

**Klinisch-pharmakologische Visiten in der Alterstraumatologie  
– Möglichkeit der Prävention einer Nierenfunktions-  
verschlechterung und Definition prädisponierender Faktoren**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Hassan Ghadir

geboren am 28.07.1988 in Nazareth/Israel

Betreuer: Prof. Matthias Girndt

Gutachterin/Gutachter: Prof. Peter Michael Jehle, Lutherstadt Wittenberg

Prof. Claudia Sommerer, Heidelberg

Datum der Verteidigung: 13.03.2023

## Referat

Aufgrund der zunehmenden Multimorbidität und der komplexen Pharmakotherapie, meist einer vorbestehenden Polypharmazie, finden sich erhöhte Risiken für assoziierte Komplikationen, z. B. einer medikamentös induzierten Nierenfunktionsverschlechterung, insbesondere in den akuten Krankheitssituationen bei älteren und hochbetagten Patienten. Zur Analyse der Effektivität eines individuellen Pharmakotherapie-Managements bezüglich der Reduktion von Nierenfunktionsschäden wurde eine Vergleichs-Kohorten-Analyse als Interventionsstudie mit n=403 Patienten in der stationären Alterstraumatologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) durchgeführt. Retrospektiv wurde die Patientengruppe über einen definierten Zeitabschnitt (2012 bis 2016) nach Einführung der Intervention mit einer analogen Fallzahl aus der Zeit vor Aufnahme der Intervention verglichen. Es handelte sich um ältere ( $\geq 70$  Jahre) Patienten, häufig multimorbide und entsprechend vulnerabel hinsichtlich der notwendigen Eingriffe (Narkose, Operation) und der oft transienten Therapieerweiterungen. Mit Hilfe von Kreuztabellen, univariaten und multivariaten Regressionsanalysen wurde der mögliche Einfluss der klinisch-pharmakologischen Visite auf eine Nierenfunktionsverschlechterung ermittelt und auf Unabhängigkeit bzw. Assoziationen mit anderen Faktoren überprüft.

Das Auftreten der Nierenfunktionsverschlechterung im zeitlichen Zusammenhang mit der internistisch/klinisch-pharmakologischen Visite, MedV, war in der Interventionsgruppe deutlich niedriger, die absolute Risikoreduktion betrug 5,5 % und die relative Risikoreduktion lag bei 100 % im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Wahrscheinlichkeit einer Nierenfunktionsverschlechterung konnte durch die internistisch/klinisch-pharmakologischen Visiten, MedV, gesenkt werden. Die MedV mit Änderungen medikamentöser Standards ging auch im erweiterten Interventionsrahmen, unter Einschluss von Patienten außerhalb der Visite, mit einem Rückgang der Nierenfunktionsverschlechterung um 76,2% (OR 0,24 CI [0,06-0,91]) einher. Es finden sich zudem folgende assoziierte Faktoren mit einer Nierenfunktionsverschlechterung: Allopurinol, Harnwegsinfekt mit Bakteriurie, Niereninsuffizienz und Schleifendiuretika.

Zusammenfassend zeigt die Studie, dass eine regelmäßige interprofessionelle klinisch-pharmakologische Visite hocheffektiv ist, um das Risiko einer möglichen Nierenfunktionsverschlechterung zu reduzieren und in den klinischen Alltag etabliert werden sollte.

Ghadir,Hassan: Klinisch-pharmakologische Visiten in der Alterstraumatologie – Möglichkeit der Prävention einer Nierenfunktionschädigung sowie der Definition prädisponierender Faktoren Halle (Saale), Univ., Medizinische Fakultät, Dissertation, <64Seiten>, 2022.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Niereninsuffizienz: Prävalenz .....	1
1.1.1 Akutes Nierenversagen: Definition, Klassifikation und Ursachen.....	2
1.1.2 Chronische Niereninsuffizienz: Definition, Klassifikation und Ursachen .....	3
1.1.3 Pathophysiologie .....	6
1.1.3.1 Pathophysiologie: Akutes Nierenversagen (AKI).....	6
1.1.3.2 Pathophysiologie: chronische Niereninsuffizienz (CKD) .....	7
1.1.4 Ermittlung der Nierenfunktion.....	8
1.1.4.1 Cockcroft-Gault-Formel .....	9
1.1.4.2 MDRD-Formel.....	9
1.1.4.3 CKD-EPI-Formel.....	10
1.1.4.4 BIS-Formel.....	10
1.1.5 Chronische Nierenerkrankung: ökonomische Bedeutung .....	10
1.2 Arzneimitteltherapie.....	11
1.2.1 Geriatrische Patienten .....	11
1.2.2 Arzneimitteltherapie bei geriatrischen Patienten .....	12
1.2.3 Polymedikation im Alter .....	13
1.2.4 Arzneimittelbezogene Probleme (ABP).....	14
1.2.5 Arzneimitteltherapie bei Niereninsuffizienz .....	14
1.2.6 Klinisch-Pharmakologische Visiten - Hintergrund.....	15
<b>2 Ziele der Studie</b> .....	<b>17</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>18</b>
3.1 Studiendesign - Retrospektive Studie .....	18
3.2 Setting und Datenerhebung .....	18
3.3 Statistische Analysen .....	24
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>25</b>
4.1 Deskriptive Statistiken .....	25
4.2 Internistisch/Klinisch-pharmakologische Visite – Kontingenzanalyse .....	31
4.3 Nierenfunktionsverschlechterung – Kontingenzanalyse 2.....	34

4.4	Nierenfunktionsverschlechterung- Logistische Regression Modell 1 .....	38
4.5	Nierenfunktionsverschlechterung - Logistische Regression Modell 2.....	40
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>44</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>54</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>56</b>
<b>8</b>	<b>Thesen .....</b>	<b>64</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>VIII</b>

Anmerkung:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

## Abkürzungsverzeichnis

ABP	Arzneimittelbezogene Probleme
ACR	albumin creatinine ratio definition
AKI	acute kidney injury
BAG	Bundesarbeitsgemeinschaft für Geriatrie
BIS	Berliner Initiative Studie
CKD	Chronic kidney disease
CMR	clinical medicine review
CYP	Cytochrome P450
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie
DRP	drug-related problem
eGFR	estimated glomerular filtration rate
ESRD	end-stage renal disease
EZR	Extrazellulärer Raum
FAS	Full-age spectrum equation
GFR	Glomerular filtration rate
GFRV	Nierenfunktionsverschlechterung im Verlauf
GN	Glomerulonephritis
IZR	Intrazellulärer Raum
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)
KFRE	Kidney Failure Risk Equation
LCL	Lower Confidence Limits
MAI	Medication Appropriateness Index
MDRD	The Modification of Diet in Renal Disease Study
MedV	Internistische/klinisch-pharmakologische Visite

NKF	national kidney foundation
OR	Odds Ratio
OTC	Over-The-Counter
Pat	Patienten/innen
PIM	Potenziell inadäquate Medikation
SD	Standardabweichung
SKr	Serum-Kreatinin
SOP	standard operating procedure
Tab.	Tabelle
UAE	Unerwünschte Arzneimittelereignisse
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UCL	Upper Confidence Limits

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der Medikamente (X-Achse) pro Patient des Gesamtkollektivs (n=403) mit Mittelwert der gesamten Studienpopulation zu Anzahl der Patienten (Y-Achse).....	29
Abbildung 2: Anzahl der Medikamente in der Kontroll- und Interventionsgruppe. ....	29
Abbildung 3: Betablocker Verordnungen und Carvedilol in den Gruppen mit und ohne Intervention; absolute Häufigkeiten.....	30
Abbildung 4: Sartane und ACE-Hemmer Verordnungen in den Gruppen mit und ohne Intervention; absolute Häufigkeiten.....	30
Abbildung 5: Prävalenz der häufigsten chronischen Erkrankungen im Vergleich Kontrollgruppe zu Interventionsgruppe mit den absoluten und relativen Häufigkeiten. ....	31
Abbildung 6: Prävalenz Nierenfunktionsverschlechterung im Vergleich Kontrollgruppe zu Interventionsgruppe mit den absoluten und relativen Häufigkeiten. ....	33
Abbildung 7: Logistische Regression, Modell 1 (M1).....	39
Abbildung 8: Multiple logistische Regression, Modell 2 (M2). ....	41

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der akuten Niereninsuffizienz nach RIFLE-Kriterien [5,6] .....	2
Tabelle 2: Klassifikation der Acute Kidney Injury (AKI/RIFLE-Stadien) [5,7] .....	3
Tabelle 3: Modifiziert nach KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International. Suppl. 2013; 3: S 5 [13] .....	4
Tabelle 4: Stadien nach Albuminurie und ACR laut KDIGO-Leitlinien 2012 [14] .....	5
Tabelle 5: Häufigste Ursachen der CKD in Deutschland [15] .....	5
Tabelle 6: Bevölkerungsstruktur in Deutschland in den Jahren 1950, 2000 und 2014 nach dem Statistischen Bundesamt (Bundeszentrale für politische Bildung, 2016) [32]. .....	12
Tabelle 7: Gesamtliste der für jeden der 404 Patienten zu erfassenden Parameter ....	20
Tabelle 8: Baseline-Daten und Prävalenz der vordergründigen chronischen Erkrankungen in der Kontroll- und Interventionsgruppe; absolute und relative Häufigkeiten. ....	25
Tabelle 9: Medikamenten-Verteilung in der Interventions- und Kontrollgruppe; absolute und relative Häufigkeiten. ....	27
Tabelle 10: Nierenfunktionsverschlechterung in der Interventions- und Kontrollgruppe; absolute und relative Häufigkeiten .....	33
Tabelle 11: Ergebnisse der Kontingenzanalyse bezüglich Verschlechterung der Nierenfunktion um $GFR \geq 20$ ml/min im Zusammenhang mit den aufgelisteten Variablen. ....	35
Tabelle 12: Geschlechterverteilung im Gruppenvergleich bei den Patienten mit Nierenfunktionsverschlechterung und ohne .....	36
Tabelle 13: Nierenfunktionsverschlechterung (GFRV) vs. chronische Niereninsuffizienz (CKD-Stadien) – absolute und relative Häufigkeiten. ....	37
Tabelle 14: Mittelwerte und Standardabweichungen von GFR- und BIS- Werten im Vergleich. ....	38
Tabelle 15: Die Regressionskoeffizienten der unabhängigen Variablen des Modells 2 der multiplen, logistischen Regression. ....	42



# 1 Einleitung

Eine Vielzahl von Medikamenten wird zum Teil primär renal ausgeschieden. Dementsprechend sollte bei älteren Patienten konsequent auf eine funktionsgerechte Dosisanpassung geachtet werden, um potentielle Überdosierungen mit dem Risiko einer Nephrotoxizität und/oder der Akkumulation der Arzneimittel zu vermeiden und damit eine Verschlechterung der Nierenfunktion bzw. Progression einer vorhandenen Niereninsuffizienz aufzuhalten. Dazu werden von behandelnden Ärzten neben der individuellen Dosisanpassung umfangreiche Kenntnisse der jeweiligen Medikamentenelimination sowie von Interaktionen zwischen den einzelnen verordneten Medikamenten gefordert. In diesem Zusammenhang ist wichtig zu prüfen, ob neben der fachgerechten Behandlung der Grunderkrankung eine klinisch-pharmakologische Begleit-Intervention in Form von Medikationsreviews und -visiten zur Prävention einer möglichen Verschlechterung der Nierenfunktion führt.

## 1.1 Niereninsuffizienz: Prävalenz

Niereninsuffizienz ist als häufiges Problem im alltäglichen klinischen Umfeld zu sehen. In Europa, Asien und in den USA liegt die CKD-Prävalenz (chronic kidney disease) bei derzeit 10 bis 15 % [1, 3]. Eine aktuelle Schätzung von 2017 besagt, dass weltweit ca. 860 Millionen nierenerkrankte Menschen leben [17]. Bei Patienten über 70 Jahre steigt das Risiko einer stark nachlassenden Nierenfunktion auf 47 – 51 % [2]. In Deutschland ist bei über zwei Millionen Menschen die Funktion der Nieren dauerhaft eingeschränkt. Hier erkranken pro Jahr 175 Personen pro einer Million Einwohner an terminaler Niereninsuffizienz (Stadium 5), welche einer Nierenersatztherapie mittels Hämo- oder Peritonealdialyse bedarf bzw. einer Nierentransplantation. In Deutschland gibt es somit mehr als 80.000 Dialysepatienten [4]. Von einer „Epidemic of Aging“ ist im Jahr 2030 bei, prognostisch laut dem Bundesamt für Statistik, steigender Anzahl der über 65-Jährigen auf 22,3 Mio. auszugehen [1]. Die Niereninsuffizienz wird uns somit in weiter zunehmendem Maße begegnen. Eine aktuellere Studie vom 2016 untersuchte zwischen 2008-2011 die Prävalenz der Nierenfunktionsverschlechterung in Deutschland. Hierdurch zeigte sich, dass bei 2,3 % der Menschen eine Nierenfunktionsstörung vorhanden war. Bei zunehmendem Alter nahm auch dementsprechend die Prävalenz zu [84].

### 1.1.1 Akutes Nierenversagen: Definition, Klassifikation und Ursachen

Die Niereninsuffizienz wird unterschieden in eine akute und eine chronische Form. Bei der akuten Niereninsuffizienz, auch als akutes Nierenversagen bekannt, galten 2004 zunächst die RIFLE-Kriterien (RIFLE = „xx“, Tabelle 1) und 2006 die auf drei Stadien reduzierten AKIN-Kriterien („Acute Kidney Injury Network“) zur Definition [5, 6]. Die KDIGO-Definition („xxx“) führt nun die beiden parallelen Klassifikationen zu einer einheitlichen Definition zusammen. Hier wird das akute Nierenversagen (AKI) anhand der drei Kriterien Kreatininanstieg, geschätzte Filtrationsrate (estimated GFR, eGFR) und Urinmenge / 24 Stunden (Tabelle 2) in 3 Stadien eingeteilt (AKI/KDIGO 1 bis 3) [7].

**Tabelle 1: Klassifikation der akuten Niereninsuffizienz nach RIFLE-Kriterien [5,6]**

RIFLE- Stadien	GFR-Kriterien	Kriterien der Urinausscheidung
Risk	-Abfall GFR >25 % -Anstieg des Kreatinins um das 1,5-fache	<0,5ml/kg/h über 6 Stunden
Injury	-Abfall GFR>50 % -Anstieg Kreatinin um das 3-fache	<0,5ml/kg/h über 12 Stunden
Failure	-Abfall GFR>75 % Anstieg Kreatinin um das 3-fache oder Kreatinin > 4mg/dl bei einem akuten Anstieg <0,5mg/dl	<0,3ml/kg/h über 24 Stunden oder Anurie (<100ml) über 12 Stunden.
Loss	Persistierendes ANV, vollständiger Verlust der Nierenfunktion >4 Wochen	
ESRD	Terminales, dialysepflichtiges Nierenversagen >3 Monate	

Ein Anstieg des Serum-Kreatinins von einem gemessenen oder anzunehmenden Grundwert um mindestens 50 % innerhalb von 7 Tagen oder ein Anstieg über einen gemessenen Ausgangswert um mindestens 0,3 mg/dl innerhalb von 48 Stunden, ist per Definition eine AKI. Außerdem liegt ein akutes Nierenversagen bei einer gemessenen Urinausscheidung von weniger als 0,5 ml/kg/h in 6 Stunden vor [7].

**Tabelle 2: Klassifikation der Acute Kidney Injury (AKI/RIFLE-Stadien) [5,7]**

<b>AKI- Stadien</b>	<b>GFR Kriterien</b>	<b>Diurese Kriterien</b>
1	1,5- bis 1,9-facher Anstieg innerhalb von sieben Tagen oder Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden	$< 0,5$ ml/kg/h über mehr als sechs Stunden
2	2,0- bis 2,9-facher Kreatinin-Anstieg	$< 0,5$ ml/kg/h über mehr als zwölf Stunden
3	$\geq 3$ -facher Kreatinin-Anstieg oder Serum- Kreatinin $\geq 4$ mg/dl mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5$ mg/dl	$< 0,3$ ml/kg/h über mehr als 24 Stunden oder fehlende Urinausscheidung (Anurie) für $\geq$ zwölf Stunden

Ein Anstieg des Kreatinins um 5 % kann mit 75 % Sensitivität und 72 % Spezifität ein AKI vorhersagen [9]. Das Auftreten von AKI bei stationär behandelten Patienten (nosokomiales AKI) liegt bei etwa 10-20 % aller Patienten mit diversen Komplikationen wie Hypervolämie, Elektrolytstörung sowie Arzneimittelintoxikation vor [8]. Ein nosokomiales AKI tritt am häufigsten im Zusammenhang mit Sepsis, Herzerkrankungen, Polytraumata und Arzneimittelintoxikationen auf [10]. Eine intensivere Untersuchung zeigte als Ursache bei 66 % aller nosokomialen AKI eine prärenale Azotämie oder eine akute Tubulusnekrose, bei 13 % der Patienten den Übergang von einem akuten in ein chronisches Nierenversagen. In 10 % der Fälle lag eine postrenale Ursache vor (obstruktiv), bei 4 % eine Glomerulonephritis oder Vaskulitis. Zudem war in 20 % der Fälle Medikamententoxizität die Ursache [12]. Gelegentlich tritt ein AKI im ambulanten Bereich (in Europa bei 2 von 1000 Einwohnern pro Jahr) auf [11]. Um die Ursache des AKI möglichst zu verstehen und entsprechende Risikofaktoren zu identifizieren, ist die Einteilung des AKI-Patienten in Stadien sehr wichtig für die Erstellung eines Behandlungspfades. Hiermit kann Komplikationen und Chronifizierungen vorgebeugt werden.

### **1.1.2 Chronische Niereninsuffizienz: Definition, Klassifikation und Ursachen**

Die chronische Niereninsuffizienz (CKD, chronic kidney disease) ist eine dauerhaft verringerte exkretorische (glomeruläre, tubuläre) und inkretorische (endokrine) Nierenfunktion. Definitionsgemäß liegt eine chronische Niereninsuffizienz vor, wenn eines der folgenden Kriterien über mindestens 3 Monate gegeben ist [13]:

Veränderungen des Urinsedimentes, Albuminurie  $\geq 30$  mg/24h, gestörter Elektrolyt-haushalt aufgrund von Störungen der Tubulusfunktion, histologisch verändertes

Nierengewebe, Nachweis von Nierenschäden durch Bildgebung oder Zustand nach Nierentransplantation oder eine GFR von  $<60 \text{ ml/min*1,73m}^2$ .

Die Einteilung der CKD (nach National Kidney Foundation, NKF) erfolgt in 5 Stadien [13] (Tabelle 3). Anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR, Volumenstrom über den glomerulären Filter aller Nephrone in  $\text{ml/min*1,73m}^2$ ) kann man die Niereninsuffizienz in fünf Schweregrade einteilen. Im Stadium 1 und 2 ist zur Diagnose einer Nierenkrankheit immer der Nachweis einer Proteinurie oder ein pathologischer Befund in einem bildgebenden Verfahren erforderlich. Patienten mit einer milden Nierenfunktionseinschränkung (GFR 60-89  $\text{ml/min*1,73m}^2$ ), bei denen man keine Proteinurie oder andere pathologische Veränderungen an den Nieren feststellen kann, sind nicht nierenkrank. Ab einer mittelgradigen Nierenfunktionseinschränkung wächst die praktische Relevanz notwendiger Dosisanpassungen renal eliminiertes Medikamente oder die Notwendigkeit regelmäßiger Verlaufskontrollen.

**Tabelle 3: Modifiziert nach KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International. Suppl. 2013; 3: S 5 [13]**

<b>Stadium</b>	<b>GFR</b> ( $\text{ml/min*1,73m}^2$ )	<b>Nierenerkrankung</b>
1	>89	mit normaler Nierenfunktion
2	60-89	mit milder Funktionseinschränkung
3a	45-59	mit milder bis moderater Funktionseinschränkung
3b	30-45	mit moderater bis schwerer Funktionseinschränkung
4	15-29	mit schwerer Funktionseinschränkung
5	<15	Chronisches Nierenversagen

Laut den internationalen KDIGO-Guidelines von 2012 ist eine quantitative Bestimmung der Albuminurie für Screening und Diagnostik einer chronischen Nierenerkrankung notwendig (Tabelle 4). In der Praxis gilt hierfür die Messung der Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin als verlässlich.

**Tabelle 4: Stadien nach Albuminurie und ACR laut KDIGO-Leitlinien 2012 [14]**

Stadium	Albumin-ausscheidung mg/24h	ACR in mg/mmol	ACR in mg/g	Bezeichnung
A1	<30mg	<3	<30	normal bzw. minimal erhöht
A2	30-300	3-30	30-300	mäßig erhöht
A3	>300	>30	>300	stark erhöht

Beim Vorliegen einer Albuminurie bei einer GFR von  $>60 \text{ ml/min} \cdot 1,73\text{m}^2$  ist das Risiko der Entwicklung eines akuten Nierenversagens oder einer terminalen Niereninsuffizienz erhöht [14].

