

Aus dem Institut für Gesundheits- und Pflegewissenschaft
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktorin: Prof. Dr. phil. Gabriele Meyer

**Verordnungsverhalten von
Protonenpumpeninhibitoren in Pflegeheimen:
eine Sekundärdatenanalyse im Rahmen der
EPCentCare-Studie**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)
für das Fachgebiet Gesundheits- und Pflegewissenschaften

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

von Martina Angelika Maria Magdalene Wegener
geboren am 19.05.1985 in Kirchen (Sieg)

Gutachter/-in: 1. Prof. Dr. med. Thomas Frese
2. Prof. Dr. med. Petra Thürmann, Witten/Herdecke

26.06.2018

10.12.2018

Referat

Zielsetzung: Die vorliegende Arbeit analysierte das Verordnungsverhalten von Protonenpumpeninhibitoren in Pflegeheimen, d.h. die Verordnungshäufigkeit, die Indikationsstellung und die Dosierungshöhe.

Methoden: Eine Sekundärdatenanalyse von Baseline-Daten der vom BMBF geförderten Cluster-randomisierten kontrollierten Studie EPCentCare zur Reduktion von Antipsychotika durch psychosoziale Begleitung wurde durchgeführt. Eingeschlossen waren 437 Pflegeheimbewohner/-innen aus Sachsen-Anhalt, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein mit mindestens einer Antipsychotika-Verordnung und einem Medikationsreview eines unabhängigen Experten. Zur Überprüfung der Indikationsstellung wurde zwischen zugelassenen Indikationen nach Fachinformation und Indikationen basierend auf Leitlinien-Empfehlungen unterschieden.

Ergebnisse: Insgesamt 193 der 437 Teilnehmer/-innen (44,2 %) hatten eine Verordnung eines Protonenpumpeninhibitors. Davon erhielten n=138 den Protonenpumpeninhibitor aufgrund einer gesicherten Indikation; bei n=52 hingegen hatte die Verordnung keine adäquate Indikation und in drei Fällen war die Indikation unklar. Von den 138 Teilnehmer/-innen mit einer als indiziert erachteten Verordnung erhielten weniger als ein Drittel den Protonenpumpeninhibitor aufgrund einer zugelassenen Indikation nach Fachinformation. Bei den restlichen Studienteilnehmer/-innen basierte die Verordnung auf Leitlinien-Empfehlungen. Eine nicht indizierte Verordnung war mit einer steigenden Gesamtanzahl verordneter Medikamente statistisch signifikant assoziiert. Keine Assoziation konnte bestätigt werden für Alter, Pflegestufe, Anzahl chronischer Erkrankungen, dokumentiertes demenzielles Syndrom, Verordnung von psychotrop wirksamen Medikamenten, Anzahl der Besuche von Hausarzt/-ärztin oder Facharzt/-ärztin und Zugehörigkeit zu einem bestimmten Studienzentrum. Bei 84 der 138 Teilnehmer/-innen mit indizierter Verordnung war die Dosierung angemessen; bei n=54 war die Dosierung zu hoch. Insgesamt bei 84/193 (43,5 %) Teilnehmern/-innen mit einem Protonenpumpeninhibitor waren die Indikation und Dosierung angemessen.

Diskussion: Über die Hälfte der Teilnehmer/-innen mit einem Protonenpumpeninhibitor bekamen diesen entweder ohne Indikation oder in zu hohen Dosierungen verordnet. Ärztinnen und Ärzte sind gehalten, die Verordnungen von Protonenpumpeninhibitoren zu überprüfen, um nicht indizierte Verordnungen zu vermeiden und unnötige Dauertherapien und die damit verbundenen Risiken zu verhindern. Die Anpassung und Beendigung der Verordnung wiederum muss mit der gebotenen Sorgfalt erfolgen, um die Bewohner/-innen nicht zu gefährden.

Martina Wegener: Verordnungsverhalten von Protonenpumpeninhibitoren in Pflegeheimen: eine Sekundärdatenanalyse im Rahmen der EPCentCare-Studie. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 64 Seiten, 2018.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	II
1 Einleitung	1
1.1 Protonenpumpeninhibitoren.....	1
1.1.1 Wirkmechanismus.....	1
1.1.2 Indikationen und Dosierungen.....	2
1.1.3 Metabolismus und Interaktionen	10
1.1.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	12
1.2 Verordnungsverhalten zu Protonenpumpeninhibitoren in der Geriatrie	19
1.3 Potenziell inadäquate Medikation bei geriatrischen Patienten/-innen	21
2 Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Studie	23
3 Material und Methoden	23
3.1 Studiendesign	23
3.2 EPCentCare-Studie	24
3.3 Datensatz	26
3.4 Untersuchte Variablen	26
3.5 Statistische Methoden	27
3.6 Ethische Aspekte	27
4 Ergebnisse	28
4.1 Beschreibung der Stichprobe.....	28
4.2 Verordnungshäufigkeit von Protonenpumpeninhibitoren	29
4.3 Bewertung der Indikationsstellung	30
4.4 Bewertung der Dosierungshöhe	34
5 Diskussion	40
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	40
5.2 Vertiefende Diskussion	41
5.3 Stärken und Schwächen der Studie.....	48
6 Zusammenfassung	50
7 Literaturverzeichnis	51
Thesen	58
Anlagen	59
1 Case Report Form: Stammdatenblatt	59
2 Case Report Form: Medikationserhebungsbogen	60

Abkürzungsverzeichnis

ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ursprünglich Arbeitsgemeinschaft der Berufsvertretungen Deutscher Apotheker)
AGS	American Geriatrics Society
aHR	Adjusted Hazard Ratio
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATP	Adenosintriphosphat
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAG KGE	Bundesarbeitsgemeinschaft der Klinisch-Geriatriischen Einrichtungen
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMI	Body Mass Index
cHR	Crude Hazard Ratio
CI	Confidence interval, Konfidenzintervall
COX	Cyclooxygenase
Coxib	Cyclooxygenase-2-selektives nichtsteroidales Antiphlogistikum
CYP	Cytochrom-P-Enzyme
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DGG	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie
EPCentCare-Studie	Akronym der Studie „Effekt personenzentrierter Pflege und Versorgung auf die Verschreibungshäufigkeit von Antipsychotika in Pflegeheimen“

GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
H. pylori	Helicobacter pylori
HR	Hazard Ratio
H2-Rezeptorantagonisten	Histamin2-Rezeptorantagonisten
IF	Intrinsic Factor
IQR	Interquartile range
KHK	Koronare Herzkrankheit
MCV	Mittlere korpuskuläre Volumen
MeSH	Medical Subject Headings
mg/d	mg pro Tag
MW	Mittelwert
NACC	Nationales Alzheimer Koordinationszentrum
NERD	Endoskopierte Patienten/-innen mit typischem Refluxsyndrom und endoskopischem Normalbefund
NOAK	Neue orale Antikoagulanzen
NSAID	Nichtsteroidale Antiphlogistika
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
PIM	Potenziell inadäquate Medikation
resp.	Respektive
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SSRI	Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer)

1 Einleitung

1.1 Protonenpumpeninhibitoren

Neben den Statinen als Lipidsenker zählen Protonenpumpeninhibitoren zu den weltweit am häufigsten verordneten Medikamenten (Stahl, 2015). Die Verordnungshäufigkeit von Protonenpumpeninhibitoren ist in Deutschland zwischen 2007 und 2016 von 1.411 Millionen definierten Tagesdosen (DDD) auf 3.832 Millionen definierten Tagesdosen (DDD) angestiegen (Schwabe und Paffrath, 2017).

Der ungebrochene und fortlaufende Anstieg der Verordnungen von Protonenpumpeninhibitoren ist jedoch nicht durch eine Zunahme der entsprechenden Krankheiten zu erklären. Zwar nimmt nach epidemiologischen Erhebungen die Häufigkeit der ösophagealen Refluxkrankheit in den westlichen Industrienationen zu, aber nicht in dem Maße, wie die Verordnungen von Protonenpumpeninhibitoren ansteigen (Schwabe und Paffrath, 2017). Da sie als allgemein gut verträglich gelten, werden sie häufig zur Prophylaxe – als sogenannter „Magenschutz“ – und über die zugelassenen Indikationen hinaus eingesetzt. Untersuchungen von Pasina et al. (2011) zufolge ist eine sachgerechte Anwendung in bis zu zwei Drittel der Fälle nicht gegeben. So werden sie oft ohne klare Indikation, in zu hohen Dosen und über einen zu langen Zeitraum verschrieben, sodass viele Personen in eine Protonenpumpeninhibitor-Langzeitmedikation gelangen (Der Arzneimittelbrief, 2008).

Protonenpumpeninhibitoren zählen zu den effektivsten Medikamenten, um die Säureproduktion im Magen zu hemmen (Behrens, 2011). Derzeit sind in Deutschland sechs verschiedene Protonenpumpeninhibitoren zugelassen. Dazu zählen Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Rabeprazol und das erst seit Juni 2014 erhältliche Dexlansoprazol, welches ein deutlich eingeschränkteres Anwendungsgebiet besitzt (Mutschler et al., 2013; Fachinformation Dexilant®, 2016).

Von diesen Protonenpumpeninhibitoren sind Omeprazol, Pantoprazol und Esomeprazol auch in Kleinpackungen zur kurzzeitigen Behandlung von Refluxsymptomen im Rahmen der Selbstmedikation rezeptfrei in der Apotheke erhältlich (Stahl, 2015).

1.1.1 Wirkmechanismus

Die Protonenpumpeninhibitoren blockieren irreversibel die H^+/K^+ -ATPase (Protonenpumpe). Von ihrer Struktur her sind sie lipophile Benzimidazolderivate. Sie liegen als Prodrugs (unwirksame Vorstufen) vor, die nach der enteralen Resorption zunächst in den systemischen Kreislauf gelangen (Steinhilber et al., 2010). Daher ist

es wichtig, dass sie in einer magensaftresistenten Arzneiform verabreicht werden (Mutschler et al., 2013). Über den Blutweg gelangen die Substanzen in die Belegzellen des Magens und werden dort in deren Canaliculi sezerniert. In den Canaliculi liegt ein saurer pH-Wert von ca. 0,8 vor. Durch dieses saure Milieu erfolgt die protonenkatalysierte Umwandlung der Protonenpumpeninhibitoren in ihre Wirkform, die Sulfenamide (Steinhilber et al., 2010).

In dieser Form binden sie an die Protonenpumpe. Die Protonenpumpe stellt eine H^+/K^+ -ATPase dar, die aus einer α - und einer β -Untereinheit aufgebaut ist. Als membranständiger Kationentransporter tauscht sie zwei Protonen von der cytosolischen Seite gegen zwei Kaliumionen aus der luminalen Seite aus. Dabei fungiert die α -Untereinheit als Ionentransport und ATP-Bindung, während die β -Untereinheit für die Translokation an die Membran verantwortlich ist. Die Bindungsstelle für die aktivierten Protonenpumpeninhibitoren befindet sich auf der extrazellulären Seite der Belegzellen. In Form der Sulfenamide binden sie mit den Cysteinen der α -Untereinheit eine kovalente Disulfidbrücke, wodurch die Protonenpumpe irreversibel blockiert wird (Steinhilber et al., 2010). Eine Regeneration der Protonenpumpe ist dementsprechend nur durch eine Neubildung gegeben (die Halbwertszeit der H^+/K^+ -ATPase beträgt ca. zwei bis drei Tage). Daher kommt es trotz der kurzen Halbwertszeit der Protonenpumpeninhibitoren zu einer länger anhaltenden Wirkung (Aktories et al., 2013).

1.1.2 Indikationen und Dosierungen

Gemäß den gültigen Fachinformationen zählen zu den zugelassenen Anwendungsgebieten der Protonenpumpeninhibitoren Omeprazol, Pantoprazol und Lansoprazol (Fachinformation Omeprazol AbZ, 2015; Fachinformation Omeprazol Hennig®, 2015; Fachinformation Pantoprazol AbZ 20 mg, 2013; Fachinformation Pantoprazol AbZ 40 mg, 2013; Fachinformation Lansoprazol Teva®, 2015):

- Behandlung und Rezidivprophylaxe von Ulcera duodeni
- Behandlung und Rezidivprophylaxe von Ulcera ventriculi
- Eradikation von *Helicobacter pylori* bei peptischer Ulcuserkrankung in Kombination mit geeigneten Antibiotika
- Behandlung von gastroduodenalen Ulcera, die durch die Anwendung von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) (frühere Bezeichnung: nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)) bedingt sind

- Prophylaxe von gastroduodenalen Ulcera, die NSAID bedingt sind, bei Patienten/-innen, für die ein Risiko besteht (Alter > 60 Jahre, gastroduodenale Ulcera in der Vorgeschichte, frühere Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt)
- Behandlung der Refluxösophagitis
- Langzeitbehandlung von Patienten/-innen mit ausgeheilter Refluxösophagitis
- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)
- Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms

Der Protonenpumpeninhibitor Rabeprazol ist nur zugelassen zur Behandlung und Rezidivprophylaxe von Ulcera duodeni/ Ulcera ventriculi, Eradikation von *Helicobacter pylori* bei peptischer Ulcuserkrankung in Kombination mit geeigneten Antibiotika, Behandlung der Refluxösophagitis, Langzeitbehandlung von Patienten/-innen mit ausgeheilter Refluxösophagitis, symptomatische Behandlung der GERD und zur Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms (Fachinformation Rabeprazol Heumann, 2013).

Der Protonenpumpeninhibitor Esomeprazol ist nur zugelassen zur Eradikation von *Helicobacter pylori* in Kombination mit geeigneten Antibiotika, zur Behandlung und Prophylaxe von gastroduodenalen Ulcera, die durch NSAID bedingt sind, Behandlung der Refluxösophagitis, Langzeitbehandlung bei ausgeheilter Refluxösophagitis, symptomatische Behandlung der GERD und zur Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms (Fachinformation Esomeprazol CT, 2013).

Das erst seit Juni 2014 erhältliche Dexlansoprazol besitzt ein deutlich eingeschränkteres Anwendungsgebiet. Es ist nur zugelassen zur Behandlung der erosiven Refluxösophagitis, zur Erhaltungstherapie bei abgeheilter erosiver Refluxösophagitis und zur Erhaltungstherapie bei der Linderung von Sodbrennen und zur kurzzeitigen Behandlung von Sodbrennen und saurem Aufstoßen bei symptomatischer nicht-erosiver GERD (Fachinformation Dexilant®, 2016).

Im Rahmen der Selbstmedikation sind Omeprazol, Pantoprazol und Esomeprazol zur Kurzzeitbehandlung von Refluxsymptomen (z.B. Sodbrennen und saures Aufstoßen) bei Erwachsenen zugelassen. Die Dosierung beträgt 20 mg des jeweiligen Protonenpumpeninhibitors für eine Dauer von maximal zwei Wochen (Fachinformation Omeprazol AbZ Protect, 2013; Fachinformation Pantoprazol AbZ bei Sodbrennen, 2015; Fachinformation Nexium Control, 2014).

Die Dosierungen sollten laut Fachinformation der Hersteller wie in Tabelle 1 dargestellt erfolgen:

Tabelle 1: Dosierungsempfehlung laut Hersteller

Indikation	Omeprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Lansoprazol	Esomeprazol	Dexlansoprazol
Behandlung von Ulcera duodeni	20-40 mg/d, Dauer 2-4 Wochen	40-80 mg/d, Dauer 2-4 Wochen	20 mg/d, Dauer 4-8 Wochen	30 mg/d, Dauer 2-4 Wochen	-	-
Behandlung von Ulcera ventriculi	20-40 mg/d, Dauer 4-8 Wochen	40-80 mg/d, Dauer 4-8 Wochen	20 mg/d, Dauer 6-12 Wochen	30 mg/d, Dauer 4-8 Wochen	-	-
Rezidivprophylaxe von Ulcera duodeni/ Ulcera ventriculi	20-40 mg/d	20-40 mg/d	20 mg/d	30 mg/d	-	-
Eradikation von Helicobacter pylori in Kombination mit Antibiotika	20-40 mg/d, Dauer 1 Woche	80 mg/d, Dauer 1-2 Wochen	40 mg/d, Dauer 1 Woche	60 mg/d, Dauer 1-2 Wochen	40 mg/d, Dauer 1 Woche	-
Behandlung von gastroduodenalen Ulcera, die durch NSAID bedingt sind	20 mg/d, Dauer 4-8 Wochen	20 mg/d	-	30 mg/d, evtl. Dosissteigerung, Dauer 4-8 Wochen	20 mg/d, Dauer 4-8 Wochen	-
Prophylaxe von gastroduodenalen Ulcera, die durch NSAID bedingt sind	20 mg/d	20 mg/d	-	15-30 mg/d	20 mg/d	-
Behandlung der Refluxösophagitis	20-40 mg/d, Dauer 4-8 Wochen	40-80 mg/d, Dauer 4-8 Wochen	20 mg/d, Dauer 4-8 Wochen	30 mg/d, Dauer 4-8 Wochen	40 mg/d, Dauer 4-8 Wochen	60 mg/d, Dauer 4-8 Wochen

Langzeitbehandlung bei ausgeheilter Refluxösophagitis	10-40 mg/d	20 mg/d	10-20 mg/d	15-30 mg/d	20 mg/d	30 mg/d, Dauer bis zu 6 Monate
Symptomatische Behandlung der GERD	10-20 mg/d	20 mg/d	10 mg/d	15-30 mg/d	20 mg/d	30 mg/d, Dauer bis zu 4 Wochen
Zollinger-Ellison-Syndrom	60-80 mg/d, evtl. Dosissteigerung	80 mg/d, evtl. Dosissteigerung	60-120 mg/d, evtl. Dosissteigerung	60-120 mg/d, evtl. Dosissteigerung	80 mg/d, evtl. Dosissteigerung	-

*Fachinformation Omeprazol AbZ, 2015; Fachinformation Omeprazol Hennig®, 2015; Fachinformation Pantoprazol AbZ 20 mg, 2013; Fachinformation Pantoprazol AbZ 40 mg, 2013; Fachinformation Esomeprazol CT, 2013; Fachinformation Rabeprazol Heumann, 2013; Fachinformation Lansoprazol Teva®, 2015; Fachinformation Dexilant®, 2016

Zur Dosisanpassung bei älteren Menschen (> 65 Jahre) findet sich in den Fachinformationen von Omeprazol, Pantoprazol und Esomeprazol der Hinweis, dass keine Dosisanpassungen erforderlich sind (Fachinformation Omeprazol AbZ, 2015; Fachinformation Omeprazol Hennig®, 2015; Fachinformation Pantoprazol AbZ 20 mg, 2013; Fachinformation Pantoprazol AbZ 40 mg, 2013; Fachinformation Esomeprazol CT, 2013).

In den Fachinformationen von Lansoprazol und Dexlansoprazol wird darauf hingewiesen, dass aufgrund der reduzierten Elimination bei älteren Patienten/-innen eine individuelle Dosisanpassung erforderlich sein kann. Eine Tagesdosis von 30 mg Lansoprazol bzw. 60 mg Dexlansoprazol sollte ohne zwingende klinische Indikationen nicht überschritten werden (Fachinformation Lansoprazol Teva®, 2015; Fachinformation Dexilant®, 2016).

Gemäß den aktuellen Leitlinien-Empfehlungen: Nach Koop et al. (2014, AWMF-Leitlinie „Gastroösophageale Refluxkrankheit“) ist bei typischen Refluxsymptomen ohne Alarmsignale eine GERD anzunehmen, die bei Erwachsenen vorerst mit einer Protonenpumpeninhibitor-Therapie ohne weitere diagnostische Maßnahmen behandelt werden kann. Wenn eine Refluxösophagitis endoskopisch nachgewiesen wurde (Schweregrad Los Angeles A-D) soll eine Abheilung der Läsionen erfolgen. Dazu wird eine Protonenpumpeninhibitor-Therapie über vier Wochen (Los Angeles A und B) bzw. über acht Wochen (Los Angeles C und D) empfohlen. Bei einer leichten Refluxösophagitis (Los Angeles A und B) sollte nach erfolgreicher Akuttherapie ein Auslassversuch erfolgen. Eine Langzeittherapie mit einem Protonenpumpeninhibitor kann bei einer leichten Refluxösophagitis in Abhängigkeit des klinischen Verlaufs kontinuierlich, intermittierend oder nach Bedarf erfolgen. Bei kontinuierlicher Protonenpumpeninhibitor-Langzeittherapie wird empfohlen, durch schrittweise Dosisreduktion die minimal noch ausreichend wirksame Dosis des Protonenpumpeninhibitors zu ermitteln (step down). Bei einer schweren Refluxösophagitis (Los Angeles C und D) wird empfohlen, im Verlauf der Langzeittherapie die Dosis des Protonenpumpeninhibitors zu reduzieren. Bei einer langfristig stabilen Remission (z.B. ein Jahr) kann ein Auslassversuch unternommen werden. Wenn ein Protonenpumpeninhibitor abgesetzt werden kann, sollte eine graduelle Dosisreduktion erfolgen, um einen Rebound-Effekt zu vermeiden.

