

Aus dem  
Institut für Allgemeinmedizin  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Potenziell inadäquate Medikation:  
Analyse von sechs Instrumenten hinsichtlich Erkennung, Sensitivität und  
Kombination**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München  
vorgelegt von  
Philipp Christoph Hennigs

aus  
Hannover

Jahr  
2025

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. Jochen Stefan Gensichen

Zweites Gutachten: Prof. Dr. Thomas Kühlein

Drittes Gutachten: Priv. Doz. Dr. Constanze Rémi

Promovierter Mitbetreuer: Dr. Linda Sanftenberg

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 05.11.2025

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>4</b>
1.1. MULTIMORBIDITÄT .....	5
1.2. POLYPHARMAZIE.....	5
1.3. POTENZIELL INADÄQUATE MEDIKATION.....	10
1.4. POTENZIELLE VERSCHREIBUNGSSUNTERLASSUNG .....	12
<b>2. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN .....</b>	<b>14</b>
<b>3. METHODIK .....</b>	<b>15</b>
3.1. MULTIZENTRISCHE, OFFENE REGISTERSTUDIE BACom .....	15
3.2. DATENERFASSUNG UND -AUFBEREITUNG .....	16
3.3. ÜBERSICHT ANGEWENDER PIM/PPO-INSTRUMENTE.....	17
3.4. KLASIFIKATION VON PIM/PPO .....	21
3.5. DATENAUSWERTUNG.....	22
3.6. DATENSCHUTZ.....	23
3.7. ETHIKVOTUM .....	23
<b>4. ERGEBNISSE .....</b>	<b>24</b>
4.1. SOZIODEMOGRAPHIE .....	24
4.2. PRÄVALENZ VON PIM UND PPO.....	26
4.3. SENSITIVITÄTSANALYSE.....	27
4.4. ÜBERSCHNEIDUNGEN ZWISCHEN PIM/ PPO-INSTRUMENTEN .....	29
4.5. KUMULATIVE SENSITIVITÄT DURCH KOMBINATION.....	31
<b>5. DISKUSSION .....</b>	<b>33</b>
5.1. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE .....	33
5.2. VERGLEICH MIT AKTUELLER FORSCHUNG .....	34
5.2.1. <i>Studienpopulation</i> .....	34
5.2.2. <i>Prävalenz von PIM/PPO</i> .....	35
5.2.3. <i>Sensitivität von PIM/PPO-Instrumenten</i> .....	38
5.2.4. <i>Kombination und Überschneidung von PIM-Instrumenten</i> .....	40
5.3. STÄRKEN UND LIMITATIONEN .....	41
5.4. IMPLIKATIONEN .....	43
5.4.1. <i>Implikationen für zukünftige Forschung</i> .....	43
5.4.2. <i>Implikationen für die Praxis</i> .....	43
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>45</b>
6.1. SUMMARY.....	46
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>47</b>
<b>8. VERÖFFENTLICHUNGEN.....</b>	<b>53</b>
8.1. ORIGINALARBEIT .....	53
8.2. KONGRESSBEITRAG.....	53
8.3. ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS AN DEN VERÖFFENTLICHUNGEN .....	54
<b>9. DANKSAGUNG.....</b>	<b>55</b>
<b>10. LEBENSLAUF .....</b>	<b>56</b>
<b>11. ANHÄNGE .....</b>	<b>57</b>
11.1. ETHIKVOTUM .....	57
11.1. AFFIDAVIT.....	58
11.2. ERKLÄRUNG ZUR ÜBEREINSTIMMUNG ELEKTRONISCHE UND GEBUNDENE FASSUNG .....	59

## 1. Einleitung

Ein Merkmal des demographischen Wandels ist die Alterung der Bevölkerung. Der Anteil der Bevölkerung in Deutschland mit einem Alter von 65 oder älter betrug im Jahr 2021 22 % und wird im Jahr 2040 etwa ein Drittel (27,6 %) an der Gesamtbevölkerung betragen (1). In dieser Altersgruppe nimmt die Anzahl von chronischen Erkrankungen und die Anzahl der regelmäßig eingenommenen Medikamente, sowie das Risiko potenziell inadäquater Medikation (PIM) zu (2, 3). PIM sind Arzneimittel deren Wirkungs-/Nebenwirkungsverhältnis im Allgemeinen oder unter bestimmten Bedingungen ungünstig ist und die möglicherweise abgesetzt oder durch bessere Alternativen ersetzt werden sollten (4, 5). Die Identifikation dieser Arzneimittel erfolgt über PIM-Listen; für Deutschland anwendbar sind u.a. die FORTA-Liste, die PRISCUS/PRISCUS2-Liste, das STOPPFall-Tool, die STOPP-Liste und der German-ACB. Im Jahr 2022 war in Deutschland nahezu jede zweite Person (47,6 %), die 65 Jahre oder älter und gesetzlich versichert war, von mindestens einer PIM betroffen (6). Seit den 1990er Jahren wurden verschiedenste Instrumente zur Erkennung von PIM und potenziellen Verschreibungsunterlassungen (PPO) entwickelt, die jedoch starke Ergebnisdifferenzen untereinander und je nach Stichprobencharakteristika zeigen. Aktuelle PIM/PPO-Listen beinhalten zudem durchschnittlich 250 verschiedene Medikamente bzw. 58 – 114 Kriterien. Nur eine deutsche PIM-Liste, die FORTA-Liste, kann über eine Internetseite teilautomatisiert angewendet werden. Für alle anderen Instrumente hingegen gibt es zurzeit keine Automatisierungsoptionen, sodass die vollständige Anwendung enorm zeitaufwändig und im hocheffizienten Versorgungsalltag nicht umsetzbar ist (7). Um die unterschiedliche Leistung von PIM/PPO-Listen und deren Schwerpunkte hinsichtlich erkannter Medikationsklassen innerhalb derselben Stichprobe aufzudecken, werden in dieser Studie sechs etablierte Instrumente automatisiert auf eine geeignete Population angewendet. Anschließend werden Prävalenz, Sensitivität, Überschneidung und Erfassung der PIM/PPO-Listen allein und in Kombination verglichen. Die Interpretation der Ergebnisse kann eine Hilfestellung zur Auswahl geeigneter Instrumente oder Kriterien im klinischen Alltag geben.

## **1.1. Multimorbidität**

Zum Zeitpunkt dieser Arbeit existiert kein einheitliches Kriterium für Multimorbidität, jedoch wird in den überwiegenden Studien diese als Auftreten von zwei oder mehr chronischen Erkrankungen bei einer Person definiert (8). Eine schottische Querschnittsstudie aus dem Jahr 2012 wertete Gesundheitsdaten zu mehr als einem Drittel ( $n = 1\,751\,841$ ) der dortigen allgemeinen Bevölkerung aus und stellte Multimorbidität bei zwei Dritteln (64,9 %) der zwischen 65 – 84-Jährigen und bei acht von zehn (81,5 %) der über 85-Jährigen fest (2). Ähnliche Ergebnisse konnte eine US-amerikanische Querschnittsstudie von 2013 zeigen, die Daten zu 667 379 Patient:innen von Hausärzten und Hausärztinnen auswertete. Dort litten etwa dreiviertel (76,7 %) der 65 – 84-Jährigen und 80,82 % der über 85-Jährigen an Multimorbidität. Dabei stellten arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Depression und ösophageale Refluxkrankheit (GERD) die häufigsten chronischen Erkrankungen dar (9).

In Deutschland wächst die Altersgruppe der über 65-jährigen besonders stark und wird im Vergleich zu anderen Bevölkerungsgruppen die Ressourcen des Gesundheitssystems überproportional stark in Anspruch nehmen (1). Eine Arbeit aus 2013 legt dar, dass multimorbid erkrankte Personen doppelt so häufig ambulante Gesundheitsleistungen aufsuchen und eine dreifache Wahrscheinlichkeit von stationären Krankenhausaufnahmen aufweist (10). Weiterhin ist diese Bevölkerungsgruppe aufgrund ihres Gesundheitszustandes und der erhöhten Pflegebedürftigkeit kostenintensiver als andere Gruppen. Die Autoren zeigten zudem, dass die durchschnittliche Liegedauer multimorbider Personen zwar 1,4 Tage geringer ist als bei anderen Personen. Allerdings erhöht sich darunter das Risiko von Wiederaufnahmen und nosokomialen Infektionen (10).

## **1.2. Polypharmazie**

### *Definition.*

Polypharmazie wird von den meisten Autoren definiert als die regelmäßige Einnahme von fünf oder mehr Medikamenten pro Tag. Exzessive Polypharmazie wird überwiegend als die Einnahme von zehn oder mehr Medikamenten pro Tag definiert (11).

*Ursachen.* Ein Effekt des demographischen Wandels ist das Wachstum der Bevölkerungsgruppe der  $\geq 65$ -Jährigen und somit der absolute Anteil von Personen,

die unter Multimorbidität leiden. Durch Behandlung jeder einzelnen chronischen Erkrankung steigt die Anzahl regelmäßig eingenommener Medikamente, da unter anderem krankheitsbezogene Leitlinien häufig nicht das Vorliegen von Multimorbidität berücksichtigen (12). Bezogen auf die in Abschnitt 1.1. genannten am häufigsten auftretenden Erkrankungen bei Personen mit Multimorbidität (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Depression und GERD), schlagen die aktuell gültigen Leitlinien eine Therapie mit mindestens fünf Medikamenten im Anfangsstadium vor. Eine leitliniengerechte Behandlung des Initialstadiums dieser Erkrankungen bedingt also Polypharmazie.

**Prävalenz.** Nach der Auswertung der 2015er Daten der SHARE-Querschnittsstudie, die Ergebnisse von Fragebögen zu soziodemographischen und -ökonomischen Status sowie zum Gesundheitsstatus von 29 342 Teilnehmenden aus der Allgemeinbevölkerung von 17 europäischen Ländern enthält, liegt die Prävalenz von Polypharmazie europaweit bei den über 65-jährigen Personen bei 32,1 % und in Deutschland bei 30,3 %. Nahezu jede zweite deutsche befragte Person (44,9 %), die 85 Jahre oder älter war, hat täglich fünf oder mehr Medikamente eingenommen. Neben Multimorbidität, die das Risiko von Polypharmazie um 70 % (Odds-Ratio (OR) 1,70 [95 %-Konfidenzintervall (KI) 1,68 – 1,72]) erhöhte, wurden Alter und unzureichende finanzielle Mittel (OR 1,15 [95 %-KI: 1,07 - 1,23]) als signifikante Risikofaktoren isoliert (13). Ein starker Anstieg der Prävalenz von Polypharmazie ist bei pflegebedürftigen Personen zu beobachten, wie die SHELTER-Querschnittsstudie aus dem Jahr 2011 berichtet. Hier wurde die Medikation der Bewohnenden ( $n = 4\,023$ ) von 57 europäischen Pflegeheimen untersucht, die ein medianes Lebensalter von 83 Jahren hatten. Dreiviertel der Pflegeheimbewohnenden (74,0 %) nahmen regelmäßig mindestens fünf Medikamente ein, jeder Vierte (24,3%) unterlag exzessiver Polypharmazie. Laxantien und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) waren die am häufigsten (41,8 % bzw. 40,9 %) eingenommenen Medikamente, gefolgt von Acetylsalicylsäure (ASS) und anderen Thrombozytenaggregationshemmern (37,7 %). Mehr als ein Drittel (36,0 %) der Population war regelmäßig der Wirkung von Benzodiazepinen und 26,4 % dem Einfluss von Antipsychotika ausgesetzt. Als effektstärkste Risikofaktoren für Polypharmazie wurden koronare Herzkrankheit (OR 1,65 [95 %-KI: 1,28 – 2,13]), Herzinsuffizienz (OR 1,62 [95 %-KI: 1,22 – 2,15]) und die Angabe von Schmerzen (OR 1,61 [95 %-KI: 1,33 – 1,95]) identifiziert. Allerdings steigt das Risiko für

exzessiver Polypharmazie bei Vorliegen von Diabetes mellitus (OR 3,19 [95 %-KI: 2,28 – 4,45]), koronare Herzkrankheit (OR 2,93 [95 %-KI: 2,06 – 4,16]) und Morbus Parkinson (OR 2,82 [95 %-KI: 1,68 – 4,72]) um etwa das Dreifache (14).

*Risiken.* Ältere Menschen sind durch physiologische Alterungsprozesse anfälliger für unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen (UAW) (15). Eine retrospektive Studie konnte zeigen, dass bei einem Drittel (32,3 %) der Personen, die Polypharmazie unterlagen, und bei der Hälfte (48,8 %) der Personen die exzessiver Polypharmazie ausgesetzt waren, Verordnungsfehler auftraten (16). Weiterhin nimmt Wahrscheinlichkeit von Verordnungsfehlern bei Einnahme von mehr als fünf Medikamenten um mehr als die Hälfte (Odds-Ratio 1,62 [95 %-Konfidenzintervall (KI) 1,30 – 2,01]) und bei Einnahme von mehr als zehn Medikamenten gar um das 2,5-fache (Odds-Ratio 2,50 [95 %-KI 1,91 – 3,27]) zu (17). Allein die Einnahme von fünf oder mehr Medikamenten pro Tag erhöht das Risiko um nahezu das Zweifache (Odds-Ratio 1,88 [95 %-KI: 1.31–2.70]), aufgrund von vermeidbaren UAWs hospitalisiert zu werden (18).

*Herausforderungen.* Bezugnehmend auf die Ergebnisse der SHARE-Studie stehen etwa ein Drittel (30,3 %) aller Personen die  $\geq 65$  Jahre alt sind in Deutschland unter dem Effekt der Polypharmazie. Im Jahr 2021 waren dies 5,6 Millionen Menschen. Bezogen auf die Bevölkerungsvorausberechnung und unter Annahme eines gleichbleibenden Anteils, wird diese Personengruppe im Jahre 2030 auf 6,5 Millionen und im Jahr 2040 auf 6,9 Millionen Menschen ansteigen (1, 13). Seit dem Jahr 2000 ist die Anzahl von Aufnahmen in deutschen Krankenhäusern um 15 % gestiegen und die aufgewendete Summe für Medikamente und medizinische Geräte betrug 2018 schon 13,8 % der bundesweiten Gesundheitskosten. Der Anteil von eingenommenen Medikamenten ist im Zeitraum von 2004 bis 2018 um 60 % auf insgesamt 41,4 Milliarden Tagesdosen angewachsen und machte 2017 0,6 % des gesamten Bruttoinlandsprodukts (BIP) der Bundesrepublik aus (19). Ohne Programme zur Reduktion der Polypharmazie und den assoziierten Folgen wird es durch die Effekte des demographischen Wandels zu einer überproportionalen Inanspruchnahme gesundheitlicher Leistungen mit Gefahr der Überschreitung der finanziellen und personellen Belastungsgrenze des öffentlichen Gesundheitssystems kommen.

Dabei steht die Frage, ob ein Medikament abgesetzt werden kann, im Spannungsfeld der Nutzen-/ Risikoabwägung. Die STRONG-HF Studie, eine

randomisierte kontrollierte Studie aus 2022 mit 1 641 Teilnehmenden, konnte beispielsweise zeigen, dass durch Kombination von vier Präparaten bei Herzinsuffizienz zwar die Wahrscheinlichkeit von Hospitalisierungen um 44 % (Risk-Ratio 0,66 [95 %-KI: 0,50 – 0,86]) gesenkt werden konnte, allerdings das Auftreten von UAWs in der Studiengruppe um 12 % (41 % versus 29 %) höher war. Die Autor:innen der Studie empfehlen die Einnahme dieser vier Präparate aufgrund des günstigen Nutzen-/ Risikoverhältnisses, jedoch werden keine detaillierten Empfehlungen oder Daten zur Subgruppe der geriatrischen Patient:innen mit oder ohne Multimorbidität und/ oder Polypharmazie berichtet (20). Diese Subgruppe findet auch der aktuellen Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) keine Entsprechung (21). Für den ärztlichen Behandelnden steht, zumindest wie hier exemplarisch dargelegt, keine subgruppenspezifische Therapiealternative bei der leitliniengerechten Behandlung zur Verfügung.

