

**Arzneimittelinteraktionen – ein unabhängiger
Risikofaktor für einen verlängerten
Krankenhausaufenthalt bei der Behandlung einer
ambulant erworbenen Pneumonie?**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Johannes Peter Schmitt

aus Bonn

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: PD. Dr. med. Maria Wittmann
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Matthias Weigl

Tag der Mündlichen Prüfung: 15.11.2023

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Mark Coburn

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Deutsche Zusammenfassung	5
1.1 Einleitung	5
1.2 Material und Methoden	7
1.3 Ergebnisse	9
1.4 Diskussion	14
1.5 Zusammenfassung	17
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	18
2. Veröffentlichung	20
Abstract	20
Introduction	20
Materials and Methods	21
Results	22
Discussion	25
References	27
3. Danksagung	29

Abkürzungsverzeichnis

AI	Arzneimittelinteraktion
ASS	Acetylsalicylsäure
CAP	Community Acquired Pneumonia
CI	Confidence Interval
DRG	Diagnosis Related Groups
IQTIG	Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen
PCCL	Patient Clinical Complexity Level
Ref	Reference
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
STOPP	Screening Tool of Older Persons' Potentially inappropriate Prescriptions
START	Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Seit Jahren zeichnet sich ein beachtenswerter demographischer Wandel unserer Gesellschaft ab: Die Lebenserwartung steigt und der Anteil der alten Menschen an der Gesamtbevölkerung nimmt zu.

Das Robert-Koch-Institut schreibt hierzu 2015 in Zusammenarbeit mit dem statistischen Bundesamt gemäß einer Bevölkerungsvorausberechnung in dem Bericht „Welche Auswirkungen hat der demografische Wandel auf Gesundheit und Gesundheitsversorgung?“, dass der Anteil der Menschen über 60 Jahre von 2013 bis 2030 von 27 % auf 35 % schätzungsweise ansteigen wird. Betrachtet man das Kollektiv der Hochbetagten so wird prognostiziert, dass die Zahl der Menschen, die 80 Jahre oder älter sind, von 4,4 Millionen im Jahr 2013 auf 6,5 Millionen im Jahr 2030 ansteigen wird - eine Zunahme von 48 % (Robert-Koch-Institut, 2015). Weltweite Betrachtungen gehen davon aus, dass sich der Anteil der über 60-jährigen an der Weltbevölkerung von 962 Millionen in 2017 auf 2,1 Billionen bis 2050 mehr als verdoppeln wird (Chatterji et al., 2015).

Als eine der größten sozialen Errungenschaften der modernen Welt angesehen, bedeutet die steigende Lebenserwartung in Bezug auf unser Gesundheitssystem jedoch unausweichlich: Wir werden uns verstärkt auf die medizinischen Besonderheiten des alten Menschen einstellen müssen, sollte die Waage zwischen kostenintensiver Versorgungssicherheit einerseits und gesundheitsökonomischer Finanzierbarkeit andererseits, nicht aus der Balance geraten.

Mit zunehmendem Alter wächst die Wahrscheinlichkeit an mehreren chronischen Erkrankungen zu leiden. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. formulierte hierzu 2017 in ihrer S3-Leitlinie zur Multimorbidität, dass zwischen 55 % und 98 % der älteren Menschen als multimorbide gelten (Marengoni et al., 2011; Violan et al., 2014).

Der Anstieg der Multimorbidität hat wiederum zur Folge, dass die Anzahl der verordneten Medikamente zunimmt. Bereits 2016 konnte hierzu gezeigt werden, dass

mehr als ein Drittel der Patienten über 65 Jahre mindestens 5 Medikamente einnimmt und somit das Kriterium der Polypharmazie erfüllt (Garin et al., 2016).

Mit zunehmender Lebenserwartung, Multimorbidität und Polypharmazie erhöht sich wiederum unweigerlich das Risiko für potentielle, unerwünschte Arzneimittelinteraktionen (Kim und Parish, 2017).

Blickt man auf die gegenwärtigen Herausforderungen unseres Gesundheitssystems wie die stetig steigenden Behandlungskosten und den immanenten Mangel an medizinischem Fachpersonal, so drängt sich die Frage auf: Haben unerwünschte Arzneimittelinteraktionen nicht nur - wie bereits in Studien gezeigt werden konnte - negative gesundheitliche Auswirkungen auf den Patienten, sondern haben sie darüber hinaus auch einen ausschlaggebenden Einfluss auf gesundheitsökonomisch relevante Endpunkte wie die Krankenhausverweildauer?

Davies et al. (2009) hatten in einer prospektiven Studie mit 3695 Patienten im Vereinigten Königreich gezeigt, dass etwa 15 % der Patienten mindestens eine unerwünschte Arzneimittelinteraktion während der Behandlung im Krankenhaus erfuhren und dadurch der Krankenhausaufenthalt signifikant länger war im Vergleich zu Denjenigen ohne Arzneimittelinteraktion. (Davies et al., 2009).

In bisherigen Studien war jedoch nicht gezielt differenziert worden, ob Patienten alleine deshalb länger im Krankenhaus behandelt wurden, weil sie multimorbider oder älter waren oder, ob Arzneimittelinteraktionen vielmehr unabhängig von den Co-Morbiditäten und des Alters eines Patienten zu einem verlängerten Aufenthalt führen und daher einen unabhängigen Risikofaktor für eine verlängerte Krankenhausverweildauer darstellen.

Ziel der retrospektiven, monozentrischen Studie „the impact of drug interactions in patients with community-acquired pneumonia on hospital length of stay“ (Auswirkungen von Arzneimittelinteraktionen auf die Krankenhausverweildauer während der Behandlung einer ambulant erworbenen Pneumonie) war es, diese bedeutende Frage zu klären.

Hierzu wurden die unerwünschten Arzneimittelinteraktionen der jeweiligen Patientengruppen (unter 65 Jahre, 65-79 Jahre und 80 Jahre und älter) in einem Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung analysiert, die während der

Behandlung einer der bedeutendsten Infektionserkrankungen, der Pneumonie, auftraten, die in besonderem Maße alte und multimorbide Patienten über 65 Jahre mit Polypharmazie betrifft (Breitling et al., 2016; Kolditz et al., 2016).

Die Risikofaktoren der Patienten, die wegen einer ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) stationär behandelt werden müssen - wie Alter und Co-Morbiditäten - sind gleichzeitig auch Risikofaktoren für Arzneimittelinteraktionen, sodass gerade diese Kohorte gezielt beleuchtet wurde.

1.2 Material und Methoden

Im Rahmen der retrospektiven, monozentrischen Querschnittsstudie „the impact of drug interactions in patients with community-acquired pneumonia on hospital length of stay“ (Auswirkungen von Arzneimittelinteraktionen auf die Krankenhausverweildauer während der Behandlung einer ambulant erworbenen Pneumonie) wurden 503 Patienten beider Geschlechter untersucht, die wegen einer ambulant erworbenen Pneumonie in einer internistischen Abteilung eines Krankenhauses der Grund- und Regelversorgung in Deutschland in den Jahren 2013 bis 2018 stationär behandelt wurden. Zur Verbesserung der Vergleichbarkeit und Homogenität des Patientenkollektivs wurden nur diejenigen Patienten untersucht, welche die Kriterien des Instituts für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) bei der Behandlung einer ambulant erworbenen Pneumonie erfüllten (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 2019).

Die Ausschlusskriterien waren ein Alter unter 18 Jahren, eine Behandlung auf der Intensivstation, sowie eine notwendige Beatmung.

Diejenigen Patienten, die während der Behandlung verstarben, wurden wegen mangelnder Vergleichbarkeit im Hinblick auf die Krankenhausverweildauer aus der endgültigen statistischen Analyse entnommen.

Von jedem der 503 Patienten wurden 6 Variablen erhoben. Diese umfassten das Alter und das Geschlecht (m/w), die Länge des Krankenhausaufenthaltes in Tagen, die Anzahl und die Schwere der Arzneimittelinteraktionen pro Patienten sowie zur Berücksichtigung des Einflusses der Co-Morbiditäten des jeweiligen Patienten den sogenannten PCCL-Wert (Patient Clinical Complexity Level).

Der PCCL-Wert spiegelt den patientenbezogenen Gesamtschweregrad des jeweiligen Patientenfalles im DRG-System wider. Er errechnet sich aus den Nebendiagnosen/ Co-Morbiditäten und wird in Werten zwischen 0 (kein 'patient clinical complexity level') und 6 (schwerwiegendes 'patient clinical complexity level') angegeben. Er wurde demnach als Surrogatparameter für die Schwere der Co-Morbiditäten des jeweiligen Patientenfalles angenommen (Institut für Entgeltsystem im Krankenhaus, 2020).

