878
88. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2001; 345: 851–860
89. Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, et al. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2007; 18: 1959–1965
90. arznei-telegramm. ACE-HEMMER RAMIPRIL (DELIX) FÜR DIE HOCHDRUCKTHERAPIE. [https://www.arznei-telegramm.de/html/1990\\_10/9010087\\_01.html](https://www.arznei-telegramm.de/html/1990_10/9010087_01.html) (letzter Zugriff am: 02.12.2021)
91. Aurell M, Delin K, Herlitz H, Ljungman S, Witte PU, Irmisch R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ramipril in renal failure. *The American Journal of Cardiology* 1987; 59: D65-D69
92. Schunkert H, Kindler J, Gassmann M, et al. Pharmacokinetics of ramipril in hypertensive patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 249–256
93. Debusmann ER, Pujadas JO, Lahn W, et al. Influence of renal function on the pharmacokinetics of ramipril (HOE 498). *The American Journal of Cardiology* 1987; 59: D70-D78
94. Bauer B, Lorenz H, Zahlten R. An open multicenter study to assess the long-term efficacy, tolerance, and safety of the oral angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril in patients with mild to moderate essential hypertension. *Journal of cardiovascular pharmacology* 1989; 13 Suppl 3: S70-4
95. Todd PA, Benfield P. Ramipril. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders. *Drugs* 1990; 39: 110–135
96. Weber MA. Safety issues during antihypertensive treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *The American journal of medicine* 1988; 84: 16–23

97. Bandak G, Sang Y, Gasparini A, et al. Hyperkalemia After Initiating Renin-Angiotensin System Blockade. *Journal of the American Heart Association* 2017; 6
98. Horowitz N, Molnar M, Levy Y, Pollack S. Ramipril-induced agranulocytosis confirmed by a lymphocyte cytotoxicity test. *The American journal of the medical sciences* 2005; 329: 52–53
99. Onuigbo MAC. Can ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers be detrimental in CKD patients? *Nephron. Clinical practice* 2011; 118: c407-19
100. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)* 2013; 346: f360
101. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Lantus®
102. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation ABASAGLAR®
103. Reilly JB, Berns JS. Selection and dosing of medications for management of diabetes in patients with advanced kidney disease. *Seminars in dialysis* 2010; 23: 163–168
104. Haahr H, Fita EG, Heise T. A Review of Insulin Degludec/Insulin Aspart: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and Their Implications in Clinical Use. *Clinical pharmacokinetics* 2017; 56: 339–354
105. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) (vertreten durch die DDG), Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland (VDBD), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-001gl\\_S3\\_Typ-2-Diabetes-Therapie\\_2014-11-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf) (letzter Zugriff am: 17.01.2020)
106. Meier, T. BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT Modifikation der Kontraindikationen und Warnhinweise bei Metformin. [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2015/2-2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2015/2-2015.pdf?__blob=publicationFile&v=3) (letzter Zugriff am: 17.01.2020)
107. Merck Serono GmbH. Fachinformation Glucophage®
108. Beubler E. *Kompendium der Pharmakologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2018

109. Thomas MC. Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs--the triple whammy. *The Medical journal of Australia* 2000; 172: 184–185
110. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2013; 346: e8525
111. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2013-Lipids-Guideline-English.pdf> (letzter Zugriff am: 18.01.2020)
112. Zeymer U, Bonnemeier H, Wanner C. Antikoagulation bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) und eingeschränkter Nierenfunktion (NI). *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2019; 144: 1642–1649
113. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2016; 50: e1-e88
114. Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018; 3: CD008980
115. Schlieper G, Schwenger V, Remppis A, et al. Antikoagulation bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz : Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Herz – Niere“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie. *Der Internist* 2017; 58: 512–521
116. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *The American journal of medicine* 2007; 120: 280.e1-7
117. Möller B, Pruijm M, Adler S, Scherer A, Villiger PM, Finckh A. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Annals of the rheumatic diseases* 2015; 74: 718–723
118. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Therapeutics and clinical risk management* 2015; 11: 1061–1075
119. Kaufman DW, Kelly JP, Battista DR, Malone MK, Weinstein RB, Shiffman S. Exceeding the daily dosing limit of nonsteroidal anti-inflammatory drugs among ibuprofen users. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2018; 27: 322–331

120. Heleniak Z, Cieplińska M, Szychliński T, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with chronic kidney disease. *Journal of nephrology* 2017; 30: 781–786
121. Abd ElHafeez S, Hegazy R, Naga Y, Wahdan I, Sallam S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs among chronic kidney disease patients: an epidemiological study. *The Journal of the Egyptian Public Health Association* 2019; 94: 8
122. Plantinga L, Grubbs V, Sarkar U, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States. *Annals of family medicine* 2011; 9: 423–430
123. Dörks M, Herget-Rosenthal S, Schmiemann G, Hoffmann F. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and renal failure in nursing home residents-results of the study "Inappropriate Medication in Patients with Renal Insufficiency in Nursing Homes". *Wiener klinische Wochenschrift* 2016; 128: 287–290
124. Rieckert A, Sommerauer C, Krumeich A, Sönnichsen A. Reduction of inappropriate medication in older populations by electronic decision support (the PRIMA-eDS study): a qualitative study of practical implementation in primary care. *BMC family practice* 2018; 19: 110
125. Ärztekammer M-V. Neufassung der Weiterbildungsordnung der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern. [https://www.aek-mv.de/upload/file/WBO%20%C3%84K%20MV%202020%20v\\_%202020-06-29%20-%20Neufassung.pdf](https://www.aek-mv.de/upload/file/WBO%20%C3%84K%20MV%202020%20v_%202020-06-29%20-%20Neufassung.pdf) (letzter Zugriff am: 08.03.2022)

# 9 Anhang

## 9.1 Dokumentationsbogen Medikamente T0



### 2. Dokumentationsbogen Medikamente – T0

Name, Vorname(n): \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: [ ] [ ] . [ ] [ ] . [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

----- Nach Durchführung des Patientengesprächs bitte hier den Namen abschneiden! -----

ID-Nr. des Patienten: [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]  Baseline  Kontrolle  Intervention

Erfasst durch: \_\_\_\_\_ am: [ ] [ ] . [ ] [ ] . [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Krankenkasse: \_\_\_\_\_ Zuzahlung:  ja  nein AM-Preise vom: [ ] [ ] . [ ] [ ] . [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Patientenbezogene Parameter:		Größe: _____ cm	Gewicht: _____ kg	RR: _____ / _____ mm Hg	HF: _____ bpm
Labor	Analyt	Befund		Referenzwert	
	Creatinin			µmol/l	w: 39 - 91 m: 57 - 113
	Creatinin-Clearance (MDRD)			ml/min	w: 35 - 60 m: 50 - 80 (75-jährige)
	Glucose			mmol/l	w/m: 4,1 - 6,6
	HbA1c			%	w/m: 4,0 - 6,1
	ALAT (GPT)			µkat/l	w: < 0,58 m: < 0,83
	ASAT (GOT)			µkat/l	w: < 0,58 m: < 0,83
	Hämoglobin (Hb)			mmol/l	w: 7,5 - 9,9 m: 8,6 - 11,2
	Hämatokrit (Hk)			%	w: 0,35 - 0,50 m: 0,40 - 0,54
	INR				2-3 bei Antikoagulation
	Natrium (Na)			mmol/l	w/m: 132 - 146
	Kalium (K)			mmol/l	w/m: 3,5 - 5,1
	Calcium (Ca)			mmol/l	w/m: 2,1 - 2,6
	<b>Sonstige:</b>				
	-Wert zu hoch:				
	-Wert zu niedrig:				

Im Dosierungsschema bitte die zutreffenden Tage einkreisen!

Seitenzahl bitte angeben! .....

