

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Matthias Graw

**Potentiell inadäquate Medikation forensisch bedeutsamer Todesfälle
im Krankenhaus von 2011-2015**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Elisabeth Maria Deiser

aus

München

Jahr

2023

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Oliver Peschel

Mitberichterstatter: PD Dr. Peter Düwell
Prof. Dr. Alexander L. Gerbes

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. Gabriele Roider

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2023

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
2. Zielsetzung	11
3. Methoden.....	12
3.1. Erfassung des Patientenkollektivs	12
3.2. Datenerfassung der Patienten	13
3.3. Auswertung der Daten	15
4. Ergebnisse.....	18
4.1. Untersuchungskollektiv	18
4.2. Alle Arzneistoffe der Untersuchung	20
4.2.1. Häufigkeit der Arzneistoffe der Untersuchung	20
4.2.2. Polymedikation im Untersuchungskollektiv	22
4.2.3. Nachgewiesene Arzneistoffe	23
4.3. Eingenommene Arzneistoffe der Priscus-Liste	24
4.3.1. Übersicht über die erfassten Priscus-Arzneistoffe	24
4.3.2. Vergleich zwischen ambulanter und stationärer Einnahme von Priscus- Arzneistoffen	26
4.3.3. Priscus-Arzneistoffe in der toxikologischen Untersuchung im Bezug auf die verordneten Arzneistoffen	28
4.3.4. Anzahl der Priscus-Arzneistoffe bezogen auf das Alter und Geschlecht.....	29
4.4. Gegenüberstellung von Priscus-positiven und Priscus-negativen Fällen	30
4.4.1. Alter und Geschlecht	30
4.4.2. Aufenthaltsdauer im Krankenhaus	31
4.4.3. Polymedikation.....	32
4.5. Vergleich von Stürzen bei Priscus-positiven und Priscus-negativen Fällen	34
4.5.1. Stürze vor der Aufnahme ins Krankenhaus	34
4.5.2. Stürze im stationären Bereich.....	35
4.6. Vergleich von Suiziden und Suizidversuchen bei Priscus-positiven und Priscus- negativen Fällen.....	36

4.6.1. Suizidhäufigkeit und Methoden	36
4.6.2. Beschreibung des suizidalen Kollektivs	37
4.6.3. Rolle von Priscus-Arzneistoffen bei den Suiziden und Suizidversuchen.....	38
4.7. Vergleich von Reanimationen bei Priscus-positiven und Priscus-negativen Fällen	39
4.8. Zusammenhang zwischen der Einnahme von Priscus-Arzneistoffen und der Krankenhausaufnahme	41
4.9. Todesursachen und Todesarten dieser Untersuchung	45
4.9.1. Überblick über die Todesursachen und Todesarten	45
4.9.2. Einfluss QT-Zeit verlängernder Arzneistoffe.....	46
4.10. Zusammenhang zwischen potentiell inadäquater Medikation und der Todesursache	49
4.10.1. Überblick über die Todesfälle durch Arzneistoffe	49
4.10.2. Todesursächlich relevante Nicht-Priscus-Arzneistoffe	51
4.10.3. Todesursächlich relevante Priscus-Arzneistoffe	53
5. Diskussion	57
5.1. Diskussion der Methode	57
5.2. Diskussion der Ergebnisse.....	59
6. Zusammenfassung	76
7. Literatur	79
8. Anhang	93
8.1. Zusammenfassung von Daten des Institutes für Rechtsmedizin in München im Vorfeld dieser Arbeit.....	93
8.2. Anschreiben an die Staatsanwaltschaften.....	94
8.3. Anschreiben an die Krankenhäuser	95
8.4. Anschreiben an die Hausärzte	96
8.5. Liste aller dokumentierten Arzneistoffe	97
8.6. Modifizierte Priscus-Liste	101
8.7. Detaillierte Darstellung der Fälle mit Priscus-Arzneistoffen	104

8.8. Liste QT-Zeit verlängernder Arzneistoffe	107
9. Danksagung	109
10. Lebenslauf	111
11. Eidesstattliche Versicherung	113

1. Einleitung

Der Volksmund sagt:

„Gestorben ist noch Jeder. Die Frage ist nur wie.“

Diese Frage lässt sich auf unterschiedliche Arten beantworten.

In Bayern war lange der Glaube an den „Boandlkramer“ verbreitet (1). Er lud die Leute freundlich zur Mitfahrt ins Jenseits ein, wenn es an der Zeit war. Sein Auftreten wird als devotes Klopfen beschrieben. Er entschuldige sich nuschelnd, erkläre umständlich den Grund seines Besuches, beteuere räuspernd seine Unschuld und bitte bescheiden um Nach- und Einsicht für sein Tun. „Das macht den Tod in Bayern so sympathisch, und es belastet keinen allzu sehr, dass er immer und überall allgegenwärtig ist.“ (1)

Unter der oben erwähnten Redewendung wird oft der Wunsch verstanden, schnell und schmerzlos zu versterben. Am liebsten wäre das ‘Einschlafen und nicht mehr Aufwachen’. Und so kommt mit der Frage nach dem ‘Wie’ auch die Frage nach dem ‘Wo’ auf. Als „angenehmster Ort zum Sterben“ wurde in einer Umfrage der DAK mit 60% das „Zuhause“ gewählt (2). Von nur 4% hingegen wurde das Krankenhaus genannt. Ähnliche Zahlen ergab eine Umfrage des deutschen Hospiz- und Palliativverbandes e.V. von 2012 (3, 4). Dabei gaben 66% der Befragten, die sich schon mit dem Thema „Sterben“ befasst hatten, an, dass sie gerne zuhause versterben würden. 18% wollten in einer Einrichtung der Sterbebetreuung und 3% im Krankenhaus versterben. In der Realität sieht es anders aus: Eine Umfrage unter Angehörigen von Verstorbenen zeigte, dass nur 58% der Personen, die das vorher so gewünscht hatten, auch wirklich zuhause verstarben. 29% starben dagegen dennoch im Krankenhaus (5). Der Sterbeort muss in Deutschland in der Todesbescheinigung angegeben werden, es gab 2015 aber laut Dasch et al. noch keine Auswertung dazu (6). Dasch et al. zeigten in einer Untersuchung eben dieser Daten zum Sterbeort, dass im Jahr 2001 58% und 2011 51% der Verstorbenen in ihrem Kollektiv (n=24 009) im Krankenhaus verstarben. Es zeichnete sich eine leichte Tendenz weg vom Krankenhaus, hin zu Alten- und Pflegeeinrichtungen sowie Palliativstationen und Hospizen ab.

Die Todesbescheinigung gibt auch Antworten darauf, ‘wie’ im Sinne von ‘woran’ jemand verstorben ist. Eine Todesbescheinigung muss für jeden Leichnam laut der AWMF-Leitlinie zur „Durchführung der Leichenschau“ „unverzüglich“ ausgestellt werden (7). Die Leichenschau an sich ist durch das Bestattungsgesetz und die Bestattungsverordnungen der Länder geregelt (8). Es müssen die Personalien und der

Todeszeitpunkt festgestellt werden, wenn dies möglich ist. Die Benennung der Todesart und Todesursache und damit die beiden Punkte, die möglichst genau erklären sollen, woran jemand verstorben ist, stellen dabei allerdings den „fehleranfälligen Teil“ dar (9). Zunächst erfolgt die Klassifikation der Todesart. Zur Auswahl stehen in Bayern „Natürlicher Tod“, „Todesart ungeklärt“ und „Anhaltspunkte für einen nicht natürlichen Tod“. Nur beim „Natürlichen Tod“ muss in einer Kausalkette -mit dem zum Tode führenden Grundleiden am Schluss- eine Todesursache angegeben werden. Die Leitlinie führt hierzu aus: „Todesursache sind Krankheiten, Verletzungen oder Vergiftungen, die den Tod unmittelbar verursacht haben.“ (7). Wird „Todesart ungeklärt“ oder „Anhaltspunkte für einen nicht natürlichen Tod“ angekreuzt, muss die Polizei hinzugezogen werden. Über die Polizei kann dann durch die Staatsanwaltschaft eine gerichtliche Obduktion angeordnet werden. Auch Vorwürfe gegen Angehörige, Pflegepersonal und Ärzte stellen häufige Ursachen für die Anordnung einer Obduktion dar. Durch eine Obduktion kann dann die Frage, ‘Woran’ jemand verstorben ist (und damit die Todesursache) oft hinreichend geklärt werden. Falls nicht, dann können durch die Staatsanwaltschaft weitere Untersuchungen und Gutachten (z.B. in der Toxikologie, Virologie, Histologie, ...) in Auftrag gegeben werden.

Die Auswertung der Ergebnisse der Todesbescheinigungen wird durch das statistische Bundesamt jährlich in einem Bericht zur Todesursachenstatistik herausgegeben. Diese Daten bilden die Grundlage für eine „fundierte Todesursachenforschung“ und „[stellen] der wissenschaftlichen Forschung zuverlässig [Daten] zur Verfügung“. „Im Kern geht es um die Frage, durch welche präventiven und medizinisch-kurativen Maßnahmen die Lebenserwartung und -qualität der Bevölkerung erhöht werden kann.“ (10) Dass die Lebenserwartung bereits erhöht wurde und eine Verlängerung der Lebensspanne stattfindet, belegen Daten des Statistischen Bundesamtes (11).

Wichtig ist vielen jedoch oft nicht das Älterwerden an sich, sondern insbesondere das gesunde Älterwerden. In einer bevölkerungsrepräsentativen Umfrage zur subjektiven Bedeutung von Gesundheit zeigte sich, dass Gesundheit als der „wichtigste Lebensbereich“ vor finanzieller Situation, Familie und Wohnsituation angesehen wird (12). Die Gewichtung der Gesundheit nahm dabei mit steigendem Alter zu.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung in Deutschland nahm sich ebenfalls dieses Themas an und leitete 2007 die Förderung von sechs Forschungsverbänden zu „Gesundheit im Alter“ in die Wege. Eines der in diesem Rahmen durchgeführten Verbundprojekte nennt sich "Priscus". Laut der Übersetzung aus dem Lateinischen

bedeutet „priscus“ als Adjektiv alt, altertümlich, von alter Art, aber auch altherwürdig (13). Für das Verbundprojekt „Priscus“ wurden in sieben Teilprojekten bundesweit Daten zur Multimorbidität und Polymedikation gesammelt und neue Behandlungsstrategien entwickelt (14). Das Ziel eines Teilprojektes war die Erstellung einer praxis- und kliniktauglichen Liste möglicher ungeeigneter Arzneistoffe für Patienten ab einem Alter von 65 Jahren - die sogenannte Priscus-Liste (15). In drei der weiteren Teilprojekte wurden Kohortenstudien unter anderem zu Medikation, Vorerkrankungen, Nebenwirkungen und unerwünschten Arzneimittelereignissen durchgeführt, die auch im Hinblick auf die Einnahme von potentiell inadäquaten Arzneistoffen nach der Priscus-Liste ausgewertet wurden (16).

Unter potentiell inadäquater Medikation (PIM) versteht man Arzneistoffe, die vor allem im höheren Alter als ungeeignet angesehen werden. Thiem definierte PIM in einer Arbeit von 2012 zusammenfassend so: „Potenziell inadäquate Medikation (PIM) bei Älteren wird typischerweise über 3 Kriterien definiert [...]. Das erste Kriterium wertet einen Arzneistoff als potenziell inadäquat, wenn bei dessen Anwendung ein hohes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) besteht und es gleichzeitig eine sicherere Alternative gibt. Nach den beiden weiteren Kriterien gilt ein Medikament auch als potenziell inadäquat, wenn es bei bestimmten Erkrankungen oder in bestimmten Dosierungen im Alter vermieden werden soll.“ (17).

Entstanden ist die Priscus-Liste auf Basis ähnlicher Listen aus den USA, Kanada und Frankreich (18–21). Dafür wurde im ersten Schritt die Übertragbarkeit der dort aufgeführten Arzneistoffe auf den deutschen Markt und die entsprechenden Verordnungsgewohnheiten überprüft. In Kombination mit einer Literaturrecherche zu Arzneistoffen mit erhöhtem Risiko für unerwünschte Arzneimittelereignisse entstand so eine vorläufige Liste von 131 Arzneistoffen. Aus dieser wurde in zwei Runden einer Expertenbefragung mithilfe einer modifizierten Delphimethode (22) eine Liste mit 83 Arzneistoffen aus 18 verschiedenen Wirkstoffgruppen (16, 23) entwickelt. Bei den Wirkstoffgruppen sind unter anderem Analgetika, Antiarrhythmika, Antikoagulantien, Antibiotika, Anticholinergika, Muskelrelaxantien, Antidepressiva, Neuroleptika, Sedativa, Antiepileptika, Laxantien und Antidementiva aufgeführt. Die 2010 publizierte „Priscus-Liste“ beinhaltet für jeden der Arzneistoffe die Begründungen für die Auswahl, Therapie-Alternativen, Maßnahmen, falls das Arzneimittel trotzdem verwendet werden soll und Komorbiditäten, bei denen diese Arzneistoffe vermieden werden sollten. Beispielsweise ist Diazepam bei den langwirksamen Benzodiazepinen unter den Sedativa

aufgeführt. Als Begründung wird die Erwähnung als potentiell inadäquater Arzneistoff bei Beers, Fick et al. und Laroche et al. (18, 21, 24) herangezogen sowie der Verweis auf Ray et al., die in einer Publikation von 1987 einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Diazepam und einem erhöhten Risiko für Hüftfrakturen fanden (25). Als Therapiealternativen werden kurz wirksame Benzodiazepine genannt, sowie Opipramol, niedrigdosierte Z-Substanzen (=Benzodiazepin-Analoga wie Zolpidem oder Zopiclon), sedierende Antidepressiva oder niedrigpotente Neuroleptika. Der Arzneistoff soll insbesondere nicht bei Sturzgefährdung, Substanzabhängigkeit, Ateminsuffizienz oder Demenz eingesetzt werden. Sollte dennoch die Einnahme von Diazepam nötig sein, dann wird in der Priscus-Liste darauf verwiesen, eine klinische Kontrolle der Verträglichkeit, der Herz-Kreislauffunktion und gegebenenfalls eine Dosisanpassung durchzuführen sowie die Langzeiteinnahme zu vermeiden (15).

Als potentiell inadäquat für ältere Patienten werden Arzneistoffe deswegen angesehen, weil sich mit zunehmendem Alter unter anderem verschiedene Stoffwechselfvorgänge im Körper verändern. Folgen sind eine verminderte oder vermehrte Arzneistoffwirkung und daraus resultierend unerwünschte Arzneimittelwirkungen (26). Die Geschwindigkeit der Resorption kann durch eine verlangsamte Magen-Darm-Passage verringert sein. Durch eine Veränderung der Wasser- und Fettanteile im Körper älterer Patienten ändert sich auch die Pharmakokinetik und -dynamik wasserlöslicher beziehungsweise fettlöslicher Arzneistoffe. Auch die Metabolisierung und Ausscheidung über die Leber und insbesondere über die Niere sind im Alter oft eingeschränkt. Hier sind Dosisanpassungen notwendig, auf die auch in den jeweiligen Fachinformationen hingewiesen wird. Daher werden in der Priscus-Liste einige Arzneistoffe nur in bestimmten Dosierungen als potentiell inadäquat angesehen, beispielsweise Lorazepam erst ab einer Dosierung von mehr als 2 mg pro Tag oder Haloperidol in Einzeldosierungen über 2 mg. Auch die Schnelligkeit der Freisetzung eines Arzneistoffes nach der Aufnahme kann ein Kriterium für einen potentiell inadäquaten Arzneistoff sein. So wird Tolterodin, ein urologisches Spasmolytikum nur in seiner unretardierten Form als inadäquat bewertet. Wird der Arzneistoff verzögert (=retardiert) freigesetzt, dürfte er nach der Priscus-Liste dennoch eingesetzt werden. Eine Übersicht über die Priscus-Liste ist in Anhang 8.6. enthalten.

Bekannte und häufige Nebenwirkungen der Medikamenteneinnahme im Alter sind Sturzereignisse nach der Einnahme zentral dämpfend wirkender Arzneistoffe oder ein Delir zum Beispiel nach der Einnahme anticholinerg wirkender Arzneistoffe. Allerdings können hierzu auch noch andere Faktoren wie die Grunderkrankungen an sich,

Infektionen, Exsikkose, Entzug, Elektrolytverschiebungen und vieles mehr beitragen. Holt und Thürmann zählen in dem Schlussbericht zum Priscus-Projekt insbesondere solche Arzneistoffe zur potentiell inadäquaten Medikation, die zu einer Zunahme an Stürzen, anticholinergen Nebenwirkungen und erhöhtem Orthostasesyndrom-Risiko führen (16).

Ähnliche Listen gibt es inzwischen unter anderem auch für Irland, Norwegen und Österreich (27–30). Eine weitere Liste an potentiell inadäquaten Arzneistoffen für insbesondere ältere Personen, an deren Erstellung Experten aus sieben verschiedenen europäischen Ländern beteiligt waren, wurde 2015 vorgestellt - die „EU(7)-PIM list“ (31). Bisher liegen jedoch noch keine eindeutigen Ergebnisse vor, dass solche Negativlisten mit Arzneistoffen, die vermieden werden sollen, ein besseres Outcome für Patienten oder Kosteneinsparungen bringen (17, 32–34). Dies stellten auch Rognstad et al. in einem 2018 erschienen MiniReview bezüglich potentiell inadäquater Medikation in Norwegen fest (35). Jedoch scheint ein großer Bedarf an solchen Handlungshilfen zum Umgang mit Polypharmazie im Alter und deren Reduzierung zu bestehen, wie die zunehmende Anzahl an diesen Listen und deren Aktualisierungen zeigen (36). Im Gegensatz zu den reinen Negativlisten ist eine sehr häufig angewandte Orientierungshilfe die FORTA-(Fit-fOR-The-Aged)-Liste (37). Diese wurde 2008 entworfen und teilt Arzneistoffe für ältere Personen in vier Kategorien ein: von Kategorie A, die Arzneistoffe bezeichnet, die als unverzichtbar gelten, bis Kategorie D, die Arzneistoffe enthält, die vermieden werden sollten (38). Diese wurde wiederholt überarbeitet und enthielt 2019 zuletzt 296 solcher empfohlenen oder zu vermeidenden Arzneistoffe (39). Hierdurch ist sie jedoch etwas aufwändiger anzuwenden, als beispielsweise die Priscus-Liste.

Zusätzlich zur (potentiell) inadäquaten Medikation kann auch die absolute Anzahl an Arzneistoffen, die ein Patient einnimmt, als gefährlich betrachtet werden. Unter dem Begriff Polypharmazie oder auch Multimedikation wird die gleichzeitige Einnahme mehrerer Arzneistoffe verstanden. Eine einheitliche Definition dafür, ab welcher Anzahl an Arzneistoffen von Polypharmazie gesprochen wird, gibt es jedoch noch nicht. Einen Review zu verschiedenen Definitionen publizierten Mansoon et al. 2017 (40). Sie kamen dabei zu dem Schluss, dass die Mehrzahl der Definitionen auf numerischen Kriterien beruht und Polypharmazie als die Einnahme von fünf oder mehr Arzneistoffen definiert wurde. Auch Holt et al. definierten Polypharmazie in ihrer Originalarbeit zur Priscus-Liste nach diesem Kriterium (23). Die hausärztliche Leitlinie „Multimedikation“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin vergleicht zwar

verschiedene Definitionen und möchte dazu beitragen Multimedikation an sich zu reduzieren, eine eindeutige Definition liefert sie jedoch auch nicht (32).

In den vergangenen Jahren fanden am Institut für Rechtsmedizin in München verschiedene Untersuchungen zu Sterbefällen im Zusammenhang mit auf der Priscus-Liste verzeichneten Arzneistoffen statt. Neben dieser Dissertation über Patienten, die im Krankenhaus verstarben, wurden in anderen Arbeiten auch Patienten untersucht, die beispielsweise bei Verkehrsunfällen (41) oder im Altersheim verstarben (42, 43).

Im Rahmen dieser Untersuchungen entstand auch die vorliegende Arbeit. Der Schwerpunkt wurde dabei auf „Potentiell inadäquate Medikation forensisch bedeutsamer Todesfälle im Krankenhaus“ gelegt. Unter „potentiell inadäquater Medikation“ werden in diesem Zusammenhang Arzneistoffe verstanden, die in der Priscus-Liste aufgeführt sind. Da die Priscus-Liste für Patienten ab 65 Jahre ausgelegt ist, wurden nur Verstorbene ausgewählt, die 65 Jahre oder älter waren. „Forensisch bedeutsam“ beschreibt, dass bei den Verstorbenen aus unterschiedlichen Gründen eine Obduktion am Institut für Rechtsmedizin in München veranlasst und eine toxikologische Untersuchung durchgeführt wurde. Der Sterbeort aller untersuchten Patienten war ein Krankenhaus.

2. Zielsetzung

Mit dieser Arbeit soll untersucht werden, ob bei im Krankenhaus verstorbenen Patienten ein ursächlicher Zusammenhang besteht zwischen der Einnahme von Priscus-Arzneistoffen und der Krankenhausaufnahme beziehungsweise dem Ableben.

Die Untersuchung von im Krankenhaus verstorbenen Patienten bietet zudem die Möglichkeit zum Vergleich, ob Priscus-Arzneistoffe bereits im häuslichen Umfeld und/oder im Krankenhaus verordnet beziehungsweise eingenommen wurden. Es wird untersucht, ob sich Priscus-positive Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht, der Krankenhausaufenthaltsdauer oder Anzahl insgesamt eingenommener Arzneistoffe von den Priscus-negativen Patienten unterscheiden.

Darüber hinaus soll die Häufigkeit von Reanimationen, Stürzen und Suiziden/Suizidversuchen unter dem Einfluss von Priscus-Arzneistoffen in diesem Kollektiv genauer betrachtet werden.

Ergänzend soll bewertet werden, ob die Etablierung der Priscus-Liste im medizinischen Alltag bereits erfolgt ist oder ob eine weitere Sensibilisierung für dieses Thema notwendig ist.

3. Methoden

3.1. Erfassung des Patientenkollektivs

Im Vorfeld dieser Arbeit erfolgte eine umfangreiche Datensammlung im Institut für Rechtsmedizin in München. Die Ergebnisse der toxikologischen Gutachten am Institut für Rechtsmedizin obduzierter Personen ≥ 65 Jahren wurden nach Sterbeort und auf das Vorhandensein von Priscus-Arzneistoffen aufgelistet. Eine Zusammenfassung dieser Daten, die als Grundlage dieser Arbeit diente, befindet sich im Anhang (s. Anhang 8.1). In der Übersicht über den Zeitraum von Januar 2011 bis Juni 2015 finden sich 83 im Krankenhaus Verstorbene. 43 Patienten (51,8%) davon waren „Priscus-positiv“, das heißt, bei ihnen wurde mindestens ein Priscus-Arzneistoff in der toxikologischen Untersuchung nachgewiesen.

Alle Patientendaten sowie Untersuchungs- und Gutachtenaufträge am Institut für Rechtsmedizin werden mittels des Programms „WinLIMS“ verwaltet. Eine automatische Auswahl von Daten über das Programm konnte für die Kriterien Alter des Patienten, Art und Anzahl der Gutachten (nur Obduktion oder auch ergänzende toxikologische Untersuchung) erfolgen. Die weiteren Kriterien wie der Sterbeort und die nachgewiesenen Arzneistoffe mussten händisch ausgewertet werden. Da diese Art der Datenerhebung fehleranfällig ist, wurde die komplette vorliegende Datensammlung reevaluiert. So konnten noch weitere Patienten zur Ergänzung der oben genannten Tabelle eruiert werden. Für das zweite Halbjahr 2015 wurden die Daten vollständig neu erhoben.

Darüber hinaus wurden Nachuntersuchungen berücksichtigt, die bis 11.05.2016 eingegangen waren. Damit sind Fälle aus den Jahren 2011-2015 gemeint, bei denen noch bis zum genannten Datum der Auftrag zur toxikologischen Untersuchung nachgereicht wurde.

Insgesamt konnten so für die vorliegende Arbeit 109 Patienten (63 Patienten davon „Priscus-positiv“) gefunden werden, auf welche die ausgewählten Kriterien zutrafen: Die Patienten waren ≥ 65 Jahre alt, verstarben zwischen Januar 2011 und Dezember 2015 in einem Krankenhaus, wurden am Institut für Rechtsmedizin in München obduziert und es wurde durch die Staatsanwaltschaft für sie eine toxikologische Untersuchung in Auftrag gegeben. Dies schließt auch Patienten mit ein, die unter laufender Reanimation ins Krankenhaus verbracht und dort für tot erklärt wurden.

In einem Fall handelte es sich um eine Privatsektion, bei der der Auftrag nicht von der Staatsanwaltschaft, sondern von den Angehörigen kam. Dieser Fall wurde

eingeschlossen. Bei einem weiteren Fall handelte es sich um eine Nachsektion bei Tod im Ausland.

3.2. Datenerfassung der Patienten

Für alle 109 Fälle standen die Obduktionsprotokolle und die Ergebnisse der toxikologischen Untersuchungen für die Beurteilung zur Verfügung. Bei 44 Patienten waren zusätzlich Gutachten von Sachverständigen des Institutes oder von externen Fachkräften, z.B. einem Arzt für Palliativmedizin, erstellt worden. Diese Gutachten wurden beispielsweise mit der Fragestellung nach der genauen Todesursache, eventueller Fremdeinwirkung oder Behandlungsfehlern angefertigt sowie zur Beurteilung der Befunde in Zusammenschau mit den Behandlungsunterlagen. Für sieben Patienten waren zwei und in einem Fall waren drei Gutachten erstellt worden, sodass insgesamt 52 Gutachten für die 44 Patienten vorlagen. Es gab unter anderem 21 histologische, ein virologisches, ein physikalisch-technisches Gutachten sowie zwei Untersuchungen des Kehlkopfes auf Gewalteinwirkung. In einem Fall waren zwei toxikologische Gutachten erstellt worden, da von der Staatsanwaltschaft noch eine zusätzliche Untersuchung des Zuckerstoffwechsels angeordnet wurde. Es wurden alle Gutachten berücksichtigt, die bis zum 28.02.2018 fertiggestellt waren.

Bei allen 109 Patienten wurden die zuständigen elf Staatsanwaltschaften angeschrieben und um Akteneinsicht gebeten. Bei 108 Patienten war die Akteneinsicht möglich, ein Fall wurde noch bearbeitet und die Akteneinsicht war nicht möglich. Wenn durch die Akteneinsicht die zuletzt behandelnden Krankenhäuser und Hausärzte ausfindig gemacht werden konnten, wurden diese im Anschluss angeschrieben. War der Patient bei mehreren Hausärzten oder Krankenhäusern in Behandlung, wurden diese alle angeschrieben. Die Anschreiben an die Staatsanwaltschaften, Krankenhäuser und Hausärzte finden sich im Anhang (s Anhang 8.2-8.4).

Die Hausärzte waren bei 73 Patienten bekannt. Zur Vervollständigung fehlender Daten wurden 47 Praxen angeschrieben und bei ausstehender Antwort telefonisch kontaktiert. In 81 Fällen war die hausärztliche Medikation bei Beendigung der Datenerfassung vollständig, in 28 Fällen unvollständig und bei 22 Fällen davon konnte die hausärztliche Medikation überhaupt nicht erfasst werden. Bei stationären Rehabilitations-Aufenthalten direkt vor der letzten Krankenhausaufnahme wurden die dortigen Arzneistoffe unter „Vormedikation“ erfasst. Zur Vormedikation wurden auch diejenigen Arzneistoffe gezählt, die von den Patienten zusätzlich regelmäßig eingenommen wurden,

beispielsweise Vitaminpräparate, Nahrungsergänzungsmittel oder Elektrolyte. Ebenso wurden Impfstoffe als Arzneistoffe entsprechend der Definition im Pschyrembel erfasst (44). War der genaue Arzneimittelname nicht aus den Unterlagen abzuleiten, wurde dessen Wirkstoffgruppe, z.B. „Glucocorticoid“, erfasst.

Bei allen Patienten war das Krankenhaus, in dem sie verstarben, bekannt. 46 verschiedene Krankenhäuser wurden angeschrieben. In 17 Krankenhäusern wurde mehr als ein Patient des Untersuchungskollektivs behandelt. Einige Patienten waren während ihres Krankenhausaufenthaltes in ein anderes Krankenhaus verlegt worden. In solchen Fällen wurden alle Krankenhäuser, in denen der Patient seit der Einweisung lag, angeschrieben. In zwei Fällen war der Patient entlassen und innerhalb von 24 Stunden wieder hospitalisiert worden. Diese Krankenhausaufenthalte wurden zusammengefasst und wie ein Einziger behandelt. Bei Beendigung der Datenerfassung war die Medikation während des Krankenhausaufenthaltes für 65 Fälle vollständig und für 44 Fälle unvollständig erhoben. Davon konnte für 18 Fälle weder die Krankenhausmedikation noch die Vormedikation komplett erfasst werden.

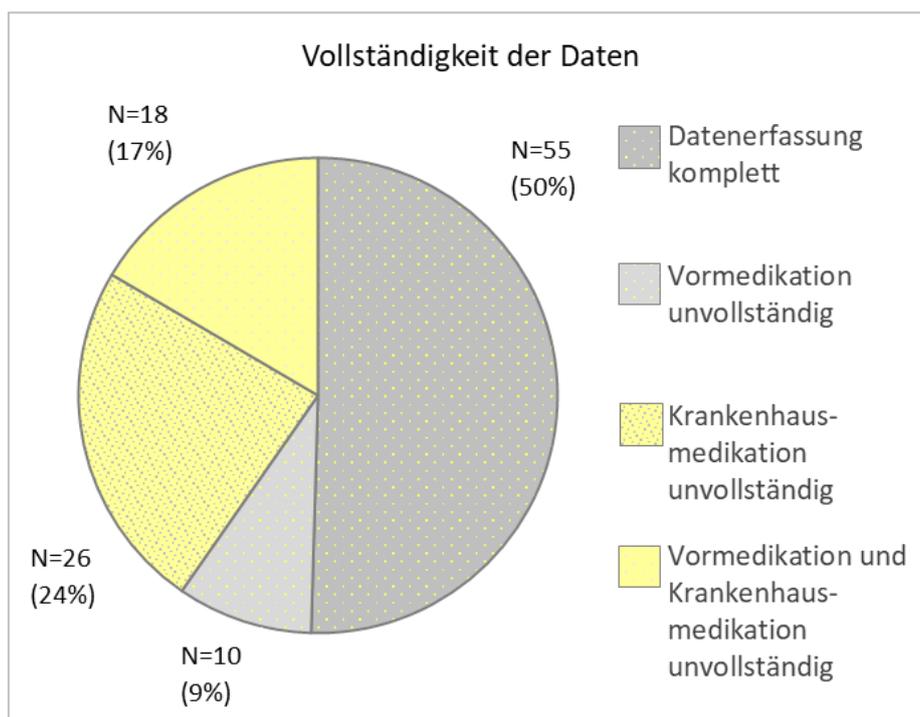


Abbildung 1: Überblick zur Vollständigkeit der Datenerfassung

Wie in Abbildung 1 graphisch dargestellt, konnten für 55 Patienten (50%) die Daten von Hausärzten und Krankenhäusern komplett erhoben werden. Von 18 Patienten (17%) fehlten sowohl Daten bezüglich der Vormedikation durch den Hausarzt als auch von der

Medikation im Krankenhaus. Bei 26 Patienten (24%) war die Krankenhausmedikation, bei 10 Patienten (9%) die hausärztliche Vormedikation unvollständig.

Die oben erwähnten toxikologischen Untersuchungen werden nicht am Institut für Rechtsmedizin selbst durchgeführt, sondern am FTC (Forensisch Toxikologisches Centrum) in München. Für die Untersuchungen des Blutes und anderer Körperflüssigkeiten (z.B. Urin, Mageninhalt) der Verstorbenen im Hinblick auf die Aufnahme von Arzneistoffen und ihrer Metabolite werden dabei hauptsächlich folgende Verfahren genutzt: LC-MS/MS (Flüssigkeitschromatographie/Tandem-Massenspektrometrie), LC-TOF/MS (Flüssigkeitschromatographie/Time of Flight-Massenspektrometrie) und GC-MS (Gaschromatographie/Massenspektrometrie). Die Liste der Stoffe, die mithilfe der Verfahren LC-MS/MS und LC-TOF/MS erfasst werden können, wird ständig angepasst und erweitert. Durch die GC-MS-Untersuchung ist eine ungerichtete Suchanalyse („general-unknown-screening“) auf mehrere tausend in Datenbanken erfassten Arzneistoffe möglich. Im Jahr 2015 konnten -neben vielen anderen- standardmäßig 48 Substanzen der Priscus-Liste erfasst werden. In den vorhergehenden Jahren wurden standardmäßig 39 Substanzen der Priscus-Liste erfasst. Vier weitere Priscus-Substanzen konnten jeweils durch gezielte Untersuchungen nachgewiesen werden. Eine Übersicht der nachweisbaren Substanzen aus der Priscus-Liste findet sich im Anhang (Anhang 8.6). Dort ist auch aufgeführt, welche Priscus-Arzneistoffe erst seit 2015 standardmäßig identifiziert werden können.

