Dr. med. Dr. phil. Jens Bohlken
Prof. Dr. rer. med. habil. Karel Kostev M.A.

# Assoziation zwischen Polypharmazie und Einleitung einer Anti-Demenz-Therapie in deutschen Hausarztpraxen

Die Demenz ist eine chronische Erkrankung, die zwischen 5 % und 7 % der Menschen im Alter ab 60 Jahren betrifft [1]. Die Zahl der Demenzkranken soll bis 2030 auf 66 Millionen und bis 2050 auf 115 Millionen weltweit ansteigen. In Deutschland ist die Prävalenz mit über einer Million Demenzkranken sehr hoch [2]. Da die Demenz mit schlechter Lebensqualität [3] sowie psychiatrischen Erkrankungen (z. B. Depression und Angstzuständen) [4,5] assoziiert ist, besteht Bedarf an besseren Präventions-, Diagnose-, Behandlungs- und Managementmaßnahmen im Hinblick auf diese neurodegenerative Erkrankung.

## Zusammenfassung

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, den möglichen Einfluss der Polypharmazie auf die Einleitung einer Anti-Demenz-Therapie bei Patienten mit Demenz in Hausarztpraxen in Deutschland zu untersuchen. Die vorliegende retrospektive Studie basiert auf der bundesweiten Disease Analyzer-Datenbank (IQVIA). Die aktuelle Studie umfasste Patienten in 1.217 Hausarztpraxen in Deutschland, die zwischen 2014 und 2016 (Indexdatum) erstmals eine erhielten. Das Primäroutcome war die Verordnungsrate von Antidemenzmitteln innerhalb eines Jahres nach dem Indexdatum. Die Studie umfasste 21.888 Patienten. Das Durchschnittsalter betrug 80,2 Jahre und 61,4 % der Studienpopulation waren Frauen. Personen, die zu Studienbeginn sechs oder mehr Arzneimittel erhielten, wiesen eine geringere Wahrscheinlichkeit auf, eine Antidemenzbehandlung zu erhalten, als diejenigen, die zu Studienbeginn keine Arzneimittel erhielten (6-9 Arzneimittel: OR=0,75; ≥10 Arzneimittel: OR=0,58). Darüber hinaus hatten Patienten ab 90 Jahren (OR=0,53), Frauen (OR=0,91) und Teilnehmer mit vaskulärer Demenz (OR=0,70) eine geringere Chance, eine Verordnung für Antidemenzmittel zu erhalten. Personen mit Alzheimer-Krankheit wurde eher eine Antidemenzbehandlung verordnet als Personen mit nicht näher bezeichneter Demenz (OR=3,08). Insgesamt gab es in deutschen Hausarztpraxen eine negative Assoziation zwischen Polypharmazie und Einleitung einer Anti-Demenz-Therapie. Weitere Forschungsarbeiten sind erforderlich, um die Verordnungsmuster von Hausärzten und Spezialisten bei neu diagnostizierten Demenzkranken besser zu verstehen.

## Schlüsselwörter

Polypharmazie; Antidementiva; Demenz; retrospektive Studie, Disease Analyzer

## Crossref/doi

doi: 10.24945/MVF.06.18.1866-0533.2110

>> In den letzten Jahrzehnten haben mehrere maßgebliche Studien den klinischen Nutzen einer frühzeitigen Behandlung von Demenz und insbesondere der Alzheimer-Krankheit gezeigt [6,7]. So fanden Cumbo und Ligori im Jahr 2014 in einer 12-monatigen, randomisierten, offenen Studie heraus, dass die Verordnung mehrerer Antidemenzmittel (d.h. Memantin, Donepezil, Rivastigmin und Galantamin) mit einer Verbesserung der Verhaltenssymptome und der psychologischen Symptome der Alzheimer-Krankheit assoziiert war[8]. Im selben Jahr schätzten Dysken et al. bei 613 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Erkrankung, dass Vitamin E zu einer signifikanten Verringerung des Funktionsverlustes im Zusammenhang mit Demenz führte [9]. Aufgrund dessen wird in mehreren nationalen Leitlinien eine frühzeitige Einleitung der Behandlung mit Antidemenzmitteln empfohlen [10]. Nichtsdestotrotz haben Antidemenzmittel nur einen begrenzten Einfluss auf den langfristigen neurodegenerativen Prozess, der mit Demenz einhergeht, und bringen mehrere Nebenwirkungen mit sich (z. B. Gewichtsverlust, Schlaflosigkeit und Unruhe) [11].