Ifd. Nr. 2. ....	Medikamente	Notizen
	<p>Handelsname: _____</p> <p>PZN: _____ GKV-Anteil (€): _____</p> <p>Preis VK (€): _____</p> <p>Wirkstoff(e): _____</p> <p>Darreichungsform: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Bedarfsmedikation</p> <p><input type="checkbox"/> Dauermedikation</p> <p><input type="checkbox"/> Pause seit/ab: _____ bis: _____</p> <p>Dosierungsschema: -- / -- / -- / -- Einheit:  <input type="checkbox"/> täglich <input type="checkbox"/> am Mo / Di / Mi / Do / Fr / Sa / So (s. u.)  <input type="checkbox"/> wöchentlich <input type="checkbox"/> monatlich <input type="checkbox"/> Sonstiges: _____</p> <p>Indikation(en): _____</p> <p><input type="checkbox"/> angenommene Indikation</p>	<p><input type="checkbox"/> verordnet durch Hausarzt</p> <p><input type="checkbox"/> verordnet durch Facharzt für:</p> <p><input type="checkbox"/> Selbstmedikation</p> <p><input type="checkbox"/> Nahrungsergänzung</p> <p>Arzneimittelbezogene Probleme: _____</p> <p><input type="checkbox"/> PIM nach <input type="checkbox"/> Beers <input type="checkbox"/> PRISCUS</p>
	<p><b>Medikamente</b></p> <p>Handelsname: _____</p> <p>PZN: _____ GKV-Anteil (€): _____</p> <p>Preis VK (€): _____</p> <p>Wirkstoff(e): _____</p> <p>Darreichungsform: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Bedarfsmedikation</p> <p><input type="checkbox"/> Dauermedikation</p> <p><input type="checkbox"/> Pause seit/ab: _____ bis: _____</p> <p>Dosierungsschema: -- / -- / -- / -- Einheit:  <input type="checkbox"/> täglich <input type="checkbox"/> am Mo / Di / Mi / Do / Fr / Sa / So (s. u.)  <input type="checkbox"/> wöchentlich <input type="checkbox"/> monatlich <input type="checkbox"/> Sonstiges: _____</p> <p>Indikation(en): _____</p> <p><input type="checkbox"/> angenommene Indikation</p>	<p><b>Notizen</b></p> <p><input type="checkbox"/> verordnet durch Hausarzt</p> <p><input type="checkbox"/> verordnet durch Facharzt für:</p> <p><input type="checkbox"/> Selbstmedikation</p> <p><input type="checkbox"/> Nahrungsergänzung</p> <p>Arzneimittelbezogene Probleme: _____</p> <p><input type="checkbox"/> PIM nach <input type="checkbox"/> Beers <input type="checkbox"/> PRISCUS</p>

Im Dosierungsschema bitte die zutreffenden Tage einkreisen! Seitenzahl bitte angeben! .....

Patientenbezogene Probleme (motorische Schwierigkeiten, Visuseinschränkungen etc.) und weitere Notizen:

Ärztliche Diagnosen:

Im Dosierungsschema bitte die zutreffenden Tage einkreisen!

Seitenzahl bitte angeben! .....

## 9.2 Patientenportraits Expertenpanel

### 9.2.1 Patient Nr. 1



Dissertationsprojekt DANI

Experten-ID

Patientensteckbrief T0

#### Patienteninformationen

Seite 1 von 2

Pat.-ID : 2 19 128                      Geschlecht : weibl.:  männl.:

Alter [Jahre] : 65                      Größe/Gewicht [cm/kg]: 168 cm 95,0 kg

eGFR (MDRD) [ml/min/1,73m<sup>2</sup>] : 42,79

#### Diagnosen

Hauptdiagnose : Psoriasis-Arthritis bei Psoriasis capitis mit akuter Schubsymptomatik

Weitere : Z.n. spontaner Fraktur der distalen Fibula supramalleolär; beginnende Lisfranc-Arthrose bds.; primäre Gonarthrose bds.; primäre Coxarthrose bds.; Z.n. TEP; Z.n. TVT Bein; Z.n. Muskelvenenthrombose Unterschenkel; Z.n. Ösophagusulcus; D.m. Typ II; V.a. Schlaf-Apnoe-Syndrom; CNI Std. 3a; Proc.: Handgelenksinjektion Triamcinolon, Prednisolon-Stoßtherapie

#### Medikation

Wirkstoff	Dosierung	Anmerkungen
Magnesium 375 mg	0-0-1-0	
Colecalciferol 0,5 mg	1x /Woche	
Etoricoxib 90 mg	1-0-0-0	
Knoblauchzweibelpulver 100 mg	1-0-1-0	
Metamizol 500 mg/ml	40-0-40-0	
Omeprazol 20 mg	1-0-0-0	
Prednisolon 5 mg	1,5-0-0-0	
Sitagliptin 100 mg	1-0-0-0	GFR 30-<45 ml/min: 50 mg pro Tag
Tocilizumab 162 mg Fertigspritze	1x /Woche	



**Medikation**

Wirkstoff	Dosierung	Anmerkungen
Valsartan 80 mg	1-0-0-0	

## 9.2.2 Patient Nr. 2



Dissertationsprojekt DANI

Experten-ID

Patientensteckbrief T0

### Patienteninformationen

Seite 1 von 2

Pat.-ID : 2 19 126      Geschlecht : weibl.:  männl.:

Alter [Jahre] : 80      Größe/Gewicht [cm/kg]: 155 cm 75,0 kg

eGFR (MDRD) [ml/min/1,73m<sup>2</sup>] : 56,58

### Diagnosen

Hauptdiagnose : SIRS, unklarer Fokus, Nachweis von Streptococcus agalacticae

Weitere : D.m. Typ II;  
aHT; Z.n. Ovarial-Ca;  
Z.n. TIA vertebrobasilär;  
Steatosis hepatis;  
Hepatom egalie;  
Proc.: AB

### Medikation

Wirkstoff	Dosierung	Anmerkungen
ASS 100 m g	1-0-0-0	
Metformin 500 m g	0-0-1-0	
Nitrendipin 20 m g	1-0-2-0	
Ramipril 5 m g	1-0-1-0	bei <60 sollten 5m g als Tagesmaximaldosis nicht überschritten werden;
Triamteren 25 m g	1/2-0-0-0	
HCT 12,5	1/2-0-0-0	

## 9.2.3 Patient Nr. 3



Dissertationsprojekt DANI

Experten-ID

Patientensteckbrief T0

### Patienteninformationen

Seite 1 von 2

Pat.-ID : 2 19 110      Geschlecht : weibl.:  männl.:

Alter [Jahre] : 89      Größe/Gewicht [cm/kg]: 152 cm      kg

eGFR (MDRD) [ml/min/1,73m<sup>2</sup>] : 21,99

### Diagnosen

Hauptdiagnose : ischämische Kolitis bei Artherosklerose Truncus coeliacus u. A. mesenterica superior mit mäßiger Einengung eines Kolon-descendens-Segmentes

Weitere : CNI Std. G4; Schrumpfnieren bds.;  
chron. Herzinsuffizienz NYHA II;  
mikrozytäre hypochrome Anämie;  
Restless-legs-Syndrom;  
Steatosis hepatis;  
aHT

### Medikation

Wirkstoff	Dosierung	Anmerkungen
ASS 100 m g	1-0-0-0	
Bisoprolol 10 m g	1-0-0-0	
Enalapril 20 m g	1-0-1-0	GFR 30-80 5-10m g/d; GFR 10-30 2,5m g/d;
Nilvadipin 8 m g	1-0-0-0	KI bei GFR<30
Pyridoxin 40 m g	1-0-0-0	
Pantoprazol 20 m g	1-0-0-0	
Risperidon 0,5 m g	1-0-1-0	
Pramipexol 0,7 m g	0-0-1-0	
Dihydralazin 25 m g	1-0-0-0	

**Medikation**

Wirkstoff	Dosierung	Anmerkungen
Torasemid 10 mg	1-0-0-0	
HCT 12,5 mg	1-0-0-0	KI bei GFR<30
Levodopa/Benserazid 100 mg/25 mg	0-1-1-1/2	
Eisen (II)-Ionen	keine Angaben	
Dimenhydrinat 70 mg	bei Bedarf	

## 9.2.4 Patient Nr. 4



Dissertationsprojekt DANI

Experten-ID

Patientensteckbrief T0

### Patienteninformationen

Seite 1 von 2

Pat.-ID : 2 19 105      Geschlecht : weibl.:  männl.:

Alter [Jahre] : 78      Größe/Gewicht [cm/kg]: 162 cm 100,0 kg

eGFR (MDRD) [ml/min/1,73m<sup>2</sup>] : 27,85

### Diagnosen

Hauptdiagnose : akute kardiale Dekompensation bei chron. Herzinsuffizienz  
NYHA III  
Pleuraerguss  
Stauungspneumonie

Weitere : aHT; diastol. LV-Dysfunktion 2. Grades; D.m. Typ II; CNI Std. G4;  
Schrum pfnieren bds.; diabetische Nephropathie;  
renale Anämie; sek. Renaler Hyperparathyreoidismus;  
ANV unter forcierter diuretischer Therapie;  
chron. Diarrhoe bei Pankreasinsuffizienz; Hyperurikämie;  
Adipositas; Proc.: AB

### Medikation

Wirkstoff	Dosierung	Anmerkungen
ASS 100 mg	1-0-0-0	
Natrium hydrogen-carbonat 1000 mg	1-0-1-0	
Bisoprolol 5 mg	1-0-1-0	
Furosemid 125 mg	1-1-0-0	
Insulin, normal	26-12-26-0	
Insulin-Isophan	26-0-26-0	
Dihydralazin 29mg	1-0-1-0	
Omeprazol 20 mg	0-0-0-1	
Pankreas-Pulver 40 000	1-1-1-0	

**Medikation**

Wirkstoff	Dosierung	Anmerkungen
Olm esartan 40 m g	1-0-0-0	bei NI m ax. 20m g Tagesdosis; KI bei GFR<20
Amlodipin 10 m g	1-0-0-0	
Sim vastatin 20 m g	0-0-0-1	GFR<30 nicht m ehr als 10m g/d (darüber engm aschige Kontrolle der CK empfohlen)
Tam sulosin 0,4 m g	0-0-1-0	
Alfacalcidol 0,00025 m g	1-0-0-0	
Xipam id 20 m g	bei Bedarf	