Zusätzlich werden im Allgemeinen je nach Fragestellung ergänzende Bestimmungen zu einzelnen Arzneistoffen oder genaue Spiegelbestimmungen durchgeführt.

3.3. Auswertung der Daten

Für die Auswertung wurden alle Arzneistoffe erfasst, die der jeweilige Patient im häuslichen Umfeld oder im Krankenhaus verordnet bekommen hatte, sowie alle weiteren Arzneistoffe, die der Patient laut Aktenlage zusätzlich selbstständig eingenommen hatte. Da Arzneistoffe unterschiedlichen Halbwertszeiten unterliegen und abhängig von endogenen und exogenen Faktoren unterschiedlich schnell verstoffwechselt werden, wurden auch alle Arzneistoffe erfasst, die zum Todeszeitpunkt schon abgesetzt waren, aber im Laufe des Krankenhausaufenthaltes verabreicht wurden.

Es wurde unterschieden, ob die Arzneistoffe im ambulanten („Vormedikation“) oder stationären Bereich („Krankenhaus“) verabreicht wurden. „Selbstständig eingenommen“

beschreibt Arzneimittel, die vom Patienten gelegentlich selbstständig zusätzlich zur ärztlichen Verordnung eingenommen wurden und nicht rezeptpflichtig sind, wie es in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland erläutert wird (45). Weiterhin ist hier unter „Selbstständig eingenommen“ die Einnahme von Arzneistoffen dokumentiert, die der Patient ohne Verordnung eingenommen hatte, wenn dies von Angehörigen in der Vernehmung angegeben wurde oder bei der Aufnahme der Patienten im Krankenhaus angegeben wurde. Hierunter fielen beispielsweise auch Patienten, die laut Ermittlungsunterlagen einen Suizidversuch mit Arzneistoffen begangen hatten. Zusätzlich gibt es die Kategorie „Einnahme nicht bekannt“, wenn die Arzneistoffe zwar in der toxikologischen Untersuchung nachgewiesen wurden, aber durch die Unterlagen nicht zugeordnet werden konnte, ob der Patient den Arzneistoff durch einen Arzt verordnet oder selbstständig eingenommen hatte. Insgesamt konnte so ein Datensatz mit 312 verschiedenen Arzneistoffen generiert werden, die insgesamt 1814 mal verordnet und/oder eingenommen wurden. Eine Liste aller so dokumentierten Arzneistoffe mit der Anzahl der Nennungen findet sich im Anhang (Anhang 8.5).

Die dokumentierten Arzneistoffe wurden mit denen abgeglichen, die in der toxikologischen Untersuchung nachgewiesen worden waren. Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf dem Vorkommen von Priscus-Arzneistoffen, ihrer Dosierung und Verabreichungsform. Da es Arzneistoffe in der Priscus-Liste gibt, die per definitionem nur ab einer gewissen Dosierung als potentiell inadäquat gelten, wurden solche auch nur dann als „Priscus-Arzneistoffe“ gewertet, wenn sie diese Dosis erreichten oder überschritten. War die Dosierung eines solchen Arzneistoffs unbekannt, wurde dieser sicherheitshalber ebenfalls als „Priscus-Arzneistoffe“ erfasst. Es wurden alle Patienten als „Priscus-positiv“ erfasst, die Priscus-Arzneistoffe oberhalb der gelisteten Dosierung respektive Darreichungsform in der Vormedikation oder im Krankenhaus einnahmen und/oder in der toxikologischen Untersuchung nachgewiesen bekamen. Es wurde bei der Erfassung nicht unterschieden, mit welcher Indikation ein Priscus-Arzneistoffe verabreicht worden war.

Ebenso dokumentiert wurden Vorerkrankungen, der Einweisungsgrund ins Krankenhaus, die Krankenhausaufenthaltsdauer, eine eventuell durchgeführte Reanimation, Stürze in der Vorgeschichte oder während des Krankenhausaufenthaltes, Suizide und Suizidversuche im Zusammenhang mit dem Krankenhausaufenthalt und die Todesursache. Auch gutachterliche Hinweise, dass ein Arzneistoff todes- oder sturzursächlich war, wurden berücksichtigt. Zusätzlich ergab sich im Laufe der Arbeit die

Fragestellung nach Arzneistoffen, welche die QT-Zeit im EKG verlängern und somit Herzrhythmusstörungen auslösen können (Anhang 8.8).

Die Erfassung und Auswertung der Daten erfolgte mittels des Tabellenkalkulationsprogrammes Microsoft Excel. Für die Literaturverwaltung wurde das Programm Citavi verwendet.

Der Begriff „Patient“ wird in dieser Dissertation synonym für männliche und weibliche Verstorbene der Untersuchung verwendet.

Die Daten, die im Folgenden und bei Patientenbeispielen erwähnt werden, wurden gemäß den Datenschutzrichtlinien anonymisiert und können durch Dritte nicht zugeordnet werden.

4. Ergebnisse

4.1. Untersuchungskollektiv

In den Jahren 2011-2015 wurden am Institut für Rechtsmedizin in München jährlich zwischen 2 108 und 2 300 Patienten obduziert. Der Anteil der ≥ 65 -Jährigen betrug dabei zwischen 42,3% und 45,2%.

Im Durchschnitt wurden in den Jahren 2011-2015 bei 26% aller Obduktionen auch toxikologische Gutachten verfasst. Bei den ≥ 65 -Jährigen wurden in diesem Zeitraum nur bei 14 % der Obduktionen zusätzlich toxikologische Gutachten in Auftrag gegeben.

Der Anteil an obduzierten Patienten, die im Untersuchungszeitraum im Krankenhaus verstarben, betrug zwischen 22,3% im Jahr 2011 und 26,6% im Jahr 2013. Von den Patienten ≥ 65 verstarben sogar fast ein Drittel im Krankenhaus, nämlich zwischen 30,0% (2012) und 33,1% (2013).

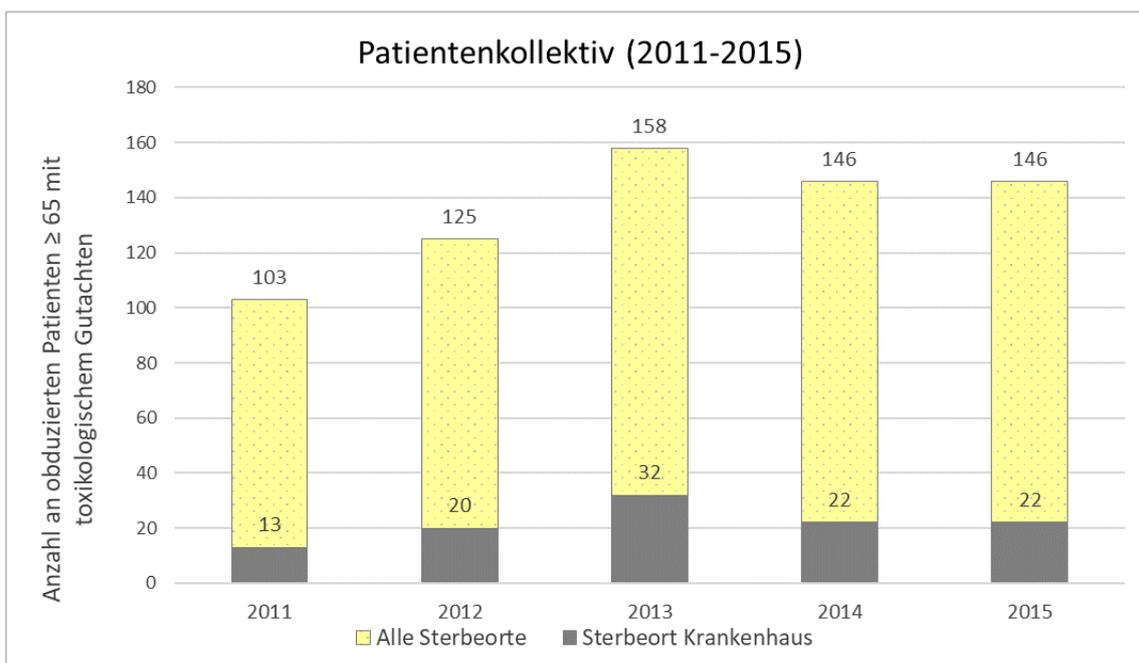


Abbildung 2: Darstellung des Untersuchungskollektives am Anteil der obduzierten Patienten ≥ 65 mit toxikologischem Gutachten für die Jahre 2011-2015 am Institut für Rechtsmedizin München

In Abbildung 2 ist aufgeführt, wie viele der obduzierten Patienten ≥ 65 mit einem zusätzlich toxikologischen Gutachten in den Jahren 2011-2015 im Krankenhaus verstarben: im Jahr 2011 waren dies 13 von 103 Patienten, was 12,6% entspricht. Im Jahr 2013 dagegen traf dies auf 32 von 158 Patienten zu (20,3%). Die Jahre 2012 mit 20 von

125 Patienten (16,0%) sowie 2014 und 2015 mit je 22 von 148 Patienten (15,1%) verhielten sich sehr ähnlich.

Von den insgesamt 109 Patienten des Untersuchungskollektives waren 57 (52,3%) weiblich und 52 (47,7%) männlich.

Geringe Unterschiede zeigten sich bei der Geschlechterverteilung in den verschiedenen Altersgruppen, wie in Abbildung 3 dargestellt. Hierfür wurden in Fünfjahresintervallen die jeweilige Anzahl der weiblichen und männlichen Patienten gegenübergestellt. Der Anteil in die Studie einbezogener Männer und Frauen im höheren Alter (85 Jahre und älter) war sehr ähnlich. Kleine Unterschiede zeigten sich bei den 65-69 Jährigen, bei denen der Anteil der Männer leicht überwog. Bei den 70-84 Jährigen überwog dagegen der Anteil der Frauen.

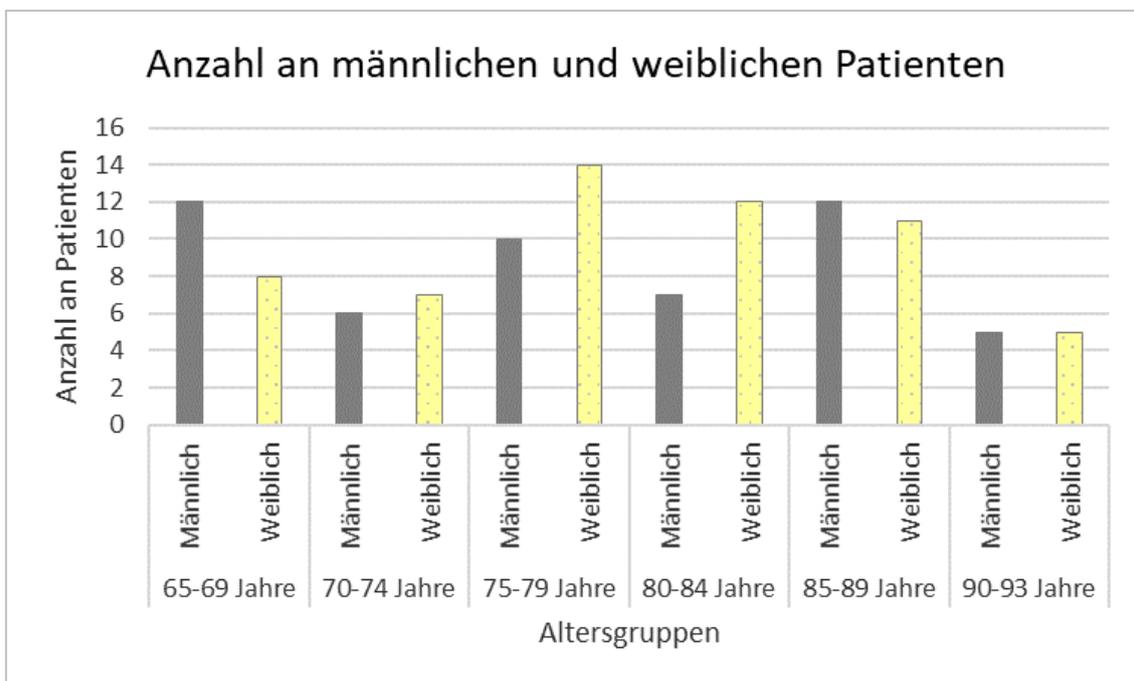


Abbildung 3: Anzahl an männlichen und weiblichen Patienten nach Altersgruppen

Im Durchschnitt waren die Patienten 78,8 Jahre alt. Im Jahr 2013 war der Schnitt mit 80,2 Jahren am höchsten, während 2015 der Altersdurchschnitt mit 77,6 Jahren am niedrigsten war.

4.2. Alle Arzneistoffe der Untersuchung

4.2.1. Häufigkeit der Arzneistoffe der Untersuchung

Insgesamt konnten in dieser Studie 312 verschiedene Arzneistoffe aus den vorliegenden Unterlagen und in den Untersuchungen erfasst werden. Das umfasst alle Arzneistoffe, die den Patienten nach Aktenlage verordnet wurden, bei ihnen in der toxikologischen Untersuchung nachgewiesen wurden oder von den Patienten laut Unterlagen selbstständig eingenommen wurden. Eine Übersicht all dieser 312 Arzneistoffe, die insgesamt 1814 mal verordnet oder eingenommen wurden, findet sich im Anhang (s. Anhang 8.5). Die zwanzig häufigsten gefundenen Arzneistoffe sind in Tabelle 1 dargestellt.

Arzneistoff	Vor-medikation	Krankenhaus-medikation	Selbstständig eingenommen	Einnahme nicht bekannt	Gesamtergebnis
Acetylsalicylsäure	34	20		2	56
Adrenalin		37		1	38
Allopurinol	16	6			22
Bisoprolol	30	17		4	51
Fentanyl	4	15		11	30
Furosemid	10	18			28
Heparin	2	28			30
Levothyroxin	15	10			25
Lidocain		14		46	60
Lorazepam	6	10		8	24
Metamizol	14	25	1	16	56
Metoclopramid	4	6		12	22
Metoprolol	12	7		6	25
Midazolam		23		14	37
Morphin	3	21		8	32
Noradrenalin		21		2	23
Pantoprazol	32	30		4	66
Paracetamol	5	12	1	14	32
Piritramid		14		8	22
Ramipril	28	6		3	37
Simvastatin	19	8			27
Torasemid	22	15		1	38
Gesamtergebnis	256	363	2	160	781

Tabelle 1: Anzahl der Nennungen der 20 häufigsten verordneten und nachgewiesenen Arzneistoffe im Untersuchungskollektiv mit Unterscheidung nach ihrer Einnahme

Hier zeigte sich, dass mit den 20 häufigsten Arzneistoffen mehr als 43% aller dokumentierten Arzneistoffeinnahmen/-verordnungen (781 von 1814) abgedeckt sind.

In Tabelle 1 wird unterschieden, ob die 20 häufigsten Arzneistoffe im ambulanten („Vormedikation“) oder stationären Bereich („Krankenhaus“) verabreicht wurden. „Selbstständig eingenommen“ beschreibt Arzneistoffe, die vom Patienten (gelegentlich) selbstständig eingenommen wurden und meist nicht rezeptpflichtig sind. Zusätzlich gibt es die Kategorie „Einnahme nicht bekannt“, wenn die Arzneistoffe zwar in der toxikologischen Untersuchung nachgewiesen wurden, aber den Akten nicht zu entnehmen war, wo der Patient den Arzneistoff einnahm. Das betraf vor allem Fälle, in denen die Vor- oder Krankenhausmedikation nicht vollständig bekannt war, aber auch solche, bei denen die Patienten neben den verordneten offenbar noch andere Arzneistoffe zu sich genommen hatten. Insgesamt war bei 80 der 109 toxikologischen Untersuchungen von mindestens einem dabei nachgewiesenen Arzneistoff die „Einnahme nicht bekannt“.

Bei der Betrachtung der 20 häufigsten Arzneistoffe in Tabelle 1 ist ersichtlich, dass die Anzahl der eingenommenen bzw. dokumentierten Arzneistoffe im Krankenhaus höher ist als die Anzahl von Arzneistoffen in der Vormedikation. Unter den 20 häufigsten Arzneistoffen wurden 32,8% als Vormedikation eingenommen und 46,5% im Krankenhaus. Auf alle 312 Arzneistoffe bezogen, beträgt der Anteil der Arzneistoffe in der Vormedikation insgesamt 35,4% und der Anteil der Krankenhausmedikation 48,3%. Der jeweils fehlende Prozentanteil bezieht sich auf die Arzneistoffe, bei denen die Einnahmen nicht bekannt ist oder die der Patient selbstständig eingenommen hatte.

4.2.2. Polymedikation im Untersuchungskollektiv

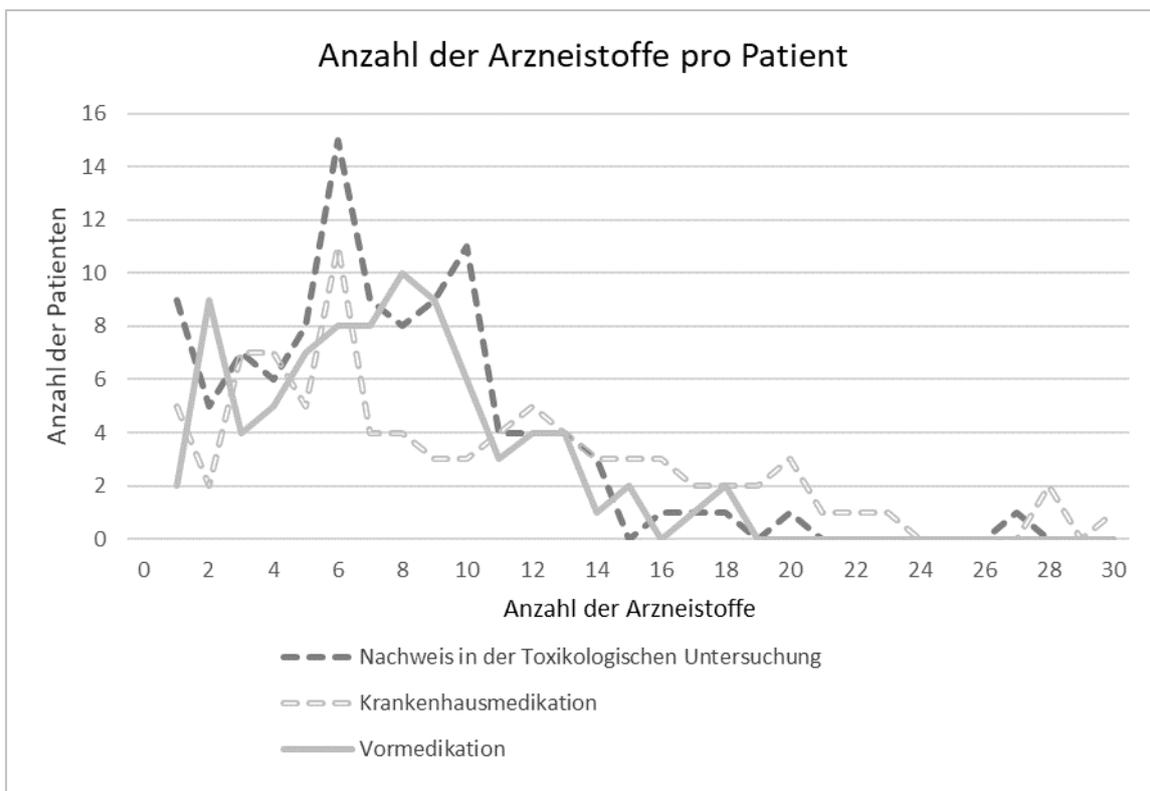


Abbildung 4: Anzahl der verschiedenen Arzneistoffe pro Patient nach den Kategorien Vormedikation, Krankenhausmedikation und Nachweis in der toxikologischen Untersuchung

In Abbildung 4 wird die Anzahl an dokumentierten Arzneistoffen in den Kategorien „Vormedikation“ und „Krankenhausmedikation“ dargestellt. Wie oben beschrieben lagen nur bei 87 Patienten Daten zu ihrer Vormedikation und bei 90 Patienten Daten zu ihrer Krankenhausmedikation vor.

Es ist erkennbar, dass im Krankenhaus mehr Arzneimittel pro Patient verabreicht wurden als im ambulanten Bereich („Vormedikation“), was auch mit der Darstellung der 20 häufigsten Arzneistoffe aus Tabelle 1 korreliert.

Im ambulanten Bereich („Vormedikation“) erhielten 17 der 109 Patienten (15,6%) mehr als zehn Arzneistoffe. Maximal waren es 18 Arzneistoffe, die zeitgleich als Vormedikation eingenommen wurden. 48 Patienten (44%) nahmen fünf bis zehn verschiedene Arzneistoffe ein und 22 Patienten (20,2%) weniger als fünf Arzneistoffe. Bei den restlichen 22 Patienten lagen keinerlei Informationen zu ihrer Vormedikation vor und somit waren nur für 87 Patienten die Informationen zu ihrer Vormedikation vollständig oder teilweise vorhanden.

Als Polymedikation ist in dieser Studie die Einnahme von fünf oder mehr Arzneistoffen definiert, korrelierend zu Mansoon et al. (40) und Holt et al. (23), sodass bezüglich der Vormedikation demnach 65 Patienten von Polymedikation betroffen waren. Das heißt, dass von den 87 Patienten, zu denen vollständige oder zumindest teilweise Informationen zur Medikation vorlagen, 74,7% eine Polymedikation hatten.

Während des Krankenhausaufenthaltes erhielten sechs Patienten (5,5%) mehr als 20 verschiedene Arzneistoffe. Die maximale Anzahl an Arzneistoffen, die ein Patient im Laufe seines Krankenhausaufenthaltes bekam, betrug im Untersuchungskollektiv 30 verschiedene Arzneistoffe. 31 Patienten (28,4%) erhielten 11-20 Arzneistoffe und 30 Patienten (27,5%) fünf bis zehn verschiedene Arzneistoffe. Es gab 21 Patienten (19,3%), die weniger als fünf Arzneistoffe verabreicht bekamen und zwei Patienten hatten überhaupt keine Medikation im Krankenhaus erhalten. Für die restlichen 19 Patienten lagen keine Informationen zu ihrer Medikation im Krankenhaus vor. Bezogen auf die 90 Patienten, zu welchen vollständige oder zumindest teilweise Informationen zur Krankenhausmedikation vorlagen, waren in diesem Untersuchungskollektiv 67 Patienten von Polymedikation im Krankenhaus betroffen und nahmen so während ihres Krankenhausaufenthaltes mehr als fünf verschiedene Arzneistoffe auf. Das entspricht einem Anteil von 74,4%.

Die Anteile der Patienten mit Polymedikation in der Vormedikation oder im Krankenhaus unterscheiden sich demnach nur gering (74,7% versus 74,4%). Allerdings ist die absolute Anzahl an verschiedenen Arzneistoffen, die im Krankenhaus verabreicht wurden, höher als die absolute Anzahl der Arzneistoffe, die Patienten in ihrer Vormedikation einnahmen.

4.2.3. Nachgewiesene Arzneistoffe

In 107 von 109 Fällen konnten Arzneistoffe in der toxikologischen Untersuchung identifiziert werden. Die Anzahl an in der toxikologischen Untersuchung nachgewiesenen Arzneistoffen pro Patient ist graphisch in Abbildung 4 dargestellt. Die maximale Anzahl an nachgewiesenen Arzneistoffen betrug in einem Fall 27.

In 20 Fällen wurden mehr als zehn verschiedene Arzneistoffe identifiziert, in 60 Fällen fünf bis zehn Arzneistoffe und in 27 Fällen wurden weniger als fünf Arzneistoffe nachgewiesen. Von Polymedikation waren somit 80 Patienten betroffen. Das entspricht einem Anteil von 74,8%. Da die Angaben hierzu aus den toxikologischen

Untersuchungen stammen, sind sie sehr verlässlich. Zu beachten gilt jedoch, dass es Arzneistoffe gibt, die nicht oder nur durch gezielte Untersuchungen nachgewiesen werden. Dieser Wert beschreibt somit den Mindestanteil an Patienten, der eine gewisse Anzahl an Arzneistoffen sicher eingenommen hat. Die tatsächliche Anzahl an eingenommenen Arzneistoffen könnte daher höher gewesen sein.

In Zusammenschau der Angaben zur Medikation vor und während des Krankenhausaufenthaltes mit der Anzahl an Arzneistoffen, die in der toxikologischen Untersuchung gefunden wurden, gibt es insgesamt 99 Patienten, die fünf oder mehr und nur zehn Patienten, die weniger als fünf Arzneistoffe einnahmen. Somit haben 90,8% der Patienten entweder in der Vormedikation, im Krankenhaus oder laut den nachgewiesenen Arzneistoffen in der toxikologischen Untersuchung kurz vor ihrem Tod mehr als fünf Arzneistoffe erhalten.

4.3. Eingenommene Arzneistoffe der Priscus-Liste

4.3.1. Übersicht über die erfassten Priscus-Arzneistoffe

Von den 109 Patienten des Untersuchungskollektives haben 67 Patienten mindestens einen Priscus-Arzneistoff in der Vor- oder Krankenhausmedikation erhalten beziehungsweise wurde die Aufnahme im toxikologischen Gutachten nachgewiesen. Diese werden im Folgenden als Priscus-positive Patienten bezeichnet. Das sind 61,5% des Gesamtkollektivs. Betrachtet man nur die in der toxikologischen Untersuchung nachgewiesenen Priscus-Arzneistoffe, so waren 57 Patienten (52,3%) Priscus-positiv.

Es wurden insgesamt 26 verschiedene Arzneistoffe nachgewiesen, die in der Priscus-Liste aufgeführt sind. Das entspricht einem Anteil von 8,3% an allen 312 insgesamt verordneten oder nachgewiesenen Arzneistoffen. Nicht berücksichtigt sind hierbei diejenigen Arzneistoffe, die laut ihrer dokumentierten Dosierung oder Verabreichungsart nicht zu den Priscus-Arzneistoffen zählen. Beispielsweise ist in der Liste aller dokumentierten Arzneistoffe (s. Anhang 8.5) Olanzapin als potentieller Priscus-Arzneistoff gekennzeichnet, wird allerdings erst ab einer Dosierung von >10 mg/d zu den Priscus-Arzneistoffen gezählt. Insgesamt sind dort 29 Arzneistoffe als potentielle Priscus-Arzneistoffe farblich hinterlegt. Für die Auswertung jedoch waren nur die 26 oben erwähnten wegen ihrer Dosierung oder Verabreichungsart relevant.

	2011	2012	2013	2014	2015
Anzahl aller Arzneistoffeinnahmen	217	317	548	412	320
Priscus-Arzneistoffe	19	21	35	21	25
	8,8%	6,6%	6,4%	5,1%	7,8%

Tabelle 2: Anteil der Priscus-Arzneistoffe an allen 1814 Arzneistoffeinnahmen und -verordnungen für die Jahre 2011-2015

Betrachtet man die einzelnen Jahre, zeigt sich in Tabelle 2 zuerst eine leichte Tendenz zur Abnahme des Anteils der Priscus-Arzneistoffe an allen Arzneistoffen. So ist der Anteil an Priscus-Arzneistoffe im Jahr 2011 mit 8,8% am größten und nimmt dann bis 2014 auf 5,1% ab. Im Jahr 2015 steigt der Anteil jedoch wieder auf 7,8% an.

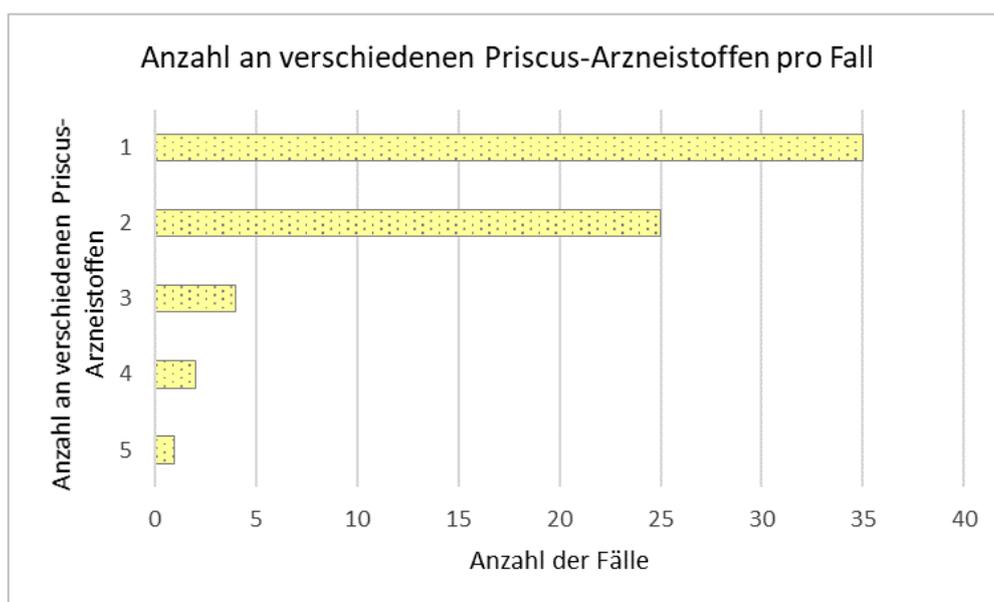


Abbildung 5: Anzahl an verschiedenen Priscus-Arzneistoffen pro Fall

Abbildung 5 zeigt, wie viele verschiedene Priscus-Arzneistoffe in den einzelnen Fällen jeweils eingenommen wurden. In 35 der 67 Priscus-positiven Fälle (52,2%) wurde ein einziger Arzneistoff der Priscus-Liste gefunden. In 25 Fällen (37,3%) waren es zwei Arzneistoffe. Drei verschiedene Priscus-Arzneistoffe wurden in vier Fällen (6%) dokumentiert und vier verschiedene Arzneistoffe in zwei Fällen (3%). Bei einem Patienten (1,5%) wurden fünf verschiedene Priscus-Arzneistoffe erfasst. Dabei handelte es sich um folgende Arzneistoffe: Alprazolam, Flunitrazepam, Haloperidol, Lorazepam

und Zolpidem. Lorazepam und Zolpidem waren in der Vormedikation enthalten, zu den anderen dreien ist die Einnahme nicht bekannt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass fast 2/3 der Patienten mindestens einen Priscus-Arzneistoff erhielten und 1/3 der Patienten mindestens zwei Priscus-Arzneistoffe. Es wurden somit insgesamt 110 mal Priscus-Arzneistoffe-Einnahmen dokumentiert.

4.3.2 Vergleich zwischen ambulanter und stationärer Einnahme von Priscus-Arzneistoffen

In folgender Abbildung ist dargestellt, wo die 67 Priscus-positiven Patienten ihre Priscus-Arzneistoffe verabreicht bekommen oder eingenommen haben.

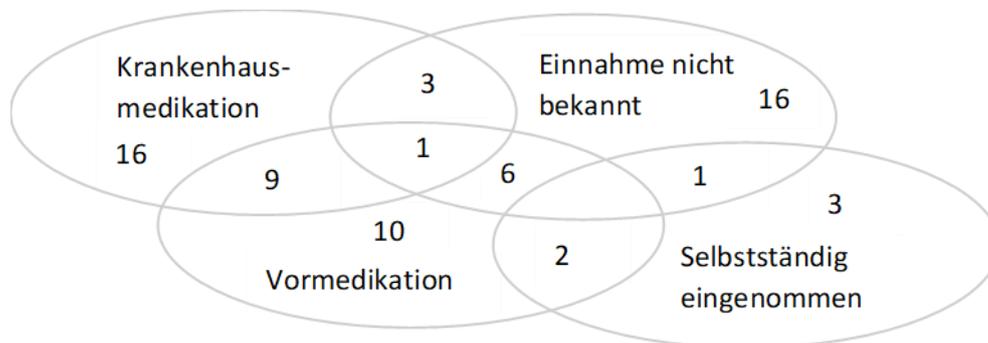


Abbildung 6: Darstellung, wie viele Patienten ihre Priscus-Arzneistoffe wo erhalten haben

16 Patienten hatten nur im Krankenhaus Priscus-Arzneistoffe erhalten bzw. eingenommen und zehn nur in der Vormedikation. Neun Patienten hatten im Krankenhaus und in der Vormedikation mindestens einen Priscus-Arzneistoff erhalten. Betrachtet man alle Patienten, die bekanntermaßen Priscus-Arzneistoffe in der Vormedikation oder im Krankenhaus erhalten haben, dann unterscheidet sich die Anzahl kaum: $n=28$ (25,7%) in der Vormedikation und $n=29$ (26,6%) im Krankenhaus. Allerdings fehlten bei 27 Patienten Informationen zur Einnahme ihrer Priscus-Arzneistoffe. Bei 16 Patienten davon war gänzlich unbekannt, wo sie ihre Priscus-Arzneistoffe erhalten hatten und bei elf ($3+1+6+1$) Patienten war ein Teil unbekannt und ein Teil im Krankenhaus, als Vormedikation oder selbstständig eingenommen worden. Eine genaue Auflistung, um welche Arzneistoffe es sich jeweils gehandelt hatte, befindet sich im Anhang (Anhang 8.7).