*Leitlinien.* Um den hieraus resultierenden Herausforderungen zu begegnen, wurde seitens der europäischen Union 2014 das SIMPATHY-Projekt (Stimulating Innovation Management of Polypharmacy and Adherence in the Elderly), mit dem Ziel wirkungsvolle Strategien gegen u.a. Polypharmazie zu entwickeln, gestartet. Im Rahmen dieses Projektes erschien ein systematisches Review, welches verfügbare europäische Leitlinie zur Reduktion von Polypharmazie auswertete und nach einer Likert-Skala bewertete. Die Skala enthält u.a. Kriterien wie Erkennung von nicht-essentiellen Medikamenten, Kosteneffizienz und Beurteilung von UAWs. Insgesamt drei Leitlinien, jeweils aus Schottland, Deutschland und den Niederlanden, erhielten die volle Punktzahl. Allerdings konnte eine nachweisbare Wirksamkeit nur für die schottische Polypharmacy Guideline festgestellt werden, da für die anderen Leitlinien in den Herkunftsländern keine geeigneten Daten vorhanden waren (22). Nach Einführung kam es in der beobachteten schottischen Population zu einem Rückgang der Prävalenz von exzessiver Polypharmazie von etwa einem Prozentpunkt in der Gruppe der über 85-jährigen (3). Der Abschlussbericht des SIMPATHY-Projekt enthält Empfehlungen zur Implementierung eines wirkungsvollen Programms für die europäischen Mitgliedstaaten und kommt zu dem Schluss, dass die Hälfte (50 %) aller UAW-assoziierten Krankenhausaufnahmen vermeidbar wären (23). Durch die World Health Organisation (WHO) wurde 2019 ein Bericht zur Medikationssicherheit

bei Polypharmazie herausgegeben, womit den daraus resultierenden Herausforderungen nun auch weltweit Rechnung getragen wird (24).

*Lösungsansätze.* In einer aktuellen Querschnittsstudie aus 2023 wurden europaweit 911 Mitwirkende im Gesundheitssystem zur Verfügbarkeit von Programmen, die die Polypharmazie senken sollen, befragt. Im europäischen Durchschnitt beantwortete jede zweite Person (53,5 %) diese Frage positiv, für Deutschland bejahten sieben von zehn der befragten Teilnehmenden (70,5 %) die Verfügbarkeit eines entsprechenden Programmes (25). Im Jahr 2016 wurde in Deutschland das interdisziplinäre Medikationsmanagement mit dem Ziel der Reduktion von UAWs, Wechselwirkungen und inadäquaten Medikamenten eingeführt. Ärztliche Behandelnde und Pharmazeut:innen überprüfen eingenommene Medikamente auf Indikation, Wirksamkeit, UAWs, Wechselwirkungen und Effektivität (26). In dem Modellprojekt ARMIN (Arzneimittelinitiative Sachsen-Thüringen) durften nur Wirkstoffe aus einem einheitlichen Medikationskatalog verschrieben werden, während die Präparateauswahl durch Pharmazeut:innen erfolgte und die Medikamente der Teilnehmenden durch ein regelmäßiges Medikationsmanagement evaluiert wurden (27). Eine aktuelle Auswertung der ARMIN Kohortenstudie ( $n = 15\,072$ ) aus 2023 ergab eine Senkung der Mortalität um 16% (Hazard Ratio (HR) 0,84; [0,76; 0,94]) für die Studiengruppe mit einer number needed to treat (NNT) von 66. Jedoch ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Hospitalisierungsrate (OR 1,04 [0,96; 1,11]) und die Teilnehmenden der Studiengruppe suchten häufiger ihren Hausarzt auf (28). Diese Studie zeigt, genau wie ein kürzlich erschienenes Review, dass der isolierte Ansatz der interdisziplinären Medikationsoptimierung keinen Einfluss auf die Hospitalisierungsrate hat. Die erwähnte Übersichtsarbeit stellte jedoch fest, dass durch die Kombination von Medikationsmanagement und Patientenedukation die Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung um mehr als die Hälfte (Risk Ratio (RR) 0.45; 95 %-KI: 0.26 - 0.80) gesenkt werden kann (29).

In einem anderen Ansatz werden *a priori* Medikamente definiert, deren Wirkungs-/Nebenwirkungsverhältnis für eine geriatrische Population ungünstig ist und für die es günstigere Alternativen gibt. Diese Medikamente werden als potenziell inadäquate Medikation (PIM) bezeichnet und allein die Anwesenheit einer PIM im Medikationsplan einer geriatrischen Person kann zu einer Steigerung des Hospitalisierungsrisikos um 52 % führen (HR 1,52 [95 %-KI: 1,48 – 1,56]) (4, 5, 30).

### **1.3. Potenziell inadäquate Medikation**

*Definition.* Arzneimittel mit ungünstigem Wirkungs-/Nebenwirkungsverhältnis und der Möglichkeit durch bessere Alternativen ersetzt zu werden, werden als Potenziell inadäquate Medikation (PIM) bezeichnet (4, 5).

*Entwicklung.* Bereits in den 1990er Jahren wurden Möglichkeiten diskutiert, den damals noch bevorstehenden Herausforderungen durch Polypharmazie zu begegnen. Ein damals schon etabliertes Verfahren ist das sogenannte „brown bag medication review“, ein Programm zum Medikationsmanagement. Bei diesem wurden alle Medikamente, die die Teilnehmenden einnahmen, von Fachpersonal auf UAWs und Wechselwirkungen geprüft. Jedoch ist dieses Verfahren personalintensiv und erfordert je nach Methode Mobilität und hohe Adhärenz der Teilnehmenden (31). Entsprechend wurde nach einem systematischen Ansatz gesucht. Jedoch stellte sich heraus, dass geeignete Studien, die die Fragestellung nach adäquater Medikation im Alter behandelten, nicht existierten. Ein alternativer Ansatz war nun, über einen Expertenkonsens, bestimmte Arzneimittel als potenziell inadäquat zu definieren, um den ärztlichen Behandelnden durch eine standardisierte Liste ein Hilfsmittel zur Vermeidung von Verordnungsfehlern zur Verfügung zu stellen (32). Die Entwicklung von Kriterien zur Erkennung von PIM erfolgte erstmals im Jahr 1991 in den USA mit den Beers Kriterien, die regelmäßig und zuletzt 2023 aktualisiert wurden (5, 33).

*Evidenz.* Fick et al. veröffentlichten im Jahr 2001 die erste retrospektive Kohortenstudie ( $n = 2\,336$ ), die mithilfe einer Analyse der Kovarianzen (ANCOVA) einen statistischen Effekt von PIM signifikant nachweisen konnte. Zugrundeliegend waren US-amerikanische Krankenkassendaten von Menschen die  $\geq 65$  Jahre alt waren. Die Personen aus der Gruppe mit mindestens einer PIM-Einnahme, waren signifikant häufiger hospitalisiert, hatten eine geringere Lebensqualität und nahmen mehr finanzielle Ressourcen des Gesundheitssystems in Anspruch (34). Mittlerweile ist ein negativer Einfluss von PIM auf Hospitalisierung, Mortalität und Lebensqualität gut belegt (35).

*Prävalenz.* Nach einer Auswertung von 52 Studien, die bei Personen  $\geq 65$  Jahre die Prävalenz von PIM untersuchten, war nahezu jeder Fünfte von mindestens einer PIM betroffen. Dabei ließen sich die am häufigsten als PIM eingestuften Wirkstoffe den Arzneimittelgruppen Anxiolytika, Antidepressiva und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) zuordnen (7). Im Rahmen der Aktualisierung einer deutschen PIM-Liste wurden Gesundheitsdaten von 5,6 Millionen gesetzlich versicherten

Personen in Deutschland, die 65 Jahre oder älter waren, hinsichtlich dem Vorkommen von PIM ausgewertet. Nahezu jede zweite Person (47,6 %) nahm 2022 mindestens eine PIM ein. Zu den am häufigsten betroffenen Arzneimittelgruppen gehören Mittel bei peptischen Ulkus oder gastroösophagealen Reflux, nichtsteroidale Antirheumatika und Antidepressiva (6). Polypharmazie ist ein starker Risikofaktor, wie eine Studie aus Schottland berichtet: Personen die unter dem Einfluss von Polypharmazie stehen, haben ein 3,3-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit (OR 3.34 [95 %-KI: 2.37-4.79]) mindestens eine PIM einzunehmen als Personen, die weniger als fünf Medikamente regelmäßig einnehmen (36).

*Risiken.* Das Risiko hospitalisiert zu werden, steigt bei Einnahme bereits einer PIM um rund 40 % (OR 1,38 [95 %-KI: 1,35 – 1,41]), wie eine Auswertung von deutschen Krankenkassendaten ( $n = 392\ 337$ ) der Jahre 2009 bis 2010 ergab. In einer finnischen longitudinalen Beobachtungsstudie mit 20 666 Teilnehmenden  $\geq 65$  Jahren erhöhte sich das Mortalitätsrisiko in der PIM-Kohorte um 81 % (OR 1.81 [95 %-KI: 1.71–1.92]) gegenüber der Kohorte ohne PIM (30, 37).

*Instrumente.* Stark heterogene Arzneimittelmärkte machten die Entwicklung regionaler und länderspezifischer PIM-Instrumente notwendig, so sind z.B. die Hälfte der in Beers aufgeführten Arzneimittel in Europa nicht verfügbar (38). Eine systematische Literatursuche zeigte, dass zwischen 1991 und 2013 insgesamt 46 unterschiedliche Instrumente zur Erkennung von PIM publiziert wurden, deren Kriterien zur PIM-Definition sich stark voneinander unterscheiden (39). Nach einem systematischen Review, welches medizinische Literaturdatenbanken von 1990 bis 2021 berücksichtigte, sind in den Studien der letzten zehn Jahre überwiegend folgende PIM-Listen angewendet worden: BEERS, STOPP, FORTA, PRISCUS und EU(7)-PIM (35). Davon sind in Deutschland entwickelte und etablierte Instrumente die zuletzt 2021 aktualisierte FORTA (Fit For The Age) -Liste und die PRISCUS-Liste, deren neueste Version mit der PRISCUS2-Liste im Jahr 2023 publiziert wurde (40-42). Aufgrund uneinheitlich gewählter Kriterien werden üblicherweise hohe Spannweiten für Prävalenz und Risikoschätzung bei Anwendung mehrerer Instrumente auf eine Population berichtet. Die Fragestellung, welche Instrumente für bestimmte Populationscharakteristika und Endpunkte geeignet sind, ist aktuell Gegenstand der Forschung (35).

## **1.4. Potenzielle Verschreibungsunterlassung**

*Definition.* Potenzielle Verschreibungsunterlassung (PPO [engl.: potential prescribing omissions]) liegt dann vor, wenn einer Person ein potenziell nützliches Medikament nicht verschrieben wird, welches für vorliegende Krankheiten oder Krankheitsprävention indiziert ist.

*Entwicklung.* Mit der Definition der potenziell inadäquaten Medikation ergab sich auch die Frage, welche Medikation einen eindeutigen Nutzen hat, denn Polypharmazie geht paradoixerweise nicht nur mit Über- und Fehlversorgung einher, sondern auch mit Unterversorgung mit bestimmten Arzneimitteln. Ende der 1990er Jahre publizierten Oborne et al. (1997) die erste retrospektive multizentrische Beobachtungstudie, die PPOs bei 1 686 in England hospitalisierten Patient:innen über 65 Jahre untersuchte. Die Arbeit konnte etwa zeigen, dass 42 % der Personen mit Vorhofflimmern keine Antikoagulation erhielten (43). Nachfolgend untersuchte Batty et al. (2003) ebenfalls eine englische Kohorte von 9 979 stationären Patient:innen  $\geq 65$  Jahre. Auch hier wurde berichtet, dass 47 % der Personen mit Vorhofflimmern keine Antikoagulation erhielten. Zudem nahmen 10 % der beobachteten Teilnehmenden mit Herzinfarkt keine Acetylsalicylsäure ein (44).

*Prävalenz.* Die Anwendung einer definierten PPO-Liste in einer prospektiven, europaweiten multi-zentrischen Studie aus 2011 mit 900 Personen  $\geq 65$  Jahre, ergab eine durchschnittliche PPO-Prävalenz von 59,4 % (45). Die Prävalenz von PPO unterscheidet sich stark je nach Region und untersuchter Population (35). Bei 302 gebrechlichen Personen im Alter von  $\geq 75$ , die in ein Krankenhaus aufgenommen wurden, zeigten zwei Drittel (62,9 %) potentielle Verschreibungsunterlassungen, wie eine belgische Studie aus 2012 berichten konnte (46).

*Risiko.* Polypharmazie ist ein signifikanter Risikofaktor für PPO, was widersinnig erscheint (47). Möglicherweise zögern ärztliche Behandelnde bei multimorbidien und unter Polypharmazie stehenden Personen, weitere Medikamente zu verschreiben und fokussieren sich auf die Behandlung aktueller Leiden (48). Zum Zeitpunkt dieser Arbeit liegen nur zwei Publikationen vor, die, außer einer Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Ereignisse, sonst keinen signifikanten Effekt von PPO auf Morbidität, Hospitalisierung und Mortalität feststellen konnten (49, 50).

*Instrumente.* Mit der Vorstellung des START (screening tool to alert doctors to the right treatment) -Instruments im Jahr 2007 konnte erstmals eine definierte Liste

von Erkrankungs-Medikations-Paaren vorgestellt werde. In der verfügbaren Literatur wird fast ausschließlich das START-Instrument, mittlerweile in der aktualisierten Version 2, verwendet (35). Die ACOVE-3-Kriterien, die zur Messung der pflegerischen Versorgung von vulnerablen, älteren Personen entwickelt wurden, werden vereinzelt als implizites Instrument zur Identifikation von PPO angewendet (51).

## 2. Fragestellung und Hypothesen

Bisher publizierte PIM/PPO-Instrumente zeigen starke Varianzen bei Klassifikation und Erkennung von PIM/PPO. Um diese Unterschiede aufzudecken und zu analysieren, welche/s Instrument/e hinsichtlich Erkennung, Kombination und Fragestellung vorteilhaft erscheint, wertet diese Studie die FORTA-Liste, START/STOPP, die EU(7)-PIM-Liste, STOPPFall, die PRISCUS-Liste und den German-ACB-Score nach Anwendung auf eine geriatrische Population mit Pflegebedarf aus. Die Population stammte aus der prospektiven Registerstudie BACOM und bestand aus bayerischen Pflegebedürftigen. Um die Fragestellung zu beantworten wurde

- a) die Prävalenz von PIM/PPO innerhalb dieser Population insgesamt und je nach verwendetem Instrument festgestellt und verglichen.
- b) die Sensitivität der einzelnen Instrumente miteinander verglichen, wobei die Anzahl der von allen Instrumenten festgestellten PIM/PPO als Referenz diente.
- c) Überschneidung und Distinktion der verwendeten Instrumente festgestellt, indem die Gesamtheit der PIM-Medikamente nach Schnitt- und Distinktionsmengen analysiert wurden.
- d) die Steigerung der Sensitivität durch Kombination vollständiger Instrumente und einzelner Kriterien untersucht, um insbesondere Kombinationen darzustellen, die bei größtmöglicher Sensitivität weniger Kriterien benötigen.

### **3. Methodik**

#### ***Studiendesign***

Im Rahmen einer Querschnittsstudie wurde eine Untergruppe von 226 Studienteilnehmenden des bayerischen ambulanten Covid-19 Monitors (BaCoM-Studie) untersucht (52). Diese Untergruppe umfasste alle Studienteilnehmende der BaCoM-Studie zum Auswertungszeitpunkt 17. November 2022, die mindestens 65 Jahre alt waren und ein Medikament regelmäßig einnahmen.

Durch Literaturrecherche wurden sechs PIM/PPO-Instrumente identifiziert, die auf den deutschen Arzneimittelmarkt anwendbar sind und deren Anwendung durch mehrere Publikationen etabliert ist oder die vor Kurzem erschienen sind. Diese sechs Instrumenten enthalten potenziell inadäquate Medikamente (PIM) und/oder potenzielle Verschreibungsunterlassungen (PPO). Eine Standardisierung der Medikationspläne und Diagnoselisten erfolgte durch eine Überführung in das ICD- bzw. ATC-Klassifikationssystem. Die PIM-Kriterien der Instrumente wurden in einen Abfragealgorithmus transkribiert und computergestützt auf die vorhandenen Daten angewendet.

Anschließend wurde die Prävalenz von PIM/PPO für jedes Instrument, die Sensitivität der einzelnen Instrumente zur Erkennung von PIM/PPO und eine mögliche Überschneidung oder Differenz der Instrumente deskriptiv ausgewertet. Weiterhin wurde durch Analyse von Schnitt- und Distinktionsmengen in der Gesamtheit der erkannten PIM untersucht, inwieweit eine Kombination mehrerer Instrumente, oder Teile davon, zu einer Erhöhung der Sensitivität der erkannten PIM führt.