Alle während der stationären Behandlung verordneten Medikamente des jeweiligen Patienten wurden mithilfe des Programms AiDKlinik® der Dosing GmbH Heidelberg auf potentielle pharmakokinetische und pharmakodynamische Wechselwirkungen überprüft. Die Anzahl und der Schweregrad der Arzneimittelinteraktionen wurden nach dem Interaktionscheck durch das Programm nach folgendem Farbschema gegliedert: „schwarz“ - kontraindizierte Kombination; „rot“ - Interaktion, die schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen verursachen kann; „orange“ - Interaktion, die mittelschwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen verursachen kann; „gelb“ - Interaktion, die statistisch zu signifikanten Veränderungen führt, jedoch in der Regel keine klinische Relevanz hat.

Die Grundlage des durch das Programm AiDKlinik® durchgeführten Interaktionschecks bildet eine evidenzbasierte Datenbank, die dann Interaktionen anzeigt, wenn sie von klinischer Relevanz und durch ausreichende klinische Daten belegt sind. Hinterlegt werden publizierte Wechselwirkungen aus Fallserien und Studien. Im wöchentlichen Rhythmus wird nach neuen Arzneimittel-Interaktionsdaten durch ein breit gefächertes PubMed-Screening von einschlägigen Journalen gesucht. Als weitere Quellen dienen Fachinformationen und „Rote Handbriefe“. Interaktionen ohne Evidenz oder ohne klinische valide Daten finden keinen Eintrag (AiDKlinik® Dosing GmbH Heidelberg, 2021).

Die statistischen Berechnungen erfolgten mithilfe des statistischen Programms R (R: The R Project for Statistical Computing, 2022).

Quantitative Variablen wurden in Mittelwert und Standardabweichung, qualitative Variablen in absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Mittels negativer Binominalverteilung wurde die Assoziation zwischen der Anzahl und der Schwere der Arzneimittelinteraktionen einerseits, und der Krankenhausverweildauer in Tagen andererseits, bezogen auf Alter und PCCL-Wert analysiert (Hilbe, 2011).

Die Schwere der Arzneimittelinteraktionen wurde in „keine/milde“, „mittelschwer/schwerwiegend“ und/oder „kontraindiziert“ eingeteilt. Das Relative Risiko (RR) wurde im 95 %-Konfidenzintervall angegeben.

Die Regressionsanalyse wurde für die gesamte Kohorte und jeweils drei Untergruppen durchgeführt (< 65 J., 65-79 J., ≥ 80 J.).

Die retrospektive Studie mit menschlichen Teilnehmern entsprach den ethischen Standards des institutionellen und nationalen Forschungsausschusses und der Deklaration von Helsinki von 1964 und ihren späteren Änderungen oder vergleichbaren ethischen Standards. Ein Ethikvotum, sowie eine Einverständniserklärung war laut der Berufsordnung für Ärzte der zuständigen Ärztekammer Nordrhein für diese retrospektive und pseudoanonymisierte Datenerhebung nicht notwendig.

1.3 Ergebnisse

In der statistischen Auswertung wurden die Daten von insgesamt 503 Patienten analysiert.

46 (9 %) starben während des stationären Aufenthaltes und wurden aus der endgültigen Datenanalyse ausgeschlossen wegen unzureichender Vergleichbarkeit mit den 457 (91 %) entlassenen Patienten im Hinblick auf die Krankenhausverweildauer.

Die ausgewerteten Variablen sind in Tabelle 1 aufgeführt und für die gesamte Kohorte der 457 Patienten, sowie nach Altersgruppen (< 65 J., 65-79 J., ≥ 80 J.) aufgegliedert.

Das durchschnittliche Alter lag bei 74 (+/- 15,3) Jahren bei etwa gleicher Geschlechterverteilung mit 233 (51 %) Frauen und 224 (49 %) Männern. Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer lag bei 8,5 (+/- 5,0) Tagen.

Die meisten Patienten hatten einen PCCL-Wert von 3 (n= 136, 30 %) oder 0 (n= 134, 29 %), wobei der PCCL-Wert von 0 in 48 % der Fälle in der Gruppe < 65 Jahre auftrat.

Betrachtete man die Anzahl der stattgefundenen Arzneimittelinteraktionen, so fiel auf, dass Patienten der Altersgruppe 65-79 Jahre mit 36 % und diejenigen, der

Altersgruppe ≥ 80 Jahre mit 33 % deutlich häufiger mehr als 2 Interaktionen erfahren, als Patienten der Altersgruppe < 65 Jahre (11 %).

Bei der Schwere der Arzneimittelinteraktionen zeigte sich eine gleichartige Verteilung: 50 % der Patienten der Subgruppe 65-79 Jahre und 60 % der Patienten der Subgruppe ≥ 80 Jahre erlitten „mittelschwere/ schwerwiegende“ oder „kontraindizierte“ Arzneimittelinteraktionen, wohingegen 30 % der Patienten der Subgruppe < 65 Jahre betroffen waren.

Tab. 1: Diese Tabelle der Originalpublikation zeigt die Charakteristika der gesamten Kohorte und der jeweiligen Altersgruppen (Schmitt et al., 2022)

Variable	Total	Age < 65 Years	Age 65–79 Years	Age ≥ 80 Years
N (%)	547 (100)	94 (21)	164 (36)	199 (44)
Age, mean (\pm SD)	74.0 (\pm 15.3)	49.5 (\pm 11.7)	73.1 (\pm 4.1)	86.4 (\pm 4.7)
Gender				
Male	224 (49)	36 (38)	97 (59)	91 (46)
Female	233 (51)	58 (62)	67 (41)	108 (54)
Length of stay, mean (\pm SD)	8.5 (\pm 5.0)	6.6 (\pm 3.6)	8.6 (\pm 4.8)	9.4 (\pm 5.6)
PCCL				
0	134 (29)	45 (48)	44 (27)	45 (23)
1	56 (12)	9 (10)	18 (11)	29 (15)
2	65 (14)	11 (12)	28 (17)	26 (13)
3	136 (30)	23 (25)	49 (30)	64 (32)
4	66 (14)	6 (6)	25 (15)	35 (18)
No. of drug interaction				
none	207 (35)	62 (66)	73 (45)	72 (36)
1–2 interactions	115 (25)	22 (23)	32 (20)	61 (31)
>2 interaction	135 (30)	10 (11)	59 (36)	66 (33)
Intensity of drug interaction				
none/mild	227 (50)	64 (70)	82 (50)	79 (40)
moderate, severe and/or contraindicated	230 (50)	28 (30)	82 (50)	120 (60)

Data are displayed as number (%) unless otherwise specified. PCCL= German Patient Clinical Complexity Level. SD = standard deviation.

Betrachtete man den Einfluss der Arzneimittelinteraktionen auf die Krankenhausverweildauer der gesamten Kohorte (n= 457), so fiel auf, dass die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes mit dem Alter der Patienten anstieg: Die Krankenhausverweildauer betrug im Mittel 7 Tage in der Gruppe der Patienten < 65 Jahre und 9 Tage im Durchschnitt in den Gruppen der Patienten ≥ 65 Jahre.

Abbildung 1 zeigt dazu die Verteilung der Krankenhausverweildauer in Tagen der jeweiligen Altersgruppen in Form eines Balkendiagramms.