Im Laufe ihres Krankenhausaufenthaltes waren 45 Patienten auf einer Intensivstation behandelt worden. Von diesen waren 32 (71%) Priscus-positiv und 13 (29%) Priscus-negativ. An 28 von diesen 32 Priscus-positiven Patienten wurden die Priscus-Arzneistoffe laut Aktenlage im Krankenhaus verabreicht. Bei vier Patienten wurden zwar Priscus-Arzneistoffe in der toxikologischen Untersuchung identifiziert, allerdings lagen keine weiteren Informationen vor, wo diese eingenommen wurden. Es konnte nicht unterschieden werden, ob diesen Patienten die Priscus-Arzneistoffe während des Aufenthaltes auf der Intensivstation verabreicht wurden oder auf Normalstation.

Priscus-Arzneistoff	Vor-medikation	Krankenhaus-medikation	Selbstständig eingenommen	Einnahme nicht bekannt	Gesamtergebnis
Lorazepam	5	7		7	19
Haloperidol	1	8		5	14
Diphenhydramin	1		6	5	12
Dimenhydrinat	1	8			9
Zolpidem	4	3		1	8
Zopiclon	4	1		1	6
Flunitrazepam	3	1		1	5
Amitriptylin	2	1		1	4
Clozapin	2	1		1	4
Doxazosin	2	2			4
Doxepin	3	1			4
Sotalol	1	1		2	4
Trimipramin	1	1		2	4
Acetyldigoxin	3				3
Bromazepam	1			2	3
Diazepam		2		1	3
Levomepromazin		1		2	3
Dimetinden		2			2
Fluoxetin	1	1			2
Lormetazepam			1	1	2
Alprazolam				1	1
Cinnarizin/ Dimenhydrinat	1				1
Digoxin		1			1
Doxylamin			1		1
Terazosin	1				1
Ticlopidin				1	1
Gesamtergebnis	37	42	8	34	121

Tabelle 3: Anzahl der Nennungen der Priscus-Arzneistoffe im Untersuchungskollektiv mit Unterscheidung nach ihrer Einnahme

Am häufigsten wurden Lorazepam, Haloperidol, Diphenhydramin, Dimenhydrinat und Zolpidem eingenommen. Wie in Tabelle 1 wird auch in Tabelle 3 unterschieden, ob die Arzneistoffe vor dem Krankenhausaufenthalt („Vormedikation“), im Krankenhaus („Krankenhausmedikation“), „Selbstständig eingenommen“ wurden oder ob die „Einnahme nicht bekannt“ ist. Es wurden etwas mehr Priscus-Arzneistoffe im Krankenhaus (n=42) als in der Vormedikation (n=37) verordnet oder eingenommen. In Tabelle 3 sind 121 Priscus-Arzneistoffe aufgeführt, da 11 der 110 dokumentierten Einnahmen (vergleiche 4.3.1.) in der Vormedikation und im Krankenhaus erfolgten, also hier doppelt gelistet sind.

Bezugnehmend auf Tabelle 1 mit den 20 häufigsten Arzneistoffen der Untersuchung ist dort nur Lorazepam aus der Priscus-Liste erfasst. Die unterschiedliche Häufigkeit n=19 in Tabelle 3 und n=24 in Tabelle 1 resultiert daraus, dass Lorazepam erst ab einer Dosierung von > 2mg/dl als potentiell inadäquat angesehen wird. Daher ist Lorazepam in Dosierungen ≤ 2mg/dl nicht in Tabelle 3 aufgeführt.

4.3.3. Priscus-Arzneistoffe in der toxikologischen Untersuchung im Bezug auf die verordneten Arzneistoffen

Von den 121 dokumentierten Priscus-Arzneistoff-Einnahmen konnten 98 auch in der toxikologischen Untersuchung nachgewiesen werden, wie in Abbildung 7 zu sehen ist.

	Priscus-Arzneistoff wurde bei der tox. Untersuchung nachgewiesen	Priscus-Arzneistoff wurde <u>nicht</u> bei der tox. Untersuchung nachgewiesen	
Anzahl der Nennungen	98	23	121

Abbildung 7: Darstellung, wie viele Priscus-Arzneistoffe in der toxikologischen Untersuchung nachgewiesen wurden

In Abbildung 7 ist auch zu sehen, dass 23 dokumentierte Einnahmen von Priscus-Arzneistoffen nicht in der toxikologischen Untersuchung nachgewiesen wurden. Sie waren also laut Aktenlage dem Patienten verschrieben worden, konnten aber aus verschiedenen Gründen nicht erfasst werden, weil beispielsweise eine zu lange Zeit zwischen der Einnahme und der Untersuchung lag, die verordneten Arzneistoffe durch

den Patienten doch nicht eingenommen worden waren oder der Nachweis technisch nicht möglich war.

Bei den 23 in der toxikologischen Untersuchung nicht nachweisbaren Arzneistoffen handelte es sich um 13 verschiedene Arzneistoffe. Von diesen 13 Priscus-Arzneistoffen konnten im Untersuchungszeitraum von 2011-2015 am Institut für Rechtsmedizin drei nicht in der regulären toxikologischen Untersuchung nachgewiesen werden. Dabei handelte es sich um Dimetinden, Doxazosin und Terazosin. Zwei weitere, nämlich Acetyldigoxin und Digoxin, konnten nur bei gezielten Untersuchungen nachgewiesen werden. Betroffen waren 16 Patienten, bei denen diese 13 Arzneistoffe nicht nachgewiesen werden konnten. Bei den restlichen 51 Priscus-positiven Patienten wurden alle in der Vormedikation oder im Krankenhaus dokumentierten Priscus-Arzneistoffe auch nachgewiesen.

Bei 27 Patienten wurden hingegen insgesamt 34 Priscus-Arzneistoffe in der toxikologischen Untersuchung nachgewiesen, zu denen keine Einnahme dokumentiert war. Das bedeutet, dass sie nachweislich eingenommen wurden. Jedoch ist nicht bekannt, ob diese Bestandteil der Vor- oder Krankenhausmedikation waren, oder ob die Patienten die Arzneistoffe selbstständig einnahmen. Diese sind in Tabelle 3 unter „Einnahme nicht bekannt“ aufgeführt. Bei zwei Patienten wurden drei verschiedene Priscus-Arzneistoffe nachgewiesen, deren „Einnahme nicht bekannt“ war, bei drei weiteren Patienten jeweils zwei Priscus-Arzneistoffe und bei 22 Patienten jeweils einer.

Die am häufigsten gefundenen Priscus-Arzneistoffe, zu denen die Einnahme unbekannt ist, sind Lorazepam, Diphenhydramin und Haloperidol. Diese machen zusammen 17, also genau die Hälfte der 34 nachgewiesenen Priscus-Arzneistoffe aus.

4.3.4. Anzahl der Priscus-Arzneistoffe bezogen auf das Alter und Geschlecht

Von den 110 dokumentierten Einnahmen von Priscus-Arzneistoffen (ohne Doppelungen durch die Gabe in der Vormedikation und im Krankenhaus) erfolgten 63 (57,3%) durch männliche und 47 (42,7%) durch weibliche Patienten.

Im Durchschnitt wurden von den 67 Priscus-positiven Patienten pro Patient 1,64 Priscus-Arzneistoffe eingenommen wie in Abbildung 8 ersichtlich. Bei den Männern waren es mit durchschnittlich 1,70 Priscus-Arzneistoffen pro Patient etwas mehr als bei den Frauen mit 1,57 Priscus-Arzneistoffen pro Patient.

Bezogen auf die Altersgruppen war der niedrigste Wert 1,14 Priscus-Arzneistoffe pro Patient bei den 70-74-jährigen Patienten. Den höchsten Wert erreichten die 75-79-Jährigen mit durchschnittlich 1,89 Priscus-Arzneistoffe pro Patient.

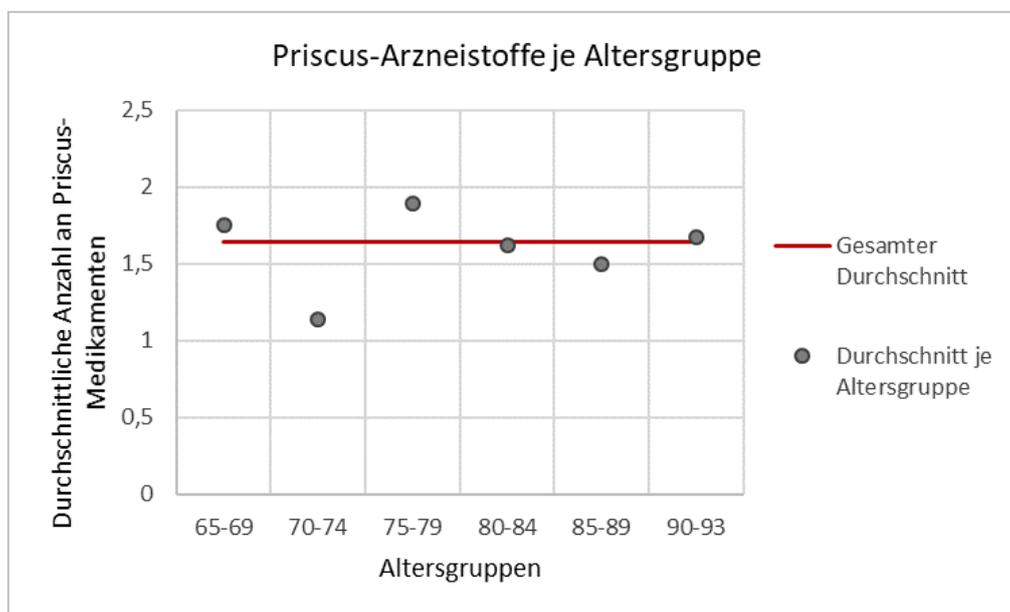


Abbildung 8: Durchschnittliche Anzahl an Priscus-Arzneistoffen je Altersgruppe im Vergleich zum gesamten Durchschnitt

4.4. Gegenüberstellung von Priscus-positiven und Priscus-negativen Fällen

4.4.1. Alter und Geschlecht

Von den 67 Patienten, die Priscus-Arzneistoffe laut der Dokumentation oder der toxikologischen Untersuchung erhielten, waren 37 (55,2%) männlich und 30 (44,8%) weiblich. Dies ist gegenläufig zum gesamten Kollektiv, bei dem der Anteil der Frauen mit 52,3% größer als der Anteil der Männer mit 47,7% war. Daraus resultiert, dass 71,2% der männlichen Patienten Priscus-Arzneistoffe erhielten und 52,6% der weiblichen Patienten.

In Abbildung 9 erkennt man, dass bei den weiblichen Patienten der Anteil derer, die Priscus-Arzneistoffe einnahmen, ab 85 Jahre deutlich abnahm. Bei den 65-74-Jährigen war der Anteil an Priscus-positiven Patientinnen in etwa gleich groß wie der der Priscus-negativen Patientinnen. Nur in der Altersgruppe der 75-84-Jährigen war der Anteil Priscus-positiver Patientinnen größer als der Anteil Priscus-negativer Patientinnen (11 versus 3).

Bei den Männern betrug der Anteil an Priscus-positiven Patienten in den Altersgruppen 65-74 und ab 90 Jahre etwas mehr als die Hälfte. Deutlich mehr waren es hingegen im Alter zwischen 75 und 89 Jahren.

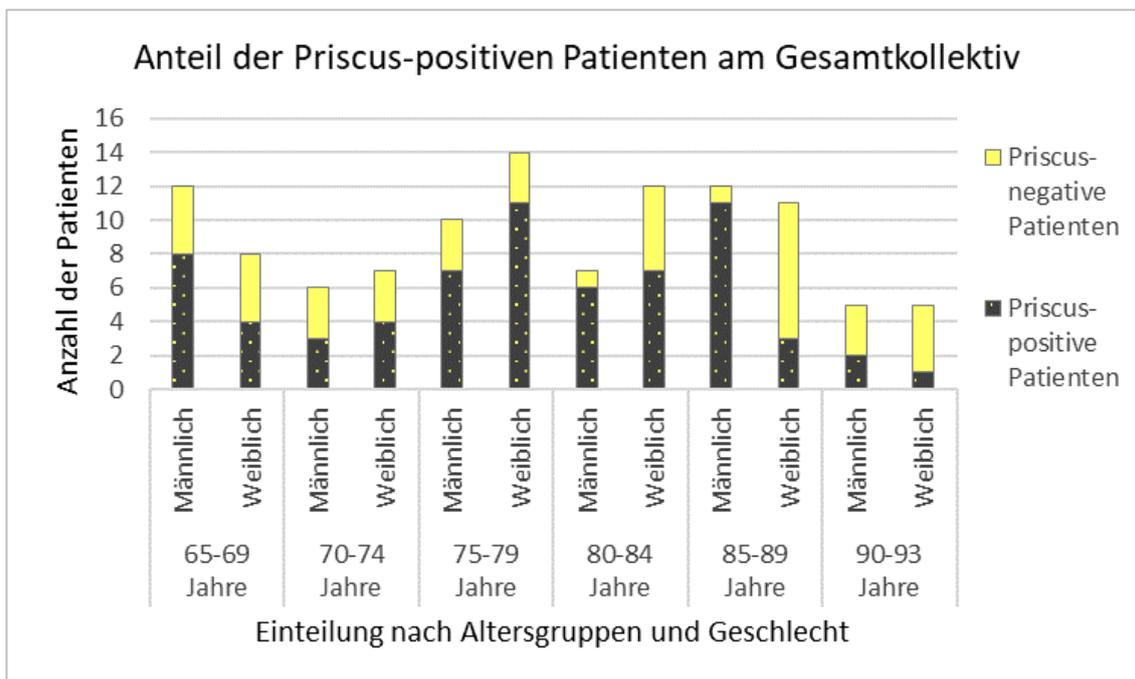


Abbildung 9: Anteil der Priscus-positiven Patienten (dunkel) am Gesamtkollektiv verglichen nach Alter und Geschlecht; Priscus-negative männliche Patienten: hellgrau, Priscus-negative weibliche Patienten: hell

Das durchschnittliche Alter im gesamten Kollektiv betrug wie oben beschrieben 78,8 Jahre. In der Gruppe der Priscus-positiven Patienten war das Durchschnittsalter 78,3 Jahre, bei den Priscus-negativen Patienten 79,5 Jahre.

4.4.2. Aufenthaltsdauer im Krankenhaus

Wie aus Tabelle 4 ersichtlich, verstarben 39 (35,8%) der 109 Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme in ein Krankenhaus. Während der ersten sieben Tage ihres Krankenhausaufenthaltes verstarben 42 Patienten (38,5%). Es gab acht Patienten, die länger als vier Wochen im Krankenhaus verbrachten. Die längste Krankenhausaufenthaltsdauer betrug 68 Tage, also fast zehn Wochen.

Bei den Priscus-positiven Patienten verstarben 21 (31,3%) innerhalb von 24 Stunden nach der Krankenhausaufnahme. Bei den Priscus-negativen Patienten waren es dagegen 18 (42,9%). Jeweils neun von diesen verstarben sofort bei der Ankunft im Krankenhaus, beziehungsweise wurden dort für tot erklärt.

Innerhalb der ersten Woche verstarben 41,8% der Priscus-positiven und 33,3% der Priscus-negativen Patienten. Von den acht Patienten mit einer Aufenthaltsdauer von über vier Wochen waren sechs Priscus-positiv und zwei Priscus-negativ. Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer betrug bei den Priscus-positiven Patienten 7,4 Tage (Median: 2 Tage, Range: 0-68 Tage) und bei den Priscus-negativen Patienten 6,1 Tage (Median: 1 Tag, Range: 0-53 Tage).

Krankenhaus-aufenthaltsdauer	Priscus-positive Patienten	Priscus-negative Patienten	Gesamt
<24h	21 (31,3%)	18 (42,9%)	39 (35,8%)
24h bis 7 Tage (1 Woche)	28 (41,8%)	14 (33,3%)	42 (38,5%)
8 bis 14 Tage	9 (13,4%)	4 (9,5%)	13 (11,9%)
15 bis 21 Tage	2 (3,0%)	3 (7,1%)	5 (4,6%)
22 bis 28 Tage (4 Wochen)	1 (1,5%)	1 (2,4%)	2 (1,8%)
29 bis 35 Tage	3 (4,5%)	0 (0,0%)	3 (2,8%)
36 bis 42 Tage	1 (1,5%)	1 (2,4%)	2 (1,8%)
43 bis 49 Tage	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)
50 bis 56 Tage	0 (0,0%)	1 (2,4%)	1 (0,9%)
57 bis 63 Tage	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
64 bis 70 Tage	1 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)
Anzahl der Patienten	67	42	109

Tabelle 4: Aufenthaltsdauer der Priscus-positiven und -negativen Patienten im Krankenhaus.

4.4.3. Polymedikation

Bei Betrachtung der Anzahl aller eingenommener Arzneistoffe in den Fällen, zu denen Daten vorlagen, ist zu erkennen, dass Priscus-positive Patienten in allen Bereichen („Vormedikation“, „Krankenhaus“, „Einnahme nicht bekannt“, „in der toxikologischen Untersuchung nachgewiesen“) mehr Arzneistoffe einnahmen als Priscus-negative Patienten. Das zeigt sich in der Abbildung 10, in welcher die mediane Anzahl an Arzneistoffen pro Patient dargestellt ist. Berücksichtigt wurden hierfür nur Fälle, zu denen die Daten zur Medikation vorlagen. Die Gesamtzahl der betrachteten Fällen variiert also. Am deutlichsten zeigt sich der Unterschied bei der Krankenhausmedikation. Hier wurden von Priscus-positiven Patienten im Median 5,5 Arzneistoffe mehr eingenommen als von Patienten, die in der Untersuchung keinen Priscus-Arzneistoff erhielten. Die Priscus-negativen Patienten nahmen demnach im Median sechs Arzneistoffe im Krankenhaus ein, die Priscus-positiven dagegen 11,5 Arzneistoffe.

Die Polymedikation war bei den Priscus-positiven Patienten im Krankenhaus am größten. 84,6% bekamen während ihres Krankenhausaufenthaltes fünf oder mehr verschiedene Arzneistoffe verabreicht. Bei den Priscus-negativen Patienten waren es dagegen nur 63,9%.

Bei der Vormedikation lag der Unterschied bei zwei Arzneistoffen (sechs vs. acht Arzneistoffe). In ihrer Vormedikation waren 84,2% der Priscus-positiven und 60,7% der Priscus-negativen Patienten von Polymedikation betroffen.

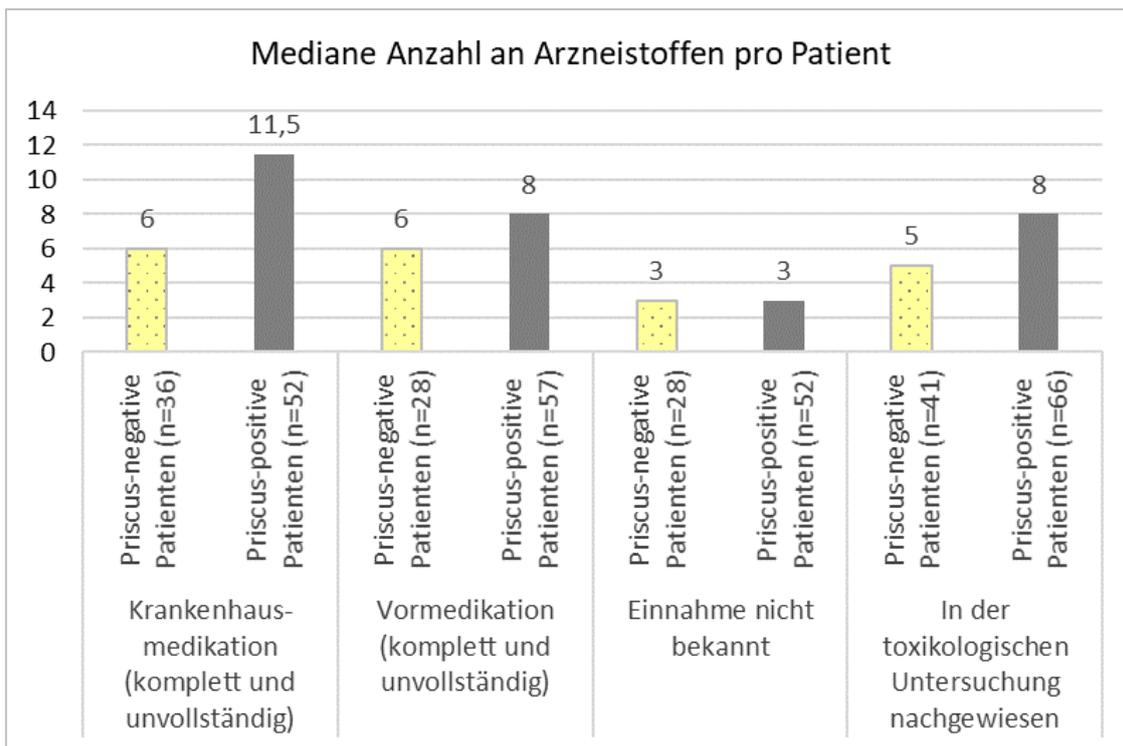


Abbildung 10: Mediane Anzahl an Arzneistoffen pro Patient nach Einnahme und Nachweis in der toxikologischen Untersuchung

Von denjenigen Arzneistoffen, die in der toxikologischen Untersuchung nachgewiesen worden waren, zu denen aber keine Information über die Einnahme vorlag, wurden im Durchschnitt 0,5 Arzneistoffe mehr bei den Priscus-positiven Patienten nachgewiesen. Betrachtet man alle Arzneistoffe, die in der toxikologischen Untersuchung nachgewiesen worden waren, dann wurden im Median acht Arzneistoffe bei Priscus-positiven Patienten nachgewiesen und fünf bei Patienten ohne Priscus-Arzneistoffe. Gemäß der Anzahl an Arzneistoffen, die in der toxikologischen Untersuchung identifiziert werden konnten, erhielten 86,4% der Priscus-positiven Patienten und 51,2% der Priscus-negativen Patienten fünf oder mehr Arzneistoffe.

4.5. Vergleich von Stürzen bei Priscus-positiven und Priscus-negativen Fällen

4.5.1. Stürze vor der Aufnahme ins Krankenhaus

Von Stürzen vor der Krankenhausaufnahme (siehe Abbildung 11) wurde bei 31 Patienten (28,4%) der insgesamt 109 Patienten berichtet. Diese führten entweder direkt zur Aufnahme ins Krankenhaus oder ereigneten sich innerhalb des letzten Jahres vor der Aufnahme.

	Priscus-positive Patienten	Priscus-negative Patienten	
Sturz vor Aufnahme ins Krankenhaus	14 (12,8%)	17 (15,6%)	31 (28,4%)
<u>Kein</u> Sturz vor Aufnahme ins Krankenhaus	53 (48,6%)	25 (23%)	78 (71,6%)
	67 (61,4%)	42 (38,6%)	109 (100%)

Abbildung 11: Überblick über Stürze der Priscus-positiven und Priscus-negativen Patienten vor der Aufnahme ins Krankenhaus

14 dieser gestürzten Patienten waren Priscus-positiv, was einem Anteil von 20,9% in der Gruppe der Priscus-positiven Patienten entspricht. Dagegen war der Anteil an Stürzen in der Gruppe der Priscus-negativen Patienten mit 40,5% (17 von 42) fast doppelt so hoch.

Bei 29 der 31 gestürzten Patienten konnte in den rechtsmedizinischen Gutachten kein Anhalt dafür gefunden werden, dass die Medikation vorrangig sturzsächlich gewesen war. Eine Mitbeteiligung war aber oftmals nicht sicher auszuschließen. In zwei Fällen jedoch wurde ein möglicher Arzneistoffeinfluss in den toxikologischen Gutachten als sturzsächlich diskutiert. In einem Fall enthielt die Medikation Metamizol, ein Analgetikum, das als unerwünschte Arzneistoffwirkung zu Hypotonien führen und so das Sturzrisiko erhöhen kann. Weiterhin hatte der Patient eine Dreifachkombination an Antihypertensiva erhalten. Allerdings litt der Patient an so schweren Vorerkrankungen, dass auch diese einen Sturz zwanglos erklären könnten. Es handelte sich hierbei um einen Priscus-negativen Patienten. Bei dem zweiten Fall war der Sturz mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Medikation zurückzuführen. Der Patient hatte eine Intoxikation durch Digitoxin erlitten, welches aufgrund einer vorbestehenden Nieren- und Schilddrüseninsuffizienz ohne regelmäßige Kontrollen des Digitoxinspiegels akkumuliert war. Aufgrund der zusätzlich eingenommenen Arzneistoffe handelte es sich um einen als Priscus-positiv klassifizierten Patienten. Die Priscus-Arzneistoffe waren

jedoch nicht an dem Sturzgeschehen beteiligt. Digitoxin ist im Gegensatz zu Digoxin nicht in der Priscus-Liste enthalten.

4.5.2. Stürze im stationären Bereich

Während des stationären Aufenthaltes wurde bei sieben Patienten ein Sturz dokumentiert. Fünf davon waren Priscus-positive und zwei Priscus-negative Patienten. Bei den Priscus-positiven Patienten war in zwei Fällen die Medikation als Sturzursache möglich. In fünf Fällen war laut der gerichtsmedizinischen Gutachten kein Zusammenhang zwischen der Medikation und der Sturzursache erkennbar. Es gab keinen Fall, in dem die Medikation mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit der Auslöser für einen Sturz war.

In einem Fall, bei dem die Medikation möglicherweise am Sturzgeschehen beteiligt war, handelte es sich um die Gabe von Haloperidol, Lorazepam, Metamizol, Oxycodon/Naloxon, Pipamperon, Promethazin und Quetiapin. Die Arzneistoffe wurden zwar nicht zeitgleich verabreicht, konnten aber alle in der toxikologischen Untersuchung identifiziert werden. Metamizol kann, wie oben beschrieben, als Nebenwirkung Hypotonien auslösen. Das Kombinationspräparat Oxycodon/Naloxon ist ein opioidhaltiges Analgetikum, Lorazepam ein Benzodiazepin. Die anderen Arzneistoffe sind Neuroleptika und Antidepressiva. Jede dieser Substanzen wirkt an sich schon zentral dämpfend oder muskelrelaxierend, sodass insbesondere eine Kombination daraus die Sturzgefahr deutlich erhöhen kann. Da bei diesem Patienten keine Unterlagen zur Krankenhausmedikation vorlagen, konnte nicht geklärt werden, welche Arzneistoffe er direkt vor dem Sturz erhalten hatte.

Bei dem zweiten Patienten war eine Sturzneigung bereits bekannt, deren Ursache aber aufgrund vieler Vorerkrankungen und einer Polymedikation mit über zehn Arzneistoffen nicht genauer eingegrenzt werden konnte. Zu den Vorerkrankungen zählten unter anderem eine Herzinsuffizienz NYHA III, permanentes Vorhofflimmern unter Marcumar- und Herzschrittmachertherapie, eine Eisenmangelanämie, Osteoporose nach langfristiger Corticosteroidtherapie und eine akute Pneumonie bei Aufnahme ins Krankenhaus. Der schon in der Vormedikation eingenommene Priscus-Arzneistoff war Sotalol, bei dem als eine häufige Nebenwirkung ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) Schwindel und Synkopen in der Fachinformation verzeichnet ist (46).

4.6. Vergleich von Suiziden und Suizidversuchen bei Priscus-positiven und Priscus-negativen Fällen

4.6.1. Suizidhäufigkeit und Methoden

Einen Suizid oder Suizidversuch vor der Aufnahme ins Krankenhaus oder eben dort begingen 17 der 109 Patienten (15,6%). In Abbildung 12 ist dargestellt, welchen Anteil diese Patienten am Gesamtkollektiv der Untersuchung hatten. In den Jahren 2011 und 2015 begingen jeweils mehr als ein Viertel der jeweiligen Patienten einen Suizid oder Suizidversuch (30,8% und 27,3%). In den Jahren 2012-2014 dagegen war es ungefähr jeder zehnte Patient.

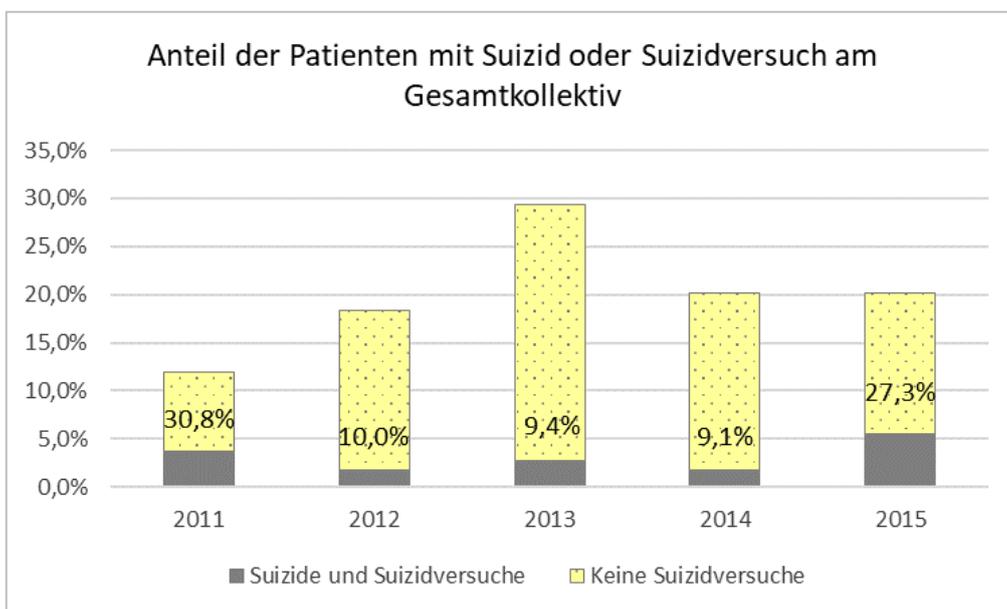


Abbildung 12: Anteil der Patienten mit Suizid oder Suizidversuch (in Prozent) am Gesamtkollektiv

Folgende Tabelle 5 ist eine detaillierte sowie summarische Aufstellung der Suizide und Suizidversuch. Es wurde unterschieden, ob es sich um einen vollendeten Suizid handelte oder einen Suizidversuch. Es wurde zudem unterschieden, ob ein Suizid/Suizidversuch mit einem Arzneistoff oder einer anderen Methode stattgefunden hatte. Zu den „anderen Methoden“ zählten beispielsweise Sturz aus großer Höhe, Verbluten und Erhängen. Bei den Suiziden/Suizidversuchen mit Arzneistoffen wurde zusätzlich differenziert, wie viele davon mit einem Priscus-Arzneistoff begangen wurden und zuletzt, ob es sich jeweils um Priscus-positive oder Priscus-negative Patienten gehandelt hatte. So kam es beispielsweise vor, dass ein Patient zwar einen Priscus-Arzneistoff in der Vormedikation

oder im Krankenhaus erhielt, dieser jedoch nicht als Mittel zum Suizid/Suizidversuch eingenommen wurde.

	Priscus- positive Patienten	Priscus- negative Patienten	Gesamt
<u>Suizide</u>			
mit Arzneistoffen	7	0	7
davon mit Priscus-Arzneistoff	5	0	5
mit anderen Methoden	5	3	8
	12	3	15
<u>Suizidversuche</u>			
mit Arzneistoffen	1	1	2
davon mit Priscus-Arzneistoff	1	0	1
mit anderen Methoden	0	0	0
	1	1	2
<u>Suizide+Suizidversuche</u>			
mit Arzneistoffen	8	1	9
davon mit Priscus-Arzneistoff	6	0	6
mit anderen Methoden	5	3	8
	13	4	17

Tabelle 5: Überblick über die Methoden der Suizide und Suizidversuche im untersuchten Kollektiv

Insgesamt gab es 15 vollendete Suizide und zwei Suizidversuche. Beide Suizidversuche wurden mit Arzneistoffen begangen. Von den Suiziden wurden sieben mit Arzneistoffen und acht mit einer anderen Methode begangen.

4.6.2. Beschreibung des suizidalen Kollektivs

Der Altersdurchschnitt bei den Patienten mit Suizid oder Suizidversuch betrug 74,6 Jahre. Das ist deutlich geringer als der allgemeine Altersdurchschnitt des Kollektivs mit 78,8 Jahren.

Acht der 17 Suizidenten waren männlich, die anderen neun Patienten weiblich. Von den sechs Patienten, die einen Suizid durch eine Intoxikation mit einem Arzneistoff begingen, waren drei männlich und drei weiblich. Die zwei Patienten mit einem Suizidversuch waren beide weiblich. Unter den acht Patienten, die einen Suizid mittels einer anderen Methode als einer Intoxikation mit einem Arzneistoff begingen, waren fünf männlich und drei weiblich. Bei diesen Suizidmethoden handelte es sich um Stürze aus großer Höhe,

Erhängen, Ersticken, Verbluten und eine Intoxikation mit Parathion (Pflanzenschutzmittel E 605).

Auch kombinierte Suizidmethoden waren zu eruieren. Beispielsweise wurde das Ersticken mit einer Plastiktüte mit einer beispielsweise zentral dämpfenden Arzneistoffintoxikation kombiniert oder eine Intoxikation mit dem Ertrinken in der Badewanne bzw. mit Kälteexposition.