Bei typischem Refluxsyndrom und unbekanntem endoskopischen Befund wird eine Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors in Standarddosis über vier Wochen

empfohlen (Standarddosis: Esomeprazol 40 mg/d, Lansoprazol 30 mg/d, Omeprazol 20 mg/d, Pantoprazol 40 mg/d, Rabeprazol 20 mg/d). Nach erfolgreicher Akuttherapie kann die Weiterbehandlung mit einem Protonenpumpeninhibitor mit der Hälfte der Standarddosis nach Bedarf (on demand) fortgeführt werden.

Wenn ein Patient/-in mit typischem Refluxsyndrom unter einer vierwöchigen Protonenpumpeninhibitor-Therapie beschwerdefrei geworden ist, kann die Therapie beendet und der Verlauf abgewartet werden, die Therapie unverändert weitergeführt werden, step down auf eine niedrigere Dosis eines Protonenpumpeninhibitors oder eines H₂-Rezeptorantagonisten oder eine Bedarfstherapie mit einem Protonenpumpeninhibitor erfolgen.

Bei Patienten/-innen mit einer NERD (endoskopierte Patienten/-innen mit typischem Refluxsyndrom und endoskopischem Normalbefund) wird die Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors mit der Hälfte der Standarddosis empfohlen. Sollte der Patient/-in nach einer vierwöchigen Therapie nicht ausreichend darauf angesprochen haben, kann die Therapiedauer verlängert, die Dosis des Protonenpumpeninhibitors erhöht und/ oder der Protonenpumpeninhibitor gewechselt werden. Anschließend wird empfohlen, die Protonenpumpeninhibitor-Therapie als Bedarfstherapie fortzuführen. Bei Therapieversagen sollte eine differenziertere Diagnostik unter laufender Protonenpumpeninhibitor-Therapie erfolgen.

Ein Reflux-Thoraxschmerz-Syndrom sollte initial mit einem Protonenpumpeninhibitor in doppelter Standarddosis für zwei bis vier Wochen therapiert werden. Eine Protonenpumpeninhibitor-Langzeittherapie kann bei klinischer Notwendigkeit unter schrittweiser Dosisreduktion erfolgen (2014, AWMF-Leitlinie „Gastroösophageale Refluxkrankheit“)

Fischbach et al. (2016, AWMF-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“) empfehlen, dass unter der Therapie mit einem NSAID und dem Vorliegen von mindestens einem Risikofaktor für eine gastroduodenale Ulcusblutung (höheres Lebensalter \geq 65 Jahre, eine Ulcusanamnese, eine H. pylori-Infektion, ein schwerer Verlauf einer Allgemeinerkrankung, eine Komedikation mit Glukokortikoiden, gerinnungsaktiven Medikamenten oder mit selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI)) eine gleichzeitige Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors erfolgen sollte. Wenn unter einer Langzeittherapie mit einem NSAID eine obere gastrointestinale Ulcusblutung auftritt, sollte bei erneuter Gabe eine dauerhafte Therapie mit einem Protonenpumpeninhibitor erfolgen.

Des Weiteren wird empfohlen, unter einer Kombinationstherapie mit einem NSAID und einem Thrombozytenaggregationshemmer, einem neuen oralen Antikoagulant (NOAK) oder einem Vitamin-K-Antagonisten eine prophylaktische Protonenpumpeninhibitor-Therapie durchzuführen. Wenn anstelle eines NSAID's ein COX-2-selektives nichtsteroidales Antiphlogistikum (Coxib) eingesetzt wird, sollte die prophylaktische Therapie mit einem Protonenpumpeninhibitor nur bei dem Vorliegen weiterer Risikofaktoren für eine gastroduodenale Ulcusblutung erfolgen.

Eine Protonenpumpeninhibitor-Prophylaxe kann auch bei einer Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer, einem NOAK oder einem Vitamin-K-Antagonisten erfolgen, sofern mindestens ein weiterer Risikofaktor für eine gastroduodenale Ulcusblutung vorliegt.

Wenn unter einer Langzeittherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer, einem NOAK oder einem Vitamin-K-Antagonisten eine gastroduodenale Ulcusblutung auftritt, sollte eine dauerhafte Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors erfolgen.

Sollte eine gleichzeitige Therapie mit zwei gerinnungsaktiven Medikamenten erfolgen, wird die prophylaktische Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors empfohlen.

In den aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinien Chronische Koronare Herzkrankheit (KHK) und Chronische Herzinsuffizienz (Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK, 2016; Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz, 2017) findet sich lediglich der Hinweis, dass bei einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung die gleichzeitige Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors das Risiko für gastrointestinale Blutungen verringern kann. Eine eindeutige Empfehlung zur Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors ist jedoch nicht enthalten.

Fischbach et al. (2016) empfehlen weiterhin bei idiopathischen Ulcera, wenn die Ursache für die gastroduodenale Ulcuskrankheit nicht gefunden wird, eine Langzeittherapie mit einem Protonenpumpeninhibitor.

Zur Eradikation von *Helicobacter pylori* werden Protonenpumpeninhibitoren in Kombination mit Antibiotika je nach Therapieschema für sieben bis 14 Tage eingesetzt.

Des Weiteren kann durch die prophylaktische Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors das Auftreten von „Stressulcera“ und der damit verbundenen Blutung im Rahmen schwerer Erkrankungen (z.B. Sepsis) reduziert werden.

Auch Reinhart et al. (2010, AWMF-Leitlinie „Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis“) empfehlen bei Patienten/-innen mit schwerer Sepsis/

septischem Schock eine Stressulcusprophylaxe mit einem Protonenpumpeninhibitor oder mit einem H₂-Rezeptorantagonisten durchzuführen. Gleichzeitig wird jedoch darauf hingewiesen, dass die Prophylaxe mit einem Protonenpumpeninhibitor insbesondere in Kombination mit einem Antibiotikum mit einem erhöhten Risiko für Infektionen mit *Clostridium difficile* verbunden ist und dementsprechend die Prophylaxe kritisch abzuwägen ist.

Weiterhin empfehlen Arnold et al. (2011, AWMF-Leitlinie „Kreuzschmerz“) die prophylaktische Protonenpumpeninhibitor-Therapie unter der Einnahme eines NSAID`s bei gleichzeitigem Vorliegen von gastrointestinalen Risiken. Zu den gastrointestinalen Risiken zählen laut der Leitlinie: Alter > 65/ 70 Jahre, bekannte Ulcus-Krankheit, gastrointestinale Blutungen in der Anamnese, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Komedikation mit Glukokortikoiden, Antikoagulanzen, Acetylsalicylsäure oder Antidepressiva vom SSRI-Typ, Stress, Alkoholabusus und Alkoholabhängigkeit, schwere Komorbidität.

Eine spezifische Leitlinie beziehungsweise ein Bezug in den vorher genannten Leitlinien zum Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren bei geriatrischen Patienten/-innen gibt es derzeit nicht.

Definition geriatrischer Patient/-in: Nach einem gemeinsamen Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG) und der Bundesarbeitsgemeinschaft der Klinisch-Geriatrischen Einrichtungen (BAG KGE) sind geriatrische Patienten/-innen definiert durch:

- Geriatrietypische Multimorbidität und
- höheres Lebensalter (überwiegend 70 Jahre und älter); dabei ist die geriatrietypische Multimorbidität vorrangig vor dem kalendarischen Alter zu sehen;

oder durch

- Alter 80+

auf Grund der alterstypisch erhöhten Vulnerabilität, z. B. wegen des Auftretens von Komplikationen und Folgeerkrankungen, der Gefahr der Chronifizierung sowie des erhöhten Risikos eines Verlustes der Autonomie mit Verschlechterung des Selbsthilfestatus

(Neubart, 2009; Sieber, 2007)

1.1.3 Metabolismus und Interaktionen

Bezüglich des Einnahmezeitpunktes von Protonenpumpeninhibitoren wird die Einnahme vor der Mahlzeit empfohlen, da dadurch eine Resorptionsverzögerung verhindert wird. Gleichzeitig erreichen die Substanzen dadurch ihren Wirkort, die Canaliculi der Belegzellen, zu einem Zeitpunkt, zu dem die Säureproduktion aufgrund der Nahrungsaufnahme maximal ist und infolgedessen sie rasch in ihre aktive Wirkform umgewandelt werden (Aktories et al., 2013).

Der nicht in die Belegzellen aufgenommene Wirkstoffanteil wird in der Leber über Cytochrom-P450-abhängige Enzymsysteme metabolisiert. Dabei erfolgt der Großteil der Verstoffwechslung über das Cytochrom-P450-Enzym (CYP) 2C19. Nur ein kleinerer Anteil wird über CYP3A4 verstoffwechselt (Mutschler et al., 2013; Klotz, 2005). Gleichzeitig können sie sowohl Substrat als auch Inhibitor dieser CYP-Enzyme sein (Aktories et al., 2013).

Die Metaboliten besitzen keine Wirksamkeit und werden vorwiegend renal eliminiert (Aktories et al., 2013).

In Bezug auf das Interaktionspotential stehen die Protonenpumpeninhibitoren, insbesondere Omeprazol, immer wieder in Kritik. Es gibt Hinweise, dass bei gleichzeitiger Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren und Clopidogrel die Thrombozytenaggregationshemmung abgeschwächt werden kann. Clopidogrel ist ein Prodrug, das erst nach hepatischer Umwandlung in einen Thiolmetaboliten in die Wirkform überführt wird. An der Verstoffwechslung ist wesentlich das Enzym CYP2C19 beteiligt. Substanzen, die dieses Cytochrom hemmen oder um die Bindungsstelle konkurrieren, können die Umwandlung von Clopidogrel in den aktiven Metaboliten behindern und somit dessen Wirkung abschwächen (Arznei-Telegramm, 2009).

In der placebokontrollierten, randomisierten und doppelblinden Studie von Gilard et al. (2008) wurde der Einfluss von Omeprazol auf die Thrombozytenaggregationshemmung von Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure untersucht. Dabei wurden die 124 untersuchten Studienteilnehmer/-innen in zwei Behandlungsarme randomisiert. Die eine Gruppe erhielt für sieben Tage zusätzlich Omeprazol und die andere Gruppe ein Placebo. Der Effekt von Clopidogrel wurde jeweils am ersten und am siebten Tag gemessen und als Plättchen-Reaktivitäts-Index errechnet. Am ersten Tag betrug der Plättchen-Reaktivitäts-Index 83,9 % in der Omeprazol-Gruppe und 83,2 % in der Placebo-Gruppe. Am siebten Tag lag der Wert in der Omeprazol-Gruppe bei 51,4 % und in der Placebo-Gruppe bei 39,8 %. Somit konnte anhand der Ergebnisse gezeigt

werden, dass Omeprazol signifikant den thrombozytenaggregationshemmenden Effekt von Clopidogrel abschwächen kann.

Ho et al. (2009) untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie in den USA 8.205 Studienteilnehmer/-innen mit akutem Koronarsyndrom im Hinblick auf eine mögliche Interaktion zwischen Clopidogrel und Protonenpumpeninhibitoren. Alle Teilnehmer/-innen erhielten Clopidogrel, 63,9 % davon erhielten bei Krankenhausentlassung zusätzlich einen Protonenpumpeninhibitor. Das Risiko zu versterben oder wegen eines akuten Koronarsyndroms erneut in ein Krankenhaus eingewiesen zu werden, war bei den Studienteilnehmern/-innen, die zusätzlich einen Protonenpumpeninhibitor erhielten, signifikant erhöht (adjusted odds ratio [OR] 1,25; 95 % Konfidenzintervall [CI] 1,11-1,41).

Simon et al. (2009) werteten das französische FAST-MI-Register aus und konnten zeigen, dass bei Personen nach Myokardinfarkt und dualer Plättcheninhibition mit Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure kardiovaskuläre Ereignisse häufiger auftraten, wenn diese bestimmte genetische Varianten von CYP2C19 besaßen. Die gleichzeitige Komedikation mit Omeprazol zeigte jedoch keine Abnahme der Wirksamkeit von Clopidogrel.

Auch Kwok et al. (2010) konnten in einer systematischen Übersicht von Beobachtungsstudien keinen Einfluss von Protonenpumpeninhibitoren auf den Effekt von Clopidogrel zeigen, sofern bei den Analysen die Studienteilnehmer/-innen anhand ihres individuellen kardiovaskulären Risikos adjustiert wurden.

Die aktuelle Meta-Analyse von Cardoso et al. (2015), in der gepoolte Daten aus 39 Studien mit 214.851 Personen (davon 73.731 Personen mit einer Clopidogrel/Protonenpumpeninhibitor-Kombinationstherapie) ausgewertet wurden, zeigte in der Hauptanalyse, dass die Clopidogrel/Protonenpumpeninhibitor-Kombination mit einem signifikant erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist. Wurden hingegen nur randomisierte, kontrollierte Studien oder Studien, in denen mit Hilfe eines Matchings ähnliche Vergleichsgruppen generiert wurden (23.552 Personen), ausgewertet, zeigte sich genau das Gegenteil. Eine Assoziation zwischen Clopidogrel/Protonenpumpeninhibitor-Kombinationstherapie und der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen konnte nicht gezeigt werden. Daraus schlussfolgern die Autoren, dass die pharmakodynamische Interaktion zwischen Clopidogrel und Protonenpumpeninhibitoren keine klinische Bedeutung hat.

In der aktuellen Fachinformation von Clopidogrel (Plavix®) wird aufgrund der widersprüchlichen Daten als Vorsichtsmaßnahme von der gleichzeitigen Anwendung

von Omeprazol oder Esomeprazol abgeraten. Hingegen kann Clopidogrel zusammen mit Pantoprazol angewendet werden (Fachinformation Plavix®, 2015).

Neben der lang diskutierten Interaktion von Protonenpumpeninhibitoren und Clopidogrel können alle Protonenpumpeninhibitoren auch über eine Erhöhung des pH-Wertes im Magen die Absorption von anderen Medikamenten beeinflussen (Der Arzneimittelbrief, 2008).

1.1.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Der aktuelle Forschungsstand wurde anhand einer Literaturrecherche in Medline via PubMed im Zeitraum von 2015 bis 2017 aufgearbeitet. Die Recherche erfolgte mittels MeSH terms und als Freitextsuche über deutsche und englischsprachige Artikel. Für den Suchalgorithmus wurde der zentrale Suchbegriff „Protonenpumpeninhibitor“ bzw. in Englisch „Proton Pump Inhibitor“ mit den folgenden weiteren Schlagwörtern (MeSH terms) kombiniert:

„geriatric“, „prescription“, „dementia“, „kidney disease“, „frequency regulation“, „clostridium difficile“, „fractures“, „hypomagnesemia“, „vitamin b 12 deficiency“, „drug interaction“, „clopidogrel interaction“.

Die Abstracts der Ergebnisliste wurden händisch auf Relevanz hin überprüft. Bei sehr einschlägigen Artikeln wurden über die in PubMed integrierte Funktion „Similar articles“ weitere Arbeiten identifiziert. Alle relevanten Arbeiten wurden als Volltext bestellt. Die Literaturverzeichnisse dieser Volltexte wurden händisch auf weitere relevante Studien oder ältere Standardwerke hin überprüft.

Des Weiteren wurde mithilfe der oben genannten Schlagwörter via „google scholar“ gesucht, um neben den Aufsätzen in Fachzeitschriften auch Bücher bzw. Buchbeiträge, die aktuellen AWMF-Leitlinien sowie Fachinformationen zum Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren zu identifizieren.

Die Literaturrecherche erhebt jedoch nicht den Anspruch eines systematischen Reviews.

Im Allgemeinen gelten die Protonenpumpeninhibitoren als gut verträgliche Medikamente. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (1-10 % der Patienten/-innen) sind Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Obstipation, Diarrhoe, Flatulenz, Übelkeit und Erbrechen (Fachinformation Omeprazol AbZ, 2015; Der Arzneimittelbrief, 2008).

Es wurde aber auch über seltene schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Protonenpumpeninhibitor-Einnahme berichtet. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wies mehrmals auf das Risiko einer akuten interstitiellen Nephritis unter der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren hin (ABDA, 2007). Darüber hinaus wurde auch über schwere Hautschäden wie das Lyell-Syndrom und das Stevens-Johnson-Syndrom sowie über das Risiko des subakuten kutanen Lupus erythematodes unter Protonenpumpeninhibitor-Therapie berichtet (Arznei-Telegramm, 1998; Medsafe, 2015). Des Weiteren sind auch Fälle von Tinnitus unter der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren aufgetreten (Lareb, 2013; Drug Facts and Comparisons Publishing Group, 2011).

Infektionsgefahr: Es wird immer wieder darauf hingewiesen, dass sowohl die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren das Risiko für Campylobacter-Infektionen (Neal et al., 1996) als auch das Risiko für eine Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhoe erhöhen kann (Dial et al., 2005). Durch die Hemmung der Magensäuresekretion fällt die desinfizierende Wirkung der Magensäure weg, wodurch Darminfektionen begünstigt werden. Gleichzeitig begünstigen Protonenpumpeninhibitoren auch das Risiko für ein Rezidiv einer Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhoe (McDonald et al., 2015). Aufgrund dessen haben die Gesundheitsbehörden in den USA und Kanada die Anweisung gegeben, Protonenpumpeninhibitoren nur noch in der geringstmöglichen Dosis und für den kürzesten vertretbaren Zeitraum zu verschreiben (Krankenhauspharmazie, 2015). In den aktuellen Fachinformationen findet sich der Hinweis, dass die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren die Azidität des Magens vermindert und aufgrund dessen die Keimzahlen im Magen erhöht sind. Die Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren kann das Risiko für gastrointestinale Infektionen mit zum Beispiel Salmonellen, Campylobacter und Clostridium difficile leicht erhöhen (Fachinformation Dexilant®, 2016).

Mangelscheinungen: Insbesondere mehren sich die Hinweise, dass vor allem eine Langzeitbehandlung mit Protonenpumpeninhibitoren mit einigen Risiken verbunden ist (Der Arzneimittelbrief, 2008). So wird diskutiert, dass unter einer Langzeittherapie mit Protonenpumpeninhibitoren ein Vitamin B12-Defizit auftreten kann. Die Resorption von Vitamin B12 im terminalen Ileum ist abhängig von der Magensäure und dem Intrinsic Factor (IF), der in den Parietalzellen der Magenschleimhaut gebildet wird. Die Leber dient als Speicher für Vitamin B12, sodass sich ein Mangel erst nach einer gewissen Zeit bemerkbar macht. Da unter der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren die Magensäuresekretion vermindert wird, wird vermutet, dass es unter der Dauertherapie

zu einer verminderten Resorption von Vitamin B12 kommt, was letztendlich zu einem Vitamin B12-Mangel führen kann (Said, 2013). In einer Fall-Kontroll-Studie von Lam et al. (2013) wurde das Auftreten von Vitamin B12-Mangelerscheinungen in Bezug zu einer vorherigen Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren bzw. H2-Antihistaminika untersucht. Der Beobachtungszeitraum reichte von Januar 1997 bis Juni 2011. Insgesamt traten 25.956 Fälle mit einem nachgewiesenen Vitamin B12-Mangel auf, gegenüber 184.199 Kontrollpersonen ohne Vitamin B12-Mangel. Von den Personen mit Vitamin B12-Mangel erhielten 12,0 % eine mindestens zweijährige Behandlung mit einem Protonenpumpeninhibitor, in der Kontrollgruppe waren es hingegen nur 7,2 %. Somit konnten die Autoren zeigen, dass eine mindestens zweijährige Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors signifikant mit einem erhöhten Risiko für einen Vitamin B12-Mangel assoziiert ist (odds ratio [OR] 1,65; 95 % CI 1,58-1,73).

In der Fachinformation findet sich der Hinweis, dass die Protonenpumpeninhibitoren die Absorption von Vitamin B12 aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie verringern können. Dies sollte bei Menschen mit einer verringerten Speicherkapazität von Vitamin B12 oder, wenn Risikofaktoren für eine reduzierte Absorption vorliegen, berücksichtigt werden (Fachinformation Omeprazol AbZ, 2015).

Des Weiteren wird darüber berichtet, dass die Langzeiteinnahme von Protonenpumpeninhibitoren zu einer schweren Hypomagnesiämie führen kann (Lareb, 2009).