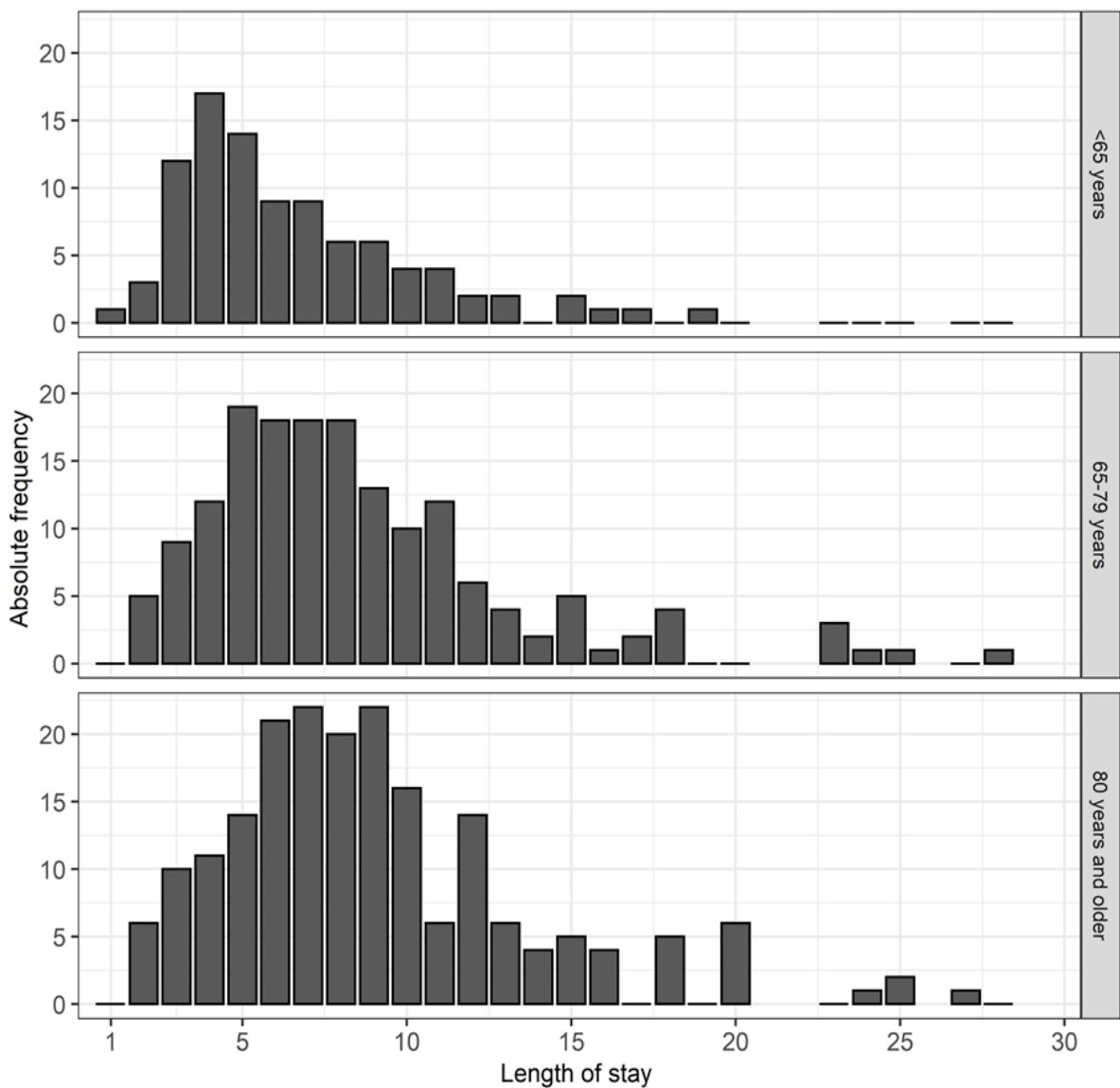


Abb. 1: Diese Abbildung der Originalpublikation zeigt die Krankenhausverweildauer in Tagen für die jeweiligen Altersgruppen (Schmitt et al., 2022)

Tabelle 2 führt die Ergebnisse der Regressionsanalyse für die gesamte Kohorte auf. Es ist zu erkennen, dass Patienten mit mindestens einer „mittelschweren/schwerwiegenden“ oder „kontraindizierten“ Arzneimittelinteraktion eine um den Faktor 1,22 (95 %-KI: 1,09-1,37) verlängerte Krankenhausverweildauer hatten, verglichen mit Patienten, die eine „keine/leichte“ Arzneimittelinteraktion aufwiesen. Des Weiteren stieg die Krankenhausverweildauer um 2 % pro Arzneimittelinteraktion an (1,02; 95 %-KI: 1,01-1,04).

Tab. 2: Die Tabelle der Originalpublikation zeigt die Assoziation der Krankenhausverweildauer mit diversen Variablen in der Regressionsanalyse für die gesamte Kohorte (Schmitt et al., 2022)

Variable	RR	95% CI of RR	p Value
Intercept	4.88		
PCCL (ref: 0)			<0.001
1	1.10	0.94–1.28	
2	1.47	1.28–1.69	
3	1.36	1.20–1.53	
4	1.86	1.61–2.14	
Age (ref: <65 years)			0.017
65–79	1.09	0.97–1.24	
≥80	1.18	1.05–1.34	
No. of drug interactions	1.02	1.01–1.04	0.005
Intensity of drug interactions (ref: none/mild)			<0.001
moderate, severe, and/or contraindicated	1.22	1.09–1.37	

PCCL = German Patient Clinical Complexity Level, CI = confidence interval, SE = standard error, ref = reference.

Betrachtete man den Einfluss der Arzneimittelinteraktionen auf die Krankenhausverweildauer getrennt nach Altersgruppen, so fiel auf, dass eine signifikante Assoziation zwischen der Schwere der Arzneimittelinteraktionen und der Krankenhausverweildauer für die Gruppe der Patienten < 65 Jahre bestand (s. Tab. 3).

Tab. 3: Die Tabelle der Originalpublikation zeigt die Assoziation der Krankenhausverweildauer mit diversen Variablen in der Regressionsanalyse für Patienten < 65 Jahre (Schmitt et al., 2022)

Variable	RR	95% CI of RR	p VALUE
Intercept	4.87		
PCCL (ref: 0)			<0.001
1	0.98	0.69–1.38	
2	1.12	0.84–1.50	
3	1.38	1.10–1.72	
4	1.89	1.39–2.58	
No. of drug interaction	1.01	0.8–1.05	0.376
Intensity of drug interactions (ref: none/mild)			0.003
moderate, severe, and/or contraindicated	1.40	1.13–1.75	

PCCL = German Patient Clinical Complexity Level, CI = confidence interval. SE = standard error, ref = reference.

Die Ergebnisse der Gruppe der Patienten ≥ 80 Jahre sind in Tabelle 4 aufgeführt. Für diese zeigte sich, dass der PCCL-Wert und die Anzahl der Arzneimittelinteraktionen einen signifikanten Einfluss auf die Krankenhausverweildauer hatten. Die Krankenhausverweildauer stieg in dieser Kohorte um 3 % pro Arzneimittelinteraktion (1,03; 95 %-KI: 1,00-1,06) an. 31 % der Patienten der Gruppe ≥ 80 Jahre hatten mindestens 1-2 Arzneimittelinteraktionen und 33 % mehr als 2 Interaktionen. 60 % hatten „mittelschwere-schwerwiegende“ oder „kontraindizierte“ Arzneimittelinteraktionen (s. Tab.1). Deren Krankenhausaufenthalt verlängerte sich im Vergleich zu den Patienten mit „keine/leichte“ Arzneimittelinteraktionen um den Faktor 1,18 (95 %-KI: 0,99-1,40) (s. Tab. 4). Außerdem konnte dargestellt werden, dass sich bei 33 % der Patienten ≥ 80 Jahre der Krankenhausaufenthalt um 9 % bei mindestens 3 Interaktionen verlängerte.

Tab. 4: Die Tabelle der Originalpublikation zeigt die Assoziation der Krankenhausverweildauer mit diversen Variablen in der Regressionsanalyse für Patienten ≥ 80 Jahre (Schmitt et al., 2022)

Variable	RR	95% CI of RR	<i>p</i> Value
Intercept	5.63		
PCCL (ref: 0)			<0.001
1	1.17	0.92–1.49	
2	1.59	1.26–2.02	
3	1.46	1.20–1.78	
4	1.73	1.39–2.16	
No. of drug interaction	1.03	1.00–1.06	0.025
Intensity of drug interactions (ref: none/mild)			0.071
moderate, severe, and/or contraindicated	1.18	0.99–1.40	

PCCL = German Patient Clinical Complexity Level, CI = confidence interval. SE = standard error, ref = reference.

1.4 Diskussion

In Zusammenschau der demographischen Alterung unserer Gesellschaft und den damit verbundenen Auswirkungen auf die Medizin wird deutlich, dass die medizinischen Besonderheiten des geriatrischen Patienten maßgeblich die Zukunft des Gesundheitswesens beeinflussen werden.

Mit zunehmender Lebenserwartung steigt das Risiko für Multimorbidität und schließlich für Polypharmazie (Garin et al., 2016).

Alter, Multimorbidität und Polypharmazie sind Risikofaktoren für unerwünschte Arzneimittelinteraktionen (Kim und Parish, 2017), die wiederum eklatante Folgen wie eine reduzierte Lebenserwartung und Lebensqualität, sowie eine erhöhte Rehospitalisierungsrate mit negativen finanziellen Auswirkungen haben können (Bleszyńska et al., 2020).