## 9.2.5 Patient Nr. 5



Dissertationsprojekt DANI

Experten-ID

Patientensteckbrief T0

### Patienteninformationen

Seite 1 von 2

Pat.-ID : 2 18 130      Geschlecht : weibl.:  männl.:

Alter [Jahre] : 80      Größe/Gewicht [cm/kg]:      cm      kg

eGFR (MDRD) [ml/min/1,73m<sup>2</sup>] : 40,94

### Diagnosen

Hauptdiagnose : Pneumonie  
Podagra

Weitere : hyperglykämische Entgleisung; aHT;  
Hyperlipoproteinämie;  
D.m. Typ II;  
Proc.: AB

### Medikation

Wirkstoff	Dosierung	Anmerkungen
Acetylcystein 200 m g	1-0-0-0	
Am lodipin 5 m g	1-0-1-0	
Bisoprolol 10 m g	1-0-0-0	
HCT 25 m g	1-0-0-0	
Fluvastatin 20 m g	0-0-0-1	
Sitagliptin 100 m g	1-0-0-0	GFR 30-<45 m l/min: 50 m g pro Tag
Valsartan 160 m g	1-0-1-0	

## 9.2.6 Patient Nr. 6



Dissertationsprojekt DANI

Experten-ID

Patientensteckbrief T0

### Patienteninformationen

Seite 1 von 2

Pat.-ID : 2 18 121      Geschlecht : weibl.:  männl.:

Alter [Jahre] : 76      Größe/Gewicht [cm/kg]: 176 cm 122,0 kg

eGFR (MDRD) [ml/min/1,73m<sup>2</sup>] : 78,13

### Diagnosen

Hauptdiagnose : Pneumonie

Weitere : paroxysmales VHF mit bradykarder Überleitung; aHT; chron. Dorsolumbalgien bei BWK11-Impression u. degenerativen Wirbelsäulenveränderungen; Adipositas; Z.n. Alkohol- u. Nikotinabusus; Harnblasendivertikel; Z.n. CCE mit DHC-Dilation; COPD Gold II; chron. Herzinsuffizienz NYHA III; Proc.: AB

### Medikation

Wirkstoff	Dosierung	Anmerkungen
Bisoprolol 5 mg	1-0-1-0	
Diclofenac 150 mg	bei Bedarf	
HCT 25 mg	0-0-1-0	
Lercanidipin 20 mg	1-0-1/2-0	KI bei GFR<30
Moxonidin 0,2 mg	1-0-1-0	
Ramipril 5 mg	1-0-1-0	
Torasemid 10 mg	1-0-0-0	

## 9.2.7 Patient Nr. 7



Dissertationsprojekt DANI

Experten-ID

Patientensteckbrief T0

### Patienteninformationen

Seite 1 von 2

Pat.-ID : 2 18 117      Geschlecht : weibl.:  männl.:

Alter [Jahre] : 77      Größe/Gewicht [cm/kg]:      cm      kg

eGFR (MDRD) [ml/min/1,73m<sup>2</sup>] : 37,90

### Diagnosen

Hauptdiagnose : transfusionspflichtige Anämie bei chron. Sickerblutung im Bereich der Schleimhaut des Anus praeters eines Ileostomas bei Z.n. subtotaler Kolektomie

Weitere : Ausschluss einer GI-Blutungsquelle; Z.n. subtotaler Kolektomie mit Anlage eines endständigen Ileostomas bei toxischem Megakolon; D.m.; hypertensive Herzkrankheit; Z.n. Oberschenkelamputation bei pAVK; Proc.: Transfusion von 4 EK

### Medikation

Wirkstoff	Dosierung	Anmerkungen
ASS 100 mg	1-0-0-0	
Allopurinol 100 mg	1-0-0-0	
Furosemid 80 mg	1-0-0-0	
Insulin glargin	nach Schema	
Insulin, normal	nach Schema	
Oxycodon/Naloxon 20 mg/10 mg	1-0-1-0	
Naproxen 250 mg	1-0-1-0	
Pantoprazol 40 mg	0-0-0-1	
Sitagliptin 100 mg	0-0-1-0	GFR 30-<45 ml/min: 50 mg pro Tag

## 9.2.8 Patient Nr. 8



Dissertationsprojekt DANI

Experten-ID

Patientensteckbrief T0

### Patienteninformationen

Seite 1 von 2

Pat.-ID : 2 18 113      Geschlecht : weibl.:  männl.:

Alter [Jahre] : 76      Größe/Gewicht [cm/kg]: 157 cm 100,0 kg

eGFR (MDRD) [ml/min/1,73m<sup>2</sup>] : 17,97

### Diagnosen

Hauptdiagnose : hypoglykäm e Entgleisung

Weitere : D.m. Typ II mit diabet. Polyneuropathie, Retinopathie, Nephropathie, Fußsyndrom; HWI mit E.coli CNI Std. 4 mit Hyperkaliäm ie u. renaler Anäm ie; chron. Herzinsuffizienz NYHA II; hypertensive Herzerkrankung; kompletter Rechtsschenkelblock; KHK; chron. venöse Insuffizienz; pAVK mit Z.n. Amputation Digitus pedis III bei trockener Gangrän; Gonarthrose bds.; Z.n. Knie-TEP-Im plantation; Hypothyreose; Adipositas; AV-Block 1.Grades; V.a. monoklonale Gam m opathie; Proc.: AB

### Medikation

Wirkstoff	Dosierung	Anmerkungen
Alfacalcidol 0,00025 m g	1-0-0-0	
Bisoprolol 5 m g	1-1-1-0	Dosisreduktion nach Form el
Clopidogrel 75 m g	1-0-0-0	
Colecalciferol 0,5 m g	1x m ontalich	
Insulin glargin	nach Schem a	
Insulin norm al	nach Schem a	
Oxycodon/Naloxon 20 m g/10 m g	1-0-1-0	
Levothyroxin 0,075 m g	1-0-0-0	
Pantoprazol 40 m g	1-0-0-0	



**Medikation**

Wirkstoff	Dosierung	Anmerkungen
Ramipril 2,5 mg	1-0-0-0	
Torasemid 10 mg	1-0-0-0	

## 9.2.9 Patient Nr. 9



Dissertationsprojekt DANI

Experten-ID

Patientensteckbrief T0

### Patienteninformationen

Seite 1 von 2

Pat.-ID : 2\_06\_139      Geschlecht : weibl.:  männl.:   
 Alter [Jahre] : 84      Größe/Gewicht [cm/kg]: 169 cm 91 kg  
 eGFR (MDRD) [ml/min/1,73m<sup>2</sup>] : 37,85

### Diagnosen

Hauptdiagnose : HWI bei liegendem Zystofix-Katheter mit Obstruktion

Weitere : Belastungsinkontinenz mit rezidiv. HWI in Vergangenheit; Z.n. akutem Harnverhalt mit primärer Dauerkatheter-Einlage u. im Intervall Zystofix-Katheter-Einlage; D.m.; pAVK mit Z.n. US-Amputation; KHK u. Z.n. ACVB; aHT; Z.n. diagnostischer Urethrozystoskopie sowie Anlage eines suprapubischen Katheters; chron. Niereninsuffizienz Stadium G3b nach KDIGO; Z.n. Pneumonie; Z.n. beginnender Urosepsis; chron. vertebrogenes Schmerzsyndrom; Z.n. Wirbelkörper-Fraktur  
 Glaukom bds. mit deutlicher Sehbeeinträchtigung; Z.n. Appendektomie Proc.: AB

### Medikation

Wirkstoff	Dosierung	Anmerkungen
ASS 100 mg	1-0-0-0	
Allopurinol 100 mg	1-0-0-0	
Atorvastatin 40 mg	0-0-0-1	
Buprenorphin 20 µg/h	1 x / Woche	
Colecalciferol 0,5 mg	1-0-0-0	
Digitoxin 0,07 mg	1-0-0-0	
Domperidon 10 mg	1-1-1-0	
Doxepin 75 mg	0-0-0-1	
Goldrutenkraut 880 mg	1-1-1-0	

**Medikation**

Wirkstoff	Dosierung	Anmerkungen
Furosemid 125 mg	1-1-0-0	
Insulin glargin	0-0-0-72	
Insulin lispro	50-48-50-0	
Lactulose	bei Bedarf	
Levothyroxin 0,025 mg	1-0-0-0	
Macrogol Beutel	1-0-0-0	
Metamizol 750 mg	1-1-1-0	
Mirtazapin 15 mg	0-0-0-1	
Alendronsäure 70 mg	1-0-0-0	
Omeprazol 40 mg	0-0-0-1	
Pregabalin 25 mg	1-0-0-3	
Trospium 30 mg	1-0-1-0	GFR 10-50 max. 15mg/d; KI bei GFR<10