Kieboom et al. (2015) konnten in ihrer Studie zeigen, dass die Langzeiteinnahme von Protonenpumpeninhibitoren den Magnesiumspiegel erniedrigen kann. Die Studie umfasste 9.818 Personen. In der Gruppe, die Protonenpumpeninhibitoren einnahmen, war der Serumspiegel von Magnesium 0,022 mEq/L niedriger als bei den Personen, die keine Protonenpumpeninhibitoren einnahmen. Die Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren war mit einem erhöhten Risiko für eine Hypomagnesiämie assoziiert (n=36; odds ratio [OR] 2,00; 95 % CI 1,36-2,93). Das Risiko war noch höher, wenn die Personen gleichzeitig noch ein Schleifendiuretikum einnahmen (n=5; odds ratio [OR] 7,22; 95 % CI 1,69-30,83). Gleichzeitig konnte auch gezeigt werden, dass das Risiko für eine Hypomagnesiämie unter Protonenpumpeninhibitor-Therapie nur bei einer Langzeiteinnahme auftrat (range, 182-2,618 days; odds ratio [OR] 2,99; 95 % CI 1,73-5,15).

In einer Meta-Analyse von Cheungpasitporn et al. (2015), in der neun Beobachtungsstudien mit insgesamt 109.798 Personen ausgewertet wurden, zeigte sich, dass das gepoolte relative Risiko (RR) einer Hypomagnesiämie bei Personen mit

Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren bei 1,43 (95 % CI 1,08-1,88) lag. Die Assoziation zwischen Protonenpumpeninhibitor-Einnahme und Hypomagnesiämie blieb auch weiterhin signifikant, nachdem eine Sensitivitätsanalyse unter Einbezug der Studien, die einen hohen Qualitätsscore besaßen (Newcastle-Ottawa scale score ≥ 8), durchgeführt wurde; das gepoolte relative Risiko (RR) lag hierbei bei 1,63 (95 % CI 1,14-2,23).

Auch in der Fachinformation wird das Risiko einer Hypomagnesiämie unter Langzeiteinnahme von Protonenpumpeninhibitoren erwähnt. Es wird ebenfalls empfohlen, vor und periodisch während der Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren den Magnesiumspiegel zu kontrollieren (Fachinformation Omeprazol AbZ, 2015).

Neben dem Vitamin B-12-Defizit und der Hypomagnesiämie wird ebenfalls über eine verminderte Eisenresorption mit dem Risiko einer Anämie unter Langzeiteinnahme von Protonenpumpeninhibitoren berichtet. Sarzynski et al. (2011) konnten zeigen, dass bei Personen unter Protonenpumpeninhibitor-Langzeittherapie die Hämoglobin-Werte (-0,19 g/dL; $p=0,03$), die Hämatokrit-Werte (-0,63 %; $p=0,02$) und das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) (-0,49 fL; $p=0,05$) erniedrigt waren. Daraus schlussfolgern die Autoren, dass die Langzeittherapie mit Protonenpumpeninhibitoren mit einer signifikanten Erniedrigung der hämatologischen Werte assoziiert ist. Die gängigen Fachinformationen von Protonenpumpeninhibitoren listen jedoch nur vereinzelt die seltene unerwünschte Arzneimittelwirkung der Anämie auf (Fachinformation Lansoprazol Teva®, 2015).

Osteoporose- und Frakturrisiko: Ein weiteres häufig diskutiertes Risiko unter Protonenpumpeninhibitor-Langzeiteinnahme ist das Risiko für Osteoporose und Frakturen. In einer dänischen Fall-Kontroll-Studie von Vestergaard et al. (2006) konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren das Frakturrisiko erhöhen (odds ratio [OR] 1,18; 95 % CI 1,12-1,43) kann. Für das Risiko von Hüftfrakturen lag die Odds Ratio (OR) bei 1,45 (odds ratio [OR] 1,45; 95 % CI 1,28-1,66) und für Frakturen der Wirbelsäule bei 1,60 (odds ratio [OR] 1,60; 95 % CI 1,25-2,04).

Yang et al. (2006) werteten Daten aus der *General Practice Research Database* (1987-2003) aus. Die eingeschlossenen Studienteilnehmer/-innen waren über 50 Jahre alt. Bei Teilnehmern/-innen mit einer mehr als einjährigen Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren lag die adjustierte Odds Ratio (OR) für Hüftfrakturen bei 1,44 (95 % CI 1,30-1,59). Das Risiko für Hüftfrakturen war signifikant erhöht, bei den

Studienteilnehmern/-innen die eine Hoch-Dosis-Langzeittherapie von Protonenpumpeninhibitoren erhielten (adjusted odds ratio [OR] 2,65; 95 % CI 1,80-3,90; $p < 0,001$). Das Risiko stieg mit zunehmender Dauer der Therapie an (adjusted odds ratio [OR] für ein Jahr= 1,22 [95 % CI 1,15-1,30]; für zwei Jahre= 1,41 [95 % CI 1,28-1,56]; für drei Jahre= 1,54 [95 % CI 1,37-1,73]; und für vier Jahre= 1,59 [95 % CI 1,39-1,80]; $p < 0,001$).

Leontiadis et al. (2014) kommen hingegen zu der Schlussfolgerung, dass es keine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren und dem Frakturrisiko gibt. Es gibt auch keine gesicherten Hinweise darauf, wie Protonenpumpeninhibitoren das Frakturrisiko erhöhen können. Randomisierte kontrollierte Studien konnten keine Auswirkung von Protonenpumpeninhibitoren auf die Kalziumresorption feststellen.

In der Studie von Thaler et al. (2016), in der 400 Frauen mit einem Alter von 70 Jahren oder älter eingeschlossen waren, zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen Protonenpumpeninhibitor-Einnahme und dem Risiko für rezidivierende Stürze (odds ratio [OR] 1,92; 95 % CI 1,05-3,50; $p = 0,04$) als auch für das Risiko von Frakturen (odds ratio [OR] 2,15; 95 % CI 1,10-4,21; $p = 0,03$). Die Autoren schließen daraus, dass ihre Ergebnisse weitere Hinweise darauf liefern, dass Protonenpumpeninhibitoren das Risiko für Stürze und Frakturen bei älteren Frauen erhöhen können und weisen darauf hin, dass es notwendig ist, die ehemalige Indikation für Protonenpumpeninhibitoren neu zu bewerten und auch die Dauer der Einnahme zu berücksichtigen.

Chen et al. (2016) konnten zeigen, dass Personen, die an einer GERD erkrankt waren und Protonenpumpeninhibitoren einnahmen, eine höhere Inzidenz (31,4 vs 20,7 per 1.000 person-year; crude hazard ratio [cHR] 1,51; 95 % CI 1,40-1,63) und ein höheres Risiko für Osteoporose (adjusted hazard ratio [aHR] 1,50; 95 % CI 1,39-1,62) hatten, als die Vergleichskohorte. Jedoch zeigte sich in dieser Studie, dass sich die Gesamtinzidenz für Hüftfrakturen zwischen den beiden Gruppen nicht unterschied (adjusted hazard ratio [aHR] 0,79; 95 % CI 0,53-1,18).

Zhou et al. (2016) werteten im Rahmen ihrer Meta-Analyse die Daten von 18 Studien aus. Die gepoolte Analyse der Daten zeigte, dass die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren das Risiko für Hüftfrakturen mäßig erhöhen kann (relatives Risiko [RR] 1,26; 95 % CI 1,16-1,36). Weiterhin stellten die Autoren fest, dass eine Kurzzeit-Therapie (< 1 Jahr) und eine Langzeit-Therapie (> 1 Jahr) gleichermaßen mit einem erhöhten Risiko für Hüftfrakturen verbunden sind. Auch de la Coba Ortiz et al. (2016) kamen in ihrem Review zu dem Ergebnis, dass ein erhöhtes Risiko für

Knochenfrakturen unter Protonenpumpeninhibitor-Einnahme vorhanden ist. Obwohl die Kausalität dieser Assoziation nach wie vor nicht eindeutig ist.

Die aktuellen Fachinformationen enthalten den Hinweis, dass die Anwendung von Protonenpumpeninhibitoren, insbesondere in hohen Dosen und über einen längeren Zeitraum (> 1 Jahr), das Risiko für Frakturen von Hüfte, Handgelenk und Wirbelsäule leicht erhöhen kann, insbesondere bei älteren Menschen oder beim Bestehen weiterer Risikofaktoren. Personen, bei denen ein Osteoporose-Risiko vorliegt, sollte entsprechend der Leitlinien auf eine ausreichende Zufuhr an Vitamin D und Kalzium geachtet werden (Fachinformation Dexilant®, 2016).

Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Darüber hinaus stehen die Protonenpumpeninhibitoren im Verdacht, das Herzinfarktrisiko erhöhen zu können. Die Forschergruppe um Nigam Shah et al. (2015) wertete die Daten von 2,9 Millionen Menschen aus. Der Analyse zufolge erleiden Personen, die wegen einer GERD mit Protonenpumpeninhibitoren behandelt wurden, häufiger einen Herzinfarkt. Die Assoziation konnte anhand der Daten aus zwei Patientenregistern und aus einer prospektiven Beobachtungsstudie festgestellt werden. Die Auswertung der Daten aus den Patientenregistern ergab, dass die Patienten/-innen, die wegen einer GERD längerfristig mit einem Protonenpumpeninhibitor behandelt wurden, ein 1,16-fach erhöhtes Risiko hatten, einen Herzinfarkt zu erleiden (adjusted odds ratio [OR] 1,16; 95 % CI 1,09-1,24). In der prospektiven Beobachtungsstudie konnte gezeigt werden, dass die Personen, die Protonenpumpeninhibitoren einnahmen, ein zweifach erhöhtes Risiko hatten (hazard ratio [HR] 2,00; 95 % CI 1,07-3,78; p=0,031). Da diese Ergebnisse jedoch aus epidemiologischen Untersuchungen stammen, lässt sich keine Kausalität behaupten.

Weiterhin wird aktuell darüber diskutiert, ob die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren das Risiko chronischer Nierenerkrankungen erhöhen kann (Said, 2016). Dazu werteten Lazarus et al. (2016) die Daten von 10.482 Studienteilnehmern/-innen der ARIC-Studie (Artherosclerosis Risk in Communities study) und die Daten von 248.751 Personen des *Geisinger Health Systems* aus. Anhand der Daten aus der ARIC-Studie konnte gezeigt werden, dass von 322 Studienteilnehmern/-innen unter Protonenpumpeninhibitor-Therapie 56 Teilnehmer/-innen eine chronische Nierenerkrankung entwickelten, was einer Inzidenzrate von 14,2 Erkrankungen pro 1.000 Personenjahren entspricht. Von 10.160 Studienteilnehmern/-innen ohne Protonenpumpeninhibitor-Einnahme erkrankten 1.382 Teilnehmer/-innen an einer chronischen Nierenerkrankung, was einer Inzidenzrate von 10,7 pro 1.000 Personenjahren entspricht. Die Auswertung der Daten aus dem *Geisinger Health System* bestätigte

ebenfalls, dass die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von chronischen Nierenerkrankungen assoziiert ist. Von 16.900 Personen, die Protonenpumpeninhibitoren einnahmen, erkrankten 1.921 Personen an einer chronischen Nierenerkrankung, was einer Inzidenzrate von 20,1 pro 1.000 Personenjahren entspricht. Von den 231.851 Personen, die keine Therapie mit einem Protonenpumpeninhibitor erhielten, erkrankten 28.226 Personen an einer chronischen Nierenerkrankung, was einer Inzidenzrate von 18,3 Erkrankungen pro 1.000 Personenjahren entspricht (Said, 2016). Auch konnte anhand der Studie gezeigt werden, dass die zweimaltägliche Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors das Risiko chronischer Nierenerkrankungen stärker erhöht (adjusted hazard ratio [HR] 1,46; 95 % CI 1,28-1,67) als die einmal tägliche Einnahme (adjusted hazard ratio [HR] 1,15; 95 % CI 1,09-1,21) (Lazarus et al., 2016). Dennoch zeigen auch diese Ergebnisse lediglich eine Assoziation, eine Kausalität ist bisher nicht erwiesen.

Eine ebenfalls relativ neu diskutierte unerwünschte Arzneimittelwirkung unter Protonenpumpeninhibitor-Langzeittherapie ist das Risiko für eine Demenzerkrankung. Haenisch et al. (2015) werteten im Rahmen der AgeCoDe-Studie (German Study on Aging, Cognition and Dementia in Primary Care Patients) die Daten von 3.327 Studienteilnehmern/-innen mit einem Alter von über 75 Jahren aus. Die Studienteilnehmer/-innen, die Protonenpumpeninhibitoren einnahmen, hatten ein erhöhtes Risiko für Demenz-Erkrankungen (hazard ratio [HR] 1,38; 95 % CI 1,04-1,83) und Alzheimer (hazard ratio [HR] 1,44; 95 % CI 1,01-2,06) im Vergleich zu den Studienteilnehmern/-innen, die keine Protonenpumpeninhibitoren erhielten.

Gomm et al. (2016) werteten im Rahmen ihrer prospektiven Kohortenstudie die Verordnungsdaten von 2004 bis 2011 von Versicherten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) aus. In die Studie waren 73.679 Personen mit einem Alter \geq 75 Jahre, die zu Beginn des Beobachtungszeitraums nicht an einer Demenz-Erkrankung litten, eingeschlossen. Die Personen, die Protonenpumpeninhibitoren erhielten (n=2.950; mittleres Alter 83,8 (SD 5,4); 77,9 % weiblich) hatten ein signifikant erhöhtes Risiko, an einer Demenz zu erkranken, im Vergleich zu den Personen, die keine Protonenpumpeninhibitoren (n=70.729; mittleres Alter 83,0 (SD 5,6); 73,6 % weiblich) einnahmen (hazard ratio [HR] 1,44; 95 % CI 1,36-1,52; p<0,001). Daraus schlussfolgern die Autoren, dass die Vermeidung von Protonenpumpeninhibitoren die Entwicklung einer Demenz verhindern könnte. Auch hierbei handelt es sich zunächst um eine Hypothese, die in Studien mit validen Designs weiter untersucht werden muss.

Eine aktuelle amerikanische Beobachtungsstudie von Goldstein et al. (2017) zum Zusammenhang zwischen Demenz und Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren

kam hingegen zu einem anderen Ergebnis. Hier basierten die Ergebnisse auf Daten des Nationalen Alzheimer Koordinationszentrums (NACC). Es wurden Personen mit leicht kognitiver Beeinträchtigung (n=3.082) und Personen ohne kognitive Beeinträchtigung (n=7.404) in die Studie eingeschlossen. Das Alter der Studienteilnehmer/-innen war mindestens 50 Jahre. Sie wurden unterteilt nach regelmäßiger Protonenpumpeninhibitor-Einnahme (n=884), unregelmäßiger Protonenpumpeninhibitor-Einnahme (n=1.925) und Nicht-Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors (n=7.677). In dieser Studie wurde sowohl bei den Studienteilnehmern/-innen mit regelmäßiger Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors als auch bei den Studienteilnehmern/-innen mit unregelmäßiger Einnahme ein verringertes Risiko für eine Alzheimer-Demenz festgestellt. Unabhängig davon, ob zu Beginn der Studie eine kognitive Beeinträchtigung vorlag, war das Risiko für eine Demenz nicht signifikant erhöht. Wie bei jeder Beobachtungsstudie könnten unterschiedliche Störvariablen für das Ergebnis verantwortlich sein.

Mortalitätsrisiko: In einer Beobachtungsstudie von Xie et al. (2017) wurde das Mortalitätsrisiko unter der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren untersucht. Dabei wurde auf Daten des Kriegsveteranenministeriums der Vereinigten Staaten zurückgegriffen. Es wurden die Daten von 349.312 Personen mit Einnahme eines Säureblockers ausgewertet. 275.977 Personen erhielten einen Protonenpumpeninhibitor und 73.335 Personen erhielten ein H₂-Antihistaminikum. Nach einem Follow up von durchschnittlich 5,7 Jahren war die regelmäßige Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors im Vergleich zur regelmäßigen Einnahme eines H₂-Antihistaminikums mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden (Hazard Ratio: 1,25). Auch im Vergleich der Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors und der Nicht-Einnahme eines Säureblockers war das Mortalitätsrisiko erhöht (Hazard Ratio: 1,23). Diese Studie gibt erste Hinweise darauf, dass die langfristige Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors das Mortalitätsrisiko erhöhen kann. Um diesen Hinweis jedoch genauer zu untersuchen, sind weitere klinische Studien erforderlich.

1.2 Verordnungsverhalten zu Protonenpumpeninhibitoren in der Geriatrie

Trotz der genannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen und der Risiken, mit denen insbesondere eine Langzeiteinnahme von Protonenpumpeninhibitoren behaftet ist, steigen die Verordnungszahlen weiterhin stetig an. Protonenpumpeninhibitoren werden häufig über die zugelassenen Indikationen hinaus verordnet. So werden sie bei Dyspepsie und Reizmagensyndrom eingesetzt, obwohl sie dafür nicht zugelassen sind

und auch die Studienlage unzureichend ist (Der Arzneimittelbrief, 2008). Des Weiteren werden sie oft prophylaktisch zur Verhinderung von gastroduodenalen Läsionen unter der Therapie mit NSAID`s eingesetzt, obwohl diese Prophylaxe nur bei Personen mit Risikofaktoren erfolgen sollte (Wille, 2010). Auch bei Krankenhauspatienten/-innen zählen sie genauso wie die tägliche Heparin-Spritze zur Risikoprophylaxe dazu. Nach Krankenhausentlassung werden diese häufig nicht abgesetzt und ohne erforderliche Überprüfung der Indikation weiterverordnet (Der Arzneimittelbrief, 2008). Hinzu kommt, dass Protonenpumpeninhibitoren bei Dauertherapie oftmals zu hoch dosiert werden (Der Arzneimittelbrief, 2008).

Rababa et al. (2016) untersuchten die Verschreibungskaskade in Bezug auf Protonenpumpeninhibitoren. Sie stellten fest, dass 93 % der Bewohner/-innen der 248 untersuchten Pflegeheime einen Protonenpumpeninhibitor länger als die empfohlene Dauer einnahmen. Je höher die anticholinerge Belastung der Bewohner/-innen war und je mehr Medikamente sie einnahmen, desto eher erhielten sie einen Protonenpumpeninhibitor. Eine hohe anticholinerge Belastung ($p=0,031$) und eine hohe Anzahl an täglich einzunehmenden Medikamenten ($p=0,04$), waren zwei signifikante Prädiktoren, eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren zu erhalten.

Delcher et al. (2015) stellten in ihrer Studie fest, dass für 73,9 % der Studienteilnehmer/-innen (Alter ≥ 75 Jahre) eine Überverordnung von Protonenpumpeninhibitoren vorlag. Herz-Kreislauf-Erkrankungen (odds ratio [OR] 4,17; $p=0,010$), Stoffwechselerkrankungen (odds ratio [OR] 2,14; $p=0,042$) und die Einnahme von Kortikosteroiden (odds ratio [OR] 5,39; $p=0,028$) waren signifikant mit der Überverordnung von Protonenpumpeninhibitoren assoziiert.

In einer weiteren Studie von de Souto Barreto et al. (2013) wurde die Prävalenz und die Assoziation der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren in Altenheimen untersucht. Von den 6.275 eingeschlossenen Heimbewohnern/-innen erhielten 2.370 (37,8 %) einen Protonenpumpeninhibitor. Die Autoren stellten fest, dass *Ulceri ventriculi* (odds ratio [OR] 4,74; 95 % CI 3,65-6,16) und die Einnahme von NSAID`s (odds ratio [OR] 2,12; 95 % CI 1,53-2,95) wichtige Indikatoren für die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren darstellen, aber dennoch nur einen kleinen Anteil der Verordnungen ausmachten. Die meisten Verordnungen waren laut der Autoren vermutlich unpassend und standen in Zusammenhang mit Polypharmazie und Multimorbidität.

Rane et al. (2017) konnten in ihrer Studie zeigen, dass bei fast der Hälfte (48,59 %) der Altenpflegeheimbewohner/-innen, die einen Protonenpumpeninhibitor erhielten, die

Verordnungen ohne evidenzbasierte Indikationen erfolgten. Die Bewohner/-innen, die an Osteoporose erkrankt waren (odds ratio [OR] 0,55; 95 % CI 0,45-0,68) oder ein Antidepressivum vom SSRI-Typ einnahmen (odds ratio [OR] 0,81; 95 % CI 0,68-0,97) oder in einer „*micropolitan area*“ (kleinstädtische Ballungsgebiete mit ca. 10.000 bis 50.000 Einwohnern/-innen) wohnten (odds ratio [OR] 0,79; 95 % CI 0,63-0,98), waren negativ mit einer Protonenpumpeninhibitor-Verschreibung ohne Indikation assoziiert. Während die Bewohner/-innen mit chronischem Husten (odds ratio [OR] 2,10; 95 % CI 1,12-3,96) oder mit einer „*Medicare Versicherung*“ (odds ratio [OR] 1,23; 95 % CI 1,01-1,50) positiv mit einer Protonenpumpeninhibitor-Verschreibung ohne Indikation assoziiert waren.