#### ***3.1. Multizentrische, offene Registerstudie BaCoM***

Die BACOM-Studie ist eine multizentrische, offene Registerstudie. Die Datenerhebung wurde im Bundesland Bayern vom 01. März 2021 bis zum 31. Dezember 2023 durchgeführt. Ziel der Registerstudie ist es, die langfristigen physischen, psychologischen und sozialen Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf Pflegebedürftige zu untersuchen. Darüber hinaus sollten auch die Bedürfnisse von Pflegebedürftigen, deren Pflegenden, Angehörigen und Hausärzte/-innen erfasst werden. Die aus der Studie gewonnenen Erkenntnisse sollen dazu dienen, die Entwicklung und Umsetzung von langfristigen Präventions- und Nachsorgestrategien

zu unterstützen. BaCoM wurde durch das bayerische Staatsministerium für Gesundheit und Pflege (Förderkennzeichen G45a-G8300-2021/257-2) unterstützt und ist im deutschen Register klinischer Studien unter der Registernummer DRKS26039 registriert.

Die Studiengruppe umfasste Personen mit Pflege- oder Unterstützungsbedarf. In der Kontrollgruppe wurden Personen mit und ohne Pflege- oder Unterstützungsbedarf eingeschlossen. Pflege- oder Unterstützungsbedarf war definiert als Vorhandensein mindestens einer Pflegestufe oder  $\geq 5$  Punkte in der Clinical Frailty Scale (53). Für alle Teilnehmenden der Registerstudie musste eine unterschriebene Einverständniserklärung vorliegen, ein Mindestalter von 18 Jahre erreicht sein und der Wohnsitz in Bayern liegen. Ausschlusskriterien waren Zuwander:innen ohne klaren Aufenthaltsstatus, eine Lebenserwartung von weniger als 6 Monaten und Personen ohne Krankenversicherung.

Die Rekrutierung der Studienteilnehmenden erfolgte im oben genannten Zeitraum durch ihre:n Allgemeinmediziner:in oder durch das ärztliche Studienpersonal des BaCoM-Teams. Hierzu erfolgten Aufrufe zur Studienteilnahme direkt über die Hausarztpraxis, über Pflegeeinrichtungen oder mittels Briefe oder Telefonanrufe durch das Studienteam (52).

### **3.2. Datenerfassung und -aufbereitung**

Geschulte Studienassistent:innen befragten die Studienteilnehmenden im Rahmen strukturierter Interviews und erhoben neben soziodemographischen Daten auch klinische Skalen.

Die Messung klinischer Vitalparameter wie Herzfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz und Blutdruck erfolgte durch geeignete, mobile Messinstrumente (52).

Diagnose- und Medikationsdaten stellten entweder Allgemeinmediziner:innen bereit oder, falls nicht verfügbar, wurden durch das Studienteam als Medikationspläne, Diagnoselisten oder Entnahmen dieser Daten aus den Pflegedokumentationen gesammelt (52). Alle Angaben zu Diagnosen, bspw. Hypertonie und COPD, sowie Medikamenten, bspw. Spironolacton und Acetylsalicylsäure, in dieser Arbeit stammen aus diesen so erhobenen Daten.

Um diese Informationen zu standardisieren, überführte das Studienteam die Diagnosedaten in die aktuelle internationale statistische Klassifikation der Krankheiten

und verwandter Gesundheitsprobleme Version 10 (ICD-10) Nomenklatur und die Medikationsdaten in das aktuelle anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem (ATC) (54, 55).

Um die kognitiven Fähigkeiten der Teilnehmenden einzuschätzen wurden das Six-Item-Screening Tool (SIS) und der Montreal Cognitive Assessment Test Blind (MOCA-Blind) eingesetzt. Das SIS besteht aus sechs Fragen zur qualitativen Orientierung und erkennt bei drei oder mehr Falschantworten eine demenzielle Erkrankung mit einer Sensitivität von 88,7 % und Spezifität von 88,0 % (56). Erzielten die Teilnehmenden weniger als drei Falschantworten im SIS, führten die Befragenden anschließend den MOCA-Blind durch. Dieser ist eine für Menschen mit Sehbehinderungen oder telefonische Befragungen modifizierte Version des MOCA-Test und zum Screening von Alzheimer Demenz sowie milder kognitiver Behinderung validiert. Der MOCA-Blind besteht aus sechs Abschnitten, in denen Aufgaben zu Merkfähigkeit, Abstraktionsvermögen oder Konzentration gestellt werden. Insgesamt können 0 bis 22 Punkte erzielt werden, wobei eine Alzheimer Demenz oder milde kognitive Behinderung beim Erreichen von weniger als 18 Punkten mit einer Sensitivität und Spezifität von 87 % bzw. 98 % anzunehmen ist (57-59).

Weiterhin erfolgte durch den Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) ein Screening auf das Vorliegen einer aktuellen schweren Depression. Der PHQ-9 besteht aus neun Fragen, die jeweils ein Kriterium des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen V (DSM-V) für schwere Depression enthalten. Die Fragen adressieren entsprechende Symptome der letzten zwei Wochen und die Antworten werden als Likert-Skala von „überhaupt nicht“ (0) bis „fast jeden Tag“ (4) gemessen. Die so erfasste Summe aller Antworten kann Werte von 0 bis 27 annehmen, wobei bei Erreichen von zehn oder mehr eine aktuelle schwere Depression mit einer Sensitivität und Spezifität von 80 % bzw. 92 % vorliegt (60).

### **3.3. Übersicht angewendeter PIM/PPO-Instrumente**

Es wurden insgesamt sechs Instrumente ausgewählt, die international oder national etabliert und auf den deutschsprachigen Raum anwendbar sind: FORTA, START/STOPP, EU(7)-PIM, STOPPFall, PRISCUS und German-ACB (40, 41, 61-64). Hierbei stellen FORTA, START/STOPP und STOPPFall sogenannte „Patient-in-focus listing approaches“ (PILA) dar, da sie Informationen über den Patientenzustand benötigen. Die übrigen Listen zählen zu den „Drug-oriented list approaches“ (DOLA),

da sie als reine Negativliste keine weiteres Wissen über den Patientenzustand einbeziehen (65). Eine tabellarische Übersicht über die Entwicklung, die erfassten PIM und den Entwicklungsprozess zeigt Tabelle 1.

Die FORTA-Liste (Fit fOR The Aged) wurde in Deutschland entwickelt, um die Verordnung von Medikamenten für ältere Menschen zu optimieren. In der Version von 2021 umfasst sie 299 der am häufigsten verwendeten Pharmazeutika in Deutschland, die in vier Klassen (A-D) eingeteilt sind. Die Klassen A (unverzichtbar) und B (vorteilhaft) enthalten Medikamente, die als PPO bewertet wurden. Entsprechend stufen die Klassen C (fragwürdig) und D (vermeiden) Medikamente als potenziell inadäquat (PIM) ein (41). In einer randomisierten klinischen Interventionsstudie konnte die Anwendung der FORTA-Liste auf Medikationspläne von Behandelten eine signifikante Verminderung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zeigen (66).

Die START/STOPP-Kriterien adressieren Unter- wie auch Überversorgung und stammen aus Irland. Die START/STOPP-Kriterien in der Version 2 wurden 2014 publiziert und umfassen insgesamt 114 Kriterien. START (Screening Tool to Alert to Right Treatment) beinhaltet 34 Kriterien für Medikamente, die bei älteren Menschen oft fehlen. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions) hingegen führt 80 Kriterien für Medikamente auf, die bei älteren Menschen vermieden werden sollten. Entsprechend wurden bei START aufgeführte Substanzen als PPO definiert und Substanzen, die bei STOPP aufgeführt sind, als PIM (67). Eine prospektive Beobachtungstudie aus dem Jahr 2012 konnte zeigen, dass die START/STOPP-Kriterien aus der Version 1 signifikant mit UAW assoziiert sind (46).

Die EU(7)-PIM Liste entwickelte ein DELPHI-Expertennrat aus sieben europäischen Ländern im Jahr 2015. Sie umfasst insgesamt 282 pharmazeutisch wirksame Substanzen, die als potenziell inadäquat eingestuft sind. Diese Liste umfasst die PRISCUS-Liste vollständig (62).

Die STOPPFall-Liste (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk) enthält 14 Medikamentenklassen, die nach Einschätzung der Experten des DELPHI-Prozesses zur Erhöhung des Sturzrisikos bei einnehmenden Personen beitragen. Diese Medikamente wurden als „fall-increasing-drugs“ (FRIDs) bezeichnet und in einem Entscheidungsinstrument, welches 56 Kriterien enthält, zusammengefasst (63). Eine retrospektive Beobachtungsstudie konnte eine Korrelation zwischen den Kriterien und vermehrten Stürzen zeigen (68).

Die PRISCUS-Liste stellt die erste PIM-Liste dar, die in Deutschland entwickelt wurde. Sie enthält 83 Substanzen und wurde 2011 veröffentlicht (40). Eine Auswertung des Zentralinstituts für die Kassenärztliche Versorgung konnte zeigen, dass die Anzahl von Versicherten mit mindestens einer Wirkstoffverordnung von der PRISCUS-Liste seit Veröffentlichung sinkt (69).

Im German-ACB-Score wurden durch systematische Literaturrecherche insgesamt 507 Arzneimittel in drei anticholinerg wirksame Stufen (1 – 3) eingeteilt, von denen 151 als anticholinerg definiert sind. Der Score misst die anticholinerge Last einer Person, indem die einzelnen Stufen miteinander addiert werden. Die Publikation erfolgte 2018 durch eine deutsche Forschungsgruppe (64).

**Tabelle 1.** Übersicht der verwendeten PIM-Instrumente

Instrument	Aktualisierung	Ursprungsland	Beschreibung	Entwicklung	Anzahl Kriterien	Abfragedaten
PIM-Instrumente						
FORTA	2021	Deutschland	Positivliste am häufigsten in Deutschland verwendeter Arzneimittel, aufgeschlüsselt nach Indikationsgruppen. Einteilung in vier Klassen (A-D), wobei „C – fragwürdig“ und „D – vermeiden“ PIM enthalten.	DELPHI	299 Arzneistoffe in 30 Indikationsgruppen	PILA: Diagnosen, Medikamente
STOPP v2	2014	England/ Irland	Screening-Tool nach Indikationen und Funktionssystemen zur Ermittlung PIM.	DELPHI	80 Kriterien	PILA: Diagnosen, Medikamente, Labor-/ Vitalparameter
STOPP-Fall	2020	Europa/ Finnland	Nachdem 14 Arzneigruppen als sturzfördernd (FRIED) definiert wurden, wurden Kriterien für die PIM-Klassifizierung erstellt.	DELPHI	14 Arzneistoff- klassen und 56 Kriterien	PILA: Diagnosen, Medikamente
PRISCUS	2011	Deutschland	Negativliste, die sowohl PIM als auch Empfehlungen für deren Ersetzung enthält.	DELPHI	83 Arzneistoffe	DOLA: Medikamente
EU(7)-PIM	2015	Europa	Negativliste, die von einer Expertenkommision aus sieben europäischen Ländern entwickelt wurde und die PRISCUS-Liste in ihrer Gesamtheit enthält.	DELPHI	282 Arzneistoffe	DOLA: Medikamente
German- ACB	2018	Deutschland	Arzneistoffe wurden in drei anticholinerge Aktivitätsstufen (1 - 3) eingeteilt. Somit kann eine Anticholinerge Belastung pro Patient:in berechnet werden.	Systemat- ische Literaturrech- erche	151 Arzneistoffe mit anticholinriger Aktivität	DOLA: Medikamente
FORTA	2021	Deutschland	Einteilung in vier Klassen (A-D), wobei A - unentbehrlich und B - nützlich potenziell notwendige Medikamente enthalten.	DELPHI	299 Arzneistoffe in 30 Indikationsgruppen	PILA: Diagnosen, Medikamente
START	2015	England/ Irland	Screening-Tool nach Indikationen und Funktionssystemen zur Ermittlung PIM.	DELPHI	34 Kriterien	PILA, wie STOPP v2

### **3.4. Klassifikation von PIM/PPO**

Die maschinelle Bearbeitung der Daten erfolgte mit dem Programm RStudio V.2022.07.2 durch Erstellung von Abfragealgorithmen und Datentransformation zur Anwendung dieser.

Nach Isolation aller zur PIM/PPO-Identifikation benötigten Informationen aus den verwendeten Instrumenten, erfolgte deren Transkription in Abfragekriterien (Kriterien). In den dort aufgeführten Kriterien wurden Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen dem ATC-Klassifikationssystem zugeordnet und anschließend eine Abfrage pro jeweiliges Kriterium in die Programmiersprache R transkribiert.

Kriterien, die eine Angabe zur zeitlichen Dauer der Einnahme forderten, konnten aufgrund inkonsistenter Daten nicht angewendet werden („Handling incomplete data“), hierzu gehören 23 Kriterien aus START/STOPP und Kriterien aus der FORTA-Liste, die Impfdaten und Daten zu malignen Erkrankungen benötigten. Im Fall, dass Daten für die Anwendung der Abfrage fehlten, brach die Abfrage ab und keine Bewertung als PIM fand statt („Handling missing data“). Bei Einnahmeverordnungen, denen die Kennzeichnung „bei Bedarf“ oder „Bedarf“ fehlte, wurden eine dauerhafte Einnahme angenommen.

Die Kriterien der Negativlisten (DOLAs) EU(7)-PIM, PRISCUS und German-ACB enthielten als Bedingung entweder einen Wirkstoff oder eine Kombination aus Wirkstoff, Dosis, Tagesdosis und/ oder Alter. Diese zusätzlich zum Wirkstoff geforderten Informationen konnten uneingeschränkt innerhalb der Abfragekriterien angewendet werden. Für den German-ACB-Score wurden nur Wirkstoffe als PIM berücksichtigt, die in der Einteilung des Scores die Stufe 3 aufwiesen, wie in einer US-amerikanischen Studie vorgeschlagen (70).

Die übrigen Instrumente (PILAs) enthielten z.T. mehrere, kombinierte Bedingungen, wie z.B. Erkrankungen, Vitalwerte, Laborwerte und/oder Ergebnisse aus Untersuchungen. Bei Erkrankungen, die in einem Kriterien enthalten waren, erfolgte die Kodierung gemäß ICD-10-Klassifikation, um diese auf den vorliegenden Datensatz anwenden zu können. Vitalwerte konnten uneingeschränkt übernommen werden. Laborwerte waren nicht Teil des Datensatzes und wurden, wenn möglich, implizit durch entsprechend nach ICD-10 kodierbare Erkrankungen angewendet (z.B. Serumkalium  $\leq$  3 mmol/l = E87.6 ICD-10). Ergebnisse aus Untersuchungen wie T-Score und Urinteststreifen konnten nicht berücksichtigt werden, da sie keine Entsprechung im Datensatz fanden.

Für START/STOPP wurde auf bereits formulierte Kriterien aus einer niederländischen Arbeit zurückgegriffen, deren Autor:innen die Verwendung in der Publikation ausdrücklich gestatten (71).

### **3.5. Datenauswertung**

Zur Untersuchung der Prävalenz der PIM/PPO, wurden zunächst alle Instrumente separat angewendet und die Prävalenz als Anteil (mit 95 %-Konfidenzintervall) der Teilnehmenden mit mindestens einem entsprechenden PIM oder PPO berechnet. Jedes Werkzeug klassifizierte jedes von einem oder einer Teilnehmer:in eingenommen Medikament entsprechend als PIM (oder nicht) oder PPO (oder nicht).

Zur Feststellung der Sensitivität jedes PIM- und PPO-Instruments, erfolgte die Definition von allen Instrumenten identifizierten PIM und PPO als Referenz. Die Sensitivität jedes Instruments wurde dann als Anteil (mit 95 %-Konfidenzintervall) an allen diesen erkannten PIM/PPO und anschließend der Anteil der PIM/PPO, die ausschließlich vom jeweiligen Instrument erkannt wurden, berechnet.