Sandoval et al. (2021) hatten – ähnlich wie die bereits im Text erwähnte Arbeit von Davies et al. (2005) - diesbezüglich in einer prospektiven Kohortenstudie mit 229 internistischen Patienten > 60 Jahre demonstrieren können, dass 25 % der Patienten

mindestens eine unerwünschte Arzneimittelinteraktion erlitten und sich dadurch die Krankenhausverweildauer um 5 Tage signifikant verlängerte.

Die retrospektive, monozentrische Querschnittsstudie „the impact of drug interactions in patients with community-acquired pneumonia on hospital length of stay“ (Auswirkungen von Arzneimittelinteraktionen auf die Krankenhausverweildauer während der Behandlung einer ambulant erworbenen Pneumonie) konnte schließlich vielmehr aufdecken, dass unerwünschte Arzneimittelinteraktionen auch unabhängig von Alter und Co-Morbiditäten eines Patienten, relevante gesundheitsökonomische Endpunkte wie die Krankenhausverweildauer signifikant beeinflussen.

So konnte etwa in der Regressionsanalyse nach Risikoanpassung (Alter und PCCL-Wert) für die gesamte Kohorte nachgewiesen werden, dass sich die Krankenhausverweildauer um den Faktor 1,02 (95 %-KI: 1,01-1,04; p: 0,005) bei mindestens einer Arzneimittelinteraktion und sogar um den Faktor 1,22 (95 %-KI: 1,09-1,37; p < 0,001) bei mindestens einer „mittelschweren/schwerwiegenden“ Arzneimittelinteraktion signifikant verlängerte.

Speziell für das geriatrische Patientenkollektiv konnte darüber hinaus demonstriert werden, dass es neben der Multimorbidität und Polypharmazie in der Folge auch von der Anzahl und der Schwere von Arzneimittelinteraktionen in erheblichem Maße betroffen ist: So erlitten 35 % der Patienten \geq 65 Jahre mehr als 2 Interaktionen (< 65 Jahre 11 %) und 55 % mindestens eine „mittelschwere/schwerwiegende“ oder „kontraindizierte“ Arzneimittelinteraktion (< 65 Jahre 30 %).

In der Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass sich die Krankenhausverweildauer in der Subgruppe der Patienten \geq 80 Jahre bei wenigstens einer Interaktion um 3 % (1,03; 95 %-KI: 1,00-1,06; p: 0,025) und damit um 1 % mehr als in der gesamten Kohorte verlängerte (1,02; 95 %-KI: 1,01-1,04; p: 0,005).

In der Vergangenheit hat es bereits verschiedene Bestrebungen wie die „Priscus List“, „STOPP“ (screening tool of older persons' potentially inappropriate prescriptions) - und „START“ (screening tool to alert doctors to the right treatment) - Kriterien oder unterstützend tätige klinische Pharmakologen gegeben, um es behandelnden Ärzten zu erleichtern unerwünschte Arzneimittelinteraktionen zu erkennen und zu vermeiden (Holt et al., 2010; Hill-Taylor et al., 2016; Somers et al., 2013).

Die aktuellen Ergebnisse der Studie „the impact of drug interactions in patients with community-acquired pneumonia on hospital length of stay“ (Auswirkungen von Arzneimittelinteraktionen auf die Krankenhausverweildauer während der Behandlung einer ambulant erworbenen Pneumonie) untermauern die folgenschweren Auswirkungen von Arzneimittelinteraktionen und den relevanten Nutzen ihrer Verhinderung für die Zukunft und bestätigen dabei nicht nur die bisherigen Forschungsergebnisse wie zum Beispiel von Davis et al. (2005) und Sandoval et al. (2021), sondern zeigen darüber hinaus vielmehr, dass Arzneimittelinteraktion die Krankenhausverweildauer auch unabhängig von der Komplexität der Begleiterkrankungen eines Patienten verlängern.

Ausblick

Im Rahmen der ohnehin anstehenden Digitalisierung der Patientenakte sollten Computerprogramme wie beispielsweise AiDKlinik® flächendeckend als Standardwerkzeug im klinischen Alltag konsequent etabliert und genutzt werden, um unnötige und unerwünschte Arzneimittelinteraktionen vermeiden zu können – sowohl zur Bewahrung des hohen Guts der Patientensicherheit, als auch zur Gewährleistung der notwendigen Finanzierbarkeit unseres Gesundheitssystems.

Limitation

Kritisch anzumerken ist, dass in der Studie „the impact of drug interactions in patients with community-acquired pneumonia on hospital length of stay“ (Auswirkungen von Arzneimittelinteraktionen auf die Krankenhausverweildauer während der Behandlung einer ambulant erworbenen Pneumonie) nicht zwischen - aus therapeutischer Sicht – absichtlichen und notwendigen Arzneimittelinteraktionen wie beispielsweise ASS und Rivaroxaban einerseits und therapeutisch ungewünschten und damit - durch konsequente Interaktionschecks mit geeigneten Computerprogrammen - unnötigen Arzneimittelinteraktionen wie etwa Atorvastatin und Clarithromycin andererseits, differenziert wurde. Es ist demzufolge davon auszugehen, dass die negativen Auswirkungen vermeidbarer Interaktionen auf relevante Endpunkte wie die Krankenhausverweildauer noch beachtenswerter wären, da sie im Vergleich zu beabsichtigten Interaktionen (wie etwa ASS und Rivaroxaban) keinen zu erwartenden therapeutischen Benefit haben.

1.5 Zusammenfassung

Im Zuge des demographischen Wandels werden Multimorbidität und Polypharmazie und in deren Folge auch das Risiko für unerwünschte Arzneimittelinteraktionen ansteigen.

Ziel war es herauszufinden, ob Arzneimittelinteraktionen ein unabhängiger Risikofaktor für eine Verlängerung der Krankenhausverweildauer sind.

Hierzu wurden im Rahmen einer retrospektiven, monozentrischen Studie alle verordneten Medikamente, die ein Patient während der Behandlung seiner ambulant erworbenen Pneumonie im Krankenhaus erhielt, auf unerwünschte Arzneimittelinteraktionen geprüft und anschließend deren Assoziationen auf die Krankenhausverweildauer mithilfe einer negativen binominalen Regressionsanalyse untersucht.

Es konnte schließlich gezeigt werden, dass unerwünschte Arzneimittelinteraktionen einen unabhängigen Risikofaktor für eine signifikante Verlängerung der Krankenhausverweildauer darstellen.

Im Hinblick auf gesundheitsökonomische Aspekte in einer alternden Gesellschaft mit steigender Multimorbidität und Polypharmazie sollten Hilfsmittel wie Computerprogramme konsequent Anwendung finden, um abwendbare, unerwünschte Arzneimittelinteraktionen zukünftig besser erkennen und vermeiden zu können.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

AiDKlinik® — Dosing GmbH Heidelberg 2021. <https://www.dosing-gmbh.de/produktloesungen/aidklinik-2/> (accessed on 4 December 2021)

Afshar S, Roderick PJ, Kowal P, Dimitrov BD, Hill AG. Multimorbidity and the inequalities of global ageing: a cross-sectional study of 28 countries using the World Health Surveys. *BMC Public Health* 2015; 15: 776

Bleszyńska E, Wierucki Ł, Zdrojewski T, Renke M. Pharmacological Interactions in the Elderly. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56: 320

Breitling LP, Saum K-U, Schöttker B, Holleczer B, Herth FJ, Brenner H. Pneumonia in the Noninstitutionalized Older Population. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 607–614

Chatterji S, Byles J, Cutler D, Seeman T, Verdes E. Health, functioning, and disability in older adults--present status and future implications. *Lancet* 2015; 385: 563–575

Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One* 2009; 4: e4439

Garin N, Koyanagi A, Chatterji S, Tyrovolas S, Olaya B, Leonardi M, et al. Global Multimorbidity Patterns: A Cross-Sectional, Population-Based, Multi-Country Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71: 205–214

German Diagnosis Related Groups. AG-DRG Version 2020 Definitionshandbuch Kompaktversion Band 3. Siegburg: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH, 2019

Hilbe JM. Modeling Count Data. In: Lovric M, Herausgeber. *International Encyclopedia of Statistical Science*, Berlin, Heidelberg: Springer, 2011, 836–839

Hill-Taylor B, Walsh KA, Stewart S, Hayden J, Byrne S, Sketris IS. Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria: systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Pharm Ther* 2016; 41: 158–169

Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen Beschreibung der Qualitätsindikatoren und Kennzahlen Nach QSKH-RL Ambulant Erworbene Pneumonie. 2019. Available online: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/pneu/QSKH_PNEU_2019_BUAW_V02_2020-07-14.pdf (accessed on 29 November 2021)

Kim J, Parish AL. Polypharmacy and Medication Management in Older Adults. *Nurs Clin North Am* 2017; 52: 457–468

Kolditz M, Tesch F, Mocke L, Höffken G, Ewig S, Schmitt J. Burden and risk factors of ambulatory or hospitalized CAP: A population based cohort study. *Respir Med* 2016; 121: 32–38

Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev* 2011; 10: 430–439

R: The R Project for Statistical Computing 2021. <https://www.r-project.org/> (zugegriffen 4. Dezember 2021)

Robert Koch-Institut. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. RKI, Berlin 2015

Sandoval T, Martínez M, Miranda F, Jirón M. Incident adverse drug reactions and their effect on the length of hospital stay in older inpatients. *Int J Clin Pharm* 2021; 43: 839–846

Schmitt JP, Kirfel A, Schmitz M-T, Kohlhof H, Weisbarth T, Wittmann M. The Impact of Drug Interactions in Patients with Community-Acquired Pneumonia on Hospital Length of Stay. *Geriatrics* 2022; 7: 11. <https://doi.org/10.3390/geriatrics7010011>.