## 9.2.10 Patient Nr. 10



Dissertationsprojekt DANI

Experten-ID

Patientensteckbrief T0

### Patienteninformationen

Seite 1 von 2

Pat.-ID : 2 08 121      Geschlecht : weibl.:  männl.:

Alter [Jahre] : 76      Größe/Gewicht [cm/kg]: 168 cm 72,0 kg

eGFR (MDRD) [ml/min/1,73m<sup>2</sup>] : 50,84

### Diagnosen

Hauptdiagnose : Glaukom anfall bei CyPass-Röhrchen-Versagen + Augenschmerzen

Weitere : Hyperopie; Astigmatismus Cataracta corticonuclearis prosecta; fortgeschrittenes primär chron. Offenwinkelglaukom mit Bjerrum skotom u. Z.n. Randblutung; Z.n. Phako mit HKL-Implantation, Zyklodialyse, CyPass-Implantation bei Progression im HRT u. im Gesichtsfeld beginnender nasaler Sprung; Z.n. Avastininjektion in Vorderkammer; Hyposphagma traumatischer Genese; aHT; Hypothyreose; Proc.: nicht-elektive OP: subkonjunktivale Injektion von Mitomycin-C in OFA; Proc.: nicht-elektive OP: Vorderkammerfüllung mit Healon, Implantation XEN45-Implantat, Absaugen des Healons aus Vorderkammer in OFA; Proc.: Avastininjektion in Vorderkammer in OFA; Proc.: AB lokal

### Medikation

Wirkstoff	Dosierung	Anmerkungen
Levothyroxin 0,1mg	1-0-0-0	
Mirtazapin 15 mg	0-0-0-1	
Propranolol 25 mg	1-0-1-0	
Ramipril 5 mg	1-0-1-0	bei <60 sollten 5mg als Tagesmaximum nicht überschritten werden;
HCT 25 mg	1-0-0-0	

## 9.2.11 Patient Nr. 11



Dissertationsprojekt DANI

Experten-ID

Patientensteckbrief T0

### Patienteninformationen

Seite 1 von 2

Pat.-ID : 2 11 116      Geschlecht : weibl.:  männl.:

Alter [Jahre] : 80      Größe/Gewicht [cm/kg]: 165 cm 76,0 kg

eGFR (MDRD) [ml/min/1,73m<sup>2</sup>] : 45,74

### Diagnosen

Hauptdiagnose : V.a. Kniegelenksempyem bei Gonarthrose

Weitere : Z.n. Knie-TEP-Implantation VHF aHT 3-Gefäß-KHK mit Z.n. Stenting; Herzinsuffizienz NYHA II-III; CNI Std. 3; Hyperlipoproteinämie; D.m. Typ II; Proc.: nicht-elektive OP: Resektionsarthroplastik, radikale Synovialektomie u. Debridement, Implantation eines vancomycinbeladenen Spacers Knie; Proc.: AB

### Medikation

Wirkstoff	Dosierung	Anmerkungen
Amlodipin 10 mg	1-0-0-0	
Valsartan 160 mg	1-0-0-0	
HCT 12,5 mg	1-0-0-0	
Ibuprofen 400 mg	1-0-0-0 bei Bedarf	hoher Q0, aber Ibu kann (v.a. bei Hypovolämie) akutes Nierenversagen auslösen und ist nephrotoxisch;
Insulin glargin	nach BZ	
Insulin, normal	nach BZ	
Metamizol 500 mg	1-0-0-0 bei Bedarf	
Rivaroxaban 20 mg	1-0-0-0	
Simvastatin 40 mg	0-0-0-1	



**Medikation**

Wirkstoff	Dosierung	Anmerkungen
Pantoprazol 20 mg	1-0-0-0	
Tilidin 100 mg	1-0-1-0	
Naloxon 8 mg	1-0-1-0	
Sitagliptin 80 mg	0-1-0-0	GFR >45 ml/min: 100 mg pro Tag GFR 30-<45 ml/min: 50 mg pro Tag
Verapamil 40 mg	1-0-1-0	

## 9.2.12 Patient Nr. 12



Dissertationsprojekt DANI

Experten-ID

Patientensteckbrief T0

### Patienteninformationen

Seite 1 von 2

Pat.-ID : 2 13 116      Geschlecht : weibl.:  männl.:

Alter [Jahre] : 78      Größe/Gewicht [cm/kg]: 177 cm 80,0 kg

eGFR (MDRD) [ml/min/1,73m<sup>2</sup>] : 37,25

### Diagnosen

Hauptdiagnose : größtenprogredientes Hämatom Oberschenkel infolge Spontaneinblutung bei hämorrhagischer Diathese durch Antikoagulationen  
m multifaktorielle Anämie

Weitere : koronare 2-Gefäßerkrankung mit Z.n. aMI; Z.n. Mitralklappenersatz; chron. Herzinsuffizienz; CNI; Hyperkaliämie; Proc.: nicht-elektive OP: Hämatom ausräumung mit Drainage; Proc.: Transfusion von 2 EK; Proc.: AB

### Medikation

Wirkstoff	Dosierung	Anmerkungen
Magnesium 300 mg	1-0-0-0	bei Bedarf
Alfacalcidol 0,00025 mg	1-0-0-0	
Candesartan 4 mg	0-0-1-0	
Febuxostat 80 mg	1-0-0-0	
Fluvastatin 80 mg	0-0-0-1	
Imipramin 25 mg	0-0-1-0	
Pantoprazol 20 mg	1-0-0-0	
Paracetamol 500 mg	1-1-1-0	bei Bedarf
Phenprocoumon	nach INR	

### Medikation

Wirkstoff	Dosierung	Anmerkungen
Pregabalin 300 m g	1/2-0-1-0	Kreatinin-Clearance 30 - < 60 ml/min: initial 25 m g alle 8 h (m axim al 150 m g alle 12 h)
Propranolol 25 m g	1-1-1-0	

### 9.3 Dosierungswertungsübersicht

Wirkstoff	Dosierungsreferenz und -empfehlung	Prüfung
Acarbose	<i>dosing</i> : Sollte bei GFR < 25 ml/min nicht verwendet werden	18.10.2019
Acidum silicicum	keine Fachinformation verfügbar	18.10.2019
Aescin	keine Hinweise in der Fachinformation	18.10.2019
Aflibercept	<i>dosing</i> : besonders engmaschige Überwachung von Patienten mit hochgradiger Niereninsuffizienz erforderlich wegen der Gefahr einer Dehydrierung → kodiert mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	18.10.2019
Alendronsäure	<i>dosing</i> : Sollte bei CrCl < 35 ml/min nicht verwendet werden	18.10.2019
Aliskiren	<i>dosing</i> : bei CrCl < 60 ml/min keine Gabe von Aliskiren zusammen mit ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR ≥ 30 und <60ml/min/1.73m <sup>2</sup> zur Prüfung; Bei CrCl < 30 ml/min sollte Aliskiren nicht gegeben werden	18.10.2019
Allopurinol	<i>dosing</i> : Berechnung der Dosisreduktion nach dem Q <sub>0</sub> -Konzept	18.10.2019

	<i>Fachinformation:</i> Normaldosierung bei CrCl $\geq$ 20 ml/min; bei CrCl 10 bis < 20 ml/min max. 200mg/d; CrCl < 10 max. 100mg/d	
Amantadin	<i>dosing:</i> (unterschiedliche Dosierung bei verschiedenen Indikationen! Empfehlungen der Indikation M. Parkinson verwendet) CrCl $\geq$ 80ml/min max. 400mg/d CrCl < 80 und $\geq$ 60ml/min max. 200mg/d CrCl < 60 und $\geq$ 50ml/min max. 150mg/d CrCl < 50 und $\geq$ 30ml/min max. 100mg/d CrCl < 30ml/min längere Intervalle → Kodierung mit "besonderer Hinweis"	18.10.2019
Amilorid	<i>dosing:</i> Sollte bei CrCl < 30 ml/min nicht verwendet werden	18.10.2019
Amitriptylin	<i>dosing:</i> bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte eine Reduktion auf die Hälfte der üblichen Tagesdosis erwogen werden <i>Fachinformation:</i> "Dosisreduktion" empfohlen → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup>	18.10.2019
Apis mellifica D6 DHU	keine Fachinformation verfügbar	18.10.2019
Apixaban	<i>dosing:</i> Indikationsabhängig; grundsätzlich "nicht empfohlen" bei CrCl < 15ml/min; Bei CrCl 15 bis < 30ml/min → Kodierung mit "besonderer Hinweis" in diesem Bereich bei erforderlicher Prüfung der Patientendetails	18.10.2019
Arnica montana	keine Fachinformation verfügbar	18.10.2019
ASS	<i>dosing:</i> bei Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich; bei GFR < 30ml/min sollten jedoch nicht mehr als 150mg/d gegeben werden	18.10.2019
Atenolol	<i>dosing:</i> CrCl Bereichsangaben überlappen sich; Kodierung: eGFR $\geq$ 10 bis < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup> max. 50mg/d; eGFR < 10ml/min/1.73m <sup>2</sup> max. 25mg/d	18.10.2019
Azathioprin	<i>dosing:</i> niedrig dosieren, ggf. Dosisreduktion <i>Fachinformation:</i> bei schwerer Nierenfunktionsstörung sollte eine Dosisanpassung erwogen werden → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	18.10.2019
Baclofen	<i>dosing:</i> Berechnung der Dosisreduktion nach dem Q <sub>0</sub> -Konzept <i>Fachinformation:</i> bei eingeschränkter Nierenfunktion nur niedrigdosiert anwenden → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup>	18.10.2019
Baldrianwurzel	keine Hinweise in der Fachinformation	18.10.2019
Bärentraubenblätter-Extrakt	keine Hinweise in der Fachinformation	18.10.2019
Bendroflumethiazid	<i>dosing:</i> Sollte bei GFR < 30 ml/min nicht verwendet werden	18.10.2019