Unter den 17 suizidalen Patienten wollten zwei Patienten (Ehepaar) einen gemeinsamen Suizid begehen, wurden dabei noch lebend gefunden, verstarben aber letztendlich doch an ihrer Intoxikation im Krankenhaus. Ein weiterer Patient beging ebenfalls einen gemeinsamen Suizid mit seinem Ehepartner, welcher allerdings beim Auffinden bereits verstorben war und somit nicht in diesem Kollektiv erfasst wurde, da er nicht im Krankenhaus verstarb.

4.6.3. Rolle von Priscus-Arzneistoffen bei den Suiziden und Suizidversuchen

Von den acht Patienten, die nicht in Folge einer suizidalen Intoxikation mit Arzneistoffen verstarben, waren fünf Priscus-positiv und drei Priscus-negativ. Die Priscus-Arzneistoffe trugen hierbei nicht direkt ursächlich zum Suizid bei.

Bei den neun anderen Patienten, die sich mit Arzneistoffen suizidierten oder zu suizidieren versuchten, waren acht Priscus-positiv und einer Priscus-negativ. Allerdings wurde nur bei sechs der acht Priscus-positiven Patienten unter anderem auch der Priscus-Arzneistoff für den Suizid/Suizidversuch eingesetzt. Die beiden anderen Priscus-positiven Patienten hatten zwar einen Priscus-Arzneistoff nachgewiesen bekommen oder eingenommen, jedoch nicht in einer tödlichen Dosierung. Bei diesen beiden Fällen waren nicht die Priscus-Arzneistoffe todesursächlich, sondern einmal der Arzneistoff Cyclobarbitol, im anderen Fall die Arzneistoffe Risperidon und Prothipendyl.

Der Priscus-negative Patient war mit Verdacht auf eine Mischintoxikation bei einer Bewusstseinsstörung ins Krankenhaus aufgenommen worden. Innerhalb eines Tages verstarb er hier, wobei die toxikologische Untersuchung keine tödliche Konzentration eines Arzneistoffes mehr nachweisen konnte und eine Herzrhythmusstörung nicht als Todesursache ausgeschlossen werden konnte.

Fünf Suizide und ein Suizidversuch wurden unter anderem mit Priscus-Arzneistoffen begangen. Bei den Priscus-Arzneistoffen handelte es sich dabei um das Antihistaminikum Diphenhydramin und die Benzodiazepine Flunitrazepam, Lorazepam und

Lormetazepam, wie aus Tabelle 6 ersichtlich ist. Dort sind auch diejenigen Arzneistoffe aufgeführt, die von Patienten noch zusätzlich zu den Priscus-Arzneistoffen im Rahmen des Suizids/Suizidversuchs eingenommen wurden.

Im Fall 055 kombinierte der Patient eine Intoxikation mit Diphenhydramin und dadurch induzierter Bewusstlosigkeit mit dem Ertrinken in einer Badewanne. Nach primär erfolgreicher Reanimation verstarb der Patient jedoch später an den Folgen einer Bronchopneumonie durch das Beinahe-Ertrinken (einem mindestens 24-Stunden überlebtem Ertrinkungsunfall) (47).

Im Fall 059 intoxikierte sich der Patient mit Diphenhydramin und stülpte sich zusätzlich eine Plastiktüte über den Kopf. Die Dosis des Diphenhydramins wäre vielleicht an sich nicht tödlich gewesen, führte aber wohl zu einer Bewusstseinstäubung und Atemdepression.

Fallnummer	Arzneistoffe der Priscus-positiven Patienten, die bei Suiziden todesursächlich waren (Priscus-Arzneistoffe in rot)
009	Cyclobarbitol, Diphenhydramin
012	Flunitrazepam, Morphin
001	Diphenhydramin, Lormetazepam, Citalopram
055	Diphenhydramin
059	Diphenhydramin
103	Amlodipin, Bisoprolol, Lorazepam, Pipamperon, Ramipril, Risperidon

Tabelle 6: Überblick über Arzneistoffe, die von Patienten mit Suizid/Suizidversuch eingenommen wurden

Unter den Suiziden und Suizidversuchen, die mithilfe von Arzneistoffen durchgeführt wurden (n=9), betrug der Anteil der Patienten, die Priscus-Arzneistoffe nutzten 66,7% (n=6). Zusammenfassend waren in 35,3% aller Suizide/Suizidversuche (n=17) Priscus-Arzneistoffe (Diphenhydramin und Benzodiazepine) (n=6) beteiligt.

4.7. Vergleich von Reanimationen bei Priscus-positiven und Priscus-negativen Fällen

30 der insgesamt 109 Patienten (27,5%) wurden vor oder bei der Aufnahme ins Krankenhaus reanimiert. Von diesen Patienten verstarben 17 sofort (innerhalb der ersten Stunde) nach der Ankunft im Krankenhaus. Bei den Patienten ohne Reanimation verstarb nur einer innerhalb der ersten Stunde nach der Krankenhausaufnahme.

Während des Krankenhausaufenthaltes wurden 32 Patienten mindestens einmal reanimiert, fünf davon waren auch wegen einer Reanimation ins Krankenhaus aufgenommen worden. In sieben zusätzlichen Fällen lagen keine Informationen dazu vor,

ob während des Aufenthaltes im Krankenhaus eine Reanimation stattgefunden hatte oder nicht. Insgesamt wurden 57 Patienten (52,3%) mindestens einmal reanimiert.

Von den 30 Patienten, die vor der Krankenhausaufnahme reanimiert wurden, waren 14 (46,7%) Priscus-positiv und 16 (53,3%) Priscus-negativ. Unter den 32 Patienten mit einer Reanimation während des Krankenhausaufenthaltes waren 75% (n=24) Patienten Priscus-positiv und 25% (n=8) Priscus-negativ.

Bei den insgesamt 18 Patienten, die sofort verstarben (17 mit Reanimation, einer ohne Reanimation), waren je neun Priscus-positiv bzw. Priscus-negativ.

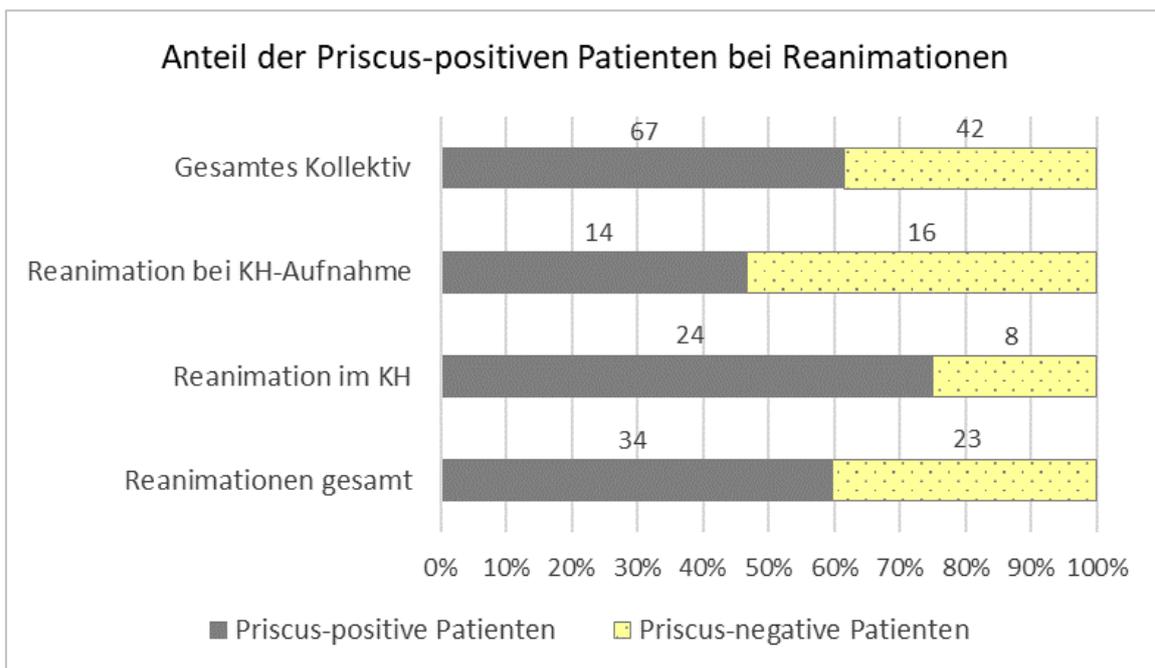


Abbildung 13: Gegenüberstellung Priscus-positiver und -negativer Patienten in Bezug auf Reanimationen (in Anzahl bzw. Prozent)

In der Abbildung 13 sind die absolute Anzahl der Patienten (Zahlen) und der jeweilige prozentuale Anteil (Balkenlänge) dargestellt. Zum Vergleich ist am ersten Balken der Anteil Priscus-positiver Patienten am gesamten Untersuchungskollektiv aufgezeigt. Es ist erkennbar, dass der Anteil an Priscus-positiven Patienten bei den Reanimationen bei der Krankenhausaufnahme unterhalb dieser Marke liegt. Es wurden also mehr Priscus-negative als Priscus-positive Patienten vor der Krankenhausaufnahme reanimiert. Wurde jedoch während des Krankenhausaufenthaltes reanimiert, waren die Patienten in 75% der Fälle Priscus-positiv. Betrachtet man alle Reanimationen, so war der Anteil der Priscus-positiven Fälle mit 59,6% (n=34) ähnlich dem Anteil der Priscus-positiven Patienten am gesamten Kollektiv (61,5%).

4.8. Zusammenhang zwischen der Einnahme von Priscus-Arzneistoffen und der Krankenhausaufnahme

Zur Abklärung eines möglichen Einflusses von Priscus-Arzneistoffen auf die Krankenhausaufnahme wurden die Ursachen der Krankenhauseinweisungen in sieben verschiedene Kategorien eingeteilt, wie in Tabelle 7 dargestellt.

Es wurde nach internistischen, chirurgischen und psychiatrischen Erkrankungen unterschieden. Desweiteren wurde unterschieden, ob der Patient zu einer geplanten Operation, unter Reanimation oder nach einem Suizidversuch beziehungsweise wegen eines Brandgeschehens ins Krankenhaus aufgenommen wurde. Bei den internistischen Erkrankungen wurden verschiedene Untergruppen (Infekt, Anaphylaxie und schlechter Allgemeinzustand) betrachtet, bei den chirurgischen Erkrankungen die Untergruppen Stürze und Verkehrsunfälle. Wurde der Patient unter Reanimation eingeliefert, wurde die Feststellung getroffen, ob dies wegen eines Suizidversuches geschah.

Fast ein Drittel der Patienten (35 von 109) wurde wegen einer internistischen Erkrankung ins Krankenhaus aufgenommen. Die Ursachen hierfür waren vielfältig: es fanden sich unter anderem Infekte und allergische Reaktionen, Atemnot, Diarrhoe oder Störungen im Blutbild. Auch die Einweisung wegen eines „schlechten Allgemeinzustandes“ war fünfmal beschrieben. Ein weiteres Drittel der Patienten kam wegen einer chirurgischen Erkrankung (n=30) oder geplanten Operation (n=4) ins Krankenhaus. In 18 Fällen war ein Sturz für die chirurgische Aufnahme ursächlich. Sechs Patienten waren als Autofahrer oder Fußgänger an Verkehrsunfällen beteiligt gewesen. Psychiatrische Erkrankungen waren bei fünf Patienten der Einweisungsgrund. Mehr als jeder Fünfte wurde reanimiert. Wie in Abschnitt 4.7. dargelegt, wurden 30 Patienten bei ihrer Krankenhausaufnahme oder davor reanimiert. Dass in Tabelle 7 nur 21 Patienten mit Reanimation aufgeführt sind, liegt daran, dass die Restlichen bereits in anderen Kategorien erfasst waren, beispielsweise bei „Anaphylaxie“ oder „Verkehrsunfall“. Vier Patienten wurden nach einem Suizidversuch reanimiert und neun weitere kamen ebenfalls wegen des versuchten Suizids ins Krankenhaus, allerdings ohne Reanimation. Fünf Patienten waren in Brandgeschehen involviert und wurden aufgrund von Verbrennungen oder Kohlenstoffmonoxid-Vergiftungen ins Krankenhaus verbracht.

	Priscus-positive Patienten							Priscus-negative Patienten	GESAMT
	Vormedikation		Selbstständig eingenommen		Einnahme nicht bekannt		Zwischen- ergebnis		
	Priscus-Medikament relevant für KH-Aufnahme	Priscus-Medikament nicht relevant für KH-Aufnahme	Priscus-Medikament relevant für KH-Aufnahme	Priscus-Medikament nicht relevant für KH-Aufnahme	Priscus-Medikament relevant für KH-Aufnahme	Priscus-Medikament nicht relevant für KH-Aufnahme			
Internistische Erkrankungen - davon wegen eines Infektes - davon wegen einer Anaphylaxie - davon wegen eines schlechten Allgemeinzustandes	9				6		15	20	35
	2				2		4	2	6
	1					1	1	3	4
					1		1	4	5
Chirurgische Erkrankungen	5				7		12	18	30
- davon wegen eines Sturzes	3				3		6	12	18
- davon wegen eines Verkehrsunfalles	1				2		3	3	6
Geplante Operation	1				1		2	2	4
Psychiatrische Erkrankungen	2						2	3	5
Reanimation - davon Reanimation nach Suizidversuch	4	2			1		10	11	21
		2					3	1	4
Suizidversuch	1	3			1		7	2	9
Brandgeschehen	1				1		3	2	5
GESAMT	1	5			2		51	58	109

Tabelle 7: Überblick über die Ursachen für die Krankenhausaufnahmen

Bei den Priscus-positiven Patienten wurde unterschieden, ob der Priscus-Arzneistoff ursächlich für die Krankenhausaufnahme war und wie der Patient an den Arzneistoff gekommen war. Das heißt, ob er es in seiner regulären Vormedikation einnahm, ob er den Arzneistoff selbst erworben hatte oder ob die Herkunft des Arzneistoffs unbekannt (Einnahme unbekannt) war.

Es sind 51 Patienten (46,8%) in dieser Übersicht als Priscus-positiv aufgeführt. Dies resultiert daraus, wie in Abschnitt 4.3.2 gezeigt wurde, dass 16 Patienten der insgesamt 67 Priscus-positiven Patienten nur im Krankenhaus Priscus-Arzneistoffe erhalten hatten. Bei diesen konnte also nicht der Priscus-Arzneistoff für die Krankenhausaufnahme verantwortlich sein. Für Patienten, bei denen nicht bekannt ist, ob die Einnahme des Priscus-Arzneistoffes als Vormedikation und/oder im Krankenhaus erfolgte, könnte die Einnahme theoretisch nach der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus differenziert werden, da es bei langer Aufenthaltsdauer im Krankenhaus unwahrscheinlich ist, dass die nachgewiesenen Priscus-Arzneistoffe noch aus der Vormedikation stammen. Allerdings konnte wegen der unterschiedlichen Halbwertszeiten und Nachweiszeiten in der toxikologischen Untersuchung keine zeitliche Grenze zur Trennung festgelegt werden. Diese Fälle wurden in die Tabelle aufgenommen, waren aber nie relevant, wenn es um die Ursache der Krankenhausaufnahme ging.

In acht Fällen (7,3%) konnte die Einnahme von Priscus-Arzneistoffen als ursächlich für die Krankenhausaufnahme identifiziert werden. Bei den restlichen 43 Priscus-positiven Fällen waren die Priscus-Arzneistoffe nicht ursächlich oder zumindest nicht hauptursächlich für die Aufnahme ins Krankenhaus. So hatte beispielsweise ein Patient eine Mischintoxikation, bei der auch ein Priscus-Arzneistoff beteiligt war - allerdings lag dessen Konzentration im Vergleich zu den anderen Arzneistoffen in einem so niedrigen Bereich, dass er nicht verantwortlich für die Krankenhausaufnahme gemacht werden konnte.

Welche Arzneistoffe für die Krankenhausaufnahme verantwortlich waren, wo sie eingenommen wurden und welcher Kategorie sie zuzuordnen waren, ist in Tabelle 8 genauer aufgeführt.

Fall- nummer	relevanter Arzneistoff	Einnahme	Kategorie
082	Diphenhydramin	Selbstständig eingenommen	akzidentell überdosiert bei Übelkeit
001	Diphenhydramin, Lormetazepam	Selbstständig eingenommen, Nicht bekannt	Reanimation nach Suizidversuch
055	Diphenhydramin	Selbstständig eingenommen	Reanimation nach Suizidversuch
008	Diphenhydramin	Selbstständig eingenommen	Suizidversuch
009	Diphenhydramin	Selbstständig eingenommen	Suizidversuch
012	Flunitrazepam	Vormedikation	Suizidversuch
059	Diphenhydramin	Selbstständig eingenommen	Suizidversuch
109	Bromazepam	Nicht bekannt	Brandgeschehen

Tabelle 8: Überblick, welche Arzneistoffe der Priscus-Liste für die Krankenhausaufnahme verantwortlich waren.

Von den acht Patienten nahmen sechs die Priscus-Arzneistoffe bei einem Suizidversuch ein, der bei zweien auch zu einer Reanimation führte. Auffällig ist dabei, dass in fünf der sechs Fälle Diphenhydramin beteiligt war, das rezeptfrei in der Apotheke verkäuflich ist. Von dem Arzneistoff Lormetazepam, das einer der fünf Patienten (Fall 2) zusätzlich eingenommen hatte, ist nicht bekannt, ob er dieses von einem Arzt verschrieben bekommen hatte oder sich selbstständig besorgt hatte. Nur im sechsten Fall wurde ein Arzneistoff für einen Suizidversuch genutzt - das Benzodiazepin Flunitrazepam - das schon sicher in der Vormedikation eingenommen wurde. Der Patient hatte dieses also verschrieben bekommen und nicht selbstständig besorgt. In einem weiteren Fall (Fall 1) kam es zu einer akzidentellen Überdosierung. Bei dem Arzneistoff handelte es sich um Dimenhydrinat, das ein Salz des Diphenhydramins ist und als Diphenhydramin auch in der toxikologischen Untersuchung erfasst wird. Dimenhydrinat (z.B. Vomex®) ist ein starkes Antiemetikum und rezeptfrei in der Apotheke gegen Übelkeit erhältlich. In Fall 8 war die Bewusstseinslage des Patienten durch Bromazepam so eingeschränkt, dass er nicht mehr adäquat auf einen selbstausgelösten Brand durch eine Kerze reagieren konnte und sich schwere Verbrennungen zuzog.

4.9. Todesursachen und Todesarten dieser Untersuchung

4.9.1. Überblick über die Todesursachen und Todesarten

TODESURSACHEN (laut Obduktion, toxikologischen und ggf. weiteren Gutachten)	GESAMT
Kardiale Ursachen	12
- davon dekompensierte Herzinsuffizienz	5
- davon Koronararterienverschlusses	2
- davon Kardiomyopathie	2
Pulmonale Ursachen	16
- davon Pneumonie	9
- davon Embolie	3
- davon Aspiration	4
Cerebrale Ursachen	3
Multiorganversagen	6
- davon Sepsis	2
Trauma	9
- davon Polytrauma	4
- davon Verbrennungstrauma	4
Intoxikation	12
- davon Suizide	7
Suizid ohne Intoxikation	8
Andere Ursachen	7
Todesursache nach Obduktion+toxikologischer Untersuchung+ggf. weiteren Untersuchungen nicht klärbar	36
GESAMT	109

Tabelle 9: Todesursachen der 109 Patienten unter Beachtung der Obduktions-ergebnisse und Ergebnisse der toxikologischen sowie ggf. weiterer Gutachten

Die Todesursachen der 109 Patienten wurden in neun Kategorien eingeteilt, wie es in Tabelle 9 aufgelistet ist. Bei den zwölf Patienten, die an kardialen Ursachen verstarben, wurde zusätzlich unterschieden, ob es sich dabei zum Beispiel um eine dekompensierte Herzinsuffizienz (n=5), einen Koronararterienverschluss (n=2) oder eine Kardiomyopathie (n=2) gehandelt hatte. Weitere 16 Patienten verstarben an pulmonalen Ursachen, wie einer Pneumonie (n=9), Lungenembolie (n=3) oder infolge einer Aspiration (n=4). Für drei Patienten wurden cerebrale Ursachen für das Versterben identifiziert. Sechs Patienten wurde ein Multiorganversagen, z.B. im Rahmen einer Sepsis (n=2), als Todesursache nach den rechtsmedizinischen Untersuchungen bescheinigt. Insgesamt neun Patienten verstarben an ihren Traumata, dazu zählten Polytraumata (n=4) und Verbrennungstraumata (n=4). Zwölf Patienten verstarben an Intoxikationen, wovon sich sieben im Rahmen eines Suizides intoxicierten. Wie bereits im Kapitel 4.6 erläutert wurde, handelte es sich dabei um sechs suizidale Intoxikationen mit Arzneistoffen und eine Intoxikation mit einem Pflanzenschutzmittel (E605). Desweiteren begingen acht

Patienten einen Suizid mit anderen Methoden als einer Intoxikation. Patienten, die im Rahmen ihres Suizidversuches ein Polytrauma erlitten hatten, sind ebenfalls hier aufgeführt. Zu „Andere Ursachen“ zählten Todesursachen, die keiner der bisher genannten Gruppen zugeordnet werden konnten, zum Beispiel eine Laktatazidose bei Metformineinnahme, eine retroperitoneale Blutung oder Ösophagusruptur.

Für 23 der 109 (21,1%) Patienten konnte nach den rechtsmedizinischen Untersuchungen eine „natürliche“ Todesart gefunden werden. Bei 45 Patienten (41,3%) hingegen war die Todesart „nicht natürlich“ und für 41 Patienten (37,6%) der Patienten blieb die Todesart „unklar“. Das heißt, dass auch nach der Obduktion und der toxikologischen Untersuchung sowie gegebenenfalls weiteren Untersuchungen oder Gutachten die Todesart nicht geklärt werden konnte. Bei fünf Patienten davon konnte zwar die Todesursache benannt werden, eine sichere Zuordnung, ob die Todesart „natürlich“ oder „nicht natürlich“ war, konnte jedoch nicht erfolgen. So kann beispielsweise eine Pneumonie als Todesursache bei einer „natürlichen“ Todesart gefunden werden, aber auch bei einer „nicht natürlichen“ Todesart, wenn möglicherweise eine Beeinträchtigung der Atemfunktion durch atemdepressive Arzneistoffe vorlag.

In einem Drittel der Fälle (n=36) war auch nach Abschluss der Untersuchungen die Todesursache nicht bekannt. Anhand der Vorerkrankungen oder Befunde bei der Obduktion konnten teilweise Verdachtsdiagnosen erhoben, aber nicht belegt werden. In einigen Fällen war dabei die Rolle von Herzrhythmusstörungen und QT-Zeit verlängernden Arzneistoffen diskutiert worden. Dieser Aspekt zeigte sich erst im Verlauf der Untersuchung, woraufhin die QT-Zeit verlängernden Arzneistoffe noch zusätzlich zu den Priscus-Arzneistoffen betrachtet wurden. Diese Ergebnisse sind im Folgenden Abschnitt dargestellt.

4.9.2. Einfluss QT-Zeit verlängernder Arzneistoffe

Bei der QT-Zeit [ms] handelt es sich um die Dauer der elektrophysiologischen Erregung der Herzkammern, die sich im EKG anhand der Länge vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle bestimmen lässt. Bei einer Verlängerung der QT-Zeit kann es zu todesursächlichen Herzrhythmusstörungen wie Torsades de pointes kommen (48). Herzrhythmusstörungen entziehen sich als elektrophysiologisches Phänomen einem autoptischen Nachweis (49). Mithilfe einer modifizierten Liste QT-Zeit verlängernder Arzneistoffe (s. Anhang 8.8) wurde in Zusammenschau mit den Ergebnissen der

toxikologischen und gegebenenfalls weiterer Gutachten der Einfluss von QT-Zeit verlängernden Arzneistoffen auf das Ableben untersucht.

Nummer	Todesursache	QT-Zeit verlängernder Arzneistoff
022	Unbekannt, möglicherweise Herzrhythmusstörung durch Kombination QT-Zeit verlängernder Arzneistoffe	Amitriptylin Pipamperon Prothipendyl Sertralin
055	Bronchopneumonie bei hypoxischem Hirnschaden nach Intoxikation und Ertrinken	Diphenhydramin Quetiapin
082	Magenblutung durch Schmerzmittel und Intoxikation mit Diphenhydramin	Diphenhydramin
086	Unbekannt, möglicherweise aufgrund der malignen Grunderkrankung oder durch Kombination QT-Zeit verlängernder Arzneistoffe, insbesondere Haloperidol	Citalopram Dimenhydrinat Granisetron Haloperidol Metoclopramid Olanzapin Promethazin Trimipramin
097	Unbekannt, möglicherweise Herzrhythmusstörungen bei kardialer Vorbelastung und vorbekannter QT-Zeit-Verlängerung	Citalopram Metoclopramid
103	Mischintoxikation	Pipamperon Risperidon

Tabelle 10: Übersicht über Patienten mit möglicher Beteiligung von QT-Zeit verlängernden Arzneistoffen am Todeseintritt (mit rot wurden jeweils die Priscus-Arzneistoffe gekennzeichnet)

In sechs der 109 Fälle konnte in den toxikologischen Gutachten ein möglicher Zusammenhang zwischen der Einnahme QT-Zeit verlängernder Arzneistoffe und dem Todeseintritt gefunden werden. Hinweise ergaben sich zumeist aus EKG-Auswertungen in den vorliegenden Unterlagen. In sechs anderen Fällen konnte keine sichere Aussage bezüglich eines Zusammenhangs gemacht werden, da keine EKG-Untersuchungen vor und nach der Einnahme QT-Zeit verlängernder Arzneistoffe zur Beurteilung zur Verfügung standen. Diese sechs Fälle sind in Tabelle 10 genauer aufgeführt. Besonders gekennzeichnet sind diejenigen QT-Zeit verlängernden Arzneistoffe, die auch auf der Priscus-Liste geführt werden. Unter den 83 Priscus-Arzneistoffen befinden sich 19, welche auch als QT-Zeit verlängernd eingestuft werden. Diese wurden im Anhang 8.8 gesondert gekennzeichnet.

Beim ersten der sechs Fälle (Fall 022) war der Patient in stationärer psychiatrischer Behandlung. Wegen neu aufgetretener Blutungen und Gerinnungsentgleisung unklarer

Genese wurde er jedoch in ein anderes Krankenhaus verlegt, wo er noch selbentags verstarb. Auch nach dem Abschluss der rechtsmedizinischen und toxikologischen Untersuchungen konnte die Todesursache nicht geklärt werden. Es wurde darauf verwiesen, dass es durch die Kombination mehrerer QT-Zeit verlängernder Arzneistoffe (Amitriptylin, Pipamperon, Prothipendyl und Sertralin) zu Herzrhythmusstörungen gekommen sein könnte. Ein EKG zur genaueren Beurteilung lag nicht vor; ob dahingehend weitere polizeiliche Ermittlungen angestellt wurden, ist unbekannt.

Im zweiten Fall (Fall 055) nahm der Patient in suizidaler Absicht Diphenhydramin sowie therapeutisch Quetiapin ein und wurde daraufhin reanimationspflichtig in der Badewanne aufgefunden. In einem EKG nach der primär erfolgreichen Reanimation wurde eine QT-Zeit-Verlängerung festgestellt, es konnte jedoch nicht geklärt werden, ob der Patient durch mögliche Herzrhythmusstörungen oder aufgrund der sedierenden Wirkung des Diphenhydramins in der Badewanne ertrunken war. Letztendlich verstarb er eine Woche später an einer Bronchopneumonie bei einem hypoxischen Hirnschaden.

Im dritten Fall (Fall 082) sei der Patient nach einer ausgeprägten oberen gastrointestinalen Blutung reanimationspflichtig ins Krankenhaus verbracht worden. Der Patient habe wegen eines komplexen Schmerzsyndroms schon jahrelangen Schmerzmittelabusus betrieben. In der toxikologischen Untersuchung konnten die Schmerzmittel Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac und Paracetamol nachgewiesen werden, die laut Gutachten die Blutungen erklären könnten. Zusätzlich sei Diphenhydramin in einer toxischen Konzentration vorgelegen, sodass mögliche hierdurch ausgelöste Herzrhythmusstörungen den Todeseintritt begünstigt haben könnten.

Der vierte Patient (Fall 086) war wegen einer therapieresistenten Übelkeit in palliativer Behandlung und dort nach etwa einer Woche verstorben. In einem EKG konnten zwar QT-Zeit-Verlängerungen nachgewiesen werden, ein kausaler Zusammenhang zwischen den eingenommenen Arzneistoffen, dabei insbesondere dem hochdosierten und intravenös verabreichten Haloperidol, und dem Todeseintritt konnte nicht belegt werden.

Beim fünften Patienten (Fall 097) war bereits in der Vorgeschichte eine QT-Zeit-Verlängerung bekannt. Er war mit Verdacht auf eine Mischintoxikation ins Krankenhaus eingeliefert worden und dort zeitnah verstorben. Eine Intoxikation konnte in der laborchemischen Untersuchung nicht nachgewiesen werden, allerdings bestand bei dem Patienten eine schwere Herzerkrankung. Diese könnte an sich bereits, aber insbesondere begünstigt durch mögliche Herzrhythmusstörungen mit Citalopram und Metoclopramid, den Todeseintritt erklären.

Im sechsten Fall (Fall 103) war der Patient an einer Mischintoxikation durch verschiedene Arzneistoffe verstorben, die er in suizidaler Absicht eingenommen hatte. Ob die Arzneistoffe Pipamperon und Risperidon zusammen mit anderen an sich tödlich waren oder ob zusätzlich eine QT-Zeit-Verlängerung vorlag und hieraus resultierend Herzrhythmusstörungen, konnte wegen eines fehlenden EKGs nicht abschließend geklärt werden.

Betrachtet man alle 36 Patienten, deren Todesursache auch nach Abschluss der rechtsmedizinischen Untersuchungen nicht mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit benannt werden konnte, erhielten 27 davon QT-Zeit verlängernde Arzneistoffe. Arzneistoffe wie z.B. Katecholamine und Amiodaron, die im Rahmen einer Reanimation verabreicht wurden, sind hierbei nicht berücksichtigt. Das entspricht einem Anteil von 75%. Eine Dokumentation des Herzrhythmus mittels EKG war selten zur genaueren Betrachtung vorgelegen, sodass ein möglicher Einfluss eines oder mehrerer die QT-Zeit verlängernder Arzneistoffe zwar diskutiert, aber nicht belegt werden kann. Der Anteil derjenigen Patienten, deren Todesursache sicher ermittelt werden konnte und die ebenfalls QT-Zeit verlängernde Arzneistoffe erhielten, beträgt allerdings auch 71,2% und liegt somit in etwa in der gleichen Höhe. Insgesamt erhielten 79 der 109 Patienten Arzneistoffe, die bekanntermaßen die QT-Zeit verlängern und somit das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen.

4.10. Zusammenhang zwischen potentiell inadäquater Medikation und der Todesursache

4.10.1. Überblick über die Todesfälle durch Arzneistoffe

Für 25 Patienten (22,9%) des gesamten Kollektivs konnten Arzneistoffe als sicher todesursächlich oder möglicherweise todesursächlich identifiziert werden. Insgesamt wurden für diese 25 Patienten 48 Arzneistoffe identifiziert, die sicher (n=29) oder möglicherweise (n=19) zum Tod beigetragen hatten. Die Unterscheidung erfolgte durch die nachgewiesenen Konzentrationen des jeweiligen Arzneistoffes in der toxikologischen Untersuchung und die rechtsmedizinischen Begutachtungen. So muss beispielsweise ein einzelner Arzneistoff in hoher Konzentration noch nicht per se tödlich sein. In Kombination mit anderen Arzneistoffen kann jedoch eine todesrelevante Bewusstseinstörung entstehen, wie es für den Fall 109 diskutiert wurde.

Auch in anderen Fällen konnte nach der Begutachtung nicht mit Sicherheit gesagt werden, dass ein Zusammenhang zwischen der Einnahme des Arzneistoffes und einer Erkrankung

mit Todesfolge bestand, auch wenn dieser Zusammenhang wahrscheinlich sein mochte. Als Beispiel sei hier auf Fall 058 verwiesen, bei dem die Überdosierung von Methotrexat zwar einen Fehler darstellte, aber keine sichere Aussage darüber möglich war, ob die zum Tode führende Lungenembolie eindeutig durch den Arzneistoff ausgelöst wurde. Eine Lungenembolie ist als seltene Nebenwirkung (Häufigkeit: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) für diesen Arzneistoff angegeben (50).

Sicher todesursächlich waren die Arzneistoffe in 15 Fällen, in neun Fällen möglicherweise und in einem Fall war ein Arzneistoff sicher relevant und ein weiterer Arzneistoff möglicherweise mit todesursächlich.

Von den 25 Patienten verstarben sechs nach der Arzneistoffintoxikation in suizidaler Absicht. Vier davon nutzten unter anderem Priscus-Arzneistoffe. Zwei weitere intoxikierten sich ebenfalls in suizidaler Absicht unter anderem mit Priscus-Arzneistoffen, verstarben aber in Kombination mit einer weiteren Suizidmethode, z.B. Ersticken, oder an einer Komplikation der Suizidmethode wie einer Bronchopneumonie nach Beinahe-Ertrinken.