Die Niereninsuffizienz kann als Folge von verschiedenen Nierenerkrankungen oder Allgemeinerkrankungen entstehen. Die häufigste Ursache neben der hypertensiven Nephropathie ist die durch Diabetes mellitus verursachte diabetische Nephropathie. Weitere Ursachen sind Glomerulonephritiden, Zystennieren, interstitielle Nephritiden und Autoimmunerkrankungen (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Häufigste Ursachen der CKD in Deutschland [15]**

Häufigste Ursachen	
Diabetische Nephropathie	ca. 30-40 %
Hypertensive Nephropathie	ca. 20 %
Glomerulonephritiden	ca. 10-15 %
Polyzystische Nierenerkrankungen	ca. 10 %
Interstitielle Nierenerkrankungen	ca. 10 %
Weitere Ursachen: Vesikoureteraler Reflux, Nephrolithiasis, Amyloidose u. a.	

Zur Abschätzung der Prognose bezüglich der Progredienz bei CKD-Patienten hat sich die neuentwickelte Kidney Failure Risk Equation (KFRE), die das Risiko einer end stage renal disease (ESRD) innerhalb von 2 bzw. 5 Jahren schätzt, etabliert. Als Variablen werden in dieser Gleichung Alter, Geschlecht, Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR) und eGFR zusammen berechnet. Ziel ist dabei, gefährdete Patienten frühzeitig

zu identifizieren und einer Verschlechterung therapeutisch gegensteuern zu können [16].

### **1.1.3 Pathophysiologie**

Die Hauptaufgabe der Nieren ist die Entfernung von toxischen oder überflüssigen, wasserlöslichen Substanzen aus dem Körper sowie die Unterstützung bei der Regulation von Elektrolyt-, Wasser- und pH-Haushalt. Wenn diese Funktionen nicht ausreichend erfüllt werden können, ist von einer Störung der Nierenfunktion auszugehen. Dadurch, dass die Nieren zusätzlich nicht-exkretorische Funktionen besitzen, ist mit diversen Störungen bei verschiedenen Nierenfunktionsverschlechterungen zu rechnen.

#### *1.1.3.1 Pathophysiologie: Akutes Nierenversagen (AKI)*

Eine verringerte Nierenperfusion (= prärenales Nierenversagen 60 %) gilt als die häufigste Ursache. Zusätzlich können durch direkte Schädigungen des Tubulussystems intrarenal oder Abflussstörungen postrenal solche Störungen hervorgerufen werden.

Bei den prärenalen Ursachen sind es Zustände, die zu renaler Minderperfusion führen wie z. B. [18]:

- Hypovolämie durch unzureichende Flüssigkeitszufuhr oder erhöhten Flüssigkeitsverlust (z. B. durch Blutungen, Erbrechen, Diarrhoen oder Diuretika).
- Vermindertes, zirkulierendes Blutvolumen bzw. Abfall des arteriellen Blutdrucks (z. B. bei Herzinsuffizienz, Schock, Sepsis, nephrotischem Syndrom).

Die intrarenalen Ursachen (35 %) sind gekennzeichnet durch eine direkte Schädigung der Nephrone. Darunter sind [15]:

- Die akute Tubulusnekrose (ca. 85 % der intrarenalen AKI) wird durch Ischämie, nephrotoxische Medikamente oder Kontrastmittel verursacht.
- Die Pigment-Nephropathie, welche durch Myoglobinurie bei Rhabdomyolyse (Crush-Syndrom) oder durch Hämoglobinurie bei Hämolyse verursacht wird.
- Makrovaskuläre Ursachen kommen bei Nierenarterienstenosen, Nierenvenenthrombosen, Niereninfarkten oder Aortendissektionen vor.
- Die primären Glomerulonephritiden (z. B. membranöse GN) kommen bei der glomerulären Ursache vor.
- Lokale bakterielle Infektionen (z. B. Pyelonephritis, Nierenabszess)

Postrenale Ursachen sind alle Erkrankungen, bei denen eine Abflussbehinderung des Harns vorliegt wie z. B. [18]:

- angeborene Fehlbildungen
- erworbene Abflussbehinderungen, z. B. durch Tumore, Steine oder Blutungen.

#### 1.1.3.2 Pathophysiologie: chronische Niereninsuffizienz (CKD)

Ein zunehmender Verlust von Nephronen mit progredientem Verlauf durch verschiedene Mechanismen ist typisch für eine chronische Niereninsuffizienz. Durch sekundäre Faktoren wird, unabhängig von der Grunderkrankung, der Progress der Niereninsuffizienz beeinflusst. Eine adaptive Hyperfiltration in der Niere entsteht durch eine Reduktion der intakten Nephrone. Solche Hyperfiltrationen können durch arterielle Hypertonie als Nebenerkrankung erheblich begünstigt werden. Die glomeruläre Hyperfiltration wird durch Angiotensin II vermittelt, wodurch u.a. die Produktion von Wachstumsfaktoren und Zytokinen gesteigert wird, mit der Folge einer glomerulären Hyperplasie und Hypertrophie. Zusätzlich führt Angiotensin II auch zu einer erhöhten glomerulären Permeabilität mit Verlust der glomerulären Siebfunktion. Als Folge entsteht hierdurch eine vermehrte Proteinurie sowie eine progressive Glomerulosklerose mit Schrumpfnieren. Im Weiteren entwickelt sich als Folge der Proteinurie eine interstitielle Fibrose des umliegenden Nierengewebes mit konsekutiver Störung der endokrinen Funktion der Niere.

Bei der eingeschränkten Nierenfunktion kommt es zu verschiedenen Folgen:

Bei eingeschränkter exkretorischer Funktion: Es kommt zur Akkumulation körpereigener und körperfremder Substanzen. Dies zeigt sich ab Reduktion von mehr als 60 % der intakten Nierengewebe (creatinine-blind range), was zur Veränderung bei der Elimination und somit zur Erhöhung von verschiedenen Medikamentenkonzentrationen führt.

Verminderung der inkretorischen Funktion verursacht einen Erythropoetin-Mangel, was zu einer renalen Anämie führt [20]. Zusätzlich kommt es durch die Abnahme der Hydroxylierungsfähigkeit der Niere zu einem Vitamin-D-Mangel, wodurch es im Verlauf zu Hypokalzämien kommen kann. Gegenregulatorisch wird von der Nebenschilddrüse vermehrt Parathormon ausgeschüttet (sekundärer Hyperparathyreoidismus) mit gesteigerter Kalzium- und Phosphat-Freisetzung aus den Knochen. Dieser Prozess führt zur

Verminderung von Knochensubstanz (Osteopathie) sowie zur Ablagerung von Kalziumphosphatkomplexen an den Gefäßwänden und in den Weichteilgeweben.

Störungen der Blutdruckregulation: Es liegt der arteriellen Hypertonie eine Dysbalance zwischen vasopressorischen (RAAS, Sympathikus, Endothelinsystem) und vasodilatatorischen Systemen (NO-System, Prostaglandinen) zugrunde. Bei den fortgeschrittenen Stadien der CKD findet sich im Wesentlichen eine Volumenhypertonie.

Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt: Bei Abfall der glomerulären Filtrationsrate unter 10 - 20 ml/min ist die Adaptationsfähigkeit der erkrankten Nieren erschöpft, sodass es zu einer Salz- und Wasserretention mit progressiver Zunahme des Extrazellulärvolumens kommt, die einen Schrittmacher für die Entwicklung der Hypertonie des urämischen Patienten darstellt [15]. Bereits bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu Hyperkaliämien kommen. Ursachen sind insbesondere eine außergewöhnliche Zufuhr von Kalium, meist jedoch Medikamente, die die renale Ausscheidung von Kalium reduzieren. Im Körper liegt das Kalium zu ca. 98 % im Intrazellulärraum und zu 2 % im Extrazellulärraum. Diese Verteilung ist elementar für die Ausbildung einer Spannung zwischen den Zellen und deren Umgebung, die Grundlage des Aktionspotenzials [20]. Eine Hyperkaliämie führt daher klinisch zu Muskelschwäche und meist bradykarden Rhythmusstörungen, da auch das Reizleitungssystem des Herzens hiervon betroffen ist. Im schlimmsten Fall kann dies zum Tod durch Herzstillstand führen. In Kombination mit einer Hyperkaliämie entsteht auch eine Azidose. Die Niere kann ab einer stark verminderten GFR die anfallenden Protonen nicht mehr ausreichend eliminieren. Der  $H^+ - K^+$  - Antiport transportiert im Zuge der verminderten renalen  $H^+$  - Ausscheidung mehr  $H^+$  - Ionen nach intrazellulär und somit vermehrt  $K^+$  -Ionen nach extrazellulär. Diese metabolische Azidose führt zu einer zunehmenden ossären Kalziumfreisetzung mit Verstärkung der renalen Osteopathie, gastrointestinalen Beschwerden und Störung des Eiweißmetabolismus.

#### **1.1.4 Ermittlung der Nierenfunktion**

Die Filtration und Ausscheidung von harnpflichtigen Substanzen mit dem Urin sind die wichtigsten Aufgaben der Nieren. Als Erstes wird durch die Ultrafiltration vom Blut im Glomerulus aus dem Blutplasma der Primärharn rausfiltriert. Im Anschluss entsteht durch Sekretion- und Resorption vom Primärharn im Tubulussystem der Endharn. Dadurch, dass die Niere mit ca. 20 % des Herz-Zeit-Volumens durchblutet wird, ist es möglich, ein großes Blutvolumen von harnpflichtigen Substanzen schnell zu reinigen. Für die Ermittlung der Nierenfunktion werden geeignete Stoffe berücksichtigt, die vom



Glomerulus filtriert aber tubulär weder sezerniert noch rückresorbiert werden. Hierfür eignen sich unter normalen Bedingungen körperfremde, exogene Substanzen wie Inulin oder körpereigene, endogene Substanzen wie Cystatin C oder das Abbauprodukt des Muskels, das Kreatinin. Um Injektionen und die einhergehenden Komplikationen zu vermeiden, wird am häufigsten die Clearance von endogenen Substanzen ermittelt [21]. Zur Berechnung der Kreatinin-Clearance werden mehrere Parameter benötigt. Neben der Konzentration von Kreatinin im Serum und im Sammelurin über 24 Stunden ist das Harnzeitvolumen (Volumen der Urinsammlung pro Zeiteinheit) notwendig. Eine weitere Möglichkeit zur Ermittlung der Nierenfunktion ist die Einschätzung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR).

## Kreatinin-Clearance Formel

### 1.1.4.1 Cockcroft-Gault-Formel

Die Formel wurde im Jahr 1973 zur Abschätzung der Kreatinin-Clearance entwickelt. Sie beinhaltet das Serum-Kreatinin (mg/dl), das Alter in Jahren und das Körpergewicht in Kilogramm. Die Körperoberfläche wird in der Berechnung nicht berücksichtigt. Hierdurch wird im Gegensatz zu den anderen Formeln nur die Clearance von Kreatinin und nicht die GFR berechnet [23].

$$\text{Kreatinin-Clearance (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht}}{72 \times S_{\text{Krea}}} \times (0,85 \text{ bei } w)$$

Alter in Jahren; Gewicht in Kilogramm;  $S_{\text{Krea}}$  = Serum Kreatininkonzentration in mg/dl;

w = weiblich

### 1.1.4.2 MDRD-Formel

Durch die Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD Studie) wurde im Jahr 1999 die MDRD-Formel zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate entwickelt. Als Standardvariablen wurden Serum-Kreatinin, Hautfarbe, Geschlecht und Alter in der Gleichung etabliert. Es wurde in der Gleichung eine Körperoberfläche von  $1,73\text{m}^2$  festgelegt. Die MDRD Formel ist bei CKD-Patienten mit mittleren bis schweren Verläufen genauer als die Cockcroft-Gault-Formel [24].

Sie lautet:  $GFR_{[ml/min/1.73m^2]} = 186 \times (Kreatinin_{[mg/dl]})^{-1.154} \times Alter_{[Jahre]}^{-0.203}$   
Korrekturfaktor \*

\* Korrekturfaktor: Bei Frauen 0,742.

#### 1.1.4.3 CKD-EPI-Formel

Die CKD-EPI-Formel wurde im Jahr 2009 unter Berücksichtigung der Einflussgrößen Kreatininbereiche, Alter, Hautfarbe und Geschlecht veröffentlicht. Der geschätzte GFR-Wert durch diese Formel ist genauer, insbesondere in den höheren und Grenzbereichen, wie bei gesunder Funktion und beginnender Nierenfunktionsstörung, als der GFR-Wert durch die MDRD-Formel [25]:

$$GFR = 141 \times \min(SKr/k, 1)^\alpha \times \max(SKr/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Alter}}$$

- SKr = Serum-Kreatinin [mg/dL]
- Geschlechtsabhängiger Faktor  $\kappa = 0.9$  (Mann) bzw.  $0,7$  (Frau)
- Geschlechtsabhängiger Faktor  $\alpha = -0,411$  (Mann) bzw.  $-0,329$  (Frau)
- min = Von SKr/k und 1
- max = Von SKr/k und 1
- Alter = in Jahren

#### 1.1.4.4 BIS-Formel

Die BIS-Formel wurde in der Berlin Initiative Study durch eine Arbeitsgruppe der Berliner Charité entwickelt. Es wurden zwei Berechnungsmöglichkeiten entwickelt. Die BIS1 beinhaltet neben Geschlecht und Alter das Serum-Kreatinin. Bei der BIS2 wurde zusätzlich zum Serum-Kreatinin das Cystatin C miteinbezogen. Es wurde bei 610 Patienten (durchschnittliches Alter: 78,5 Jahre) die GFR durch BIS-Formel berechnet. Die Formel zeigte eine höhere Genauigkeit bei der GFR-Bestimmung bei älteren Patienten (>70 Jahre) [26].

#### 1.1.5 Chronische Nierenerkrankung: ökonomische Bedeutung

Jährlich werden ca. 3 Mrd. Euro für die Behandlung von chronischer Niereninsuffizienz ausgegeben. Am meisten entstehen diese Kosten durch die Verfahren der Nierenersatztherapie. In Deutschland wurde im Jahr 2016 eine chronische Nierenersatztherapie bei ca. 92000 Patienten, davon 66000 Patienten Hämo- oder Peritonealdialyse, durchgeführt. Ca. 26000 Patienten befanden sich in der ambulanten Betreuung nach einer Nierentransplantation [50]. Pro Patient betragen die Kosten je nach Dialyseart ca. 40.000 Euro pro Jahr [51].

## **1.2 Arzneimitteltherapie**

Durch die Multimorbidität als ein typisches Charakteristikum vieler älterer Patienten wird ein großer Teil der Arzneimittel in Deutschland an diese Patientengruppe rezeptiert. Die Krankheiten bei älteren Menschen sind meistens chronisch und irreversibel. Solche Krankheiten entstehen oft abhängig voneinander. Um die Folgen und die damit verbundenen Einschränkungen zu therapieren besteht hoher Bedarf an verschiedenen Arzneimitteln. Es kommt zu einer durch Multimorbidität bedingten Polymedikation.

### **1.2.1 Geriatrische Patienten**

Auch die demographische Entwicklung sollte im Kontext dieser Arbeit beachtet werden. Durch eine geringere Geburtenrate sowie zunehmende Lebenserwartung steigt der Anteil älterer Menschen an [30]. Somit steigt die Zahl an älteren Menschen in Deutschland, die medizinische Leistungen über einen längeren Zeitraum in Anspruch nehmen [31]. Derzeit gibt es in Deutschland eine hohe Anzahl an Personen im mittleren Alter und nur einen geringen Anteil an Kindern und Jugendlichen (Tabelle 6). Der Fortgang dieser Entwicklung wird in den nächsten Jahrzehnten zu einem starken Anstieg an Personen im Rentenalter und nur einen geringen Anteil an Erwerbstätigen führen. Es wird vermutet, dass 2050 in Deutschland ca. ein Drittel der Bevölkerung 65 Jahre oder älter sein wird [32]. Allgemein betrachtet wird jeder Mensch mit einem Lebensalter von  $\geq 65$  Jahre als älterer Mensch definiert. Solche Definitionen sind meistens auf gesellschaftliche Konventionen und nicht auf physiologische Alterungsprozesse zurückzuführen [33]. Durch die deutsche Gesellschaft für Geriatrie, Bundesarbeitsgemeinschaft der Klinisch-Geriatriischen Einrichtungen (BAG-Geriatrie) sowie die deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG) wurden geriatrische Patienten als solche mit einem Lebensalter  $\geq 70$  Jahre, die entsprechende geriatrische Multimorbidität aufweisen, definiert. Hochaltrige Patienten sind solche mit einem Alter von 80 Jahren oder älter, die nach klinischen Erfahrungen zunehmende Einschränkungen der Funktionalität, altersspezifische Erkrankungen und geriatrische Syndrome haben [33]. Dadurch, dass bei dieser Patientengruppe physiologische Veränderungen vorhanden sind, ist schon deshalb bei Arzneimitteltherapien mit veränderter Pharmakodynamik und Pharmakokinetik zu rechnen, unabhängig von bestehenden Begleiterkrankungen und umfangreichen, oft risikobehafteten Kombinationsmedikationen.

**Tabelle 6: Bevölkerungsstruktur in Deutschland in den Jahren 1950, 2000 und 2014 nach dem Statistischen Bundesamt (Bundeszentrale für politische Bildung, 2016) [32].**

Erhebungsjahr	Anteil der Personen im Alter von ... [in % der Gesamtbevölkerung]			Jugendquotient	Altenquotient
	<20	20-64	>64		
1950	30,4	59,9	9,7	50,8	16,3
2000	21,1	62,2	16,7	34,0	26,8
2014	18,2	60,8	21,0	29,9	34,6

### 1.2.2 Arzneimitteltherapie bei geriatrischen Patienten

Im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses verändert sich die Zusammensetzung des Körpers im Hinblick auf den Wasser- und Fettanteil. Aus pharmakokinetischer Sicht können eine Abnahme des Gesamtkörperwassers, der Albuminkonzentration sowie eine Zunahme des Körperfettes um 15-20 % zu Modifikationen von Verteilungsvolumina bei verschiedenen Arzneistoffen führen. Zudem führen eine altersbedingte verminderte Perfusion und Volumenminderung der Leber, deren Pathogenese nicht eindeutig geklärt ist, zu einer geringeren hepatischen Eliminationsleistung, welche verschiedene metabolische Vorgänge beeinflusst. Erhebliche Auswirkungen hat auch eine Verminderung der glomerulären Filtrationsrate, wie bei einem reduzierten renalen Blutfluss und einer Abnahme der Nephronenzahl. Eine schwere Folge ist die Kumulation von Arzneistoffen und Steigerung von deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Eine individuelle Nierenfunktionsabschätzung z. B. durch Serum-Kreatinin, vorzugsweise GFR, und eine nierenadaptierte Dosis sind essentiell [37]. Der Organismus wird zusätzlich teilweise empfindlicher gegen Medikamente. Das beruht auf einer erhöhten Anfälligkeit von Zellen und Geweben oder auf dem Verlust von bestimmten Kompensationsmechanismen, die nicht mehr genügend vorhanden sind im Vergleich zum jüngeren Alter [35]. Aufgrund dieser pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Veränderungen im Alter sind einige Arzneistoffe für ältere Patienten ungeeignet. Als Hilfsmittel wurden Medikamentenlisten in Form von Negativ- und Positivlisten erstellt. In den Negativlisten werden dem behandelnden Arzt ungeeignete Medikamente aufgezeigt, die regelmäßig und intensiv auf Risiko und Nutzen bei dem jeweiligen Patienten kontrolliert werden sollten. Bei den Negativlisten handelt es sich um entsprechend potenziell inadäquater Medikamente (PIM), die bei älteren Patienten in der Regel mehrere Probleme verursachen. Eine der am meisten verwendeten Listen dieser Art ist die Beers-Liste. Sie beinhaltet 60

Arzneistoffe, die vermehrt zu Nebenwirkungen, insbesondere bei älteren Menschen, führen können oder deren Wirksamkeit nicht sicher ist [38]. Die Amerikanische Gesellschaft für Geriatrie hat die Beers-Liste im Jahr 2012 komplett überarbeitet. Das Ergebnis sind drei Listen: Die klassischen „Beers-Kriterien“ für PIM bei älteren Patienten mit Arzneistoffen, die vermieden werden sollten, eine Liste mit PIM, die bestehende Erkrankungen oder Symptome verschlechtern können, sowie eine Liste mit PIM, die man nur mit Vorsicht bei älteren Patienten einsetzen sollte [39]. Holt et al. haben im Jahr 2010 mit der PRISCUS-Liste erstmals eine Aufstellung für den deutschen Arzneimittelmarkt mit potentiell ungeeigneten Arzneimitteln für ältere Patienten, hier definiert als Patienten ab 65 Jahren, publiziert. In diesem Dokument werden all jene Arzneimittel aufgeführt, die von einem 38-köpfigen Expertengremium als ungeeignet eingestuft wurden. Die Arzneistoffe sind danach ausgewählt worden, ob im Alter ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Interaktionen bei Anwendung besteht [40]. Trotz der Bewertung eines Arzneistoffs als PIM ist sein Einsatz nicht generell kontraindiziert im Alter. Ist beispielsweise eine gute Verträglichkeit beim einzelnen Patienten gegeben oder gibt es keine Alternative, wird ein entsprechendes Monitoring bezüglich der Risiken empfohlen. Bei einigen Arzneistoffen der PRISCUS-Liste, die derzeit aktualisiert wird, ist die Einstufung als PIM dosisabhängig, z. B. Oxazepam mit mehr als 60 mg pro Tag [40].