Die Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Instrumenten bestand aus einer Analyse der Interrater-Reliabilität mit Cohens Kappa (72). Hierbei erfolgte folgende Einteilung der Werte: < 0.00 keine Übereinstimmung, 0.00 – 0.20 geringe Übereinstimmung, 0.21 – 0.40 mittelmäßige Übereinstimmung, 0.41 – 0.60 moderate Übereinstimmung, 0.61 – 0.80 erhebliche Übereinstimmung, 0.81 – 1.00 nahezu ideale Übereinstimmung (73). Venn Diagramme stellen die Visualisierung der Überschneidungen zwischen den Instrumenten dar (74).

Um zu analysieren, welcher Anteile von PIM/PPO an der Gesamtheit durch welche Kombination von PIM/PPO-Instrumenten und /-Einzelkriterien erkannt werden würden, wurde mit dem Instrument mit der höchsten PIM/PPO-Prävalenz begonnen. Anschließend wurde untersucht, welches weitere Instrument den höchsten Anteil PIM/PPO zusätzliche erkannte, der nicht vom ersten Instrument erkannt wurde. Pareto-Diagramm visualisieren diese Ergebnisse. Die Berechnung aller Konfidenzintervalle erfolgte mit dem exakten Binomialtest (75).

Der Charlson Comorbidity Index (CCI) eignet sich zur Beurteilung des Schweregrades der vorhandenen Komorbiditäten in der untersuchten Population (76). Dieser Punktescore dient der Vorhersage der 1-Jahres-Mortalitätsrate, indem zwölf chronische Erkrankungen mit gewichteten Punktzahlen angewendet werden. Bei einem Ergebnis von 3 – 4 liegt die 1-Jahres-Mortalitätsrate bei 9,2 – 19,0 %, bei mehr

als fünf Punkten bei 18,0 – 31,9 %. Diese von Quan et al. (2018) modifizierte Version wurde auf die Zielpopulation mithilfe des R Pakets „icd“ angewendet (77, 78).

### **3.6. Datenschutz**

Die Erfassung aller Daten erfolgte pseudonymisiert und zunächst in Papierform. Im Anschluss erfolgte eine unabhängige, doppelte Dateneingabe in die validierte Studienmanagementsoftware LibreClinica. Die Datenspeicherung erfolgte auf den Servern des Universitätsklinikums der LMU und die Langzeitarchivierung durch elektronische Medien des Leibnitz Rechenzentrums (LRZ). Um eine pseudonymisierte Auswertung der Daten zu gewährleisten, wird jeder Teilnehmerdatensatz bei der Eingabe in die Studiendatenbank mit einer eindeutigen Teilnehmeridentifikationsnummer (ID) versehen. Die Zuordnung zwischen Studienteilnehmer und Teilnehmer-ID konnte nur im Studienzentrum über eine Zugangs- und passwortgeschützte Zuordnungsliste erfolgen, die separat von der Datenbank gespeichert war. Der Datenzugang zum endgültigen Datensatz wird der BaCoM-Studiengruppe zusammen mit schriftlichen Nutzungs- und Zugangsregeln zur Verfügung gestellt.

### **3.7. Ethikvotum**

Die Ethikkommissionen der Universität München, der Universität Erlangen-Nürnberg und der Universität Würzburg haben am 21. Januar 2022 in einem koordinierten Votum dargelegt, dass keine Bedenken gegen die Durchführung der Studie „Bayerischer ambulanter Covid-19 Monitor“, Projekt Nr.: 20-0860, bestehen. Das Ethikvotum liegt diesem Manuskript bei.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Soziodemographie

In Tabelle 2 werden die Soziodemographische Charakteristika der Studienpopulation dargestellt. Der Interquartilabstand (IQR) wird stets bei Verwendung des Medians angegeben. Die untersuchte Population bestand aus 226 Personen, mit einem Medianalter (IQR) von 84 (80 – 89) Jahren, über die Hälfte (54 %) waren zwischen 80 und 89 Jahren alt und knapp jeder Vierte (22,6 %) war 90 Jahre oder älter. Etwa drei Viertel (71,2 %) der Teilnehmenden waren weiblich. Ungefähr dreiviertel (74,6 %) lebten in einer Langzeitpflegeeinrichtung und gut 16 % erhielten ambulante Pflege.

Mit 92,5 % erhielten die Mehrheit der Teilnehmenden mehr als fünf Medikamente pro Tag und waren damit Polypharmazie ausgesetzt. Knapp die Hälfte (45,6 %) nahm regelmäßig zehn oder mehr Medikamente ein, dies entspricht exzessiver Polypharmazie.

Um den Schweregrad der Belastung durch Komorbiditäten der Teilnehmenden einzuschätzen, wurde der Charlson Comorbidity Index (CCI) berechnet, dessen detaillierte Beschreibung und Anwendung dem Methodenteil zu entnehmen ist. Bezugnehmend auf den CCI litten etwa ein Viertel (23,9 %) an moderaten und ein weiteres Viertel (26,1 %) an schweren Begleiterkrankungen. Etwa jeder Vierte (24,3 %) zeigte laut Six-Item-Screener kognitive Einschränkungen ( $\geq 3$  Falschantworten) und über die Hälfte (53,3 %) waren gemäß des MOCA-BLIND milde kognitiv ( $< 18$  Punkte) beeinträchtigt. Die Clinical Frailty-Scale ergab bei 45,4 % eine geringgradige bis mittelgradige Gebrechlichkeit und knapp vier von zehn Teilnehmende (38,0 %) zeigten sich ausgeprägt bis extrem gebrechlich.

Dreiviertel (75,2 %) der Population litt unter arterieller Hypertonie, etwa jeder Dritte (31,9 %) an Vorhofflimmern, jeder Vierte (27,0 bzw. 23,5 %) an Diabetes mellitus oder Herzinsuffizienz und 19,5 bzw. 21,2 % an Hypothyreose oder Depression. Ein stattgehabter Schlaganfall oder primären Parkinson Syndrom wurde in den vorliegenden Diagnosedaten bei 7,1 % der Teilnehmenden dokumentiert.

**Tabelle 2.** Soziodemographische Charakteristika der Studienpopulation

Merkmale	n (%) [95 %-KI]
Alter (in Jahren)	
Median (Q1 – Q3)	84,00 (80,0 – 89,0)
65 - 79	53 (23,5) [18,0 – 29,6]
80 - 89	122 (54,0) [47,2 – 60,6]
≥ 90	51 (22,6) [17,3 – 28,6]
Geschlecht	
Weiblich	161 (71,2) [64,9 – 77,0]
Pflegesituation (n = 213)	
Langzeitpflegeeinrichtung (LTCF)	159 (74,6) [68,3 – 80,3]
Ambulante Pflege	35 (16,4) [11,7 – 22,1]
Anzahl regelmäßig eingenommener Medikamente	
Median (Q1 – Q3)	9 (7 – 12)
≥ 5 (Polypharmazie)	209 (92,5) [88,2 – 95,6]
≥ 10 (exzessive Polypharmacie)	103 (45,6) [39,0 – 52,3]
Charlson Comorbidity Index (CCI)	
Median (Q1 – Q3)	3 (1 – 5)
moderate Komorbidität (3 - 4)	54 (23,9) [18,5 – 30,0]
Schwere Komorbidität (≥ 5 Pkt.)	59 (26,1) [20,5 – 32,0]
Six-Item-Screener (n = 201)	
Median (Q1 – Q3)	1 (0 - 2)
Kognitive Einschränkung (≥ 3 Fehler)	49 (24,3) [18,6 – 30,9]
MoCA <sup>1</sup> – BLIND (n = 169)	
Median (Q1 - Q3)	17 (14 - 20)
Milde kognitive Einschränkung (≤ 17 Pkt.)	79 (53,3) [45,4 – 61,0]
PHQ-9 (n = 211)	
Median (Q1 – Q3)	4 (1 – 7)
Klinisch manifeste Depression (PHQ9 ≥10)	29 (13,7) [9,4 – 19,1]
7-Point Clinical Frailty-Scale (n = 108)	
Median (Q1 - Q3)	6 (5 - 7)
Geringgradig bis mittelgradig Gebrechlich (5 - 6 Pkt.)	49 (45,4) [35,8 – 55,2]
Ausgeprägt bis extrem Gebrechlich (7 - 8 Pkt.)	41 (38,0) [28,8 – 47,8]
Verteilung der zwölf häufigsten chronischen Erkrankungen	
Arterielle Hypertension	170 (75,2) [69,1 – 80,7]
Vorhofflimmern	72 (31,9) [25,8 – 38,4]
Hyperlipidämie	63 (27,9) [22,1 – 34,2]
Diabetes mellitus	61 (27,0) [21,3 – 33,3]
Herzinsuffizienz	53 (23,5) [18,1 – 29,5]
Depression	48 (21,2) [16,1 – 27,2]
davon klinisch manifeste Depression (PHQ-9 ≥10)	10 (20,8) [10,5 – 35,0]
Nierenversagen	45 (19,9) [14,9 – 25,7]
Hypothyreose	44 (19,5) [14,5 – 25,2]
COPD <sup>2</sup>	39 (17,3) [12,6 – 22,8]
Koronare Herzkrankheit	39 (17,3) [12,6–22,8]
Primäres Parkinson Syndrom	17 (7,5) [4,4 – 11,8]
Schlaganfall	16 (7,1) [4,1–11,2]

<sup>1</sup> Montreal Cognitive Assessment Test Blind; <sup>2</sup> Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; Q1 – 25.

Perzentile, Q3 – 75. Perzentile, 95 %-KI – 95 % Konfidenzintervall berechnet mit dem exakten Binomialtest

## 4.2. Prävalenz von PIM und PPO

Tabelle 3 zeigt, dass die PIM-Prävalenz, definiert als Anteil der Teilnehmenden mit mindestens einer PIM, bei Betrachtung aller Instrumente zusammen bei 91,6 % (95 %-KI: 87,2 - 94,9) lag. 79,6 % der 226 Teilnehmenden wiesen bei der durchgeführten Analyse zwei oder mehr PIM und deutlich mehr als die Hälfte (57,1 %) vier oder mehr PIM auf. Die Prävalenz unterscheidet sich jedoch deutlich je nach verwendetem Instrument. Bei der Betrachtung einzelner Instrumente ergab die Anwendung von FORTA C/D die höchste Prävalenz (76,5 %, 95 %-KI: 70,5 - 81,9), gefolgt von STOPP (65,9 %, 95 %-KI: 59,4 – 72,1), EU(7)-PIM (61,9 %, 95 %-KI: 55,3 – 68,3), STOPPFall (36,3 %, 95 %-KI: 30,0 – 42,9), PRISCUS (12,8 %, 95 %-KI: 8,8 – 17,9) und German-ACB (6,6 %, 95 %-KI: 3,8 – 10,7). Die Prävalenz von PPO, definiert als Anteil der Teilnehmenden mit mindestens einer PPO, wird in Tabelle 4 dargestellt. Alle PPO-Instrumente zusammen angewendet ergaben eine Prävalenz von 82,7 % (95 %-KI: 77,2 - 87,4). Bei einem Drittel (32,7 %) der Teilnehmenden wurde eine PPO, bei jedem Vierten (24,8 %) zwei PPO, bei 15,0 % drei PPO und bei jedem Zehnten (10,2 %) vier oder mehr PPO identifiziert. Weiterhin konnte nahezu kein Unterschied zwischen START mit 63,7 % (95 %-KI: 57,1–69,9) und FORTA mit 62,8 % (95 %-KI: 56,2–69,1) festgestellt werden.

**Tabelle 3.** Prävalenz von PIM in der Studienpopulation

Anzahl identifizierter PIM pro Studienteil- nehmer	Verwendete Instrumente						
	Alle Instrumente	FORTA	STOPP	EU(7)-PIM	PRISCUS	StopPFall	German- ACB
		Anzahl PIM (%) [95 %-KI]					
≥ 1	207 (91,6) [87,2–94,9]	173 (76,5) [70,5 – 81,9]	149 (65,9) [59,4 – 72,1]	140 (61,9) [55,3 – 68,3]	29 (12,8) [8,8 – 17,9]	82 (36,3) [30,0 – 42,9]	15 (6,6) [3,8 – 10,7]
1	27 (11,9) [8,0–16,9]	70 (31,0) [25,0 – 37,4]	73 (32,3) [26,3 – 38,9]	83 (36,7) [30,4 – 43,4]	22 (9,7) [6,2 – 14,4]	50 (22,1) [16,9 – 28,1]	14 (6,2) [3,4 – 10,2]
2	27 (11,9) [8,0–16,9]	47 (20,8) [15,7 – 26,7]	44 (19,5) [14,5 – 25,2]	34 (15,0) [10,6 – 20,4]	7 (3,1%) [1,3 – 6,3]	24 (10,6) [6,9 – 15,4]	1 (0,4) [0,0 – 2,4]
3	24 (10,6) [6,9–15,4]	37 (16,4) [11,8 – 21,9]	19 (8,4) [5,1 – 12,8]	17 (7,5) [4,4 – 11,8]	0 (0,0) [0,0 – 1,6]	6 (2,7) [1,0 – 5,7]	0 (0,0) [0,0 – 1,6]
≥ 4	129 (57,1) [50,3–63,6]	19 (8,4) [5,1 – 12,8]	13 (5,8) [3,1 – 9,6]	6 (2,7) [1,0 – 5,7]	0 (0,0) [0,0 – 1,6]	2 (0,9) [0,1 – 3,2]	0 (0,0) [0,0 – 1,6]

95 %-KI – 95 % Konfidenzintervall berechnet mit dem exakten Binomialtest

**Tabelle 4.** Prävalenz von PPO in der Studienpopulation

Anzahl identifizierter PPO pro Studienteilnehmer	Verwendete Instrumente		
	Alle Instrumente	FORTA	START
Anzahl PPO (%) [95 %-KI]			
≥ 1	187 (82,7) [77,2 – 87,4]	142 (62,8) [56,2 – 69,1]	144 (63,7) [57,1 – 69,9]
1	74 (32,7) [26,7 – 39,3]	94 (41,6) [35,1 – 48,3]	79 (35,0) [28,8 – 41,6]
2	56 (24,8) [19,3 – 30,9]	33 (14,6) [10,3 – 19,9]	32 (14,2) [9,9 – 19,4]
3	34 (15,0) [10,6 – 20,4]	13 (5,8) [3,1 – 9,6]	22 (9,7) [6,2 – 14,4]
≥ 4	23 (10,2) [6,6 – 14,9]	2 (0,1) [0,1 – 3,2]	11 (4,9) [2,5 – 8,5]

95 %-KI – 95 % Konfidenzintervall berechnet mit dem exakten Binomialtest

### 4.3. Sensitivitätsanalyse

Insgesamt wurden 2209 von der Population eingenommene Medikamente durch die Instrumente analysiert, hiervon wurden 648 (29,3 %) als PIM bewertet und detailliert in Tabelle 5 dargestellt. FORTA weist insgesamt die höchste Sensitivität auf, jedoch unterscheiden sich die Ergebnisse auf Wirkstoffebene erheblich. FORTA erkannte für Acetylsalicylsäure nur jeden fünften (20 %), STOPP hingegen fast neun von zehn PIM (86,7 %). Jedoch erfasste FORTA alle Benzodiazepin-PIM (100 %) und fast alle Psychoanaleptika-PIM (96,5 %). STOPP und STOPPFall hingegen zeigten sich effektiver bei der Erkennung von Opioid-PIM, wobei STOPP vier von fünf (80 %) und STOPPFall fast sechs von zehn PIM (59,1 %) detektierte. Für Psycholeptika zeigte FORTA ebenso eine hohe Sensitivität (80,5 %), allerdings identifizierte STOPP hier nahezu alle PIM (97,6 %). STOPP besitzt auch bei nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) die höchste Sensitivität und erkennt hier nahezu alle PIM (96,0 %). Betablocker wurden am effektivsten (74,5 %) durch FORTA erfasst, gefolgt von STOPP mit 36,2 %. EU(7)-PIM zeigt die höchste Sensitivität für direkte orale Antikoagulanzien (DOAK) mit 98,1 %, nur STOPP erkannte noch etwa jede Fünfte PIM (21,2 %). Herauszuhoben ist, dass Schleifendiuretika nur von STOPP und STOPPFall mit Erkennungsraten von sieben

von zehn (69,4 %) bzw. fast vier von zehn (38,8 %) PIM erfasst werden. Für die Berechnung der PPO wurden insgesamt 862 Indikationen für potenzielle Verschreibungsunterlassungen bewertet. Hiervon wurden 399 als PPO beurteilt und in Tabelle 6 dargestellt, dies entspricht knapp der Hälfte (46,3 %). Bei dem direkten Instrumentenvergleich zeigte START eine etwas höhere Sensitivität als FORTA (60,9 % bzw. 51,9 %), jedoch schwankte die Erkennung stark zwischen den einzelnen Diagnosen. FORTA erkannte jede (100 %) PPO bei den Diagnosen arterielle Hypertonie und Hypothyreose, START jedoch erfasste hier keine (0 %) potenziellen Verschreibungsunterlassungen. Für Hyperlipidämie und Depression hingegen detektierte START alle PPO (100 %), aber FORTA keine (0 %). Bei Herzinsuffizienz war FORTA mit einer Erkennungsrate von über der Hälfte (53,3 %) weniger effektiv als START, welches alle PPO (100 %) erkannte. COPD und primäres Parkinson Syndrom wurde von beiden Instrumenten in etwa drei Viertel der Fälle (beide 74,3 %) erkannt.