Für sieben Patienten (6,4%) wurden zum Tode führende Medikationsfehler durch medizinisches Personal diskutiert. In zwei Fällen davon war eine fehlerhafte Vormedikation für den Tod wahrscheinlich. Für fünf Patienten konnte ein Arzneistoff, den sie im Krankenhaus erhalten hatten, als (möglicherweise) todesursächlich festgestellt werden. Diese sieben Patienten werden im Folgenden noch einzeln dargestellt.

Zehn Patienten (10,9%) verstarben an unerwünschten Arzneimittelwirkungen, bei denen größtenteils (N=7) keine Priscus-Arzneistoffe beteiligt waren.

Abbildung 14 gibt abschließend einen Überblick, unter welchen Umständen Arzneimittel (möglicherweise) todesursächlich waren und ob es sich dabei um Priscus-Arzneistoffe handelte. Bei zwölf Patienten waren Priscus-Arzneistoffe beteiligt, bei 13 Patienten andere Arzneistoffe.

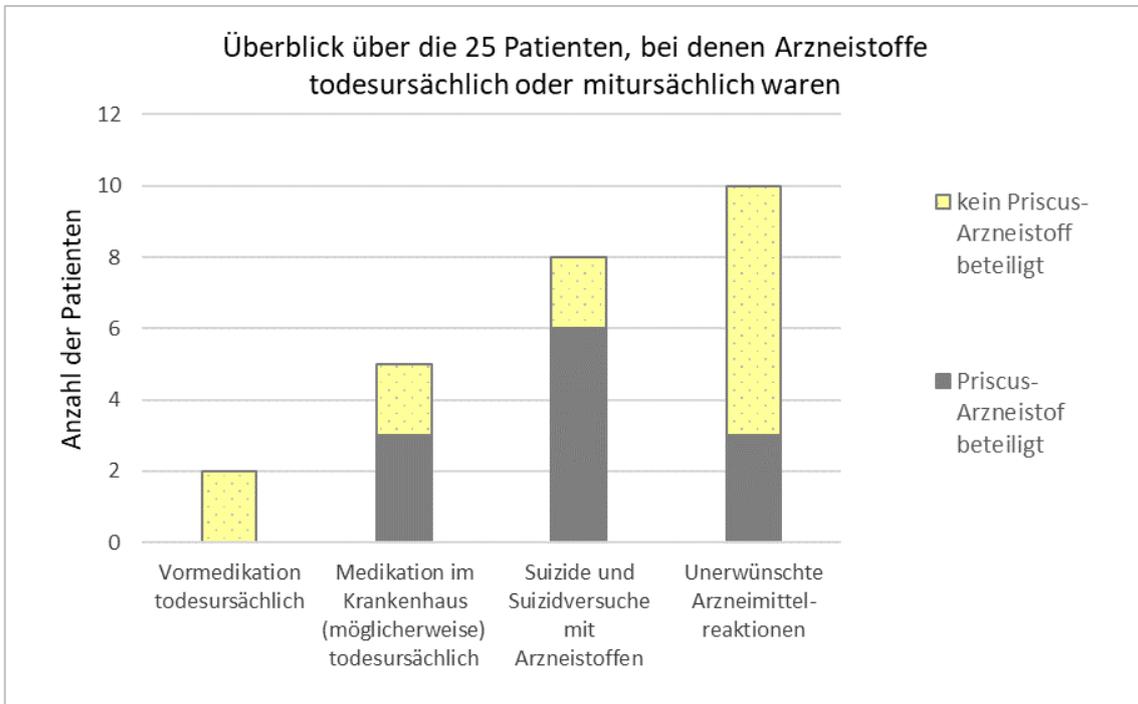


Abbildung 14: Überblick über die 25 Patienten, die (möglicherweise) an Arzneistoffen und deren Nebenwirkungen verstarben

4.10.2. Todesursächlich relevante Nicht-Priscus-Arzneistoffe

Eine Übersicht über die 13 Fälle (11,9%), in denen zwar Arzneistoffe, aber keine Priscus-Arzneistoffe todesursächlich beteiligt waren, zeigt Tabelle 11.

Bei diesen 13 Patienten traten suizidale Intoxikationen in zwei Fällen auf (008, 102). Im Fall 071 konnte nicht geklärt werden, woher der Patient eine Intoxikation mit Tilidin/Naloxon erhalten hatte. Ob dies beispielsweise in suizidaler Absicht geschah oder durch eine Überdosierung der Krankenhausmedikation, ergab sich aus der Aktenlage nicht. Dieser Fall ist damit in der Abbildung 14 unter „Unerwünschte Arzneimittelreaktionen“ erfasst.

Fallnummer	relevante Arzneistoffe	Sicher todesursächlich	Möglich todesursächlich	Einnahme	Mutmaßliche Todesursache unter Berücksichtigung aller Befunde und Gutachten
040	Metamizol	X		Krankenhaus	anaphylaktische Reaktion
006	Iobitridol (Kontrastmittel)	X		Krankenhaus	Hypoxischer Hirnschaden nach anaphylaktischem Schock
008	Cyclobarbital	X		Nicht bekannt	Intoxikation in suizidaler Absicht
089	Fentanyl	X		Krankenhaus	Überdosierung von Fentanyl im Krankenhaus
005	Metformin	X		Krankenhaus	Laktatazidose nach Operation
071	Tilidin/Naloxon	X		Krankenhaus	Unbekannte Ursache der Intoxikation
020	Phenprocoumon	X		Krankenhaus	Retroperitoneale Blutung infolge einer Arzneistoff- nebenwirkung
098	Fentanyl	X		Krankenhaus	Aspirationspneumonie bei Überdosierung von Fentanyl
058	Methotrexat		X	Vormedikation	Lungenembolie bei Methotrexat- Überdosierung
100	Acetylsalicylsäure		X	Vormedikation	Subdurale Blutung als Medikamenten- nebenwirkung
	Phenprocoumon		X	Vormedikation	
	Rivaroxaban		X	Vormedikation	
102	Prothipendyl	X		Vormedikation	Intoxikation in suizidaler Absicht
	Risperidon	X		Vormedikation	
035	Acetazolamid		X	Krankenhaus	Unbekannte Todesursache nach anaphylaktischem Schock
036	Digitoxin	X		Vormedikation	Digitoxinintoxikation nach Überdosierung durch Hausarzt

Tabelle 11: Übersicht über die 13 Fällen, in denen Nicht-Priscus-Arzneistoffe todesursächlich waren.

Bei sechs dieser 13 Fälle handelte es sich eindeutig um unerwünschte Arzneimittelwirkungen. In drei Fällen war ein anaphylaktischer Schock auf einen Arzneistoff (Kontrastmittel, Acetazolamid, Metamizol) ursächlich. In zwei Fällen kam es unter der Einnahme von Antikoagulantien zu einer letalen retroperitonealen beziehungsweise subduralen Blutung, bei einem weiteren Patienten zu einer

Laktatazidose, nachdem nach einer Operation der Arzneistoff Metformin wieder angesetzt worden war.

Medikationsfehler im Krankenhaus betrafen zwei Patienten, bei denen jeweils eine Überdosierung von Fentanyl diskutiert wurden. Dies war Fall 089, bei dem es aufgrund starker Schmerzen durch einen Bandscheibenprolaps zu einer raschen Steigerung der analgetischen Medikation kam. Hierbei erfolgte die Applikation eines Fentanylpflasters in hoher Dosierung bei einem relativ opiat-naiven, aber niereninsuffizienten Patienten. Bei Fall 098 dagegen kam es wahrscheinlich aufgrund der Dosissteigerung eines Fentanylpflasters zu einer relativen Überdosierung, die zusätzlich zur Ateminsuffizienz zu einer Aspiration von Mageninhalt bei vorbestehender Obstipation und Übelkeit (unter Gabe von Opioidanalgetika) führte.

In Fällen von Medikationsfehlern in der Vormedikation ging es um die Überdosierung von Digoxin und Methotrexat. Bei Fall 036 wurde über einen längeren Zeitraum Digoxin verschrieben, jedoch laut den vorliegenden Unterlagen keine regelmäßigen Spiegelbestimmungen durchgeführt, sodass es in Kombination mit der weiteren Medikation und den Vorerkrankungen (Niereninsuffizienz und Hypothyreose) zu einer Akkumulation kam. Im Fall 058 handelte es sich um die tägliche Einnahme von Methotrexat durch einen fehlerhaften Medikationsplan anstatt der regulären wöchentlichen Einnahme.

4.10.3. Todesursächlich relevante Priscus-Arzneistoffe

Betrachtet man nun die todesursächlich relevanten Priscus-Arzneistoffe, so waren in zwölf Fällen (11,0%) Priscus-Arzneistoffe sicher oder möglicherweise beteiligt. Eine Übersicht über diese zwölf Fälle ist in Tabelle 12 aufgeführt.

Vier Fälle betrafen Intoxikationen in suizidaler Absicht und in zwei weiteren Fällen war eine Intoxikation mit einer anderen Suizidmethode kombiniert worden. Besonders bei den Suiziden durch Arzneistoffe waren Priscus-Arzneistoffe mit sechs von acht Fällen sehr häufig beteiligt.

In sechs Fällen (5,5%) handelte es sich um unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder Medikationsfehler mit Priscus-Arzneistoffen. Zu den Todesursachen, die unter „unerwünschte Arzneimittelreaktionen“ aufgeführt sind, zählte die unklare Todesursache eines Patienten, der Citalopram, Duloxetin und Lorazepam in hohen, aber nicht per se tödlichen Konzentrationen eingenommen hatte. Ein weiterer Patient hatte verschiedene, frei verkäufliche nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) zu sich genommen. Diese

hatten zu der bekannten Nebenwirkung einer Magenulceration mit einer an sich schon lebensbedrohlichen Blutung geführt. Gegen die daraus resultierende Übelkeit und Erbrechen war dann vermutlich eine toxische (tödliche) Dosis an Dimenhydrinat, einem starken und ebenfalls frei verkäuflichen Antiemetikum, eingenommen worden. Eine weitere Todesursache waren Verletzungen durch einen Brand, da nach der Einnahme zentral dämpfender Arzneistoffe die Handlungsfähigkeit eingeschränkt war.

Unter Medikationsfehler fielen in Fall 086 eine mögliche Überdosierung von Haloperidol. Hierbei hatte eine Palliativpatientin bei therapieresistenter Übelkeit hochdosiert Haloperidol intravenös erhalten. Inwieweit der Tod im Rahmen der Grunderkrankung oder durch diese Therapie eintrat, war im Nachhinein in der gutachterlichen Stellungnahme nicht mehr sicher festzustellen. In Fall 068 war die Todesursache die Aspiration von Mageninhalt während einer Bewusstseinsstörung. Es wurde eine hohe Konzentration an Diphenhydramin im Blut nachgewiesen, das in dieser Konzentration sedierend wirken kann und zu dessen Verabreichung es keine Dokumentation in den Krankenunterlagen gab. Aufgrund des langen Krankenhausaufenthaltes des Patienten ist davon auszugehen, dass die Einnahme im Krankenhaus und in zeitlicher Nähe zum Ableben erfolgte. Im dritten Fall (022) wurde als möglicher Medikationsfehler die kombinierte Gabe von vier QT-Zeit verlängernden Arzneistoffen und dadurch ausgelöste Herzrhythmusstörungen diskutiert. Während eines stationären Aufenthaltes bei rezidivierender depressiver Störung kam es zur Anpassung der Medikation. In der toxikologischen Untersuchung wurden Amitriptylin, Pipamperon, Prothipendyl und Sertralin in unterschiedlich hohen Konzentrationen nachgewiesen. Auch wenn vermutlich nicht alle Arzneistoffe zeitgleich verabreicht wurden, sondern nacheinander über die vergangenen Tage, muss von einem additiven Effekt ausgegangen werden. Wegen einer pathologisch-anatomisch nicht nachweisbaren Todesursache wäre eine QT-Zeit-Verlängerung mit daraus folgender Herzrhythmusstörung als Todesursache denkbar. Ein EKG zur Begutachtung lag nicht vor.

Fallnummer	relevante Arzneistoffe	Sicher todesursächlich	Möglich todesursächlich	Einnahme	Mutmaßliche Todesursache unter Berücksichtigung aller Befunde und Gutachten
009	Cyclobarbitol	X		Nicht bekannt	Intoxikation in suizidaler Absicht
	Diphenhydramin	X		Frei verkäuflich	
012	Flunitrazepam		X	Vormedikation	Intoxikation in suizidaler Absicht
	Morphin	X		Vormedikation	
082	Acetylsalicylsäure	X		Vormedikation	Magenblutung durch NSAR und Intoxikation mit Dimenhydrinat
	Diclofenac	X		Vormedikation	
	Dimenhydrinat	X		Vormedikation	
	Ibuprofen	X		Vormedikation	
	Paracetamol	X		Vormedikation	
001	Diphenhydramin	X		Frei verkäuflich	Intoxikation und Kälteexposition in suizidaler Absicht
	Citalopram	X		Vormedikation	
	Lormetazepam	X		Nicht bekannt	
086	Haloperidol		X	Krankenhaus	Unbekannt, evtl. Überdosierung von Haloperidol
068	Diphenhydramin		X	Nicht bekannt	Aspiration von Mageninhalt bei mögl. Überdosierung von Diphenhydramin
055	Diphenhydramin	X		Frei verkäuflich	Bronchopneumonie durch Beinahe-Ertrinken nach suizidaler Intoxikation
103	Amlodipin	X		Vormedikation	Intoxikation in suizidaler Absicht
	Bisoprolol	X		Vormedikation	
	Lorazepam	X		Vormedikation	
	Pipamperon	X		Vormedikation	
	Ramipril	X		Vormedikation	
	Risperidon	X		Vormedikation	
109	Bromazepam		X	Nicht bekannt	Brandverletzung und starke kardiale Belastung
	Levetiracetam		X	Vormedikation	
	Melperon		X	Vormedikation	
097	Citalopram		X	Nicht bekannt	Unbekannte Todesursache
	Duloxetin		X	Vormedikation	
	Lorazepam		X	Vormedikation	
059	Diphenhydramin		X	Frei verkäuflich	Ersticken mit Plastiktüte nach Intoxikation in suizidaler Absicht
022	Amitriptylin		X	Krankenhaus	Unbekannt, evtl. durch Herzrhythmusstörungen nach Gabe QT-Zeit verlängernder Arzneistoffe
	Pipamperon		X	Nicht bekannt	
	Prothipendyl		X	Krankenhaus	
	Sertralin		X	Nicht bekannt	

Tabelle 12: Übersicht über die zwölf Fälle, in denen Priscus-Arzneistoffe sicher oder möglicherweise mit todesursächlich waren.

Fasst man die todesursächlichen Arzneistoffe aus den Tabellen 11 und 12 zusammen, so war Diphenhydramin bzw. das Salz Dimenhydrinat mit Abstand der häufigste (möglicherweise) todesursächliche Arzneistoff (n=6; 5,5%). Diphenhydramin war viermal sicher und zweimal möglicherweise für den Tod eines Patienten verantwortlich. Dann folgen Cyclobarbitol, Fentanyl und Risperidon, die jeweils zweimal sicher todesursächlich waren. Acetylsalicylsäure, Citalopram, Lorazepam, Phenprocoumon, Pipamperon und Prothipendyl waren jeweils einmal sicher und einmal möglicherweise todesursächlich.

Alle weiteren Arzneistoffe waren nur in jeweils einem Fall relevant. Todesursächlich relevante Priscus-Arzneistoffe waren Amitriptylin, Bromazepam, Diphenhydramin, Flunitrazepam, Haloperidol, Lorazepam und Lormetazepam.

Bei Beachtung von Monitoringempfehlungen, Dosisanpassungen und korrekter Verordnung hätten die Todesfälle durch die Medikationsfehler und unerwünschten Arzneimittelwirkungen möglicherweise vermieden werden können. Ob hierbei die Priscus-Liste Verbesserungen bewirken kann, wird in der Diskussion näher betrachtet.

5. Diskussion

In dieser Arbeit wurde die Medikation von 109 Patienten auf das Vorkommen von Arzneistoffen aus der Priscus-Liste vor und während ihres letzten Krankenhausaufenthaltes untersucht. Die Patienten waren ≥ 65 Jahre alt, verstarben zwischen Januar 2011 und Dezember 2015 in einem Krankenhaus und wurden am Institut für Rechtsmedizin in München obduziert. Darüber hinaus wurde postmortal eine toxikologische Untersuchung durchgeführt.

An 67 Patienten (61,5%) der 109 untersuchten Patienten wurde nach Aktenlage oder dem Ergebnis der toxikologischen Untersuchung mindestens ein Priscus-Arzneistoff verschrieben oder verabreicht. Polymedikation, definiert als die Einnahme von mindestens fünf verschiedenen Arzneistoffen, trat bei den Priscus-positiven Patienten häufiger auf als bei den Priscus-negativen. Zwischen den Priscus-positiven und Priscus-negativen Gruppen zeigten sich keine großen Unterschiede in Hinblick auf Stürze, Suizide und Reanimationen.

Für die Krankenhausaufnahme waren bei acht Patienten Priscus-Arzneistoffe ursächlich. Sechsmal davon erfolgte die Einnahme in suizidaler Absicht. In den 25 Fällen, in denen ein Arzneistoff (möglicherweise) am Tod ursächlich war, waren in zwölf Fällen Priscus-Arzneistoffe beteiligt. 72,5% der Patienten (N=79) nahmen QT-Zeit verlängernde Arzneistoffe ein, bei sechs Patienten davon waren diese möglicherweise mit todesursächlich.

Von den Priscus-Arzneistoffen waren Diphenhydramin („Schlaftabletten“) bzw. sein Salz Dimenhydrinat (Antiemetikum, Handelspräparat z. B. Vomex®) und Benzodiazepine am häufigsten für die Krankenhausaufnahme oder den Tod verantwortlich.

5.1. Diskussion der Methode

Die Erhebung der Daten erfolgte durch die Auswertung von Sektionsprotokollen, toxikologischen und weiteren rechtsmedizinischen Gutachten, Ermittlungsunterlagen und Medikationsplänen von Hausärzten und Krankenhausunterlagen. Diese Daten lagen jedoch nicht komplett für alle Patienten vor. Bei den verschiedenen Fragestellungen wurden immer nur diejenigen Fälle betrachtet, bei denen die entsprechenden Daten vorlagen, sodass die Fallzahl variiert.

Die Daten aus dem Verwaltungsprogramm „winlims“ wurden durch zwei verschiedene Mitarbeiter des Institutes für Rechtsmedizin ausgewertet, um alle geeigneten Patienten zu finden. Trotz der größtmöglichen Sorgfalt könnten Patienten (auch durch Dokumentationsfehler beim Anlegen der Fälle) übersehen worden sein, die in das Untersuchungskollektiv gepasst hätten. Auf diese Problematik wiesen auch Moschkau et al. bei einer retrospektiven Auswertung von Sektionsdaten des Institutes für Rechtsmedizin in München mithilfe dieses Programmes hin (51).

Diese Arbeit gehört, neben den anderen Untersuchungen des Instituts für Rechtsmedizin in München (41–43), soweit bekannt zu den ersten Untersuchungen, die sich mit postmortal nachgewiesenen Priscus-Arzneistoffen befassen. Für die Ergebnisse aus den toxikologischen Untersuchungen gilt es jedoch zu beachten, dass zwar eine Vielzahl nicht jedoch alle auf dem Markt befindlichen Arzneistoffe routinemäßig identifiziert werden können. Die Nachweismethoden werden ständig aktualisiert und ergänzt. So kann es vorgekommen sein, dass Arzneistoffe erst im Laufe des Erhebungszeitraumes (Januar 2011 bis Dezember 2015) identifiziert werden konnten, die zu Beginn der Untersuchung noch nicht standardmäßig nachweisbar waren. Insgesamt muss daher angenommen werden, dass die tatsächlich eingenommene Anzahl an Arzneistoffen gegebenenfalls höher lag als die Anzahl der nachgewiesenen Arzneistoffe. Grundsätzlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass Arzneistoffe -und insbesondere hier Priscus-Arzneistoffe- in anderer Dosierung als verordnet eingenommen wurden. Damit würden Priscus-negative Patienten, die einen Arzneistoff in geringerer Dosierung -als in der Priscus-Liste aufgeführt- verschrieben bekamen, doch als Priscus-positive Patienten gelten und somit unterrepräsentiert sein. Jedoch konnte eine vermehrte Einnahme eines Arzneistoffs in dieser Untersuchung durch erhöhte Konzentrationen des jeweiligen Arzneistoffes in der toxikologischen Untersuchung identifiziert werden.

Mit der Einnahme von Priscus-Arzneistoffen im Krankenhaus beschäftigte sich bereits Beate Wickop 2014 in ihrer Dissertation zur „Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten“ (52). Die Betrachtung der Arzneimitteltherapie von Patienten aus Krankenhäusern bietet sich besonders an, weil hier die Medikation, die Patienten während ihres Aufenthaltes erhielten, meist sehr genau dokumentiert ist. In dieser Arbeit wurde zudem versucht zu differenzieren, ob ein Arzneistoff schon in der Vormedikation eingenommen worden war oder erst im Krankenhaus neu verordnet wurde. Somit war in einigen Fällen sogar die Beurteilung möglich, ob ein Priscus-Arzneistoff zu der Krankenhausaufnahme geführt hatte.

Dies ist nach unserem Wissen die erste Studie, die Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Priscus-Arzneistoffen und der Todesursache herstellt. Das war durch die genaue Klärung der Todesursachen der Patienten im Rahmen der rechtsmedizinischen Untersuchungen möglich. Dass sich durch die Kombination von Daten zur Behandlung im Krankenhaus und den rechtsmedizinischen Untersuchungsergebnissen genauere Aussagen zu Zusammenhängen zwischen ungewollten Arzneimittelwirkungen und Todesfällen machen lassen, stellten schon Ebbesen et al. bei der Untersuchung von „Drug-Related Deaths in a Department of Internal Medicine“ in einem Krankenhaus in Norwegen fest (53).

In Bezug auf sämtliche Verstorbene in Bayern im Untersuchungszeitraum 2011-2015 war der Anteil des untersuchten Kollektivs sehr gering. Beispielsweise verstarben allein im Jahr 2015 in Bayern 133 536 Personen (54), von denen in diesem Kollektiv gerade einmal 22 eingeschlossen waren. Eine Selektion des Kollektivs vorab fand in mehrerlei Hinsicht statt. Wie eingangs beschrieben, ist für eine Obduktion entweder eine staatsanwaltschaftliche Anordnung oder ein privater Auftrag nötig. Die Anordnung einer Obduktion durch eine Staatsanwaltschaft resultiert meistens aus der Bescheinigung einer unklaren oder unnatürlichen Todesart (55). Nur bei einem geringen Anteil der obduzierten Patienten findet dann zusätzlich eine toxikologische Untersuchung statt. In die vorliegende Untersuchung eingeschlossen wurden davon nun nur noch im Krankenhaus verstorbene Patienten ab 65 Jahre, da die Priscus-Liste für ältere Patienten ausgelegt ist und vorrangig Anwendung finden sollte. Die Altersgrenze von 65 Jahren wurde zur Vergleichbarkeit mit anderen Studien gewählt, was natürlich nicht heißt, dass jüngere Patienten nicht auch von potentiell inadäquater Medikation betroffen sind und von Empfehlungen zur Vermeidung potentiell inadäquater Medikation profitieren könnten (56).

5.2. Diskussion der Ergebnisse

In den Jahren 2011-2015 wurde für 22,3% - 26,6% der am Institut für Rechtsmedizin in München obduzierten Patienten ein Krankenhaus als Sterbeort angegeben. Es ist aber davon auszugehen, dass in der Allgemeinbevölkerung ein größerer Anteil im Krankenhaus verstarb. Der deutsche Hospiz und PalliativVerband e.V. ermittelte in einer telefonischen Befragung der Angehörigen im Jahr 2012 einen Anteil von 44% an Personen, die im Krankenhaus verstarben (3). Dasch et al. fanden bei der Auswertung

von Todesbescheinigungen aus dem Jahr 2011 sogar heraus, dass 51,2% der Patienten im Krankenhaus verstorben waren (6). Obwohl das Krankenhaus den häufigsten Sterbeort in Deutschland darstellt, war der Anteil dieser Patienten bei den Obduktionen deutlich geringer. Es wird immer wieder diskutiert, dass bei Toten im Krankenhaus seltener eine nicht natürliche oder unklare Todesart angekreuzt wird, sodass es zu einer Unterrepräsentation dieses Kollektives im Sektionsgut der Rechtsmedizinischen Institute kommen kann (57).

Im Untersuchungskollektiv betrug der Anteil an Frauen 52,3% und der an Männern 47,7%. Bei der Betrachtung der Gesamtbevölkerung durch das Statistische Bundesamt betrug 2011 der Anteil an Frauen 50,75 und der an Männern 49,3%. Bei den Verstorbenen ≥ 65 Jahren waren 54,4% weiblich und 45,6% männlich (54). Das Untersuchungskollektiv bildet demnach die Gruppe der ≥ 65 -Jährigen in der Allgemeinbevölkerung bezüglich der Geschlechtsverteilung gut ab.

Die Beurteilung der Altersverteilung in Altersgruppen oder pro Jahr ist aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich. Bei den Altersgruppen betrug die maximale Anzahl 24 Patienten bei den 75-79 Jährigen und minimal zehn Patienten bei den 90-93 Jährigen. Das Durchschnittsalter betrug 78,8 Jahre bei einer Altersspanne von 65-93 Jahren.

Wie bereits die anfänglich vorliegende Datensammlung des Instituts für Rechtsmedizin in München vermuten ließ, war der Anteil an Priscus-positiven Patienten am Untersuchungskollektiv deutlich höher als in anderen Untersuchungen. In dieser Untersuchung wurden 67 Patienten (61,5%) als Priscus-positiv identifiziert. Frühere Untersuchungen identifizierten nur bis zu 35% an Priscus-positiven Patienten und das zudem vor Einführung der Priscus-Liste (16, 58–62). Nach der Einführung und Bekanntmachung wurde im Barmer-Arzneimittelreport ein Rückgang der Priscus-Prävalenz von 32,15% (2010) auf 25,93% (2016) beschrieben (60). Kirschke et al. beschrieben für 2012 einen Anteil von 30% Priscus-positiven Patienten bei der Untersuchung eines Krankenversicherungskollektives (63). Eine deutliche Abnahme der Priscus-Prävalenz ist nach der Einführung der Liste in keiner bisherigen Studie eingetreten. Endres et al. beschrieb in einer aktuellen Untersuchung 2018 zwar eine Prävalenz von 13%, wies aber auch darauf hin, dass diese niedrige Prozentzahl möglicherweise durch eine Unterrepräsentation von schwerer erkrankten oder pflegebedürftigen Patienten in ihrem Kollektiv stammen könnte (64). In der RIME-Studie dagegen, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung zur „Reduktion potentiell inadäquater Medikation bei Älteren“ als Folgestudie zum Priscus-Projekt

gefördert wurde, betrug die Priscus-Prävalenz 39,8% (65). Eine ähnlich hohe Prävalenz an Priscus-positiven Fällen wie in dem nun untersuchten Kollektiv fand Beate Wickop bei ihrer Krankenhauskohorte mit 62% Priscus-positiver Patienten (52). Sie konnte auch zeigen, dass diese Prävalenz nur während des Krankenhausaufenthaltes gegeben war. Vor beziehungsweise nach der Krankenhausaufnahme betrug in der Studie von Wickop die Prävalenz der Priscus-positiven Patienten 36% beziehungsweise 35%. Dies deckt sich mit Ergebnissen von Siebert et al., bei denen ebenfalls die Einnahme von Priscus-Arzneistoffen während des Krankenhausaufenthaltes deutlich höher war als davor und danach (66). In dem hier untersuchten Kollektiv betrug der Anteil der Priscus-positiven Patienten im Krankenhaus 26,6% und vor dem Krankenhausaufenthalt 25,7%. In dieser Untersuchung konnte somit kein relevanter Unterschied der Einnahme von Priscus-Arzneistoffen vor oder während des Krankenhausaufenthaltes festgestellt werden. Allerdings waren bei 27 der 67 Priscus-positiven Patienten die Daten zur Einnahme der Priscus-Arzneistoffe unvollständig. Die Arzneistoffe wurden zwar in der toxikologischen Untersuchung nachgewiesen und somit in zeitlichem Zusammenhang zum Ableben eingenommen. Ob dies jedoch in der Vormedikation oder im Krankenhaus geschah, ist unklar. Wegen der zeitlichen Nähe zum Ableben kann man aber davon ausgehen, dass der Anteil der Priscus-positiven Patienten vor allem im Krankenhaus höher war. Dies liegt auch nahe, da zur Einnahme von Arzneistoffen im Krankenhaus weniger vollständige Datensätze vorlagen als zur Einnahme in der Vormedikation. Bei 26 Patienten waren Datensätze zur Krankenhausmedikation unvollständig, bei zehn Patienten zur Vormedikation und bei 18 bezüglich Beidem unvollständig.

Von den Priscus-positiven Patienten dieser Untersuchung waren 37 (55,2%) männlich und 30 (44,8%) weiblich. Dies unterscheidet sich von vielen anderen Untersuchungen, bei denen der Anteil der Frauen mit Priscus-Arzneistoffen höher war (16, 61, 64, 67).

In dieser Untersuchung nahmen die männlichen Patienten im Gegensatz zu den anderen Untersuchungen im Durchschnitt auch mehr Priscus-Arzneistoffe. 57,3% der Priscus-Arzneistoffe wurden an männliche Patienten verordnet und 42,7% an weibliche Patienten. Im Mittel wurden pro Patient 1,64 Priscus-Arzneistoffe eingenommen (Männer: 1,70 und Frauen: 1,52). Die meisten Patienten erhielten ein oder zwei Priscus-Arzneistoffe, aber sieben Patienten auch drei, vier oder sogar fünf verschiedene Priscus-Arzneistoffe. Siebert et al. konnten zwar ebenfalls eine leicht erhöhte Rate an Priscus-Arzneistoffen bei Männern feststellen, die durchschnittliche Anzahl betrug dort allerdings 0,6 Priscus-Arzneistoffe für Männer und 0,5 Priscus-Arzneistoffe bei Frauen (66). Wickop fand eine durchschnittliche Anzahl von 1,1 Priscus-Arzneistoffen pro Patient (52). Bei Holt et al.

betragen die durchschnittliche Anzahl $1,2 \pm 0,4$ in der getABI-Studie und $1,2 \pm 0,5$ in der STEP-Studie (16).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in diesem Kollektiv mehr Männer als Frauen Priscus-positiv waren und -vielleicht durch additive Effekte- in Vormedikation und im Krankenhaus mehr Priscus-Arzneistoffe im Durchschnitt einnahmen als in anderen Studien.

Zu den häufigsten Priscus-Arzneistoffen in dieser Untersuchung zählten Lorazepam, Haloperidol, Diphenhydramin bzw. sein Salz Dimenhydrinat und Zolpidem. Werden nur die Arzneistoffe der Vormedikation betrachtet, waren die häufigsten Priscus-Arzneistoffe Lorazepam, Zolpidem, Zopiclon, Flunitrazepam, Doxepin und Acetyldigoxin. Bei Lorazepam handelt es sich um ein langwirksames Benzodiazepin, das vor allem zur Anxiolyse, also bei Angstzuständen, oder im Krankenhaus zur OP-Vorbereitung eingesetzt wird. Ebenfalls vor einer Operation oder als Schlafmittel wird das Benzodiazepin Flunitrazepam verwendet. Haloperidol wirkt als klassisches Neuroleptikum stark antipsychotisch. Diphenhydramin, Dimenhydrinat und Dimetinden sind Antihistaminika der 1. Generation. Diphenhydramin (z.B. Vivinox Sleep®) wird inzwischen nur noch als Schlafmittel eingesetzt, sein Theophyllinsalz Dimenhydrinat (Vomex®) ist ein Arzneistoff gegen Übelkeit und Dimetinden (Fenistil®) wird als Antiallergikum eingesetzt. Alle drei sind nicht rezeptpflichtig und können in der Apotheke erworben werden. Bei Zolpidem und Zopiclon handelt es sich um Benzodiazepin-ähnliche Substanzen, die als Schlafmittel Verwendung finden.

Ein Vergleich mit anderen Untersuchungen bezüglich der Rangordnung der am häufigsten eingenommenen Priscus-Arzneistoffe ist in Tabelle 13 dargestellt. Die häufige Einnahme von Haloperidol und Dimenhydrinat im Kollektiv lässt sich durch die Gabe im Krankenhaus erklären. Äquivalent dazu fand Wickop in ihrer Krankenhauskohorte am häufigsten die Priscus-Arzneistoffe Zopiclon, Dimenhydrinat, Clemastin, Haloperidol und Zolpidem (52). Diphenhydramin wurde im hier untersuchten Kollektiv zumeist selbst beschafft und eingenommen, was den hohen Rang (dritthäufigster Priscus-Arzneistoff) erklärt. Das stellt eine Stärke der vorliegenden Untersuchung dar, dass auch freiverkäufliche Arzneistoffe und nicht verordnete bzw. dokumentierte, aber eingenommene Arzneistoffe mithilfe der toxikologischen Untersuchung identifiziert werden konnten.