Des Weiteren ist bekannt, dass häufig Patienten/-innen nach einer stationären Behandlung im ambulanten Bereich weiterhin Protonenpumpeninhibitoren erhalten, ohne dass eine Reflexion der Indikation erfolgt. Das fehlende Absetzen von Protonenpumpeninhibitoren nach einem Krankenhausaufenthalt ist einer der Hauptgründe für eine nicht indizierte Dauertherapie (Scheurlen, 2013).

In der aktuellen hausärztlichen Leitlinie „Multimedikation“ wird empfohlen, im Rahmen des Entlassungsmanagements Angaben über den Zeitraum der im Entlassungsbrief aufgelisteten Medikation vorzunehmen, um insbesondere den Einstieg in eine unnötige Dauertherapie beim Übergang vom stationären zum ambulanten Bereich zu verhindern (Leitlinien-Gruppe Hessen, 2014).

Insbesondere bei geriatrischen Patienten/-innen ist es wichtig, jegliche nicht indizierte Medikation zu vermeiden, um schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelereignisse zu verhindern. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass 10-30 % der Hospitalisierungen bei alten Menschen auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zurückzuführen sind. Neben den Veränderungen in der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik sind unangebrachte Verschreibungen ein wesentlicher Faktor dafür (Jaehde et al., 2010).

1.3 Potenziell inadäquate Medikation bei geriatrischen Patienten/-innen

Für geriatrische Patienten/-innen sind bestimmte Arzneistoffgruppen ungeeignet. Dazu wurden sogenannte Negativlisten erstellt, in denen diese Arzneistoffe zusammengefasst dargestellt werden, um die Arzneimitteltherapie von älteren Patienten/-innen zu optimieren. Die bekannteste Liste ist die „Beers-Liste“, die alle im höheren Lebensalter potenziell inadäquate Medikationen (PIM) auflistet und in regelmäßigen Abständen entsprechend aktualisiert wird (Zieglmeier, 2015). Die Protonenpumpeninhibitoren wurden neu in die aktuelle Liste aufgenommen. Die

American Geriatrics Society (AGS) empfiehlt, dass der Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren ohne zwingende Indikationen über eine Therapiedauer von acht Wochen hinaus zu vermeiden ist. Ihre Warnung stützt die AGS auf die zunehmenden Sicherheitsbedenken, insbesondere auf das Risiko für Infektionen mit *Clostridium difficile*, das Risiko für Knochenschwund und Frakturen (*American Geriatrics Society*, 2015). Dagegen enthält die für Deutschland adaptierte PRISCUS-Liste, die potenziell inadäquate Medikationen für ältere Menschen zusammenfasst, zum bisherigen Stand 2011 keine Warnung für den Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren (Holt et al., 2011).

Ein weiteres Konzept zur Optimierung der Arzneimitteltherapie von älteren Patienten/-innen ist die FORTA-Liste (Fit for The Aged), entwickelt von der Universität Heidelberg/Mannheim. In dieser Liste werden die häufigsten, chronisch verwendeten Pharmaka nach ihrem Indikationsgebiet und nach der Alterstauglichkeit in Kategorien klassifiziert. Dort werden die Protonenpumpeninhibitoren in die Kategorie B eingeteilt, was bedeutet, dass die Wirksamkeit bei älteren Patienten/-innen nachgewiesen ist, aber Einschränkungen bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit beachtet werden müssen (Forta-Liste, 2012). In der aktualisierten Forta-Liste von 2015 findet sich der Hinweis, dass Protonenpumpeninhibitoren nur bei strenger Indikationsstellung dem Evidenzgrad B entsprechen (Forta-Liste, 2015).

Zur Benutzung auf europäischer Ebene wurde eine neue Screening-Liste zur Identifizierung potenziell unangemessener Medikamente bei älteren Patienten/-innen entwickelt. Die EU(7)-PIM-Liste wurde im Rahmen des 7. Europäischen Rahmenprojektes *RightTimePlaceCare* von Experten/-innen aus mehreren europäischen Ländern erstellt und einem zweirundigen Delphi-Verfahren unterzogen. Auch in dieser Liste werden die Protonenpumpeninhibitoren bei einer Einnahmedauer von mehr als acht Wochen als PIM eingestuft. Als potenzielle Risiken werden das Auftreten von *Clostridium-difficile*-Infektionen und das Risiko für Hüftfrakturen genannt. Gleichzeitig wird empfohlen, die Indikation zu überprüfen (Renom-Guiteras et al., 2015).

Festzuhalten ist jedoch, dass alle Listen zur potenziell inadäquaten Medikation bei geriatrischen Patienten/-innen eine Hilfestellung leisten können, aber nicht validiert sind. Somit sind die dort vorgenommenen Empfehlungen entsprechend zu betrachten.

Gerade bei älteren Patienten/-innen, die häufig zahlreiche Medikamente einnehmen, wird mittlerweile empfohlen, die Evidenz für die Multimedikation zu hinterfragen und zu überprüfen, ob diese eher von weniger Medikamenten profitieren (Thürmann, 2013).

So konnten z.B. Garfinkel et al. (2010) in ihrer Studie zeigen, dass bei älteren Menschen bis zu 50 % der Medikamente abgesetzt werden können, ohne dass sich der Gesundheitszustand verschlechtert. Oftmals kam es durch den Absetzversuch sogar zu einer Besserung des Zustandes.

In der Literatur finden sich viele Hinweise auf ein unsachgemäßes Verordnungsverhalten mit zu häufigen und zu vielen nicht indizierten Verordnungen von Protonenpumpeninhibitoren, was möglicherweise massive gesundheitliche Nachteile, insbesondere für ältere Menschen zur Folge haben könnte. Genaue Untersuchungen zum Verschreibungsverhalten sind bisher jedoch eher spärlich, so dass zum bisherigen Zeitpunkt nur ein unvollständiges Bild über die Verordnungsgründe von Protonenpumpeninhibitoren zur Verfügung steht.

2 Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Studie

Die vorliegende Studie analysierte das Verordnungsverhalten von Protonenpumpeninhibitoren bei geriatrischen Personen in Pflegeheimen. Dabei wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- die Häufigkeit der Verordnungen von Protonenpumpeninhibitoren in Pflegeheimen
- die Indikationsstellung
- die Angemessenheit der Dosierungshöhe bei therapeutischen und präventiven Zwecken

Zudem sollte überprüft werden, mit welchen Merkmalen unangemessene Verordnungen (zu hoch dosiert, ohne Indikation) assoziiert sind.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Sekundärdatenanalyse. Es wurden Daten ausgewertet, die ursprünglich zu einem anderen Zweck erhoben worden waren. Die vom BMBF geförderte EPCentCare-Studie (EPCentCare- Effekt personenzentrierter Pflege und Versorgung auf die Verschreibungshäufigkeit von Antipsychotika in Pflegeheimen), in der Daten von Bewohnern/-innen aus Pflegeheimen in Sachsen-Anhalt (Halle (Saale)), Nordrhein-Westfalen

(Witten/Herdecke) und Schleswig-Holstein (Lübeck) erhoben wurden, diente als Datenquelle.

Nach Heaton (2008) sind derartige Sekundärdatenanalysen bisher methodisch noch unzureichend ausgearbeitet und schlecht definiert; sie sind von spezifischen Charakteristika gekennzeichnet, die Vor- und Nachteile umfassen und methodisch berücksichtigt werden müssen. Heaton nennt in diesem Zusammenhang die folgenden spezifischen methodischen Herausforderungen:

1. Die Wiederverwendung von Daten, die für einen bestimmten primären Zweck gesammelt wurden („problem of data fit“),
2. die fehlende persönliche Beteiligung bei der Erhebung der Daten, die Befragungen nicht persönlich durchgeführt zu haben („problem of not having been there“),
3. das Problem der Verifizierung („problem of verification“).

Drei Methoden der Sekundärdatenanalyse werden unterschieden:

- Formal data sharing (formelle gemeinsame Datennutzung): Die Wissenschaftler/-innen haben Zugang zu den Daten, die in öffentlichen oder institutionellen Archiven zugänglich sind und verwenden diese Daten erneut.
- Informal data sharing (informelle gemeinsame Datennutzung): Dabei stellen die Wissenschaftler/-innen, die die Daten ursprünglich erhoben haben, die Daten anderen Wissenschaftlern/-innen zur Verfügung, die selbst nicht an der Erhebung beteiligt waren.
- Self-collected data (Nutzung der selbst gesammelten Daten): Dabei nutzen die Wissenschaftler/-innen die von ihnen selbst erhobenen Daten erneut, um diese für neue Fragestellungen zu bearbeiten (Heaton, 2008).

Der vorliegenden Arbeit liegt eine informelle gemeinsame Datennutzung zugrunde. Das STROSA Statement wurde orientierend zur Berichterstattung herangezogen (Swart et al., 2014).

So ist es sinnvoll, sich zunächst mit dem Forschungsinteresse und den Erhebungsmethoden der originären Untersuchung zu befassen und die Unterschiede zu der eigenen Zielsetzung zu reflektieren.

3.2 EPCentCare-Studie

In der vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten (BMBF 01GY1335A, 01GY1335B, 01GY1335C) EPCentCare-Studie (Studienregistrierung NCT02295462) wurde der Effekt personenzentrierter Pflege und Versorgung auf die

Verschreibungshäufigkeit von Antipsychotika in Pflegeheimen untersucht (Studienprotokoll EPCentCare-Studie: Richter et al., 2015).

Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit eines in Großbritannien bereits erfolgreich getesteten Programmes zur personenzentrierten Pflege und Versorgung (Fossey, 2006). Überprüft werden sollte, ob dieses Interventionsprogramm, angepasst an das deutsche Gesundheitssystem, zur Reduktion der Verschreibungshäufigkeit von Antipsychotika in Pflegeheimen beitragen kann.

Dazu wurde eine multizentrische, Cluster-randomisierte, kontrollierte Studie konzipiert.

Beide Gruppen erhielten eine systematische Sichtung der Medikation mit anschließender Rückmeldung an den verordnenden Arzt/Ärztin (optimierte Standardversorgung) und dem Angebot einer Fortbildung für die Ärzte/-innen. Die Sichtung der Medikation erfolgte durch fachlich ausgewiesene Ärzte/-innen und Gerontopsychiater/-innen zu Beginn der Studie (t0) und innerhalb der 12 Monate Studiendauer in dreimonatigen Intervallen. In der Interventionsgruppe wurden zusätzlich eine Informationsveranstaltung für das Pflegepersonal, ein zweitägiger Workshop zur personenzentrierten Pflege und Versorgung sowie ein kontinuierliches Schulungs- und Unterstützungsprogramm angeboten.

Insgesamt wurden 37 Pflegeheime aus Ost-, West- und Norddeutschland (Halle (Saale), Witten/Herdecke und Lübeck) in die Studie eingeschlossen. Die Auswahl der Pflegeheime erfolgte in jeder Studienregion im Rahmen der Rekrutierung aus dem entsprechenden Pflegeheimregister. Diese Einrichtungen wurden auf postalischem oder telefonischem Weg dazu eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Anschließend wurde die Studie den verantwortlichen Pflegeheimleitern/-innen vorgestellt, die dann entscheiden konnten, ob sie an der Studie teilnehmen möchten.

Die Pflegeheime wurden in eine der beiden Gruppen randomisiert.

Als primäre Zielgröße wurde der Anteil der Studienteilnehmer/-innen mit mindestens einer Antipsychotika-Verordnung 12 Monate nach Studienbeginn erhoben.

Als sekundäre Endpunkte wurden die Lebensqualität, Verordnungshäufigkeit von anderen psychotropen Medikamenten, agitierte Verhaltensweisen, Sicherheitsparameter sowie mechanische freiheitsentziehende Maßnahmen erhoben (Studienprotokoll EPCentCare-Studie: Richter et al., 2015).

3.3 Datensatz

In der EPCentCare-Studie wurden die Daten von 1.042 Studienteilnehmern/-innen erhoben und erfasst. Von diesen Studienteilnehmern/-innen erhielten 437 Teilnehmer/-innen zu Beginn der Studie mindestens eine Antipsychotika-Verordnung.

Für die vorliegende Studie zur Untersuchung der Verordnungshäufigkeit von Protonenpumpeninhibitoren in Pflegeheimen wurden ausschließlich die Baseline-Daten dieser 437 Studienteilnehmer/-innen mit einer Antipsychotika-Verordnung und einem Medikationsreview zum Zeitpunkt t0 ausgewertet.

Dabei verteilen sich n=437 auf die drei Studienregionen mit 161 Personen auf Halle (Saale) (36,8 %), 115 Personen auf Lübeck (26,3 %) und 161 Personen auf Witten/Herdecke (36,8 %).

Die Baseline-Daten wurden in 2014 und 2015 erhoben. Die Bewohner- und Medikationsdaten wurden mithilfe eines Stammdatenblattes und eines Medikationserhebungsbogens erfasst (siehe Anlagen 1 und 2). Die Befunderhebung erfolgte auf Basis von Dokumentationsanalysen der Bewohnerakten des Pflegeheims.

Die Daten wurden von der Studiengruppe in Halle (Saale) (Arbeitsgruppe Frau Prof. Dr. Gabriele Meyer, Institut für Gesundheits- und Pflegewissenschaft an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) bereitgestellt. Die Verwendung der Daten aus der EPCentCare-Studie wurde von den anderen beiden teilnehmenden Studienzentren befürwortet.

Während der Auswertung der Daten und der Abfassung der vorliegenden Arbeit fand ein regelmäßiger Austausch mit der Arbeitsgruppe statt.

Zur Qualitätssicherung wurden die Auswertungen zur Indikationsstellung und Dosierungshöhe von der Verfasserin der vorliegenden Arbeit und zusätzlich von einer in Pharmakotherapie tätigen Internistin am Universitätsklinikum Halle (Saale) (Dr. med. Ursula Wolf) unabhängig voneinander überprüft.

3.4 Untersuchte Variablen

In dieser Studie wurde die Häufigkeit der Verordnungen von Protonenpumpeninhibitoren untersucht. Gleichzeitig wurde die Indikationsstellung und die angemessene Dosierungshöhe überprüft. Zur Feststellung mit welchen Merkmalen nicht indizierte Verordnungen von Protonenpumpeninhibitoren und nicht angemessene Dosierungen assoziiert sind, wurden folgende Variablen auf Individualebene untersucht:

- das Alter der Studienteilnehmer/-innen

- die Pflegestufe
- die Anzahl chronischer Erkrankungen
- Arzneistoffgruppen: Antidepressiva, Neuroleptika, Antidementiva, Antiparkinson-Medikamente
- die Häufigkeit demenzieller Syndrome
- die Anzahl der Besuche durch den Hausarzt/-ärztin
- die Anzahl der Besuche durch den Facharzt/-ärztin
- die Anzahl der verordneten Medikamente in der Dauermedikation

Auf Clusterebene wurden die Studienzentren (ortsspezifische Unterschiede) hinsichtlich einer Assoziation überprüft.

3.5 Statistische Methoden

Die statistische Analyse erfolgte mit der Software STATA, Version 13. Für die deskriptive Beschreibung der Daten wurden bei den kategorialen Variablen die absoluten und relativen Häufigkeiten berechnet. Bei den stetigen Variablen wurde mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests getestet, ob diese normalverteilt sind, um dann beurteilen zu können, ob der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben werden kann oder der Median und die beiden Quartile.

Um eine Assoziation zwischen den Variablen zu überprüfen, wurde die binär logistische Regression angewendet.

Zum Erlernen des Umgangs mit der Statistiksoftware STATA nahm die Verfasserin der vorliegenden Arbeit an den beiden Fortbildungsveranstaltungen „Einführung Statistik“ und „SPSS und STATA“ am Institut für Medizinische Biometrie und Informatik und Epidemiologie der Universitätsklinik Bonn im Mai 2016 teil.

Darüber hinaus wurde die statistische Beratung und Hilfestellung von Herrn Guido Lüchters (Universität Bonn) und Frau Veronika Lay in Anspruch genommen.

3.6 Ethische Aspekte

Die EPCentCare-Studie erhielt ein positives Votum der Ethikkommissionen der Medizinischen Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Nr. 2014-101), der Universität Lübeck (Nr. 14-239) und der Universität Witten/Herdecke (Nr. 133/2014) (Studienprotokoll EPCentCare-Studie: Richter et al., 2015).

Die Verwendung der Daten aus der EPCentCare-Studie wurde auch von den anderen beiden teilnehmenden Studienzentren befürwortet.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Stichprobe

Es wurden die Daten von 437 Studienteilnehmern/-innen aus 37 Pflegeheimen ausgewertet. Die detaillierte Verteilung der Studienteilnehmer/-innen auf die 37 Pflegeheime ist in der Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Studienteilnehmer/-innen pro Studienzentrum

Die Werte sind absolute Zahlen (Prozent).

Studienzentrum	*Cluster, n	Studienteilnehmer/-innen, n
Halle (Saale)	12	161
Lübeck	12	115
Witten/Herdecke	13	161
Gesamt	37	437

*den Studienzentren zugeordnete Pflegeheime

Die soziodemographischen Daten der Studienteilnehmer/-innen sind in der Tabelle 3 zusammengefasst.

Das Durchschnittsalter liegt bei 83 Jahren (44 bis 101 Jahren). Der Median beträgt 85 Jahre und der IQR 77-89 Jahre. Die Mehrheit ist weiblich (weiblich 71,9 %; männlich 28,1 %). Der größte Anteil der Teilnehmer/-innen hat die Pflegestufe 2 (47,8 %).

Zur Beurteilung des Ernährungszustandes wurde der Body Mass Index (BMI= Quotient aus Körpergewicht in Kilogramm und Quadrat der Körpergröße in Meter) ermittelt (Jaehde et al., 2010).

Insgesamt 196 (44,9 %) Studienteilnehmer/-innen sind normalgewichtig und 143 (32,7 %) sind präadipös. Eine schwere Mangelernährung haben 6 (1,4 %) Studienteilnehmer/-innen.

Bei n=283 (64,8 %) liegt ein demenzielles Syndrom vor, welches in der Bewohnerakte dokumentiert war.

Tabelle 3: Soziodemographische Daten der Studienteilnehmer/-innen

Die Werte sind absolute Zahlen (Prozent).

Merkmale	
Alter, Jahre, MW (SD) [range]	83 (9,2) [77-89]
Frauen	314 (71,9)
Familienstand	
verwitwet	231 (52,9)
verheiratet	118 (27,0)
ledig	44 (10,1)
sonstige ¹	44 (10,1)
Pflegestufe	
keine	2 (0,5)
0	5 (1,1)
1	92 (21,1)
2	209 (47,8)
3	129 (29,5)
Ernährungszustand	
schwere Mangelernährung	6 (1,4)
Mangelernährung	11 (2,5)
normal	196 (44,9)
präadipös	143 (32,7)
adipös	80 (18,3)
fehlend	1 (0,2)
Demenzielles Syndrom	283 (64,8)

¹„Familienstand sonstige“ = geschieden und getrennt lebend

4.2 Verordnungshäufigkeit von Protonenpumpeninhibitoren

Von den 437 Studienteilnehmern/-innen haben n=193 (44,2 %) eine Verordnung eines Protonenpumpeninhibitors. Davon erhalten n=188 den Protonenpumpeninhibitor täglich als Dauermedikation und n=5 als Bedarfsmedikation.

Unter den Studienteilnehmern/-innen mit einer Protonenpumpeninhibitor-Einnahme sind n=105 mit einer Demenz (demenzielles Syndrom), die in den Bewohnerakten dokumentiert war. Dies bedeutet, dass bei über der Hälfte der Studienteilnehmer/-innen, die eine Therapie mit einem Protonenpumpeninhibitor erhalten, gleichzeitig ein demenzielles Syndrom vorliegt.

Die Studienteilnehmer/-innen mit einer Protonenpumpeninhibitor-Therapie verteilen sich auf die drei Studienregionen wie folgt: 64 Teilnehmer/-innen kommen aus Halle (Saale), 44 aus Lübeck und 85 aus Witten/Herdecke.