Somers A, Robays H, De Paepe P, Van Maele G, Perehudoff K, Petrovic M. Evaluation of clinical pharmacist recommendations in the geriatric ward of a Belgian university hospital. *Clin Interv Aging* 2013; 8: 703–709

Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One* 2014; 9: e102149

2. Veröffentlichung



Article

The Impact of Drug Interactions in Patients with Community-Acquired Pneumonia on Hospital Length of Stay

Johannes Peter Schmitt ^{1,†}, Andrea Kirfel ^{1,*}, Marie-Therese Schmitz ², Hendrik Kohlhof ³, Tobias Weisbarth ⁴ and Maria Wittmann ¹

¹ Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Bonn, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany; johannespeterschmitt@gmail.com (J.P.S.); maria.wittmann@ukbonn.de (M.W.)

² Department of Medical Biometry, Informatics and Epidemiology, Medical Faculty, University of Bonn, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany; m.schmitz@imbie.meb.uni-bonn.de

³ Clinic and Polyclinic for Orthopaedics and Trauma Surgery, University Hospital Bonn, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany; UHO@antonius-koeln.de

⁴ Clinic for Cardiology and Rhythmology, St. Vinzenz Hospital Cologne, Merheimer Str. 221-223, 50733 Cologne, Germany; tweisbarth@me.com

* Correspondence: andrea.kirfel@ukbonn.de; Tel.: +49-(0)-228-287-15074

† These authors contributed equally to this work.



Citation: Schmitt, J.P.; Kirfel, A.; Schmitz, M.-T.; Kohlhof, H.; Weisbarth, T.; Wittmann, M. The Impact of Drug Interactions in Patients with Community-Acquired Pneumonia on Hospital Length of Stay. *Geriatrics* **2022**, *7*, 11. <https://doi.org/10.3390/geriatrics7010011>

Academic Editors:
Mojtaba Vaismoradi and
Ralf Lobmann

Received: 30 October 2021
Accepted: 29 December 2021
Published: 4 January 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: (1) Background: An aging society is frequently affected by multimorbidity and polypharmacy, which, in turn, leads to an increased risk for drug interaction. The aim of this study was to evaluate the influence of drug interactions on the length of stay (LOS) in hospitals. (2) Methods: This retrospective, single-centre study is based on patients treated for community-acquired pneumonia in the hospital. Negative binomial regression was used to analyse the association between drug interactions and the LOS in the hospital. (3) Results: The total cohort contained 503 patients, yet 46 inpatients (9%) that died were not included in the analyses. The mean age was 74 (± 15.3) years, 35% of patients older than 65 years were found to have more than two drug interactions, and 55% had a moderate, severe, or contraindicated adverse drug reaction. The regression model revealed a significant association between the number of drug interactions (rate ratio (RR) 1.02; 95%-CI 1.01–1.04) and the severity of drug interactions (RR 1.22; 95%-CI 1.09–1.37) on the LOS for the overall cohort as well as for the subgroup of patients aged 80 years and older. (4) Conclusion: Drug interactions are an independent risk factor for prolonged hospitalisation. Standardised assessment tools to avoid drug interactions should be implemented in clinical routines.

Keywords: elderly patients; polypharmacy; drug interaction; multimorbidity; length of stay; community-acquired pneumonia

1. Introduction

The world's population aged 60 or older numbered 962 million in 2017, and the number is expected to double again to almost 2.1 billion by 2050 [1]. Thus, it is clear that the diseases of the elderly will increasingly determine the health system of the future [2]. Multimorbidity and its consequences will lead to a global health problem in the foreseeable future [3–5]. The Federal Ministry of Education and Research already published in 2014 that almost two-thirds (62%) of people over 65 suffer from at least three chronic diseases and thus fulfil the criterion of multimorbidity [6]. In Great Britain, even 70% of inpatient hospital admissions were attributed to long-term health conditions [7]. Due to mounting multimorbidity, the number of drug prescriptions is consequently going to rise as well. As it has already been shown in the literature, more than one-third of people over 65 take five or more medications at the same time with an upward trend [8]. In a clinical study on a geriatric patient cohort with multiple chronic diseases, in Saudi Arabia, it was

shown that even 55% of patients were affected by polypharmacy [9]. With increasing polypharmacy again, the risk for the occurrence of drug interactions increases inevitably and could thus lead to multiple unwanted side effects for the patient. A review in 2020 indicated that multimorbidity and polypharmacy are associated with a progressive loss of resilience and impaired homeostasis contributing to a significant burden on health and social care [10]. Furthermore, a retrospective, single-centre study in 2017 revealed that patients with potential inappropriate discharge medications showed an increased risk for readmission [11]. In addition, there is evidence in the literature that serious adverse drug reactions are preventable [12].

Thus far, less attention has been shown to the extent to which the risk factor of drug interaction influences relevant outcomes, such as length of hospital stay. One study describes exactly the opposite effect, indicating that length of hospital stay is an independent predictor of adverse drug reaction [13]. However, length of stay is an issue that occurs to be of great importance regarding steadily rising treatment costs and ubiquitous nursing shortage [14–16]. A prospective study from the UK in 2005 with 3695 patients showed that almost 15% of patients experienced at least one adverse drug reaction during their stay in the hospital. Moreover, it could be shown that the average length of stay in the hospital was significantly longer in patients with at least one drug interaction [17].

Individuals who are older than 65 years or have a chronic health condition are considered to be at high risk for pneumonia. Pneumonia is the most common infectious disease of the industrial nations affecting geriatric, and multimorbid patients with multiple medications to a special degree [18,19]. Since patients with community-acquired pneumonia have risk factors (age and comorbidities) that are also considered risk factors for drug interactions, this cohort deserves special attention.

To assess the impact of drug interactions on relevant outcomes such as length of hospital stay, this retrospective study analyses adverse drug events that occurred in patients during treatment for community-acquired pneumonia.

In contrast to previous studies, this analysis considered the extent and influence of patients' comorbidities to evaluate whether patients stay longer in the hospital mostly because of their multimorbidity, or whether adverse drug reactions have an independent impact on the length of stay in the hospital, especially in the elderly population.

2. Materials and Methods

2.1. Design

This is a retrospective, single-centre study based on patients with community-acquired pneumonia. The design is a cross-sectional study.

2.2. Sample and Setting

Data collection was conducted from inpatients in an internal medicine department of a hospital providing basic and regulated care from 2013 to 2018. The patient data analysed pertain only to the inpatient period and its discharge type. All patients hospitalised with community-acquired pneumonia during the specified period of time were included in this retrospective data analysis. Inclusion criteria were community-acquired pneumonia without necessary ventilation or intensive care unit stay. For a uniform and comparable treatment regimen, the criteria of the quality assurance procedure of the Institute for Quality Assurance and Transparency in Health Care (IQTIG) were applied [20]. The only exclusion criterion was having an age of below 18 years. Patients who died during the inpatient stay were removed from the analysis based on the lack of comparability of the outcome (length of stay). Based on the retrospective nature of the study and anonymised data processing, no patient consent forms were available.