### **1.2.3 Polymedikation im Alter**

Eine genaue Definition, ab welcher Medikamentenzahl von Polymedikation gesprochen wird, lässt sich in der Literatur nicht finden, jedoch herrscht in Studien weitgehend Einigkeit, die Grenze ab vier Medikamenten zu setzen [41]. Dazu zählen auch Over-the-Counter (OTC)-Medikamente und potenziell inadäquate Medikamente (PIM) [40]. OTC-Medikamente sind frei verkäuflich und nicht verschreibungspflichtig.

Polymedikation gilt insgesamt als ungünstiger prognostischer Faktor für Multimorbidität, mentale Retardierung und zunehmende Immobilität [75], lässt sich allerdings häufig auch nicht umgehen, da viele Muster der Multimorbidität zwangsläufig in eine Polymedikation führen. Beispielsweise bei einigen internistischen Diagnosen wird bereits per se eine Polymedikation erforderlich (dies gilt z. B. für eine große Anzahl von Patienten mit arterieller Hypertonie oder Herzinsuffizienz). Im Jahr 2018 gingen in Deutschland 49 % aller Arzneimittelverordnungen an Menschen der Altersgruppe ab 65 Jahren [36]. In Deutschland kommt es bei etwa 42 % der über 65-Jährigen zu Polypharmazie, Tendenz steigend. 20–25 % dieser Patienten erhalten

potenziell inadäquate Medikamente (auch falsche Dosierungen oder nicht indizierte Medikamente) [42].

Zu den mit Polypharmazie verbundenen arzneimittelbezogenen Problemen zählen unter anderem [64]

- Kumulation des Risikos unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- unüberschaubare Interaktionen
- erhöhte Kosten
- erhöhtes Risiko einer Hospitalisierung
- fehlerhafte Medikation

#### **1.2.4 Arzneimittelbezogene Probleme (ABP)**

Dieser Begriff bezeichnet sämtliche Probleme, die im Zusammenhang mit der medikamentösen Therapie einer Erkrankung auftreten und dadurch den Therapieerfolg und die Arzneimittelsicherheit gefährden können [43]. Durch eine standardisierte Erfassung und Überprüfung der Medikation können ABP erkannt und gelöst werden. Im Idealfall kann durch die Analyse potentieller ABP das Auftreten tatsächlicher ABP bei einem Patienten verhindert werden.

Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) sind alle unerwünschten Erscheinungen bzw. Symptome, die bei einem Patienten nach – aber nicht unbedingt ausschließlich aufgrund – der Anwendung eines Arzneimittels auftreten und sind unter Umständen auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch nicht vermeidbar. UAE finden demnach in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer Arzneimittelgabe statt. Sie können eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) sein oder Folge eines Medikationsfehlers, wie z. B. Überdosierung. Medikationsfehler wie beispielsweise Überdosierungen treten bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch auf und sind daher grundsätzlich vermeidbar. Einige UAE sind vermeidbar oder wären durch frühzeitiges Eingreifen abschwächbar, z. B. im Rahmen von Akkumulationen oder Interaktionen [44].

#### **1.2.5 Arzneimitteltherapie bei Niereninsuffizienz**

Die Nieren spielen neben der Leber eine zentrale Rolle bei der Elimination pharmazeutischer Wirkstoffe. Diese können am Glomerulus des Nephrons filtriert, am proximalen Tubulus aktiv sezerniert und an verschiedenen tubulären Abschnitten reabsorbiert werden. Bei einer Niereninsuffizienz sind diese Prozesse beeinträchtigt. Dies kann dazu führen, dass ein renal eliminiertes Wirkstoff länger im Organismus verbleibt, die Plasmakonzentration ansteigt und es zu einer Kumulation kommt [28]. Eine Vielzahl

von Medikamenten wird primär renal ausgeschieden. Entsprechend muss bei Niereninsuffizienz die Dosis angepasst werden, um eine Überdosierung und daraus resultierende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zu vermeiden. Einige Arzneistoffe werden allerdings auch primär in der Leber aktiviert (z. B. Allopurinol, Spironolacton), zu potenteren (z.B. Morphin) oder toxischen Metaboliten (z.B. Pethidin) verstoffwechselt und nachfolgend renal ausgeschieden. Auch bei solchen Substanzen ist eine Dosisanpassung an eine Nierenfunktionseinschränkung notwendig. Für die 200 am häufigsten in den USA verordneten Arzneistoffe wurde berechnet, dass 32 % zu mindestens einem Viertel unverändert renal ausgeschieden werden [27]. Neben der adäquaten Dosierung von Arzneistoffen bei eingeschränkter Nierenfunktion ist zu bedenken, dass Arzneistoffe selbst über verschiedene Mechanismen nephrotoxisch wirken können. Dazu gehört eine Verminderung der glomerulären Perfusion, wie sie durch Kombination von Antihypertensiva und nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAID) hervorgerufen werden kann. Vor der Einleitung einer medikamentösen Behandlung muss für jedes Medikament individuell evaluiert werden, ob eine Dosisanpassung aufgrund der Niereninsuffizienz erforderlich ist. Dies gilt sowohl für die Selbstmedikation als auch für verschreibungspflichtige Arzneimittel. Insbesondere bei älteren Menschen sollte eine mögliche Nierenfunktionsstörung in Betracht gezogen werden, da die Häufigkeit mit zunehmendem Alter ansteigt. Untersuchungen haben gezeigt, dass die Dosisanpassungen noch zu selten vorgenommen werden [29].

### **1.2.6 Klinisch-Pharmakologische Visiten - Hintergrund**

Eine sorgfältige Medikationsüberprüfung ist essentiell zur Erkennung und Intervention von möglichen drug-related problems (DRPs), die insbesondere bei neu aufgenommenen Patienten mit Polymedikation auftreten und zu verschiedenen Komplikationen führen können [45]. Diese Überprüfung wurde durch die American Joint Commission als ein Prozess zur intensivierten Überprüfung der Hausmedikation mit neu angesetzten Medikamenten im stationären Bereich definiert [46]. In Großbritannien und in den USA wurde die Überprüfung von Medikamenten mittels einer pharmakologischen Visite durch klinische Pharmazeuten oder Pharmakologen eingeführt. Zudem zeigten die pharmakologischen Visiten eine signifikante Reduktion der Dauer des stationären Aufenthaltes, der erneuten Hospitalisierung und der Mortalitätsrate im stationären Bereich [47]. Eine weitere Studie der Universität Bonn zeigte, dass eine systematische pharmakologische Visite bei geriatrischen Patienten zur früheren Erkennung sowie Reduktion von DRPs geführt hat [48]. Die DREAMeR-Studie, die in den Niederlanden durchgeführt wurde, untersuchte den Effekt von

Clinical medication reviews (CMRs) bei älteren multimorbiden Patienten mit Polymedikation. Es wurden signifikante Ergebnisse festgestellt, wie z. B. die Reduktion von gesundheitlichen Problemen und Einweisungen in Krankenhäuser sowie Verbesserung von Lebensqualität [49].

Ziele der klinisch-pharmakologischen Visite sind vielfältig, hierzu gehören vor allem folgende wichtige Aspekte [76]:

- Dosisanpassung der neu eingesetzten Arzneistoffe
- Erkennung und Vermeidung von Interaktionen und daraus resultierender unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- Evidenz-basierte Therapieführung
- Reduzierung der Polypharmakotherapie (Mehrfachverordnungen)
- Empfehlung von therapeutischen Alternativen bei Problemfällen
- Beurteilung unklarer Krankheitsverläufe auf bekannte, aber auch neue, unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Ökonomische Ziele (Economic impact)



## 2 Ziele der Studie

Zusammenfassend sind ältere ( $\geq 70$ -jährigen) und hochbetagte ( $\geq 85$ -jährigen) Patienten in der Alterstraumatologie vulnerabel hinsichtlich des Risikos einer peri-/postoperativen Verschlechterung der Nierenfunktion. Ziel dieser Studie ist zu zeigen, dass es in der Patienten-Kohorten-Gruppe aus dem definierten Zeitintervall vor der Intervention häufiger zur Nierenfunktionseinbuße kommt als in der Vergleichsgruppe aus dem definierten Zeitintervall unter der "Intervention internistisch/klinisch-pharmakologische Visite". Des Weiteren sollen bestimmte Medikamente bei älteren Patienten definiert werden, deren gezielte Vermeidung einen präventiven Ansatz hinsichtlich Reduktion der Zahl der nephrotoxischen Ereignisse darstellt. Zudem sollen mit der Erfassung anderer Variablen weitere prädisponierende Risikofaktoren respektive Assoziationen ermittelt werden, die mit einer erhöhten Häufigkeit einer postoperativen Nierenfunktionseinschränkung einhergehen. Unter diesem Aspekt kann möglicherweise die internistisch/klinisch-pharmakologische Visite eine Therapieerweiterung auf belastendere und kostenintensivere Modalitäten wie Hämodialyse und Intensivbetreuung vermeidbar machen, d. h. impliziert neben einem Patientenbenefit einen positiven sozioökonomischen Effekt.

## **3 Methoden**

### **3.1 Studiendesign - Retrospektive Studie**

Zur Ermittlung der Effektivität der beschriebenen Intervention durch die klinisch-pharmakologischen Visiten erfolgt die Analyse an einem Patientenkollektiv von 404 Patienten. Der hieraus resultierende Arbeitsaufwand der Datenerhebung ließ in dieser Studie keine höhere Fallzahl zu. Aufgrund fehlender Vergleichsstudien ist eine konkrete Fallzahl-Berechnung hier nicht möglich - es handelt sich um eine Pilotstudie. In beiden Gruppen erfolgte die Rekrutierung der Patienten ad random, sie sind jeweils eine Teilgruppe der beiden Beobachtungsphasen. Wegen der Zufälligkeit und Verblindung bei der Rekrutierung werden in der Interventionsphase auch Patienten erfasst, bei denen aufgrund des 14-tägigen Abstands der interdisziplinären Visiten diese noch nicht erfolgt war. Hieraus ergibt sich ggf. die Möglichkeit der Erkennung eines potentiell resultierenden, sozusagen übergeordneten „Visiten-Effektes“ infolge regelmäßigen Pharmakotherapie-Managements, der sich im Laufe der Jahre schon oberhalb einer individuellen Ebene á priori aufgrund konsekutiv einheitlich geänderter SOPs in der Alterstraumatologie gefestigt hat.

### **3.2 Setting und Datenerhebung**

In der stationären Alterstraumatologie des Universitätsklinikums Halle (UKH) wurde im Jahre 2012 eine regelmäßige, 14-tägliche internistisch/klinisch-pharmakologische Patientenvisite für geriatrische Patienten  $\geq 70$  Jahre eingerichtet. Diese wird durchgeführt von einer Fachärztin für Innere Medizin, mit 12-jähriger internistischer Erfahrung einschließlich Nephrologie und einer 6-jährigen Zusatzausbildung in Klinischer Pharmakologie (Leitung Pharmakotherapie-Management UKH; im Verlauf Bezeichnung: Studienärztin).

Im Rahmen der interdisziplinären Visite nehmen zudem jeweils die betreuenden Alterstraumatologen/Unfallchirurgen und Mitarbeiter des Pflorgeteams der Station, Physiotherapie, auch Auszubildende, je nach Anwesenheit Geriater, auch die Chefärztin der Akutgeriatrie des Diakoniekrankenhauses in Halle, und Studenten der Humanmedizin im Praktischen Jahr (Bedside-Teaching-Modul der Studienärztin) und Block-Studenten teil.

Im gesamten Studienzeitraum, sowie in den folgenden, jetzt insgesamt neun Jahren, ist durch die unveränderte personelle Besetzung dieser Visiten sowohl hinsichtlich des

oberärztlichen Leiters der Alterstraumatologie als auch der internistischen Leiterin und Durchführenden des Pharmakotherapie-Managements am UKH mit Synopsis Innere Medizin/Klinische Pharmakologie die entscheidende und im Vorgehen unveränderte Kontinuität gewährleistet. Das Verteilungsmuster der Unfälle und Frakturen der betreuten Patienten hat sich über die Jahre ebenfalls als einheitlich erwiesen. Am häufigsten waren Verletzungen der unteren Extremitäten (54,4 % in der Kontrollgruppe vs. 50 % in der Interventionsgruppe) gefolgt von Verletzungen der oberen Extremitäten (20 % in der Kontrollgruppe vs. 19,6 in der Interventionsgruppe) zu sehen. Zusätzlich waren Verletzungen des Rückenmarkes (6 % in der Kontrollgruppe vs. 12,3 % in der Interventionsgruppe) sowie Verletzungen des Kopfes (2,5 % in der Kontrollgruppe vs. 2 % in der Interventionsgruppe) zu beobachten. Andere weitere Verletzungen lagen bei 2,5 % der Patienten der Kontrollgruppe und bei 3,9 % der Patienten der Interventionsgruppe. Diagnostische Verfahren, operative Interventionen, Anästhesiologie und post-operatives Management gelten als homogen über den bisherigen Zeitraum und somit ohne wechselhaft ändernden Einfluss auf diese Analyse.

Intervention: In Synopsis Innere Medizin/Klinische Pharmakologie wird ein detailliertes Medikationsreview durch die Studienärztin für jeden Patienten in einem Alter  $\geq 70$  Jahre, der im Rahmen der interdisziplinären Visite stationär ist, durchgeführt. Das Review erfolgt vordergründig anhand der Fachinformation jedes Medikamentes, insbesondere unter jeweiliger Berücksichtigung von Pharmakodynamik, Pharmakokinetik, Dosierung, Kontraindikationen, Wechselwirkungen und sämtlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Zusätzlich erfolgen Recherchen in der Literatur zu erweiterten oder ungeklärten Fragestellungen. Als Basis für jedes individuelle Medikationsreview werden alle Diagnosen und Indikationsstellungen erfasst. Außerdem werden jeweils aktuelle, fachspezifische Leitlinien unter Einschluss klinikinterner Standard Operating Procedures (SOPs) berücksichtigt. Empfohlene und meist 1:1 unmittelbar umgesetzte Therapieänderungen resultieren aus der zusätzlichen Einbeziehung der individuellen Patientensituation sowohl hinsichtlich seines chronischen als auch aktuell klinisch vordergründigen Krankheitsgeschehens und der unmittelbar prä-/post-operativen Situation unter Einbeziehung aller verfügbaren labormedizinischen, elektrokardiographischen und bildgebenden Untersuchungsergebnisse und der wichtigen Verlaufs- und tagesaktuellen Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz), kognitiver Störungen, sonstiger subjektiver Beschwerden, Schmerzintensität/-profil, der Ergebnisse von Assessments und Risikoscores, Anamnese/Fremdanamnese und Verlauf klinischer Untersuchungsbefunde.

Aufgrund der entsprechend engen, vertrauensvollen und regelmäßigen Zusammenarbeit liegt seit Jahren der Fokus der Alterstraumatologie des UKH hierdurch auf eine patientenorientierte Optimierung der Akut- und Weiterbehandlung unter Gewährleistung der Arzneimitteltherapiesicherheit. Gleichzeitig wird so auch eine ursächliche Abklärung von Symptomatiken, oft als altersbedingt angesehen, auf medikamentöser Ebene ermöglicht, mit dem Ziel, präventiv weiteren und zukünftigen medikamentös induzierten Risiken im jeweilig individuellen Patientenfall entgegenzuwirken.

Entsprechend werden dem betreuenden Hausarzt im Entlassungsbrief Notwendigkeiten bereits vorgenommener Medikationsänderungen und evtl. zusätzliche Änderungen hinsichtlich der weiteren ambulanten medikamentösen Behandlung als kollegiale Empfehlung mitgeteilt.

Für alle 403 anonymisiert in dieser Studie aufgenommenen Patienten wurden die gesamte Medikationsliste zum Zeitpunkt des Aufenthaltes, sämtliche Laborwerte im Kontext der hier zu untersuchenden Fragestellungen, alle diesbezüglich relevanten Diagnosen sowie demographische Daten wie Alter, Geschlecht und Wohnsituation erfasst. Die umfangreiche Gesamtanalyse berücksichtigt weitere geriatrische Aspekte und Fragestellungen außerhalb dieser Arbeit, so dass die aufwendige Datenerhebung mit dem Ziel, eine möglichst große Fallzahl zu erfassen, durch zwei Personen erfolgte. Hierbei war die Anzahl erfasster Patienten sowohl aus der Kontrollgruppe als auch aus der Interventionsgruppe auf beide Daten-erhebenden Personen gleichmäßig verteilt.

Die Tabelle 7 zeigt alle über das klinikinterne Orbis-Programm (klinikintern digital erfasste resp. dokumentierte Patientendaten) anonymisiert aufgenommenen Variablen, die für die Fragestellungen dieser Arbeit und weiterführender Analysen von Interesse waren.

**Tabelle 7: Gesamtliste der für jeden der 404 Patienten zu erfassenden Parameter**

Variablen		
Geschlecht	Opioide inklusive Pflastern	Exitus
Alter zum Aufenthaltszeitpunkt	Tramal	Aufenthaltsdauer in Tagen
Wohnform	Antiemetica	Kontrastmittelgabe (auch CT mit KM)
Operation	Würzburger Schmerztropf	Blutdruck
BMI	Antifungale Medikamente	EKG Rhythmus
Gewicht	Statine ohne Simvastatin	Frequenz
Größe	Simvastatin	QT-Zeit

Serum-Natrium	Thrombozytenaggregationshemmer	AV-Block
Serum-Kalium	Marcumar	Anzahl der Medikamente
GFR*	neue orale Antikoagulantien	Osteoporose
GFR Verlauf	Schilddrüsenhormone (ohne Thyreostatika)	Schleifendiuretika
Serum-Kreatinin	Antiarrhythmika	andere Diuretika
Kreatinin-Verlauf	Muskelrelaxantien	antibiotikpflichtige Infektionen (inklusive Wundinfektionen)
BIS1**	Anticholinergika/Spasmolytika	Allopurinol
Myoglobin	Anti-Parkinson-Medikamente	Urikosurika
Leukozyten	Antikonvulsiva	NSAID
Hämoglobin in mmol/l	Antidementiva	Paracetamol/ Metamizol (keine Bedarfsmedikation)
Hämatokrit	Bisphosphonate	Aufenthalt Intensivstation, Intermediate Care
MCV	Vitamin-D	
MCH	Cortison	
Thrombozyten	weitere Medikamente (Hormone, Zytostatika, etc)	
Urin pH	Sturzrisiko in Punkten aus der Skala nach Huhn	
Eiweiß im Urin	Sturzrisiko-Alter nach Huhn	
Ketonkörper	Sturzrisiko-Mentaler Zustand	
Leukozyten im Urin	Sturzrisiko-Ausscheidung	
Bakterien im Urin	Sturzrisiko-Stürze vorher	
INR	Sturzrisiko-Aktivität	
Betablocker (Metoprolol, Bisoprolol, Propranolol, Nebivolol, Atenolol) und Carvedilol	Sturzrisiko-Gang und Gleichgewicht	
Calciumantagonisten	Sturzrisiko-Medikamente	
ACE-Hemmer	Sturzrisiko-Alkohol	
Sartane	Protonenpumpeninhibitoren bei Entlassung	
Thiazide	Komplizierendes Delirium	
Protonenpumpeninhibitoren (PPI)	kognitive Funktionsstörung (inkl. Demenz)	
PPI-Dosis	Arterielle Hypertonie	

Urologika	Herzfrequenz	
COPD (ohne Schweregrad)	Schrittmacher	
Antidepressiva	Akute Sturzfolgen	
Johanniskraut	Diabetes mellitus	
Neuroleptika	Niereninsuffizienz (in Stadien)	
Ophthalmika	ZNS-Erkrankungen (außer M. Parkinson und Demenz)	
Orale Antidiabetika	M. Parkinson	
Insulin	Hämodialyse	

\*Die GFR-Messung wurde seitens unseres Zentrallabors ab 22.03.2016 umgestellt auf differenzierte Messungen auch im Bereich  $> 60 \text{ ml/min} \cdot 1,73\text{m}^2$ , unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht. Die Berechnung nach CKD-EPI Formel für Kaukasier muss für afrikanisch stämmige Personen mit 1,153 bei Frauen und 1,156 bei Männern multipliziert werden. Die GFR wird oberhalb des Grenzwertes von 60 ml/min hiermit besser abgebildet. Die Methode wurde aber erst ab 3/2016 eingeführt (MDRD Formel auf CKD EPI-Formel) und konnte deshalb hier nicht differenziert betrachtet werden, da sie analog zum Rekrutierungszeitraum nur wenige in die Studie aufgenommene Patienten betraf. Nierenfunktionsveränderungen in diesem bis dato nicht abgebildeten Bereich (GFR von 90 – 60  $\text{ml/min} \cdot 1,73\text{m}^2$ ) werden aufgrund fehlender Vergleichsmöglichkeiten in der Kontrollgruppe und dem Großteil der Interventionsgruppe nicht berücksichtigt. In Analogie und zur Assimilation an die Kontrollgruppe aus der Zeit vor dem Jahr 2012 haben wir den Cut-off der Obergrenze einheitlich bei 60 ml/min gesetzt. Wir können somit limitierend nur Patientengruppen mit einer GFR  $\geq 60\text{ml/min}$ , die alle Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung oder leichtgradiger CKD1 oder CKD2 umfassen und im Weiteren nur anhand der GFR CKD3a, CKD3b, CKD4 und CKD5 unterscheiden. Die Daten wurden auf digitaler Basis elektronisch aus klinkinterner kontinuierlicher Dokumentation seitens Station und Labor erfasst. Die Aufnahme-GFR diente uns zur Einschätzung der CKD. Die sehr genaue Stadieneinteilung war aufgrund fehlender Messungen von Albuminwerten im Urin innerhalb des unfallchirurgischen retrospektiven Settings der alterstraumatologischen Station nicht möglich.