Benzbromaron	<i>dosing</i> : bei eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert; Verwendung bei leichter bis mittelgradiger Einschränkung scheint jedoch möglich → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR 30 bis < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup> und Fehlverordnung bei < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	18.10.2019
Bisoprolol	<i>dosing</i> : Berechnung der Dosisreduktion nach dem Q <sub>0</sub> -Konzept <i>Fachinformation</i> : bei einer CrCl < 20ml/min nicht mehr als 10mg/d	18.10.2019
Blemaren	<i>Fachinformation</i> : bei eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert (gewertet als eGFR < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	18.10.2019
Brennnesselwurzel-Trockenextrakt	<i>Fachinformation</i> : keine ausreichenden Daten für eine Empfehlung	18.10.2019
Bromhexin	<i>Fachinformation</i> : Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion mit besonderer Vorsicht → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup>	18.10.2019
Calcium	<i>Fachinformation</i> : Vorsicht bei stark eingeschränkter Nierenfunktion → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	18.10.2019
Calcium fluoratum D12 DHU	keine Fachinformation verfügbar	18.10.2019
Candesartan	<i>dosing</i> : bei CrCl ≥ 30ml/min max. 32mg/d; bei CrCl < 30ml/min max. 16mg/d	18.10.2019
Captopril	<i>dosing</i> : GFR > 40ml/min max. 150mg/d; GFR ≤ 40 und ≥ 21ml/min max. 100mg/d; GFR < 21 und ≥ 10ml/min max. 75mg/d; GFR < 10ml/min max. 37.5mg/d	18.10.2019
Cefuroxim	<i>dosing</i> : nur Angaben zur intravenösen (i.v.) Gabe <i>Fachinformation</i> : bei einer eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup> sind verlängerte Dosierungsintervalle zu beachten → Kodierung mit "besonderer Hinweis"	18.10.2019
Celecoxib	<i>dosing</i> : Sollte bei GFR < 30 ml/min nicht verwendet werden	19.10.2019
Certoparin	<i>dosing</i> : Sollte bei GFR < 30 ml/min nicht in therapeutischer Dosierung verwendet werden	19.10.2019
Cetirizin	<i>dosing</i> : CrCl 30 bis < 50ml/min max. 5mg/d; CrCl 10 bis < 30ml/min max. 5mg/2d; bei CrCl < 10ml/min sollte Cetirizin nicht verwendet werden	19.10.2019
Cilostazol	<i>dosing</i> : Anwendung bei CrCl ≤ 25ml/min kontraindiziert	19.10.2019
Ciprofloxacin	<i>dosing</i> : bei GFR 30 – 60ml/min max. 1000mg/24h; bei GFR < 30ml/min max. 500mg/24h	19.10.2019
Citalopram	<i>dosing</i> : Sollte bei CrCl < 30 ml/min nicht angewendet werden	19.10.2019
Clonidin	<i>dosing</i> : Berechnung der Dosisreduktion nach dem Q <sub>0</sub> -Konzept	19.10.2019

	<i>Fachinformation:</i> Vorsicht bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	
Cloprednol	<i>dosing und Fachinformation:</i> Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup>	19.10.2019
Codein	<i>Fachinformation:</i> bei schweren Nierenfunktionsstörungen Verlängerung des Dosierungsintervalls → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	19.10.2019
Co-Enzym Q10	keine Fachinformation verfügbar	19.10.2019
Colchicin	<i>dosing:</i> bei leichter bis mittelgradiger Niereninsuffizienz Dosisreduktion oder Intervallverlängerung → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR 30 bis < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup> ; bei CrCl ≤ 30ml/min sollte Colchicin nicht verwendet werden	19.10.2019
Colecalciferol	<i>dosing:</i> bei Niereninsuffizienz Substanzen die keine Umwandlung benötigen bevorzugen → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup>	19.10.2019
Dabigatran	<i>dosing:</i> Indikationsabhängig; grundsätzlich "nicht empfohlen" bei CrCl < 30ml/min; bei CrCl 30 bis < 50 max. 300mg/24h	19.10.2019
Dalteparin	<i>dosing:</i> Engmaschige Überwachung des Anti-Xa Spiegels bei GFR < 30ml/min und ggf. Dosisanpassung erforderlich → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	19.10.2019
Dapagliflozin	<i>dosing:</i> Sollte bei GFR < 60 ml/min nicht verwendet werden	19.10.2019
Delapril	<i>Fachinformation:</i> bei CrCl < 60ml/min nicht zusammen mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 60 bis ≥10ml/min/1.73m <sup>2</sup> ; Kontraindikation bei CrCl < 10ml/min	19.10.2019
Desloratadin	<i>dosing:</i> bei CrCl < 60ml/min max. 5mg/24h	19.10.2019
Dexketoprofen	<i>Fachinformation:</i> bei CrCl 60 bis 89ml/min max. 50mg/d; Kontraindikation bei CrCl ≤ 60ml/min	19.10.2019
Diclofenac	<i>dosing:</i> bei schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert	19.10.2019
Digitoxin	<i>dosing:</i> Spiegel muss überwacht werden, da eine Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz erforderlich sein kann → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup>	19.10.2019
Digoxin	<i>dosing:</i> Berechnung der Dosisreduktion nach dem Q <sub>0</sub> -Konzept <i>Fachinformation:</i> normale Erhaltungsdosis 0,4mg/d; bei CrCl 50 bis 100ml/min ½ Erhaltungsdosis; bei	19.10.2019

	CrCl 20 bis 50ml/min ½ bis ⅓ Erhaltungsdosis; bei CrCl < 20ml/min ⅓ Erhaltungsdosis	
Dihydralazin	<i>Fachinformationen:</i> Vorsicht bei schwerer Niereninsuffizienz → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	19.10.2019
Domperidon	<i>dosing:</i> bei GFR < 30ml/min Dosierungsintervall auf 12-24h verlängern → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	19.10.2019
Dronedaron	<i>dosing:</i> Kontraindikation bei CrCl < 30ml/min	19.10.2019
Duloxetin	<i>dosing:</i> Sollte bei GFR < 30 ml/min nicht angewendet werden	19.10.2019
Edoxaban	<i>Dosing:</i> bei CrCl 15 bis < 50ml/min max. 30mg/24h; Kontraindikation bei CrCl < 15ml/min	19.10.2019
Eisen(II)-Ion	keine Hinweise in der Fachinformation	19.10.2019
Enalapril	<i>dosing:</i> bei GFR ≥ 30 bis 80ml/min max. 10mg/d; bei GFR < 30ml/min max. 2,5mg/d; jeweils Anfangsdosen	19.10.2019
Enoxaparin	<i>dosing:</i> endgültige Dosierungsempfehlung auf aktueller Datenbasis nicht möglich; bei CrCl 15 bis 30ml/min 20mg/d; bei CrCl < 15ml/min sollte Enoxaparin nicht angewendet werden	19.10.2019
Eplerenon	<i>dosing:</i> Dosisreduktion bei CrCl 30 bis 60ml/min auf 25mg alle zwei Tage → Kodierung mit "besonderer Hinweis" zur Prüfung; bei CrCl < 30ml/min ist Eplerenon kontraindiziert	19.10.2019
Eprosartan	<i>Fachinformation:</i> bei CrCl < 60ml/min max. 600mg/d	19.10.2019
Eryfer Comp	keine Fachinformationen verfügbar	19.10.2019
Escitalopram	<i>Fachinformation:</i> Vorsicht bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl < 30ml/min) → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	19.10.2019
Etoricoxib	<i>dosing:</i> Kontraindikation bei CrCl < 30ml/min	19.10.2019
Febuxostat	<i>dosing:</i> bei hochgradiger Niereninsuffizienz sollte eher niedrig dosiert werden. <i>Fachinformationen:</i> bei CrCl < 30ml/min Wirksamkeit und Sicherheit nicht vollständig untersucht → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup> wenn mehr als 80mg eingenommen werden	19.10.2019
Fenofibrat	<i>Fachinformation:</i> bei eGFR 30 bis 59ml/min/1.73m <sup>2</sup> max. 100mg/d; bei eGFR < 30 ml/min/1.73m <sup>2</sup> kontraindiziert	19.10.2019
Fenoterol	<i>dosing:</i> bei CrCl < 30ml/min nicht i.v. anwenden	19.10.2019
Fesoterodin	<i>Fachinformation:</i> abhängig von der zusätzlichen Einnahme eines CYP3A4-Hemmers → Kodierung der Dosierungsempfehlung bei Einnahme eines mäßig starken CYP3A4-Hemmers: bei GFR 30 bis 80ml/min max. 4mg/d → Kodierung mit "besonderer	19.10.2019