Da die Mehrheit der Demenzkranken 60 Jahre oder älter ist[1], ist es wahrscheinlich, dass die meisten von ihnen an mehr als einer chronischen Erkrankung leiden und daher mehrere Medikamente erhalten [12]. So sind Polypharmazie und unsachgemäßer Medikamentengebrauch (d.h. Medikamente, die älteren Patienten überhaupt nicht oder nur in niedriger Dosis verordnet werden sollten) bei Menschen mit Demenz sehr verbreitet [13,14]. Aus diesem Grund ist die Vermeidung von Wechselwirkungen, die für die Gesundheit der Patienten potenziell schädlich sind, eine wichtige Herausforderung für Hausärzte bei der Verordnung von Antidemenzmitteln. Nach unserem Kenntnisstand gibt es keine Studie, die sich auf den möglichen Zusammenhang zwischen Polypharmazie und der Einleitung einer Anti-Demenz-Therapie konzentriert. Dies ist eine wesentliche Lücke in der Literatur, da Hausärzte es eventuell vermeiden, älteren Demenzkranken diese Arzneimittel zu verordnen, wenn diese bereits verschiedene andere Medikamente einnehmen. Ziel dieser retrospektiven Studie war es daher, den möglichen Einfluss der Polypharmazie auf die Einleitung einer Anti-Demenz-Therapie bei Patienten mit Demenz in Hausarztpraxen in Deutschland zu untersuchen.

## Methodik

### Datenbank

Die vorliegende retrospektive Studie basiert auf der bundesweiten Disease Analyzer-Datenbank (IQVIA). Diese Datenbank umfasst demografische, klinische und pharmazeutische Variablen, die von IQVIA aus einer bundesweiten Stichprobe allgemeinärztlicher und spezialisierter Praxen gewonnen werden [15]. Die Qualität dieser Daten wird regelmäßig bewertet; und Becher und Kollegen haben gezeigt, dass die Disease Analyzer-Datenbank für deutsche Praxen repräsentativ ist [16]. Außerdem ist anzumerken, dass in jüngster Zeit bereits mehrere Studien zum Thema Demenz auf Grundlage dieser Datenbank durchgeführt wurden [17–19].

### Studienpopulation

Die aktuelle Studie umfasste Patienten in 1.217 Hausarztpraxen in Deutschland, die zwischen 2014 und 2016 (Indexdatum) erstmals eine Demenzdiagnose (Demenz jeglichen Ursprungs) erhielten (ICD-10-Codes: F01, F03, G30).

### Studienoutcome und Variablen

Das Primäroutcome war die Verordnungsrate von Antidemenzmitteln (ATC: N07D inkl. Memantin, Galantamin, Donepezil und Rivastigmin) innerhalb eines Jahres nach dem Indexdatum. Die erklärende Variable war die Anzahl der verschiedenen Medikamente, die zu Studienbeginn pro Patient verordnet wurden. Als unabhängige

Variablen wurden Alter, Geschlecht und Art der Demenz (Alzheimer-Krankheit [G30], vaskuläre Demenz [F01], und nicht näher bezeichnete Demenz [F03]) berücksichtigt.

**Statistische Analysen**

Für Alter, Geschlecht und Art der Demenz wurden beschreibende Analysen erstellt. Logistische Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um den Einfluss der Anzahl der verschiedenen, zu Studienbeginn pro Teilnehmer verordneten Arzneimittel auf die Wahrscheinlichkeit, eine Anti-Demenz-Therapie zu erhalten (bei allen Patienten und bei Alzheimer-Patienten), zu untersuchen. Der Grund, warum logistische Regressionsanalysen auch in der Untergruppe der von der Alzheimer-Krankheit betroffenen Patienten durchgeführt wurden, liegt darin, dass Antidemenzmittel zunächst zur Behandlung dieser speziellen Art der Demenz entwickelt und eingeführt wurden. P-Werte von <0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Alle Analysen wurden mit Hilfe von SAS 9.4. durchgeführt.

**Demografische und klinische Merkmale von Demenzkranken in 1.217 Hausarztpraxen in Deutschland (2014-2016)**

| Variable | Wert |
|---|---|
| N | 21.888 |
| Alter (Mittelwert, SA) | 80,2 (7,3) |
| Alter <80 (%) | 45,5 |
| Alter 80-89 (%) | 44,2 |
| Alter ≥90 (%) | 10,2 |
| Frauen (%) | 61,4 |
| Alzheimer-Krankheit (%) | 9,9 |
| Vaskuläre Demenz (%) | 20,9 |
| Nicht näher bezeichnete Demenz (%) | 69,2 |