Eine Nierenfunktionsverschlechterung im Verlauf wurde als eine Verminderung der Ausgangs-GFR um 20 ml/min oder mehr definiert (GFRV). Untersucht wurde dieses Outcome sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe.

\*\*errechnet für jeden Patienten mithilfe der BIS1-Formel:

GFR (ml/min\*1,73m<sup>2</sup>) = 3736 x Kreatinin (mg/dl)<sup>-0,87</sup> x Alter<sup>-0,95</sup> (x 0,82 falls weiblich)

### **3.3 Statistische Analysen**

Die statistischen Analysen erfolgten anonymisiert mit dem Statistikprogramm SPSS Version 23.0.0 für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie Mittelwert, Median und Standardabweichung dargestellt. Mit Hilfe von Kreuztabellen wurde die relative Häufigkeit des möglichen Einflusses der internistisch/klinisch-pharmakologischen Visite auf die Nierenfunktionsverschlechterung (wie z. B. Alter, Geschlecht, Diagnosen, Medikamente, Wohnform) bivariat ermittelt und mittels Regressionsanalysen sowie Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit bzw. Assoziationen überprüft.

Mit der multiplen logistischen Regressionsanalyse wurde anschließend der Zusammenhang zwischen potenziellen Einflussfaktoren und der internistisch/klinisch-pharmakologischen Visite ermittelt.



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistiken

Tabelle 8 bietet einen Überblick über die Baseline-Daten der untersuchten Patienten, eingeteilt (entsprechend der Variablen internisch-klinisch-pharmakologische Visite, MedV) in Patienten der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe.

**Tabelle 8: Baseline-Daten und Prävalenz der vordergründigen chronischen Erkrankungen in der Kontroll- und Interventionsgruppe; absolute und relative Häufigkeiten.**

<b>Gesamtzahl n</b>	<b>Kontrollgruppe 200</b>	<b>Interventionsgruppe 204</b>
Geschlecht, n ( %)		
Weiblich	141 (70,5 %)	144 (70,6 %)
Männlich	59 (29,5 %)	60 (29,4 %)
Alter in Jahre, Mittelwert (SD)	80,4 (±6,8)	81,5 (±6,5)
Wohnform, n ( %)		
Eigene Wohnung	160 (80 %)	167 (81,9 %)
Pflegeheim	40 (20 %)	37 (18,1 %)
Arterielle Hypertonie, n ( %)	152 (76,0 %)	169 (82,8 %)
Diabetes mellitus, n ( %)	68 (34,0 %)	71 (34,8 %)
Herzinsuffizienz, n ( %)	27 (13,5 %)	23 (11,3 %)
GFR < 60, n ( %)	83 (41,7 %)	101 (49,5 %)
CKD 3a, n ( %)	38 (19 %)	47 (23 %)
CKD 3b, n ( %)	24 (12 %)	33 (16,1 %)
CKD 4, n ( %)	17 (8,5 %)	13 (3,2 %)
CKD 5, n ( %)	4 (2 %)	8 (3,9 %)
Chronische HD	6 (3 %)	7 (3,4 %)

Insgesamt sind die Daten von 404 Patienten erfasst worden, davon waren in beiden Gruppen 285 Frauen, 144 in der Interventionsgruppe und 141 in der Kontrollgruppe, sowie 119 Männer, 60 in der Interventionsgruppe und 59 in der Kontrollgruppe. Das durchschnittliche Alter in der Interventionsgruppe beträgt 81,5 ( $\pm 6,5$ ) Jahre und in der Kontrollgruppe 80,4 ( $\pm 6,8$ ) Jahre. Der Median für beide Gruppen beträgt 80 Jahre.

Das bedeutet, dass die Altersverteilung und Geschlechterverteilung bei beiden Gruppen annähernd gleich ausfällt.

Für die Unterscheidung eigene Wohnung vs. Pflegeheim findet sich ein ähnliches Muster. Die Anzahl der Patienten mit eigener Wohnung übersteigt jener im Pflegeheim, insgesamt und in jeder Gruppe um etwa das Vierfache; die Aufteilung innerhalb der Wohnformen auf Kontroll- und Interventionsgruppe ist jedoch ausgeglichen, sodass beide Gruppen bezüglich dieses soziologischen Aspektes ebenfalls gut vergleichbar sind.

In Tabelle 8 ist auch die Verteilung der chronischen Krankheiten in der Interventions- und Kontrollgruppe dargestellt. Man kann ihr entnehmen, dass die arterielle Hypertonie am häufigsten in beiden Gruppen (76,0 % in der Kontrollgruppe und 86,2 % in der Interventionsgruppe) auftritt. Danach folgen Diabetes mellitus (34,0 % Kontrollgruppe und 34,8 % Interventionsgruppe) und Herzinsuffizienz (13,5 % und 11,3 %). In der Krankheitsverteilung kann man einen geringgradigen, nicht signifikanten Unterschied der Fallzahlen zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe bei der Herzinsuffizienz und in der Häufigkeit der arteriellen Hypertonie zwischen beiden Gruppen feststellen. Trotzdem kann man annehmen, dass chronische Krankheiten in der Interventions- und Kontrollgruppe annähernd gleich dargestellt sind.

Eine Nierenfunktionsstörung (GFR < 60 ml/min) lag bei 41,7 % in der Kontrollgruppe und 49,5 % in der Interventionsgruppe. Ebenfalls war die Verteilung der einzelnen CKD-Stadien leicht abweichend. Bei 3 % der Patienten in der Kontrollgruppe und 3,4 % der Patienten in der Interventionsgruppe war eine chronische Dialyse dokumentiert.

Im Allgemeinen kann die soziodemographische und gesundheitliche Struktur in den Gruppen mit und ohne internisch/klinisch-pharmakologischer Visite als weitgehend ausgeglichen angenommen werden.

Die folgende Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Medikamentenverteilung der stationären perioperativen Gesamtmedikation (inklusive Analgetika, Antibiotika) in den beiden untersuchten Gruppen. Die Patienten-Visite und der Einblick in alle Diagnosen,

die umfassenden aktuellen Laborparameter, EKG, die weiteren diagnostischen Befunde sowie Vital- und Herzkreislaufparameter stellen die Basis dar für die internistisch/klinisch-pharmakologische Visite mit resultierender, zeitgleich adaptiver Prüfung aller Medikamente über ihre Fachinformationen und ggf. weiterer Literaturrecherche, auch unter Berücksichtigung von Leitlinien, auf stets folgende Aspekte: Indikation/Kontraindikation, genaue Dosierung unter Einbeziehung der aktuellen Organfunktionen, pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische Interaktionen, Manifestationen von UAW und kumulativen UAW insbesondere bezüglich Risiken von Sturzereignissen, kognitiver Funktionsstörung mit zusätzlichem Fokus auf anticholinerge Komponenten und Elektrolytstörungen, Glucosestoffwechsel, Vitamin-D- und Parathormonhaushalt und endokrinologische thyreoidale Funktionen, Gerinnungsparameter, Nierenfunktionsverschlechterung mit ggf. erweiterndem Säure-Basen-Haushalt, zusätzliche Organschädigungen sowie manifeste/potentielle Blutbildungsstörungen, insbesondere alle Formen der Anämien und zeitnahe Intervention bei Antibiotika-pflichtigen Infektionen. Die Auswahl der dargestellten Medikamente orientierte sich an der Häufigkeit der verordneten Medikamente in der Alterstraumatologie sowie an der Nephrotoxizität der Medikation nach aktuell veröffentlichten Listen in der Literatur [81].

**Tabelle 9: Medikamenten-Verteilung in der Interventions- und Kontrollgruppe; absolute und relative Häufigkeiten.**

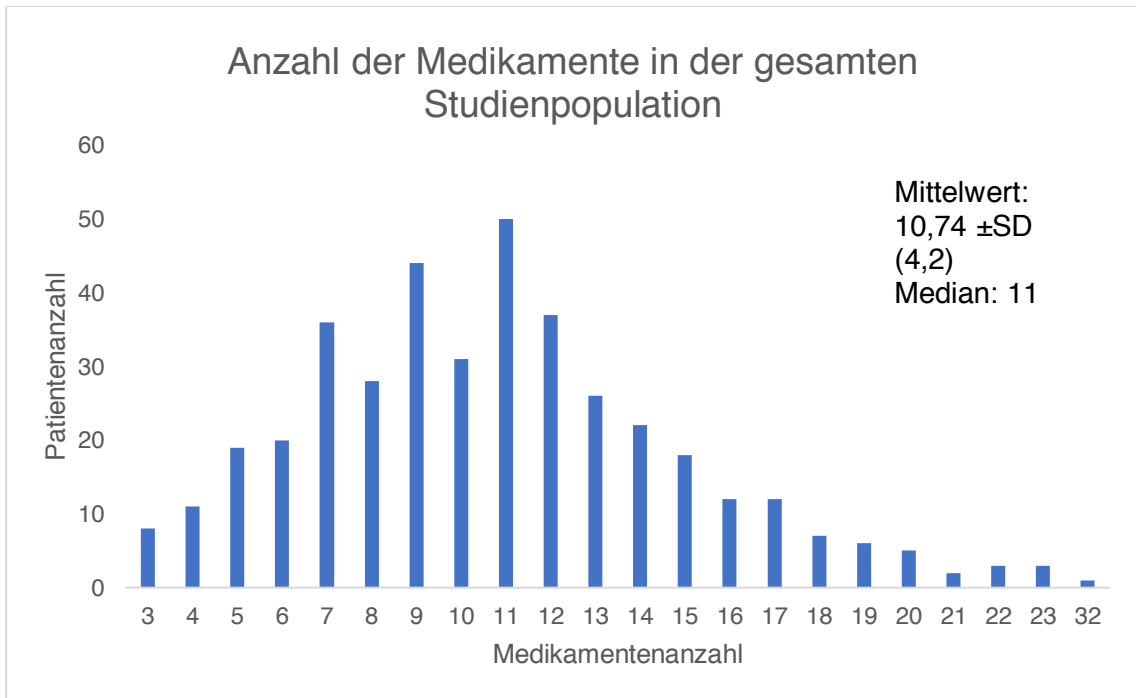
<b>Medikament</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>P-Wert</b>
ACE-Hemmer	75 (37,5 %)	76 (37,3 %)	0,9
Sartane	39 (20 %)	60 (29,4 %)	0,015
Calcium-Antagonisten,	51 (25 %)	60 (29 %)	0,43
Alpha-Blocker (außer Carvedilol)	8 (4 %)	12 (5,9 %)	0,49
Antidepressiva	21 (10,5)	28 (13,7 %)	0,36
Neuroleptika	33 (16,5 %)	23 (11,3 %)	0,15
Betablocker	99 (49,7 %)	121 (59,3 %)	0,034
Antibiotika	32 (16,1 %)	56 (27,5 %)	0,004
Antidepressiva	21 (10,6 %)	28 (13,7 %)	0,206
Orale Antidiabetika	31 (31 (15,5 %)	29 (11,2 %)	0,43

<b>Medikament</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>P-Wert</b>
Insulin	35 (17,5 %)	38 (18,6 %)	0,79
Schleifendiuretika	76 (38 %)	72 (35 %)	0,6
Hydrochlorothiazide	59 (29,5 %)	40 (19,6 %)	0,028
Allopurinol	28 (14 %)	15 (7,4 %)	0,36
Nicht-steroidale-Antirheumatika	48 (24 %)	16 (7,8 %)	<0,001
Paracetamol/Metamizol	96 (48 %)	150 (73,5)	0,8
Opiate nicht serotonerge	76 (38,5 %)	165 (80,5 %)	<0,001
Würzburger Schmerztropf	105 (52,5 %)	4 (2 %)	<0,001
ASS 100 mg	56 (28,1 %)	74 (36,3 %)	0,050
Marcumar	21 (10,5 %)	22 (10,8 %)	0,9
Direkte orale Antikoagulation	1 (0,5 %)	20 (9,8 %)	<0,001
Thyroxin	38 (19 %)	51 (25 %)	0,15
Antiarrhythmika	29 (14,5 %)	19 (9,3 %)	0,19

Die Interventionsgruppe zeichnete sich z.B. im Vergleich zur Kontrollgruppe durch signifikanten Rückgang von Nicht-steroidalen-Antirheumatika, Hydrochlorothiaziden und Würzburger Schmerztropf aus. Signifikant häufiger finden sich Antibiotika.

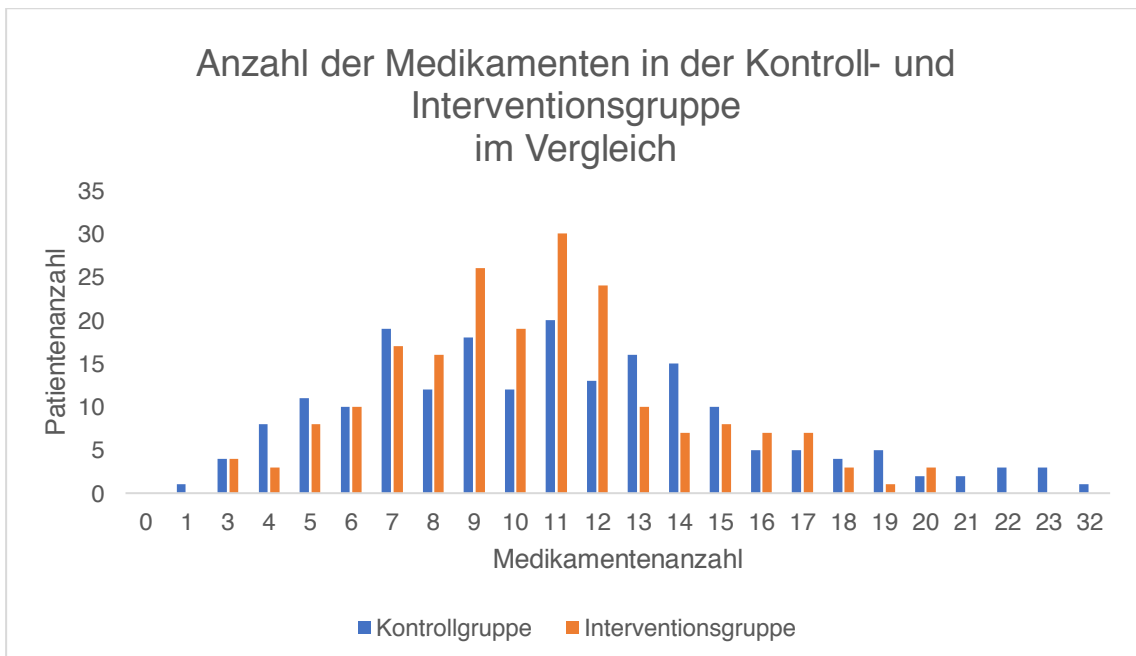
Für die Berechnung der Anzahl der verordneten Medikamente wurden Kombinationspräparate in ihre einzelnen Wirkstoffe aufgeteilt und dementsprechend als zwei oder mehr Verordnungen erfasst; vollständig ausgeschlossen wurden Multivitaminpräparate.

Der Mittelwert unterschiedlicher eingenommener Medikamente pro Patient betrug 11 (SD 4,2, Minimum drei, Maximum 32, siehe Abbildung 1). Der Median lag bei 11 Medikamenten pro Patienten.



**Abbildung 1: Anzahl der Medikamente (X-Achse) pro Patient des Gesamtkollektivs (n=403) mit Mittelwert der gesamten Studienpopulation zu Anzahl der Patienten (Y-Achse).**

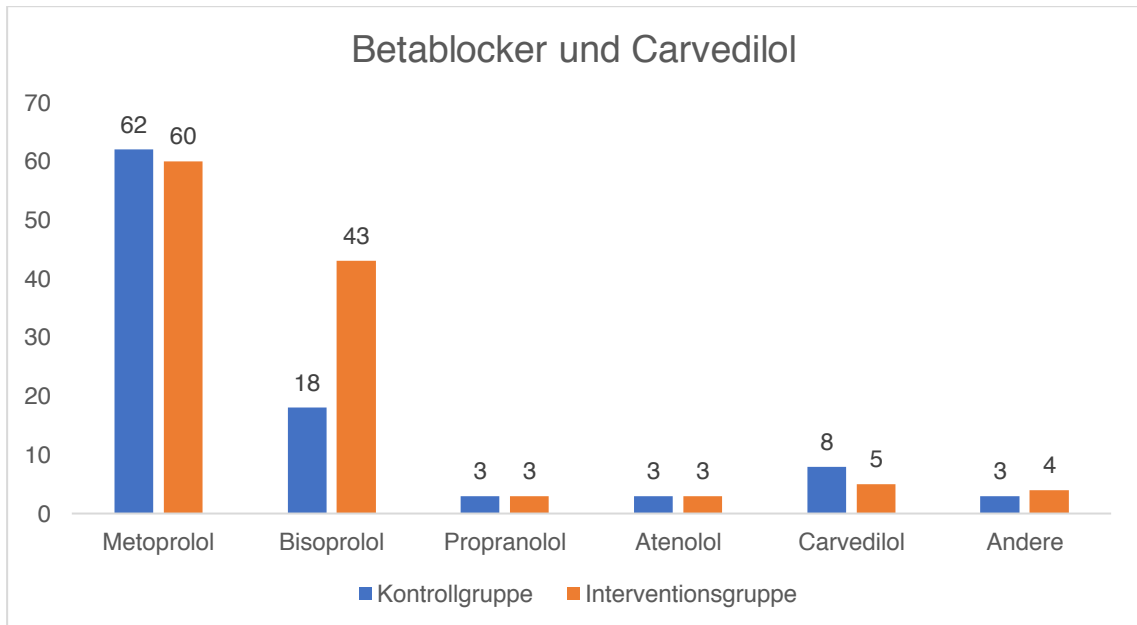
Im Vergleich sind in den folgenden Abbildungen die Anzahl der eingenommenen Medikamente pro Patienten der Gruppen abgebildet.