Priscus-Arzneistoffe									
	Häufigste Priscus-Arzneistoffe hier	Kirschte 2014 (57)	Amann 2012 (52)	GetABI-Studie (17)	STEP-Studie (17)	Dortmunder Schlaganfallkohorte (17)	Exler 2016 (56)	Endres 2018 (58)	Wickop 2014 (46)
Lorazepam	1.	3.	9.						12.
Haloperidol	2.								4.
Diphenhydramin	3.								
Dimenhydrinat	4.								2.
Zolpidem	5.	1.	10.				9.		5.
Zopiclon	6.	2.	5.		8.	7.	10.		1.
Flunitrazepam	7.								
Amitriptylin	8.	9.	1.	3.	2.	3.	6.	1.	8.
Clozapin	9.								
Doxazosin	10.	18.	11.	2.	6.	5.	3.	4.	14.
Doxepin	11.	17.	7.	7.	7.	6.	8.	2.	18.
Sotalol	12.	20.	14.	4.	4.	8.	2.		
Trimipramin	13.		15.	10.				5.	
Acetyldigoxin	14.	8.	2.	1.	1.	1.	4.		11.
Bromazepam	15.	7.	6.	6.	3		5.	3.	
Diazepam	16.	15.	8.						
Levomepromazin	17.								
Dimetinden	18.								17.
Fluoxetin	19.								
Lormetazepam	20.	6.							

Tabelle 13: Die Rangordnung der 20 häufigsten Priscus-Arzneistoffe dieser Untersuchung im Vergleich zu anderen Untersuchungen

Durch die kombinierte Erfassung der verschriebenen Arzneistoffe in der Vormedikation, im Krankenhaus und der nachgewiesenen Arzneistoffe aus der toxikologischen Untersuchung ist davon auszugehen, dass die tatsächlich eingenommenen Arzneistoffe mit der größtmöglichen Genauigkeit abgebildet wurden (Anhang 8.5). Bei den Ergebnissen der toxikologischen Untersuchung ist sicher, dass diese Arzneistoffe oder ihre Derivate zuvor eingenommen wurden. Für die Vormedikation lagen zu 87 Patienten (79,8%) Daten vor, die bezüglich der Anzahl eingenommener Arzneistoffe ausgewertet werden konnten. Hier ist sogar eher eine Unterschätzung der eingenommenen Arzneistoffanzahl möglich, da auch unvollständige Angaben in die Auswertung einbezogen wurden. Im Krankenhaus ist zwar die Medikation gut dokumentiert, jedoch wird diese während des Aufenthaltes auch oft angepasst und geändert. Da die Halbwertszeit der Arzneistoffe sehr unterschiedlich ist, wurden alle Arzneistoffe, die im Krankenhaus verordnet wurden, kumulativ betrachtet. Dies könnte einerseits erklären, warum die Anzahl der Arzneistoffe im Krankenhaus stets höher als die Anzahl der

Arzneistoffe in der Vormedikation war. Dies zeigte sich beispielsweise in der Gegenüberstellung der 20 häufigsten Arzneistoffe (Tab. 1). Andererseits ist auch aus anderen Untersuchungen bekannt, dass die Anzahl der Arzneistoffe im Krankenhaus häufig größer ist als die Anzahl der im ambulanten Bereich eingenommenen Arzneistoffe (53, 66).

Bei der Aufstellung der 20 häufigsten Arzneimittel dieser Untersuchung zeigten sich Unterschiede bei den Arzneistoffen, die im Vergleich zur Vormedikation vor allem im Krankenhaus bei einer notfall- und intensivmedizinischen Behandlung angewandt werden. Bei den Arzneistoffen im Krankenhaus sind die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin, starke Schmerzmittel wie Morphin, Piritramid und Fentanyl und das Sedativum Midazolam vertreten. Häufig war ebenso Lidocain vertreten, das meist zur lokalen Schmerzstillung verwendet wird, beispielsweise bei der Intubation oder Anlage eines Blasenkatheters. In der Vormedikation sind Arzneistoffe zur Blutdruckregulation (Bisoprolol, Metoprolol, Ramipril, Torasemid), Thrombozytenaggregationshemmung (Acetylsalicylsäure), Regulation der Blutfette (Simvastatin), der Magensäure (Pantoprazol), Harnsäure (Allopurinol) sowie einer Schilddrüsendiffunktion (Levothyroxin) öfter vertreten als im Krankenhaus. Eben diese Wirkstoffe stellen über die Hälfte der „Top 50 Arzneimittel“ aus dem Jahr 2018 in einer Übersicht der Internetplattform Statista (68). Auch in den Kohorten des Verbundprojektes „Priscus“ waren am häufigsten die Arzneistoffe Acetylsalicylsäure, Simvastatin, Metoprolol, Bisoprolol, Levothyroxin, Ramipril, sowie Amlodipin und Phenprocoumon vertreten (16). Auch die fünf häufigsten Arzneistoffe der Dauermedikation in der Publikation von Hoffmann et al. sind unter den oben genannten Arzneistoffen vorhanden (69). Somit unterscheidet sich das hier untersuchte Kollektiv bezüglich der Vormedikation kaum von der Allgemeinbevölkerung.

Der Arzneimittelreport 2016 zeigte für das Jahr 2015, dass ca. 55% aller definierten Tagesdosen (entspricht etwa der durchschnittlichen Dosis eines Arzneistoffes pro Tag) an Patienten ab 65 Jahren verordnet wurden (70). Dies zeigt, welchen Einfluss die Pharmakotherapie im höheren Alter hat. Die Anzahl der Arzneistoffe, die mit zunehmendem Alter eingenommen werden, steigt an (45). Auch im hier vorliegenden Untersuchungskollektiv war Polymedikation verbreitet. Polymedikation war in den Gruppen „Vormedikation“ (74,7%), „Krankenhausmedikation“ (74,4%) und „Nachweis in der toxikologischen Untersuchung“ (74,8%) fast in gleichen Teilen vorhanden.

In anderen Untersuchungen wird der Anteil der Patienten mit Polymedikation sogar mit bis zu 83,5% beschrieben (69).

Schubert et al., Endres et al., Zimmermann et al. und Fiss et al. fanden bei ihren Untersuchungen signifikante Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Priscus-Arzneistoffen und Polymedikation (61, 64, 67, 71). Auch in dieser Untersuchung zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Priscus-positiven versus den Priscus-negativen Patienten bezüglich des Vorkommens von Polymedikation: 84,6% vs 63,9% in der Vormedikation, 84,2% vs 60,7% im Krankenhaus und 86,4% vs 51,2% in der toxikologischen Untersuchung. Priscus-positive Patienten waren demnach deutlich häufiger von Polymedikation betroffen als Priscus-negative Patienten.

Bezüglich der medianen Anzahl an Arzneistoffen zeigte sich vergleichbar zu den Kohorten des Verbundprojektes „Priscus“ auch in dieser Untersuchung, dass Priscus-positive Patienten insgesamt mehr Arzneistoffe einnahmen als Priscus-negative (16). Für Priscus-negative Patienten konnte in dieser Untersuchung eine mediane Anzahl von sechs Arzneistoffen festgestellt werden und für Priscus-positive Patienten eine mediane Anzahl von acht Arzneistoffen in der Vormedikation. In der getABI und STEP-Studie wurden jeweils eine mediane Anzahl von fünf bei den Priscus-negativen bzw. sieben Arzneistoffen bei Priscus-positiven Patienten gefunden (16). In der getABI Studie wurden für 7 Jahre Patientendaten zu Multimorbidität und Polymedikation im hausärztlichen Umfeld erhoben (72). In der STEP Studie sollte ein strukturiertes Assessment für Patienten in einer Hausarztpraxis getestet werden (73).

Im Krankenhaus dagegen waren der Unterschied der medianen Anzahl von eingenommenen Arzneistoffe zwischen den Gruppen im hier untersuchten Kollektiv noch größer. Die mediane Anzahl betrug bei den hier untersuchten Priscus-negativen Patienten zwar auch sechs Arzneistoffe, bei den Priscus-positiven Patienten dagegen 11,5.

Insgesamt unterschieden sich in dieser Untersuchung die Gruppen der Priscus-positiven und Priscus-negativen Patienten allein bei dem Kriterium „Polymedikation“ auffällig. Hoffmann et al. zeigten in ihrer „Untersuchung zu Polypharmazie: Eine Frage der Definition und der verwendeten Daten“ jedoch auch, wie groß die Varianz bei der Definition einer Polymedikation je nach verwendeten Daten sein kann (69). Masnoon et al. kommen in ihrem Review zu verschiedenen Definitionen über Polymedikation zu dem Schluss, dass die alleinige Definition über die Anzahl keine Aussage über die Qualität

der Medikation zulässt (40). Sie plädieren für eine Unterscheidung in adäquate oder inadäquate Medikation („inappropriate medication“).

Zusätzlich können über die Compliance („Therapietreue“) bei der Einnahme verschriebener Arzneistoffe oder die zusätzliche Einnahme weiterer Arzneistoffe ohne Wissen der Hausärzte beziehungsweise Krankenhausärzte oft nur schwierig Aussagen getroffen werden. Dies ist die Limitation vieler anderer Studien (74). In diesem Patientenkollektiv konnte durch den Nachweis von Arzneistoffen in der toxikologischen Untersuchung allerdings Folgendes gezeigt werden:

Die Einnahme eines Priscus-Arzneistoffes war 23 mal dokumentiert oder angeordnet, der entsprechende Wirkstoff konnte aber nicht in der toxikologischen Untersuchung nachgewiesen werden. Das kann daran liegen, dass der Arzneistoff schon verstoffwechselt und im Körper nicht mehr nachweisbar war. Eine andere Möglichkeit wäre, dass der Patient den Arzneistoff nicht eingenommen oder trotz Dokumentation nicht verabreicht bekommen hat. Außerdem werden, wie oben beschrieben, nicht alle Priscus-Arzneistoffe in der toxikologischen Untersuchung erfasst. Welche Priscus-Arzneistoffe in der toxikologischen Untersuchung nachgewiesen werden können, ist im Anhang 8.6 unter der modifizierten Priscus-Liste erkenntlich. Bei sechs Patienten wurden Priscus-Arzneistoffe in der Vor- oder Krankenhausmedikation verordnet, die im Untersuchungszeitraum nicht in der toxikologischen Untersuchung nachgewiesen werden konnten. Dabei handelte es sich um Clemastin, Dimetinden, Doxazosin und Terazosin.

Bei 27 Patienten wurden im Gegensatz dazu insgesamt 34 Priscus-Arzneistoffe in der toxikologischen Untersuchung identifiziert. Es lagen aber keine Daten zu deren Einnahme vor.

In 80 der 109 toxikologischen Untersuchungen wurden Arzneistoffe gefunden, die weder in der Vormedikation noch in der Krankenhausmedikation aufgeführt waren. Dabei waren die Vormedikation in 81 Fällen und die Krankenhausmedikation in 65 Fällen komplett vollständig bekannt.

Dies weist auf einen großen Anteil an Patienten hin, der neben den verschriebenen Arzneistoffen zusätzlich andere Wirkstoffe einnimmt. Hierfür kommen beispielsweise Arzneistoffe aus der Hausapotheke, „Reste“ früher verschriebener Arzneimitteln der Patienten selbst oder ihrer Angehörigen und insbesondere freiverkäufliche Arzneistoffe [= OTC (over the counter)- Arzneistoffe] in Frage. Auf die Unterschiede zwischen Medikationsplänen und tatsächlich eingenommener Medikation machten unter anderem

auch Waltering et al. in ihrer Untersuchung über „Discrepancies on Medication Plans detected in German Community Pharmacies“ 2015 aufmerksam (75).

Diese Untersuchung bildet durch die Kombination der Ergebnisse der toxikologischen Untersuchung mit den Medikationsdaten der Hausärzte und Krankenhäuser die tatsächliche Medikation sicher genauer ab, als dies in vielen anderen Untersuchungen geschah. Oft dienen zur Datenerhebung anderer Studien Verschreibungsdaten der Krankenkassen, die somit nur verordnete rezeptpflichtige Substanzen erfassen (58–60, 63).

Eine Erfassung der zusätzlich eingenommenen und freiverkäuflichen Arzneistoffe ist beispielsweise durch telefonische oder direkte Befragungen möglich, wie es in der getABI-Studie, STEP-Studie, AGnES-Studie AgeCoDe-Studie oder bei Endres et al. erfolgte (16, 59, 67, 71).

In den oben erwähnten getABI- und STEP-Studien wurde auch untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Priscus-Arzneistoffen und der Anzahl an Stürzen besteht. Dabei konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Priscus-Arzneistoffen und zwei oder mehr Stürzen in den vergangenen zwölf Monaten hergestellt werden. Laut den vorliegenden Daten in dieser Untersuchung waren 28,4% der Patienten vor der Aufnahme ins Krankenhaus gestürzt. Allerdings waren darunter relativ gesehen deutlich mehr Priscus-negative als Priscus-positive Patienten, sodass in dieser Untersuchung Priscus-Arzneistoffe keinen nachweisbaren Einfluss auf die Sturzhäufigkeit hatten. Da die Daten dieser Untersuchung retrospektiv erhoben wurden, ist es schwierig zu beurteilen, inwiefern Priscus-Arzneistoffe als Auslöser für einen Sturz verantwortlich waren. Häufig kann auch die Sturzursache nicht endgültig abgeklärt werden. Es kommen für ältere Personen eine Vielzahl an Gründen für Stürze in Betracht, wie z.B. rutschige Böden oder Teppiche, Gleichgewichtsstörungen, Schwäche oder zentrale Durchblutungsstörungen (76). Und eben auch die Medikation kann einen Sturz begünstigen, was jedoch schwer nachzuweisen ist, sodass oftmals nur Assoziationen zwischen Ereignissen und eingenommenen Arzneistoffen möglich sind (77, 78).

Es besteht die Möglichkeit, dass Patienten mit Stürzen in diesem Kollektiv überrepräsentiert sind, da ein Sturz vor dem Tod oft die Bescheinigung einer „nicht natürlichen“ Todesart bedingt und damit möglicherweise eine Obduktion nach sich zieht (79). Das ist eine Einschränkung dieses sehr selektiven Patientenkollektives dieser Untersuchung. Andererseits könnte der Anteil der Stürze vor der Aufnahme auch deutlich

höher gelegen haben. Je nach Studienpopulation wird von bis zu 60 % der Teilnehmer ein Sturz innerhalb eines Jahres berichtet (80). Allgemein wird der Anteil pro Jahr gestürzter älterer Personen -auch international- mit ca. 30 % angegeben (78). Rapp et al. verglichen 2014 zwei deutsche Studien und fanden in der retrospektiven Betrachtung der Daten der DEGS1 (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland) vs. ActiFE Ulm (Activity and Function of the Elderly in Ulm) eine Sturzprävalenz bei Frauen von 25,7% vs. 37,4% und bei Männern 16,3% vs. 28,9% im Alter von ≥ 65 Jahren. Somit liegt der Anteil gestürzter Patienten in dieser Untersuchung nahe an den Werten der Allgemeinbevölkerung in Deutschland (81).

Im Krankenhaus selbst waren sieben Patienten (6,4%) laut Datenlage gestürzt, wovon fünf Priscus-positiv waren. Dapp et al. konnten in ihrer Longitudinal-Urban-Cohort-Ageing-Studie (LUCAS) keinen signifikanten Unterschied in der Einnahme von Priscus-Arzneistoffen bei gestürzten und nicht-gestürzten Patienten im Krankenhaus feststellen (82). Auch Gallagher et al. fanden bei der Reduktion potentiell inadäquater Medikation nach den STOPP-Kriterien im Krankenhaus keine signifikante Reduktion des Sturzrisikos (83). Was Dapp et al. jedoch schon in ihrer Studie zeigen konnten, war ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Stürzen und Polymedikation bei diesen Patienten (82). Da die Daten zu Stürzen in der vorliegenden Untersuchung nur begleitend erfasst wurden und wie oben beschrieben stark selektiert sind, wurde dieser Aspekt nicht weiter untersucht.

In vier Fällen verstarben Patienten durch einen Sturz aus großer Höhe in suizidaler Absicht. Diese wurden in der Todesursachenübersicht als Polytrauma geführt. Eine solche Suizidmethode wird als „harter Suizid“ klassifiziert. Weitere fünf Patienten wählten eine „harte Suizidmethode“ durch Erhängen, Ertrinken, Ersticken und Verbluten. Eine „weiche Suizidmethode“ stellt dagegen der Suizid mit Arzneistoffen dar und wird eher von Frauen gewählt. Neben dem Einfluss des Geschlechts auf die Suizidmethode ist außerdem bekannt, dass auch ältere Personen eher zu „harten Methoden“ neigen (84). Suizide stellen 1,1% der Todesursachen dar und vor allem ältere Patienten sind eine Risikogruppe, wie Daten des statistischen Bundesamtes 2015 zeigten (85). Nach dem sogenannten „ungarischen Muster“ steigt die Anzahl der Suizidenten im Alter an, wie Schmidtke et al. darlegten (86).

Entgegen der Ergebnisse von Schmidtke et al. begingen in dieser Untersuchung mehr Patienten (8,3%; n=9) einen Suizid/Suizidversuch mittels Intoxikation und nur 7,3% (n=8) mittels einer „harten Methode“. Der höhere Anteil an Patienten mit einer

Intoxikation liegt sicher an der Auswahl des Kollektivs, da bei Patienten mit einer eindeutig harten Suizidmethode nicht unbedingt auch eine toxikologische Untersuchung durch die Staatsanwaltschaft beauftragt wird. Dies wird deutlich, wenn man die Ergebnisse dieser Arbeit mit allen Obduktionsergebnissen des Institutes für Rechtsmedizin vergleicht: 2007 war bei beiden Geschlechtern Erhängen die häufigste Suizidmethode, bei den Frauen gefolgt von Intoxikationen und dem Sprung aus großer Höhe. Bei den Männern war die zweithäufigste Methode das Erschießen, gefolgt von Intoxikationen (87). Dies deckt sich mit weiteren Untersuchungen zu Suiziden im Alter (86, 88, 89).

Viele Studien schließen Patienten mit absichtlichen Überdosierungen von ihrer Auswertung aus (90). Hier jedoch wurden diese Patienten eingeschlossen und es konnte aufgezeigt werden, welche Arzneistoffe für Suizide und Suizidversuche in diesem Kollektiv häufig genutzt wurden. Bundesweite Daten zu Intoxikationen gab es in Deutschland bis 2014 nicht, wie Hahn et al. darstellten (91). Allerdings lassen sich die Ergebnisse aus anderen Ländern durchaus auf das Untersuchungskollektiv übertragen, wenn man die Drogenintoxikationen junger Leute außer Acht lässt (92–95). Im untersuchten Kollektiv waren Sedativa (verschiedene Benzodiazepine, Cyclobarbitol, Melperon), Antidepressiva (Citalopram, Duloxetin), Antipsychotika (Risperidon, Pipamperon, Prothipendyl), Opiode (Tilidin, Morphin), Antihistaminika (Diphenhydramin) und Antihypertonika (Amlodipin, Bisoprolol, Ramipril) vertreten. Das Nationale Suizidpräventionsprogramm für Deutschland verglich in einer Präsentation die Ergebnisse zweier Studien zu Suiziden und Suizidversuchen in den Regionen Nürnberg und Würzburg (96). In Nürnberg wurden am häufigsten Paracetamol, Zopiclon, Doxepin, Diphenhydramin und Amitriptylin verwendet. In Würzburg waren es Paracetamol, Lorazepam, Acetylsalicylsäure, Amitriptylin und Ibuprofen. Damit sind in diesen beiden Kollektiven fünf potentielle Priscus-Arzneistoffe enthalten: Zopiclon, Doxepin, Diphenhydramin, Amitriptylin und Lorazepam. Die Wahl des Arzneistoffes für einen Suizidversuch hängt unter anderem von der Zugänglichkeit ab und ist letztendlich oft eine Überdosierung der regelmäßig eingenommenen Medikation (97). Dies betrifft jedoch nicht nur die verschriebenen, sondern auch freiverkäuflichen Arzneistoffe wie Diphenhydramin und Dimenhydrinat. Diese waren allein in diesem Untersuchungskollektiv in drei der acht Suizide mit Arzneistoffen sicher todesursächlich beteiligt. In einem weiteren Fall (059) war nicht sicher nachweisbar, ob der Tod allein durch eine vorab hochdosierte Einnahme von Diphenhydramin oder nur durch die

Kombination mit Ersticken durch eine Plastiktüte eingetreten ist. Auf diese Arzneistoffe an sich wird im Folgenden noch genauer eingegangen.

Weiterhin wurde untersucht, ob es bei den Reanimationen vor Krankenhausaufnahme und während des Krankenhausaufenthaltes Unterschiede zwischen Priscus-positiven und Priscus-negativen Patienten gab. Insgesamt lag der Anteil der Patienten, die vor oder bei der Krankenhausaufnahme reanimiert wurden bei 27,5% (n=30). Der Anteil der Priscus-positiven Patienten lag hier bei 46,7%. Während des Krankenhausaufenthaltes wurden 29,4% (n=32) aller Patienten des Untersuchungskollektives reanimiert. Hier lag der Anteil der Priscus-positiven Patienten bei 75%, was sich möglicherweise durch die zuvor beschriebene vermutlich vermehrte Einnahme von Priscus-Arzneistoffen im Krankenhaus erklärt. Bei der Betrachtung sämtlicher 57 Reanimationen war der Anteil der Priscus-positiven Patienten (59,6%) vergleichbar dem Anteil im gesamten Kollektiv (61,5%). Die Patienten mit Reanimation sind deutlich überrepräsentiert, wenn man Daten des Deutschen Reanimationsregisters vergleicht. Hier wurden beispielsweise allein für das Jahr 2018 3667 Patienten mit Reanimation im Krankenhaus erfasst, die in 111 Kliniken mit ca. 3 Mio. stationären Patienten reanimiert wurden, was einem Anteil von ca. 0,12% entspricht (98). Die Überrepräsentation der reanimierten Patienten in diesem Kollektiv liegt sicher mit daran, dass ein schneller, unerwarteter Tod oft eine ungeklärte Todesart und somit weitere Untersuchungen wie eine Obduktion nach sich zieht, insbesondere wenn der Patient vorher nicht im Krankenhaus bekannt war.

Im Durchschnitt betrug die Krankenhausverweildauer bei den Priscus-positiven Patienten 7,4 Tage (Median: 2 Tage) und bei den Priscus-negativen Patienten 6,1 Tage (Median: 1 Tag). Betrachtet man Daten des statistischen Bundesamtes, dann betrug die mittlere Krankenhausverweildauer absteigend je nach Altersgruppe 12,6 Tage (65-70 Jährige) bis 7,5 Tage (90-95 Jährige) (99). Die kürzeren Durchschnittswerte und niedrigen Mediane in dem hier untersuchten Kollektiv lassen sich durch den hohen Anteil an Patienten erklären, die innerhalb des ersten Tages und der ersten Woche nach der Krankenhausaufnahme verstarben, was -wie oben beschrieben- auch zu einer höheren Obduktionsrate geführt haben kann.

Für die Krankenhausaufnahme war die Einnahme von Priscus-Arzneistoffen in acht der 109 Fälle (7,3%) nachweislich ursächlich. Davon hatten jedoch sechs Patienten den Priscus-Arzneistoff in suizidaler Absicht eingenommen. Die Priscus-Arzneistoffe, die hier zur Krankenhausaufnahme führten, waren bei den sechs Fällen mit Suizidversuchen Diphenhydramin, Lormetazepam und Flunitrazepam. Bei den Patienten ohne

Suizidversuch waren es einmal ebenfalls Diphenhydramin und einmal das Benzodiazepin Bromazepam. Der Anteil von Hospitalisationen durch die Einnahme von Priscus-Arzneistoffen ohne suizidale Absicht betrug somit 1,8%. Etwas höhere Ergebnisse fanden Dormann et al., die Priscus-Arzneistoffe in 3,3% der Fälle als ursächlich für die Krankenhausaufnahmen identifizierten (90). Auch Beate Wickop wies in ihrer Dissertation bei 4,5% (9/200) der Patienten einen möglichen Zusammenhang zwischen der Einnahme eines Priscus-Arzneistoffes und der Krankenhausaufnahme respektive Hauptdiagnose nach (52). Andere Studien konnten hierfür sogar signifikante Zusammenhänge mit der Einnahme von Priscus-Arzneistoffen (59, 100) beziehungsweise potentiell inadäquater Medikation nach der Priscus- und Beers-Liste (101) finden. Nicht nur für die Priscus-Liste, sondern eben auch für andere Listen mit potentiell inadäquater Medikation konnten in den vergangenen Jahren Zusammenhänge zwischen der Einnahme dieser Arzneistoffe, dem Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und auch Hospitalisationen aufgezeigt werden (102–104).

Allerdings gibt es auch große Untersuchungen, die keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Priscus-Arzneistoffen und Hospitalisationen in Deutschland herstellen konnten. Zu nennen sind hier die RIME-Studie (105) und eine prospektive, multizentrische Langzeitstudie zu Arzneimittelreaktionen bei 6.427 Patienten (106). Ergebnisse weiterer Studien stehen noch aus: Im „PRIMA-eDS“-Projekt wird untersucht, ob die Reduktion von Polymedikation und potentiell inadäquater Medikation unter anderem nach der EU(7)-PIM-Liste Auswirkungen auf die Endpunkte Hospitalisation und Tod hat (107, 108).

Im Laufe der Untersuchung ergab sich zusätzlich die Frage nach dem Einfluss von QT-Zeit verlängernden Arzneistoffen auf die Todesursache. Rechtsmedizinisch interessant ist die Frage nach der Beteiligung dieser Arzneistoffe oft in solchen Fällen, in denen die Todesursache nicht abschließend geklärt werden kann. Um eine Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse zu Priscus-Arzneistoffen durch diese andere Arzneistoff-Gruppe auszuschließen, wurden alle Patienten des Kollektivs separat auf die Einnahme von QT-Zeit verlängernden Arzneistoffen untersucht. Dabei unterschieden sich der Anteil der Patienten mit QT-Zeit verlängernden Arzneistoffen und unbekannter Todesursache kaum von denen mit bekannter Todesursache (75% vs. 71,2%). Allerdings lag damit die Prävalenz von QT-Zeit verlängernden Arzneistoffen in diesem Kollektiv sehr hoch. In einer Studie von Schächtele et al. zum Vorkommen solcher Arzneistoffe bei geriatrischen Patienten in Bayern betrug die Prävalenz 58,7% (109). Zur Identifikation von QT-Zeit verlängernden Arzneistoffen wurden in dieser Untersuchung die Aufstellung von

Credible Meds® (110), zwei Artikel von Wenzel-Seiffert et al. (111) und Delacrétaç (48) sowie einzelne Fachinformationen in Anpassung an den deutschen Markt verwendet. Durch die Verwendung mehrerer Quellen wurde möglicherweise die Anzahl der erfassten QT-Zeit verlängernden Arzneistoffe erhöht, was Unterschiede zu der Untersuchung von Schächtele et al. erklären kann.

QT-Zeit verlängernde Arzneistoffe waren möglicherweise in sechs der 109 Fälle todesursächlich (s. Tabelle 10). In vier der sechs Fälle mit todesursächlicher Beteiligung von QT-Zeit verlängernden Arzneistoffen handelte es sich um Intoxikationen mit eben diesen. Schade Hansen et al. zeigten in einer Untersuchung von fast viertausend mutmaßlich intoxikierten Patienten in Schweden und Dänemark, dass eine gleichzeitige QT-Zeit-Verlängerung die Mortalität erhöhte (112). Hier hatten die Autoren ausschließlich Patienten mit entsprechenden EKG-Befunden einbezogen.

EKG-Befunde standen in der vorliegenden Untersuchung jedoch nicht für alle Patienten zur Verfügung. Das heißt, dass auch Patienten ohne Intoxikationen und insbesondere solche mit unbekannter Todesursache von QT-Zeit-Verlängerungen und dadurch ausgelösten Herzrhythmusstörungen betroffen gewesen sein könnten. Hier wären angesichts der hohen Prävalenz QT-Zeit verlängernder Arzneistoffe weitergehende Untersuchungen interessant.

Ursächlich relevant für den Todeseintritt waren in der vorliegenden Untersuchung die Priscus-Arzneistoffe in zwölf Fällen (11,0%), in 13 Fällen (11,9%) dagegen andere Arzneistoffe. Insgesamt waren in mehr als jedem fünften Todesfall Arzneistoffe (möglicherweise) todesursächlich relevant. Über den Beobachtungszeitraum 2011-2015 betrachtet, handelte es sich jedoch lediglich um durchschnittlich fünf Fälle pro Jahr. Moschkau et al. fanden bei der Auswertung von Sektionsdaten des Institutes für Rechtsmedizin in München für das Jahr 2003 vier Fälle, in denen die Medikamentengabe zum Todeseintritt führte, ohne dabei jedoch die Suizide miteinzurechnen (51). Betrachtet wurden dabei im Gegensatz zu dieser Untersuchung alle Altersklassen und es wurden nur diejenigen Fälle berücksichtigt, in denen der Arzneistoff sicher todesursächlich war. Ob es also mittlerweile eine Zu- oder Abnahme der Todesfälle durch Arzneistoffe gibt oder die Art der Datenerfassung einen Unterschied bewirkt, müsste eine gesonderte Untersuchung klären.

Sowohl bei der Betrachtung der Suizide als auch der Arzneistoffe, die für die Krankenhausaufnahme verantwortlich waren, wurden wiederholt die Arzneistoffe Diphenhydramin bzw. sein Salz Dimenhydrinat genannt. Auch bei den 25 Fällen, in

denen (möglicherweise) Arzneistoffe todesursächlich waren, kam es in acht Fällen zu Intoxikationen in suizidaler Absicht, bei denen größtenteils (n=7) die Priscus-Arzneistoffe Diphenhydramin, Dimenhydrinat und Benzodiazepine verwendet wurden. Obwohl Eckes et al. in einer Untersuchung zur Rolle von Diphenhydramin bei Suiziden am Institut für Rechtsmedizin der Charité Berlin diese als eher unwichtig einschätzten (113), waren Diphenhydramin bzw. sein Salz Dimenhydrinat in der gegenständlichen Untersuchung bei jedem zweiten bis dritten Suizid todesursächlich beteiligt. In der Untersuchung von Eckes et al. war in über 8000 Obduktionen zwischen den Jahren 2000 und 2010 Diphenhydramin in fünf Suiziden allein todesursächlich (113). Bei allen Fällen des vorliegenden Kollektivs (n=109) war Diphenhydramin oder Dimenhydrinat aber sogar sechsmal todesursächlich beteiligt, wenn auch nicht immer als einzige Ursache. Häufig liegt bei Intoxikationen in suizidaler Absicht nämlich eine Mischintoxikation vor, sodass es insbesondere bei der Kombination von Sedativa (Benzodiazepine und Antihistaminika, z.B. Diphenhydramin) mit Psychopharmaka zu einer mindestens additiven bewusstseinsstrübenden Wirkung kommt (114). Wegen der wiederholten Erwähnung der Rolle von Diphenhydramin bzw. Dimenhydrinat mit Relevanz für den Todeseintritt oder eine Hospitalisation wären weitere Untersuchungen hierzu sicher interessant. Das häufige Auftreten könnte auf eine Unterschätzung der Problematik mit diesen Arzneistoffen hindeuten, was auch die geringe Datenlage im Gegensatz zu Untersuchungen über Intoxikationen mit Benzodiazepinen und Psychopharmaka erklären würde. Zu diesem Schluss kamen auch Pragst et al. 2006, die auch eine Verschreibungspflicht für diese Arzneistoffgruppe vorschlugen (115).

Neben absichtlich herbeigeführten Intoxikationen waren auch medikamentöse Behandlungsfehler bei sieben Patienten (möglicherweise) todesursächlich relevant, zwei davon durch die Vormedikation und fünf durch die Krankenhausmedikation. In drei Fällen waren Priscus-Arzneistoffe beteiligt. Ein sicherer Zusammenhang mit dem Versterben, der dann auch eine strafrechtliche Konsequenz gehabt hätte, konnte jedoch in keinem der Fälle nachgewiesen werden. Es ist davon auszugehen, dass Patienten mit der Fragestellung nach einem medizinischen Behandlungsfehler hier überrepräsentiert sind, da diese sicher oft den Anlass zur Obduktion gab. Dass es sich aber um ein wichtiges Thema handelt, legte Pankin in seinem Artikel „Medizinische Fehler im Krankenhaus – Quelle der Besorgnis“ dar (116).

Zusätzlich zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgrund von Behandlungsfehlern traten auch andere unerwünschte Arzneimittelreaktionen wie beispielsweise Allergien

oder andere Nebenwirkungen auf (117). An unerwünschten Arzneimittelwirkungen verstarben insgesamt 10 Patienten. Bei dreien war ein Priscus-Arzneistoff beteiligt. Insbesondere der Fall 082 soll als Beispiel für die Gefährlichkeit von freiverkäuflichen Arzneistoffen dienen, da hier einerseits ohne ärztliche Anordnung eine große Menge an nichtsteroidalen Antirheumatika über einen längeren Zeitraum eingenommen wurde und zusätzlich eine akzidentelle Intoxikation mit vermutlich Dimenhydrinat als Antiemetikum bei einem Analgetika-induziertem Ulcus erfolgte. Selbstmedikation mit freiverkäuflichen Arzneistoffen ist weit verbreitet und zunehmend (118).