Am häufigsten wird Pantoprazol verordnet (n=153; 79,3 %). Omeprazol erhalten 28 (14,5 %) Studienteilnehmer/-innen und Esomeprazol 12 (6,2 %). Die weiteren

zugelassenen Protonenpumpeninhibitoren Lansoprazol, Dexlansoprazol und Rabeprazol werden nicht verordnet.

4.3 Bewertung der Indikationsstellung

Von den 193 Studienteilnehmern/-innen mit einer Protonenpumpeninhibitor-Einnahme kann bei n=138 (71,5 %) eine Indikation festgestellt werden, wobei zwischen zugelassenen Indikationen nach Fachinformation und Indikationen nach Leitlinien-Empfehlungen unterschieden wurde.

Bei n=52 (26,9 %) erfolgt die Einnahme des Protonenpumpeninhibitors ohne eine adäquate Indikation. In 3 (1,6 %) Fällen ist die Indikationsstellung anhand der dokumentierten Diagnosen nicht ersichtlich.

Die n=52, die eine nicht indizierte Verordnung eines Protonenpumpeninhibitors erhalten, verteilen sich auf die drei Studienregionen wie folgt: 14 (26,9 %) kommen aus Halle (Saale), 9 (17,3 %) aus Lübeck und 29 (55,8 %) aus Witten/Herdecke.

Von diesen Studienteilnehmern/-innen ohne eine adäquate Indikation für eine Protonenpumpeninhibitor-Therapie, haben 32 Teilnehmer/-innen ein dokumentiertes demenzielles Syndrom.

Die häufigste Indikation, für die die Protonenpumpeninhibitoren zugelassen sind, ist die Therapie der nicht näher definierten Refluxösophagitis (13 Fälle; 9,4 %). Der größte Anteil bei den Indikationen, die auf Leitlinien-Empfehlungen basieren, bezieht sich auf die niedrigdosierte Gabe von Acetylsalicylsäure in Verbindung mit dem Risikofaktor Alter \geq 65 Jahre (81 Fälle; 58,7 %). Eine zusammenfassende Darstellung der Indikationen findet sich in der Tabelle 4.

Tabelle 4: Indikationen für die Verordnung von Protonenpumpeninhibitoren

Die Werte sind absolute Zahlen (Prozent).

Indikationen		Anzahl (n=138)
zugelassene Indikationen nach Fachinformation*	Refluxösophagitis, nicht näher definiert	13 (9,4)
	indiziert anhand der Vorgeschichte	12 (8,7)
	Ulcus ventriculi	4 (2,9)
	Einnahme von NSAID + weiterer Risikofaktor	
	→ Ibuprofen + Alter ≥ 65 Jahre	3 (2,2)
	→ Diclofenac + Acetylsalicylsäure + Alter ≥ 65 Jahre	3 (2,2)
	→ Ibuprofen + Acetylsalicylsäure + Alter ≥ 65 Jahre	1 (0,7)
	→ Naproxen + Prednisolon + Alter ≥ 65 Jahre	1 (0,7)
	→ Ibuprofen + Prednisolon + Phenprocoumon + Alter ≥ 65 Jahre	1 (0,7)
	Eradikation von Helicobacter pylori	1 (0,7)
	Gesamt	39 (28,3)
	Indikationen nach Leitlinien-Empfehlungen (zum Teil Off-label-use)	Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern + weiterer Risikofaktor
→ Acetylsalicylsäure niedrigdosiert + Alter ≥ 65 Jahre		81 (58,7)
→ Clopidogrel + Alter ≥ 65 Jahre		3 (2,2)
Einnahme von oralen Antikoagulanzen + weiterer Risikofaktor		
→ Rivaroxaban + Alter ≥ 65 Jahre		6 (4,3)
→ Apixaban + Alter ≥ 65 Jahre		2 (1,4)
→ Phenprocoumon + Alter ≥ 65 Jahre		2 (1,4)
Einnahme von zwei Thrombozytenaggregationshemmern		
→ Clopidogrel + Acetylsalicylsäure		4 (2,9)
Einnahme von einem oralen Antikoagulanzen + Thrombozytenaggregationshemmer		
→ Rivaroxaban + Acetylsalicylsäure		1 (0,7)
Gesamt		99 (71,7)

*Fachinformation Omeprazol AbZ, 2015; Fachinformation Omeprazol Hennig®, 2015; Fachinformation Pantoprazol AbZ 20 mg, 2013; Fachinformation Pantoprazol AbZ 40 mg, 2013; Fachinformation Esomeprazol CT, 2013; Fachinformation Rabeprazol Heumann, 2013; Fachinformation Lansoprazol Teva®, 2015; Fachinformation Dexilant®, 2016

Nicht indizierte Protonenpumpeninhibitor-Verordnungen:

Es wurde überprüft, mit welchen Merkmalen nicht indizierte Protonenpumpeninhibitor-Verordnungen assoziiert sind (Kapitel 3.4).

Auf Bewohnerebene kann hinsichtlich des Alters der Studienteilnehmer/-innen (odds ratio [OR] 0,98; 95 % CI 0,94-1,03; $p=0,585$), der Pflegestufe 2 (odds ratio [OR] 0,76; 95 % CI 0,41-3,75; $p=0,700$) und der Pflegestufe 3 (odds ratio [OR] 0,40; 95 % CI 0,44-4,71; $p=0,544$) kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Die nicht indizierten Protonenpumpeninhibitor-Verordnungen korrelieren auch nicht mit der Anzahl der chronischen Erkrankungen der Studienteilnehmer/-innen (odds ratio [OR] 1,07; 95 % CI 0,98-1,25; $p=0,338$). Auch die Verordnungen von Antidepressiva (odds ratio [OR] 1,46; 95 % CI 0,98-1,62; $p=0,112$), Neuroleptika (odds ratio [OR] 0,81; 95 % CI 0,26-2,12; $p=0,585$), Antidementiva (odds ratio [OR] 0,89; 95 % CI 0,17-1,78; $p=0,076$) und Antiparkinson-Medikamenten (odds ratio [OR] 0,47; 95 % CI 0,12-1,46; $p=0,172$) zeigen keinen Zusammenhang zu nicht indizierten Protonenpumpeninhibitor-Verordnungen. Auch ein dokumentiertes demenzielles Syndrom (odds ratio [OR] 1,34; 95 % CI 0,43-2,09; $p=0,678$) hat keinen Einfluss auf die nicht indizierten Verordnungen. Des Weiteren kann kein Zusammenhang zu der Anzahl der Besuche (bezogen auf die letzten drei Monate) durch den Hausarzt/-ärztin (odds ratio [OR] 0,93; 95 % CI 0,79-1,11; $p=0,299$) oder den betreuenden Facharzt/-ärztin (odds ratio [OR] 1,27; 95 % CI 0,73-1,89; $p=0,513$) festgestellt werden.

Eine Assoziation kann hingegen bei der Anzahl der verordneten Medikamente in der Dauermedikation festgestellt werden. Nicht indizierte Verordnungen von Protonenpumpeninhibitoren sind mit steigender Gesamtanzahl der verordneten Medikamente statistisch signifikant assoziiert (odds ratio [OR] 1,32; 95 % CI 1,18-1,62; $p=0,013$).

Auf Clusterebene kann bei den Studienzentren (Referenzregion: Halle (Saale)) Lübeck (odds ratio [OR] 0,65; 95 % CI 0,29-4,12; $p=0,923$) und Witten/Herdecke (odds ratio [OR] 1,90; 95 % CI 0,16-1,14; $p=0,079$) kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Zwar zeigt sich bei den nicht indizierten Verordnungen ein prozentualer Unterschied zwischen den einzelnen Studienregionen, welcher jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Eine genaue Darstellung der Werte findet sich in den Tabellen 5 und 6.

Tabelle 5: Verteilung der indizierten und nicht indizierten Protonenpumpeninhibitor-Therapien der Studienteilnehmer/-innen auf die untersuchten Variablen

Die Werte sind absolute Zahlen (Prozent).

Variablen	Indizierte Protonenpumpeninhibitor-Therapie	Nicht indizierte Protonenpumpeninhibitor-Therapie	Indikation unklar
Alter			
< 75	23	7	0
75-90	91	38	3
> 90	24	7	0
Pflegestufe			
keine	2	0	0
0	1	0	0
1	24	12	0
2	76	25	3
3	35	15	0
Studienzentren			
Halle (Saale)	49	14	1
Lübeck	34	9	1
Witten/Herdecke	55	29	1
Anzahl chronischer Erkrankungen			
≤ 5	31	11	0
> 5-10	75	33	0
> 10	32	8	3
Einnahme von Antidepressiva	39	19	2
Einnahme von Neuroleptika	116	42	1
Einnahme von Antidementiva	9	3	0
Einnahme von Anti-parkinson-Medikam.	13	4	0
Demenzielles Syndrom	73	32	0
Anzahl Besuche Hausarzt/-ärztin			
0	23	15	0
1-2	78	19	1
3-4	15	8	0
≥ 5	22	10	2
Anzahl Besuche Facharzt/-ärztin			
0	43	20	0
1-2	71	24	2
3-4	6	1	0
keine Angabe	18	7	1
Anzahl Medikamente			
< 5	16	5	0
5-10	96	37	2
> 10	26	10	1

Tabelle 6: Assoziationen der nicht indizierten Protonenpumpeninhibitor-Therapien zu den untersuchten Variablen

Die Werte sind absolute Zahlen (Prozent).

Variablen	Odds Ratio (OR)	95 % CI	p-Wert
Alter	0,98	[0,94-1,03]	0,585
Pflegestufe (Ref. keine, Pflegestufe 0 und Pflegestufe 1)			
Pflegestufe 2	0,76	[0,41-3,75]	0,700
Pflegestufe 3	0,40	[0,44-4,71]	0,544
Studienzentrum (Ref. Halle (Saale))			
Studienzentrum Lübeck	0,65	[0,29-4,12]	0,923
Studienzentrum Witten/Herdecke	1,90	[0,16-1,14]	0,079
Anzahl chronischer Erkrankungen (Ref. ≤ 5)	1,07	[0,98-1,25]	0,338
Einnahme von Antidepressiva (Ref. keine)	1,46	[0,98-1,62]	0,112
Einnahme von Neuroleptika (Ref. keine)	0,81	[0,26-2,12]	0,585
Einnahme von Antidementiva (Ref. keine)	0,89	[0,17-1,78]	0,076
Einnahme von Antiparkinson-Medikamenten (Ref. keine)	0,47	[0,12-1,46]	0,172
Demenzielles Syndrom (Ref. kein)	1,34	[0,43-2,09]	0,678
Anzahl Besuche Hausarzt/-ärztin (Ref. keine)	0,93	[0,79-1,11]	0,299
Anzahl Besuche Facharzt/-ärztin (Ref. keine)	1,27	[0,73-1,89]	0,513
Anzahl Medikamente (Ref. < 5)	1,32	[1,18-1,62]	0,013

4.4 Bewertung der Dosierungshöhe

Die indizierten Verordnungen von Protonenpumpeninhibitoren (n=138) wurden hinsichtlich ihrer Dosierungshöhe überprüft (siehe Dosierungsempfehlung Tabelle 1). Dabei zeigte sich, dass bei 84 Studienteilnehmern/-innen die Dosierung angemessen ist. Bei 54 Studienteilnehmern/-innen ist die täglich einzunehmende Dosis des Protonenpumpeninhibitors entsprechend der Indikation zu hoch dosiert.

Unangemessene Dosierungen:

Auch hier wurde untersucht, mit welchen Merkmalen zu hoch dosierte Protonenpumpeninhibitor-Einnahmen assoziiert sind.

Dabei wurden die gleichen Variablen untersucht wie bei den nicht indizierten Verordnungen (vgl. Kapitel 3.4 und 4.3).

Hierbei konnte bei keinem der untersuchten Merkmale ein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Auf Bewohnerebene: Das Alter der Studienteilnehmer/-innen (odds ratio [OR] 1,01; 95 % CI 0,97-1,10; p=0,693) und die Pflegestufe (Pflegestufe 1: odds ratio [OR] 0,26; 95 % CI 0,11-6,02; p=0,412; Pflegestufe 2: odds ratio [OR] 0,44; 95 % CI 0,02-9,14; p=0,598; Pflegestufe 3: odds ratio [OR] 1,76; 95 % CI 0,19-9,37; p=0,726) zeigen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zu unangemessenen Dosierungen von Protonenpumpeninhibitoren. Auch die Anzahl der chronischen Erkrankungen der Studienteilnehmer/-innen (odds ratio [OR] 0,85; 95 % CI 0,75-0,97; p=0,121) und die Verordnungen von Antidepressiva (odds ratio [OR] 0,96; 95 % CI 0,37-2,50; p=0,937), Neuroleptika (odds ratio [OR] 0,88; 95 % CI 0,65-2,79; p=0,781), Antidementiva (odds ratio [OR] 0,84; 95 % CI 0,20-3,81; p=0,845) und Antiparkinson-Medikamenten (odds ratio [OR] 0,35; 95 % CI 0,07-1,92; p=0,223) zeigen keinen Zusammenhang. Auch ein dokumentiertes demenzielles Syndrom (odds ratio [OR] 0,98; 95 % CI 0,37-2,39; p=0,875), die Anzahl der Besuche (bezogen auf die letzten drei Monate) durch den Hausarzt/-ärztin (odds ratio [OR] 1,29; 95 % CI 1,01-1,64; p=0,062) und den Facharzt/-ärztin (odds ratio [OR] 0,65; 95 % CI 0,38-1,06; p=0,087) zeigen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zu unangemessenen Dosierungen von Protonenpumpeninhibitoren.

Auch zur Anzahl der verordneten Medikamente in der Dauermedikation (odds ratio [OR] 1,17; 95 % CI 0,96-1,52; p=0,114) kann kein statistisch signifikanter Zusammenhang zu unangemessenen Dosierungen festgestellt werden.

Auf Clusterebene kann hinsichtlich der Studienzentren (Referenzregion: Halle (Saale)) Lübeck (odds ratio [OR] 0,57; 95 % CI 0,17-1,84; p=0,341) und Witten/Herdecke (odds ratio [OR] 0,61; 95 % CI 0,28-1,56; p=0,335) ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang gezeigt werden.

Eine genaue Darstellung der Werte findet sich in den Tabellen 7 und 8.

Tabelle 7: Verteilung der angemessenen und zu hohen Dosierungen der indizierten Protonenpumpeninhibitor-Therapien der Studienteilnehmer/-innen auf die untersuchten Variablen

Die Werte sind absolute Zahlen (Prozent).

Variablen	Dosierung angemessen	Dosierung zu hoch
Alter		
< 75	11	12
75-90	58	33
> 90	15	9
Pflegestufe		
keine	1	1
0	1	0
1	14	10
2	48	28
3	20	15
Studienzentren		
Halle (Saale)	26	23
Lübeck	22	12
Witten/Herdecke	36	19
Anzahl chronischer Erkrankungen		
≤ 5	18	13
> 5-10	44	31
> 10	22	10
Einnahme von Antidepressiva	31	8
Einnahme von Neuroleptika	78	38
Einnahme von Antidementiva	7	2
Einnahme von Antiparkinson-Medikamenten	9	4
Demenzielles Syndrom	53	20
Anzahl Besuche Hausarzt/-ärztin		
0	15	8
1-2	48	30
3-4	9	6
≥ 5	12	10
Anzahl Besuche Facharzt/-ärztin		
0	27	16
1-2	40	31
3-4	6	0
keine Angabe	11	7
Anzahl Medikamente		
< 5	12	4
5-10	54	42
> 10	18	8

Tabelle 8: Assoziationen der zu hohen Dosierungen von Protonenpumpeninhibitoren zu den untersuchten Variablen

Die Werte sind absolute Zahlen (Prozent).

Variablen	Odds Ratio (OR)	95 % CI	p-Wert
Alter	1,01	[0,97-1,10]	0,693
Pflegestufe (Ref. keine und Pflegestufe 0)			
Pflegestufe 1	0,26	[0,11-6,02]	0,412
Pflegestufe 2	0,44	[0,02-9,14]	0,598
Pflegestufe 3	1,76	[0,19-9,37]	0,726
Studienzentrum (Ref. Halle (Saale))			
Studienzentrum Lübeck	0,57	[0,17-1,84]	0,341
Studienzentrum Witten/Herdecke	0,61	[0,28-1,56]	0,335
Anzahl chronischer Erkrankungen (Ref. ≤ 5)	0,85	[0,75-0,97]	0,121
Einnahme von Antidepressiva (Ref. keine)	0,96	[0,37-2,50]	0,937
Einnahme von Neuroleptika (Ref. keine)	0,88	[0,65-2,79]	0,781
Einnahme von Antidementiva (Ref. keine)	0,84	[0,20-3,81]	0,845
Einnahme von Antiparkinson-Medikamenten (Ref. keine)	0,35	[0,07-1,92]	0,223
Demenzielles Syndrom (Ref. kein)	0,98	[0,37-2,39]	0,875
Anzahl Besuche Hausarzt/-ärztin (Ref. keine)	1,29	[1,01-1,64]	0,062
Anzahl Besuche Facharzt/-ärztin (Ref. keine)	0,65	[0,38-1,06]	0,087
Anzahl Medikamente (Ref. < 5)	1,17	[0,96-1,52]	0,114

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse ist in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

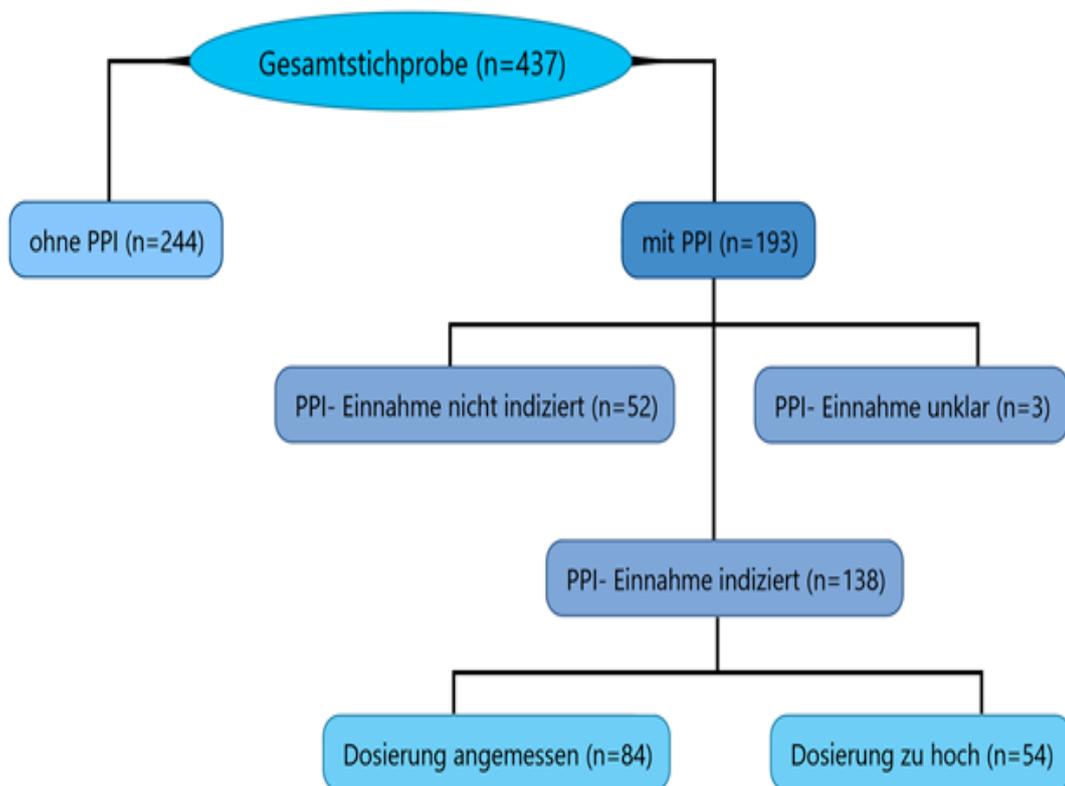


Abbildung 1: Flussdiagramm der Studienteilnehmer/-innen mit einer Protonenpumpeninhibitor (PPI)-Verordnung

PPI-Verordnung bei 193 Studienteilnehmern/-innen nach Indikation und Dosierung

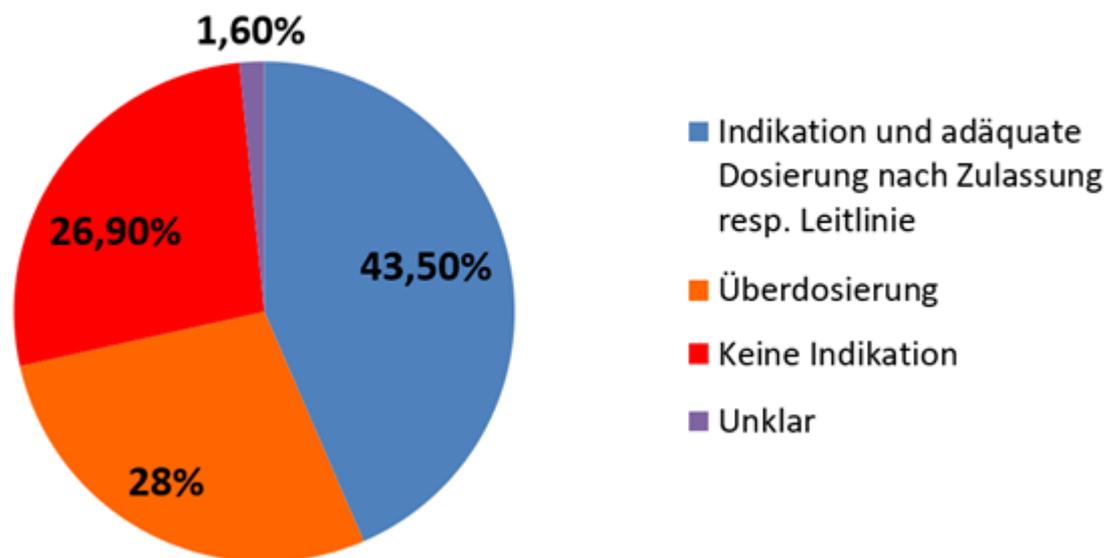


Abbildung 2: Kreisdiagramm der Studienteilnehmer/-innen mit einer Protonenpumpeninhibitor (PPI)-Verordnung

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Von den 437 Studienteilnehmern/-innen erhalten fast die Hälfte der Studienteilnehmer/-innen (193; 44,2 %) einen Protonenpumpeninhibitor. Die n=193 mit einer Protonenpumpeninhibitor-Therapie verteilen sich auf die drei Studienregionen wie folgt: 64 (33,2 %) kommen aus Halle (Saale), 44 (22,8 %) aus Lübeck und 85 (44,0 %) aus Witten/Herdecke.