**Abbildung 2: Anzahl der Medikamente in der Kontroll- und Interventionsgruppe.**

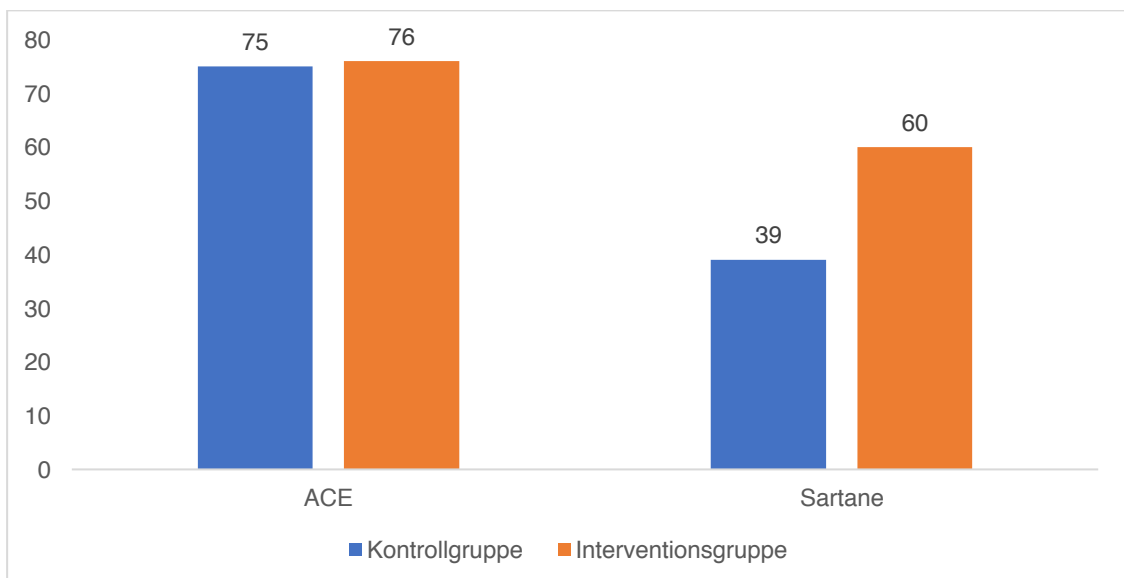
**Durchschnittlich wurden in der Interventionsgruppe (10,45 Medikamente pro Patient mit ±SD 3,58, Median 10) nur geringfügig weniger Medikamente als in der Kontrollgruppe (11,04 Medikamente pro Patient mit ±SD 4,8, Median 11) verordnet.**

Betablocker, und zwar Metoprolol gefolgt von Bisoprolol, sind die in der Studie am häufigsten verordneten Medikamente. Für Bisoprolol zeigt Abbildung 3 den deutlichsten Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe.



**Abbildung 3: Betablocker Verordnungen und Carvedilol in den Gruppen mit und ohne Intervention; absolute Häufigkeiten.**

Nach Betablockern finden sich ACE-Hemmer als die am häufigsten verordneten Medikamente. Sowohl in der Interventionsgruppe (n=75) als auch in der Kontrollgruppe (n=76) finden sich diese bei 37 % der Studienpopulation als Verordnung in der Hausmedikation.

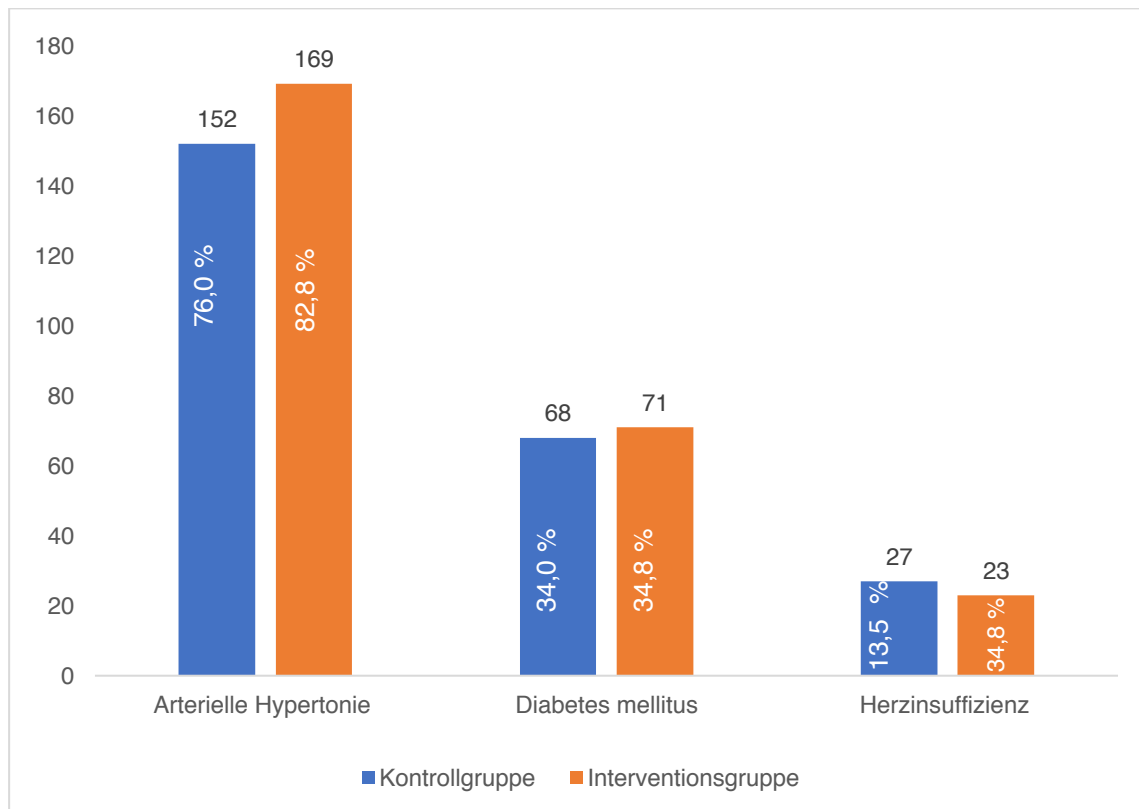


**Abbildung 4: Sartane und ACE-Hemmer Verordnungen in den Gruppen mit und ohne Intervention; absolute Häufigkeiten.**

Die Sartane der gleichen Medikamentengruppe (RAAS-wirksame Medikamente) waren in der Kontrollgruppe (n=39) und in der Interventionsgruppe (n=60) vorhanden. In der

Interventionsgruppe waren die Kalziumantagonisten bei 60 und in der Kontrollgruppe bei 51 Patienten verordnet.

Die Arterielle Hypertonie war die häufigste chronische Erkrankung in der Studienpopulation gefolgt von Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz (Abbildung 5). Außerdem ist ein Unterschied in der Häufigkeit der Arteriellen Hypertonie zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppen zu sehen (76,0 % vs. 86,2 %).



**Abbildung 5: Prävalenz der häufigsten chronischen Erkrankungen im Vergleich Kontrollgruppe zu Interventionsgruppe mit den absoluten und relativen Häufigkeiten.**

#### **4.2 Internistisch/Klinisch-pharmakologische Visite – Kontingenzanalyse**

Ist die Wahrscheinlichkeit einer Nierenfunktionsverschlechterung (hier definiert als Verminderung der glomerulären Filtrationsrate  $\geq 20$  ml/min), GFRV, in der Interventionsgruppe niedriger als in der Kontrollgruppe?

Bei der Beantwortung der obigen Frage ist darauf zu achten, dass alle betrachteten Variablen binärer Natur sind, d. h. die Variablen GFRV und MedV können lediglich nur zwei Ausprägungen 0 oder 1 annehmen.

Im Folgenden sind die Variablen GFRV und MedV exemplarisch dargestellt:

GFRV {

1 = Verminderung der GFR um 20 ml/min oder mehr
0 = keine Verminderung der GFR 20 ml/min oder mehr

MedV {

1 = Durchführung einer klinisch-pharmakologischen Visite
0 = keine Durchführung einer klinisch-pharmakologischen Visite

Die untersuchten Variablen GFRV und MedV sind nominalskaliert, deswegen wurde, um das Risiko der Nierenfunktionsverschlechterung in beiden Gruppen einzuschätzen, die Kontingenztafel 10 erstellt.

Im gesamten untersuchten Patientenkollektiv der Interventionsgruppe betrug das Risiko einer Nierenfunktionsverschlechterung 2,5 % (5 von 204 Personen). Eine Überprüfung dieser 5 Patienten zeigte, dass 3 Patienten die Nierenfunktionsverschlechterung bereits vor der Visite, da diese nur in 14-tägigem Intervall erfolgt, entwickelt hatten und die anderen in einem Abstand von > 1 Woche nach der Visite im Rahmen eines neu aufgetretenen und antibiotikapflichtigen Infektes. Im zeitlichen Zusammenhang mit der Visite fand sich kein Patient mit einer Nierenfunktionsverschlechterung OR 0,48 [95 % KI 0,438-0,538] (p= 0,001). Die absolute Risikoreduktion betrug 5,5 % und die relative Risikoreduktion lag bei 100 %.

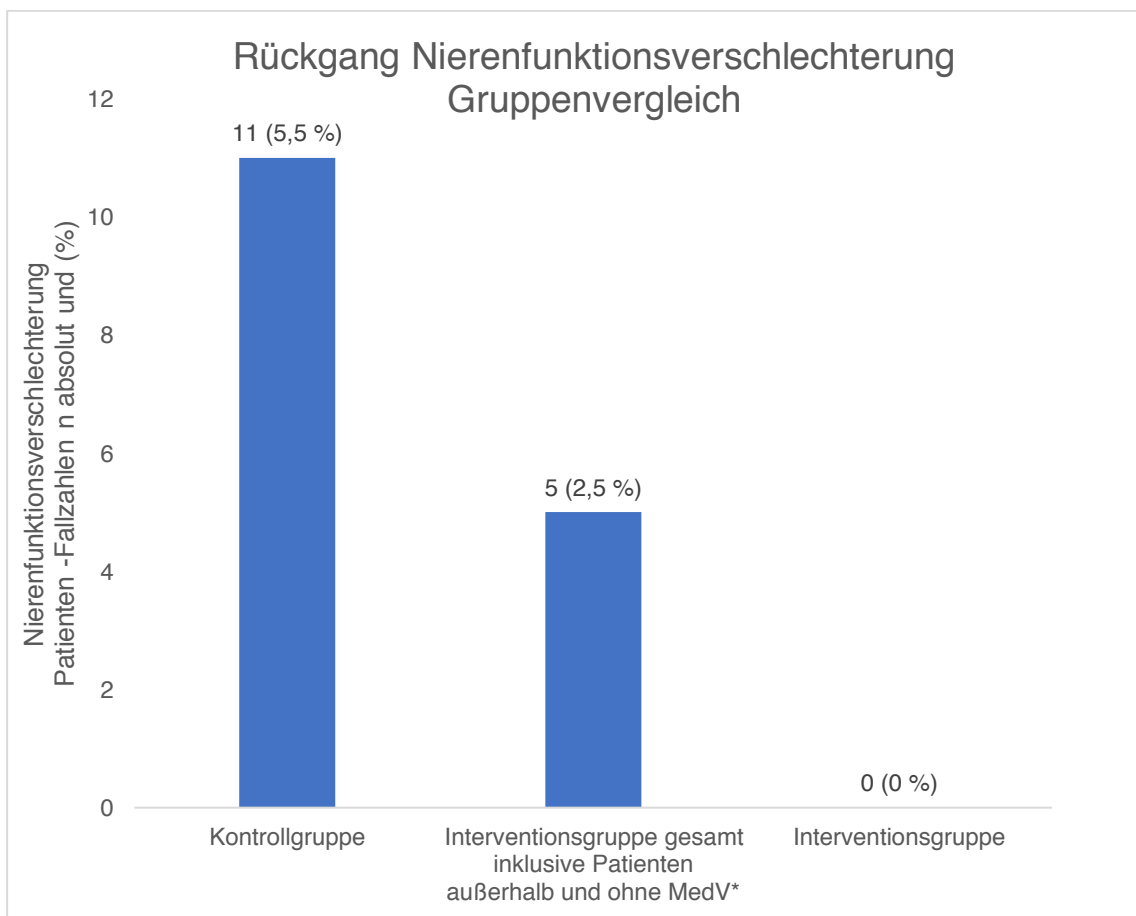
In der Kontrollgruppe waren 5,5 % (11 von 199 Personen) betroffen (Tabelle 10 und Abb. 6). Die Wahrscheinlichkeit einer Nierenfunktionsverschlechterung ist damit in der Interventionsgruppe im zeitlichen Zusammenhang mit der MedV gleich 0. Als übergeordneter Effekt auf das Gesamtkollektiv des Interventionszeitraums, unabhängig von der MedV, d.h. auch wenn die Visite noch nicht stattgefunden hatte, ist auch hier die GFRV mit 2,5 % (Relative Risikoreduktion=0,55; 55 %) deutlich niedriger (Tabelle 10). In der Kontrollgruppe fehlte ein GFR-Verlauf, sodass ein Patient nicht in die Analyse aufgenommen werden konnte.



**Tabelle 10: Nierenfunktionsverschlechterung in der Interventions- und Kontrollgruppe; absolute und relative Häufigkeiten.**

Nierenfunktion	Kontrollgruppe		*Interventionsgruppe, mit oder ohne MedV		Gesamt	
Keine Verschlechterung	188	4,5 %	199	97,5 %	387	96,0 %
Verschlechterung der Nierenfunktion	11	5,5 %	5	2,5 %	16	4,0 %
<b>Anzahl gesamt</b>	<b>199</b>		<b>204</b>		<b>403</b>	

\*Die Interventionsgruppe umfasst hier auch die Patienten, die noch keine MedV hatten oder außerhalb dieser lagen ( $\geq 1$  Woche Abstand und mit additivem Antibiotikum).



**Abbildung 6: Prävalenz Nierenfunktionsverschlechterung im Vergleich Kontrollgruppe zu Interventionsgruppe mit den absoluten und relativen Häufigkeiten.**

\*Da das Recruitment bezüglich Outcome GFRV verblindet war, finden sich innerhalb der Interventionsgruppe auch Patienten, die im Interventionszeitraum aufgrund der nur 14-täglichen MedV noch keine Visite hatten zum Zeitpunkt der Manifestation einer GFRV

### 4.3 Nierenfunktionsverschlechterung – Kontingenzanalyse 2

Gibt es einen Zusammenhang zwischen einer Nierenfunktionsverschlechterung (d. h. der Verminderung der glomerulären Filtrationsrate um 20 ml/min oder mehr), GFRV, und einer der folgenden Variablen (betrachtet für das gesamte Patientenkollektiv)? Die Auswahl dieser Variablen ergibt sich aus den Ergebnissen der Berechnungen der Kreuztabellen mit Einbeziehung der klinisch relevanten und statistisch signifikanten Größen:

- Geschlecht
- A, Alter
- DM, Diabetes mellitus
- NSAID, nicht-steroidale Antirheumatika
- AHP, arterielle Hypertonie
- API, Antibiotika-pflichtige Infektionen
- KM, Kontrastmittel
- OPI, nicht serotonerge Opioide
- Allo, Allopurinol
- WSM, Würzburger Schmerztropf
- BakU, Bakterien im Urin
- SLD, Schleifendiuretika
- MAR, Marcumar
- CKD, chronische Niereninsuffizienz
- ACE, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
- Thiazide
- P, Polypharmazie (Anzahl der verordneten Medikamente pro Patient)

Bei der Beantwortung der obigen Fragen wird exakt wie in Kapitel 4.2 beschrieben vorgegangen.

Da alle obigen Variablen nominal skaliert sind, kann, wie in Kapitel 4.2, ein Chi-Quadrat Test angewandt werden. Tabelle 11 zeigt die p-Werte der Chi-Quadrat Tests mit Kontinuitätskorrektur nach Fischer.

**Tabelle 11: Ergebnisse der Kontingenzanalyse bezüglich Verschlechterung der Nierenfunktion um  $GFR \geq 20$  ml/min im Zusammenhang mit den aufgelisteten Variablen.**

<b>GFRV vs</b>	<b><i>P</i></b>
Alter	0,70
Geschlecht	1,0
Diabetes mellitus (n=8)	0,190
Nicht steroidale Antirheumatika (n=4)	0,298
Arterielle Hypertonie (n=15)	0,211
Antibiotika-pflichtige Infektionen (n=5)	0,358
Kontrastmittel (n=2)	0,338
Opiate, nicht serotonerge (n=11)	0,605
Allopurinol (Allo, n = 6))	0,002
Würzburger Schmerzmittel (n=7)	0,150
Bakteriurie (BakU, n=2)	0,007
Schleifendiuretika (SLD, n=11)	0,014
ACE (n=9)	0,122
Thiazide (n=1)	0,134
Intensiv/IMC-Aufenthalt (n=5)	0,232
Zahl der Medikamente	0,088
CKD Stadium 1, 2 oder keine CKD (n=3); $GFR \geq 60$ ml/min	0,003
CKD <60 (ml/min) (n=13)	0,004
CKD Stadium 3a (n=6)	0,097
CKD Stadium 3b (n=6)	0,016
CKD Stadium 4 (n=1)	0,662

Die Testergebnisse zeigen für GFRV vs. Allo ( $p = 0,002$ ), BakU ( $p = 0,007$ ), SLD ( $p = 0,014$ ) und  $GFR < 60$  ml/min ( $p = 0,004$ ) signifikante Unterschiede in den erwarteten

ten und beobachteten Häufigkeiten – in anderen Worten: es besteht ein Zusammenhang zwischen der Verminderung der glomerulären Filtrationsrate um 20 ml/min oder mehr und Allopurinol, Bakterien im Urin, Schleifendiuretika und CKD. Zudem zeigte sich ein signifikantes Ergebnis bei CKD Stadium 3b ( $p=0,016$ ). Die weiteren Stadien (CKD 3a, 4 und 5 – beide letzteren nur einzelne Fallzahl) waren nicht signifikant. Die CKD-Stadien wurden analog der dokumentierten oder im Arztbrief codierten Stadieneinteilung bzw. der gemessenen GFR bei Aufnahme übernommen. Bei der Verschlechterung der Nierenfunktion orientierten wir uns nur an GFR-Werte. Eine Messung der Albuminurie sowie eine Langzeitbeobachtung der GFR-Werte für die genaue Berechnung der möglichen progredienten CKD-Stadien waren in der Studie in der Alterstraumatologie aufgrund fehlender zeitgleicher Urinalysen und relativ kurzer Liegezeit nicht möglich.

**Tabelle 12: Geschlechterverteilung im Gruppenvergleich bei den Patienten mit Nierenfunktionsverschlechterung und ohne.**

	Geschlecht		Gesamt
	weiblich	männlich	
Keine Nierenfunktionsverschlechterung	273	114	387
Nierenfunktionsverschlechterung	11	5	16
Gesamt	284	119	403

In der gesamten Studie finden sich mehr Frauen ( $n = 284$ ) als Männer ( $n = 119$ ). Eine Nierenfunktionsverschlechterung war insgesamt bei 11 Frauen und 5 Männern zu beobachten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht nicht ( $p= 0,53$ ). Der durchgeführte Chi-Quadrat Test ergab einen  $p$ -Wert von 0,87 und somit keinen signifikanten Zusammenhang mit der Nierenfunktionsverschlechterung.

Alle anderen Unterschiede in den erwarteten und beobachteten Häufigkeiten sind bei den üblichen Signifikanzniveaus von 1 %, 5 % oder 10 % als nicht signifikant einzustufen.

Besonders interessant ist der Zusammenhang zwischen Nierenfunktionsverschlechterung und Niereninsuffizienz (CKD-Stadien):

Tabelle 13 zeigt, dass 219 Patienten (54,3 %) beider Studiengruppen entweder keine vorbestehende Nierenfunktionseinschränkung oder eine CKD 1 bzw. 2 haben. Eine entsprechende exakte Einteilung in die Stadien war während der Studie und aufgrund

von den nicht immer dokumentierten CKD-Stadien in den Arztberichten nicht möglich. Hiervon haben 1,4 % (3 Patienten) eine Nierenfunktionsverschlechterung während des stationären Aufenthaltes entwickelt. 85 Patienten wiesen eine Niereninsuffizienz vom Stadium 3a der Niereninsuffizienz nach CKD auf, wovon sich bei 7,1 % (n=6) eine Nierenfunktionsverschlechterung (p=0,097) gezeigt hat. Bei 57 Patienten war ein CKD-Stadium 3b zu sehen, wovon 10,5 % (n=6) eine Nierenfunktionsverschlechterung (p=0,016) entwickelten. Ein Patient mit CKD Stadium 4 entwickelte eine Nierenfunktionsverschlechterung (p=0,662). Bei 12 Patienten war CKD Stadium 5 ohne Nierenfunktionsverschlechterung während des stationären Aufenthaltes zu beobachten. Zu beachten sind hier die entsprechend niedrigen Fallzahlen in den fortgeschrittenen CKD-Stadien.