***Tab. 1***: Demografische und klinische Merkmale von Demenzkranken in 1.217 Hausarztpraxen in Deutschland (2014-2016).

## Ergebnisse

Die Studie umfasste 21.888 Patienten (Tabelle 1). Das Durchschnittsalter betrug 80,2 Jahre (SA=7,3 Jahre) und 61,4 % der Studienpopulation waren Frauen. Die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse in der Gruppe mit Demenz jeglichen Ursprungs sind in Tabelle 2 aufgeführt. Personen, die zu Studienbeginn sechs oder mehr Arzneimittel erhielten, wiesen eine geringere Wahrscheinlichkeit auf, eine Antidemenzbehandlung zu erhalten, als diejenigen, die zu Studienbeginn keine Arzneimittel erhielten (6-9 Arzneimittel: Odds-Ratio [OR]=0,75; ≥10 Arzneimittel: OR=0,58). Darüber hinaus hatten Patienten ab 90 Jahren (OR=0,53), Frauen (OR=0,91) und Teilnehmer mit vaskulärer Demenz (OR=0,70) eine geringere Chance, eine Verordnung für Antidemenzmittel zu erhalten, als Patienten unter 80 Jahren, Männer bzw. Teilnehmer mit nicht näher bezeichneter Demenz. Personen mit Alzheimer-Krankheit wurde eher eine Antidemenzbehandlung verordnet als Personen mit nicht näher bezeichneter Demenz (OR=3,08). Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit. Die Wahrscheinlichkeit, ein Antidemenzmittel zu erhalten, war bei Personen, die zu Studienbeginn vier oder mehr Arzneimittel einnahmen, geringer als bei Personen, die zu Studienbeginn keine Arzneimittel einnahmen (4-5 Arzneimittel: OR=0,60; 6-9 Arzneimittel: OR=0,49; ≥10 Arzneimittel: OR=0,36). Darüber hinaus erhielten Personen im Alter ab 90 Jahren (OR=0,44) und Frauen (OR=0,95) seltener eine Anti-Demenz-Behandlung als Personen unter 80 Jahren bzw. Männer.

## Diskussion

Nach unserem Kenntnisstand ist dies die erste Studie, die den Zusammenhang zwischen Polypharmazie und der Einleitung einer Anti-Demenz-Therapie untersucht. Die Studie, an der fast 22.000 Demenzkranke in über 1.200 Hausarztpraxen in Deutschland teilnahmen, zeigte, dass Polypharmazie mit einer signifikanten Reduzierung der Wahrscheinlichkeit, eine Anti-Demenz-Behandlung zu erhalten, assoziiert war. Diese Wahrscheinlichkeit war bei älteren Patienten, Frauen und Patienten mit nicht näher bezeichneter Demenz geringer als bei jüngeren Teilnehmern, Männern bzw. Patienten mit Alzheimer-Krankheit.

In den letzten Jahren ist das Interesse am Zusammenhang zwischen Demenz, Polypharmazie und unsachgemäßem Arzneimittelgebrauch deutlich gestiegen. Basierend auf der Beers-Liste gibt es mehrere Arten von potenziell unsachgemäßem Arzneimittelgebrauch, wie z. B. Arzneimittel, deren Verordnung bei älteren Menschen vermieden werden sollte, Arzneimittel, bei denen eine bestimmte Dosis bei älteren Menschen nicht überschritten werden sollte, und Arzneimittel, deren Verordnung bei bestimmten älteren Patienten mit spezifischen Komorbiditäten vermieden werden sollte [20,21]. Mehrere Studien legen nahe, dass Polypharmazie das Risiko an Demenz zu erkranken, erhöhen könnte [22,23]. So fanden Lai und Kollegen in einer Stichprobe von über 35.000 Patienten im Alter von ≥65 Jahren einen positiven Zusammenhang zwischen der Anzahl der verordneten Arzneimittel und dem Risiko einer Demenzdiagnose [22]. Diese Ergebnisse wurden von Park et al. bestätigt, die in ihrer Studie mit mehr als 11.000 Teilnehmern berichteten, dass das Demenzrisiko proportional zum Grad der Polypharmazie allmählich zunahm [23]. Die Haupthypothese im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen Polypharmazie und Demenz ist, dass der Einfluss der Polypharmazie auf die Demenz durch potenziell unsachgemäßen Arzneimittelgebrauch bestimmt wird. In der Tat ist die Verwendung mehrerer Arzneimittel in Kombination – wie z. B. Anticholinergika, Benzodiazepine und H2-Rezeptor-Antagonisten – als Risikofaktor für den Abbau kognitiver Fähigkeiten und die Entwicklung von Demenz bekannt [24–27].

Andere Autoren haben sich auf die Prävalenz von Polypharmazie und potenziell unsachgemäßem Arzneimittelgebrauch bei Demenzkranken konzentriert. Im Jahr 2010 fanden Lau und Kollegen in einer Studie mit 4.518 Personen im Alter von ≥65 Jahren, die in Alzheimerzentren behandelt wurden, jedoch zuhause lebten, heraus, dass die durchschnittliche Anzahl der verordneten Arzneimittel in der Demenzgruppe höher war als in der Gruppe ohne Demenz [20]. Darüber hinaus war die Anzahl der Arzneimittel ein Risikofaktor für potenziell unsachgemäßen Arzneimittelgebrauch in Regressionsanalysen, und die fünf am häufigsten unsachgemäß verordneten Arzneimittel waren orale Östrogene, Muskelrelaxantien/Antispasmodika, Fluoxetin, kurzwirkendes Nifedipin und Doxazosin. Später, im Jahr 2012, berichteten Forscher aus Italien, dass fast 45 % von 1.449 Pflegeheimbewohnern mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung unsachgemäßen Arzneimittelgebrauch aufwiesen [28]. Am häufigsten