2.3. Data Collection

For each enrolled patient, six variables were collected. These included age and gender. In addition, the length of stay (LOS) in the hospital and the severity of inpatient treatment

were evaluated for each patient in the form of the German Patient Clinical Complexity Level (PCCL). In the German Diagnosis Related Group (G-DRG) classification, complications and/or comorbidities (CCs) are mapped using the patient-related total severity code (PCCL). The PCCL is calculated from the cumulative severities of complications and/or comorbidities (CCL) of a patient's individual [21]. It indicates the overall patient-related severity of the respective treatment case based on a value between 0 (no 'patient clinical complexity') and 6 (most severe 'patient clinical complexity'). The PCCL score was applied as a surrogate parameter of comorbidities in this design. In addition, the number and severity of drug interactions were collected, which are described in more detail in the following section.

All medications received by the patient during their inpatient treatment were checked for potential pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions using the AiD Klinik® program of Dosing GmbH Heidelberg [22,23]. The basis of the interaction check performed by the AiD-Klinik® program is an evidence-based database, which indicates interactions as soon as they are of clinical relevance and if they are supported by sufficient clinical data. Published interactions from case series and studies are stored in this database. New drug interaction data were searched on a weekly based PubMed screening of relevant journals. Professional information and red hand letters served as additional sources. Interactions without evidence or without clinically valid data were not entered. The number and severity of interactions that could be detected per patient during treatment were classified by the program according to the following colour scheme after an interaction check: 'black', contraindicated combination; 'red', an interaction that can cause serious adverse drug reactions; 'orange', an interaction that can cause moderate adverse drug reactions; 'yellow', a mild interaction that can statistically lead to significant changes but usually has no clinical relevance.

2.4. Data Analysis

Statistical analysis was carried out using the statistical programming environment R [24]. Descriptive statistics are shown as mean and standard deviation for quantitative variables. Qualitative variables are summarised by absolute and relative frequencies. Negative binomial regression was used to analyse the association of LOS and the number and severity of drug interactions, adjusted for age and PCCL [25]. The severity of drug interactions was dichotomised into 'none/mild' and 'moderate/severe and/or contraindicated'. Rate ratios (RRs) with 95% confidence intervals were reported. Regression analysis was performed for the total cohort and separately for three different age groups (<65 years, 65–79 years, and 80 years and older).

2.5. Ethical Considerations

This retrospective, chart-review study involving human participants was in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. According to the professional Code of Conduct of the North Rhine Medical Association, ethical approval is not necessary for a retrospective analysis of routine data.

3. Results

This retrospective data analysis included 503 patients. Of those, 457 (91%) were discharged, and 46 (9%) patients died during their inpatient stay. Based on the lack of comparability between the discharge cohort and the dead patients, the deceased patients were removed from the dataset to be analysed. Characteristics of the included patients for the entire cohort and their age subdivisions are shown in Table 1. The gender distribution was similar with 224 (49%) men and 233 (51%) women. The average age of the entire cohort was 74 (± 15.3) years. The average LOS of patients was 8.5 (± 5.0) days. The majority ($n = 136$, 30%) of included patients showed a PCCL of 3. A similar number of patients ($n = 134$, 29%) were classified as PCCL category 0. The number of patients with a PCCL

of 0 was most common in patients younger than 65 years (48%). The number of drug interactions differed between the age groups. Patients aged 65–79 years or 80 years and older were substantially more likely to have more than two interactions (36% and 33%, respectively) than patients of the youngest age group (11%). Furthermore, the two older subgroups showed higher prevalence rates of moderate, severe, or contraindicated drug interactions (50% and 60%) than younger patients (30%).

Table 1. Patient characteristics for the total group and the different age categories.

Variable	Total	Age < 65 Years	Age 65–79 Years	Age ≥ 80 Years
N (%)	547 (100)	94 (21)	164 (36)	199 (44)
Age, mean (±SD)	74.0 (±15.3)	49.5 (±11.7)	73.1 (±4.1)	86.4 (±4.7)
Gender				
Male	224 (49)	36 (38)	97 (59)	91 (46)
Female	233 (51)	58 (62)	67 (41)	108 (54)
Length of stay, mean (±SD)	8.5 (±5.0)	6.6 (±3.6)	8.6 (±4.8)	9.4 (±5.6)
PCCL				
0	134 (29)	45 (48)	44 (27)	45 (23)
1	56 (12)	9 (10)	18 (11)	29 (15)
2	65 (14)	11 (12)	28 (17)	26 (13)
3	136 (30)	23 (25)	49 (30)	64 (32)
4	66 (14)	6 (6)	25 (15)	35 (18)
No. of drug interaction				
none	207 (35)	62 (66)	73 (45)	72 (36)
1–2 interactions	115 (25)	22 (23)	32 (20)	61 (31)
>2 interaction	135 (30)	10 (11)	59 (36)	66 (33)
Intensity of drug interaction				
none/mild	227 (50)	64 (70)	82 (50)	79 (40)
moderate, severe and/or contraindicated	230 (50)	28 (30)	82 (50)	120 (60)

Data are displayed as number (%) unless otherwise specified. PCCL= German Patient Clinical Complexity Level. SD = standard deviation.

3.1. Impact of Drug Interaction on LOS for the Total Cohort

The aim of this study was to review various factors influencing the length of stay in a hospital and to determine whether drug interactions have a demonstrable effect on it. The average length of stay in the hospital increased in conjunction with the age of the patients. LOS was on average 7 days in patients younger than 65 years and on average 9 days in the two older age groups (≥65 years). Figure 1 shows the LOS by age using bar charts.

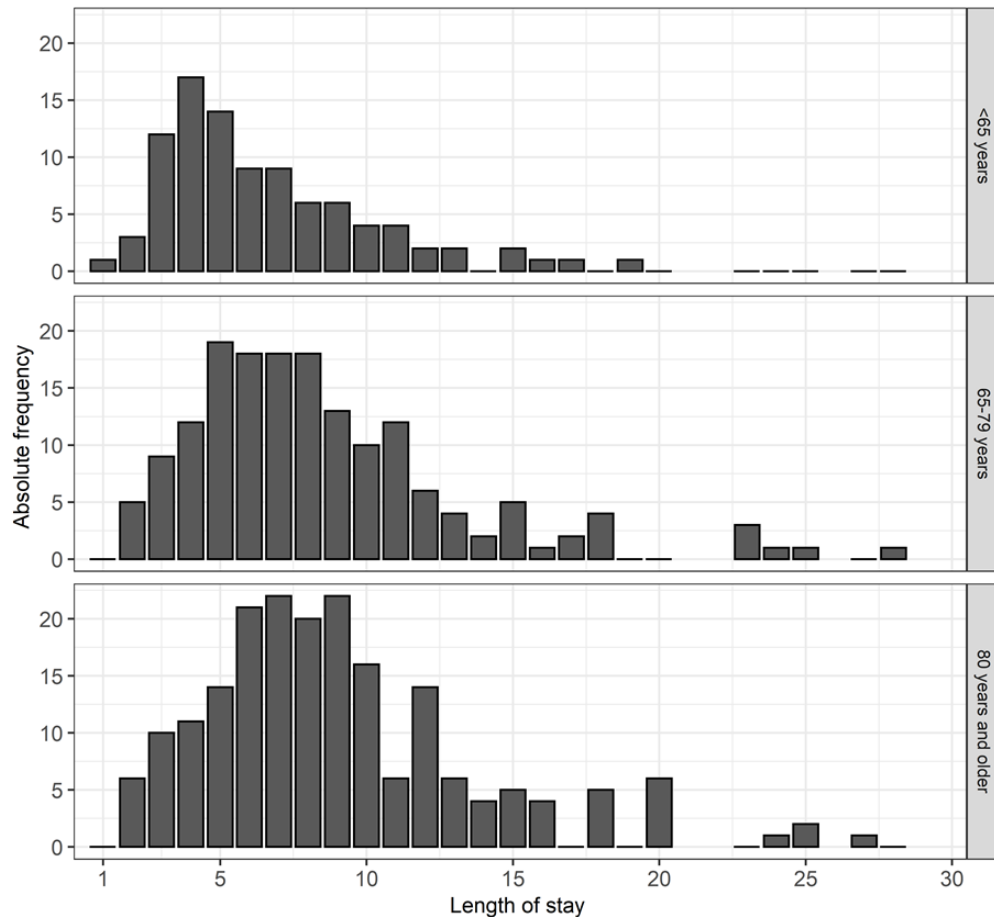


Figure 1. This figure shows the length of hospital stay for each age group.

Table 2 shows the results of the regression analysis for the total cohort. LOS in the hospital was significantly related to all four independent variables. In comparison with patients with no or mild drug interactions, LOS increased by a factor of 1.22 (95%-CI: 1.09–1.37) for patients with at least one moderate-to-severe or contraindicated drug interaction. Further, LOS increased by 2% in the presence of one additional drug interaction (1.02; 95%-CI: 1.01–1.04).