**Tabelle 5.** Sensitivität jedes PIM-Instruments und Darstellung der Verteilung der am häufigsten (67,6 %) detektierten Wirkstoffe.

Wirkstoffe	Alle Instrumente	Verwendete Instrumente					
		FORTA	STOPP	EU(7)-PIM	PRISCUS	StoppFall	German-ACB
<b>Anzahl (% aller identifizierter PIM) [95 %-KI]</b>							
alle	648 (100,0) [100,0 – 100,0]	357 (55,1) [51,2 – 59,0]	275 (42,4) [38,6 – 46,3]	226 (34,9) [27,3 – 34,0]	36 (5,6) [3,9 – 7,6]	124 (19,1) [16,2 – 22,4]	16 (2,5) [1,4 – 4,0]
Acetylsalicylsäure	15 (2,3) [1,3 – 3,8]	3 (20,0) [4,3 – 48,1]	13 (86,7) [59,5 – 98,3]	1 (6,7) [0,2 – 32,0]	0 (0,0) [0,0 – 21,8]	0 (0,0) [0,0 – 21,8]	0 (0,0) [0,0 – 21,8]
DOAK <sup>1</sup>	52 (8,0) [6,1 – 10,4]	0 (0,0) [0,0 – 6,8]	11 (21,2) [11,1 – 34,7]	51 (98,1) [89,7 – 99,9]	0 (0,0) [0,0 – 6,8]	0 (0,0) [0,0 – 6,8]	0 (0,0) [0,0 – 6,8]
Betablocker	47 (7,3) [5,4 – 9,5]	35 (74,5) [59,7 – 86,1]	17 (36,2) [22,7 – 51,5]	3 (6,4) [1,3 – 17,5]	0 (0,0) [0,0 – 7,5]	0 (0,0) [0,0 – 7,5]	0 (0,0) [0,0 – 7,5]
Benzodiazepine	14 (2,2) [1,2 – 3,6]	14 (100,0) [76,8 – 100,0]	14 (100,0) [76,8 – 100,0]	5 (35,7) [12,8 – 64,9]	3 (21,4) [4,7 – 50,8]	2 (14,3) [1,8 – 42,8]	0 (0,0) [0,0 – 2,3]
Psycholeptica	82 (12,7) [10,2 – 15,5]	66 (80,5) [70,3 – 88,4]	80 (97,6) [91,5 – 99,7]	21 (25,6) [15,6 – 35,1]	6 (7,3) [2,7 – 15,2]	32 (39,0) [28,4 – 50,4]	1 (1,2) [0,0 – 6,6]
Psychoanaleptica	85 (13,1) [10,6 – 16,0]	82 (96,5) [90,0 – 99,3]	4 (4,7) [1,3 – 11,6]	24 (28,2) [19,0 – 39,0]	8 (9,4) [4,2 – 17,8]	15 (17,7) [10,2 – 27,4]	7 (8,2) [3,4 – 16,2]
Opioide	44 (6,2) [5,0 – 9,0]	12 (27,3) [15,0 – 42,8]	31 (70,5) [54,8 – 0,83]	4 (9,1) [2,5 – 21,7]	0 (0,0) [0,0 – 8,0]	26 (59,1) [43,2 – 73,7]	0 (0,0) [0,0 – 8,0]
NSAR <sup>2</sup>	25 (3,9) [2,5 – 5,6]	2 (8,0) [1,0 – 26,0]	24 (96,0) [79,6 – 99,9]	9 (36,0) [18,0 – 57,5]	3 (12,0) [2,5 – 31,2]	0 (0,0) [0,0 – 13,7]	0 (0,0) [0,0 – 13,7]
Schleifen-diuretika	49 (7,6) [5,6 – 9,9]	0 (0,0) [0,0 – 7,3]	34 (69,4) [54,6 – 81,7]	0 (0,0) [0,0 – 6,5]	0 (0,0) [0,0 – 7,3]	19 (38,8) [25,2 – 53,8]	0 (0,0) [0,0 – 7,3]
Spironolacton	25 (3,9) [2,5 – 5,6]	25 (100,0) [86,3 – 100,0]	0 (0,0) [0,0 – 13,7]	6 (24,0) [9,4 – 45,1]	6 (24,0) [9,4 – 45,1]	4 (16,0) [4,5 – 36,1]	0 (0,0) [0,0 – 13,7]

<sup>1</sup> Direkte orale Antikoagulanzien; <sup>2</sup> nichtsteroidale Antirheumatika; 95 %-KI – 95 % Konfidenzintervall berechnet mit dem exakten Binomialtest

**Tabelle 6.** Sensitivität jedes PPO-Instruments und Darstellung der Verteilung der am häufigsten (49,9 %) detektierten Diagnosen.

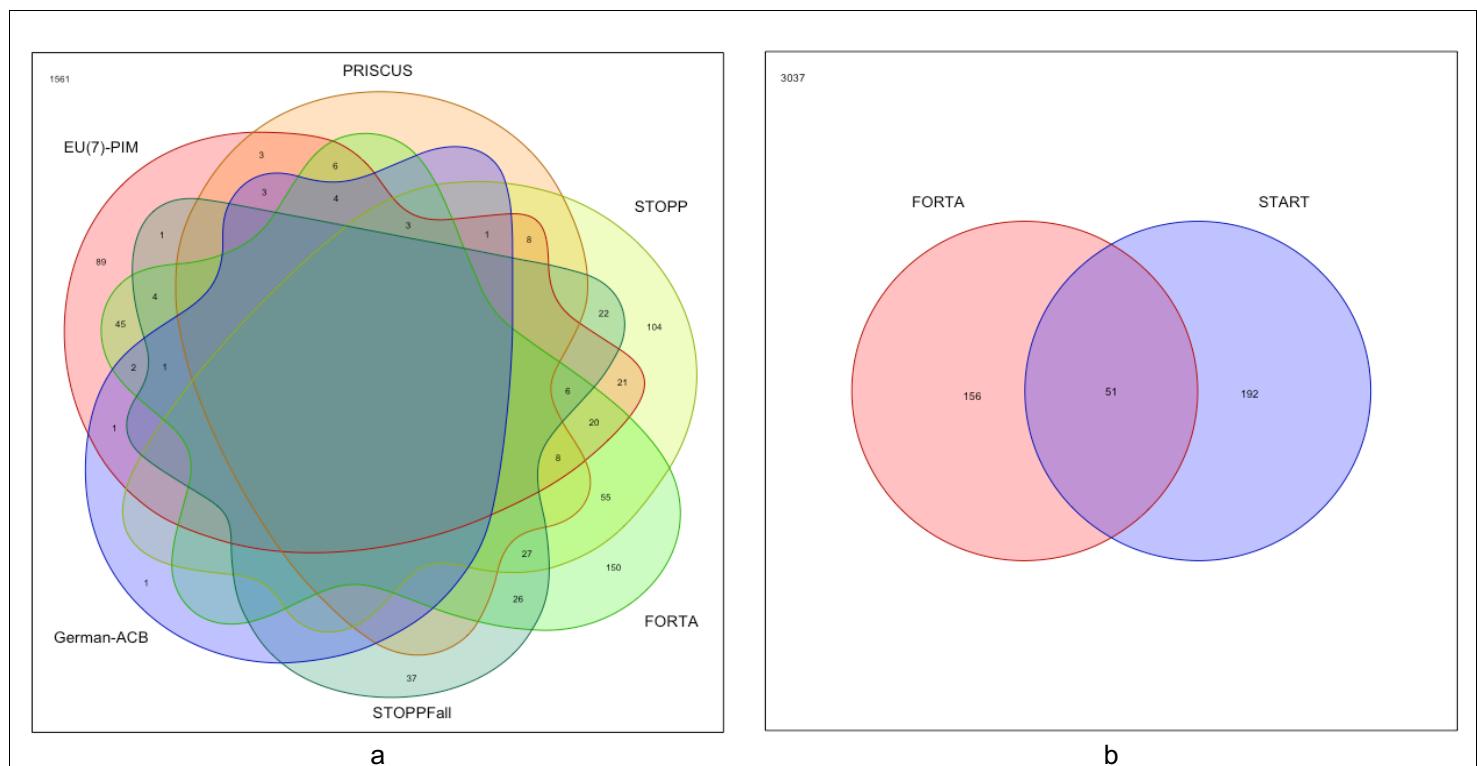
<b>Diagnosen</b>	<b>Verwendete Instrumente</b>		
	<b>Alle Instrumente</b>	<b>FORTA</b>	<b>START</b>
	<b>Anzahl (% aller identifizierter PPO) [95 %-KI]</b>		
Alle	399 (100,0) [100,0–100,0]	207 (51,9) [46,9–56,9]	243 (60,9) [55,9–65,7]
Arterielle Hypertonie	41 (10,3) [7,5 – 13,7]	41 (100,0) [91,4 – 100,0]	0 (0,0) [0,00 – 8,6]
Diabetes mellitus	51 (12,8) [9,7 – 16,5]	51 (100,0) [93,0 – 100,0]	2 (3,9) [0,5 – 13,5]
Hyperlipidämie	2 (0,5) [0,1 – 1,8]	0 (0,0) [0,0 – 84,2]	2 (100,0) [15,8 – 100,0]
Herzinsuffizienz	15 (3,8) [2,1 – 6,1]	8 (53,3) [26,6 – 78,7]	15 (100,0) [78,2 – 100,0]
Hypothyreose	1 (0,3) [0,0 – 1,4]	1 (100,0) [2,5 – 100,0]	0 (0,0) [0,0 – 97,5]
Depression	21 (5,3) [3,3 – 7,9]	0 (0,0) [0,0 – 16,1]	21 (100,0) [83,9 – 100,0]
Vorhofflimmern	30 (7,5) [5,1 – 10,6]	10 (30,3) [17,3 – 52,8]	24 (80,0) [61,4 – 92,3]
COPD <sup>1</sup>	35 (8,8) [6,2 – 12,0]	26 (74,3) [56,7 – 87,5]	26 (74,3) [56,7 – 87,5]
Primäres Parkinson Syndrom	3 (0,8) [0,2 – 2,2]	3 (100,0) [29,2 – 100,0]	3 (100,0) [29,2 – 100,0]

<sup>1</sup>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; 95 %-KI – 95 %-Konfidenzintervall berechnet mit dem exakten Binomialtest

#### **4.4. Überschneidungen zwischen PIM/ PPO-Instrumenten**

In Abbildung 1a werden Überschneidung und Distinktion der verwendeten Instrumente hinsichtlich der Erfassung von PIM dargestellt. Von insgesamt 648 identifizierten PIM werden 381 (58,8 %) jeweils nur durch ein einziges Instrument, 267 (41,2 %) durch zwei oder mehr Instrumente und 93 (14,4 %) durch drei oder mehr Instrumente erkannt. Jedes vierte PIM wird ausschließlich von FORTA und jedes siebte PIM ausschließlich durch STOPP erfasst. Die EU(7)-PIM Liste beinhaltete alle PIM, die auch von der PRISCUS-Liste erkannt wurden.

Abbildung 1b zeigt, dass von insgesamt 399 als PPO beurteilten Wirkstoffen 51 (12,8 %) jeweils von FORTA und START erfasst werden. Der Anteil der distinkt identifizierten PPO war bei START mit 192 (48,1 %) höher als bei FORTA mit 156 (39,1 %).



**Abbildung 1.** Darstellung der ausschließlich von einem Instrument oder überschneidend von mehreren Instrumenten erkannten PIM (a) und PPO (b) in Venn-Diagrammen. Leere Bereiche ohne Ziffern sind als Null zu lesen.

Bei der in Tabelle 7 dargestellten Schätzung der Interrater-Reliabilität durch Cohens Kappa konnte nur zwischen PRISCUS und German-ACB eine moderate Übereinstimmung (0,42) nach der Einteilung von Landis & Koch (1970) festgestellt werden.

**Tabelle 7** Interrater-Reliabilität der verwendeten PIM-Instrumente.

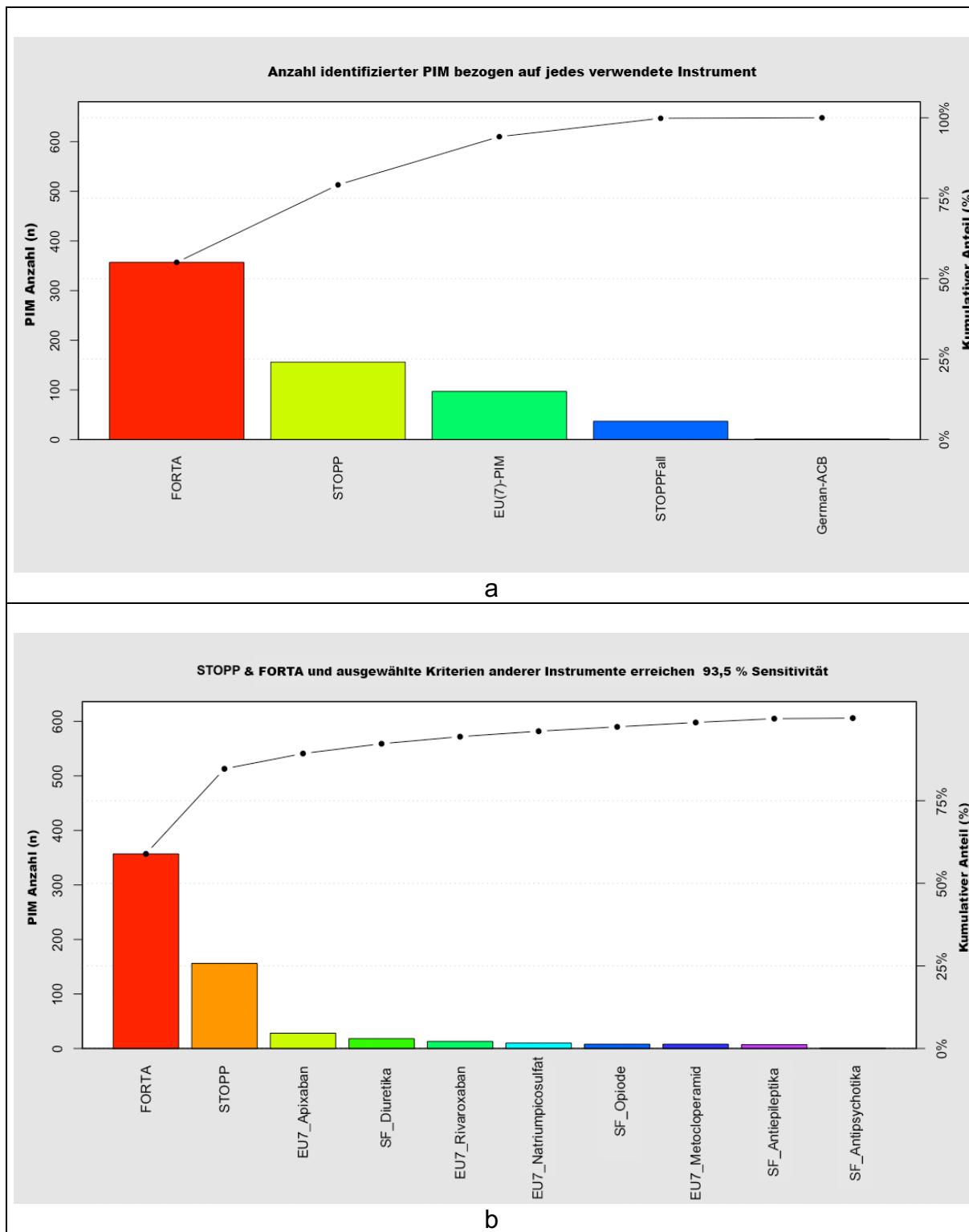
	PIM-Instrumente				
	FORTA	STOPP	EU(7)-PIM	PRISCUS	STOPPFall
	Cohens Kappa (95 %-KI)				
FORTA	-	-	-	-	-
STOPP	0,27 (0,22 – 0,33)	-	-	-	-
EU(7)-PIM	0,25 (0,19–0,30)	0,17 (0,12–0,23)	-	-	-
PRISCUS	0,08 (0,04–0,12)	0,10 (0,06–0,15)	0,25 (0,19–0,32)	-	-
STOPPFall	0,20 (0,15–0,25)	0,21 (0,16–0,27)	0,00 (-0,04–0,03)	-0,03 (-0,03–0,02)	-
German-ACB	0,04 (0,01–0,07)	0,02 (-0,01–0,04)	0,11 (0,06–0,16)	0,42 (0,23–0,59)	0,00 (-0,03–0,03)

Die Interrater-Reliabilität wurde mit Cohens Kappa geschätzt. Klassifikation der Übereinstimmung nach Landis & Koch (1970): < 0,00 keine, 0,00 – 0,20 gering, 0,21 – 0,40 mittelmäßig, 0,41 – 0,60 moderat, 0,61 – 0,80 erheblich, 0,81 – 1,00 nahezu ideal. 95 %-KI – 95 %-Konfidenzintervall berechnet mit dem exakten Binomialtest.