verordnet wurden lipidsenkende Mittel (9,9 %), Thrombozytenaggregationshemmer (9,9 %), Acetylcholinesterase-Hemmer (7,2 %) und Antispasmodika (6,9 %). Im Jahr 2017 fanden Clague et al. in einer großen bevölkerungsbasierten Querschnittsanalyse von Primärversorgungsdaten (N=291.169) heraus, dass Komorbidität und Polypharmazie bei Patienten mit Demenz häufiger auftraten als bei Patienten ohne diese neurodegenerative Erkrankung (Komorbidität: OR: 1,42 bei ≥5 gesundheitlichen Problemen; Polypharmazie: ORs: 1,46 bzw. 2,01 bei ≥5 bzw. ≥10 Folgeverordnungen) [29]. Darüber hinaus zeigten Balkhi und Kollegen in einer retrospektiven Querschnittsstudie mit 17.237 erwachsenen Teilnehmern in einem tertiären Lehrkrankenhaus, dass 46,5 % der Studienstichprobe fünf oder mehr Arzneimittel verordnet worden waren und dass Demenz mit einem 5,5-fachen Anstieg des Risikos einer Polypharmazie assoziiert war [30]. Im selben Jahr hob eine dänische Studie mit 34.533 Teilnehmern mit Demenz hervor, dass mehr als jedem vierten Patienten mindestens zwei Psychopharmaka verordnet worden waren [31]. Interessanterweise bestand die häufigste Behandlungskombination aus Antidepressiva und Antipsychotika. Eine andere Studie mit 448 selbstständig lebenden Demenzpatienten aus Deutschland ergab einen potenziell unsachgemäßen Arzneimittelgebrauch von 22 % in dieser Studienstichprobe. Besonders hoch war die Rate bei Antidepressiva, Benzodiazepinen und Analgetika [32].

Die Auswirkungen von Polypharmazie und potenziell unsachgemäßem Arzneimittelgebrauch bei Demenz wurden bisher nur von wenigen Autoren thematisiert. Im Jahr 2013 untersuchten Onder et al. Polypharmazie und Mortalität bei älteren Erwachsenen mit fortgeschrittener kognitiver Beeinträchtigung [33]. Diese Analyse mit 822 Teilnehmern ergab, dass fast 14 % der Studienpopulation 10 oder mehr Arzneimittel verordnet worden waren und dass die Polypharmazie mit einem zweifachen Anstieg des Sterberisikos bei älteren Menschen assoziiert war. Später konzentrierten sich Mueller und Kollegen auf die Auswirkungen der Polypharmazie auf verschiedene Gesundheitsfolgen bei 4.668 Demenzpatienten [34]. Die Autoren schätzten, dass Polypharmazie signifikant mit Besuchen in der Notaufnahme, Krankenhausaufenthalten, ungeplanten Krankenhauseinweisungen und Tod innerhalb von zwei Jahren assoziiert war. Interessanterweise gab es auch eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen jedem zu Studienbeginn zusätzlich verordneten Arzneimittel einerseits

| **Assoziation zwischen der Einleitung einer Anti-Demenz-Therapie und vordefinierten Variablen bei Patienten mit Demenz** | | | |
|---|---|---|---|
| **Variable** | **Anteil der Demenzpatienten, die eine Anti-Demenz-Therapie erhielten (%)** | **Odds-Ratio (95% KI)** | **P-Wert** |
| Anzahl der verschiedenen Arzneimittel zu Studienbeginn | | | |
| 0 | 13,5 | Referenz | |
| 1 | 13,8 | 1,04 (0,78-1,38) | 0,797 |
| 2-3 | 11,9 | 0,89 (0,69-1,16) | 0,387 |
| 4-5 | 11,1 | 0,83 (0,64-1,07) | 0,151 |
| 6-9 | 10,0 | 0,75 (0,57-0,98) | 0,034 |
| ≥10 | 8,3 | 0,58 (0,40-0,86) | 0,006 |
| Alter <80 | 11,8 | Referenz | |
| Alter 80-89 | 12,1 | 1,04 (0,96-1,13) | 0,789 |
| Alter ≥90 | 6,3 | 0,53 (0,45-0,64) | <0,001 |
| Frauen | 10,8 | 0,91 (0,84-0,98) | 0,016 |
| Männer | 12,2 | Referenz | |
| Alzheimer-Krankheit | 27,4 | 3,08 (2,81-3,39) | <0,001 |
| Vaskuläre Demenz | 7,3 | 0,70 (0,62-0,79) | <0,001 |
| Nicht näher bezeichnete Demenz | 10,3 | Referenz | |

***Tab. 2***: Assoziation zwischen der Einleitung einer Anti-Demenz-Therapie und vordefinierten Variablen bei Patienten mit Demenz (jeglichen Ursprungs) in 1.217 Hausarztpraxen in Deutschland (2014-2016) (N=21.888).