**Tabelle 13: Nierenfunktionsverschlechterung (GFRV) vs. chronische Niereninsuffizienz (CKD-Stadien) – absolute und relative Häufigkeiten.**

CKD Stadien	GFR ≥ 60 ml/min	3a	3b	4	5	Gesamt
GFRV 0	216 (98,6 %)	79 (92,9 %)	51 (89,5 %)	29 (96,7 %)	12	387 (96 %)
1	3 (1,4 %)	6 (7,1 %)	6 (10,5 %)	1 (3,3 %)	0	16 (4 %)
<b>Gesamt</b>	<b>219</b>	<b>85</b>	<b>57</b>	<b>30</b>	<b>12</b>	<b>403</b>

In der folgenden Tabelle 14 sind die GFR-Werte im Vergleich zu den BIS1-Werten aufgeführt. Die BIS1-Werte wurden mithilfe eines Onlinetools für jeden Patienten berechnet. Zu sehen ist, dass die Mittelwerte von BIS1 und GFR im unteren Bereich relativ nahe beieinander liegen. Bei den mittleren GFR-Werten gehen die Zahlen deutlicher auseinander, was die Relevanz und höhere Sensitivität der Anwendung der BIS1-Formel hier unterstreicht. Unsere Anregungen 2016 im Kontext der Erfassung der Nierenfunktion eines geriatrischen Patientenkollektivs führten 2016 zur Einführung der estimated GFR. Dadurch, dass aufgrund der Labormessungen nur wenige GFR-Werte erst im späteren Verlauf der Interventionsphase mittels estimated GFR (eGFR) berechnet wurden und dementsprechend bis dato bei normaler GFR ein Wert von 60 ml/min seitens des Labors für den obersten Bereich angegeben war, war in der Gruppe mit einer  $GFR \geq 60 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$  nur der Wert 60 zu sehen, sodass der Mittelwert hier nicht aussagekräftig ist respektive deshalb in dieser GFR-Gruppe keine repräsentativen Vergleiche mit BIS1 angestellt werden können.

**Tabelle 14: Mittelwerte und Standardabweichungen von GFR- und BIS- Werten im Vergleich.**

	<b>n-Zahl</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>Standardabweichung</b>
BIS- Formel	42	21,893	1,081	7,009
GFR (0-29,99 ml/min)	42	20,010	1,104	7,156
BIS-Formel	142	42,214	0,703	8,383
GFR (30-59,99 ml/min)	142	46,750	0,712	8,486
BIS-Formel	219	64,300	0,819	12,130
GFR (ab 60 ml/min)	219	62,161	0,428	6,340

#### **4.4 Nierenfunktionsverschlechterung- Logistische Regression Modell 1**

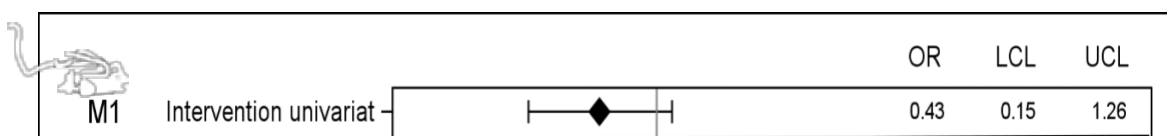
Der Effekt der MedV bei den Patienten der Interventionsphase zeigt einen 100 %igen Rückgang einer Nierenfunktionsverschlechterung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Interessant war im Weiteren zu prüfen, wie sich die MedV im übergeordneten Rahmen des Interventionszeitraums, unabhängig von der individuellen Visite, auch auf Patienten vor und im größeren zeitlichen Abstand nach Visite, auswirkt. Deshalb wurden bei den folgenden Analysen alle Patienten einbezogen, die auch außerhalb der Visite im Interventionszeitraum im Sinne dieser Kriterien eine GFRV aufwiesen (5 Patienten). Wir haben die Variable weiterhin mit MedV bezeichnet.

Sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Nierenfunktionsverschlechterung, GFRV, im gesamten Interventionsraum, auch unabhängig von der individuellen MedV?

Wenn dem so ist, wäre dies ein Indikator dafür, dass eine regelmäßige internistisch/ klinisch-pharmakologische Visite zur Prävention einer Nierenfunktionsverschlechterung auch im übergeordneten MedV-Rahmen außerhalb des individuellen Medikationsreviews und außerhalb einer individuellen Visite beitragen würde entsprechend eines anhaltenden Lerneffektes mit resultierender Sorgfaltsmedikation seitens der betreuenden Unfallchirurgen. Bei stetig wechselndem Rotationspersonal und stationsfremden Dienstärzten, die ihrerseits für Neuverordnungen zuständig sind, ist dies ein wichtiger Zusatzaspekt.

Deshalb die Anmerkung: In den nachfolgenden Analysen bezieht sich MedV auf den übergeordneten MedV-Effekt für die Gesamtgruppe, unabhängig davon, ob und wann im Einzelfall bereits ein individuelles MedV stattgefunden hat.

In unserem Fall ist die Variable Nierenfunktionsverschlechterung (GFRV) eine abhängige Variable, deren Eintrittswahrscheinlichkeit durch die unabhängige Variable Intervention (MedV) vorhergesagt werden soll. Bei der Beantwortung der obigen Frage ist darauf zu achten, dass GFRV lediglich nur zwei Werte: 0 (keine Verschlechterung) oder 1 (Verschlechterung  $>20\text{ml/min}$  GFR-Abfall) annehmen kann. Damit ist GFRV eine binäre nominale abhängige Variable. Die unabhängige Variable Intervention (MedV) ist metrisch skaliert. Deswegen, um den Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeit der Nierenfunktionsverschlechterung (d. h.  $\text{GFRV} = 1$ ) und der unabhängigen Variablen Intervention (MedV) zu untersuchen, ist die binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt worden.



**Abbildung 7: Logistische Regression, Modell 1 (M1).**

Die Schätzung des Regressionskoeffizienten für Intervention (MedV) liefert einen negativen Wert ( $-0.845$ ), d. h. die Durchführung einer internistisch/klinisch-pharmakologischen Visite, MedV wirkt einer Nierenfunktionsverschlechterung auch im übergeordneten Interventionsrahmen entgegen. Laut Odds-Ratio ( $\text{Exp}(B)$ ) sinkt die relative Wahrscheinlichkeit einer Nierenfunktionsverschlechterung sogar um  $57,1\%$  ( $0,429 - 1 = -0,571$ ). Dies ist klinisch relevant. Da das  $95\%$ -Konfidenzintervall für Odds-Ratio (OR  $0,43$  CI  $[0,15-1,26]$ ) den Wert  $1$  einschließt (Abbildung 7), zeigt das auf einen klinisch relevanten, aber nicht statistisch signifikanten Einfluss der Intervention (MedV) im übergeordneten Rahmen. Die weitere Analyse (logistische Regression, Modell 1) hat ebenfalls gezeigt, dass die MedV übergeordnet keinen statistisch signifikanten Einfluss auf Nierenfunktionsverschlechterung aufweist ( $\text{Wald}(1) = 2,372$ ,  $p = 0,124 > 0,05$ ).

Zur Überprüfung, ob das Regressionsmodell insgesamt signifikant ist, wird ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt (in SPSS als "Omnibus-Test der Modellkoeffizienten" bezeichnet).

Die Ergebnisse ( $\text{Chi-Quadrat}(1) = 2,557$ ,  $p = 0,110$ ) zeigen, dass das Modell als Ganzes nicht signifikant ist und damit keine Erklärungskraft besitzt.

Da das Regressionsmodell als Ganzes und der Regressionskoeffizient für Intervention (MedV) keine Signifikanz aufweisen, kann die Hypothese 4.4 nicht angenommen werden. Die Aussage, dass die Wahrscheinlichkeit einer Nierenfunktionsverschlechterung im übergeordneten Rahmen der Interventionsgruppe, einbeziehend Patienten-

gruppen, die noch ohne MedV waren, sinkt, ist über diesen Prüfansatz nicht als statistisch signifikant abgesichert, es findet sich jedoch eine klinisch relevante Assoziation.

#### **4.5 Nierenfunktionsverschlechterung - Logistische Regression Modell 2**

Sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Nierenfunktionsverschlechterung, GFRV, in der Abhängigkeit von der Interventionsgruppenzugehörigkeit (übergeordneter Effekt der internistisch/klinisch-pharmakologischen Visite, MedV) und weiteren zusätzlichen Variablen?

Die Hypothese im Kapitel 4.4 betrachtet nur den bivariaten Zusammenhang zwischen Nierenverschlechterungsfunktion und der übergeordneten MedV als erklärende Variable. In der Realität können mehrere unabhängige Variablen eine abhängige Variable GFRV beeinflussen. Deswegen erweiterten wir die Analyse um das binäre logistische Modell 4.5. Hierdurch wird der simultane Einfluss von mehreren erklärenden Variablen auf eine Nierenfunktionsverschlechterung analysiert.

Die zusätzlichen Variablen, die in der Analyse untersucht wurden, entsprechen auch denen, die nach aktueller Literatur eine akute Nierenfunktionsverschlechterung begünstigen können [73].


- DM, Diabetes mellitus
- A, Alter
- G, Geschlecht
- NSAID, nicht-steroidale Antirheumatika
- AHP, arterielle Hypertonie
- BBL, Betablocker
- SLD, Schleifendiuretika
- CKD-Stadien mit GFR < 60 ml/min, chronische Niereninsuffizienz
- HI, Herzinsuffizienz
- PPI, Protonenpumpeninhibitoren
- KM, Kontrastmittel
- ASFO, akute Sturzfolge
- PCM, Paracetamol
- HCT, Thiazide
- ACE-Hemmer



Die abhängige Variable Nierenfunktionsverschlechterung (GFRV) ist nominal skaliert und binär, d. h. kann nur zwei Werte 0 (keine Verminderung der GFR um 20 ml/min oder mehr) und 1 (Verminderung der GFR um 20 ml/min oder mehr) annehmen, deswegen wurde als Modell das multiple binäre logistische Regressionsmodell ausgewählt, das erlaubt, die Wahrscheinlichkeit des Eintretens bestimmter Ereignisse (hier: Nierenfunktionsverschlechterung) aufgrund der Ausprägung von mehreren unabhängigen Variablen einzuschätzen.

Das zugehörige logistische Regressionsmodell enthält für jede von 15 unabhängigen Variablen einen zu schätzenden Regressionskoeffizienten.

Bei der Interpretation der Koeffizienten im Hinblick auf deren Einfluss auf die abhängige Variable ist darauf zu achten, dass alle Regressionskoeffizienten außer übergeordnete internistisch/klinisch-pharmakologische Visite, MedV, keinen signifikanten Einfluss auf die Nierenverschlechterung (GFRV) aufweisen, da alle zugehörigen p-Werte  $> 0,05$  sind.

			OR	LCL	UCL
M2	Intervention		0,23	0,06	0,91

**Abbildung 8: Multiple logistische Regression, Modell 2 (M2).**

Der Regressionskoeffizient der Variablen internistisch/klinisch-pharmakologische Visite, MedV (-1,437) fällt signifikant aus ((Wald(1) = 4,390,  $p = 0,036$ ), somit hier auch für den übergeordneten Rahmen. Das heißt, es kann davon ausgegangen werden, dass die Variable Intervention einen übergeordneten reduzierenden signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der Nierenfunktionsverschlechterung hat, also auch außerhalb der individuellen Visite z.B. via geänderter Standards seitens der regelmäßigen MedV im Interventionszeitraum wirkt.

Der Einfluss der Variablen internistisch/klinisch-pharmakologische Visite, MedV, im übergeordneten Sinne hier, wird auch über Odds-Ratio ( $EXP(B)=0,238$ ) interpretiert. Die Odds Ratio einer unabhängigen Variablen gibt die Veränderung der relativen Wahrscheinlichkeit von Nierenfunktionsverschlechterung an. Da  $EXP(B)= 0,238 < 1$  ist, wird die Wahrscheinlichkeit reduziert. Die Signifikanz der Odds-Ratio wird ebenfalls durch das Konfidenzintervall überprüft. Da das Konfidenzintervall [0,06-0,91] keine 1 enthält, wird die Signifikanz der Odds-Ratio und damit die Signifikanz des Einflusses der Variablen internistisch/klinisch-pharmakologische Visite, MedV, hier als übergeordneter Effekt auf das gesamte Patientenkollektiv des Interventionsrahmens bestätigt.

EXP(B) spiegelt auch die Effektstärke für eine einzelne unabhängige Variable (hier: internistisch/klinisch-pharmakologische Visite, MedV) bei der logistischen Regression wider. Bei dem negativen Effekt bildet man die äquivalente Effektstärke  $1/0,238=4,2$ . Diese Effektstärke entspricht dem mittleren übergeordneten Effekt der Variablen MedV auf die Nierenfunktionsverschlechterung.

Laut Odds-Ratio ist die relative Wahrscheinlichkeit einer Nierenfunktionsverschlechterung um 76,2 % ( $0,238-1 = -0,762$ ) auch im übergeordneten Interventionsrahmen einer internistisch/klinisch-pharmakologischen Visite reduziert. Dafür muss die Voraussetzung erfüllt sein, dass alle anderen Faktoren konstant gehalten werden. Diese Senkung ist signifikant, da das Konfidenzintervall der Odds-Ratio 0,238 [0,09-0,99] keine 1 enthält. Das bedeutet, dass die Signifikanz der Odds-Ratio und damit die Signifikanz des übergeordneten Einflusses der Variablen internistisch/klinisch-pharmakologische Visite, MedV, bestätigt sind.

Deswegen kann die Hypothese 4.5 angenommen werden. Die Aussage, dass die Wahrscheinlichkeit einer Nierenfunktionsverschlechterung GFRV in der Abhängigkeit von der internistisch/klinisch-pharmakologischen Visite, MedV, hier im übergeordneten Rahmen, und weiteren zusätzlichen Variablen sinkt, ist zusätzlich für den übergeordneten Rahmen außerhalb der individuellen Visite im Interventionszeitraum statistisch gesichert. Aussagekräftiger wären eine weitere größere Studie und höhere Fallzahlen hinsichtlich der diesem Modell zugrundeliegenden Schätzungen mit den zugehörigen Konfidenzintervallen.

**Tabelle 15: Die Regressionskoeffizienten der unabhängigen Variablen des Modells 2 der multiplen, logistischen Regression.**

Unabhängige Variablen	Regressionskoeffizient	Signifikanz
A, Alter	-0,050	0,322
G, Geschlecht	0,182	0,790
NSAD, nicht-steroidale Antirheumatika	0,345	0,638
AHP, Arterielle Hypertonie	1,090	0,310
API, Antibiotika-pflichtige Infektionen	0,354	0,347
PPI, Protonenpumpenhemmer	0,476	0,510
CKD < 60 ml/min, chronische Niereninsuffizienz	2,893	0,001
KM, Kontrastmittel	0,697	0,440

<b>Unabhängige Variablen</b>	<b>Regressionskoeffizient</b>	<b>Signifikanz</b>
ASFO, Akute Sturzfolge	1,228	0,172
PCM, Paracetamol	0,258	0,666
HCT, Thiazide	-2,575	0,023
ACE, ACE-Hemmer	1,062	0,084
BBL, Betablocker	0,149	0,331
SLD, Schleifendiuretika	1,397	0,036
DM, Diabetes Mellitus	0,875	0,151
HI, Herzinsuffizienz	-0,342	0,658
MedV, internistische/pharmakologische Visite	-1,437	0,036

## 5 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Auswirkungen der Durchführung von regelmäßigen individuellen Medikationsanalysen mit internistisch/klinisch-pharmakologischen Visiten auf die Nierenfunktion bei stationären älteren und hochbetagten Patienten in der Alterstraumatologie des Universitätsklinikums Halle untersucht.

Die detaillierte Untersuchung mit Hilfe mehrerer statistischer Analyseverfahren (Kontingenzanalyse sowie einfache und multiple Logistische Regression) zeigte einen positiven Effekt auf die Nierenfunktion mit Nachweis eines klinisch signifikanten Präventionspotentials einer Nierenfunktionsverschlechterung während des stationären Aufenthaltes.

In der untersuchten Patientenpopulation erhielt jeder Patient durchschnittlich 10,74 ( $\pm$ SD 4) Medikamente. Dieser Wert liegt deutlich über dem aktuellen weltweiten Durchschnitt von 6 Medikamenten pro Patient mit der entsprechend vorhandenen chronischen Erkrankung [41]. Dies ist unter anderem bedingt durch das perioperative Setting mit vorübergehender Notwendigkeit zusätzlicher Medikamente wie verschiedene Analgetika, ggf. Antibiotika, Thrombose- oder Stressulkusprophylaxe. Das Risiko für arzneimittelbezogene Probleme erhöht sich mit steigender Anzahl der Medikamente bei Polypharmazie, unabhängig vom Alter und Geschlecht [62]. In diesem Zusammenhang zeigte sich in unserer Datenanalyse keine Korrelation zwischen Anzahl der Medikamente (Polypharmazie), Geschlecht, Alter und Nierenfunktionsverschlechterung (Tabelle 11, Seite 35).

Deskriptiv liefert Tabelle 8 (Seite 25) einen Überblick über die verschiedenen Merkmale der untersuchten Patienten im Gruppenvergleich. Es wurde bei allen Faktoren und deren Werten zwischen dem Fall einer Intervention und keiner Intervention unterschieden. Zwischen beiden Gruppen waren keine signifikanten Unterschiede in den Baselinedaten vorzufinden. Es ist jedoch bemerkenswert, dass im untersuchten Gesamtkollektiv der Studie wesentlich mehr Frauen zu finden waren als Männer. Dies entspricht der Verteilung der Geschlechter im stationären Setting der Alterstraumatologie und könnte z. B. partiell mit der demographisch höheren Lebenserwartung der weiblichen Population erklärt werden. Laut aktueller statistischer Daten entwickeln Frauen häufiger Niereninsuffizienz als Männer. Diese liegt wahrscheinlich an der höheren Lebenserwartung bei den Frauen. Allerdings ist das Fortschreiten der Niereninsuffizienz im Vergleich zu Männern deutlich langsamer [70]. Die Studie zeigte diesbezüglich keinen signifikanten Effekt.

Es wurde bereits festgehalten, dass, bezogen auf das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion, ältere Patienten in der Alterstraumatologie besonders vulnerabel sind [65]. Wie bereits erwähnt, war eine Differenzierung der CKD-Stadien orientierend an eine GFR oberhalb von 60 ml/min in dieser Studie nicht möglich. Bei den Nierengesunden und Patienten mit CKD-Stadien mit einem GFR Wert von  $\geq 60$  ml/min waren 219 Patienten, wovon 3 ( $p=0,003$ ) eine Nierenfunktionsverschlechterung entwickelt haben. Zudem bestand bei weiteren Patienten bereits eine fortgeschrittenere chronische Nierenfunktionseinschränkung, wodurch eine besondere erhöhte Vulnerabilität bestand. Bei 7,1 % ( $n=6$ ) von 85 Patienten mit CKD 3a bzw. 10,5 % ( $n=6$ ) von 57 Patienten mit CKD 3b war eine Nierenfunktionsverschlechterung zu sehen; im Vergleich unserer Patienten scheint das Risiko einer Verschlechterung bei CKD 3b höher zu sein ( $p = 0,016$ ) als bei den anderen CKD-Stadien, aber die insgesamt niedrigen Fallzahlen lassen eine diesbezügliche weitere Interpretation nicht zu, wie es insbesondere bei CKD 4 und 5 der Fall ist. Laut einer im *Kidney International* veröffentlichten Studie sind CKD-Patienten mit Stadien 3-5 besonderes gefährdet, im stationären Bereich ein akutes Nierenversagen zu entwickeln (im Vergleich zu CKD-Stadien 1-2 und abhängig vom Ausmaß der Nebenerkrankungen) [57]. Ein Patient mit CKD Stadium 3b in der Kontrollgruppe entwickelte ein akut auf chronisches Nierenversagen mit passagerer Dialyse.

Des Weiteren ist auch bei der Auswertung der Ergebnisse zu beachten, dass bereits bestehende Schädigungen den Verlauf beeinflussen können. Welche Form der akuten Nierenfunktionsverschlechterung vorlag, wurde in der Studie nicht untersucht. Laut einer aktuellen Studie ist das durch Hypoperfusion (am ehesten bei Hypovolämie) verursachte prärenale Nierenversagen mit 60 % die häufigste Form. Das intrarenale Nierenversagen, mit 35 % die zweithäufigste Form, wird meistens durch Tubulusnekrosen, grundsätzlich durch Ischämie oder toxische Faktoren, wie z. B. Kontrastmittel, verursacht [61]. Es wird geschätzt, dass 11 % des nosokomialen akuten Nierenversagens aufgrund von Kontrastmittel entstehen [60]. In der Studie war der Einfluss von KM mit einem p-Wert von 0,33 nicht signifikant, möglicherweise, weil nur wenige Patienten (7 % der Studienpopulation) KM-Untersuchungen während des stationären Aufenthaltes erhielten und auf ausreichende Hydrierung geachtet wird.