Von n=193 mit einer Protonenpumpeninhibitor-Therapie haben 105 eine dokumentierte Demenz (demenzielles Syndrom). Bei 138 Studienteilnehmern/-innen ist eine adäquate Indikation für die Verordnung des Protonenpumpeninhibitors vorhanden. Die häufigste Indikation, für die die Protonenpumpeninhibitoren zugelassen sind, ist die nicht näher definierte Refluxösophagitis mit 13 Fällen (9,4 %). Basierend auf den Leitlinienempfehlungen ist die häufigste Indikation die niedrigdosierte Gabe von Acetylsalicylsäure in Verbindung mit dem Risikofaktor Alter ≥ 65 Jahre (81 Fälle; 58,7 %). In 52 Fällen (26,9 %) ist die Verordnung nicht indiziert. Dabei sind nicht indizierte Verordnungen mit der steigenden Gesamtanzahl an verordneten Medikamenten statistisch signifikant assoziiert (odds ratio [OR] 1,32; 95 % CI 1,18-1,62; $p=0,013$).

Bei folgenden Merkmalen kann keine Assoziation zu nicht indizierten Verordnungen von Protonenpumpeninhibitoren festgestellt werden:

Auf Bewohnerebene: das Alter der Studienteilnehmer/-innen, die Pflegestufe, die Anzahl chronischer Erkrankungen, die Häufigkeit demenzieller Syndrome, bestimmte Arzneistoffgruppen (Antidepressiva, Neuroleptika, Antidementiva, Antiparkinson-Medikamente), die Anzahl der Besuche durch den Hausarzt/-ärztin oder den Facharzt/-ärztin.

Auf Clusterebene: die Studienzentren.

Von den 138 indizierten Protonenpumpeninhibitor-Therapien sind bei 84 Studienteilnehmern/-innen die Dosierungen angemessen. In 54 von 138 Fällen (39,1 %) ist die Dosierung entsprechend der Indikation zu hoch dosiert, bezogen auf n=193 mit einer Protonenpumpeninhibitor-Therapie ist bei 28,0 % der Teilnehmer/-innen die Dosierung zu hoch. Die unangemessene Dosierungshöhe steht in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang mit den untersuchten Merkmalen.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass von n=193 nur 84 Therapien (43,5 %) entsprechend der Indikation und der Dosierung angemessen erfolgen. Über die Hälfte

der Therapien sind demnach nicht angemessen; entweder erfolgt die Einnahme ohne Indikation oder die Dosierung ist entsprechend der Indikation zu hoch dosiert.

5.2 Vertiefende Diskussion

In der vorliegenden Studie erhält fast die Hälfte der Studienteilnehmer/-innen einen Protonenpumpeninhibitor. Es handelt sich bei den in dieser Studie untersuchten Studienteilnehmern/-innen um eine ausgewählte Studienpopulation. Alle Bewohner/-innen haben mindestens eine Antipsychotika-Verordnung. Jedoch lassen sich diese Ergebnisse auch auf andere Patientengruppen übertragen, da sich diese hohen Verordnungszahlen auch mit den Ergebnissen anderer internationaler Studien (Kelly et al., 2015; de Souto Barreto et al., 2013) decken. So bekamen in der Studie von Kelly et al. (2015) 57,5 % der 547 Studienteilnehmern/-innen einen Protonenpumpeninhibitor verordnet und von den in der Studie von de Souto Barreto et al. (2013) untersuchten 6.275 Heimbewohnern/-innen erhielten 2.370 (37,8 %) einen Protonenpumpeninhibitor.

Protonenpumpeninhibitoren zählen zu den weltweit am häufigsten verordneten Medikamenten (Stahl, 2015). Die Verordnungszahlen steigen von Jahr zu Jahr weiter an, und zwar in den letzten zehn Jahren von 1.411 Millionen DDD auf 3.832 Millionen DDD (Schwabe und Paffrath, 2017). Diese hohe Verordnungshäufigkeit resultiert vermutlich daraus, dass die Protonenpumpeninhibitoren als harmlos eingestuft werden; sie werden als klassischer „Magenschutz“ deklariert und sollen den Patienten/-in vor den Nebenwirkungen anderer Medikamente schützen.

Des Weiteren sind die Patente der meisten Protonenpumpeninhibitoren abgelaufen und kostengünstigere Generika auf dem Markt. Da die Preise gering sind, belasten die Protonenpumpeninhibitoren das Budget des verordnenden Arztes/Ärztin nur unwesentlich und werden auch von den Krankenkassen weniger stark beobachtet als preisintensivere Medikamente.

Die Verordnungszahlen unterscheiden sich in den vorliegenden Daten nur geringfügig und nicht statistisch signifikant zwischen den Regionen Halle (Saale), Lübeck und Witten/Herdecke. Um regionale Unterschiede (z.B. Ordnungsverhalten der Ärzte/-innen auf regionaler Ebene, Versorgungsstandards) auf die Verschreibungshäufigkeit von Protonenpumpeninhibitoren genauer zu untersuchen, wären weitere Studien mit einer größeren Studienpopulation notwendig.

Von den in Deutschland derzeit zugelassenen Protonenpumpeninhibitoren wird in der vorliegenden Studie am häufigsten Pantoprazol (79,3 %) verordnet. Das könnte darauf zurückzuführen sein, dass Pantoprazol vermutlich das geringste Interaktionspotential

aufweist. Auch aufgrund der unklaren Interaktion zwischen Clopidogrel und Omeprazol wird in den Fachinformationen empfohlen, Pantoprazol anzuwenden (Fachinformation Plavix®, 2015).

In den vorliegenden Daten zeigt sich, dass bei 52 von 193 Studienteilnehmern/-innen mit einer Verordnung eines Protonenpumpeninhibitors keine adäquate Indikation im Sinne der gültigen Fachinformationen und Leitlinien vorliegt. Bei drei Studienteilnehmern/-innen ist die Indikationsstellung unklar. Eine Indikationsbewertung getrennt nach Fachinformationen und Leitlinien-Empfehlungen – eine Analyse, die bisher in der einschlägigen Literatur nie angestellt wurde, bisher existierten keine systematisch aufbereiteten Arbeiten dazu – liefert bemerkenswerte Ergebnisse. Von den 138 Studienteilnehmern/-innen, die eine indizierte Protonenpumpeninhibitor-Verordnung erhalten, bekommen lediglich n=39 den Protonenpumpeninhibitor aufgrund einer zugelassenen Indikation nach Fachinformation verordnet. Dabei ist die häufigste Indikation die nicht näher definierte Refluxösophagitis. Der größte Anteil der indizierten Protonenpumpeninhibitor-Therapien entspricht den Empfehlungen in den aktuellen Leitlinien. Insgesamt 99 (71,7 %) Studienteilnehmer/-innen erhalten demnach einen Protonenpumpeninhibitor gemäß den dortigen Empfehlungen. Dabei ist die häufigste Indikation mit einem Anteil von über 50 Prozent die Einnahme von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure in Kombination mit dem Risikofaktor Alter ≥ 65 Jahre.

Auch andere klinische Studien belegten bereits, dass die Protonenpumpeninhibitoren sehr häufig aufgrund einer Einnahme von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure als Prophylaxe verordnet werden (Seite et al., 2009; Kelly et al., 2015). Seite et al. (2009) zeigten, dass die Hauptursache (43 %) für nicht angemessene Verordnungen von Protonenpumpeninhibitoren die gleichzeitige Einnahme von Acetylsalicylsäure ist. Auch Kelly et al. (2015) stellten fest, dass unangemessene Verschreibungen von Protonenpumpeninhibitoren mit der gleichzeitigen Einnahme von Acetylsalicylsäure assoziiert sind (relatives Risiko [RR] 1,8; 95 % CI 1,127-3,69; $p < 0,05$).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass darüber hinaus nur ein kleiner Anteil der Verordnungen von Protonenpumpeninhibitoren gemäß den zugelassenen Indikationen erfolgt. Die meisten Verordnungen beruhen nicht auf solchen Indikationen, für die die Protonenpumpeninhibitoren von der Zulassungsbehörde zugelassen sind, sondern auf Empfehlungen in den aktuellen Leitlinien (siehe Kapitel 1.1.3). Somit liegt in mehr als 70 % der Fälle ein Off-label-use vor. Dies bedeutet, dass die Protonenpumpeninhibitoren am häufigsten außerhalb der zugelassenen Indikationen verordnet werden. Offensichtlich werden die Indikationen allein aufgrund der Empfehlungen ausgeweitet. Fischbach et al. (2016, AWMF-Leitlinie „*Helicobacter pylori*

und gastroduodenale Ulkuskrankheit“) empfehlen eine Protonenpumpeninhibitor-Prophylaxe bei der Einnahme eines Thrombozytenaggregationshemmers, sofern mindestens ein weiterer Risikofaktor für eine gastroduodenale Ulcusblutung vorliegt. Ein weiterer Risikofaktor ist zum Beispiel das Alter ≥ 65 Jahre. Dabei handelt es sich lediglich um eine „Kann-Empfehlung“, d.h., dass bei der Einnahme von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure in Kombination mit dem Risikofaktor Alter ≥ 65 Jahre die Prophylaxe mit einem Protonenpumpeninhibitor erfolgen kann, aber nicht muss. Nicht jeder geriatrische Patient/-in, der/ die niedrig dosierte Acetylsalicylsäure erhält, benötigt auch gleichzeitig einen Protonenpumpeninhibitor. Auch in den kardiologischen Leitlinien (siehe Kapitel 1.1.3) wird keine klare Empfehlung für die Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors ausgesprochen.

Die Prophylaxe sollte genau abgewogen werden. In der vorliegenden Studie mussten diese Indikationen als indiziert angenommen werden, da keine Anamnese und klinische Untersuchung der Studienteilnehmer/-innen vorgenommen wurde. Jedoch liegt es nahe, dass die tatsächliche Anzahl der als indiziert bewerteten Therapien mit Protonenpumpeninhibitoren noch geringer ist.

Die Ergebnisse legen deutlich nahe, dass offenbar die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren verharmlost wird, in der Vermutung, den Patienten/-in mehr zu schützen als zu schaden. Sie werden als „Magenschutz“ verordnet mit der Annahme, dass mehr Patienten/-innen von einer Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors profitieren und die Indikationen über die zugelassenen Indikationen hinweg weiter ausgedehnt werden. Dabei sollte jedoch jede Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors kritisch hinterfragt werden und die Nutzen und Risiken genau abgewogen werden.

Weiterhin wurde untersucht, mit welchen Merkmalen nicht indizierte Protonenpumpeninhibitor-Verordnungen assoziiert sind. Dabei kann ein prozentualer Unterschied von nicht indizierten Protonenpumpeninhibitor-Verordnungen zwischen den einzelnen Studienregionen festgestellt werden, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Somit wären auch hier weitere klinische Studien mit einer größeren Studienpopulation notwendig, um regionale Unterschiede feststellen zu können. Hinsichtlich des Alters der Studienteilnehmer/-innen und der Pflegestufe kann keine Assoziation zu nicht indizierten Protonenpumpeninhibitor-Verordnungen festgestellt werden. Auch die Anzahl der chronischen Erkrankungen hat keinen Einfluss auf das Verschreibungsverhalten. Des Weiteren wurde untersucht, ob die Anzahl der Besuche durch den betreuenden Hausarzt/-ärztin und den betreuenden Facharzt/-ärztin einen Einfluss haben. Obwohl hier kein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht, kann

gezeigt werden, dass trotz regelmäßiger Besuche und Untersuchungen nicht indizierte Protonenpumpeninhibitor-Verordnungen durch den Hausarzt/-ärztin oder Facharzt/-ärztin verordnet werden. Dies legt nahe, dass die Protonenpumpeninhibitor-Verschreibungen als indiziert angenommen werden, ohne eine tatsächliche Indikationsprüfung vorzunehmen. Würde die Medikation der Bewohner/-innen bei jeder Visite auf Aktualität und Angemessenheit überprüft, könnten eventuell nicht indizierte Verordnungen eher aufgedeckt werden.

In den vorliegenden Analysen konnte nicht berücksichtigt werden, ob die Verordnung von nicht indizierten Protonenpumpeninhibitoren aufgrund eines vorherigen Krankenhausaufenthalts erfolgte. Es existieren aber zahlreiche klinische Studien für einen Anstieg der Verordnungen von Protonenpumpeninhibitoren nach einem Krankenhausaufenthalt. So erwies sich in der Studie von Scheurlen et al. (2013), dass das fehlende Absetzen von Protonenpumpeninhibitoren nach einem Krankenhausaufenthalt einer der Hauptfaktoren für eine nicht indizierte Dauertherapie ist. Auch Ahrens et al. (2011) zufolge, werden nicht indizierte Protonenpumpeninhibitoren nach Krankenhausentlassung von Hausärzten/-innen weiterverordnet. Von den 35 teilnehmenden Arztpraxen hatten 506 Patienten/-innen eine Empfehlung für einen Protonenpumpeninhibitor im Krankenhausentlassungsbrief. Für fast die Hälfte der Empfehlungen in diesen Briefen fehlte aber eine klar erkennbare Indikation. Die Fortführung der Protonenpumpeninhibitor-Therapie erfolgte bei 57 % der Patienten/-innen für länger als einen Monat, bei 24 % der Patienten/-innen länger als sechs Monate. Die Entlassung aus einem Krankenhaus der Grundversorgung war demnach ein wesentlicher Faktor, der mit einer Weiterverordnung assoziiert war. Daher empfehlen die Autoren, dass die Krankenhäuser ihre Empfehlungspraxis überprüfen und im Entlassungsbrief klar darauf hinweisen sollten, ob eine Indikation für eine Protonenpumpeninhibitor-Therapie besteht. Auch die Hausärzte/-innen sollten die Empfehlungen genau überprüfen.

Um diese nicht indizierten Protonenpumpeninhibitor-Verordnungen beim Übergang vom stationären zum ambulanten Bereich zu verhindern, wird auch in der hausärztlichen Leitlinie „Multimedikation“ empfohlen, im Rahmen des Entlassungsmanagements Angaben über den Zeitraum der im Entlassungsbrief aufgelisteten Medikation vorzunehmen (Leitlinien-Gruppe Hessen, 2014).

Des Weiteren wurde in der vorliegenden Studie ein möglicher Zusammenhang zwischen nicht indizierten Verordnungen von Protonenpumpeninhibitoren und einem demenziellen Syndrom, welches in der Bewohnerakte dokumentiert war, analysiert. Von den Studienteilnehmern/-innen mit einer nicht indizierten Verordnung eines

Protonenpumpeninhibitoren haben über die Hälfte tatsächlich ein dokumentiertes demenzielles Syndrom. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang kann jedoch nicht nachgewiesen werden, was vermutlich darauf zurückzuführen sein dürfte, dass in der vorliegenden Studienpopulation von geriatrischen Personen in Pflegeheimen ein Großteil der Studienteilnehmer/-innen ein demenzielles Syndrom aufweist, was den statistischen Nachweis eines Zusammenhangs erschwert. Auch hinsichtlich des unterschiedlichen Nebenwirkungspotentials ist in den vorliegenden Daten für die Medikamentengruppen Neuroleptika, Antidepressiva, Antidementiva und Antiparkinson-Medikamente keine statistisch signifikante Assoziation zu nicht indizierten Protonenpumpeninhibitor-Verordnungen nachweisbar.

Die Gesamtanzahl der täglich verordneten Medikamente steht dagegen sehr wohl in einem statistisch signifikanten Zusammenhang mit einer nicht indizierten Protonenpumpeninhibitor-Therapie (odds ratio [OR] 1,32; 95 % CI 1,18-1,62; p=0,013). Mit steigender Anzahl der verordneten Medikamente in der Dauermedikation steigt das Risiko an, eine nicht indizierte Protonenpumpeninhibitor-Therapie zu erhalten. Je mehr Medikamente die Studienteilnehmer/-innen erhalten, desto wahrscheinlicher ist es, dass sie als Schutz vor den Nebenwirkungen dieser Medikamente einen Protonenpumpeninhibitor verordnet bekommen.

Auch andere Untersuchungen legen dies nahe. In den Studien von Rababa et al. (2015) und de Souto Barreto et al. (2013) konnte ein Zusammenhang zwischen nicht indizierten Protonenpumpeninhibitor-Verordnungen und Polypharmazie gezeigt werden. Auch Heidelbaugh et al. (2012) konnten in ihrer Studie zeigen, dass Protonenpumpeninhibitoren als klassische Begleitmedikation aufgrund der Polypharmazie von geriatrischen Personen verordnet werden.

Der nicht indizierte Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren ist als sehr kritisch zu bewerten, denn obwohl sie allgemein als gut verträgliche Medikamente gelten, können jedoch insbesondere unter der Langzeittherapie unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten. So ist die dauerhafte Einnahme wie in Kapitel 1.1.4 dargelegt mit einem erhöhten Risiko für Infektionen mit zum Beispiel *Clostridium difficile* und *Campylobacter* verbunden (Neal et al., 1996; Dial et al., 2005). Unter der Dauertherapie mit Protonenpumpeninhibitoren treten zudem vermehrt Mangelerscheinungen an Vitamin B12, Eisen und Magnesium auf (Lam et al., 2013; Kieboom et al., 2015; Sarzynski et al., 2011).

Weiterhin wurden auch Zusammenhänge zwischen der Langzeiteinnahme von Protonenpumpeninhibitoren und Osteoporose- und Frakturrisiko beschrieben

(Vestergaard et al., 2006; Yang et al., 2006; Chen et al.; 2016; Zhou et al., 2016). Darüber hinaus stehen die Protonenpumpeninhibitoren unter Verdacht, das Herzinfarkttrisiko (Shah et al., 2015), das Risiko für chronische Nierenerkrankungen (Lazarus et al., 2016) und das Risiko für Demenzerkrankungen (Haenisch et al., 2015; Gomm et al., 2016) zu erhöhen. Der nicht indizierte Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren darf keinesfalls verharmlost werden. Das Bewusstsein für unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter einer Protonenpumpeninhibitor-Therapie scheint gering zu sein, weshalb sie so häufig ohne jegliche Indikation verordnet werden. So konnten auch Spiegel et al. (2009) zeigen, dass es unter den Ärzten/-innen wenig Bedenken bezüglich der Verordnung von Protonenpumpeninhibitoren und potenzieller unerwünschter Arzneimittelwirkungen gibt. Umso wichtiger ist es, jede Therapie mit einem Protonenpumpeninhibitor genau zu überprüfen und wenn keine Indikation vorliegt, sollte auch keine Verordnung erfolgen. Sobald eine Protonenpumpeninhibitor-Therapie nicht mehr indiziert ist, sollte der Protonenpumpeninhibitor langsam ausgeschlichen werden, damit es nicht zu einem Rebound-Effekt kommt (Stahl, 2015). Daher sollte ein sofortiges Absetzen vermieden werden.