Mit Ausnahme einer möglichen Korrelation zwischen der Einnahme von Priscus-Arzneistoffen und dem Vorkommen von Polymedikation konnten keine weiteren auffälligen Ergebnisse hinsichtlich der untersuchten Parameter (z.B. Alter, Geschlecht, Krankenhausaufenthaltsdauer, Polymedikation, Stürze, Suizide und Reanimationen) identifiziert werden. Dies schließt jedoch den Einfluss von Priscus-Arzneistoffen auf diese Parameter nicht aus, sondern könnte zum Beispiel durch die geringe Fallzahl bedingt gewesen sein.

Laut RIME-Studie kann die alleinige Berücksichtigung der Priscus-Liste nur wenig zur Medikationssicherheit von Patienten beitragen (65). Das hat auch die Universität Witten/Herdecke als Mitherausgeber der Priscus-Liste erkannt und bezieht auf ihrer Homepage Stellung zu dem Projekt Priscus 2.0: „Die PRISCUS-Liste wurde 2010 veröffentlicht und ist nicht mehr auf dem Stand des Wissens. In der Zwischenzeit ergaben sich relevante Änderungen auf dem deutschen Arzneimittelmarkt. Außerdem wurden weitere Analysen von Nebenwirkungsprofilen verschiedener Arzneistoffe veröffentlicht. Deswegen wird die PRISCUS-Liste aktualisiert“ (119, 120).

Einen anderen Ansatz, der allerdings auch mit einem deutlich größeren und zeitlichen Aufwand verbunden ist, stellt die Kombination verschiedener Verfahren zur Identifizierung und somit Vermeidung von potentiell inadäquater Medikation dar. Ein Beispiel stellt die bereits eingangs erwähnte FORTA-Liste dar, die inzwischen auch als App erhältlich ist und genutzt wird (121). Als weiteres Beispiel sei die „Hausärztliche Leitlinie Multimedikation“ aufgeführt, die mit der Zusammenführung verschiedener Ansätze wie dem MAI (Medication Appropriateness Index), der Überprüfung von Interaktionen, QT-Zeit-Verlängerung, STOPP-Kriterien, der Priscus-Liste und weiteren Kriterien, die Arzneitherapie des einzelnen Patienten möglichst sicher gestalten möchte (32). Einen ähnlichen Ansatz hat die PRIMA-Studie, die mithilfe elektronischer Unterstützung zu Medikationsentscheidungen Polymedikation bei hausärztlichen

Patienten verringern und für die Patienten einen Benefit erreichen möchte (107). Eine Befragung bei den teilnehmenden Hausärzten hatte jedoch 2018 ergeben, dass sie mit der Datenerfassung an sich sehr zufrieden waren, das getestete Programm jedoch aufgrund der umständlichen Dateneingabe für nicht praxistauglich hielten (122).

Zusammenfassend waren Priscus-Arzneistoffen mit Ausnahme von Suiziden in den seltensten Fällen von todesursächlicher Relevanz.

Wie auch in anderen Studien bereits diskutiert, kann der Verzicht auf Priscus-Arzneistoffe allein wohl kein besseres Outcome für die Patienten bewirken, ein naheliegender Ansatz für mehr Sicherheit in der Arzneimitteltherapie wäre jedoch die Reduzierung der Polymedikation.

6. Zusammenfassung

In den vergangenen Jahren wurden in vielen Ländern sogenannte Negativlisten mit Arzneistoffen, die vor allem im höheren Alter vermieden werden sollten, herausgegeben, beispielsweise 2010 die Priscus-Liste für Deutschland. Daten dazu, ob solche Listen und insbesondere die Priscus-Liste zur Verringerung der Mortalität oder Hospitalisation beitragen, gibt es bisher jedoch kaum. Ziel dieser Arbeit war es, an einem Kollektiv von Patienten des Institutes für Rechtsmedizin in München festzustellen, inwiefern die Einnahme von Priscus-Arzneistoffen am Todeseintritt oder an der Krankenhausaufnahme beteiligt war und ob die Einnahme in der Vormedikation erfolgte oder der Arzneistoff erst im Krankenhaus verabreicht wurde.

Hierfür wurden alle Patienten ausgewählt, die ≥ 65 Jahre alt waren, zwischen Januar 2011 und Dezember 2015 in einem Krankenhaus verstorben waren, am Institut für Rechtsmedizin in München obduziert worden waren und bei denen postmortal eine toxikologische Untersuchung durchgeführt worden war. Für diese insgesamt 109 Patienten (52 männlich und 57 weiblich) wurde mithilfe der forensischen Gutachten, Ermittlungsunterlagen, Medikationspläne von Hausärzten sowie der Krankenhausunterlagen die Medikation vor und während des Krankenhausaufenthaltes erfasst. In Hinblick auf die Einnahme von Priscus-Arzneistoffen wurden verschiedene Faktoren betrachtet. Hierunter fielen Alter, Geschlecht, Krankenhausaufenthaltsdauer, Polymedikation, Stürze, Suizide und Reanimationen sowie Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Arzneistoffen und insbesondere Priscus-Arzneistoffen mit der Krankenhausaufnahme bzw. Todesursache.

Das Durchschnittsalter der Patienten im Untersuchungskollektiv betrug 78,8 Jahre. Mindestens ein Priscus-Arzneistoff wurde nach Aktenlage an 67 Patienten (61,5%) verordnet und/oder laut dem Ergebnis der toxikologischen Untersuchung von diesen eingenommen (=„Priscus-positive Patienten“). Von jedem Priscus-positivem Patient wurden im Durchschnitt 1,64 Priscus-Arzneistoffe eingenommen und/oder nachgewiesen. Von den Priscus-positiven Patienten waren mehr männlich (n=37) als weiblich (n=30). Männliche Patienten bekamen im Durchschnitt etwas mehr Priscus-Arzneistoffe als weibliche. Bezüglich der Altersverteilung, Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und Häufigkeit von Reanimationen zeigten sich keine großen Unterschiede zwischen Priscus-positiven und Priscus-negativen Patienten.

Polymedikation - definiert als die Einnahme von mindestens fünf Arzneistoffen - war unabhängig vom Verabreichungsort (Vormedikation, Krankenhaus) bei den Priscus-positiven Patienten öfter vorhanden als bei den Priscus-negativen Patienten. Auch in den toxikologischen Untersuchungen wurden bei Priscus-positiven Patienten mehr Arzneistoffe als bei Priscus-negativen Patienten identifiziert.

Stürze und Suizide traten in der Priscus-positiven Patientengruppe nicht häufiger auf als bei den Priscus-negativen Patienten.

Circa ein Drittel der Patienten wurde aus internistischen Gründen, ein weiteres Drittel aus chirurgischen Gründen oder einer geplanten Operation und ein Drittel wegen anderer Ursachen (z.B. Psychiatrische Erkrankung, Suizidversuch, Reanimation) ins Krankenhaus aufgenommen. Bei acht Patienten (7,3%) war die hochdosierte Einnahme von Priscus-Arzneistoffen für die Krankenhausaufnahme verantwortlich, in sechs Fällen davon handelte es sich um einen Suizidversuch.

In sechs Fällen konnte ein Zusammenhang zwischen der Todesursache und der Einnahme QT-Zeit verlängernder Arzneistoffe hergestellt werden. Insgesamt wurden von 72,5% der Patienten QT-Zeit verlängernde Arzneistoffe eingenommen.

Für 25 Patienten (22,9%) konnte ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Arzneistoffen und der Todesursache gefunden werden. In zwölf Fällen davon waren Priscus-Arzneistoffe beteiligt. Insgesamt acht Patienten verstarben durch einen Suizid mithilfe eines Arzneistoffes, zwei durch einen Medikationsfehler des Hausarztes, fünf (möglicherweise) durch die Medikation im Krankenhaus und zehn Patienten verstarben an unerwünschten Arzneistoffwirkungen, z.B. infolge von Blutungen oder Anaphylaxie. Am häufigsten von den Priscus-Arzneistoffen waren Benzodiazepine und das freiverkäufliche Diphenhydramin bzw. sein Salz Dimenhydrinat für die Krankenhausaufnahme oder den Tod verantwortlich.

Eine Fragestellung, die sich im Verlauf dieser Untersuchung ergab und noch genauerer Untersuchungen bedarf, ist der Einfluss QT-Zeit verlängernder Arzneistoffe auf die Todesursachen wegen deren häufigen Vorkommens.

Zusammenfassend lässt sich ausführen, dass in dieser Untersuchung trotz des hohen Anteils an Priscus-positiven Patienten (61,5%) Priscus-Arzneistoffe nicht häufiger als andere Arzneistoffe für den Krankenhausaufenthalt oder Tod der Patienten ursächlich waren.

7. Literatur

1. Schweiggert A. Wunderwesen: Zwischen Spessart u. Karwendel in Brauchtum, Sage, Märchen. Weilheim: Stöppel; 1988. (Stöppel-Kaleidoskop Reihe; Bd. 502).
2. DAK-Gesundheit. Pflegereport 2016: Palliativversorgung: Wunsch, Wirklichkeit und Perspektiven. Hamburg/Freiburg; Oktober 2016. Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung, Band 14.
3. Deutscher Hospiz und PalliativVerband e. V., Hrsg. Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsbefragung zum Thema „Sterben in Deutschland – Wissen und Einstellungen zum Sterben“: Sterben und Tod kein Tabu mehr - Die Bevölkerung fordert eine intensivere Auseinandersetzung mit diesen Themen; August 2012 [Stand: 28.05.2018]. Verfügbar unter:
https://www.dhpv.de/service_forschung_detail/items/2012-08-20_Wissen-und-Einstellungen-zum-Sterben.html.
4. Deutscher Hospiz und PalliativVerband e. V., Hrsg. Sterben in Deutschland-Wissen und Einstellungen zum Sterben; August 2012 [Stand: 28.05.2018]. Verfügbar unter:
https://www.dhpv.de/service_forschung_detail/items/2012-08-20_Wissen-und-Einstellungen-zum-Sterben.html.
5. Escobar Pinzon LC, Claus M, Zepf KI, Letzel S, Fischbeck S, Weber M. Preference for place of death in Germany. *Journal of Palliative Medicine* 2011; 14(10):1097–103. doi: 10.1089/jpm.2011.0136.
6. Dasch B, Blum K, Gude P, Bausewein C. Place of Death: Trends Over the Course of a Decade: A Population-Based Study of Death Certificates From the Years 2001 and 2011. *Deutsches Ärzteblatt international* 2015; 112(29-30):496–504. doi: 10.3238/arztebl.2015.0496.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. S1 Leitlinie: Regeln zur Durchführung der ärztlichen Leichenschau; November 2001 [Stand: 01.06.2018]. Verfügbar unter:
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/054-002l_S1_Regeln-zur-Durchfuehrung-der-aerztlichen-Leichenschau_2018-02_01.pdf.

8. Bayerische Staatskanzlei. BestV: Verordnung zur Durchführung des Bestattungsgesetzes (Bestattungsverordnung – BestV) Vom 1. März 2001 (GVBl. S. 92, ber. S. 190) BayRS 2127-1-1-G (§§ 1–36) - Bürgerservice; 2021 [Stand: 09.03.2022]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-bayern.de/Content/Document/BayBestV>.
9. Bruch GM, Peschel O, Graw M. Die ärztliche Leichenschau. MMW Fortschr Med 2018; 160(4):46–51. doi: 10.1007/s15006-018-0004-4.
10. Statistisches Bundesamt (Destatis). Staat & Gesellschaft - Todesursachen - Todesursachenstatistik [Stand: 29.01.2020]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Methoden/Qualitaet/Qualitaetsberichte/Gesundheit/todesursachen.html>.
11. Statistisches Bundesamt (Destatis). Statistisches Bundesamt Deutschland - GENESIS-Online: Durchschnittliches Sterbealter: Deutschland, Jahre, Geschlecht; 2018 [Stand: 03.03.2022]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleErgebnis/12613-0007>.
12. Hinz A, Hübscher U, Brähler E, Berth H. Ist Gesundheit das höchste Gut? - Ergebnisse einer bevölkerungsrepräsentativen Umfrage zur subjektiven Bedeutung von Gesundheit. Gesundheitswesen 2010; 72(12):897–903. doi: 10.1055/s-0029-1246151.
13. Petschening M. Der kleine Stowasser: Lateinisch-deutsches Schulwörterbuch. München: G. Freytag Verlag; 1971.
14. Forschungsverbund „priscus“. Gesundheit im Alter 2007: Home [Stand: 20.02.2018]. Verfügbar unter: <http://priscus.net/content.php?menuid=1&pos=1&sid=6b767430333732323833303031353139313235393631&kvt0372283001519125961=5a073407f5c57e19dbc07abf27e16248>.
15. Holt S, Schmiedl S, Thürmann P. PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen; 2011 [Stand: 14.01.2023].
16. Holt S, Thürmann P. Verbundprojekt: Entwicklung eines Modells gesundheitlicher Versorgung von älteren Menschen mit mehrfachen Erkrankungen (PRISCUS): Teilprojekt 3: Multimorbidität und Polypharmakotherapie: Analyse von Interaktionen, inadäquater Medikation und Nebenwirkungen; Schlussbericht ; Berichtszeitraum: 01.11.2007 - 31.12.2010. Hannover, Wuppertal; 2011.

17. Thiem U. Potenziell inadäquate Medikation. *Der Internist* 2012; 53(9):1125–30. doi: 10.1007/s00108-012-3087-5.
18. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997; 157(14):1531–6.
19. American Geriatrics Society. 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63(11):2227–46. doi: 10.1111/jgs.13702.
20. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: A national consensus panel. *CMAJ* 1997; 156(3):385–91.
21. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: A French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63(8):725–31. doi: 10.1007/s00228-007-0324-2.
22. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995; 311(7001):376–80.
23. Holt S, Schmiedl S, Thürmann P. Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste. *Deutsches Ärzteblatt international* 2010; 107(31-32):543–51. doi: 10.3238/arztebl.2010.0543.
24. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: Results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003; 163(22):2716–24. doi: 10.1001/archinte.163.22.2716.
25. Ray WA, Griffin MR, Schaffner W, Baugh DK, Melton LJ. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N Engl J Med* 1987; 316(7):363–9. doi: 10.1056/NEJM198702123160702.
26. Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis 2018. 26. Auflage. Pulheim: Thomas Karow; 2017.
27. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46(2):72–83.

28. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015; 44(2):213–8. doi: 10.1093/ageing/afu145.
29. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J. The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. *Scand J Prim Health Care* 2009; 27(3):153–9. doi: 10.1080/02813430902992215.
30. Mann E, Haastert B, Frühwald T, Sauermann R, Hinteregger M, Hölzl D et al. Potentially inappropriate medication in older persons in Austria: A nationwide prevalence study. *European Geriatric Medicine* 2014; 5(6):399–405. doi: 10.1016/j.eurger.2014.06.035.
31. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann P. 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. doi: 10.1007/s00228-015-1860-9.
32. DEGAM. Hausärztliche Leitlinie Multimedikation: Empfehlungen zum Umgang mit Multimedikation bei Erwachsenen und geriatrischen Patienten; 2013 [Stand: 03.04.2018]. Verfügbar unter: http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publicationen/multimedikation_ll.pdf.
33. Moßhammer D, Haumann H, Mörike K, Joos S. Polypharmazie – Tendenz steigend, Folgen schwer kalkulierbar. *Deutsches Ärzteblatt international* 2016; 113(38):627–33. doi: 10.3238/arztebl.2016.0627.
34. Pazan F, Kather J, Wehling M. A systematic review and novel classification of listing tools to improve medication in older people. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75(5):619–25. doi: 10.1007/s00228-019-02634-z.
35. Rognstad S, Brekke M, Gjelstad S, Straand J, Fetveit A. Potentially Inappropriate Prescribing to Older Patients: Criteria, Prevalence and an Intervention to Reduce It: The Prescription Peer Academic Detailing (Rx-PAD) Study - A Cluster-Randomized, Educational Intervention in Norwegian General Practice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018. doi: 10.1111/bcpt.13040.
36. Wehling M. Negativlisten und Positivlisten in der Pharmakotherapie älterer Patienten. *Drug research* 2019; 69(S 01):S16-S18. doi: 10.1055/a-0982-5107.

37. Wehling M. Arzneimitteltherapie im Alter: Zu viel und zu wenig, was tun? Ein neues Bewertungssystem: fit for the aged (FORTA). Deutsche medizinische Wochenschrift 2008; 133(44):2289–91. doi: 10.1055/s-0028-1091275.
38. Kuhn-Thiel AM, Weiß C, Wehling M. Consensus validation of the FORTA (Fit fOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging* 2014; 31(2):131–40. doi: 10.1007/s40266-013-0146-0.
39. Pazan F, Weiss C, Wehling M. The FORTA (Fit fOR The Aged) List 2018: Third Version of a Validated Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs Aging* 2019; 36(5):481–4. doi: 10.1007/s40266-019-00669-6.
40. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017; 17(1):230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.
41. Domingo O, Roider G, Stöver A, Mußhoff F, Sachs H, Fels H et al. Potenziell inadäquate Medikamente bei tödlichen Straßenverkehrsunfällen: Abgleich mit der PRISCUS-Liste. *Zeitschrift für Verkehrssicherheit* 2017; (2):20–3.
42. Krüger J, Groth O, Fels H., Graw Matthias, Musshoff F., Roider Gabriele et al. Medikamentennachweise bei bayerischen Altenheimbewohnern – eine rechtsmedizinische Analyse: Erste Ergebnisse aus Screeninguntersuchungen an Urinproben. *Rechtsmedizin* 2019; 29(2):117–24. doi: 10.1007/s00194-019-0314-6.
43. Gleich S, Graw M. Auffälligkeiten bei der Pharmakotherapie Pflegebedürftiger : Rechtsmedizinische Studie. *MMW Fortschr Med* 2020; 162(12):42–6. doi: 10.1007/s15006-020-0615-4.
44. Pschyrembel W, Hrsg. Pschyrembel: Klinisches Wörterbuch. 267. Aufl. Berlin, Boston: De Gruyter; 2017. Verfügbar unter: http://www.degruyter.com/search?f_0=isbnissn&q_0=9783110494976&searchTitle s=true.
45. Knopf H, Grams D. Arzneimittelanwendung von Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6):868–77. doi: 10.1007/s00103-013-1667-8.

46. 1A Pharma, Hrsg. Fachinformation Sotalol-1A Pharma; Juni 2015 [Stand: 19.09.2019]. Verfügbar unter: http://www.1a-files.de/pdf/fi/2015_08_sotalol___1a_pharma_fi.pdf.
47. Gries A. Notfallmanagement bei Beinahe-Ertrinken und akzidenteller Hypothermie. *Der Anaesthesist* 2001; 50(11):887–901. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00101-001-0241-1>.
48. Delacrétaiz E. Medikamente und verlängertes QT-Intervall. *Swiss Medical Forum* 2007; 7(40):814–9. doi: 10.4414/smf.2007.06306.
49. Madea B. Rechtsmedizin: Befunderhebung, Rekonstruktion, Begutachtung. 3. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015.
50. Pfizer. Methotrexat „Lederle“ Tabletten; März 2018 [Stand: 31.08.2018]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/001333>.
51. Moschkau N, Kunz S, Fieseler S, Graw M, Zinka B. Sektionsdaten des Instituts für Rechtsmedizin der Universität München aus dem Jahr 2003. *Rechtsmedizin* 2011; 21(6):541–8. doi: 10.1007/s00194-011-0788-3.
52. Wickop BT. Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten: Eine retrospektive Erhebung zur Bedeutung potentiell inadäquater Medikation (PIM) mit dem Ziel ein alltagstaugliches Tool „GERAS“ zur Minimierung des Einsatzes von PIM zu entwickeln [Dissertation]. Hamburg: Universität Hamburg; 2014.
53. Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T, Svaar H et al. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med* 2001; 161(19):2317–23.
54. Statistisches Jahrbuch Deutschland 2017. 1. Auflage. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2017.
55. Dettmeyer RB, Veit F, Verhoff M. Rechtsmedizin. 3., aktualisierte Auflage 2019. Berlin: Springer Berlin; 2019. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: <http://www.springer.com/>.
56. Rausch C, Laflamme L, Bültmann U, Möller J. Number of medications and adverse drug events by unintentional poisoning among older adults in consideration of inappropriate drug use: A Swedish population-based matched case-control study. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73(6):743–9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2220-8>.

57. Madea B. Strukturelle Probleme bei der Leichenschau. *Rechtsmedizin* 2009; 19(6):399–406. doi: 10.1007/s00194-009-0638-8.
58. Amann U, Schmedt N, Garbe E. Ärztliche Verordnungen von potenziell inadäquater Medikation bei Älteren: Eine Analyse basierend auf der PRISCUS-Liste. *Deutsches Ärzteblatt international* 2012; 109(5):69–75. doi: 10.3238/arztebl.2012.0069.
59. Endres HG, Kaufmann-Kolle P, Steeb V, Bauer E, Bottner C, Thürmann P. Association between Potentially Inappropriate Medication (PIM) Use and Risk of Hospitalization in Older Adults: An Observational Study Based on Routine Data Comparing PIM Use with Use of PIM Alternatives. *PLoS One* 2016; 11(2). doi: 10.1371/journal.pone.0146811.
60. BARMER. BARMER-Arzneimittelreport 2016: Senioren bekommen oft für sie riskante Medikamente. Mainz/Saarbrücken; 2017 [Stand: 11.04.2018]. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/blob/132394/.../data/dl-pdf-arzneimittelreport.pdf>.
61. Schubert I, Kupper-Nybelen J, Ihle P, Thürmann P, Küpper-Nybelen J. Prescribing potentially inappropriate medication (PIM) in Germany's elderly as indicated by the PRISCUS list. An analysis based on regional claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22(7):719–27. doi: 10.1002/pds.3429.
62. Exler E. Prävalenz und Verordnungsentwicklung von PRISCUS-Medikamenten und fraglichen PRISCUS-Medikamenten: Ergebnisse der populationsbasierten Heinz Nixdorf Recall Studie [Dissertation]. Duisburg: Universität Duisburg-Essen; 2016.
63. Kirschke M, Böhme J. Auswirkungen der Einnahme potenziell inadäquater Medikamente auf die Ergebnisse eines Versicherungsunternehmens. *Versicherungsmedizin* 2014; 66(3):142–5.
64. Endres HG, Kaufmann-Kolle P, Knopf H, Thürmann P. Welche Faktoren begünstigen die Anwendung potenziell ungeeigneter Medikamente bei älteren Menschen?: Ergebnisse aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2018; 61(1):40–51. doi: 10.1007/s00103-017-2654-2.
65. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V. Studie zeigt: Schulung von Hausärzten konnte Medikation älterer Patienten nicht ausreichend verbessern [Pressemitteilung]; 2016 [Stand: 11.04.2018].

66. Siebert S, Elkeles B, Hempel G, Kruse J, Smollich M. Die PRISCUS-Liste im klinischen Test. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 2013; 46(1):35–47. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00391-012-0324-4>.
67. Zimmermann T, Kaduszkiewicz H, van den Bussche H, Schön G, Brettschneider C, König H-H et al. Potenziell inadäquate Medikamente bei älteren hausärztlich versorgten Patientinnen und Patienten. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2013; 56(7):941–9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1767-5>.
68. Statista. Arzneimittelversorgung: Top 50 Arzneimittel in Deutschland nach verordneten Tagesdosen 2018 [Stand: 29.01.2020]. Verfügbar unter: <https://de-statista-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/statistik/daten/studie/788001/umfrage/fuehrende-arzneimittel-in-deutschland-nach-verordneten-tagesdosen/>.
69. Hoffmann F, Schmiemann G, Dörks M. Untersuchungen zu Polypharmazie: Eine Frage der Definition und der verwendeten Daten. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2016; 113:27–35. doi: 10.1016/j.zefq.2016.03.004.
70. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2016: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-50351-5>.
71. Fiss T, Dreier A, Meinke C, van den Berg N, Ritter CA, Hoffmann W. Frequency of inappropriate drugs in primary care: Analysis of a sample of immobile patients who received periodic home visits. *Age Ageing* 2011; 40(1):66–73. doi: 10.1093/ageing/afq106.
72. Forschungsverbund „priscus“. *Gesundheit im Alter 2007 - Teilprojekt 1* [Stand: 17.09.2019]. Verfügbar unter: <http://priscus.net/content.php?menuid=26&pos=3&sid=6b767430393533383438303031353638373337303234&kvt0953848001568737024=7322f282bdec6b0adef9bd06a56bce9>.

73. Forschungsverbund „priscus“. Gesundheit im Alter 2007 - Teilprojekt 5 [Stand: 17.09.2019]. Verfügbar unter:
<http://priscus.net/content.php?menuid=30&pos=3&sid=6b767430393533383438303031353638373337303234&kvt0953848001568737024=7322f282bdec6b0adef9bd06a56bce9>.
74. Rieckert A, Trampisch US, Klaaßen-Mielke R, Drewelow E, Esmail A, Johansson T et al. Polypharmacy in older patients with chronic diseases: A cross-sectional analysis of factors associated with excessive polypharmacy. *BMC Fam Pract* 2018; 19(1):113. doi: 10.1186/s12875-018-0795-5.
75. Waltering I, Schwalbe O, Hempel G. Discrepancies on Medication Plans detected in German Community Pharmacies. *J Eval Clin Pract* 2015; 21(5):886–92. doi: 10.1111/jep.12395.
76. DEGAM. Hausärztliche Leitlinie: Geriatrisches Assessment in der Hausarztpraxis; 8.5.2018.
77. Bauer TK, Lindenbaum K, Stroka MA, Engel S, Linder R, Verheyen F. Fall risk increasing drugs and injuries of the frail elderly - evidence from administrative data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21(12):1321–7. doi: 10.1002/pds.3357.
78. Zeyfang A, Denkinger MD, Hagg-Grün U. Basiswissen Medizin des Alterns und des alten Menschen. 3., vollständig überarbeitete Auflage; 2017. (Lehrbuch).
79. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V. „Versterben nach Sturz ist eine nicht-natürliche Todesart“; 2016 [Stand: 19.07.2018]. Verfügbar unter:
<https://www.dggeriatrie.de/ueber-uns/aktuelle-meldungen/1076-versterben-nach-sturz-ist-eine-nicht-nat%C3%BCrliche-todesart>.
80. Balzer K, Bremer M, Schramm S, Lümann D, Raspe H. Sturzprophylaxe bei älteren Menschen in ihrer persönlichen Wohnumgebung. *GMS Health Technol Assess* 2012; 8:Doc01. doi: 10.3205/hta000099.
81. Rapp K, Freiberger E, Todd C, Klenk J, Becker C, Denkinger M et al. Fall incidence in Germany: Results of two population-based studies, and comparison of retrospective and prospective falls data collection methods. *BMC Geriatr* 2014; 14:105. doi: 10.1186/1471-2318-14-105.

82. Dapp U, Fertmann R, Anders J, Schmidt S, Profener F, Deneke C et al. Die Longitudinal-Urban-Cohort-Ageing-Studie (LUCAS). *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 2011; 44(2):55–72. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00391-011-0244-8>.
83. Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: A randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89(6):845–54. doi: 10.1038/clpt.2011.44.
84. Lindner R, Hery D, Schaller S, Schneider B, Sperling U. Suizidgefährdung und Suizidprävention bei älteren Menschen: Eine Publikation der Arbeitsgruppe „Alte Menschen“ im Nationalen Suizidpräventionsprogramm für Deutschland. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2014.
85. Statistisches Bundesamt, Hrsg. *Gesundheit: Todesursachen in Deutschland 2015; 2017*.
86. Schmidtke A, Sell R, Löhr C. Epidemiologie von Suizidalität im Alter. *Z Gerontol Geriatr* 2008; 41(1):3–13. doi: 10.1007/s00391-008-0517-z.
87. Oehme C. Statistisch-deskriptive Auswertung der Sektionsdaten des Instituts für Rechtsmedizin der Universität München aus dem Jahr 2007 [Dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität; 2012.
88. Löbig T, Pilling L, Müller K, Dreßler J, Thiele K. Suizid im hohen Lebensalter. *Rechtsmedizin* 2015; 25(4):274–80. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00194-015-0045-2>.
89. Wulff B, Iwersen-Bergmann S, Pabel T, Püschel K. Suizide von über 80-jährigen in Hamburg unter Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Aspekte: Beobachtete Fälle zwischen Januar 2008 und Mai 2013. *Rechtsmedizin* 2014; 24(2):103–6. doi: 10.1007/s00194-014-0945-6.
90. Dormann H, Sonst A, Müller F, Vogler R, Patapovas A, Pfistermeister B et al. Adverse drug events in older patients admitted as an emergency: The role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS). *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(13):213–9. doi: 10.3238/arztebl.2013.0213.

91. Hahn A, Begemann K, Stürer A. Vergiftungen in Deutschland: Krankheitsbegriff, Dokumentation und Einblicke in das Geschehen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2014; 57(6):638–49. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00103-014-1965-9>.
92. Pillans PI, Page CB, Ilango S, Kashchuk A, Isbister GK. Self-poisoning by older Australians: A cohort study. Med J Aust 2017; 206(4):164–9.
93. Wysowski DK. Surveillance of prescription: Drug-related mortality using death certificate data. Drug Saf 2007; 30(6):533–40.
94. Warner M, Trinidad JP, Bastian BA, Minino AM, Hedegaard H. Drugs Most Frequently Involved in Drug Overdose Deaths: United States, 2010-2014. Natl Vital Stat Rep 2016; 65(10):1–15.
95. Lim JY, Lee DH. Characteristics of Drugs Ingested for Suicide Attempts in the Elderly. J Korean Med Sci 2018; 33(11):e86. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e86.
96. Schmidtke A. Vortrag [Stand: 29.01.2020]. Verfügbar unter: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiU0JKmlN3cAhXMxoUKHbLICHgQFjAAegQIABAC&url=https%3A%2F%2Fwww.dksb-mv.de%2Fimages%2Fweb%2Fdownload%2FVortrag_Prof__Schmidtke_Teil2.pdf&usg=AOvVaw0l5DXEyHsSdTAH9ug0ekEs.
97. Schwarz UI, Rüder S, Krappweis J, Israel M, Kirch W. Epidemiologie medikamentöser Parasuizide. Eine Erhebung aus dem Universitätsklinikum Dresden. Dtsch Med Wochenschr 2004; 129(31-32):1669–73. doi: 10.1055/s-2004-829012.
98. Wnent J, Gräsner J-T, Seewald S, Brenner S. Öffentlicher Jahresbericht: Innerklinische Reanimation 2018 des Deutschen Reanimationsregisters; 15.8.2019 [Stand: 18.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.reanimationsregister.de/berichte.html>.
99. Statistisches Bundesamt, Hrsg. Gesundheit: Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle); 2016.

100. Henschel F, Redaelli M, Siegel M, Stock S. Correlation of Incident Potentially Inappropriate Medication Prescriptions and Hospitalization: An Analysis Based on the PRISCUS List. *Drugs Real World Outcomes* 2015; 2(3):249–59. doi: 10.1007/s40801-015-0035-4.
101. Reich O, Rosemann T, Rapold R, Blozik E, Senn O. Potentially inappropriate medication use in older patients in Swiss managed care plans: prevalence, determinants and association with hospitalization. *PLoS One* 2014; 9(8). doi: 10.1371/journal.pone.0105425.
102. Price SD, Holman CDJ, Sanfilippo FM, Emery JD. Association between potentially inappropriate medications from the Beers criteria and the risk of unplanned hospitalization in elderly patients. *Ann Pharmacother* 2014; 48(1):6–16. doi: 10.1177/1060028013504904.
103. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): Application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing* 2008; 37(6):673–9. doi: 10.1093/ageing/afn197.
104. Brown JD, Hutchison LC, Li C, Painter JT, Martin BC. Predictive Validity of the Beers and Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions (STOPP) Criteria to Detect Adverse Drug Events, Hospitalizations, and Emergency Department Visits in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64(1):22–30. doi: 10.1111/jgs.13884.
105. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V. Keine einfache Lösung für das Problem der potenziell inadäquaten Medikation: Ergebnisse der RIME-Studie vorgestellt; 2016 [Stand: 29.01.2020]. Verfügbar unter: <https://www.dggeriatrie.de/ueberuns/aktuelle-meldungen/1174-keine-einfache-1%C3%B6sung-f%C3%BCr-das-problem-der-potenziell-inad%C3%A4quaten-medikation-ergebnisse-der-rime-studie-vorgestellt>.
106. Schmiedl S, Rottenkolber M, Szymanski J, Drewelow B, Siegmund W, Hippus M et al. Preventable ADRs leading to hospitalization - results of a long-term prospective safety study with 6,427 ADR cases focusing on elderly patients. *Expert Opin Drug Saf* 2018; 17(2):125–37. doi: 10.1080/14740338.2018.1415322.