| **Assoziation zwischen der Einleitung einer Anti-Demenz-Therapie und vordefinierten Variablen bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit** | | | |
|---|---|---|---|
| **Variable** | **Anteil der Demenzpatienten, die eine Anti-Demenz-Therapie erhielten (%)** | **Odds-Ratio (95% KI)** | **P-Wert** |
| Anzahl der verschiedenen Arzneimittel zu Studienbeginn | | | |
| 0 | 40,4 | Referenz | |
| 1 | 43,9 | 1,10 (0,69-1,77) | 0,695 |
| 2-3 | 28,8 | 0,69 (0,45-1,06) | 0,087 |
| 4-5 | 25,6 | 0,60 (0,39-0,92) | 0,021 |
| 6-9 | 21,3 | 0,49 (0,31-0,78) | 0,003 |
| ≥10 | 16,7 | 0,36 (0,18-0,73) | 0,004 |
| Alter <80 | 29,7 | Referenz | |
| Alter 80-89 | 27,9 | 1,00 (0,85-1,19) | 0,981 |
| Alter ≥90 | 13,3 | 0,44 (0,30-0,67) | <0,001 |
| Frauen | 26,3 | 0,95 (0,84-1,13) | 0,304 |
| Männer | 29,3 | Referenz | |

***Tab. 3***: Assoziation zwischen der Einleitung einer Anti-Demenz-Therapie und vordefinierten Variablen bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit in 1.217 Hausarztpraxen in Deutschland (2014-2016) (N=2.144).