Während des stationären Aufenthaltes kommen additiv verschiedene Medikamente mit unterschiedlichen Wirkungen, entsprechenden unterschiedlichen pharmakokinetischen sowie pharmakodynamischen Wirkungsprofilen, besonderes in der akuten Therapie, zum Einsatz, wodurch eine Nierenfunktionsstörung begünstigt werden konnte – besonders bei vulnerablen Patienten, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer Nieren-

funktionseinschränkung zu entwickeln, bereits erhöht ist. Solch eine Komplikation in der akuten Therapie konnte durch eine entsprechende Dosisanpassung je nach aktueller Nierenfunktion oder durch eine passende Wirkstoffauswahl, mit Berücksichtigung der verschiedenen Interaktionen mit der bereits vorhandenen Hausmedikation, vermieden werden [68]. Als Beispiel wurde auch in unserer internistisch/klinisch-pharmakologischen Visite, MedV, so interveniert, dass in der Interventionsgruppe (n=43) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=18) deutlich mehr Bisoprolol verordnet wurde (Abbildung 3, Seite 30). Da Bisoprolol im Vergleich zu Metoprolol kein signifikantes Interaktionspotential über CYP-Enzyme aufweist, wurde bei der Intervention in vielen Fällen einer nachgewiesenen Wechselwirkung durch Abbaublockierung über CYP2D6, einem Enzym der Cytochromgruppe und involviert in der Metabolisierung entsprechender Medikamente, Bisoprolol anstelle von Metoprolol angesetzt; außerdem unterliegt Bisoprolol nicht dem genetischen CYP2D6-Polymorphismus im Abbau [72].

In der Studie waren die ACE-Hemmer in beiden Gruppen (Abbildung 4, Seite 30) gleich verteilt. Es war allerdings kein signifikanter Zusammenhang zwischen Verschlechterung der Nierenfunktion und ACE-Hemmer-Anwendung zu sehen. Das Risiko einer akuten Nierenfunktionsverschlechterung steigt deutlich bei älteren Patienten, vor allem bei vorbeschriebener Niereninsuffizienz unter ACE-Hemmer-Therapie, besonders wenn die Therapie nicht an die Nierenfunktion adaptiert wird [63].

Eine Umfrage zur Medikamentendosierung bei z. B. tätigen nephrologischen Ärzten zeigte, dass nur 28 % der Ärzte die Fachinformation zur Dosisanpassung benutzt haben. Als Beispiel waren in der Umfrage die größten Dosierungsprobleme auf der Intensivstation zu sehen [71]. Aufgrund dieser Tatsache ist es erforderlich, die Dosisfestlegung regelmäßig auch im Verlauf zu prüfen, d. h. die GFR zu messen, um aktuelle Nierenfunktionsveränderungen zeitnah zu erfassen und daran die Therapie zu adaptieren.

Zur Bewältigung dieses Problems wurde z. B. ein computergestütztes Arzneimittelsystem vorgeschlagen. Eine zusätzliche Lösung wäre eine regelmäßige internistisch/klinisch-pharmakologische Intervention, wodurch ein signifikant positiver Effekt auf das Risiko einer Nierenfunktionsverschlechterung in der aktuellen Studie gezeigt werden konnte.

Eine weitere weit verbreitete Medikamentengruppe, die gerade in der Traumatologie oft zum Einsatz kommt, ist die der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAID). Physiologisch spielen die Prostaglandine eine wichtige Rolle bei der Modulation der Nieren-

funktion, sodass es durch die NSAID über eine Verminderung bzw. Hemmung der Produktion von den Prostaglandinen mit Wegfall des vasodilatatorischen Regulationsmechanismus im Vas afferens zu einer akuten Störung der Nierenfunktion führen kann. Durch die internistisch/klinisch-pharmakologische Visite, MedV, wurde die NSAID-Applikation deshalb gezielt zurückgenommen (von 24 % in der Kontrollgruppe auf 7,8 % in der Interventionsgruppe). Es verblieben vordergründig Indikationsfälle der präventiven Anwendung von Ibuprofen gegen posttraumatische heterotope Ossifikationen nach Frakturversorgung in sensiblen und hierfür prädisponierten Gelenkabschnitten, z.B. Ellenbogengelenk. Zwar konnte in der Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen NSAID und einer Nierenfunktionsverschlechterung nachgewiesen werden, aber ein klinisch relevanter. Klinisch betrachtet wurde in der Interventionsgruppe signifikant auf NSAID verzichtet, in der dann weniger Patienten mit akuter Nierenfunktionsverschlechterung zu sehen waren. Wichtig war auch der Fokus auf die Rücknahme der NSAID in kombinationstherapeutischer Anwendung mit ACE-Hemmern respektive Sartanen wegen des hierdurch inhärent erhöhten Risikos einer Nierenschädigung bis zum akuten Nierenversagen. Aktuelle Studien zeigen einen deutlichen Unterschied zwischen topischen und systemischen NSAID hinsichtlich der Nierenfunktionsverschlechterung. Es wurde beobachtet, dass die topischen NSAIDs fast gar keine Nebenwirkungen auf die Niere hatten. Hingegen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Nierenfunktionsverschlechterung und der Anwendung von nicht topischen NSAID [69]. In unserer Studienpopulation wurden die NSAIDs überwiegend peroral appliziert.

Hinsichtlich der Medikamentengruppe Hydrochlorthiazide lassen sich in unserer Datenanalyse keine signifikanten Assoziationen mit einer Nierenfunktionsverschlechterung aufzeigen ( $p = 0,134$ ). In aktuellen Studien, wie z.B. der veröffentlichten Studie im Journal of the American Society of Hypertension wird berichtet, dass Thiazide einen positiven Effekt auf die Nierenfunktion als Folge der vermehrten Urinausscheidung und der effektiven Blutdruckkontrolle haben [58]. Dieser Zusammenhang konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden. Die transiente Nutzung der sequenziellen Nephronblockade zur Verbesserung der Diurese bei Niereninsuffizienz und/oder Herzinsuffizienz ist ein weiterer wichtiger Anwendungsaspekt, v. a. von vorzugsweise Xipamid mit einem Schleifendiuretikum, der auch in den MedV berücksichtigt wird, ebenso der parallele Fokus auf einen ausgeglichenen Säure-Basen-Haushalt. Thiazide weisen diverse Nebenwirkungen wie z. B. Hypokalämie, Hyponatriämie, Hypercalcämie und metabolische UAW wie Hyperurikämie, Hyperglykämie, Hyperlipämie auf, sodass von einer Verordnung bei älteren Patienten abgeraten wird [74]. In der

Interventionsgruppe wurde in unserer Studie durch die MedV gezielt die Thiazid-Applikation signifikant reduziert.

Ein roter Handbrief von Oktober 2018 verweist zudem auf aktuellere pharmako-epidemiologische Studiendaten mit einem erhöhten Risiko für nichtmelanozytären Hautkrebs (NMSC=non-melanoma skin cancer) [Basalzellkarzinom (Basaliom), Plattenepithelkarzinom der Haut (Spinaliom)] bei kumulativ steigender Hydrochlorothiazid-Dosisexposition [77, 78], der erwähnt werden sollte, da die Thiazide, insbesondere HCT, gehäuft bei älteren Patienten mit weit fortgeschrittenen Stadien einer CKD gefunden werden. Ziel und Fokus der MedV ist u.a., soweit im Gesamtkontext der Multimorbidität und jeweiligen Organfunktionen sinnvoll/vereinbar, eine Reduktion der Medikamente, die besonders risikobehaftet für UAW wie Stürze z. B. infolge von Hyponatriämien, sind.

Bei der Kontingenzanalyse (siehe Kapitel 4.2) wurde vor allem untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen der Durchführung einer internistisch/klinisch-pharmakologischen Visite, MedV, und dem Rückgang der glomerulären Filtrationsrate um  $\geq 20$  ml/min gibt.

In den Ergebnissen wurde bereits aufgezeigt, dass im untersuchten Patientenkollektiv das Risiko einer Nierenfunktionsverschlechterung in der Interventionsgruppe mit individueller MedV 0 % betrug. In der Kontrollgruppe lag das Risiko dagegen mit 5,5 % höher als in der Interventionsgruppe. Die relative Risikoreduktion betrug 100 %.

Weiterhin zeigte sich in einer einfachen Kontingenzanalyse ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Verminderung der glomerulären Filtrationsrate  $\geq 20$  ml/min und Allopurinol, Bakterien im Urin und Schleifendiuretika (siehe Kapitel 4.3). Patienten mit diesen Medikamenten weisen meist schon eine manifeste vorbestehende Nierenfunktionsstörung auf. Allopurinol kann als Urikostatikum den Purin-Abbau zu Harnsäure beeinflussen und weist laut einer Studie, die im Jahr 2020 in The New England Journal of Medicine veröffentlicht wurde, keinen relevanten Zusammenhang mit Nierenfunktionsverschlechterung auf [54]. Es wurden nur 107 Patienten in dieser Studie, wovon nur die Hälfte Allopurinol eingenommen hatten, untersucht. Die kurze Beobachtungsphase bei unseren Patienten während eines perioperativen stationären Aufenthalts lässt hier in keine der beiden Richtungen pathophysiologische Rückschlüsse dieser Medikamentenwirkung zu, die zudem in der Literatur kontrovers diskutiert werden. Ein weiterer signifikanter Zusammenhang der Nierenfunktionsverschlechterung war mit Schleifendiuretika zu beobachten. Diese wurden ebenfalls in mehreren Studien als die häufigste Ursache einer medikamenten-



assozierten Verschlechterung der Nierenfunktion beschrieben [56]. Trotz des hohen Stellenwertes der Schleifendiuretika ist z. B. eine Kontraindikation für die Anwendung von Torasemid eine vorbestehende Hypovolämie, die im Alter häufiger bei z. B. unzureichenden Trinkmengen auftreten kann. Bilanzierungsverhältnisse des Flüssigkeitshaushaltes der Patienten wurden in unserer Studie nicht erfasst. Auch verstärken Schleifendiuretika die Wirkung anderer antihypertensiver Substanzen, insbesondere von ACE-Hemmern. Es kann zu einem übermäßigen Blutdruckabfall mit renaler Hypoperfusion sowie den beschriebenen Auswirkungen bis zum akuten Nierenversagen kommen. Erwähnt werden muss auch, dass Torasemid z. B. die nephrotoxische Wirkung anderer Medikamente intensivieren kann. Für die Intensivmedizin ist wichtig zu wissen, dass Torasemid die gefäßverengende Wirkung von Katecholaminen vermindern kann. Im Alter und hinsichtlich Sturzrisiko müssen auch das häufige Auftreten von Kopfschmerzen und Schwindel unter dieser Medikation beachtet werden [67]. Des Weiteren zeigte sich bei unseren Patienten mit einer Bakteriurie, im Sinne eines symptomatischen oder asymptomatischen Harnwegsinfektes, ein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,007$ ) mit der Nierenfunktionsverschlechterung. Bei bereits vorbestehender Niereninsuffizienz und Koinzidenz einer Bakteriurie steigt das Risiko, eine Verschlechterung der Nierenfunktion zu erleiden, deutlich an. Eine im Jahr 2015 durchgeführte Studie zeigte, dass Patienten, die älter als 65 Jahre sind, vermehrt Bakteriurien aufweisen, und somit ein erhöhtes Risiko eines Harnwegsinfekts haben, mit der Folge, eine hierdurch bedingte Nierenfunktionsverschlechterung zu entwickeln [55].

In der logistischen Regression Modell 1 zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit einer Nierenfunktionsverschlechterung durch eine internistisch/klinisch-pharmakologische Visite deutlich niedriger (57,1 %) ist als in der Kontrollgruppe (OR= 0,43 KI [0,15-1,26]). Die weitere Untersuchung der Regressionskoeffizienten (-0,845) zeigte, dass die Durchführung von pharmakologischen Visiten signifikant mit einer Reduktion der Nierenfunktionsverschlechterung assoziiert war.

Wir konnten in dieser Studie die Annahme bestätigen, dass die Durchführung einer internistisch/klinisch-pharmakologischen Visite, MedV die relative Wahrscheinlichkeit einer Nierenfunktionsverschlechterung senkt, hier um 100 % bei individueller MedV und um 76,2 % auch im übergeordneten Rahmen der Intervention senkt. Eine Studie der University of Melbourne, die mehrere Tools, wie z.B START STOPP und Beers Criteria (Listen von potentiell inadäquaten Medikamenten im Alter) für Medikamentenreviews bei älteren Patienten untersuchte, zeigte, dass eine systemische Medikamentenkontrolle z.B bei den Hausärzten, einen positiven Effekt

hat, nicht nur auf den Niereninsuffizienzverlauf, sondern auf den allgemeinen gesundheitlichen Zustand mit Minimierung der unerwünschten Nebenwirkungen durch optimale Medikamentenverordnung bei Patienten mit Niereninsuffizienz [79]. Eine klare Empfehlung wurde für die Medikamentenreviews in Zusammenarbeit zwischen den Ärzten und Pharmazeuten ausgesprochen [79].

Ein Vergleich zwischen den eGFR-Werte und BIS1-Werten in unserer Studie zeigte, dass die Werte in den unteren Bereichen keine großen Differenzen mehr zeigten. Zu beobachten war, dass je höher der ermittelte eGFR, desto niedriger der relative BIS1-Wert war. Eine Studie aus dem Jahr 2020 durch Jorge et al. verglich die geschätzten GFR-Werte (mittels MDRD, CKD-EPI, BIS1 und FAS) mit der gemessenen Kreatinin-Clearance über 24 Stunden bei 144 Patienten über 70 Jahren. Die geschätzte GFR durch MDRD und CKD EPI lag um 7,8 bzw 8,4 ml/min unter der gemessenen Kreatinin-Clearance über 24 Stunden. Die Differenz war größer als man für die GFR durch BIS1 und FAS ermittelt hat. Bei 47,2 % der untersuchten Patienten zeigte sich durch die Kreatinin-Clearance über 24 Stunden eine renale Funktionsstörung > 60ml/min. Im Vergleich wurde nur ein Drittel der untersuchten Patienten durch MDRD oder CKD-EPI bzw. 20 % der Patienten durch BIS1 oder FAS klassifiziert [83].

Da die klinisch-pharmakologischen Visiten nur in regelmäßigen 14-täglichen Abständen erfolgen, wäre zu prüfen, ob bei engmaschigerer Intervention dieser Effekt noch optimiert werden könnte. Dies ist gerade hinsichtlich der meist relativ akuten Geschehnisse um die Ereignisse einer sich manifestierenden Nierenfunktionseinbuße, die ein zeitnahes internistisches und synoptisch klinisch-pharmakologisches Augenmerk auf alle Risikofaktoren erfordern, zu vermuten - insbesondere seitens der Gesamtmedikation bei den geriatrischen Patienten, die meistens von Polypharmazie gekennzeichnet ist. Akkumulierende negative Effekte auf die Nieren können in diesem Zusammenhang leicht übersehen werden bzw. sind gar nicht bekannt. Auch die Ermittlung des aktuellen Säure-Basen-Haushaltes ist in einem solchen Kontext oft erforderlich und wird seitens der klinisch-pharmakologisch tätigen Fachärztin für Innere Medizin dann ergänzend angefordert. Als Konsequenz erfolgt jeweils eine therapeutische Harnalkalisierung bei metabolischer Azidose, abhängig vom begleitenden und wiederholt zu aktualisierenden respiratorischen Zustand des Patienten. Besonders erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass kein Patient der Interventionsgruppe im Rahmen der MedV eine Nierenfunktionsverschlechterung zeigte. Außerhalb dieser, d. h. vor der Durchführung der MedV respektive >1 Woche später, insbesondere im Zusammenhang mit der Notwendigkeit der zusätzlichen Applikation eines Antibiotikums wegen eines neu

aufgetretenen Infektes, konnten wir bei einer außerhalb dieser Studie detaillierten Analyse zeigen, dass insbesondere die Überdosierung von Antibiotika, a. e. in der Akutversorgung durch wechselnde Dienstärzte, eine Nierenfunktionsverschlechterung bedingen kann. Die sorgfältige Anpassung einer Antibiotika-Dosierung an die aktuelle GFR, ggf. mit engen Verlaufskontrollen im akuten Krankheitsgeschehen, ist in diesem Kontext dringend zu beachten.

Das hier vorliegende Thema ist besonders wichtig, was auch die Tatsache erklärt, dass sich viele Forscher bzw. Studien mit dieser Thematik auseinandersetzen. Aktuelle Studien diskutieren, wie wichtig und effektiv eine interprofessionelle Arbeit zwischen den behandelnden Ärzten sowie Pharmakologen und den geschulten Pharmazeuten ist. Beide Seiten verfolgen dabei das gemeinsame Ziel, Medikamenten-bezogene Probleme (medication related problems, MRP) zu reduzieren.

Ein Medikationsreviewing z.B durch Pharmazeuten, führte, laut der Studie der University of Michigan, zu einer Reduktion der Polypharmazie, der Krankenhausaufenthalte sowie MRP. Hier wurden 204 ältere Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 95 Patienten (45 %) ein Medikationsreview durch Pharmazeuten erhalten haben. Gemessen wurde hier die Medication Appropriateness Index (MAI) vor und nach der Intervention. Es zeigte sich eine Reduktion des MAI von 7 auf 3 ( $p < 0,05$ ). Bei den Patienten in dieser Studie wurde auch eine Besserung der Lebensqualität, besonderes bei Patienten mit bekannter Niereninsuffizienz, beobachtet [80].

Vor allem bei Patienten mit CKD ist es essentiell, dass die Medikamente und deren Dosierungen je nach Bedarf der betroffenen Personen entsprechend engmaschig angepasst werden. Dies ist durchgehend ein Hauptfokus der durchgeführten internistisch/klinisch-pharmakologischen Visiten und setzt detaillierte Kenntnisse der jeweiligen Fachinformationen aller Medikamente und der gegebenenfalls möglichen therapeutischen, weniger nephrotoxischen Alternativen voraus. U.a. diese adaptierenden Maßnahmen führen zur Prävention einer Verschlechterung der Nierenfunktionen und sie verhindern auch eine mögliche ESRD oder akutes Nierenversagen. Die zusätzlichen jeweiligen Medikamentendosierungen und Dosisänderungen wurden im Rahmen dieser Studie nicht erfasst. Jedoch am Beispiel der PPI lässt sich deutlich die konsequente Rücknahme z.B. der überdosierten Dosis von 40 mg Pantoprazol (Kontrollgruppe 36 %, Interventionsgruppe 24 %) auf 20 mg (Kontrollgruppe 10,5 %, Interventionsgruppe 29,9 %) bei prophylaktischer Indikationsstellung durch die internistisch/klinisch-pharmakologische Visite, MedV,

aufzeigen. PPI werden auch laut Fachinformationen ein nephrotoxisches Potential mit tubulo-interstitieller Nephritis zugeschrieben.

Wie bereits erwähnt, gibt es zu dem Thema Medikamentendosierungen und Nierenfunktion vielfältige Publikationen. So wurden in einer Studie aus dem Jahr 2019 speziell die medikamentösen Verordnungen für stationär aufgenommene Patienten mit Nierenfunktionsverschlechterungen analysiert. Nach umfangreichen Untersuchungen und Auswertungen der erzielten Ergebnisse wurde bestätigt, dass eine Großzahl der verordneten Medikamente nicht der aktuellen Nierenfunktion der Patienten angepasst war. Dies führte dementsprechend wieder zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion [53]. Die Ergebnisse der benannten Studien weisen auf eine fehlende Kontrolle bei der Entwicklung bzw. Verordnung solcher Medikamente hin.

Eine suffiziente und professionell klinisch-pharmakologische Intervention kann auch zur Reduktion der Hospitalisierungsraten (OR 0.46, 95 % KI [0.26, 0.83]) und somit zum positiven ökonomischen Effekt beitragen. Dies wurde durch eine Studie der British Pharmacological Society bestätigt [59].

#### **Stärken und Schwächen der Studie:**

Zu den Stärken der vorliegenden retrospektiven Studie zählt, dass sie über einen Beobachtungszeitraum der internistisch/klinisch-pharmakologischen Visiten, MedV, von über vier Jahren verfügt und es sich um eine praxisbasierte Studie handelt. Des Weiteren konnten mögliche Störfaktoren minimiert werden. Bezüglich potenzieller Confounder wie Alter, Wohnform, Geschlechterverteilung und der meisten Diagnosen waren die Kontroll- und Interventionsgruppe bei weitgehender Übereinstimmung sehr gut vergleichbar.

Ein limitierender Faktor ist, dass die CKD-Einteilung bzw. Berechnung aufgrund der fehlenden Langzeitmessungen der GFR-Werte sowie der fehlenden Messung der Albuminurie nicht genau möglich ist. Deshalb haben wir uns an die GFR-Werte bei Aufnahme zur Einschätzung der CKD-Stadien orientiert. Eine weitere Limitation war die Laborberechnung der GFR-Werte anhand der gerade im Alter ungenauen MDRD Formel bei dem Großteil unserer Studienpopulation mit fehlender weiterer Unterteilung der GFR-Werte oberhalb von 60 ml/min.