#### **4.5. Kumulative Sensitivität durch Kombination**

Abbildung 2 zeigt die erreichte Sensitivität durch Kombination von Instrumenten und/ oder einzelner Kriterien. In Abbildung 2a wird deutlich, dass durch Kombination von FORTA und STOPP bereits eine kumulative Sensitivität von 79,2 % erreicht wurde. Durch Berücksichtigung der EU(7)-PIM Liste wird eine Erkennungsrate von 94,1 % erzielt.

Wie Abbildung 2b darstellt, ist die kumulative Sensitivität ähnlich (93,5 %) hoch, wenn nach Kombination von FORTA und STOPP zusätzlich nur einzelne Kriterien berücksichtigt werden. Die Kriterien für Apixaban, Rivaroxaban, Natriumpicosulfat aus der EU(7)-PIM Liste und Diuretika aus dem STOPPFall-Instrument steigern die Sensitivität mit 10,6 Prozentpunkten am stärksten.



**Abbildung 2.** In zwei Pareto-Diagrammen wird der Anteil der durch ein Instrument/Kriterium distinkt erfassten PIM in absteigender Reihenfolge (Balkendiagramm) und die erreichte Sensitivität (Linie) dargestellt. Die Auswirkung auf die Sensitivität durch Kombination ganzer Instrumente wird in Abschnitt a gezeigt. Abschnitt b zeigt die erreichte Sensitivität bei Kombination von FORTA, STOPP und Kriterien anderer Instrumente, deren Anteil distinkter PIM am höchsten war.

## 5. Diskussion

### 5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Diese Querschnittsstudie an einer Population aus 226 Pflegebedürftigen mit einem Alter  $\geq 65$  Jahren zeigt, dass neun von zehn (92,5 %) Teilnehmende von Polypharmazie betroffen sind.

Nach Anwendung der sechs PIM-Instrumente zusammen, erhielten 91,6 % mindestens eine PIM. Vier von fünf (79,6 %) Personen waren zwei oder mehr PIM und über die Hälfte (57,1 %) waren vier oder mehr PIM ausgesetzt. Bei Verwendung der PPO-Kriterien von FORTA und START ergab sich eine Prävalenz für mindestens eine PPO von 82,7 %. Bei der Hälfte (50,0 %) der Population wurden zwei oder mehr PPO festgestellt. Insgesamt waren dreiviertel (76,1 %) der untersuchten Personen gleichzeitig von PIM und PPO betroffen.

Eine vollständige Detektion aller festgestellten PIM erreichte kein Instrument allein. Die Prävalenz für PIM variierte erheblich je nach eingesetztem Instrument und ergab eine Spannweite von 6,6 % beim German-ACB bis zu 76,5 % bei FORTA. Eine moderate Interrater-Reliabilität erreichte nur das Paar PRISCUS und German-ACB (Cohen's Kappa 0,42 [95 %-KI: 0,23-0,59]).

FORTA erkannte 55,1 % aller PIM und wies damit die höchste Sensitivität aller verwendeten Instrumente auf. Auch war der Anteil an PIM, die ausschließlich von einem Instrument erkannt werden, bei FORTA am größten. Auf Ebene der Wirkstoffgruppen erzielte FORTA die höchste Sensitivität für PIM aus den Gruppen der Benzodiazepine, Psycholeptika, Spironolacton, Psychoanaleptika und Betablocker. Allerdings identifizierte dieses Instrument nur wenige PIM aus den Gruppen der niedrig dosierten Aspirin-, Opioid- und Nicht-Opioid-Analgetika im Gegensatz zu EU(7)-PIM und STOPP.

Die Kombination aller Kriterien aus FORTA und STOPP ergab eine kumulative Sensitivität von 79,2 %, die sich nach Berücksichtigung der vier performantesten Kriterien aus EU(7)-PIM (Apixaban, Rivaroxaban, Natriumpicosulfat) und STOPPFall (Diuretika) auf 89,8 % erhöhte.

Bei kombinierter Anwendung der PPO-Kriterien von FORTA und START lag die PPO-Prävalenz mit 82,7 % deutlich höher als bei alleiniger Anwendung (FORTA 62,8 %; START 63,7 %). FORTA detektierte alle PPO bei Hypertension und Diabetes, während START bei Herzinsuffizienz, Depression und Vorhofflimmern alle

PPO erkannte. Im Kontrast dazu, vermochte FORTA kein einziges PPO bei Depression, START keine PPO bei Hypertonie, und nur sehr wenige PPO bei Diabetes (3,9 %) zu erkennen.

## **5.2. Vergleich mit aktueller Forschung**

### *5.2.1. Studienpopulation*

Von den im Median 84 Jahre alten Teilnehmenden dieser Studie waren 92,5 % Polypharmazie und 45,6 % exzessiver Polypharmazie ausgesetzt. Im Vergleich mit anderen Studien ist der Anteil an Polypharmazie in dieser Kohorte hoch. Nur eine australische Publikation, die 541 Pflegebedürftige aus 17 Pflegeheimen in Australien untersuchte, zeigte mit 90,5 % für Polypharmazie und 52,3 % für exzessive Polypharmazie eine ähnliche Prävalenz (79). In Europa liegt der Anteil für Polypharmazie niedriger. Die Autoren der im Jahr 2011 durchgeführten SHELTER-Studie berichten eine durchschnittliche Prävalenz von 49,7 % für Polpharmazie und 24,3 % für exzessiver Polypharmazie nach Betrachtung einer Population aus 57 europäischen Pflegeheimen mit einem dieser Studie ähnlichen Altersdurchschnitt (SHELTER-Altersdurchschnitt 83,5 Jahre) (14).

Allerdings scheinen Polypharmazie und exzessive Polypharmazie im letzten Jahrzehnt zugenommen zu haben, wie Zhang et al. (2020) bei einer Analyse des staatlichen Medikamentenregisters der gesamten schwedischen Population nachweisen konnte. Im Zeitraum von 2008 – 2014 hat der Anteil der schwedischen Personen mit Polypharmazie um 2,4 Prozentpunkte und mit exzessiver Polypharmazie um 1,4 Prozentpunkte zugenommen. Dies entspricht einer durchschnittlichen jährlichen prozentualen Veränderung (AAPC) von 1,3 für Polypharmazie und sogar 3,4 für exzessive Polypharmazie. Für das Jahr 2014 berichten die Autor:innen in der Bevölkerungsgruppe der 80 - 89-jährigen eine Prävalenz von 73,0 % für Polypharmazie und 29,0 % für exzessive Polypharmazie (80). Nach Auswertung verfügbarer Daten der deutschen gesetzlichen Krankenkassen aus den Jahren 2011 – 2021 kann ein Anstieg der Tagesdosen (DDD) von 22 % beobachtet werden (6).

Weiterhin schwankt die Anzahl der täglich eingenommenen Medikamente je nach Population und Setting stark (35). Eine 2018 veröffentlichte retrospektive Analyse der Medikamentenverordnung von Pflegeheimbewohnenden ( $n = 459$ ) aus städtischen Regionen in der Slowakei zeigt für Polypharmazie einen Anteil von 83 % bei einem

Durchschnittsalter von 80 Jahren (81). Auch nach Berücksichtigung der moderaten Komorbidität (medianer CCI 3) weist die in dieser Studie untersuchte Population im Vergleich mit einer türkischen Population aus 2018, mit einem durchschnittlichen CCI von 2,66 Punkten insgesamt eine sehr hohe Prävalenz von Polypharmazie auf. So erhielten 81,0 % der türkischen Kohorte (n = 105), bestehend aus Pflegeheimbewohnenden, mehr als fünf Medikamente pro Tag, während in dieser Studie der Anteil von Polypharmazie bei 92,5 % lag (82).

Erklärend für die hohe Anzahl an regelmäßig eingenommenen Medikamenten in der untersuchten Stichprobe können neben der Methode, jedes Medikament zu berücksichtigen, auch die deutliche Gebrechlichkeit der Teilnehmenden sein. Da die Datengrundlage dieser Arbeit ein Datensatz aus den Jahren 2021 – 2023 bildet, muss auch ein möglicher Anstieg der Prävalenz von Polypharmazie und exzessiver Polypharmazie innerhalb der Bevölkerung in den letzten Jahren berücksichtigt werden. Aufgrund fehlender Referenzwerte zur AAPC für die untersuchte Population kann es daher möglicherweise beim Vergleich mit anderen Studien aus früheren Jahren zu Verzerrungen kommen.

### *5.2.2. Prävalenz von PIM/PPO*

Die hier betrachteten Instrumente wurden auch in zahlreichen bisher erschienenen Studien verwendet. Laut einer aktuellen Übersichtsarbeit lagen PIM-Prävalenzen je nach Instrument bei 44,3 % für FORTA (76,5 % in dieser Studie), reichte von 26,7 % bis 67,3 % für STOPP (65,9 % in dieser Studie), von 37,5 % bis 90,6 % für EU(7) PIM (61,9 % in dieser Studie) und von 13,7 % bis 68,5 % für PRISCUS (12,8 % in dieser Studie). Derselben Übersichtsarbeit zufolge reichte der Anteil der von PPOs betroffenen Studienteilnehmenden bei START von 19,8 % bis 64,2 %, gegenüber 62,8 % in dieser Studie (35). In einer Stichprobe afroamerikanischer Erwachsener aus 2010 ( $\geq 70$  Jahre, n = 1 652) nahmen 10,8 % der Teilnehmenden mindestens ein Medikament mit stark anticholinergen Eigenschaften ein, während in dieser Arbeit dieser Anteil 6,6 % betrug (70). In einer niederländischen Stichprobe von Personen (n = 16 678) die älter als 70 Jahre waren und zwischen 2015 und 2019 in ein Universitätsklinikum aufgenommen wurden, lag der Anteil von PIM für STOPPFall bei 85,4 %, in dieser Arbeit bei 36,3 % (68).

Im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Publikationen liegen die Prävalenzen für FORTA und STOPP im oberen, für die EU(7)-PIM- und PRISCUS-Liste im mittleren

und für German-ACB und STOPPFall im unteren Bereich. Andere Publikationen berichteten über höhere PIM-Prävalenzen bei Anwendung von FORTA und STOPP auf Stichproben mit bestimmten Charakteristika, wie z.B. erhöhtem Anteil von Vorhofflimmern, Depression oder Hypertension (36, 83, 84). Die hier untersuchte Population wies ähnliche Charakteristika auf. Jedoch bleibt unklar, inwieweit der hohe Anteil von Polypharmazie in der Stichprobe eine Auswirkung auf die Prävalenz von STOPP- oder FORTA-PIM hatte.

Für die Ergebnisse der EU(7)-PIM- und PRISCUS-Liste muss ein besonderer Effekt berücksichtigt werden, der niedrigere Prävalenzen im deutschen Arzneimittelmarkt erklären kann. Seit dem Erscheinen von PRISCUS im Jahr 2011 nimmt die Prävalenz von PRISCUS PIM in Deutschland stetig ab (69). Dieser Effekt ist auch bei der EU(7)-PIM-Liste zu berücksichtigen, da sie die PRISCUS-Kriterien vollständig enthält (62). Interessanterweise zeigten German-ACB und PRISCUS eine moderate Überschneidung in der Interrater-Reliabilität (Cohens-Kappa 0.42 [95 %-KI: 0.23–0.59]). Es kann angenommen werden, dass auch der German-ACB unter demselben regionalen Effekt steht wie PRISCUS. Für STOPPFall muss erwähnt werden, dass in dieser Studie nur Medikamente als PIM bewertet wurden, die im Deprescribing Tool von STOPPFall aufgeführt waren. Im Gegensatz dazu betrachtete Damoiseaux-Volman et al. (2022) jede aufgeführte Substanz als PIM, was zu einer höheren Prävalenz geführt haben könnte (63, 68).

Im Gegensatz zu Prävalenzstudien, die ein Instrument verwenden, sind Vergleiche von zwei oder mehr PIM-Instrumenten in derselben Studienpopulation unüblicher und ein Vergleich der in dieser Studie verwendeten sechs Instrumente wurde bisher nicht durchgeführt. PRISCUS zeigte auch bei anderen deutschen Populationen bei gleichzeitiger Anwendung mit FORTA, STOPP oder EU(7)-PIM die niedrigste Prävalenz (84-87). In dieser Arbeit liegt die Prävalenz für STOPP-PIM (65,9 %) höher als die von EU(7)-PIM (61,9 %), während andere Studien häufig eine höhere Prävalenz für EU(7)-PIM im Vergleich mit STOPP berichten. Beispielsweise untersuchte eine portugiesische Studie aus dem Jahr 2021 insgesamt 616 ältere Personen (Altersmedian 85 [Q1 – Q3: 78 – 89]), die in die internistische Abteilung eines Krankenhauses aufgenommen wurden. Hier betrug die PIM-Prävalenz für EU(7)-PIM im Vergleich zu STOPP 79,0 % bzw. 76,5 %. Potenziell inadäquate Medikationen, die am häufigsten eingenommen wurden waren Metocloperamid, Haloperidol und Quetiapin (88). Die Untersuchung einer brasilianischen, geriatrischen

Stichprobe ( $n = 423$ ) aus dem Jahr 2017 konnte auch für EU(7)-PIM eine höhere Prävalenz (59,5 %) im Vergleich zu STOPP (46,2 %) vorweisen (89). Die Diskrepanz zwischen diesen Ergebnissen kann auch hier mit dem o.g. Effekt der langjährigen Anwendung der PRISCUS-Liste auf den deutschen Arzneimittelmarkt, der damit verbundenen Prävalenzabnahme von PRISCUS-PIM und deren vollständige Implementation in die EU(7)-PIM Liste erklärt werden. Krüger et al. (2021) wiesen in einer deutschen Kohorte von 3189 Pflegebedürftigen für FORTA 55,9 % und für EU(7)-PIM 70,1 % PIM-Prävalenz nach. Jedoch wurde dort eine Kohorte aus dem Jahr 2009, also vor dem Erscheinen der PRISCUS-Liste, untersucht (84). Im Vergleich von FORTA und STOPP ergaben zwei durchgeführte Studien eine niedrigere Prävalenz für FORTA. Eine dieser Studien untersuchte eine 2011 rekrutierte deutsche Population ( $n = 200$ ) von hospitalisierten Personen  $\geq 65$  Jahren mit der mittlerweile überholten STOPP Version 1, sodass hier ein Vergleich mit den Ergebnissen aus dieser Arbeit nicht gezogen werden kann (85). Eine kuwaitische Studie aus dem Jahr 2019, die eine Stichprobe ( $n = 420$ ) aus zehn geriatrischen Kliniken auswertete, berichtete ebenfalls für FORTA (44,3 %) eine niedrigere Prävalenz als für STOPP v2 (55,7 %). Die Ergebnisübertragung einer kuwaitischen Studie auf eine deutsche Population ist allerdings aufgrund der expliziten Auslegung der FORTA-Liste auf den deutschen Arzneimittelmarkt nur stark eingeschränkt möglich (90). Für die vorliegenden Population erreicht FORTA in dieser Arbeit die höchste Prävalenz aller angewendeten Instrumente. Ein Grund dafür kann die spezifische Auslegung von FORTA auf den deutschen Arzneimittelmarkt und die untersuchte Population, bestehend aus geriatrischen Personen mit hohem Anteil von Polypharmazie, sein.