## Literatur


[1] Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP (2013) The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc. 9, 63–75.e2.
[2] Bohlken J, Schulz M, Rapp MA, Bätzing-Feigenbaum J (2015) Pharmacotherapy of dementia in Germany: Results from a nationwide claims database. Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol. 25, 2333–2338.
[3] Lyketsos CG, Gonzales-Salvador T, Chin JJ, Baker A, Black B, Rabins P (2003) A follow-up study of change in quality of life among persons with dementia residing in a long-term care facility. Int. J. Geriatr. Psychiatry 18, 275–281.
[4] Ballard C, Neill D, O'Brien J, McKeith IG, Ince P, Perry R (2000) Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. J. Affect. Disord. 59, 97–106.
[5] Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC (2000) Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. Am. J. Psychiatry 157, 708–714.
[6] Gauthier SG (2005) Alzheimer's disease: the benefits of early treatment. Eur. J. Neurol. 12, 11–16.
[7] Fox C, Lafortune L, Boustani M, Brayne C (2013) The pros and cons of early diagnosis in dementia. Br. J. Gen. Pract. 63, e510–e512.
[8] Cumbo E, Ligori LD (2014) Differential effects of current specific treatments on behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: a 12-month, randomized, open-label trial. J. Alzheimers Dis. JAD 39, 477–485.
[9] Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M, Love S, Schellenberg GD, McCarten JR, Malphurs J, Prieto S, Chen P, Loreck DJ, Trapp G, Bakshi RS, Mintzer JE, Heidebrink JL, Vidal-Cardona A, Arroyo LM, Cruz AR, Zachariah S, Kowall NW, Chopra MP, Craft S, Thielke S, Turvey CL, Woodman C, Monnell KA, Gordon K, Tomaska J, Segal Y, Peduzzi PN, Guarino PD (2014) Effect of Vitamin E and Memantine on Functional Decline in Alzheimer Disease: The TEAM-AD VA Cooperative Randomized Trial. JAMA 311, 33–44.
[10] Ngo J, Holroyd-Leduc JM (2015) Systematic review of recent dementia practice guidelines. Age Ageing 44, 25–33.
[11] Stella F, Radanovic M, Canineu PR, de Paula VJR, Forlenza OV (2015) Anti-dementia medications: current prescriptions in clinical practice and new agents in progress. Ther. Adv. Drug Saf. 6, 151–165.
[12] Mondor L, Maxwell CJ, Hogan DB, Bronskill SE, Gruneir A, Lane NE, Wodchis WP (2017) Multimorbidity and healthcare utilization among home care clients with dementia in Ontario, Canada: A retrospective analysis of a population-based cohort. PLOS Med. 14, e1002249.
[13] Tosato M, Landi F, Martone AM, Cherubini A, Corsonello A, Volpato S, Bernabei R, Onder G (2014) Potentially inappropriate drug use among hospitalised older adults: results from the CRIME study. Age Ageing 43, 767–773.
[14] Parsons C (2017) Polypharmacy and inappropriate medication use in patients with dementia: an underresearched problem. Ther. Adv. Drug Saf. 8, 31–46.
[15] Dombrowski S, Kostev K (2017) Use of Electronic Medical Records in the Epidemiological Research, Cuvillier Verlag, Göttingen.
[16] Becher H, Kostev K, Schröder-Bernhardi D (2009) Validity and representativeness of the "Disease Analyzer" patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic studies. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 47, 617–626.
[17] Bohlken J, Jacob L, Kostev K (2017) Association between Anti-Dementia Treatment Persistence and Daily Dosage of the First Prescription: A Retrospective Analysis in Neuropsychiatric Practices in Germany. J. Alzheimers Dis. JAD 58, 37–44.
[18] Jacob L, Adam-Schnepf L, Kostev K (2017) Persistence with Antihypertensive Drugs in Patients with Hypertension and Dementia in Germany. J. Alzheimers Dis. JAD 60, 505–510.
[19] Jacob L, Adam-Schnepf L, Kostev K (2018) Persistence With Oral Antihyperglycemic Drugs in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Dementia in Germany. J. Diabetes Sci. Technol. 12, 140–144.
[20] Lau DT, Mercaldo ND, Harris AT, Trittschuh E, Shega J, Weintraub S (2010) Polypharmacy and potentially inappropriate medication use among community-dwelling elders with dementia. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 24, 56–63.
[21] By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel (2015) American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J. Am. Geriatr. Soc. 63, 2227–2246.
[22] Lai S-W, Lin C-H, Liao K-F, Su L-T, Sung F-C, Lin C-C (2012) Association between polypharmacy and dementia in older people: a population-based case-control study in Taiwan. Geriatr. Gerontol. Int. 12, 491–498.
[23] Park H-Y, Park J-W, Song HJ, Sohn HS, Kwon J-W (2017) The Association between Polypharmacy and Dementia: A Nested Case-Control Study Based on a 12-Year Longitudinal Cohort Database in South Korea. PLoS ONE 12,.
[24] Boustani M, Hall KS, Lane KA, Aljadhey H, Gao S, Unverzagt F, Murray MD, Ogunniyi A, Hendrie H (2007) The association between cognition and histamine-2 receptor antagonists in African Americans. J. Am. Geriatr. Soc. 55, 1248–1253.
[25] Lebedev AV, Beyer MK, Fritze F, Westman E, Ballard C, Aarsland D (2014) Cortical changes associated with depression and antidepressant use in Alzheimer and Lewy body dementia: an MRI surface-based morphometric study. Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry 22, 4–13.e1.
[26] Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, Yu O, Crane PK, Larson EB (2015) Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. JAMA Intern. Med. 175, 401–407.
[27] Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y (2015) Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. PloS One 10, e0127836.
[28] Colloca G, Tosato M, Vetrano DL, Topinkova E, Fialova D, Gindin J, van der Roest HG, Landi F, Liperoti R, Bernabei R, Onder G, SHELTER project (2012) Inappropriate drugs in elderly patients with severe cognitive impairment: results from the shelter study. PloS One 7, e46669.
[29] Clague F, Mercer SW, McLean G, Reynish E, Guthrie B (2017) Comorbidity and polypharmacy in people with dementia: insights from a large, population-based cross-sectional analysis of primary care data. Age Ageing 46, 33–39.
[30] Balkhi B, AlQahtani N, Alwhaibi M, Alshammari TM, Alhawassi TM, Mahmoud MA, Almetwazi M, Ata S, Basyoni M, Aljadhey H (2017) Prevalence and Factors Associated With Polypharmacy Use Among Adult Patients in Saudi Arabia. J. Patient Saf.
[31] Nørgaard A, Jensen-Dahm C, Gasse C, Hansen ES, Waldemar G (2017) Psychotropic Polypharmacy in Patients with Dementia: Prevalence and Predictors. J. Alzheimers Dis. JAD 56, 707–716.
[32] Wucherer D, Eichler T, Hertel J, Kilimann I, Richter S, Michalowsky B, Thyrian JR, Teipel S, Hoffmann W (2017) Potentially Inappropriate Medication in Community-Dwelling Primary Care Patients who were Screened Positive for Dementia. J. Alzheimers Dis. JAD 55, 691–701.
[33] Onder G, Liperoti R, Foebel A, Fialova D, Topinkova E, van der Roest HG, Gindin J, Cruz-Jentoft AJ, Fini M, Gambassi G, Bernabei R, SHELTER project (2013) Polypharmacy and mortality among nursing home residents with advanced cognitive impairment: results from the SHELTER study. J. Am. Med. Dir. Assoc. 14, 450.e7–12.
[34] Mueller C, Molokhia M, Perera G, Veronese N, Stubbs B, Shetty H, Codling D, Huntley J, Stewart R (2018) Polypharmacy in people with dementia: Associations with adverse health outcomes. Exp. Gerontol.
[35] Wucherer D, Thyrian JR, Eichler T, Hertel J, Kilimann I, Richter S, Michalowsky B, Zwingmann I, Dreier-Wolfgramm A, Ritter CA, Teipel S, Hoffmann W (2017) Drug-related problems in community-dwelling primary care patients screened positive for dementia. Int. Psychogeriatr. 29, 1857–1868.
[36] Riordan DO, Byrne S, Fleming A, Kearney PM, Galvin R, Sinnott C (2017) GPs' perspectives on prescribing for older people in primary care: a qualitative study. Br. J. Clin. Pharmacol. 83, 1521–1531.
[37] Koller D, Hua T, Bynum JPW (2016) Treatment Patterns with Anti-Dementia Drugs in the United States: Medicare Cohort Study. J. Am. Geriatr. Soc. 64, 1540–1548.
[38] Bohlken J, Kostev K (2018) [Diagnostic and Prescription Behavior of General Practitioners and Specialist Physicians in Patients with Dementia in 2005 and 2015 in Germany]. Psychiatr. Prax. 45, 154–159.
[39] Bullain SS, Corrada MM (2013) Dementia in the Oldest Old. Contin. Lifelong Learn. Neurol. 19, 457–469.
[40] Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA (2010) Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. Curr. Med. Chem. 17, 571–584.
[41]´Venturini CD, Engroff P, Ely LS, de Araújo Zago LF, Schroeter G, Gomes I, De Carli GA, Morrone FB (2011) Gender differences, polypharmacy, and potential pharmacological interactions in the elderly. Clinics 66, 1867–1872.
[42] Jeschke E, Ostermann T, Vollmar HC, Tabali M, Schad F, Matthes H (2011) Prescribing patterns in dementia: a multicentre observational study in a German network of CAM physicians. BMC Neurol. 11, 99.