107. Sönnichsen A, Trampisch US, Rieckert A, Piccoliori G, Vögele A, Flamm M et al. Polypharmacy in chronic diseases-Reduction of Inappropriate Medication and Adverse drug events in older populations by electronic Decision Support (PRIMA-eDS): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17:57. doi: 10.1186/s13063-016-1177-8.
108. Universität Witten-Herdecke. PRIMA-eDS; 2021 [Stand: 14.01.2023]. Verfügbar unter: <https://www.prima-eds.eu/>.
109. Schächtele S, Tümena T, Gaßmann K-G, Fromm MF, Maas R. Co-Prescription of QT-Interval Prolonging Drugs: An Analysis in a Large Cohort of Geriatric Patients. *PLoS One* 2016; 11(5):e0155649. doi: 10.1371/journal.pone.0155649.
110. CredibleMeds®. Combined list of drugs that prolong QT and/or cause torsades de pointes (TDP); 2018 [Stand: 03.04.2018]. Verfügbar unter: https://crediblemeds.org/index.php/login/do_login/.
111. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. Psychopharmakaassoziierte QTc-Intervall-Verlängerung und Torsade de Pointes. *Deutsches Ärzteblatt international* 2011; 108(41):687–93. doi: 10.3238/arztebl.2011.0687.
112. Schade Hansen C, Pottegård A, Ekelund U, Kildegaard Jensen H, Lundager Forberg J, Brabrand M et al. Association between QTc prolongation and mortality in patients with suspected poisoning in the emergency department: A transnational propensity score matched cohort study. *BMJ Open* 2018; 8(7):e020036. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020036.
113. Eckes L, Tsokos M, Herre S, Gapert R, Hartwig S. Toxicological identification of diphenhydramine (DPH) in suicide. *Forensic Sci Med Pathol* 2013; 9(2):145–53. doi: 10.1007/s12024-012-9383-5.
114. Bellmann R, Joannidis M. Vergiftungen mit psychotropen Substanzen. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2017; 112(6):557–75. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00063-017-0323-8>.
115. Pragst F, Herre S, Bakdash A. Poisonings with diphenhydramine—a survey of 68 clinical and 55 death cases. *Forensic Sci Int* 2006; 161(2-3):189–97. doi: 10.1016/j.forsciint.2006.01.019.
116. Panknin H-T. Medizinische Fehler im Krankenhaus - Quelle der Besorgnis. *intensiv* 2004; 12(6):277–85. doi: 10.1055/s-2004-813613.

117. Aly, F A. Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). *Arzneiverordnung in der Praxis* 2015; 42(3):99–104.
118. Eichenberg C, Auersperg F, Rusch BD, Brähler E. Selbstmedikation: Eine bundesdeutsche Repräsentativbefragung zu Motiven, Anlässen und Informationsquellen für den Konsum rezeptfreier Medikamente. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2015; 65(8):304–10. doi: 10.1055/s-0035-1545311.
119. Universität Witten-Herdecke. Priscus 2.0; 2021 [Stand: 14.01.2023]. Verfügbar unter: <https://www.priscus2-0.de/>.
120. Mann N-K, Mathes T, Sönnichsen A, Pieper D, Klager E, Moussa M et al. Potentially Inadequate Medications in the Elderly: PRISCUS 2.0—First Update of the PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int* 2023; (Forthcoming). doi: 10.3238/arztebl.m2022.0377.
121. Meyer L, Wehling M. Knowledge on and use of the FORTA („Fit fOR The Aged“)-list and the FORTA App by general practitioners in Baden-Württemberg, Germany. *European Geriatric Medicine* 2020; 11(3):499–503. doi: 10.1007/s41999-020-00311-4.
122. Rieckert A, Sommerauer C, Krumeich A, Sönnichsen A. Reduction of inappropriate medication in older populations by electronic decision support (the PRIMA-eDS study): A qualitative study of practical implementation in primary care. *BMC Fam Pract* 2018; 19(1):110. doi: 10.1186/s12875-018-0789-3.

8. Anhang

8.1. Zusammenfassung von Daten des Institutes für Rechtsmedizin in München im Vorfeld dieser Arbeit

Anzahl aller Fälle

Priscus-positiv	Priscus-negativ	Gesamt
227 (39,7%)	345 (60,3%)	572

Anzahl der Verstorbenen im Krankenhaus

Priscus-positiv	Priscus-negativ	Gesamt
43 (51,8%)	40 (48,2%)	83

Tabelle 11: Übersicht über Patienten, die in den Jahren 2011 bis Mitte 2015 am Institut für Rechtsmedizin in München eine toxikologische Untersuchung erhielten und 65 Jahre oder älter waren

8.2. Anschreiben an die Staatsanwaltschaften

**INSTITUT FÜR RECHTSMEDIZIN
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

Vorstand: Prof. Dr. med. Matthias Graw

Nußbaumstr. 26 · D-80336 München
Postfach 15 10 23 · D-80046 München
Tel.: +49 (0)89 2180-73 011 · Fax: -73 009
E-Mail: rechtsmedizin@med.uni-muenchen.de

Inst. f. Rechtsmedizin · Postfach 15 10 23 · D-80046 München

München, Datum

fre/kar

Adressfeld

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich Rahmen meiner Doktorarbeit am Institut für Rechtsmedizin in München möchte ich Sie um Unterstützung bitten. Das Thema der Arbeit ist die "Potentiell inadäquate Medikation forensisch bedeutsamer Todesfälle im Krankenhaus". Betreut werde ich dabei durch Herrn Prof. Dr. med. Oliver Peschel und Frau Dr. rer. biol. hum. Gabriele Roider.

Dafür untersuche ich die Haus- und Krankenhausmedikation älterer, am Institut obduzierter Patienten auf das Vorhandensein von Medikamenten, die in der sogenannten "PRISCUS Liste" aufgeführt sind. Dabei handelt es sich um Arzneistoffe, die im höheren Alter ein größeres Risiko für unerwünschte (Neben-)Wirkungen aufweisen. Wir erwarten aus dieser Untersuchung Ergebnisse, die sehr wichtig für die Beurteilung ärztlicher Behandlungsfehler sind.

Aus diesem Grund möchte ich Sie bitten, mir die Ermittlungsunterlagen zu *folgendem Patienten/folgender Patientin/folgenden Patienten* zur Einsicht zur Verfügung zu stellen.

Name, Vorname geb. am *Geburtsdatum* und verst. am *Sterbedatum* mit dem polizeilichen Aktenzeichen: *Aktenzeichen* und dem Aktenzeichen der Staatsanwaltschaft *Staatsanwaltschaft: Aktenzeichen*

Bitte senden Sie diese an das Institut für Rechtsmedizin zu Händen von Frau Dr. Roider.
Die Akten werden zeitnah bearbeitet und innerhalb von längstens drei Wochen zurückgesandt.

Die Bestimmungen des Datenschutzes werden vollumfänglich berücksichtigt.

Vielen Dank für Ihre Bemühungen.

Mit freundlichen Grüßen,

Elisabeth Fremmer (Doktorandin)

Dr. G. Roider (Sachverständige)

8.3. Anschreiben an die Krankenhäuser

**INSTITUT FÜR RECHTSMEDIZIN
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN**
Vorstand: Prof. Dr. med. Matthias Graw

Nußbaumstr. 26 · D-80336 München
Postfach 15 10 23 · D-80046 München
Tel.: +49 (0)89 2180-73 011 · Fax: -73 009
E-Mail: rechtsmedizin@med.uni-muenchen.de

Inst. f. Rechtsmedizin · Postfach 15 10 23 · D-80046 München

München, Datum

fre/kar

Adressfeld

—
Sehr geehrte Damen und Herren,

im Rahmen meiner Doktorarbeit am Institut für Rechtsmedizin in München möchte ich Sie um Unterstützung bitten. Das Thema der Arbeit ist die "Potentiell inadäquate Medikation forensisch bedeutsamer Todesfälle im Krankenhaus". Betreut werde ich dabei durch Herrn Prof. Dr. med. Oliver Peschel und Frau Dr. rer. biol. hum. Gabriele Roider.

—
In dieser Arbeit untersuche ich die Haus- und Krankenhausmedikation bestimmter, am Institut obduzierter Patienten auf das Vorhandensein von Medikamenten, die in der sogenannten "PRISCUS Liste" aufgeführt sind. Dabei handelt es sich um Arzneistoffe, die im höheren Alter ein größeres Risiko für unerwünschte (Neben-)Wirkungen aufweisen und eventuell anders verstoffwechselt werden. Dies ist eine rein statistische Arbeit zum Vorkommen von Priscus-Medikamenten.

Ich muss dafür die Medikamente, die unter anderem *Ihr Patient/Ihre Patientin/Ihre Patienten Name, Vorname*, geboren am *Geburtsdatum* und verstorben am *Sterbedatum* als Vormedikation beim Hausarzt und während des Krankenhausaufenthaltes erhalten hat, mit den im toxikologischen Gutachten gefundenen Arzneistoffen abgleichen.

Aus diesem Grund möchte ich Sie bitten, mir eine Liste dieser Medikamente und eventuell der Vorerkrankungen an das Institut für Rechtsmedizin zu Händen von Frau Dr. Roider zu schicken oder an folgende E-Mail-Adresse: Elisabeth.Fremmer@med.uni-muenchen.de

Die Bestimmungen des Datenschutzes werden vollumfänglich berücksichtigt.

Mit bestem Dank für Ihre Bemühungen und freundlichen Grüßen.

Elisabeth Fremmer

Prof. Dr. O. Peschel

Dr. G. Roider

8.4. Anschreiben an die Hausärzte

**INSTITUT FÜR RECHTSMEDIZIN
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN**
Vorstand: Prof. Dr. med. Matthias Graw

Nußbaumstr. 26 · D-80336 München
Postfach 15 10 23 · D-80046 München
Tel.: +49 (0)89 2180-73 011 · Fax: -73 009
E-Mail: rechtsmedizin@med.uni-muenchen.de

Inst. f. Rechtsmedizin · Postfach 15 10 23 · D-80046 München

München, Datum

fre/kar

Adressfeld

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Rahmen meiner Doktorarbeit am Institut für Rechtsmedizin in München möchte ich Sie um Unterstützung bitten. Das Thema der Arbeit ist die "Potentiell inadäquate Medikation forensisch bedeutsamer Todesfälle im Krankenhaus". Betreut werde ich dabei durch Herrn Prof. Dr. med. Oliver Peschel und Frau Dr. rer. hum. biol. Gabriele Roider.

In dieser Arbeit untersuche ich die Haus- und Krankenhausmedikation bestimmter, am Institut obduzierter, Patienten auf das Vorhandensein von Medikamenten, die in der sogenannten "PRISCUS Liste" aufgeführt sind. Dabei handelt es sich um Arzneistoffe, die im höheren Alter ein größeres Risiko für unerwünschte (Neben-)Wirkungen aufweisen.

Ich muss dafür die im toxikologischen Gutachten gefunden Arzneistoffe mit den Medikamenten abgleichen, die *Ihr Patient/Ihre Patientin Name, Vorname*, geboren am *Geburtsdatum* und verstorben am *Sterbedatum* vor Einweisung ins Krankenhaus verordnet bekommen hat, da verordnete und eingenommene Arzneimittel häufig nicht übereinstimmen.

Aus diesem Grund möchte ich Sie bitten, mir eine Liste dieser Medikamente und eventuell der Vorerkrankungen an das Institut für Rechtsmedizin zu Händen von Frau Dr. Roider zu schicken oder an folgende E-Mail-Adresse: Elisabeth.Fremmer@med.uni-muenchen.de

Die Bestimmungen des Datenschutzes werden vollumfänglich berücksichtigt.

Mit bestem Dank für Ihre Bemühungen und freundlichen Grüßen,

Elisabeth Fremmer

Prof. Dr. O. Peschel

Dr. G. Roider

8.5. Liste aller dokumentierten Arzneistoffe

Arzneistoff	Anzahl der Nennungen	Arzneistoff	Anzahl der Nennungen
Acetazolamid	1	Budesonid	3
Acetylcystein	8	Budesonid/Formoterol	3
Acetyldigoxin	3	Bunitrolol	1
Acetylsalicylsäure	56	Bupivacain	3
Adrenalin	38	Buprenorphin	3
Agomelatin	1	Butylscopolamin	1
Alendronat	3	Cabergolin	2
Allopurinol	22	Cafedrin	12
Alphacalcidol	2	Calciparin	1
Alprazolam	1	Calcitriol	2
Alteplase	1	Calcium	8
Amantadin	1	Calcium/Cholecalciferol	5
Ambroxol	3	Candesartan	5
Amiodaron	18	Captopril	1
Amitriptylin	4	Carbamazepin	1
Amlodipin	17	Carbimazol	1
Amoxicillin/Clavulan- säure	1	Carvedilol	4
Amphotericin B	2	Caspofungin	1
Ampicillin/Sulbactam	5	Cefotaxim	1
Anastrozol	2	Ceftriaxon	5
Anidulafungin	2	Cefuroxim	5
Apixaban	1	Celecoxib	1
Atorvastatin	2	Chinin	2
Atracurium	6	Cholecalciferol	1
Atropin	6	Ciclosporin A	2
Atrovent	1	Cimetidin	1
Azithromycin	2	Cinnarizin/Dimen- hydrinat	1
Baldrian	1	Ciprofloxacin	4
Beclometason	1	Citalopram	18
Beclometason/Formo- terol	1	Clarithromycin	3
Benazepril/Hydrochloroth iazid	2	Clemastin	1
Benperidol	1	Clindamycin	2
Bezafibrat	3	Clonidin	4
Biperiden	2	Clopidogrel	10
Bisacodyl	2	Clozapin	4
Bisoprolol	51	Codein	2
Bisoprolol/Hydro- chlorothiazid	2	Corticosteroid	1
Bisphosphonat	1	Cromoglicinsäure/ Reproterol	1
Brinzolamid	1	Cyclobarbital	2
Bromazepam	3	Dexamethason	4
		Dexamethason/Neomycin /Polymyxin B	1

Arzneistoff	Anzahl der Nennungen	Arzneistoff	Anzahl der Nennungen
Diazepam	3	Glimepirid	5
Diclofenac	7	Glucose	8
Digitoxin	2	Glyceroltrinitrat	2
Digoxin	1	Glycopyrrolat	1
Dimenhydrinat	9	Granisetron	2
Dimetinden	2	H2-Blocker	1
Diphenhydramin	12	HAES	1
Dobutamin	5	Haloperidol	15
Domperidon	3	Heparin	30
Donepezil	1	Hydrochlorothiazid	13
Dorzolamid	1	Hydrochlorothiazid/ Triamteren	3
Doxazosin	4	Hydrocortison	3
Doxepin	4	Hydromorphon	5
Doxylamin	1	Hypromellose	1
Duloxetin	6	Ibuprofen	11
Eisen	5	Imatinib	1
Elektrolyte	6	Imipenem/Cilastatin	2
Enalapril	2	Immunglobuline	1
Enalapril/Hydrochlorothiazid	4	Insulin	20
Eplerenon	2	Insulin/Glucose	1
Erythrozytenkonzentrat	3	Iod	1
Escitalopram	5	Iod/Levothyroxin	3
Esomeprazol	4	Ipratropium	1
Estrogen	1	Irbesartan	2
Etomidate	1	Isosorbiddinitrat	2
Ezetimib	1	Itraconazol	2
Fenoterol/Ipratropiumbromid	1	Kalium	14
Fentanyl	30	Katecholamine	1
FFP	2	Ketamin	6
Finasterid	1	Kontrastmittel	1
Fluconazol	1	Kortison	1
Flumazenil	1	Lactulose	7
Flunitrazepam	5	Latanoprost	1
Fluoxetin	2	Lercandipin	4
Flupentixol	2	Letrozol	1
Flupiritin	2	Levetiracetam	7
Fluvastatin	1	Levodopa	2
Folsäure	4	Levodopa/Benserazid	2
Formoterol	5	Levofloxacin	1
Furosemid	28	Levomepromazin	3
Fusidinsäure	1	Levothyroxin	25
Gabapentin	2	Lidocain	60
Galantamin	1	Linezolid	1
Gelafundin	1	Lisinopril/Hydrochlorothiazid	1

Arzneistoff	Anzahl der Nennungen	Arzneistoff	Anzahl der Nennungen
Lorazepam	24	Oxycodon/Naloxon	6
Lormetazepam	2	Pankreatin	2
Losartan	2	Pantoprazol	66
Macrogol	7	Paracetamol	32
Magnesium	6	Pazopanib	1
Melperon	13	Penbutolol	1
Memantin	3	Perchlorat	1
Mepivacain	1	Perenterol	3
Meropenem	4	Perfalgan	1
Metamizol	56	Phenprocoumon	17
Metformin	12	Pipamperon	9
Methotrexat	2	Piperacillin	1
Methylprednisolon	1	Piperacillin/Sulbactam	1
Metoclopramid	22	Piperacillin/Tazobactam	11
Metoprolol	25	Piritramid	22
Metronidazol	6	PPSB	5
Mianserin	3	Pramipexol	1
Midazolam	37	Pravastatin	2
Mirtazapin	9	Prednisolon	19
Mivacurium	1	Pregabalin	10
Molsidomin	2	Prilocain	1
Montelukast	2	Promethazin	6
Morphin	32	Propofol	20
Movicol	4	Prostagutt	1
Moxifloxacin	1	Prothipendyl	3
Moxonidin	1	Quetiapin	8
Mycophenolat	4	Raltegravir	1
Nahrungsergänzungsmittel	3	Ramipril	37
Naloxon	4	Ramipril/Hydrochlorothiazid	3
Naproxen	1	Remifentanil	2
Natriumbicarbonat	12	Repaglinid	1
Natriumperchlorat	1	Risperidon	8
Natriumpicosulfat	1	Rivaroxaban	7
Nevirapin	1	Rivastigmin	3
Nikotinpflaster	1	Rocuronium	4
Nitrolingualspray	1	Ropivacain	3
Noradrenalin	23	Rotigotin	1
Noradrenalin/Etofyllin	1	Salbutamol	4
Nordazepam	2	Salbutamol/Atrovent	1
Olanzapin	4	Salmeterol/Fluticason	2
Olmesartan	1	Selen	2
Omeprazol	5	Sertralin	2
Ondansetron	3	Sildenafil	2
Oxazepam	3	Simeticon	2
Oxycodon	6	Simvastatin	27

Arzneistoff	Anzahl der Nennungen	Arzneistoff	Anzahl der Nennungen
Sitagliptin	3	Vitamin B12	1
Sotalol	4	Vitamin D	16
Spironolacton	15	Vitamin K	6
Succinylcholin	1	Vitaminpräparat	2
Sufentanil	16	Xipamid	6
Sulbactam	1	Xylocain	1
Sulpirid	1	Zolpidem	8
Sultanol	2	Zopiclon	8
Sumatriptan	1		
Tacrolimus	2	Gesamtergebnis	1814
Tamoxifen	1		
Tamsulosin	7	Grauhinterlegte Arzneistoffe sind	
Tapentadol	2	Arzneistoffe der Priscus-Liste.	
Tazobactam	1		
Tenofovir	1		
Terazosin	1		
Terbutalin	2		
Tetanus-Impfung	1		
Theophyllin	2		
Thiamazol	1		
Thiamin	1		
Thiopental	3		
Thrombozytenkonzentrat	2		
Ticlopidin	1		
Tigecyclin	1		
Tilidin	3		
Tilidin/Naloxon	8		
Timolol	4		
Tiotropium	3		
Torasemid	38		
Tramadol	6		
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	4		
Trimipramin	4		
Trockenhefe	2		
Tropiumchlorid	1		
Tyloxapol	1		
Urapidil	3		
Ursodesoxycholsäure	2		
Valproat	4		
Valsartan	6		
Vancomycin	4		
Vasopressin	2		
Vecuronium	1		
Venlafaxin	2		
Verapamil	5		

8.6. Modifizierte Priscus-Liste

Arzneistoff	Arzneistoffklasse laut Priscus-Liste	Nachweis in der toxikologischen Untersuchung möglich (Stand 12/2015)
Acemetacin	NSAID	Nein
Acetyldigoxin	Antiarrhythmikum	Nur bei gezielter Untersuchung
Alprazolam	Kurz-/Mittellangwirksames Benzodiazepin	Ja
Amitriptylin	Klassisches Antidepressivum	Ja
Baclofen	Muskelrelaxans	Ja (ab 2015)
Bromazepam	Langwirksames Benzodiazepin	Ja
Brotizolam (>0,125 mg/d)	Kurz-/Mittellangwirksames Benzodiazepin	Ja
Chinidin	Antiarrhythmikum	Nein
Chloralhydrat	anderes Sedativum	Nur bei gezielter Untersuchung
Chlordiazepoxid	Langwirksames Benzodiazepin	Ja (ab 2015)
Chlorphenamin	Antihistaminikum	Nein
Clemastin	Antihistaminikum	Nein
Clobazam	Langwirksames Benzodiazepin	Ja
Clomipramin	Klassisches Antidepressivum	Ja
Clonidin	Antihypertensivum	Ja
Clozapin	Neuroleptikum	Ja
Diazepam	Langwirksames Benzodiazepin	Ja
Dickflüssiges Paraffin	Laxans	Nein
Digoxin	Antiarrhythmikum	Nur bei gezielter Untersuchung
Dihydroergocryptin	Ergotamin & Ergotaminderivate	Nein
Dihydroergotoxin	Ergotamin & Ergotaminderivate	Nein
Dikaliumclorazepat	Langwirksames Benzodiazepin	Nein
Dimenhydrinat	Antiemetikum	Ja (als Salz des Diphenhydramins)
Dimetinden	Antihistaminikum	Nein
Diphenhydramin	anderes Sedativum	Ja
Doxazosin	Alpha-Blocker	Nein
Doxepin	Klassisches Antidepressivum	Ja
Doxylamin	anderes Sedativum	Ja
Ergotamin	Ergotamin & Ergotaminderivate	Nein
Ergotaminderivate	Ergotamin & Ergotaminderivate	Ja (ab 2015)

Arzneistoff	Arzneistoffklasse laut Priscus-Liste	Nachweis in der toxikologischen Untersuchung möglich (Stand 12/2015)
Etoricoxib	NSAID	Nein
Flecainid	Antiarrhythmikum	Ja (ab 2015)
Flunitrazepam	Langwirksames Benzodiazepin	Ja
Fluoxetin	SSRI	Ja
Fluphenazin	Neuroleptikum	Ja (ab 2015)
Flurazepam	Langwirksames Benzodiazepin	Ja
Haloperidol (>2mg)	Neuroleptikum	Ja
Hydroxycin	Antihistaminikum	Ja
Imipramin	Klassisches Antidepressivum	Ja
Indometacin	NSAID	Nein
Ketoprofen	NSAID	Nein
Levomepromazin	Neuroleptikum	Ja
Lorazepam (>2mg/d)	Kurz-/Mittellangwirksames Benzodiazepin	Ja
Lormetazepam (>0,5 mg/d)	Kurz-/Mittellangwirksames Benzodiazepin	Ja
Maprotilin	Klassisches Antidepressivum	Ja
Medazepam	Langwirksames Benzodiazepin	Ja
Meloxicam	NSAID	Nein
Methyldopa	Antihypertensivum	Nein
Metildigoxin	Antiarrhythmikum	Nur bei gezielter Untersuchung
Naftidrofuryl	Vasodilatator/Antidementivum	Nein
Nicergolin	Vasodilatator/Antidementivum	Nein
Nifedipin (unretardiert)	Calcium-Kanal-Blocker	Ja (ab 2015)
Nitrazepam	Langwirksames Benzodiazepin	Ja
Nitrofurantoin	Antibiotikum	Nein
Olanzapin (>10mg)	Neuroleptikum	Ja
Oxazepam (>60mg/d)	Kurz-/Mittellangwirksames Benzodiazepin	Ja
Oxybutynin (retardiert/unretardiert)	Urologisches Spasmolytikum	Nein
Perphenazin	Neuroleptikum	Ja (ab 2015)
Pentoxifyllin	Vasodilatator/Antidementivum	Ja (ab 2015)
Pethidin	Opioid-Analgetikum	Ja
Phenobarbital	Antiepileptikum	Ja
Phenylbutazon	NSAID	Nein
Piracetam	Vasodilatator/Antidementivum	Nein
Piroxicam	NSAID	Nein
Prasugrel	Antikoagulans	Nein
Prazepam	Langwirksames Benzodiazepin	Ja (ab 2015)

Arzneistoff	Arzneistoffklasse laut Priscus-Liste	Nachweis in der toxikologischen Untersuchung möglich (Stand 12/2015)
Prazosin	Alpha-Blocker	Nein
Reserpin	Antihypertensivum	Nein
Solifenacin	Urologisches Spasmolytikum	Nein
Sotalol	Antiarrhythmikum	Ja
Temazepam	Kurz-/Mittellangwirksames Benzodiazepin	Ja
Terazosin (als Antihypertensivum)	Alpha-Blocker	Nein
Tetrazepam	Muskelrelaxans	Ja
Thioridazin	Neuroleptikum	Ja
Ticlopidin	Antikoagulans	Nein
Tolterodin (unretardiert)	Urologisches Spasmolytikum	Nein
Tranlycypromin	MAO-Hemmer	Ja
Triazolam	Kurz-/Mittellangwirksames Benzodiazepin	Ja
Trimipramin	Klassisches Antidepressivum	Ja
Tripolidin	Antihistaminikum	Nein
Zaleplon (>5mg/d)	Z-Substanz	Ja
Zolpidem (>5 mg/d)	Z-Substanz	Ja
Zopiclon (>3,75 mg/d)	Z-Substanz	Ja

8.7. Detaillierte Darstellung der Fälle mit Priscus-Arzneistoffen

Fall- nummer	Priscus-Arzneistoff	Vor- medikation	Krankenhaus- medikation	Selbst- ständig ein- genommen	Einnahme nicht bekannt
008	Diphenhydramin			X	
009	Diphenhydramin			X	
	Zolpidem	X			
010	Lorazepam				X
011	Amitriptylin	X			
012	Flunitrazepam	X			
	Sotalol				X
013	Sotalol	X	X		
002	Acetyldigoxin	X			
003	Lorazepam		X		
	Zolpidem		X		
004	Diphenhydramin				X
005	Dimenhydrinat		X		
	Trimipramin	X	X		
001	Clozapin	X			
	Diphenhydramin			X	
	Lormetazepam			X	
021	Lorazepam		X		
022	Amitriptylin	X	X		
	Lorazepam	X	X		
	Zopiclon	X			
025	Dimenhydrinat		X		
	Haloperidol		X		
027	Diphenhydramin				X
028	Dimenhydrinat		X		
	Doxazosin	X	X		
030	Lorazepam		X		
015	Haloperidol		X		
	Zolpidem		X		
016	Dimenhydrinat		X		
017	Acetyldigoxin	X			
020	Doxepin	X	X		
	Fluoxetin	X	X		
044	Diazepam		X		
045	Haloperidol		X		
	Zolpidem		X		
047	Haloperidol				X
051	Flunitrazepam	X	X		

Fall- nummer	Priscus-Arzneistoff	Vor- medikation	Krankenhaus- medikation	Selbst- ständig ein- genommen	Einnahme nicht bekannt
	Haloperidol		X		
052	Dimenhydrinat		X		
054	Cinnarizin/Dimenhydrinat	X			
055	Diphenhydramin			X	
056	Clozapin	X	X		
	Lorazepam		X		
057	Clozapin				X
	Haloperidol				X
	Lorazepam				X
059	Diphenhydramin			X	
	Lorazepam				X
035	Doxepin	X			
	Flunitrazepam	X			
	Levomepromazin		X		
	Terazosin	X			
061	Dimetinden		X		
063	Diphenhydramin				X
	Zopiclon	X			
064	Bromazepam				X
036	Diazepam		X		
034	Haloperidol		X		
	Lorazepam		X		
039	Haloperidol		X		
	Lorazepam				X
040	Dimetinden		X		
041	Lorazepam				X
043	Lorazepam				X
	Zopiclon	X			
073	Digoxin		X		
	Levomepromazin				X
074	Zolpidem	X			
076	Lorazepam	X			
079	Zopiclon	X			
081	Zopiclon		X		
082	Diphenhydramin			X	
	Doxylamin			X	
083	Zopiclon				X
085	Haloperidol	X			
	Zolpidem	X			
086	Dimenhydrinat	X	X		
	Haloperidol		X		

Fall- nummer	Priscus-Arzneistoff	Vor- medikation	Krankenhaus- medikation	Selbst- ständig ein- genommen	Einnahme nicht bekannt
	Lorazepam		X		
	Trimipramin				X
087	Dimenhydrinat		X		
068	Diphenhydramin				X
069	Doxepin	X			
	Lormetazepam				X
070	Haloperidol		X		
095	Amitriptylin				X
	Zolpidem				X
098	Diazepam				X
099	Haloperidol				X
	Lorazepam				X
101	Alprazolam				X
	Flunitrazepam				X
	Haloperidol				X
	Lorazepam	X			
	Zolpidem	X			
102	Lorazepam	X			
	Trimipramin				X
103	Lorazepam	X			
104	Acetyldigoxin	X			
	Bromazepam	X			
	Doxazosin	X	X		
105	Levomepromazin				X
106	Dimenhydrinat		X		
	Ticlopidin				X
109	Bromazepam				X
088	Diphenhydramin				X
	Sotalol				X
091	Diphenhydramin	X			
092	Haloperidol				X

8.8. Liste QT-Zeit verlängernder Arzneistoffe

(Liste QT-Zeit verlängernder Arzneistoffe von CredibleMeds® (110) modifiziert nach Delacrétaz, E. (48), Wenzel-Seiffert et al. (111) und den Fachinformationen)

Mit (*) wurden alle Arzneistoffe gekennzeichnet, die auch auf der Priscus-Liste stehen.

Wirkstoff	Wirkstoff	Wirkstoff
Alfuzosin	Fluconazol	Pentamidin
Amantadin	Fluoxetin*	Phentermin
Amiodaron	Flupentixol	Phenylephrin
Amisulprid	Foscarnet	Phenylpropanolamin
Amitriptylin*	Galantamin	Pimozid
Arsentrioxid	Granisetron	Pipamperon
Azithromycin	Halofantrin	Procainamid
Benperidol	Haloperidol*	Promethazin
Chinidin*	Hydroxycin*	Propofol
Chloralhydrat*	Ibutilid	Prothipendyl
Chloroquin	Imipramin*	Pseudoephedrin
Chlorpromazin	Indapamid	Quetiapin
Chlorprothixen	Isradipin	Risperidon
Ciprofloxacin	Itraconazol	Roxithromycin
Cisaprid	Ketoconazol	Salbutamol
Citalopram	Levofloxacin	Salmeterol
Clarithromycin	Levomepromazin*	Sertindol
Clomipramin*	Levomethadon	Sertralin
Clozapin*	Lithium	Sevofluran
Desipramin	Loperamid	Sibutramin
Dimenhydrinat*	Maprotilin*	Sotalol*
Diphenhydramin*	Mefloquin	Sulpirid
Disopyramid	Melperon	Tacrolimus
Dobutamin	Mesoridazin	Tamoxifen
Dofetilid	Methadon	Terbutalin
Dolasetron	Methylphenidat	Terfenadin
Domperidon	Metoclopramid	Terlipressin
Donepezil	Midodrin	Thioridazin*
Dopamin	Moxifloxacin	Tiaprid
Doxepin*	Norepinephrin/Noradrenalin	Tizanidin
Dronedaron	Nortriptylin	Trazodon
Droperidol	Octreotid	Trimethoprim/Sulfamethoxazol
Ephedrin	Ofloxacin	Trimipramin*
Epinephrin/Adrenalin	Olanzapin*	Vandetanib
Erythromycin	Ondansetron	Venlafaxin
Escitalopram	Opipramol	Voriconazol
Felbamat	Oxaliplatin	Ziprasidon
Flecainid*	Paroxetin	

9. Danksagung

Ich möchte mich sehr bei Herr Prof. Dr. med. Matthias Graw für das Überlassen dieses interessanten und klinisch wichtigen Themas bedanken.

Meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. med. Oliver Peschel danke ich sehr für die Übernahme der Betreuung, Unterstützung und Motivation.

Bei Frau Dr. rer. biol. hum. Gabriele Roider bedanke ich mich sehr herzlich für die umfangreiche, kompetente und liebe Betreuung während der gesamten Arbeit.

Meiner Freundin Frau Dr. rer. nat. Olwen Groth danke ich sehr für die liebenswerte und hilfsbereite Zusammenarbeit.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Institutes für Rechtsmedizin und ganz besonders der Abteilung für Toxikologie danke ich für ihre Unterstützung und Auskunft bei Fragen, sowie dem geselligen Miteinander.

Ich danke Allen, die für mich diese Arbeit Korrektur gelesen und sich während der gesamten Zeit nach dem Fortgang erkundigt haben.

Meiner Familie, der Familie Deiser und besonders meinem Mann möchte ich dafür danken, dass sie jederzeit für mich da sind und an mich glauben.

10. Lebenslauf

11. Eidesstattliche Versicherung

Deiser Elisabeth

(Name, Vorname)

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Potentiell inadäquate Medikation forensisch bedeutsamer Todesfälle im Krankenhaus von 2011-2015

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Weilheim, 19.01.2024

Ort, Datum

Elisabeth Deiser

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