Neben der Bewertung der Indikationsstellung wurden die Verordnungen auch hinsichtlich der angemessenen Dosierungshöhe überprüft. Dabei wurden die 138 als indiziert bewerteten Protonenpumpeninhibitor-Therapien der Studienteilnehmer/-innen ausgewertet. Zur Überprüfung der Dosierungshöhe wurde zwischen präventiven und therapeutischen Zwecken unterschieden (siehe Kapitel 1.1.3). Bei n=54 ist die Dosierung des Protonenpumpeninhibitors entsprechend der Dosierung zu hoch dosiert.

Dieses Ergebnis deckt sich auch mit den Ergebnissen aus anderen klinischen Studien. So bekamen 41,6 % der von Kelly et al. (2015) untersuchten Studienteilnehmern/-innen eine zu hohe Dosierung des Protonenpumpeninhibitors verordnet. Viele Patienten/-innen bekommen eine zu hohe Dosierung eines Protonenpumpeninhibitors verordnet, offensichtlich in dem Glauben, je höher die Dosierung desto höher der Schutz des Patienten/-in, obwohl es nur wenige Indikationen gibt, für die eine höhere Dosierung eines Protonenpumpeninhibitors angezeigt ist (siehe Kapitel 1.1.3).

Insbesondere mit Blick auf die potenziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter der Langzeiteinnahme eines Protonenpumpeninhibitors, sind die zu hohen nicht angemessenen Dosierungen als bedenklich anzusehen. In den aktuellen Fachinformationen wird darauf hingewiesen, dass insbesondere hohe Dosen eines Protonenpumpeninhibitors und Langzeittherapien (> 1 Jahr), das Risiko für Frakturen von Hüfte, Handgelenk und Wirbelsäule erhöhen können (Fachinformation Pantoprazol AbZ 40 mg, 2013; Fachinformation Dexilant®, 2016). Neben der Indikationsstellung ist

es ebenso wichtig, die Dosierung genau zu beachten und nicht angemessene Dosierungen zu vermeiden.

Auch die nicht angemessenen Dosierungen wurden in der vorliegenden Studie auf einen möglichen Zusammenhang hin untersucht. Doch weder das Alter der Studienteilnehmer/-innen, die Pflegestufe, noch die Studienzentren zeigen eine Korrelation zu unangemessenen Dosierungen von Protonenpumpeninhibitoren. Auch die Anzahl der chronischen Erkrankungen hat keinen Einfluss auf die Dosierungshöhe. Im Gegensatz zu dem Zusammenhang von nicht indizierten Verordnungen und der Anzahl der täglich einzunehmenden Medikamente zeigt sich bei der Dosierungshöhe kein Zusammenhang. Somit gibt es keine Assoziation zwischen zu hohen nicht angemessenen Dosierungen von Protonenpumpeninhibitoren und der Anzahl der einzunehmenden Medikamente. Bei der Auswertung, ob bestimmte Arzneistoffgruppen (Neuroleptika, Antidepressiva, Antidementiva, Antiparkinson-Medikamente) einen Zusammenhang zur Dosierungshöhe zeigen, kann ebenfalls keine Assoziation festgestellt werden. Ebenso hat die Anzahl der Besuche durch den Hausarzt/-ärztin und den Facharzt/-ärztin keinen Zusammenhang. Demnach kann insgesamt keine Assoziation zwischen unangemessenen (zu hohen) Dosierungen von Protonenpumpeninhibitoren und sämtlichen untersuchten Merkmalen festgestellt werden. Dazu wären weitere klinische Studien mit einer größeren Studienpopulation notwendig.

Demnach sind über die Hälfte der Therapien mit einem Protonenpumpeninhibitor unangemessen. Entweder erfolgt die Einnahme ohne Indikation oder die Dosierung ist zu hoch.

Unter dem Aspekt der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) zählen zu den inadäquaten Verordnungen sowohl der Beginn einer Therapie ohne jegliche Indikation, das Fortführen einer nicht indizierten Therapie als auch die Verordnung inadäquater Dosierungen (Stahl, 2015). Jegliche inadäquate Verordnung eines Protonenpumpeninhibitors sollte vermieden werden, um die Sicherheit der Arzneimitteltherapie zu gewährleisten. Die in der vorliegenden Studie gefundenen Ergebnisse zeigen deutlich, dass zu sorglos mit der Verordnung von Protonenpumpeninhibitoren umgegangen wird und daher dringender Handlungsbedarf gegeben ist. Das Bewusstsein und auch die verharmlosende Darstellung der Protonenpumpeninhibitoren als „Magenschutz“ bedürfen einer Änderung bzw. ein Umdenken.

Es ist dringend geboten, dass jede Therapie mit einem Protonenpumpeninhibitor genau hinterfragt wird. Die Protonenpumpeninhibitoren sind wichtige und unverzichtbare Arzneistoffe und sollten, wenn sie indiziert sind, auch entsprechend verordnet werden. Dennoch ist deren Einnahme wie bei jedem anderen einzunehmenden Medikament mit Nutzen und Risiken verbunden, sodass auch hier genauso der Einsatz bzw. die Verordnung abgewogen werden sollte.

Die vorliegende Studie soll einen Beitrag dazu leisten, dass die Protonenpumpeninhibitoren nicht mehr nur als klassischer „Magenschutz“ wahrgenommen werden dürfen. Jeder verordnende Arzt/Ärztin sollte die Verschreibung eines Protonenpumpeninhibitors hinsichtlich der Nutzen und Risiken genau abwägen. Außerdem sollte im Verlauf der Therapie auf mögliche Nebenwirkungen geachtet werden und in regelmäßigen Abständen eine Indikations- und Dosierungsüberprüfung erfolgen, um unnötige Dauertherapien zu verhindern, mit dem Ziel jedem Patienten/ jeder Patientin eine sichere und effektive Arzneimitteltherapie zu ermöglichen.

Darüber hinaus stellen die Ergebnisse einen Indikator zur Überprüfung der Versorgungsqualität dar. Auch für die Krankenkassen wäre es trotz der geringen Preise von Protonenpumpeninhibitoren sicherlich interessant, die hohen Verordnungszahlen genauer zu untersuchen.

5.3 Stärken und Schwächen der Studie

In der vorliegenden Studie wurde sowohl die Verordnungshäufigkeit, die Indikationsstellung als auch die Dosierungshöhe von Protonenpumpeninhibitoren in Pflegeheimen untersucht. Demnach wurden hier mehrere Aspekte untersucht und ausgewertet, um ein erweitertes Bild zum Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren zu erhalten. Eine besondere Stärke der Studie ist, dass die Indikationen von Protonenpumpeninhibitoren nach den zugelassenen Indikationen nach Fachinformation und den Indikationen basierend auf Leitlinien-Empfehlungen unterschieden wurden.

Die Studie liefert aktuelle Daten, die die bisher defizitäre Datenlage zu vervollständigen versuchen und ein zeitgemäßes Bild der Sachlage ermöglichen. Durch die Verteilung der Studienteilnehmer/-innen auf 37 Pflegeheime in den drei Regionen Lübeck, Halle (Saale) und Witten/Herdecke kann das Ordnungsverhalten der Ärzte/-innen unterschiedlicher Regionen und Gegebenheiten berücksichtigt werden.

Die Auswertung der Daten beruhte auf eine Sekundärdatenanalyse. Dies bedeutet, dass hier Daten ausgewertet wurden, die ursprünglich für eine andere Studie erhoben

worden sind. Hier wurden die Stamm- und Medikationsdaten der Studienteilnehmer/-innen aus der EPCentCare-Studie ausgewertet. Diese Studie hatte zum Ziel, den Effekt personenzentrierter Pflege und Versorgung auf die Verschreibungshäufigkeit von Antipsychotika in Pflegeheimen zu untersuchen. Daher erfolgte die Datenerhebung unter einer anderen Fragestellung, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass für die Fragestellung dieser Studie weitere Daten bzw. Informationen der Studienteilnehmer/-innen hätten ausgewertet werden können. Gleichzeitig konnten aufgrund der Sekundärdatenanalyse nur die Studienteilnehmer/-innen einbezogen werden, die eine Antipsychotika-Verordnung erhielten, da nur bei diesen ein ausführliches Medikationsreview erfolgte. Die Studienpopulation ist somit in ihren Merkmalen nicht verallgemeinerbar.

Die Datenerhebung für die ursprüngliche Studie erfolgte sehr umfassend und einheitlich anhand von Stammdatenblättern und Medikationserhebungsbögen (siehe Anlagen 1 und 2). Somit konnten die Daten unabhängig von den Studienzentren einheitlich und gleichmäßig erfasst werden.

Die Daten wurden aus den Bewohnerakten und Dokumenten der Studienteilnehmer/-innen entnommen, sodass keine Anamnese vor Ort erfasst wurde.

Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Dokumentation in den Akten vollständig war. Es kann sein, dass Eintragungen und Änderungen seitens des betreuenden Arztes/Ärztin und des Pflegepersonals vergessen wurden bzw. nicht mehr dem aktuellen Stand entsprachen.

Es wurden ausschließlich die Baseline-Daten zum Zeitpunkt t0 ausgewertet. Daher konnte die weitere Verordnungsdauer und mögliche im Studienverlauf veränderte Versorgungsschemen nicht weiter beurteilt werden.

In der vorliegenden Studie wurden die Bewertung der Indikationsstellung und die Dosierungshöhe von zwei Personen (der Verfasserin der vorliegenden Arbeit und zusätzlich von einer Internistin mit ausgewiesener Expertise in Klinischer Pharmakologie, Frau Dr. med. Ursula Wolf) unabhängig voneinander überprüft. Damit wurden die Datensätze interdisziplinär analysiert und gewährleisten Auswertungen von vergleichsweise hoher Qualität.

6 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, das Verordnungsverhalten von Protonenpumpeninhibitoren in Pflegeheimen zu analysieren. Gerade im Hinblick auf die zunehmenden Verordnungszahlen stellt sich die Frage, ob wirklich immer eine Indikation für die Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors vorhanden ist und diese zunehmenden Verschreibungen überhaupt vertretbar sind.

Es kann festgestellt werden, dass fast die Hälfte der Studienteilnehmer/-innen einen Protonenpumpeninhibitor verordnet bekommen (193 von 437 Studienteilnehmern/-innen; 44,2 %). Davon erhalten n=138 (71,5 %) den Protonenpumpeninhibitor aufgrund einer gesicherten Indikation. Bei n=52 (26,9 %) erfolgt die Einnahme jedoch ohne eine adäquate Indikation. In drei Fällen (1,6 %) ist die Indikation unklar. Zur Überprüfung der Indikationsstellung wurde zwischen zugelassenen Indikationen nach Fachinformation und Indikationen basierend auf Leitlinien-Empfehlungen unterschieden. Anhand der zugelassenen Indikationen nach Fachinformation erhalten n=39 einen Protonenpumpeninhibitor. Der größte Anteil der Verordnungen basiert hingegen auf Leitlinien-Empfehlungen. Aufgrund dessen bekommen 99 Studienteilnehmer/-innen einen Protonenpumpeninhibitor verordnet.

Darüber hinaus kann in dieser Studie gezeigt werden, dass nicht indizierte Verordnungen von Protonenpumpeninhibitoren mit der steigenden Anzahl der verordneten Medikamente statistisch signifikant assoziiert sind (odds ratio [OR] 1,32; 95 % CI 1,18-1,62; p=0,013). Des Weiteren wurden die indizierten Verordnungen von Protonenpumpeninhibitoren hinsichtlich der Dosierungshöhe überprüft. Bei n=84 ist die Dosierung angemessen, bei 54 von 138 ist die Dosierung entsprechend der Indikation zu hoch. Auch hier wurde untersucht, mit welchen Merkmalen (siehe Kapitel 3.4) zu hoch dosierte Einnahmen assoziiert sind. Es kann jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang gezeigt werden.

Zusammenfassend kann in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass über die Hälfte der Verordnungen von Protonenpumpeninhibitoren nicht angemessen erfolgen. Entweder wird der Protonenpumpeninhibitor ohne jegliche Indikation verordnet oder die Dosierung ist entsprechend der Indikation zu hoch.

7 Literaturverzeichnis

- ABDA. Protonenpumpeninhibitoren UAW. Verfügbar unter: <http://www.abda.de/themen/anzneimittelsicherheit/amk/amk-nachrichten/archiv/protonenpumpeninhibitoren-uaw/>, letzter Zugriff 25.12.2015
- Ahrens D, Behrens G, Himmel W, Kochen MM, Chenot JF. Wie häufig werden nicht-indizierte Protonenpumpeninhibitoren nach Krankenhausentlassung von Hausärzten weiterverordnet?. Verfügbar unter: www.egms.de/static/de/meetings/fom2011/11fom003.shtml, letzter Zugriff 27.08.2017
- Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11. Auflage. München: Elsevier GmbH; 2013
- American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63 (11): 2227-2246
- Amold B, Baron R, Becker A, Beisse R, Böhle E, Bohndorf K, Brüggemann S, Brune K, Chenot JF, Fuhr H, Hammel L, Harfst T, Hasenbring M, Hierholzer J, Higman P, Hildebrandt J, Hopf C, Jäckel WH, Kayser R, Kladny B, Koch A, Köllner V, Krämer J, Kuhn J, Lichti G, Locher H, Maag R, Märker-Hermann E, Mau W, Mokrusch T, Pflingsten M, Raspe HH, Rudwaleit M, Schulte E, Schupp W, Schwerdtfeger K, Ulrich C, Wessels T. Kreuzschmerz, AWMF-Leitlinie: Stand:08/2011. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-007k_S3_Kreuzschmerz_2015-10.pdf, letzter Zugriff 22.08.2016
- Arznei-Telegramm. Clopidogrel (Plavix, Iscover). Probleme mit Protonenpumpenhemmern? *Arzneitelegramm* 2009; 40 (2): 22
- Arznei-Telegramm. Schwere Hautschäden unter Protonenpumpenhemmern. *Arznei-Telegramm* 1998; 11: 106
- Behrens G. 2011. Was geschieht mit unangemessenen Verordnungen von Protonenpumpeninhibitoren nach Krankenhaus-Entlassung? [Dissertation]. Göttingen: Universität
- Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, Garcia DC, Macedo FY, El-Hayek G, Nadkarni GN, Gili S, Iannaccone M, Konstantinidis I, Reilly JP. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart* 2015; 2 (1): e000248
- Chen CH, Lin CL, Kao CH. Gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitor use is associated with an increase risk of osteoporosis: a nationwide population-based analysis. *Osteoporosis Int.* 2016; 27 (6): 2117-26
- Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, O'Corragain OA, Korpaisarn S, Erickson SB. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail.* 2015; 37 (7): 1237-41
- De la Coba Ortiz C, Argüelles Arias F, Martín de Argila de Prados C, Júdez Gutiérrez J, Linares Rodríguez A, Ortega Alonso A, Rodríguez de Santiago E, Rodríguez-Téllez M, Vera Mendoza MI, Aguilera Castro L, Álvarez Sánchez Á, Andrade Bellido RJ, Bao Pérez F, Castro Fernández M, Giganto Tomé F. Proton-pump inhibitors adverse effects: a review of the evidence and position statement by the Sociedad Espanola de Patologia Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016; 108 (4): 207-24

- De Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Mathieu C, Piau C, Cayla F, Vellas B, Rolland Y. Prevalence and associations of the use of proton-pump inhibitors in nursing homes: a cross-sectional study. *J Am Med Dir Assoc.* 2013; 14 (4): 265-9
- Delcher A, Hily S, Boureau AS, Chapelet G, Berrut G, de Decker L. Multimorbidities and Overprescription of Proton Pump Inhibitors in Older Patients. *PLoS One.* 2015; 10 (11): e0141779
- Der Arzneimittelbrief. Protonenpumpenhemmer: zu häufige Verordnung und Risiken bei Dauertherapie. *AMB* 2008; 42: 49. Verfügbar unter: <http://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?SN=68652>, letzter Zugriff 26.12.2015
- Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA.* 2005; 294(23): 2989-95
- Drug Facts and Comparisons Publishing Group: Drug Facts and Comparisons St. Louis, USA, Stand 2011
- Fachinformation Dexilant® 30 mg/ 60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, Stand Januar 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020198>, letzter Zugriff 15.02.2016
- Fachinformation Esomeprazol-CT 20 mg/ 40 mg magensaftresistente Hartkapseln, Stand Mai 2013. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/012600>, letzter Zugriff 26.12.2015
- Fachinformation Lansoprazol Teva® 15 mg/ 30 mg magensaftresistente Hartkapseln, Stand September 2015. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/012547>, letzter Zugriff 26.12.2015
- Fachinformation Nexium Control, Stand Juli 2014. Verfügbar unter: https://www.pfizer.de/fileadmin/produktdatenbank/pdf/Nexium_control_FI_01.pdf, letzter Zugriff 09.05.2016
- Fachinformation Omeprazol AbZ 10 mg/ 20 mg/ 40 mg magensaftresistente Hartkapseln, Stand September 2015. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014780>, letzter Zugriff 26.12.2015
- Fachinformation Omeprazol AbZ Protect 20 mg Kapseln, Stand Mai 2013. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/012068>, letzter Zugriff 26.12.2015
- Fachinformation Omeprazol Hennig® 20 mg/ 40 mg magensaftresistente Hartkapseln, Stand August 2015. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/010849>, letzter Zugriff 26.12.2015
- Fachinformation Pantoprazol AbZ 20 mg magensaftresistente Tabletten, Stand Oktober 2013. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020163>, letzter Zugriff 26.12.2015
- Fachinformation Pantoprazol AbZ 40 mg magensaftresistente Tabletten, Stand Oktober 2013. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020161>, letzter Zugriff 26.12.2015
- Fachinformation Pantoprazol AbZ bei Sodbrennen 20 mg magensaftresistente Tabletten, Stand September 2015. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020162>, letzter Zugriff 26.12.2015
- Fachinformation Plavix® 75 mg Filmtabletten, Stand September 2015. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/003345>, letzter Zugriff 05.05.2016

- Fachinformation Rabeprazol Heumann 10 mg/ 20 mg magensaftresistente Tabletten, Stand Januar 2013. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020635>, letzter Zugriff 26.12.2015
- Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P, Bolten W, Bornschein J, Buderus S, Glocker E, Hoffmann JC, Koletzko S, Labenz J, Mayerle J, Miehke S, Mössner J, Peitz U, Prinz C, Selgrad M, Suerbaum S, Venerito M, Vieth M. Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit, AWMF-Leitlinie: Stand: 02/2016. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-001l_S2k_Helicobacter-pylori-gastroduodenale_Ulkuskrankheit_2016-04_01.pdf, letzter Zugriff 22.08.2016
- Forta-Liste 2012. Verfügbar unter: http://www.umm.uni-heidelberg.de/ag/forta/Forta_liste_deutsch.pdf, letzter Zugriff 21.05.2016
- Forta-Liste 2015. Verfügbar unter: http://www.umm.uni-heidelberg.de/ag/forta/FORTA_Liste_2015_deutsche_Version.pdf, letzter Zugriff 06.09.2016
- Fossey J, Ballard C, Juszczak E, James I, Alder N, Jacoby R, Howard R. Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomized trial. *BMJ* 2006; 332 (7544): 756-61
- Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med.* 2010; 170 (18): 1648-54
- Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall JF, Bosch J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin - the randomized, double-blind OCLA (omeprazole clopidogrel aspirin) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (3): 256-260
- Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, Wharton W, Levey AI, Hajjar I. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65 (9): 1969-1974
- Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, Doblhammer G, Haenisch B. Association of Proton Pump Inhibitors With the Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol.* 2016; 73 (4): 410-6
- Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, Brettschneider C, König HH, Werle J, Weyerer S, Lupp M, Riedel-Heller SG, Fuchs A, Pentzek M, Weeg D, Bickel H, Broich K, Jessen F, Maier W, Scherer M. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2015; 265 (5): 419-28
- Heaton J. Secondary Analysis of Qualitative Data: An Overview. *Historical social research* 2008; 33 (3): 33-45
- Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *The Adv Gastroenterol* 2012; 5 (4): 219-32
- Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301 (9): 937-944
- Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Priscus-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen. Verfügbar unter: http://priscus.net/download/PRISCUS-Liste_PRISCUS-TP3_2011.pdf, letzter Zugriff 21.05.2016