und Notfallversorgung (5 %), Krankenhausaufenthalt (3 %) und Mortalität (5 %) andererseits. Eine kürzlich durchgeführte deutsche Studie von Wucherer und Kollegen zeigte auch einen Zusammenhang zwischen der Gesamtanzahl der eingenommenen Arzneimittel, der Diagnose von Geistes- und Verhaltensstörungen und dem Risiko arzneimittelbedingter Probleme [35]. Diese Studien deuten darauf hin, dass Polypharmazie und potenziell unsachgemäßer Arzneimittelgebrauch negative Auswirkungen auf die Gesundheit von Demenzpatienten haben.

Der negative Zusammenhang zwischen Polypharmazie und Anti-Demenz-Behandlung in der vorliegenden Studie erklärt sich wahrscheinlich dadurch, dass Hausärzte besorgt sind angesichts der möglichen Wechselwirkungen zwischen Antidemenzmitteln und Arzneimitteln, die zur Behandlung anderer Erkrankungen (d.h. Bluthochdruck, Diabetes oder Depressionen) verordnet wurden. Interessanterweise hat eine aktuelle Studie mit 16 Allgemeinmedizinern gezeigt, dass das Verordnungsverhalten von Hausärzten bei älteren Patienten von mehreren wichtigen Faktoren wie „Wissen" und „Fähigkeiten" bestimmt wurde [36]. Die Teilnehmer räumten die Bedeutung eines angemessenen Wissensstandes in den Bereichen Pharmakologie und Arzneimittelwechselwirkungen ein und sprachen die Notwendigkeit von zusätzlichen Schulungen in diesen Bereichen an. Zu guter Letzt haben wir in dieser retrospektiven Studie gezeigt, dass ältere Patienten, Frauen und Patienten mit nicht näher bezeichneter Demenz im Vergleich zu jüngeren Teilnehmern, Männern bzw. Patienten mit Alzheimer-Krankheit seltener eine Anti-Demenz-Behandlung erhalten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der bestehenden wissenschaftlichen Literatur zum Thema [37,38]. Bezüglich des Alters ist zu beachten, dass sich die Behandlungsstrategien für die verschiedenen Altersgruppen älterer Patienten ähneln [39]. Da sich Pharmakokinetik und Pharmakodynamik mit dem Alter ändern und mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert sind [40], ziehen es Allgemeinmediziner in der Regel vor, mit einer niedrigeren Dosis zu beginnen oder manchmal sogar die Einleitung einer Anti-Demenz-Behandlung bei sehr alten Patienten zu verzögern. Darüber hinaus ist die durchschnittliche Anzahl der verordneten Arzneimittel bei Frauen höher als bei Männern und es treten häufiger Wechselwirkungen auf [41]. Obwohl unsere Regressionsanalysen sowohl um Alter als auch um Polypharmazie bereinigt wurden, könnte dies erklären, warum Frauen seltener Anti-Demenz-Verordnungen erhielten als Männer. Dieser Effekt war jedoch bei Patienten mit Alzheimer-Demenz nicht signifikant. Was schließlich die Art der Demenz betrifft, so wurden die meisten Antidemenzmittel zunächst für die Alzheimer-Krankheit entwickelt und auf den Markt gebracht, sodass Patienten mit Alzheimer-Krankheit diese mit höherer Wahrscheinlichkeit erhalten als Patienten mit nicht näher bezeichneter Demenz [42].