3.2. Impact of Drug Interaction on LOS for the Cohort of ≥ 80 Years old

In addition to considering the influence of drug interaction for the total cohort, it was also analysed for the different age groups. There was no significant association between LOS and the number of drug interactions for patients aged <65 years or patients aged between 65 and 79 years (Supplements Tables S1 and S2). Equally, there was no significant effect on LOS for the severity of drug interaction in those aged 65 to 79 years. For patients aged less than 65 years, a significant association between LOS and drug interaction severity was observed ($p = 0.003$).

Table 2. Association between hospital LOS and various factors by regression analysis.

Variable	RR	95% CI of RR	p Value
Intercept	4.88		
PCCL (ref: 0)			<0.001
1	1.10	0.94–1.28	
2	1.47	1.28–1.69	
3	1.36	1.20–1.53	
4	1.86	1.61–2.14	
Age (ref: <65 years)			0.017
65–79	1.09	0.97–1.24	
≥80	1.18	1.05–1.34	
No. of drug interactions	1.02	1.01–1.04	0.005
Intensity of drug interactions (ref: none/mild)			<0.001
moderate, severe, and/or contraindicated	1.22	1.09–1.37	

PCCL = German Patient Clinical Complexity Level, CI = confidence interval, SE = standard error, ref = reference.

The results of the regression analysis for patients aged 80 years and older are presented in Table 3. The PCCL and the number of drug interactions showed a significant effect on LOS. For patients aged ≥80, LOS was prolonged by 3% per additional drug interaction (1.03; 95%-CI: 1.00–1.06). Furthermore, 31% of patients 80 years or older had at least one to two drug interactions, and 33% had more than two interactions. It can be concluded that among the elderly, 33% had a 9% increase in LOS due to at least three drug interactions. Of the patients who were 80 years of age or older, 60% had at least moderate-to-severe or even contraindicated drug interactions. For those, LOS increased by a factor of 1.18 (95%-CI: 0.99–1.40) in comparison with patients with no or mild drug interactions.

Table 3. Association between hospital LOS and various factors for patients aged 80 years and older by regression analysis.

Variable	RR	95% CI of RR	p Value
Intercept	5.63		
PCCL (ref: 0)			<0.001
1	1.17	0.92–1.49	
2	1.59	1.26–2.02	
3	1.46	1.20–1.78	
4	1.73	1.39–2.16	
No. of drug interaction	1.03	1.00–1.06	0.025
Intensity of drug interactions (ref: none/mild)			0.071
moderate, severe, and/or contraindicated	1.18	0.99–1.40	

PCCL = German Patient Clinical Complexity Level, CI = confidence interval. SE = standard error, ref = reference.

4. Discussion

This retrospective study shows an independent effect of drug interaction on hospital length of stay. During their inpatient hospitalisation, 35% of patients with an age older than 65 years had more than two drug interactions. This statement applies to the younger cohort

for only 11% of those under 65 years. Furthermore, moderate, severe, or contraindicated drug interaction was evident in 55% of this cohort and only in 30% of the young cohort in return. Based on these findings, it can be concluded that the number and severity of drug interactions are not uncommon in hospitals and show an increasing trend with age. These findings have already been confirmed by the literature, and it has also been noted that the problem of drug interactions has continued to increase over the last several decades [26]. The higher number of secondary diagnoses explains the fact that the older generation is more frequently affected by drug interactions. This is also confirmed by the existing literature [27].

The results of the regression showed that both the number and severity of drug interactions are significantly associated with LOS after risk adjustment (of age and PCCL). LOS for the total patient cohort increased by a factor of 1.22 (95% CI: 1.09–1.37; $p < 0.001$) if the patient had at least one moderate-to-severe drug interaction. In addition, LOS increased by 2% (1.02; CI: 0.97–1.24; $p = 0.005$) in the presence of one drug interaction. Thus, it can be stated that patients' health condition determines decisively the length of hospital stay, as one might suspect, but the extent of adverse drug reactions affects the LOS independently as well. This result has received little attention in the literature so far, and the results vary between 0.25 and 7 days [28,29]. However, it should be noted that the published sources have different patient cohorts (internal medicine and surgery). However, these studies, as well as our results, suggest that drug interactions have an impact on patients' length of hospital stay.

Based on regression model data from the patients who were 80 years of age or older, LOS was significantly prolonged by 3% with at least one drug interaction (1.03; 95%-CI: 1.00–1.06). This is 1% more than for the total cohort. Furthermore, results from the same cohort show that the severity of drug interactions has an impact on LOS, with a factor of 1.18 for at least one moderate interaction (95%-CI: 0.99–1.40). These findings are also supported by the existing literature [28,29].

In summary, drug interactions represent an independent risk factor for prolonged hospitalisation and are thus a determining factor for economic efficiency in the health care system. In order to reliably prevent adverse drug reactions, digital drug programs such as the AID Klinik[®], Heidelberg, Germany, must be used as the standard—a procedure that has not yet become widely established in daily routine. The intentions of Holt et al. from 2010 to avoid adverse drug interactions in geriatric patients by establishing the 'Priscus list' appear to be of continuing and current importance in view of the corresponding results of our study [30].

In view of the upcoming central challenges of future medicine—multimorbidity and polypharmacy, on the one hand, and rising treatment costs and the immanent nursing shortage, on the other—the central results of our data call for a more consistent consideration of adverse drug reactions as a standard in clinical and outpatient treatment. In view of the prospective efforts to avoid the proven consequences of drug interactions, the quality of drug interactions should be analysed in a more differentiated way in the future.

In this retrospective study, no distinction was made between drug interactions that were intentionally prescribed, such as acetylsalicylic acid and rivaroxaban, in the treatment of coronary heart disease, and avoidable drug interactions, such as atorvastatin and clarithromycin. In this regard, subsequent studies should differentiate between avoidable and unavoidable drug interactions. It is assumed that avoidable, relevant drug interactions could even have a greater impact on relevant outcomes, such as LOS, and would therefore highlight the importance of avoiding adverse drug reactions considering the issues of geriatric medicine and health economics in the future.

Limitations

This retrospective data analysis has limitations that need to be mentioned here. On the one hand, the number of drugs taken per patient and a list of interactions are missing from the present raw dataset. These could not be collected in detail later. However, when

using the AiD tool to generate the number and severity of drug interactions, these were completely available in the clinic. Furthermore, the known variables of multimorbidity using the PCCL score and age were included in the statistical analyses, but there is the possibility that other confounders not recorded here influence the outcome of length of stay. Although the AiD tool has been used in several clinical trials, a validation study for the tool itself has not been published.

5. Conclusions

Our results suggest that drug interactions in the cohort of patients with community-acquired pneumonia increase with age. This concerns the number of drug interactions during the inpatient stay, but also the intensity of the interaction. Furthermore, the occurrence of drug interactions is an independent factor influencing the length of hospital stay. These results suggest that standardised drug information systems should be used in routine clinical practice to minimise, or at best avoid, the complications that arise from drug interactions.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/geriatrics7010011/s1>, Table S1: Results of the regression analysis of hospital LOS and different factors for patients aged <65 years; Table S2: Results of the regression analysis of hospital LOS and different factors for patients aged between 65 years and 79 years.

Author Contributions: All authors contributed to the study's conception and design. Material preparation and data collection were performed by J.P.S. Responsible for the methodology and for the design of the analysis were J.P.S., A.K., T.W., M.-T.S. and M.W. Responsible for the statistical analysis was M.-T.S. The first draft of the manuscript was written by J.P.S. and A.K. and all authors commented on previous versions of the manuscript. M.W. and H.K. supervised the writing process and critically revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding: No sources of funding were used to conduct this study or prepare this article.

Institutional Review Board Statement: This retrospective, chart-review study involving human participants was in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed Consent Statement: Not applicable, as this is a retrospective anonymised data analysis.