Im Vergleich mit anderen Publikationen und deren untersuchten Populationen zeigt sich eine hohe Varianz in den berichteten Prävalenzen. Einige Studien untersuchten Stichproben aus akut hospitalisierten Personen, andere untersuchten Personen ohne akute Erkrankung, die in einer Langzeitpflegeeinrichtung wohnten oder überhaupt keine Pflege benötigten. Tendenziell sind die berichteten Prävalenzen bei allen benutzten Instrumenten höher bei Pflegebedürftigen, die  $\geq 65$  Jahre sind. In detaillierter Gegenüberstellung mit vergleichbaren Populationen sind die Prävalenzen, die diese Arbeit berichtet, im erwarteten Rahmen.

Jedoch zeigt die hohe Varianz der Ergebnisse beim Vergleich mit anderen Studien, dass weitere Forschung mit vergleichbaren Stichproben nötig ist, um den

Einfluss von Populationscharakteristika auf die Prävalenz verschiedener PIM-Instrumente beurteilen zu können.

### 5.2.3. Sensitivität von PIM/PPO-Instrumenten

Zum Zeitpunkt dieser Arbeit liegen keine weiteren Publikationen vor, die die Sensitivität von PIM-Instrumenten als Anteil aller identifizierter PIM berechneten. Zwei Studien legten als Referenzwert die MAI-Kriterien (Medication Appropriateness Index) fest. Die MAI-Kriterien wurden 1992 erstmals vorgestellt und zuletzt 2013 überarbeitet. Das Ziel ist die Einstufung jedes Medikaments in drei Kategorien: A – adäquate Medikament, B – teilweise Adäquate Medikation, C – inadäquate Medikation (PIM). Um diese Einstufung zu erreichen werden zehn Fragen beantwortet, z.B. zur Indikation, Dosierung, Wechselwirkung oder Effektivität. Es ist ein direkter Kontakt mit dem/der Patient:in notwendig, um Fragen nach klinischen Symptomen beantworten zu können (91). Jedoch ist die Anwendung als Screening-Instrument oder bei einer hohen Zahl von Studienteilnehmenden aufgrund des hohen Zeitaufwandes unvorteilhaft. Allerdings ist die Interraterreliabilität (Kappa 0,85) zufriedenstellend und die MAI-Kriterien erkennen im direkten Vergleich mit anderen etablierten PIM-Listen mehr potenziell inadäquate Medikamente, wie ein Sensitivitätsvergleich von Awad & Hanna (2019) zwischen MAI (Prävalenz 73,6 %, Sensitivität: Referenzwert), FORTA (Prävalenz 44,3 %, Sensitivität 52,4 %) und STOPP v2 (Prävalenz 55,7 %, Sensitivität 68,6 %) zeigt (90, 92). Die untersuchte Population stammte jedoch aus Kuwait, welches zusätzlich zur abweichenden Sensitivitätsdefinition eine starke einschränkende Vergleichbarkeit mit dieser Studie darstellt. Eine Datenauswertung der spanischen MULTIPAP-Studie aus dem Jahr 2020, die 593 selbstständig lebende Personen zwischen 65 – 74 Jahren mittels MAI und STOPP v2 nach PIM untersuchte, konnte auch für MAI die höchste Sensitivität feststellen und setzte diesen als Referenzwert. STOPP v2 erreichte hier eine Sensitivität von 60,1 % (93).

In dieser Arbeit wurde eine bisher nicht verwendete Methode zur Sensitivitätsermittlung verwendet, daher ist eine umfängliche Einordnung in die Ergebnisse anderer Autor:innen nicht möglich. Allerdings kann diese Arbeit zeigen, dass FORTA womöglich die höchste Sensitivität für die hier untersuchten Populationscharakteristika aufweist. Durch die bisher verfügbaren Vergleiche mit MAI

wird zudem deutlich, dass die reale Prävalenz von PIM in der untersuchten Stichprobe noch höher sein kann.

Bei Betrachtung der Wirkstoffebene in der Sensitivitätsanalyse konnte diese Arbeit eine stark heterogene PIM-Identifikation der Instrumente untereinander feststellen. FORTA zeigt zwar die höchste Sensitivität auf Populationsebene, allerdings werden Personen mit DOAK-, NSAR- oder Acetylsalicylsäure-PIM nur mit einer geringen Sensitivität von 20 %, 8,0 % bzw. 0 % erkannt. Im Gegensatz dazu erfasst EU(7)-PIM nahezu alle inadäquat eingenommenen DOAKs (98,1 %), erkennt auf Wirkstoffebene allerdings 20 Prozentpunkte weniger PIM und auf Populationsebene sinkt die Prävalenz um 15 Prozentpunkte im Vergleich zu FORTA. STOPP eignet sich besonders zu Erkennung von NSAR- und Acetylsalicylsäure-PIM (96,0 % bzw. 86,7 %), weist jedoch eine Lücke bei Psychoanaleptika (4,7 %) auf. Eine Übersichtsarbeit führt Wirkstoffe auf, die von den eingeschlossenen Studien unter den zehn am häufigsten aufgeführten PIM berichtet wurde. Für Benzodiazepine berichten dies 81 %, für Antidepressiva 62 %, für NSAR 45 % und für Thrombozytenaggregationshemmer 43 % der Studien (7). Jedoch verwendete keine Studie STOPP Version 2, FORTA oder EU(7)-PIM und die ausgewertete Studien stammten aus den Jahren 2000 bis 2014. Obwohl dadurch eine geringere Vergleichbarkeit möglich ist, führt diese Studie alle genannte PIM ebenfalls als am häufigsten identifizierte PIM auf.

Bei PPO zeigten START und FORTA ähnliche Ergebnisse auf Prävalenzebene (60,9 % bzw. 51,9 %), allerdings unterscheiden sich die Instrumente stark voneinander bei näherer Betrachtung der Diagnoseebene. Bei den in der Stichprobe prävalentesten Erkrankungen wie arterielle Hypertonie und Vorhofflimmern, konnte FORTA alle PPO für Hypertonie aber nur 30 % der PPO für Vorhofflimmern erkennen. STOPP hingegen erfasst 80 % der PPO für Vorhofflimmern und keine PPO für arterielle Hypertonie. Aktuell liegen keine anderen Arbeiten vor, die FORTA für die Identifikation von PPO verwendet haben. Eine Übersichtsarbeit aus 2013, die die Anwendung von START in Studien auswertete, stellte die meisten PPO bei den Erkrankungen Osteoporose, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und KHK fest (94).

Damit werden bisherige Ergebnisse bestätigt und die vorliegende Arbeit kann zusätzlich zeigen, dass durch Anwendung von mehreren Instrumenten gleichzeitig der erkannte Anteil an einer PIM/PPO-Referenzmenge steigt. Jedoch ist eine

Anwendung gleich mehrerer PIM/PPO-Instrumente im Alltag des ärztlichen Behandelnden aufgrund mangelnder zeitlicher und wirtschaftlicher Ressourcen aktuell nicht realisierbar. Die Beantwortung der Frage, welche Instrumente bzw. Instrumenten-/ Kriterienkombination bei gezielten Fragestellungen und Populationen am ehesten geeignet ist, kann die Anwendung im klinischen Alltag vereinfachen.

#### *5.2.4. Kombination und Überschneidung von PIM-Instrumenten*

In dieser Studie wurden über die Hälfte der insgesamt detektierten PIM jeweils nur von einem Instrument erfasst. Ein Viertel (23,1 %) aller PIM erfasste nur FORTA und jedes siebte (16,0 %) PIM wurde nur von STOPP erkannt. Krüger et al. konnten für FORTA im Vergleich mit der EU(7)-PIM Liste ein ähnliches Ergebnis (24,7 %) für eine vergleichbare, pflegebedürftige Stichprobe zeigen (84). Eine ähnliche Subgruppenanalyse, jedoch auf Prävalenzebene, führten Wickop et al. (2016) bei 200 Hospitalisierten, die ≥ 65 Jahre waren, durch und berichten für FORTA eine distinkte Erkennung von 5 % und für STOPP Version 1 von 12,8 % aller Teilnehmenden die mindestens eine PIM einnahmen (85). Aufgrund der sehr niedrigen Erkennung auf Prävalenzebene kann auch auf Wirkstoffebene von einer niedrigeren distinkten Erkennung von FORTA als bei STOPP Version 1 ausgegangen werden. Allerdings untersuchten Wickop et al. eine Stichprobe aus akuten Krankenhausaufnahmen mit einem Altersmedian von 79 Jahren und einer durchschnittlichen Anzahl von 18,6 eingenommenen Medikamenten pro Tag. Im Gegensatz dazu war in dieser Studie die Stichprobe mit einem Altersmedian von 84 Jahren zwar älter, jedoch nicht akut erkrankt und einer geringeren Menge an regelmäßig eingenommenen Medikamenten (Median 9) ausgesetzt.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass bei Kombination von FORTA, STOPP und EU(7)-PIM, respektive die Kombination von FORTA, STOPP und vier ausgewählte PIM-Kriterien aus anderen Instrumente, eine kumulative Sensitivität von 94 % erreicht wird. Eine estnische Studie kombinierte die EU(7)-PIM-Liste und die EURO-FORTA-Liste, eine für den europäischen Arzneimittelmarkt angepasste Version der FORTA-Liste. Die Autor:innen berichten, dass durch Kombination beider Listen rund ein Drittel mehr PIM identifiziert werden, als bei Nutzung nur eines Instruments (95).

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Leistung einzelner Instrumente stark abhängig von der gewählten Rekrutierungsumgebung und der Populationscharakteristik ist.

Weiterhin scheint eine Kombination mehrerer Instrumente bzw. Kriterien beizutragen, eine größere Anzahl von PIM zu erkennen. Inwieweit eine ausschließliche Kombination von Unterkriterien einen Kompromiss aus zufriedenstellender Sensitivität und einfacherer Anwendung darstellt bzw. ob ein Screening-Instrument sinnvoll erscheint, kann Teil zukünftiger Forschung sein.

### **5.3. Stärken und Limitationen**

*Interne Validität.* Die Erhebung der Daten wurde von geschulten Studienassistent:innen nach vorab festgelegten und einheitlichen Kriterien vorgenommen, um eine konsistente und homogene Studienpopulation zu erreichen. Neben der Dokumentation von soziodemographischen Daten zur Charakterisierung der Population wurden auch psychologische Screeningmethoden, Messung von Vitalparametern und eine systematische Einstufung der Gebrechlichkeit vorgenommen. Die Einbeziehung der behandelnden Allgemeinmediziner:innen in die klinische Charakterisierung der Studienteilnehmenden, wie auch die Erfassung der Vorerkrankungen und der regelmäßigen Medikation erhöht die Validität der zugrundeliegenden Daten.

Die Rekrutierung der Population erfolgte im Zeitraum der COVID-19 Pandemie. Es wurden sowohl infizierte und auch nicht infizierte Personen eingeschlossen und das Datum des positiven oder negativen PCR-Test dokumentiert. Es wurde in dieser Studie für den Zeitraum seit der letzten Infektion kein Ein- oder Ausschlusskriterium festgelegt, ebenso wurde die wellenartige Dynamik der Inzidenz und die zeitliche Intensität der Rekrutierung nicht berücksichtigt. Dies kann die Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses von COVID-19 auf Vitalparameter und kognitive Funktionen innerhalb der Population verzerrn.

Die Aufarbeitung der Daten hinsichtlich Kodierung von Arzneimittel und Erkrankungen nach einheitlicher ICD-10- und ATC-Klassifikation wurde nach einheitlichen Kriterien durch geschulte Studienassistenten vorgenommen. Zusätzlich wurde nachträglich eine teilautomatisierte Überprüfung durch einen speziell hierfür programmierten Algorithmus auf konsistente Anwendung der Klassifikationssysteme durchgeführt und eine vollständige Uniformität der Daten nach entsprechender Fehlerbereinigung erreicht.

Die Erstellung der Algorithmen zur Erkennung von PIM/PPO geschah auf Grundlage der in den Veröffentlichungspublikationen genannten Kriterien. Die Translation in die

Programmiersprache R erfolgte nach einheitlichem, vorab festgelegten Standard. Die Entwicklung der ersten Testprogramme bis zur finalen Algorithmenversion wurde nach dem PDCA-Prinzip (Plan – Do – Check – Act) gestaltet, um systematische Fehler auszuschließen.

Durch die einheitliche Auswertung der Daten mit der statistischen Software R sind alle Berechnungen und Ergebnisdarstellungen intern valide.

*Externe Validität.* Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen und Kontexte, ist aufgrund mehrerer Faktoren begrenzt. Die Datengrundlage beruht auf der Population älterer, pflegebedürftiger Menschen in Bayern, die im Rahmen der BaCoM-Studie rekrutiert wurden. Diese Stichprobe lässt aufgrund ihrer Charakteristika eine Generalisierbarkeit auf alle älteren Personen nicht zu. Zudem können, international betrachtet, Unterschiede im öffentlichen Gesundheitsdienst und der Medikamentenverfügbarkeit die Übertragbarkeit der Ergebnisse in andere Länder beeinflussen.

Durch die Rekrutierung während der COVID-19-Pandemie können spezifische Einflüsse auf die Population durch besondere Verordnungspraktiken, Medikamentenengpässe, Quarantäne oder erhöhter Krankenstand der Pflegenden eingewirkt haben. Diese Faktoren sollten bei der Übertragung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse jedoch eine Vergleichbarkeit mit anderen, auch internationalen Stichproben. Insbesondere durch die, bisher nicht erfolgte, Anwendung von sechs Instrumenten zur Erkennung von PIM/PPO zeigt diese Studie mögliche Über- oder Unterschätzungen der wahren Prävalenz von PIM/PPO in bisher untersuchten Populationen auf.

Zudem beruht diese Arbeit auf einer aktuellen Datengrundlage, die Effekte wie die Reduktion der Prävalenz von PRISCUS-PIM sowie eine steigende Zahl der Tagesdosen (DDD) einschließt. Allerdings muss die kleine Populationsgröße und die nicht Anwendbarkeit von 19 STOPP-Kriterien als Limitation betrachtet werden. Die Definition von Sensitivität als Anteil an allen erkannten Instrumenten wurde bisher nicht gewählt und sollte in weiteren Studien mit der bisher verwendeten Definition (MAI-Kriterien) verglichen werden. Dies gilt auch für die Definition von FORTA-PPO und deren Anwendung. Eine Stärke dieser Studie ist die detaillierte Auswertung einer aktuellen Population hinsichtlich Prävalenz, Sensitivität, Überschneidung und

Kombination von sechs etablierten PIM-Instrumenten, die erstmals die Leistung einzelner Instrumente in einer Stichprobe sichtbar macht.

## **5.4. Implikationen**

### *5.4.1. Implikationen für zukünftige Forschung*

Die Leistung einzelner PIM-Listen scheint stark von gewählter Rekrutierungsumgebung und Populationscharakteristika abhängig zu sein. Zukünftige Forschung könnte daran anknüpfen, welche/s Instrument/e besonders hohe oder niedrige Erkennungsraten im gewählten Stichproben- und Rekrutierungsumfeld zeigen und eventuelle Populationsvariablen analysieren, die einen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit ausüben. Weiterhin wurde gezeigt, dass eine Kombination von Instrumenten und einzelner Kriterien die kumulierte Sensitivität überproportional erhöhen. Inwieweit eine ausschließliche Kombination von Unterkriterien einen Kompromiss aus zufriedenstellender Sensitivität und einfacherer Anwendung darstellt bzw. ob ein Screening-Instrument sinnvoll erscheint, kann ebenfalls Teil zukünftiger Forschung sein.