- Jaehde U, Radziwill R, Kloft C. Klinische Pharmazie. 3. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2010, S. 390-391
- Jaehde U, Radziwill R, Kloft C. Klinische Pharmazie. 3. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2010, S. 294
- Kelly OB, Dillane C, Patchett SE, Harewood GC, Murray FE. The Inappropriate Prescription of Oral Proton Pump Inhibitors in the Hospital Setting: A Prospective Cross-Sectional Study. *Dig Dis Sci.* 2015; 60 (8): 2280-6
- Kieboom BC, Kieffe-de Jong JC, Eijgelsheim M, Franco OH, Kuipers EJ, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the general population: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66 (5): 775-82
- Klotz U. Pharmakologie der Protonenpumpenhemmer. *Pharm Unserer Zeit* 2005; 34 (3): 200-204
- Koop H, Fuchs KH, Labenz J, Lynen Jansen P, Messmann H, Miehke S, Schepp W, Wenzl T und die Mitarbeiter der Leitliniengruppe (2014). Gastroösophageale Refluxkrankheit, AWMF-Leitlinie: Stand: 05/2014. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-013l_S2k_Refluxkrankheit_2014-05.pdf, letzter Zugriff 22.08.2016
- Krankenhauspharmazie. Säurehemmer könnten häufig abgesetzt werden. *Krankenhauspharmazie* 2015; 36 (8): 430-431
- Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31 (8): 810-823
- Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013; 310 (22): 2435-42
- Lareb: (Es)omeprazole and tinnitus, Juli 2013. Verfügbar unter: http://www.lareb.nl/getmedia/bedb05df-8be3-44b6-9317-66198d0a0585/KWB_2013_1.pdf, letzter Zugriff 10.09.2016
- Lareb: Omeprazole, esomeprazole and hypomagnesaemia, 2009. Verfügbar unter: http://www.lareb.nl/documents/kwb_2009_2_omepr.pdf, letzter Zugriff 15.03.2016
- Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, Grams ME. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 2016; 176 (2): 238-46
- Leitlinien-Gruppe Hessen (DEGAM). Hausärztliche Leitlinie Multimedikation. Verfügbar unter: http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publicationen/multimedikation_II.pdf, letzter Zugriff 15.03.2016
- Leontiadis GI, Moayyedi P. Proton pump inhibitors and risk of bone fractures. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2014; 12 (4): 414-23
- McDonald EG, Milligan J, Frenette C, Lee TC. Continuous proton pump inhibitor therapy and the associated risk of recurrent clostridium difficile infection. *JAMA.* 2015; 175 (5): 784-91
- Medsafe: Mitteilung vom 20.07.2015. Verfügbar unter: <http://www.a-turl.de/?k=rehm>, letzter Zugriff 25.06.2016

- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, Menzel S, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen. 10. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2013
- Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2017-09_1.pdf, letzter Zugriff 20.10.2017
- Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-004l_S3_KHK_2016-02.pdf, letzter Zugriff 21.06.2017
- Neal KR, Scott HM, Slack RCB, Logan RFA. Omeprazole as a risk factor for campylobacter gastroenteritis: case control study. *BMJ*. 1996; 312 (7028): 414-5
- Neubart R. Anforderungen an die Geriatrische Pflege aus Sicht der Medizin. Verfügbar unter: www.dggg-online.org/publikationen/pdf/Neubart_DGGG.pdf, letzter Zugriff 09.01.2018
- Pasina L, Nobili A, Tettamanti M, Salerno F, Corrao S, Marengoni A, Iorio A, Marcucci M, Mannucci PM. Prevalence and appropriateness of drug prescriptions for peptic ulcer and gastro-esophageal reflux disease in a cohort of hospitalized elderly. *Eur J Intern Med*. 2011; 22(2): 205-210
- Rababa M, Al-Ghassani AA, Kovach CR, Dyer EM. Proton Pump Inhibitors and the Prescribing Cascade. *J Gerontol Nurs*. 2016; 42 (4): 23-31
- Rane PP, Guha S, Chatterjee S, Aparasu RR. Prevalence and predictors of non-evidence based proton pump inhibitor use among elderly nursing home residents in the US. *Res Social Adm Pharm*. 2017; 13 (2): 358-363
- Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Gründling M, John S, Kern W, Kreymann G, Krüger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stüber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T. Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis, AWMF-Leitlinie: Stand: 02/2010. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-001l_S2k_Sepsis_2010-abgelaufen.pdf, letzter Zugriff 22.08.2016
- Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71 (7): 861-75
- Richter C, Berg A, Fleischer S, Köpke S, Balzer K, Fick EM, Sönnichsen A, Löscher S, Vollmar HC, Haastert B, Icks A, Dintsios CM, Mann E, Wolf U, Meyer G. Effect of person-centred care on antipsychotic drug use in nursing homes (EPCentCare): study protocol for a cluster-randomised controlled trial. *Implementation Science* 2015; 10:82
- Said A. Gefährdet Magenschutz die Niere? *Deutsche Apotheker Zeitung* 2016; 3: 30-31
- Said A. Vitamin-B12-Defizit unter Säureblockern. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2013; 51: 46-47
- Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, Grover M, Laird-Fick H. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci*. 2011; 56 (8): 2349-53

- Scheurlen M. Long-term use of proton pump inhibitors: who needs prophylaxis? *Internist (Berl)*. 2013; 54 (3): 366-72
- Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungsreport 2017*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2017
- Seite F, Delelis-Fanien AS, Valero S, Pradère C, Poupet JY, Ingrand P, Paccalin M. Compliance with guidelines for proton pump inhibitor prescriptions in a department of geriatrics. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57 (11): 2169-70
- Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT, Iyer SV, Marcus J, Nead KT, Cooke JP, Leeper NJ. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *Plos One* 2015; 10 (6): e0124653
- Sieber C. Der ältere Patient – wer ist das? *Der Internist*. 2007; 48 (11): 1190-1194
- Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, Steg PG, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360 (4): 363-375
- Spiegel BM, Farid M, van Oijen MG, Laine L, Howden CW, Esrailian E. Adherence to best practice guidelines in dyspepsia: a survey comparing dyspepsia experts, community gastroenterologists and primary-care providers. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29 (8): 871-881
- Stahl V. Dauerbrenner PPI. *Deutsche Apotheker Zeitung* [online] 2015; 30. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2015/daz-30-2015/dauerbrenner-ppi>, letzter Zugriff 01.05.2016
- Steinhilber D, Schubert-Zsilavec M, Roth H. *Medizinische Chemie*. 2. Auflage. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2010
- Swart E, Schmitt J. Standardized Reporting of Secondary data Analyses (STROSA)-Vorschlag für ein Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen. *Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. Wesen (ZEFQ)* 2014; 108: 511-516
- Thaler HW, Sterne CS, van der Cammen TJ. Association of Proton Pump Inhibitor Use with Recurrent Falls and Risk of Fractures in Older Women: A Study of Medication Use in Older Fallers. *J Nutr Health Aging* 2016; 20 (1): 77-81
- Thürmann PA. Weniger wäre tatsächlich mehr- die Arzneimittelversorgung alter Menschen. *Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. Wesen (ZEFQ)* 2013; 107: 148-152
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int*. 2006; 79 (2): 76-83
- Wille, H. PPI-Verordnungen mit neuem Rekordhoch. Verfügbar unter: http://www.gesundheitnord.de/fileadmin/_migrated/content_uploads/PPI-Verordnungen_mit_neuem_Rekordhoch.pdf, letzter Zugriff 26.12.2015
- Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open* 2017; 7 (6):e015735. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015735
- Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296 (24): 2947-53
- Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016; 27 (1): 339-47

Zieglmeier, M. Das Update 2015 der Beers-Liste. Deutsche Apotheker Zeitung 2015;
43: 34-35

Thesen

- 1) Die Protonenpumpeninhibitoren zählen neben den Statinen als Lipidsenker zu den weltweit am häufigsten verordneten Medikamenten. Die Verordnungszahlen steigen jährlich weiter an.
- 2) Untersuchungen zufolge ist eine sachgerechte Anwendung in bis zu zwei Dritteln der Fälle nicht gegeben.
- 3) In dieser Studie erhalten 193 von 437 (44,2 %) Studienteilnehmern/-innen einen Protonenpumpeninhibitor.
- 4) In 52 Fällen wird der Protonenpumpeninhibitor bei den Studienteilnehmern/-innen ohne eine adäquate Indikation verordnet.
- 5) Die häufigste Indikation, für die die Protonenpumpeninhibitoren laut Fachinformation zugelassen sind, ist die nicht näher definierte Refluxösophagitis.
- 6) Die häufigste Indikation für die Verordnung eines Protonenpumpeninhibitors basierend auf Leitlinien-Empfehlungen ist die niedrigdosierte Gabe von Acetylsalicylsäure in Verbindung mit dem Risikofaktor Alter ≥ 65 Jahre.
- 7) Nicht indizierte Verordnungen von Protonenpumpeninhibitoren sind mit der steigenden Gesamtanzahl der verordneten Medikamente statistisch signifikant assoziiert (odds ratio [OR] 1,32; 95 % CI 1,18-1,62; $p = 0,013$).
- 8) Von den 138 indizierten Verordnungen von Protonenpumpeninhibitoren sind $n=54$ der Verordnungen zu hoch dosiert.
- 9) Eine Assoziation zu unangemessenen Dosierungen von Protonenpumpeninhibitoren kann nicht festgestellt werden.
- 10) Weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer/-innen erhalten eine entsprechend der Indikation und Dosierung angemessene Verordnung eines Protonenpumpeninhibitors.

Anlagen

1 Case Report Form: Stammdatenblatt

3930262847

Messzeitpunkt: Baseline (t0) neuer Bewohner im Studienverlauf

Einrichtungs-ID: Datum: - -

Bewohner-ID: Erfasser (ID)

EPLent Care

Stammdaten (-> Dokn)

Geschlecht: männlich weiblich

Geburtsjahr:

Seit wann lebt der Bewohner in dieser Einrichtung? Monat: Jahr:

Versicherungsart: gesetzlich privat

Familienstand: ledig verheiratet geschieden getrennt verwitwet

Pflegestufe: keine PS 0 PS 1 PS 2 PS 3 PS 3+

Demenzspezifischer Wohnbereich? nein ja

Gesetzliche Betreuung eingerichtet? nein ja

Körpergewicht: kg

Körpergröße: cm

Dokumentierte behandlungsrelevante Diagnose/n:

nur Messzeitpunkte t0 bis t5:
An der Versorgung beteiligte Hausärzte / Allgemeinmediziner, Neurologen, Psychiater und Geriater:

Name bzw. Praxis (Begleitzettel "Kontaktdaten" beachten)

Hausarzt: _____

Neurologe: _____

_____ :

1 Version 6 vom 05.03.2015

2 Case Report Form: Medikationserhebungsbogen

7015261822

Messzeitpunkt: Baseline (t0) 3-Monats-Follow up (t1)
 6-Monats-Follow up (t2) 9-Monats-Follow up (t3)

Einrichtungs-ID: Datum: - -

Bewohner-ID: Erfasser (ID):

Erstes Medikationsreview Folge-Medikationsreview

Erfasst
Case

Medikationsdaten bei aktuell verschriebenen Antipsychotika
 (Bezugszeitraum: t0 3 Monate; t1 bis t3 ab letztem Messzeitpunkt; für neue Bewohner in der Regel ab Heimeinzug)

Antipsychotika								
Antipsychotikum (Handelsname oder Wirkstoff)	Applikationsform	Einzel-dosis mit Einheit	Therapieschema			Zeitraum (tt.mm.jj bis tt.mm.jj): <i>bei Erstinterview möglichst Ansetzdatum</i>	verordnender Arzt	ärztliche Indikation (falls bekannt)
	<input type="checkbox"/> Trpf. <input type="checkbox"/> Saft <input type="checkbox"/> Tabl. <input type="checkbox"/> Kap. <input type="checkbox"/> _____	_____'_____ <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> _____				VON: _____ bis: _____ <input type="checkbox"/> weiterhin verordnet	<input type="checkbox"/> Hausarzt <input type="checkbox"/> Neurologe <input type="checkbox"/> Psychiater	
	<input type="checkbox"/> Trpf. <input type="checkbox"/> Saft <input type="checkbox"/> Tabl. <input type="checkbox"/> Kap. <input type="checkbox"/> _____	_____'_____ <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> _____				VON: _____ bis: _____ <input type="checkbox"/> weiterhin verordnet	<input type="checkbox"/> Hausarzt <input type="checkbox"/> Neurologe <input type="checkbox"/> Psychiater	
	<input type="checkbox"/> Trpf. <input type="checkbox"/> Saft <input type="checkbox"/> Tabl. <input type="checkbox"/> Kap. <input type="checkbox"/> _____	_____'_____ <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> _____				VON: _____ bis: _____ <input type="checkbox"/> weiterhin verordnet	<input type="checkbox"/> Hausarzt <input type="checkbox"/> Neurologe <input type="checkbox"/> Psychiater	
	<input type="checkbox"/> Trpf. <input type="checkbox"/> Saft <input type="checkbox"/> Tabl. <input type="checkbox"/> Kap. <input type="checkbox"/> _____	_____'_____ <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> _____				VON: _____ bis: _____ <input type="checkbox"/> weiterhin verordnet	<input type="checkbox"/> Hausarzt <input type="checkbox"/> Neurologe <input type="checkbox"/> Psychiater	
	<input type="checkbox"/> Trpf. <input type="checkbox"/> Saft <input type="checkbox"/> Tabl. <input type="checkbox"/> Kap. <input type="checkbox"/> _____	_____'_____ <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> _____				VON: _____ bis: _____ <input type="checkbox"/> weiterhin verordnet	<input type="checkbox"/> Hausarzt <input type="checkbox"/> Neurologe <input type="checkbox"/> Psychiater	
	<input type="checkbox"/> Trpf. <input type="checkbox"/> Saft <input type="checkbox"/> Tabl. <input type="checkbox"/> Kap. <input type="checkbox"/> _____	_____'_____ <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> _____				VON: _____ bis: _____ <input type="checkbox"/> weiterhin verordnet	<input type="checkbox"/> Hausarzt <input type="checkbox"/> Neurologe <input type="checkbox"/> Psychiater	

0952261836

Einrichtungs-ID:

Datum: - -

Bewohner-ID:

Weitere Dauermedikation zum Messzeitpunkt

Name (Handelsname oder Wirkstoff)	Einzel-dosis mit Einheit	Therapieschema		
	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> _____			
	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> _____			
	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> _____			
	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> _____			
	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> _____			
	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> _____			
	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> _____			
	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> _____			
	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> _____			
	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> _____			
	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> _____			
	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> _____			
	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> _____			
	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> _____			

2024261838

Einrichtungs-ID:

Datum: - -

Bewohner-ID:

Antipsychotika als Bedarfsmedikation (Bezugszeitraum: t0 3 Monate; t1 bis t3 ab letztem Messzeitpunkt)							
Antipsychotikum (Handelsname oder Wirkstoff)	Applikationsform	(verordnete) Einzeldosis mit Einheit	Anzahl der erhaltenen Einzeldosis	mögl. Maximaldosis mit Einheit	Zeitraum (t.t.mm.jj bis t.t.mm.jj): <i>bei Erstinterview möglichst Ansatzdatum</i>	verordnender Arzt	ärztlich begründeter Bedarfsfall
	<input type="checkbox"/> Trpf. <input type="checkbox"/> Tabl. <input type="checkbox"/> Kap. <input type="checkbox"/> Saft <input type="checkbox"/>	_____, _____ <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> _____	_____	_____, _____ <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> _____	von: _____-_____-_____ bis: _____-_____-_____ <input type="checkbox"/> weiterhin verordnet	<input type="checkbox"/> Hausarzt <input type="checkbox"/> Neurologe <input type="checkbox"/> Psychiater	
	<input type="checkbox"/> Trpf. <input type="checkbox"/> Tabl. <input type="checkbox"/> Kap. <input type="checkbox"/> Saft <input type="checkbox"/>	_____, _____ <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> _____	_____	_____, _____ <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> _____	von: _____-_____-_____ bis: _____-_____-_____ <input type="checkbox"/> weiterhin verordnet	<input type="checkbox"/> Hausarzt <input type="checkbox"/> Neurologe <input type="checkbox"/> Psychiater	
	<input type="checkbox"/> Trpf. <input type="checkbox"/> Tabl. <input type="checkbox"/> Kap. <input type="checkbox"/> Saft <input type="checkbox"/>	_____, _____ <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> _____	_____	_____, _____ <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> _____	von: _____-_____-_____ bis: _____-_____-_____ <input type="checkbox"/> weiterhin verordnet	<input type="checkbox"/> Hausarzt <input type="checkbox"/> Neurologe <input type="checkbox"/> Psychiater	
	<input type="checkbox"/> Trpf. <input type="checkbox"/> Tabl. <input type="checkbox"/> Kap. <input type="checkbox"/> Saft <input type="checkbox"/>	_____, _____ <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> _____	_____	_____, _____ <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> _____	von: _____-_____-_____ bis: _____-_____-_____ <input type="checkbox"/> weiterhin verordnet	<input type="checkbox"/> Hausarzt <input type="checkbox"/> Neurologe <input type="checkbox"/> Psychiater	
	<input type="checkbox"/> Trpf. <input type="checkbox"/> Tabl. <input type="checkbox"/> Kap. <input type="checkbox"/> Saft <input type="checkbox"/>	_____, _____ <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> _____	_____	_____, _____ <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> _____	von: _____-_____-_____ bis: _____-_____-_____ <input type="checkbox"/> weiterhin verordnet	<input type="checkbox"/> Hausarzt <input type="checkbox"/> Neurologe <input type="checkbox"/> Psychiater	
	<input type="checkbox"/> Trpf. <input type="checkbox"/> Tabl. <input type="checkbox"/> Kap. <input type="checkbox"/> Saft <input type="checkbox"/>	_____, _____ <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> _____	_____	_____, _____ <input type="checkbox"/> mg <input type="checkbox"/> Trpf <input type="checkbox"/> ml <input type="checkbox"/> _____	von: _____-_____-_____ bis: _____-_____-_____ <input type="checkbox"/> weiterhin verordnet	<input type="checkbox"/> Hausarzt <input type="checkbox"/> Neurologe <input type="checkbox"/> Psychiater	

8293261842

Einrichtungs-ID:

Datum: - -

Bewohner-ID:

nur Messzeitpunkte t₁ bis t₂:
Verordnender Arzt des aktuellen Antipsychotikums (*Hausarzt / Allgemeinmediziner, Neurologen, Psychiater und Geriater*)
Name bzw. Praxis (Begleitzettel "Kontaktdaten" beachten)

Hausarzt _____
Neurologe: _____

Erklärungen

(1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

(2) Erklärung zum Wahrheitsgehalt der Angaben

Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

(3) Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbständig 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.



Mammelzen, den 16.05.2018

Martina Angelika Maria Magdalene
Wegener

Lebenslauf

Personaldaten

Vor- und Zuname: Martina Angelika Maria Magdalene Wegener
Geburtsdatum: 19.05.1985
Geburtsort: Kirchen (Sieg)
Familienstand: Ledig

Schulbildung

1997 bis 2001 Realschule in Altenkirchen
2004 bis 2007 Fernstudium Abitur bei ILS GmbH, Hamburg, Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Ausbildung

2001 bis 2004 Ausbildung zur Verwaltungsfachangestellten

Studium

2008 bis 2013 Studium Pharmazie an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
2013 bis 2014 Praktisches Jahr
2014 3. Staatsexamen und Approbation als Apothekerin

Berufserfahrung

2004 bis 2006 Tätigkeit als Verwaltungsfachangestellte
Seit 2014 Tätigkeit als Apothekerin in der Neuen Apotheke, Hamm (Sieg) und Lehrtätigkeit an der Krankenpflegeschule



Mammelzen, den 16.05.2018

Martina Angelika Maria Magdalene Wegener

Danksagung

Meiner Betreuerin Frau Prof Dr. phil. Gabriele Meyer möchte ich besonders danken, dass sie mir die Möglichkeit gegeben hat, als externe Doktorandin bei ihr zu promovieren. Auch danke ich ihr herzlich für die umfassende Betreuung und Unterstützung.

Ich möchte mich bei Frau Dr. Ursula Wolf besonders bedanken für die umfangreiche Unterstützung, Beratung und Hilfe bei der Auswertung der Daten.

Mein weiterer Dank gilt Frau Dr. Almuth Berg und Herrn Dr. Steffen Fleischer, die mir ebenfalls unterstützend und begleitend zu Seite standen.

Herrn Guido Lüchters und Frau Veronika Lay danke ich herzlich für die Unterstützung bei den statistischen Fragen.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die jederzeit für mich da sind, mich unterstützen und auf meinem Weg begleiten.