Data Availability Statement: The datasets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Chatterji, S.; Byles, J.; Cutler, D.; Seeman, T.; Verdes, E. Health, Functioning, and Disability in Older Adults—Present Status and Future Implications. *Lancet Lond. Engl.* **2015**, *385*, 563–575. [CrossRef]
2. Krankenhäuser Müssen Sich Auf Mehr Alte Patienten Einstellen. Available online: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/105173/Krankenhaeuser-muessen-sich-auf-mehr-alte-patienten-einstellen> (accessed on 27 October 2021).
3. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 301 Acute and Chronic Diseases and Injuries in 188 Countries, 1990–2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Lond. Engl.* **2015**, *386*, 743–800. [CrossRef]
4. Garin, N.; Koyanagi, A.; Chatterji, S.; Tyrovolas, S.; Olaya, B.; Leonardi, M.; Lara, E.; Koskinen, S.; Tobiasz-Adamczyk, B.; Ayuso-Mateos, J.L.; et al. Global Multimorbidity Patterns: A Cross-Sectional, Population-Based, Multi-Country Study. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2016**, *71*, 205–214. [CrossRef] [PubMed]
5. Afshar, S.; Roderick, P.J.; Kowal, P.; Dimitrov, B.D.; Hill, A.G. Multimorbidity and the Inequalities of Global Ageing: A Cross-Sectional Study of 28 Countries Using the World Health Surveys. *BMC Public Health* **2015**, *15*, 776. [CrossRef] [PubMed]
6. Internetredaktion, R.B.L. Wie Krank Sind wir Wirklich?-Erstmals Liegen Verlässliche Daten zu Mehrfacherkrankungen im Alter vor-DLR Gesundheitsforschung. Available online: <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/wie-krank-sind-wirklich-erstmal-liegen-verlaessliche-daten-zu-mehrfacherkrankungen-im-3113.php> (accessed on 27 October 2021).
7. Aiden, H. Understanding the Challenge. Available online: https://richmondgroupofcharities.org.uk/sites/default/files/multimorbidity_-_understanding_the_challenge.pdf (accessed on 27 October 2021).

8. Moßhammer, D.; Haumann, H.; Mörike, K.; Joos, S. Polypharmacy—an Upward Trend with Unpredictable Effects. *Dtsch. Arzteblatt Int.* **2016**, *113*, 627–633. [CrossRef] [PubMed]
9. Alsuwaidan, A.; Almedlej, N.; Alsabti, S.; Daftardar, O.; Al Deaji, F.; Al Amri, A.; Alsuwaidan, S. A Comprehensive Overview of Polypharmacy in Elderly Patients in Saudi Arabia. *Geriatrics* **2019**, *4*, 36. [CrossRef] [PubMed]
10. Aggarwal, P.; Woolford, S.J.; Patel, H.P. Multi-Morbidity and Polypharmacy in Older People: Challenges and Opportunities for Clinical Practice. *Geriatrics* **2020**, *5*, 85. [CrossRef] [PubMed]
11. Lau, M.H.M.; Tenney, J.W. Evaluation of Drug-Disease Interactions and Their Association with Unplanned Hospital Readmission Utilizing STOPP Version 2 Criteria. *Geriatrics* **2017**, *2*, 33. [CrossRef] [PubMed]
12. Simonson, W.; Feinberg, J.L. Medication-Related Problems in the Elderly: Defining the Issues and Identifying Solutions. *Drugs Aging* **2005**, *22*, 559–569. [CrossRef] [PubMed]
13. Tangiisuran, B.; Davies, J.G.; Wright, J.E.; Rajkumar, C. Adverse Drug Reactions in a Population of Hospitalized Very Elderly Patients. *Drugs Aging* **2012**, *29*, 669–679. [CrossRef] [PubMed]
14. Gesundheitsausgaben im Jahr 2018 um 4% Gestiegen. Available online: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2020/05/PD20_164_23611.html (accessed on 27 October 2021).
15. Ärzteblatt, D.Ä.G. Redaktion Deutsches Pflegemangel im Krankenhaus: Die Situation Wird Immer Dramatischer. Available online: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/198658/Pflegemangel-im-Krankenhaus-Die-Situation-wird-immer-dramatischer> (accessed on 27 October 2021).
16. Wohlgenuth, A.; Michalowsky, B.; Wucherer, D.; Eichler, T.; Thyrian, J.R.; Zwingmann, I.; Rädke, A.; Hoffmann, W. Drug-Related Problems Increase Healthcare Costs for People Living with Dementia. *J. Alzheimers Dis. JAD* **2020**, *73*, 791–799. [CrossRef] [PubMed]
17. Davies, E.C.; Green, C.F.; Taylor, S.; Williamson, P.R.; Mottram, D.R.; Pirmohamed, M. Adverse Drug Reactions in Hospital In-Patients: A Prospective Analysis of 3695 Patient-Episodes. *PLoS ONE* **2009**, *4*, e4439. [CrossRef] [PubMed]
18. Kolditz, M.; Tesch, F.; Mocke, L.; Höffken, G.; Ewig, S.; Schmitt, J. Burden and Risk Factors of Ambulatory or Hospitalized CAP: A Population Based Cohort Study. *Respir. Med.* **2016**, *121*, 32–38. [CrossRef] [PubMed]
19. Breiting, L.P.; Saum, K.-U.; Schöttker, B.; Holleczeck, B.; Herth, F.J.; Brenner, H. Pneumonia in the Noninstitutionalized Older Population. *Dtsch. Arzteblatt Int.* **2016**, *113*, 607–614. [CrossRef] [PubMed]
20. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen Beschreibung der Qualitätsindikatoren und Kennzahlen Nach QSKH-RL Ambulant Erworbene Pneumonie. 2019. Available online: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/pneu/QSKH_PNEU_2019_BUAW_V02_2020-07-14.pdf (accessed on 29 November 2021).
21. Official Website of the “Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus” (InEK). Available online: https://www.g-drg.de/aG-DRG-System_2020/Definitionshandbuch/Definitionshandbuch_2020InEKGmbH (accessed on 4 December 2021).
22. AiDKlinik®—Dosing GmbH Heidelberg. Available online: <https://www.dosing-gmbh.de/produktloesungen/aidklinik-2/> (accessed on 4 December 2021).
23. Wagner, R. Welche Auswirkungen hat ein elektronisches Arzneimittel-Informations- und CDS-System auf den Medikationsprozess? Untersuchung in Apotheke und stationärem Bereich eines Klinikums der Maximalversorgung. Available online: <https://archiv.ub.uni-heidelberg.de/volltextserver/27902/> (accessed on 4 December 2021).
24. R: The R Project for Statistical Computing. Available online: <https://www.r-project.org/> (accessed on 4 December 2021).
25. Hilbe, J.M. Modeling Count Data. In *International Encyclopedia of Statistical Science*; Lovric, M., Ed.; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2011; pp. 836–839. ISBN 978-3-642-04898-2.
26. Becker, M.L.; Visser, L.E.; van Gelder, T.; Hofman, A.; Stricker, B.H.C. Increasing Exposure to Drug-Drug Interactions between 1992 and 2005 in People Aged > or = 55 Years. *Drugs Aging* **2008**, *25*, 145–152. [CrossRef] [PubMed]
27. Geer, M.I.; Koul, P.A.; Tanki, S.A.; Shah, M.Y. Frequency, Types, Severity, Preventability and Costs of Adverse Drug Reactions at a Tertiary Care Hospital. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* **2016**, *81*, 323–334. [CrossRef] [PubMed]
28. Brahma, D.; Wahlang, J.; Marak, M.; Sangma, M.C. Adverse Drug Reactions in the Elderly. *J. Pharmacol. Pharmacother.* **2013**, *4*, 91. [CrossRef] [PubMed]
29. Moura, C.S.; Acurcio, F.A.; Belo, N.O. Drug-Drug Interactions Associated with Length of Stay and Cost of Hospitalization. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2009**, *12*, 266. [CrossRef] [PubMed]
30. Holt, S.; Schmiedl, S.; Thürmann, P.A. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. *Dtsch. Arzteblatt Int.* **2010**, *107*, 543–551. [CrossRef]

3. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen von Herzen danken, die mich bei meiner Dissertation unterstützt haben:

Zuallererst danke ich meiner wundervollen Familie, insbesondere meiner Frau Frederike, ohne deren Mittragen und unermüdliche Unterstützung diese Arbeit niemals möglich gewesen wäre.

Ich danke meinem Freund Dr. Tobias Weisbarth, der mir den Anstoß gab, eine Dissertation abzufassen und schließlich den Kontakt zu Frau PD. Dr. Maria Wittmann knüpfte.

Ich danke Frau Dr. Marie-Therese Schmitz und Frau Dr. Andrea Kirfel für die unzähligen, guten Ratschläge und für die großartige Unterstützung bei statistischen wie diversen anderen Fragen.

Und zuletzt bedanke ich mich besonderes bei Frau PD. Dr. Maria Wittmann für die erdenklich beste Unterstützung bei der gesamten Arbeit vom Glas Rotwein zu Beginn über viele Hürden hinweg bis hin zur endgültigen Fertigstellung dieser Dissertation.