	Hinweis" bei mehr als 4mg/d; bei GFR < 30ml/min kontraindiziert	
Flecainid	<i>dosing</i> : bei GFR < 50ml/min max. 300mg/d	19.10.2019
Fosinopril	<i>dosing</i> : Berechnung der Dosisreduktion nach dem Q <sub>0</sub> -Konzept <i>Fachinformation</i> : bei eingeschränkter Nierenfunktion kann die Elimination hepatischer erfolgen, dennoch Anfangsdosis bei GFR < 60ml/min max. 10mg/d; besondere Vorsicht bei GFR < 10ml/min (gewertet als KI)	19.10.2019
Furosemid	<i>dosing und Fachinformation</i> : Dosiserhöhung bei (terminaler) Niereninsuffizienz; Anwendung des Q <sub>0</sub> -Konzepts nicht sinnvoll	19.10.2019
Gabapentin	<i>dosing</i> : bei CrCl ≥ 80ml/min max. 3600mg/d; bei CrCl ≥ 50 bis < 80ml/min max. 1800mg/d; bei CrCl ≥ 30 bis < 50ml/min max. 900mg/d; bei CrCl ≥ 15 bis < 30ml/min max. 600mg/d; bei CrCl < 15ml/min max. 300mg/d	19.10.2019
Ginkgo	keine Hinweise in der Fachinformation	19.10.2019
Glibenclamid	<i>dosing</i> : bei Niereninsuffizienz vermeiden (Hypoglykämien); bei GFR < 30ml/min kontraindiziert	19.10.2019
Glimepirid	<i>dosing</i> : bei Niereninsuffizienz vermeiden (Hypoglykämien); bei GFR < 30ml/min kontraindiziert	19.10.2019
Granu Fink Prosta	keine Hinweise in der Fachinformation	19.10.2019
Haloperidol	<i>dosing</i> : bei CrCl < 30ml/min niedrige Anfangsdosis und längere Intervalle → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	19.10.2019
HCT	<i>dosing</i> : bei GFR < 30ml/min kontraindiziert	19.10.2019
Hydrotalcit	<i>Fachinformation</i> : bei schwerer Nierenfunktionsstörung (gewertet als eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) darf Hydrotalcit nicht verwendet werden	19.10.2019
Hydroxyzin	<i>Fachinformation</i> : darf bei mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz nur mit Vorsicht angewendet werden → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup>	19.10.2019
Ibandronsäure	<i>dosing</i> : bei GFR 30 bis 50ml/min indikationsabhängig → Kodierung mit "besonderer Hinweis" in diesem Bereich; bei GFR < 30ml/min sollte Ibandronsäure nicht angewendet werden	19.10.2019
Iberogast	keine Hinweise in der Fachinformation	19.10.2019
Ibuprofen	<i>dosing</i> : bei hohem Q <sub>0</sub> -Wert prinzipiell kein Anpassung erforderlich; Auslösen eines akuten Nierenversagens allerdings möglich, ggf. nephrotoxisch; <i>Fachinformation</i> : keine Anpassungen erforderlich; bei höhergradiger Niereninsuffizienz wird zur Kontrolle der Nierenfunktion geraten → Kodierung	21.10.2019

	mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup>	
Indapamid	<i>Fachinformation:</i> bei schwerer Niereninsuffizienz (gewertet eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) kontraindiziert	21.10.2019
indische Flohsamenschale	keine Fachinformationen verfügbar	21.10.2019
Kalium	<i>Fachinformation:</i> bei Niereninsuffizienz besteht die Gefahr einer Hyperkaliämie → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup>	21.10.2019
Keltican forte	keine Fachinformation verfügbar	21.10.2019
Knoblauchzwiebelpulver	keine Hinweise in der Fachinformation	24.10.2019
Kytta-Sedativum	keine Hinweise in der Fachinformation	24.10.2019
Leflunomid	<i>dosing:</i> bei GFR < 50ml/min kontraindiziert (wegen zu wenig Erfahrung in der Patientengruppe) Q <sub>0</sub> Wert ist hoch	24.10.2019
Lercanidipin	<i>dosing:</i> bei GFR 30 bis 80ml/min max. 20mg/d; bei GFR < 30ml/min kontraindiziert	24.10.2019
Levetiracetam	<i>dosing:</i> Berechnung der Dosisreduktion nach dem Q <sub>0</sub> -Konzept <i>Fachinformation:</i> bei CrCl ≥ 80ml/min max. 3000mg/d; bei CrCl ≥ 50 bis < 80ml/min max. 2000mg/d; bei CrCl ≥ 30 bis < 50ml/min max. 1500mg/d; bei CrCl < 30ml/min max. 1000mg/d	24.10.2019
Levodopa	<i>dosing:</i> bei CrCl < 30ml/min engmaschige Überwachung → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	24.10.2019
Liraglutid	<i>dosing:</i> Dosierung indikationsabhängig → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	24.10.2019
Lisinopril	<i>dosing:</i> bei Niereninsuffizienz nicht mehr als 40mg/d	24.10.2019
Lithium	<i>dosing:</i> Berechnung der Dosisreduktion nach dem Q <sub>0</sub> -Konzept <i>Fachinformation:</i> bei eingeschränkter Nierenfunktion regelmäßig Spiegelkontrolle → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup> ; bei schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert (eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	24.10.2019
Lovastatin	<i>Fachinformation:</i> bei CrCl < 30ml/min sollten 20mg nur mit Vorsicht überschritten werden	24.10.2019
Magium K forte	keine Fachinformation verfügbar	24.10.2019
Magnesium	<i>Fachinformation:</i> besondere Vorsicht bei Nierenfunktionsstörungen → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup>	24.10.2019
Manidipin	<i>Fachinformation:</i> generell nicht mehr als 20mg/d; bei CrCl < 10ml/min kontraindiziert	24.10.2019
Meloxicam	<i>dosing:</i> bei GFR < 30 ml/min kontraindiziert (außer Pat. erhält Dialyse)	24.10.2019
Memantin	<i>dosing:</i> Berechnung der Dosisreduktion nach dem Q <sub>0</sub> -Konzept	24.10.2019

	<i>Fachinformation:</i> bei CrCl 30 bis <50ml/min max. 20mg/d; bei CrCl <30ml/min max. 10mg/d	
Mesalazin	<i>dosing:</i> Sollte bei GFR < 30 ml/min nicht angewendet werden	24.10.2019
Metamizol	<i>dosing/ Fachinformation:</i> bei Niereninsuffizienz sollten hohe Dosen vermieden werden → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup> und Dosis höher 2000mg/d	24.10.2019
Metformin	<i>dosing:</i> bei CrCl ≥ 45 bis < 60ml/min max. 2000mg/d; bei CrCl ≥ 30 bis < 45ml/min max. 1000mg/d; bei CrCl < 30ml/min kontraindiziert	24.10.2019
Methotrexat	<i>dosing:</i> Dosierung indikationsabhängig; bei hochdosierter Gabe bei CrCl < 80ml/min Dosisanpassung; bei CrCl < 60ml/min kontraindiziert; bei niedrigdosierter Gabe bei CrCl von 20 bis 50ml/min Dosisreduktion; bei CrCl < 20ml/min kontraindiziert → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 80ml/min/1.73m <sup>2</sup>	24.10.2019
Methyldopa	<i>dosing:</i> Berechnung der Dosisreduktion nach dem Q <sub>0</sub> -Konzept <i>Fachinformation:</i> KI bei schwerer Nierenfunktionsstörung (< 30ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	24.10.2019
Metoclopramid	<i>dosing:</i> Berechnung der Dosisreduktion nach dem Q <sub>0</sub> -Konzept <i>Fachinformation:</i> bei CrCl 15 bis 60ml/min max. 15mg/d; bei CrCl < 15ml/min max. 7,5mg/d	24.10.2019
Miglitol	keine Fachinformationen verfügbar	24.10.2019
Mirabegron	<i>dosing:</i> Abhängig von Co-Einnahme eines starken CYP3A4-Hemmers: bei GRF ≥ 30ml/min/1.73m <sup>2</sup> mit starkem CYP3A4-Hemmer max. 25mg, ohne bis max. 50mg → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR ≥ 30ml/min/1.73m <sup>2</sup> und mehr als 25mg; bei einer GFR 15 bis < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup> ohne starken CYP3A4-Hemmer max. 25mg, sonst kontraindiziert; bei GFR < 15ml/min/1.73m <sup>2</sup> kontraindiziert	24.10.2019
Mirtazapin	<i>dosing/ Fachinformation:</i> Maximaldosis 45mg; bei CrCl < 40ml/min Dosisreduktion erwägen → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 40ml/min/1.73m <sup>2</sup> ; bei CrCl < 10ml/min Dosisreduktion um 50%, also max. 22,5mg	24.10.2019
Morphin	<i>dosing:</i> bei GFR < 50ml/min Dosisreduktion auf 75% erwägen; bei GFR < 10ml/min auf 50%; es gibt jedoch keine klassische Höchstdosis, daher keine Bewertung per Makro möglich → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 50ml/min/1.73m <sup>2</sup>	24.10.2019
Moxonidin	<i>dosing:</i> bei GFR 30 bis < 60ml/min max. 0,4mg/d; bei GFR < 30ml/min max. 0,3mg/d	24.10.2019
NaCl	keine Fachinformationen verfügbar	24.10.2019