Für eine aussagekräftigere oder genauere Untersuchung der Wirksamkeit von Interventionen wird eine größere Studie benötigt. Es muss eine quantitativ größere Experimentalgruppe vorliegen, um explizite Aussagen und Rückschlüsse über das

Forschungsthema zu erlangen. Auch eine prospektive, randomisiert kontrollierte Studie wäre für die Untermauerung unserer Ergebnisse vorteilhaft.

An der Stelle ist auch zu beachten, dass es viele Lücken in der Analyse geben kann, wenn man auf ein breites Spektrum von möglichen Einflussfaktoren fokussiert. Es kann vorteilhaft sein, die zu beobachtenden Faktoren zu limitieren. Weiterführend wäre auch ergänzend eine fachübergreifende Arbeit mit Teilnahme von mehreren Fachdisziplinen, da in unserer Analyse Studienprotokoll-gemäß nur die Patienten der Alterstraumatologie untersucht worden.

## 6 Zusammenfassung

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Effektivität der 14-täglich durchgeführten internistisch/klinisch-pharmakologischen Visite in der Alters-traumatologie bei älteren und hochbetagten Patienten auf die Prävention einer Nierenfunktionsverschlechterung. Dazu wurde ein Patientenkollektiv mit insgesamt 404 Patienten mittels retrospektiver Kohorten-Studie überprüft. Die Prävalenz einer Nierenfunktionsverschlechterung betrug bei Patienten in der Interventionsgruppe im zeitlichen Rahmen einer MedV 0 % und 2,5 % im übergeordneten Rahmen, wenn z.B. noch keine MedV erfolgt war, während in der Kontrollgruppe 5,5 % betroffen waren. Die Wahrscheinlichkeit einer Nierenfunktionsverschlechterung ist damit auch unter Einbeziehung der Patienten ohne individuelle MedV in der Interventionsgruppe deutlich niedriger (Relative Risikoreduktion = 0,55). Des Weiteren zeigte sich in der multivariablen-logistischen Regression ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Durchführung einer internistisch/klinisch-pharmakologischen Intervention und der Prävention einer möglichen Nierenfunktionsverschlechterung (OR 0,238 95 % KI [0.62-0.91]). Dieser Effekt bildete sich ab im Gesamtkollektiv der Patientengruppe aus dem Interventionszeitraum, wenn noch keine Medikationsanalyse und Visite erfolgt war. Die relative Wahrscheinlichkeit einer Nierenfunktionsverschlechterung wird um 76,6 % im Interventionszeitraum, auch unter Einschluss der Patienten vor MedV, durch die regelmäßige klinisch-pharmakologische Visite gesenkt.

Für die Patienten mit einer individuellen MedV im Zusammenhang mit der GFRV findet sich eine absolute Risikoreduktion um 5,5 %, relative Risikoreduktion um 100 %, und eine Number needed to treat von n=18, letztere mitbedingt höher durch die insgesamt niedrige Fallzahl des Outcomes Nierenfunktionsverschlechterung.

Eine Nierenfunktionsverschlechterung war assoziiert mit Schleifendiuretika und Allo-purinol. Ein weiterer Risikofaktor war ein symptomatischer oder asymptomatischer Harnwegsinfekt mit Bakterurie. Auch eine bereits vorbestehende CKD, insbesondere Stadium 3b, erwies sich als signifikanter Einflussfaktor. Die Einnahme von mehreren Medikamenten bei der älteren Studienpopulation war nahezu charakteristisch. Trotz der ausgeprägten Polypharmazie in der Studienpopulation ließ sich kein signifikanter Einfluss der Anzahl der Medikamente auf eine Nierenfunktionsverschlechterung nachweisen.

Die Studie zeigt, dass eine regelmäßige interprofessionelle klinisch-pharmakologische Visite hocheffektiv ist, um das Risiko einer möglichen Nierenfunktionsverschlechterung

zu reduzieren. Allerdings sollte ein größeres Patientenkollektiv mit anderen, auch akuten internistischen Krankheitsbildern untersucht werden, um sichere Aussagen über weitere prädisponierende Faktoren und somit ein umfangreich etabliertes Verfahren in verschiedenen Bereichen untersuchen zu können. Idealerweise wäre eine prospektive, kontrollierte randomisierte Studie zur weiteren Evaluation hilfreich, dies stößt aber in dem Bestreben einer optimierten Versorgung der älteren Patienten auf ethische Bedenken.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Stenvinkel, P. "Chronic kidney disease: a public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease." *Journal of Internal Medicine* 268.5 (2010): 456-467.
2. Schaeffner, Elke S., et al. "Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older." *Annals of internal medicine* 157.7 (2012): 471-481.
3. Zhang, Qiu-Li, and Dietrich Rothenbacher. "Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review." *BMC public health* 8.1 (2008): 1-13.
4. Huber, Lu, Marcel Naik, and Klemens Budde. "Desensitization of HLA-incompatible kidney recipients." *The New England journal of medicine* 365.17 (2011): 1643-author.
5. Bellomo, Rinaldo, et al. "Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group." *Critical care* 8.4 (2004): 1-9.
6. Mehta, Ravindra L., et al. "Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury." *Critical care* 11.2 (2007): 1-8.
7. Kdigo, A. "Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury." *Kidney Int Suppl* 2.1 (2012): 1-138.
8. Levey, A. S., and M. T. James. "In the Clinic: acute kidney injury." *Ann Intern Med* (2017).
9. Alscher, Mark Dominik, Christiane Erley, and Martin K. Kuhlmann. "Acute renal failure of nosocomial origin." *Deutsches Ärzteblatt International* 116.9 (2019): 149.
10. Jannot, Anne-Sophie, et al. "The diagnosis-wide landscape of hospital-acquired AKI." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 12.6 (2017): 874-884.
11. Susantitaphong, Paweena, et al. "World incidence of AKI: a meta-analysis." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 8.9 (2013): 1482-1493.



12. Mehta, Ravindra L., et al. "Phenotype standardization for drug-induced kidney disease." *Kidney international* 88.2 (2015): 226-234.
13. Levin, Adeera, et al. "Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease." *Kidney international supplements* 3.1 (2013): 1-150.
14. Levey, Andrew S., et al. "The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report." *Kidney international* 80.1 (2011): 17-28.
15. Herold: Innere Medizin 2017. Herold 2016, ISBN 3-981-46606-3.
16. Major, Rupert W., et al. "The kidney failure risk equation for prediction of end stage renal disease in UK primary care: an external validation and clinical impact projection cohort study." *PLoS medicine* 16.11 (2019): e1002955.
17. Jager, Kitty J., et al. "A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases." *Nephrology Dialysis Transplantation* 34.11 (2019): 1803-1805.
18. Moore, Peter K., Raymond K. Hsu, and Kathleen D. Liu. "Management of acute kidney injury: core curriculum 2018." *American Journal of Kidney Diseases* 72.1 (2018): 136-148..
19. Eckardt, K. U., and B. Kasiske. "Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO): clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)." *Kidney Int* 76.Suppl (2009): S1-S130.
20. Mikhail, Ashraf, et al. "Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease." *BMC nephrology* 18.1 (2017): 1-29.
21. Klingele, Matthias, and Doreen Brodmann. *Einführung in die Nephrologie und Nierenersatzverfahren*. Springer Heidelberg, 2017.
22. Silbernagel S, Despopoulos A. *Taschenatlas der Physiologie*. 7. Auflage: 148-185.
23. Cockcroft, Donald W., and Henry Gault. "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine." *Nephron* 16.1 (1976): 31-41.

24. Levey, Andrew S., et al. "A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation." *Annals of internal medicine* 130.6 (1999): 461-470.
25. Matsushita, Kunihiro, et al. "Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study." *American journal of kidney diseases* 55.4 (2010): 648-659.
26. Levey, Andrew S., et al. "A new equation to estimate glomerular filtration rate." *Annals of internal medicine* 150.9 (2009): 604-612.
27. Morrissey, Kari M., et al. "Renal transporters in drug development." *Annual review of pharmacology and toxicology* 53 (2013): 503-529.
28. Bodmer M., Haschke M., Dickenmann M. Arzneimitteltherapie bei Niereninsuffizienz. *Schweiz Med Forum* 2013,13(4), 64-69
29. Dörks, Michael, et al. "Inappropriate medication in non-hospitalized patients with renal insufficiency: a systematic review." *Journal of the American Geriatrics Society* 65.4 (2017): 853-862.
30. Kram, D. "Geriatric ist ein" Muss"-bald ist jeder Dritte über 65." *Dtsch Apoth Ztg* 151 (2011): 4610-7.
31. Mowitz A, Schröder F, Jaehde U. Arzneimitteltherapiesicherheit bei älteren Patienten. *Apotheken Magazin* 2010; 28: 8-13.
32. Statistisches Bundesamt Deutschland. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Verfügbar unter: <http://www.destatis.de>, letzter Zugriff 03. Februar 2022.
33. Burkhardt, Heinrich. *Arzneitherapie für Ältere*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010.
34. Arbeitsgruppe der DGG DuB-G. Definition Geriatrischer Patienten. Stand 2007. Verfügbar: [http://www.ekweende.de/media/fachabteilungen/geriatrie/info\\_geriatr\\_patient.pdf](http://www.ekweende.de/media/fachabteilungen/geriatrie/info_geriatr_patient.pdf), letzter Zugriff 03. Februar 2022.
35. Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) Referat, Gesundheitsforschung Medikamente im Alter Oktober 2019.

36. Schwabe, Ulrich, et al. *Arzneiverordnungs-report 2017*. Heidelberg, Germany: Springer, 2018.
37. Shi S, Morike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 183-99.
38. Beers, Mark H., Mark Munekata, and Michele Storrie. "The accuracy of medication histories in the hospital medical records of elderly persons." *Journal of the American Geriatrics Society* 38.11 (1990): 1183-1187.
39. Campanelli, Christine M. "American Geriatrics Society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: the American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel." *Journal of the American Geriatrics Society* 60.4 (2012): 616.
40. Holt, Stefanie, Sven Schmiedl, and Petra A. Thürmann. "Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list." *Deutsches Ärzteblatt International* 107.31-32 (2010): 543.
41. Masnoon, Nashwa, et al. "What is polypharmacy? A systematic review of definitions." *BMC geriatrics* 17.1 (2017): 1-10.
42. Moßhammer, Dirk, et al. "Polypharmacy—an upward trend with unpredictable effects." *Deutsches Ärzteblatt International* 113.38 (2016): 627.
43. Ammon H. *Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch*. 10. Auflage. Berlin: De Gruyter; 2010.
44. Morimoto, T., et al. "Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods." *BMJ Quality & Safety* 13.4 (2004): 306-314.
45. Griese-Mammen, Nina, et al. "PCNE definition of medication review: reaching agreement." *International journal of clinical pharmacy* 40.5 (2018): 1199-1208.
46. Thoma, Michelle M. "ASHP statement on the pharmacist's role in medication reconciliation." *American Journal of Health-System Pharmacy* 70.5 (2013): 453-457.
47. Qin, Si-bei, et al. "The impact of the clinical pharmacist-led interventions in China: a systematic review and meta-analysis." *International journal of clinical pharmacy* 42.2 (2020): 366-377.

48. Bitter, Kerstin, et al. "Pharmacist-led medication reviews for geriatric residents in German long-term care facilities." *BMC geriatrics* 19.1 (2019): 1-8.
49. Verdoorn, Sanne, et al. "Effects of a clinical medication review focused on personal goals, quality of life, and health problems in older persons with polypharmacy: a randomised controlled trial (DREAMeR-study)." *PLoS medicine* 16.5 (2019): e1002798.
50. Frei, Ulrich, and H. J. Schober-Halstenberg. "Nierenersatztherapie in Deutschland." *Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2007* (2006): 2008.
51. Mahner, Maria. "Arzneimittelverordnung bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in der hausärztlichen Versorgung in Vorpommern-eine Querschnittsstudie." (2018).
52. Whittaker, Chanel F., et al. "Medication safety principles and practice in CKD." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 13.11 (2018): 1738-1746.
53. Saad, Rayane, Souheil Hallit, and Bahia Chahine. "Evaluation of renal drug dosing adjustment in chronic kidney disease patients at two university hospitals in Lebanon." *Pharmacy Practice (Granada)* 17.1 (2019).
54. Badve, Sunil V et al. "Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease." *The New England journal of medicine* vol. 382,26 (2020): 2504-2513. doi:10.1056/NEJMoa1915833
55. Hsiao, Chih-Yen, et al. "Risk factors for development of acute kidney injury in patients with urinary tract infection." *PloS one* 10.7 (2015): e0133835.
56. Carvounis, Christos P., Sabeeha Nisar, and Samerah Guro-Razuman. "Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure." *Kidney international* 62.6 (2002): 2223-2229.
57. Douros, Antonios, et al. "Drug-induced kidney injury: A large case series from the Berlin Case-Control Surveillance Study." *Clinical Nephrology* 89.1 (2018): 18.
58. Agarwal, Rajiv, and Arjun D. Sinha. "Thiazide diuretics in advanced chronic kidney disease." *Journal of the American Society of hypertension* 6.5 (2012): 299-308.

59. Malet-Larrea, Amaia, et al. "The impact of a medication review with follow-up service on hospital admissions in aged polypharmacy patients." *British journal of clinical pharmacology* 82.3 (2016): 831-838.
60. Willam, C. "Kontrastmittel induzierte Nephropathie: Inzidenz, Bedeutung und Behandlung." *Gefässchirurgie* 16.7 (2011): 454-461.
61. Herold, Gerd. *Innere Medizin 2021*. De Gruyter, 2021.
62. Koh, Yvonne, Fatimah Bte Moideen Kutty, and Shu Chuen Li. "Drug-related problems in hospitalized patients on polypharmacy: the influence of age and gender." *Therapeutics and clinical risk management* 1.1 (2005): 39.
63. Chaumont, Martin, et al. "Acute Kidney Injury in Elderly Patients With Chronic Kidney Disease: Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Carry a Risk?." *The Journal of Clinical Hypertension* 18.6 (2016): 514-521.
64. Zuba, Martin, and Katharina Antony. "Evaluation Pilotprojekte „Polypharmazie “." (2016).
65. Abdel-Kader, Khaled, and Paul M. Palevsky. "Acute kidney injury in the elderly." *Clinics in geriatric medicine* 25.3 (2009): 331-358.
66. Geyer, Sara, and Amir S. Yazdi. "Hydrochlorothiazide and nonmelanoma skin cancer." *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 70.2 (2019): 148-149.
67. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) (24.09.2015): SRZ Fachinformationsdienst  
<http://fachinformation.srz.de/pdf/aliudpharma/torasemidal5mg-10mgtabletten.pdf>  
[02.02.2022].
68. Keller, Frieder. "Nephrotoxische Störungen und nierenabhängige Arzneimittel." *Facharzt Nephrologie*. Urban & Fischer, 2008. 891-960.
69. Lim, Cynthia Ciwei, et al. "Short-course systemic and topical non-steroidal anti-inflammatory drugs: impact on adverse renal events in older adults with co-morbid disease." *Drugs & aging* 38.2 (2021): 147-156.
70. Dr. Bettina Albers, B. A. (2018, 6. März). *Nierenkrankheiten bei Frauen: Besonderheiten und Risiken - DGfN. deutsche gesellschaft für nephrologie*.

<https://www.dgfn.eu/pressemeldung/nierenkrankheiten-bei-frauen-besonderheiten-und-risiken.html>

71. Maus, Sebastian, et al. "Umfrage zur Arzneimitteldosierung bei Niereninsuffizienz unter nephrologisch tätigen Ärzten." *Wiener klinische Wochenschrift* 122.15 (2010): 479-485.
72. Nozawa, Takashi, et al. "Influence of CYP2D6 genotype on metoprolol plasma concentration and  $\beta$ -adrenergic inhibition during long-term treatment: a comparison with bisoprolol." *Journal of cardiovascular pharmacology* 46.5 (2005): 713-720.
73. Mallhi, Tauqeer Hussain, et al. "Incidence, characteristics and risk factors of acute kidney injury among dengue patients: a retrospective analysis." *PloS one* 10.9 (2015): e0138465.
74. Clayton, J. A., et al. "Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care." *British journal of clinical pharmacology* 61.1 (2006): 87-95.
75. Rieckert, Anja, et al. "Polypharmacy in older patients with chronic diseases: a cross-sectional analysis of factors associated with excessive polypharmacy." *BMC family practice* 19.1 (2018): 1-9.
76. Godsgift/Matthew/Gonçalo. Medicines use review A toolkit for pharmacists. (2020). International Pharmaceutical Federation, 3—<https://www.fip.org/file/4884>.
77. Pedersen, Sidsel Arnsparng, et al. "Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: a nationwide case-control study from Denmark." *Journal of the American Academy of Dermatology* 78.4 (2018): 673-681.
78. Pottegård, Anton, et al. "Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer." *Journal of internal medicine* 282.4 (2017): 322-331.
79. Manski-Nankervis, Jo-Anne, et al. "Prescribing and deprescribing in chronic kidney disease." *Australian journal of general practice* 50.4 (2021): 183-187.
80. Tesfaye, Wubshet H., et al. "Effect of pharmacist-led medication review on medication appropriateness in older adults with chronic kidney disease." *Journal of Pharmacy Practice and Research* 49.5 (2019): 471-476.

81. Moustafa, Haidar, et al. "Acute kidney injury in patients with malignant middle cerebral artery infarction undergoing hyperosmolar therapy with mannitol." *Journal of Critical Care* 64 (2021): 22-28.
82. Drewas, Luise, et al. "Individual Pharmacotherapy Management (IPM)-I: a group-matched retrospective controlled clinical study on prevention of complicating delirium in the elderly trauma patients and identification of associated factors." *BMC geriatrics* 22.1 (2022): 1-18.
83. Vega, Jorge et al. "¿Son equivalentes los diferentes métodos para estimar la función renal en los adultos mayores?" [Comparison of different methods to estimate glomerular filtration rate in older adults]. *Revista medica de Chile* vol. 149,2 (2021): 187-195.
84. Girndt, Matthias, et al. "The prevalence of renal failure: results from the German health interview and examination survey for adults, 2008–2011 (DEGS1)." *Deutsches Ärzteblatt International* 113.6 (2016): 85.

## 8 Thesen

Die Untersuchung dieser Studie orientiert sich an unseren folgenden Überlegungen:

1. Die älteren  $\geq 70$ -jährigen Patienten in der Alterstraumatologie sind vulnerabel hinsichtlich des Risikos einer peri-/postoperativen Verschlechterung der Nierenfunktion.
2. Es ist bereits bei Aufnahme dieser Patientengruppe ein hoher Anteil von Patienten mit präexistenter eingeschränkter Nierenfunktion zu verzeichnen.
3. Das Ausmaß der vorbestehenden Schädigung der Nieren beeinflusst den Verlauf.
4. Es können medikamentöse Problematiken bei älteren Patienten erkannt werden, deren gezielte Vermeidung einen präventiven Ansatz hinsichtlich Reduktion der Zahl der nephrotoxischen Ereignisse darstellt.
5. Aus der Erfassung anderer Variablen lassen sich weitere prädisponierende Risikofaktoren respektive Assoziationen ermitteln, die mit einer erhöhten Häufigkeit einer postoperativen Nierenfunktionsverschlechterung einhergehen.
6. In der Patienten-Kohorten-Gruppe aus dem definierten Zeitintervall vor der Intervention kommt es häufiger zur Nierenfunktionseinbuße als in der Vergleichsgruppe aus dem definierten Zeitintervall unter der "Intervention internistisch/klinisch-pharmakologische Visite".
7. Die Berücksichtigung dieser Tatsache kann eine Therapieerweiterung auf belastendere und kostenintensivere Modalitäten wie Hämodialyse und Intensivbetreuung vermeidbar machen, d. h. impliziert neben einem Patientenbenefit einen positiven sozioökonomischen Effekt.



## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich jedem Menschen meinen großen Dank aussprechen, der mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt hat.

Meiner Betreuerin, Frau Dr. med. Ursula Wolf, Internistin und Leiterin der Abteilung Pharmakotherapie-Management der Universitätsklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, möchte ich für die engagierte Beratung, sachkundige Anleitung und konstruktive Unterstützung im Promotionsverfahren und bei der Abfassung der Dissertation recht herzlich danken.

Dem Studiendekan und Direktor der Poliklinik für Innere Medizin II der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Herrn Prof. Dr. med. Matthias Girndt, danke ich für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit in seiner Klinik.

Herrn Prof. Dr. Andreas Wienke (Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) danke ich für die unkomplizierte Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Meinen Eltern, meiner Frau und meiner kleinen Tochter danke ich für das entgegengebrachte Vertrauen und die Kraft, die sie mir in schwierigen Situationen gegeben haben.

Große Unterstützung und Motivation erfuhr ich von meiner deutschen Familie Sven und Carola, und dafür möchte ich ihnen ganz herzlich danken.

## Erklärungen

- (1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.
  
- (2) Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.
  
- (3) Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Datum, Unterschrift

18.07.2022