Obwohl die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie von großem Interesse sind, unterliegen sie mehreren Einschränkungen, die an dieser Stelle Erwähnung finden sollten. Erstens stützte sich die Demenzdiagnose einzig und allein auf ICD-10-Codes, sodass es nicht möglich war, die potenziellen Auswirkungen der Schwere der Demenzsymptome auf die Wahrscheinlichkeit der Einleitung einer Anti-Demenz-Behandlung zu untersuchen. Außerdem standen uns in Fällen, in denen keine Antidemenzmittel verordnet wurden, keine Informationen zu den Gründen dieser Behandlungsstrategie zur Verfügung. Es gab keine Daten zum möglichen Auftreten anderer chronischer Erkrankungen, obwohl diese Erkrankungen eventuell die Entscheidung der Ärzte, eine Anti-Demenz-Therapie einzuleiten, maßgeblich beeinflusst haben könnten. Da Psychiater und Neurologen in Deutschland häufig an der Diagnose von Demenz beteiligt sind, ist es außerdem möglich, dass wir das Risiko einer Nicht-Einleitung einer Anti-Demenz-Behandlung in diesem Land überschätzt haben. Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, dass wir keine Informationen über den Anteil der Demenzkranken hatten, deren Diagnose von einem Hausarzt gestellt wurde. Zu guter Letzt ist anzumerken, dass es zwischen Deutschland und anderen europäischen Ländern sowie den USA Unterschiede in Bezug auf die Gesundheitsversorgung und Verordnung von Arzneimitteln gibt, sodass sich unsere Ergebnisse nicht zwangsläufig auf diese Länder übertragen lassen. Die größten Stärken dieser Arbeit sind die Anzahl der Patienten und die Anzahl der Hausarztpraxen, die für die Analyse zur Verfügung standen, sowie die Verwendung realer Daten aus Hausarztpraxen, in denen Diagnosen kontinuierlich dokumentiert werden. Letzteres ermöglicht eine unverfälschte Expositionsbewertung (kein Recall-Bias).

Insgesamt gab es in deutschen Hausarztpraxen eine negative Assoziation zwischen Polypharmazie und Einleitung einer Anti-Demenz-Therapie. Das Geschlecht, das Alter und die Art der Demenz der Patienten hatten einen zusätzlichen Einfluss auf das Risiko der Nicht-Einleitung einer Anti-Demenz-Behandlung. Weitere Forschungsarbeiten sind erforderlich, um die Verordnungsmuster von Hausärzten und Spezialisten (d.h. Psychiatern und Neurologen) bei neu diagnostizierten Demenzkranken besser zu verstehen. <<

## The association between polypharmacy and the initiation of anti-dementia therapy in Germany

The goal of the present retrospective study was to focus on the potential influence of polypharmacy on the initiation of antidementia therapy in patients diagnosed with dementia in general practices in Germany. The current study sample included patients diagnosed with dementia in 1,217 general practices in Germany between 2014 and 2016 (index date). The primary outcome measure was the rate of prescription of anti-dementia drugs within one year following the index date. The explanatory variable was the number of different drugs prescribed at baseline per patient. Independent variables included age, sex, and type of dementia. Logistic regression analyses were conducted to study the impact of the number of different drugs prescribed at baseline per participant on the odds of receiving anti-dementia therapy (in all patients and in patients diagnosed with Alzheimer's disease). The study included 21,888 patients with all-cause-dementia. Mean age was 80.2 years (SD=7.3 years) and 61.4% of the study population were women. Individuals receiving six drugs or more at baseline were significantly less likely to be prescribed anti-dementia treatment when compared to those without any drug at baseline (6-9 drugs: odds ratio [OR]=0.75; ≥10 drugs: OR=0.58). In the subgroup of patients with Alzheimer's disease, the odds of being prescribed anti-dementia therapy were lower in individuals with four drugs or more, compared to patients who had not been prescribed any drugs at baseline (4-5 drugs: OR=0.60; 6-9 drugs: OR=0.49; ≥10 drugs: OR=0.36). There is a negative association between polypharmacy and antidementia therapy initiation in general practices in Germany.

### Keywords

polypharmacy; anti-dementia therapy initiation; dementia; retrospective study

### Autorenerklärung

Karel Kostev ist Mitarbeiter des Unternehmens IQVIA in Frankfurt. Jens Bohlken ist der Praxisleiter und niedergelassene Psychiater in der Praxis Bohlken Berlin. Karel Kostev und Jens Bohlken haben unentgeltlich an der Auswertung der Daten sowie der Interpretation der Ergebnisse mitgearbeitet. Die Analyse erfolgte ohne finanzielle Unterstützung und wurde von IQVIA durchgeführt.

### Zitationshinweis

Bohlken, J., Kostev, K.: „Assoziation zwischen Polypharmazie und Einleitung einer Anti-Demenz-Therapie in deutschen Hausarztpraxen", in: „Monitor Versorgungsforschung" 06/18, S. 49-54, doi: 10.24945/MVF.0618.1866-0533.2110

**Dr. med. Dr. phil. Jens Bohlken**
ist niedergelassener Facharzt für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie in Berlin. Er studierte Medizin in Marburg sowie Soziologie in Frankfurt und Marburg. Seine Schwerpunkte liegen in der Therapie und Versorgung von Demenzpatienten. Er leitet seit Jahren das Demenz-Referat im Berufsverband Deutscher Nervenärzte (BVDN).
Kontakt: dr.j.bohlken@gmx.net



**Prof. Dr. rer. med. habil. Karel Kostev**
ist Research Principal bei IQVIA in Frankfurt. Er hat Soziologie und Statistik studiert, in Medizin promoviert und habilitiert. Er lehrt epidemiologische und medizinische Fächer an der Hochschule Fresenius und an der Universität Marburg. Sein Arbeitsschwerpunkt ist die Versorgungsforschung im Bereich der chronischen Erkrankungen.
Kontakt: karel.kostev@iqvia.com