Naftidrofuryl	<i>Dosing:</i> Dosisreduktion bei schwerer Niereninsuffizienz (Q <sub>0</sub> -Wert unbekannt) möglich → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup> (Normaldosierung sind 600mg/d)	24.10.2019
Natriumselenit	keine Fachinformationen verfügbar	24.10.2019
Nebivolol	<i>dosing:</i> indikationsabhängig; bei CrCL ≥ 30 max. 5mg/d, bei CrCL < 30 max. 2,5mg/d; unterschiedliche Angaben von Ausdosierungsgrenzen bei dosing und Fachinformation	24.10.2019
Neurexan	keine Hinweise in der Fachinformation	24.10.2019
Nilvadipin	<i>dosing:</i> sollte bei CrCl < 30ml/min eher nicht verwendet werden (fehlende Daten)	24.10.2019
Nux vomica	keine Fachinformationen verfügbar	24.10.2019
Olmesartan	<i>dosing:</i> bei Niereninsuffizienz (eGFR < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) max. 20mg/d; sollte bei GFR < 20ml/min nicht gegeben werden	24.10.2019
Omega-3-Säureethylester 90	keine Hinweise in der Fachinformation	26.10.2019
Opipramol	<i>dosing:</i> sollte bei CrCl < 30ml/min nicht angewendet werden	26.10.2019
Oxycodon	<i>dosing:</i> bei Patienten mit hochgradiger Niereninsuffizienz Anfangsdosis halbieren und Dosissteigerungen langsam vornehmen → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	26.10.2019
Pankreas-Pulver	keine Hinweise in der Fachinformation	26.10.2019
Paracetamol	<i>dosing:</i> bei hohem Q <sub>0</sub> -Wert keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich <i>Fachinformation:</i> bei schwerer Niereninsuffizienz (CrCl < 10ml/min) Dosierungsintervall min. 8h eingehalten → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 10ml/min/1.73m <sup>2</sup>	26.10.2019
Paroxetin	<i>dosing:</i> Dosisanpassung trotz hohem Q <sub>0</sub> -Wert wegen aktiver, renal eliminiertes Metaboliten erforderlich; <i>Fachinformation:</i> bei CrCl < 30ml/min eher niedrig dosieren; tatsächliche Dosierung jedoch u.a. von Indikation abhängig → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	26.10.2019
Pentoxifyllin	<i>dosing:</i> bei GFR < 30ml/min Reduktion auf 50-70% <i>Fachinformation:</i> bei empfohlener Tagesgesamtdosis 1200mg → GFR < 30ml/min max. 900mg/d	26.10.2019
Perindopril	<i>dosing:</i> bei CrCl < 60ml/min und gleichzeitiger Behandlung mit Aliskiren kontraindiziert; bei CrCl 30 bis < 60ml/min max. 2,5mg/d; bei < 30 nur 2,5mg jeden 2. Tag → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup> und Tagesgesamtdosis < 2.5mg, sonst Fehlverordnung	26.10.2019
Phenprocoumon	<i>dosing:</i> bei GFR < 30ml/min sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen → Kodierung	26.10.2019

	mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	
Pipamperon	keine Hinweise in der Fachinformation	26.10.2019
Piracetam	<i>dosing</i> : Berechnung der Dosisreduktion nach dem Q <sub>0</sub> -Konzept <i>Fachinformation</i> : indikationsabhängig; bei CrCl ≥ 80ml/min max. 4.8g (bis 24g → Kodierung mit "besonderer Hinweis"); bei CrCl ≥ 50 bis < 80ml/min max. 3.2g (bis 16g → Kodierung mit "besonderer Hinweis"); bei CrCl ≥ 30 bis < 50ml/min max. 1.6g (bis 8g → Kodierung mit "besonderer Hinweis"); bei CrCl < 30ml/min max. 0.8g (bis 4g → Kodierung mit "besonderer Hinweis")	26.10.2019
Piretanid	<i>dosing</i> : Dosiserhöhung bei Niereninsuffizienz <i>Fachinformation</i> : Vorsicht bei Niereninsuffizienz und gleichzeitiger Leberinsuffizienz → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup>	26.10.2019
Piribedil	<i>Fachinformation</i> : Vorsicht bei Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, diese Patienten wurden nicht untersucht → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup>	26.10.2019
Polysulfonsäure	keine Hinweise in der Fachinformation	26.10.2019
Pramipexol	<i>dosing</i> : indikationsabhängig (hier: Tagesmaximaldosis nach langsamer Aufdosierung bei M. Parkinson); bei CrCl 20 bis ≤ 50ml/min max. 1.57mg/d, bei CrCl < 20ml/min max. 1.1mg/d	26.10.2019
Pravastatin	<i>dosing</i> : Dosisanpassung trotz hohen Q <sub>0</sub> -Wertes; Anfangsdosis von 10 mg/d bei Patienten mit mäßiger/schwerer Einschränkung der Nierenfunktion empfohlen; vorsichtige Steigerung unter engmaschiger Kontrolle → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup> und mehr als 10mg/d	26.10.2019
Pregabalin	<i>dosing</i> : bei CrCl ≥ 60ml/min max. 600mg/d; bei CrCl 30 bis < 60ml/min max. 300mg/d; bei CrCl 15 bis < 30ml/min max. 150mg/d; bei CrCl < 15ml/min max. 75mg/d	26.10.2019
Primidon	<i>dosing</i> : Trotz hohem Q <sub>0</sub> -Wert Vorsicht wegen aktiven, renal eliminierten Metaboliten <i>Fachinformation</i> : bei schwerer Nierenfunktionsstörung (gewertet als eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) kontraindiziert	26.10.2019
Propiverin	<i>dosing</i> : bei CrCl < 30ml/min max. 30mg/d	26.10.2019
Propranolol	<i>dosing</i> : bei CrCl < 30ml/min Dosisreduktion um 50% (lt. Fachinformation: Tagesmaximaldosis je nach Indikation bis 320mg)	26.10.2019
Ramipril	<i>dosing</i> : bei CrCl < 60ml/min sollten max. 5mg/d nicht überschritten werden	26.10.2019

Ranitidin	<i>dosing</i> : (orale Gabe) bei CrCl > 30ml/min max. 300mg/d; bei CrCl ≤ 30ml/min max. 150mg/d	26.10.2019
Ranolazin	<i>dosing</i> : sollte bei GFR < 30ml/min nicht gegeben werden	26.10.2019
Repaglinid	<i>dosing</i> : bei GFR < 30ml/min Therapiebeginn mit 0,5mg/d; vorsichtige Dosissteigerung → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	26.10.2019
Resonium	keine Hinweise in der Fachinformation	26.10.2019
Rindergallenblasen-Trockensubst.	keine Fachinformationen verfügbar	26.10.2019
Risedronsäure	<i>Fachinformation</i> : bei CrCl < 30ml/min kontraindiziert	26.10.2019
Risperidon	<i>dosing</i> : bei mittel- bis hochgradiger Niereninsuffizienz (CrCl < 60ml/min) langsam aufdosieren; Depotpräparat s.c. möglich → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup>	26.10.2019
Rivaroxaban	<i>dosing und Fachinformation</i> : CrCl 15 bis 29ml/min nur mit Vorsicht → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR 15 bis 29ml/min/1.73m <sup>2</sup> ; bei CrCl < 15ml/min nicht empfohlen	26.10.2019
Rizatriptan	<i>Fachinformation</i> : bei leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (gewertet als eGFR 30 bis < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) max. 10mg/d (wobei 5mg/d korrekt, zwischen >5-10mg/d "besonderer Hinweis"); bei schwerer Niereninsuffizienz (gewertet als eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) kontraindiziert	26.10.2019
Tocopherol	keine Hinweise in der Fachinformation	26.10.2019
Sägepalmenfrucht-Dickextrakt	keine Hinweise in der Fachinformation	26.10.2019
Saxagliptin	<i>dosing</i> : bei GFR < 50ml/min max. 2,5mg/d	26.10.2019
Schüssler-Salz Nr. 17 Manganum Sulfuricum D6	keine Fachinformation verfügbar	26.10.2019
Sennes-Tee	keine Hinweise in der Fachinformation	26.10.2019
Silicea D6 DHU	keine Fachinformation verfügbar	26.10.2019
Simeticon	keine Angabe in der Fachinformation	26.10.2019
Simvastatin	<i>dosing</i> : bei GFR < 30ml/min sollten mehr als 10mg/d sorgfältig erwogen werden (engmaschige Kontrolle der CK empfohlen) → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei mehr als 10mg/d bei eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	26.10.2019
Sitagliptin	<i>dosing</i> : bei GFR ≥ 45ml/min max. 100mg/d; bei GFR 30 bis < 45ml/min max. 50mg/d; bei GFR < 30ml/min max. 25mg/d	26.10.2019
Goldrutenkraut	<i>Fachinformation</i> : bei schwerer Niereninsuffizienz (gewertet als eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) kontraindiziert	26.10.2019

Solifenacin	<i>dosing</i> : Abhängig von Co-Einnahme eines starken CYP3A4-Hemmers: bei CrCl > 30ml/min mit starkem CYP3A4-Hemmer max. 5mg, ohne bis max. 10mg → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR ≥ 30ml/min/1.73m <sup>2</sup> und mehr als 5mg; bei CrCl < 30ml/min ohne starken CYP3A4-Hemmer max. 5mg, sonst kontraindiziert	26.10.2019
Spiroinolacton	<i>dosing</i> : bei CrCl < 30ml/min kontraindiziert	26.10.2019
Sucralfat	<i>dosing und Fachinformation</i> : sollte bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (gewertet als eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) nicht eingenommen werden	26.10.2019
Sulfasalazin	<i>Dosing</i> : bei GFR 30 bis 60ml/min max. 2g/d; sollte bei GFR < 30ml/min nicht angewendet werden	15.11.2019
Sulpirid	<i>dosing</i> : Berechnung der Dosisreduktion nach dem Q <sub>0</sub> -Konzept <i>Fachinformation</i> : CrCl 30 bis 60ml/min → 50% der Tagesdosis, CrCl 10 bis 30ml/min → 30% der Tagesdosis, CrCl < 10ml/min → 20% der Tagesdosis; angenommene Maximaldosis 1000mg (bei Schizophrenie jedoch bis zu 1600mg möglich)	15.11.2019
Tapentadol	<i>dosing</i> : hoher Q <sub>0</sub> -Wert <i>Fachinformation</i> : bei fehlenden Erfahrungen keine Anwendung bei höhergradig eingeschränkter Nierenfunktion (gewertet als eGFR < 30ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	15.11.2019
Taumea Mischung	keine Fachinformation verfügbar	15.11.2019
Thiamin	keine Angabe in der Fachinformation	15.11.2019
Tianeptin	<i>dosing</i> : bei GFR < 30ml/min max. 25mg/d (2x12,5mg)	15.11.2019
Tiaprid	<i>dosing</i> : Berechnung der Dosisreduktion nach dem Q <sub>0</sub> -Konzept <i>Fachinformation</i> : CrCl 50 bis 80ml/min 75% (=450mg); CrCl 10 bis <50ml/min 50% (=300mg); CrCl < 10ml/min 25% (=150mg)	15.11.2019
Tilactase	keine Angabe in der Fachinformation	15.11.2019
Tizanidin	<i>dosing</i> : bei CrCl < 25ml/min sollte mit 2mg/d begonnen und nur langsam gesteigert werden → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei mehr als 2mg/d bei eGFR < 25ml/min/1.73m <sup>2</sup>	15.11.2019
Tocilizumab	<i>Fachinformation</i> : Vorsicht bei schwerer Niereninsuffizienz (CrCl < 50ml/min), Studien existieren nicht → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 50ml/min/1.73m <sup>2</sup>	15.11.2019
Torasemid	<i>dosing</i> : Dosiserhöhung bei Niereninsuffizienz; Anwendung des Q <sub>0</sub> -Konzepts nicht sinnvoll; <i>Fachinformation</i> : bei Anurie kontraindiziert und allgemeine Vorsicht bei schwerer Niereninsuffizienz → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	15.11.2019

Triamteren	<i>dosing</i> : Vorsicht wegen renal eliminierten Metaboliten; bei Kombination mit HCT bei CrCl < 30ml/min kontraindiziert; Vorsicht bei CrCl 30 bis 60ml/min, da akutes Nierenversagen ausgelöst werden kann → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup>	15.11.2019
Trospium	<i>dosing</i> : CrCl 10 bis 50ml/min max. 15mg/d; bei CrCl < 10ml/min kontraindiziert	15.11.2019
Urapidil	<i>dosing</i> : ggf. ist bei Langzeittherapie eine Dosisreduktion erforderlich	15.11.2019
Venlafaxin	<i>dosing</i> : Vorsicht bei CrCl 30 bis <60ml/min; bei CrCl < 30ml/min Reduktion um 50% (Tagesmaximaldosis 375mg)	15.11.2019
Vertigo-Hevert Tropfen	keine Fachinformation verfügbar	15.11.2019
Vildagliptin	<i>dosing</i> : bei GFR < 50ml/min max. 50mg/d	15.11.2019
Vitalux plus	keine Fachinformation verfügbar	15.11.2019
Vitamin B Komplex	keine Fachinformation verfügbar	15.11.2019
Vitasprint B12	keine Angabe in der Fachinformation	15.11.2019
Vit-Ophtal mit 10mg Lutein	keine Fachinformation verfügbar	15.11.2019
Vivinox	keine Angabe in der Fachinformation	15.11.2019
Weinblätter-Trockenextrakt	keine Fachinformation verfügbar	15.11.2019
Weißdorn-Blätter, -Blüten-Trockenextrakt	keine Angabe in der Fachinformation	15.11.2019
Xipamid	<i>dosing</i> : Dosiserhöhung auf 80mg bei höhergradiger Niereninsuffizienz möglich; engmaschige Kontrolle bei sequentieller Nephronblockade bei GFR < 30ml/min → Kodierung mit "besonderer Hinweis" bei eGFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	15.11.2019
Xylometazolin	keine Angabe in der Fachinformation	15.11.2019
Zink	keine Angabe in der Fachinformation	15.11.2019

## 10 Thesen zur Dissertation

1. Medikamentenfehlverordnungen bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind sowohl international als auch national von hoher Relevanz.
2. Im Zuge des demografischen und epidemiologischen Wandels wird die Problematik von Fehlverordnungen bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion weiter an Bedeutung gewinnen.
3. Wenngleich einige Prädiktoren für das Vorliegen einer Fehlverordnung bekannt sind, wie die Anzahl eingenommener Wirkstoffe oder das Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung, existiert kein praktikables Screening-Tool für die klinische Praxis.
4. Es wurden 483 Patientinnen und Patienten, die mindestens 65 Jahre alt waren und mindestens fünf Medikamente dauerhaft einnahmen, aus der cluster-randomisierten Studie POLITE-RCT vom Standort Neubrandenburg auf potenzielle Fehlverordnungen untersucht.
5. Die Analyse der Medikationspläne in Abhängigkeit von der Nierenfunktion auf Grundlage formal-pharmakologischer Dosierungsempfehlungen ([www.dosing.de](http://www.dosing.de)) detektierte bei fast der Hälfte der Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine potenzielle Fehlverordnung.
6. RAAS- Inhibitoren waren die insgesamt am häufigsten verordnete und nach formal-pharmakologischen Kriterien am häufigsten potenziell fehlverordnete Gruppe von Wirkstoffen.
7. Die tatsächliche klinische Relevanz der Algorithmus-basiert detektierten, potenziellen Fehlverordnungen bleibt unberücksichtigt.
8. Ein primärärztlich-pharmazeutisches Expertenpanel sah nach Diskussion einzelner Patientenfälle vor allem die große Zahl an Fehlverordnungen durch RAAS-Inhibitoren als klinisch nicht relevant an. Hingegen fielen grundsätzliche Probleme im Medikamentenmanagement wie Verschreibungskaskaden und nicht nachvollziehbare Indikationen auf.
9. Ohne Berücksichtigung potenzieller Fehlverordnungen durch RAAS-Inhibitoren (s. Bewertung Expertenpanel) wiesen noch knapp ein Drittel der Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine potenzielle Fehlverordnung auf.
10. In einer multiplen Regression fanden sich als wichtigster, neuen Prädiktor für das Vorliegen einer Fehlverordnung die Einnahme eines oralen Antidiabetikums.

## **11 Lebenslauf**

Dieser wurde aus Datenschutzgründen entfernt

## **12 Eidesstattliche Erklärung**

Diese wurde aus Datenschutzgründen entfernt

## **13 Danksagung**

Diese wurde aus Datenschutzgründen entfernt