### *5.4.2. Implikationen für die Praxis*

Diese Studie zeigt zwar für FORTA die höchste PIM Erkennungsrate im Umfeld von Pflegebedürftigen. Allerdings bestehen teils große Lücken in der Detektion von PIM bei Verwendung nur eines Instruments. Im ärztlichen Alltag besteht aufgrund eingeschränkter zeitlicher sowie wirtschaftlicher Ressourcen häufig nicht die Möglichkeit, gleich mehrere Instrumente bei der Überarbeitung der Medikationspläne anzuwenden. Diese Studie liefert eine Hilfestellung zur Auswahl eines geeigneten Instruments und schlägt Kombinationsmöglichkeiten vor, um im Rahmen des individuellen ärztlichen Arbeitsumfeld eine Sensitivitätserhöhung zur PIM-Detektion zu erreichen. So eignet sich z.B. FORTA gut bei der Frage, ob Psycholeptika adäquat verschrieben wurden, während STOPP eher zur Einschätzung einer adäquaten Thrombozytenaggregationshemmung oder Diuretikatherapie geeignet ist. Bei Beurteilung von eingesetzten Gerinnungshemmern scheint EU(7)-PIM die höchste Sensitivität zu haben. Jedoch muss die Bewertung der identifizierten PIM durch das behandelnde ärztliche Personal hinsichtlich Absetzbarkeit, auch mit dem Wissen über die individuelle

Krankheitsgeschichte, dem berichteten Wirkungs-/Nebenwirkungsverhältnis sowie den persönlichen Therapiezielen, in enger und patientenorientierter Abstimmung erfolgen. Dabei unterstützt auch die Einschätzung von Pharmazeut:innen die Entscheidung zur Absetzbarkeit. Insbesondere bei Pflegebedürftigen können Angehörige im Rahmen einer Fremdanamnese zusätzliche Informationen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder Einschätzung der Gebrechlichkeit berichten.

## 6. Zusammenfassung

Einleitung: Aufgrund des demographischen Wandels werden Multimorbidität und Anzahl regelmäßig eingenommener Medikamente zunehmen. Die Wahrscheinlichkeit mindestens ein potenziell inadäquates Medikament (PIM) einzunehmen, steigt ab der Einnahme von mehr als fünf Medikamente um das Dreifache und zuletzt war jede zweite Person  $\geq 65$  Jahre mindestens von einer PIM exponiert. Zugleich steigt paradoxerweise mit Anzahl der Medikamente die Wahrscheinlichkeit potenzieller Verschreibungsunterlassungen (PPO). In den letzten 30 Jahren wurden mehr als 50 unterschiedliche Instrumente zur Erkennung von PIM entwickelt, die starke Ergebnisvarianzen aufweisen.

Ziele: Diese Querschnittsstudie verglich sechs etablierte PIM/PPO-Instrumente miteinander. Es wurde für jedes Instrument Prävalenz und Sensitivität festgestellt. Weiterhin wurden Überschneidungen und eine Erhöhung der Sensitivität durch Kombination einzelner Instrumente und Kriterien analysiert.

Methode: Es erfolgte eine maschinelle Anwendung von FORTA, START/STOPP, EU(7)-PIM, PRISCUS, STOPPFall und German-ACB auf eine geriatrische, pflegebedürftige Population. Die Sensitivität wurde als Anteil aller detektierter PIM/PPO definiert. Zur Untersuchung der Überschneidung wurde die Interrater-Reliabilität durch Cohens-Kappa berechnet.

Ergebnisse: Bei 226 untersuchten Personen mit einem Altersmedian von 84 Jahren, betrug die Prävalenz für PIM bei Berücksichtigung aller Instrumente 91,6 % und für PPO 63,7 %. Die PIM-Prävalenz für die einzelnen Instrumente reichte von 76,5 % für FORTA und 6,6 % für German-ACB. Die PPO-Prävalenz für FORTA (62,8 %) und START (63,7 %) war ähnlich. Nur PRISCUS und German-ACB wiesen eine mittelmäßige Übereinstimmung auf. Die höchste PIM-Sensitivität zeigte FORTA mit 55,1 % und stieg durch Kombination mit STOPP und vier weiteren Kriterien auf 89,8 %.

Schlussfolgerung: Die Anwendung einzelner PIM-Instrumente kann aufgrund geringer Sensitivität ungeeignet sein. Eine Kombination ausgewählter Instrumente und Kriterien kann eine hohe kumulative Sensitivität erreichen. Welche Kombinationen einen geeigneten Kompromiss zwischen zufriedenstellender Sensitivität und Praktikabilität darstellen bzw. ob ein Screening-Instrument sinnvoll ist, kann Anknüpfunkt weiterer Forschung sein.

## **6.1. Summary**

Introduction: Due to demographic change, multimorbidity and the number of regularly taken medications will become more common. The likelihood of taking at least one potentially inadequate medication (PIM) increases threefold when taking more than five medications, and most recently every second person over the age of 65 was exposed to at least one PIM. At the same time, the probability of potential prescription omissions (PPO) increases with the number of medications. In the last 30 years, more than 50 different instruments have been developed to detect PIM, which show strong variations in results.

Objectives: This cross-sectional study compared six established PIM/PPO instruments. Prevalence and sensitivity were determined for each instrument. Furthermore, overlaps and an increase in sensitivity were analysed by combining individual instruments and criteria.

Methods: FORTA, START/STOPP, EU(7)-PIM, PRISCUS, STOPPFall and German-ACB were automatically applied to a geriatric population in need of care. Sensitivity was defined as the proportion of all detected PIM/PPO. Interrater reliability was calculated by Cohens-Kappa to analyse the amount of overlap.

Results: In 226 analysed individuals of median age 84 years, the prevalence for PIM was 91.6% and for PPO 63.7% considering all instruments. The PIM prevalence for the individual instruments ranged from 76.5% for FORTA to 6.6% for German-ACB. The PPO prevalence for FORTA (62.8%) and START (63.7%) was similar. Only PRISCUS and German-ACB showed moderate concordance. FORTA showed the highest PIM sensitivity with 55.1% and increased to 89.8% when combined with STOPP and four other criteria.

Conclusion: The use of a single PIM instrument may be ineffective due to low sensitivity. A combination of selected instruments and criteria can achieve a high cumulative sensitivity. Which combinations represent suitable compromises between acceptable sensitivity and feasibility as well as if a screening instrument is useful may be a starting point for further research.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Statistisches-Bundesamt. 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung - Deutschland, EVAS-Nummer 12421. 2021 [Available from: [https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DESerie\\_mods\\_00007621](https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DESerie_mods_00007621) (abgerufen am 20.01.2024)].
2. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380(9836):37-43.
3. Mair A, Wilson M, Dreischulte T. Addressing the Challenge of Polypharmacy. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology.* 2020;60(1):661-81.
4. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med.* 1997;157(14):1531-6.
5. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* 1991;151(9):1825-32.
6. Schröder H, Thürmann P, Telschow C, Schröder M, Busse R. Arzneimittel-Kompass 2022. Heidelberg: Springer Berlin; 2022.
7. Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers A, Colin P, Boussery K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(12):1415-27.
8. Johnston MC, Crilly M, Black C, Prescott GJ, Mercer SW. Defining and measuring multimorbidity: a systematic review of systematic reviews. *Eur J Public Health.* 2019;29(1):182-9.
9. Ornstein SM, Nietert PJ, Jenkins RG, Litvin CB. The Prevalence of Chronic Diseases and Multimorbidity in Primary Care Practice: A PPRNet Report. *The Journal of the American Board of Family Medicine.* 2013;26(5):518-24.
10. Köberlein J, Jürges H. 21 Multimorbidity, incentives and the use of health services in Europe. In: Axel B-S, Martina B, Howard L, Guglielmo W, editors. Active ageing and solidarity between generations in Europe. Berlin, Boston: De Gruyter; 2013. p. 243-52.
11. Varghese D, Ishida C, Haseer Koya H. Polypharmacy. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing  
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
12. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *Jama.* 2005;294(6):716-24.
13. Midão L, Giardini A, Menditto E, Kardas P, Costa E. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 2018;78:213-20.
14. Onder G, Liperoti R, Fialova D, Topinkova E, Tosato M, Danese P, et al. Polypharmacy in nursing home in Europe: results from the SHELTER study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67(6):698-704.
15. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(1):6-14.
16. Avery AJ, Ghaleb M, Barber N, Dean Franklin B, Armstrong SJ, Serumaga B, et al. The prevalence and nature of prescribing and monitoring errors in English

- general practice: a retrospective case note review. *Br J Gen Pract.* 2013;63(613):e543-53.
17. Sears K, Scobie A, Mackinnon NJ. Patient-related risk factors for self-reported medication errors in hospital and community settings in 8 countries. *Can Pharm J (Ott).* 2012;145(2):88-93.
  18. Kongkaew C, Hann M, Mandal J, Williams SD, Metcalfe D, Noyce PR, et al. Risk factors for hospital admissions associated with adverse drug events. *Pharmacotherapy.* 2013;33(8):827-37.
  19. Blümel M, Spranger A, Achstetter K, Maresso A, Busse R. Germany: Health System Review. *Health Syst Transit.* 2020;22(6):1-272.
  20. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *The Lancet.* 2022;400(10367):1938-52.
  21. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2023;44(37):3627-39.
  22. Stewart D, Mair A, Wilson M, Kardas P, Lewek P, Alonso A, et al. Guidance to manage inappropriate polypharmacy in older people: systematic review and future developments. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2017;16(2):203-13.
  23. Mair A, Fernandez-Llimos F, Alonso A, Harrison C, Hurding S, Kempen T, et al. Polypharmacy management by 2030: a patient safety challenge. 2017.
  24. Organization WH. Medication Safety in Polypharmacy (WHO/UHC/SDS/2019.11) 2019 [Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325454/WHO-UHC-SDS-2019.11-eng.pdf?ua=1>].
  25. Kardas P, Mair A, Stewart D, Lewek P. Optimizing polypharmacy management in the elderly: a comprehensive European benchmarking survey and the development of an innovative online benchmarking application. *Front Pharmacol.* 2023;14:1254912.
  26. Moecker R, Weissenborn M, Klingenberg A, Wirbka L, Fuchs A, Eickhoff C, et al. Task sharing in an interprofessional medication management program – a survey of general practitioners and community pharmacists. *BMC Health Services Research.* 2022;22(1):1005.
  27. Müller U, Schulz M, Mätzler M. Elektronisch unterstützte Kooperation ambulant tätiger Ärzte und Apotheker zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2018;61(9):1119-28.
  28. Meid AD, Wirbka L, Moecker R, Ruff C, Weissenborn M, Haefeli WE, et al. Mortality and Hospitalizations Among Patients Enrolled in an Interprofessional Medication Management Program. *Dtsch Arztebl Int.* 2023;120(15):253-60.
  29. Dautzenberg L, Bretagne L, Koek HL, Tsokani S, Zevgiti S, Rodondi N, et al. Medication review interventions to reduce hospital readmissions in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2021;69(6):1646-58.
  30. Endres HG, Kaufmann-Kolle P, Steeb V, Bauer E, Böttner 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):e0146811.

31. Nathan A, Goodyer L, Lovejoy A, Rashid A. 'Brown bag' medication reviews as a means of optimizing patients' use of medication and of identifying potential clinical problems. *Fam Pract.* 1999;16(3):278-82.
32. 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. *Archives of Internal Medicine.* 2003;163(22):2716-24.
33. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71(7):2052-81.
34. Fick D. Potentially Inappropriate Medication Use in a Medicare Managed Care Population: Association with Higher Costs and Utilization. *Journal of Managed Care Pharmacy.* 2001;7(5):407-13.
35. Lee GB, Etherton-Beer C, Hosking SM, Pasco JA, Page AT. The patterns and implications of potentially suboptimal medicine regimens among older adults: a narrative review. *Ther Adv Drug Saf.* 2022;13:20420986221100117.
36. 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.
37. Hyttinen V, Jyrkkä J, Saastamoinen LK, Vartiainen AK, Valtonen H. The association of potentially inappropriate medication use on health outcomes and hospital costs in community-dwelling older persons: a longitudinal 12-year study. *Eur J Health Econ.* 2019;20(2):233-43.
38. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *The Lancet.* 2007;370(9582):173-84.
39. Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(1):1-11.
40. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(31-32):543-51.
41. Pazan F, Weiss C, Wehling M, Bauer JM, Berthold HK, Denkinger M, et al. The FORTA (Fit fOR The Aged) List 2021: Fourth Version of a Validated Clinical Aid for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. *Drugs & Aging.* 2022;39(3):245-7.
42. Mann NK, Mathes T, Sönnichsen A, Pieper D, Klager E, Moussa M, et al. Potentially Inadequate Medications in the Elderly: PRISCUS 2.0. *Dtsch Arztebl Int.* 2023;120(1-2):3-10.
43. Oborne CA, Batty GM, Maskrey V, Swift CG, Jackson SHD. Development of prescribing indicators for elderly medical inpatients. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 1997;43(1):91-7.
44. Batty GM, Grant RL, Aggarwal R, Lowe D, Potter JM, Pearson MG, et al. Using prescribing indicators to measure the quality of prescribing to elderly medical in-patients. *Age Ageing.* 2003;32(3):292-8.
45. Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, Topinková E, Cruz-Jentoft A, Montero Errasquín B, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(11):1175-88.
46. Dalleur O, Spinewine A, Henrard S, Losseau C, Speybroeck N, Boland B. Inappropriate prescribing and related hospital admissions in frail older persons according to the STOPP and START criteria. *Drugs Aging.* 2012;29(10):829-37.

47. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)—an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age and Ageing*. 2007;36(6):632-8.
48. Gorup EC, Šter MP. Number of medications or number of diseases: what influences underprescribing? *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(12):1673-9.
49. Beer C, Hyde Z, Almeida OP, Norman P, Hankey GJ, Yeap BB, et al. Quality use of medicines and health outcomes among a cohort of community dwelling older men: an observational study. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(4):592-9.
50. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(6):936-47.
51. Wenger NS, Roth CP, Shekelle P. Introduction to the assessing care of vulnerable elders-3 quality indicator measurement set. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55 Suppl 2:S247-52.
52. Gensichen J, Zöllinger I, Gagyor I, Hausen A, Hölscher M, Janke C, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on people in need of care or support: protocol for a SARS-CoV-2 registry. *BMJ Open*. 2023;13(5):e071134.
53. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj*. 2005;173(5):489-95.
54. WHO. Anatomical and Therapeutical Chemical Classification (ATC) 2022 [Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_methodology/purpose\\_of\\_the\\_atc\\_ddd\\_system/](https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/) (abgerufen 15.01.2024)].
55. WHO. International Classification of Diseases (ICD) 10th Revision 2022 [Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/> (abgerufen 15.01.2024)].
56. Callahan CM, Unverzagt FW, Hui SL, Perkins AJ, Hendrie HC. Six-Item Screener to Identify Cognitive Impairment Among Potential Subjects for Clinical Research. *Medical Care*. 2002;40(9):771-81.
57. Classon E, van den Hurk W, Lyth J, Johansson MM. Montreal Cognitive Assessment: Normative Data for Cognitively Healthy Swedish 80- to 94-Year-Olds. *J Alzheimers Dis*. 2022;87(3):1335-44.
58. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9.
59. Wittich W, Phillips N, Nasreddine ZS, Chertkow H. Sensitivity and specificity of the Montreal Cognitive Assessment modified for individuals who are visually impaired. *Journal of Visual Impairment & Blindness*. 2010;104:360-8.
60. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-13.
61. Galvin R, Moriarty F, Cousins G, Cahir C, Motterlini N, Bradley M, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing and prescribing omissions in older Irish adults: findings from The Irish LongituDinal Study on Ageing study (TILDA). *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(5):599-606.
62. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):861-75.
63. Seppala LJ, Petrovic M, Ryg J, Bahat G, Topinkova E, Szczerbińska K, et al. STOPPFall (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk): a Delphi study by the EuGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs. *Age and Ageing*. 2020;50(4):1189-99.

64. Kiesel EK, Hopf YM, Drey M. An anticholinergic burden score for German prescribers: score development. *BMC Geriatrics.* 2018;18(1):239.
65. Pazan F, Kather J, Wehling M. A systematic review and novel classification of listing tools to improve medication in older people. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2019;75(5):619-25.
66. Wehling M, Burkhardt H, Kuhn-Thiel A, Pazan F, Throm C, Weiss C, et al. VALFORTA: a randomised trial to validate the FORTA (Fit fOR The Aged) classification. *Age and Ageing.* 2016;45(2):262-7.
67. 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 and Ageing.* 2014;44(2):213-8.
68. Damoiseaux-Volman BA, Raven K, Sent D, Medlock S, Romijn JA, Abu-Hanna A, et al. Potentially inappropriate medications and their effect on falls during hospital admission. *Age Ageing.* 2022;51(1).
69. Blasius H. Priscus-Liste zeigt Wirkung. *Deutsche Apotheker Zeitung.* 2021.
70. Campbell NL, Boustani MA, Lane KA, Gao S, Hendrie H, Khan BA, et al. Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population. *Neurology.* 2010;75(2):152-9.
71. Huibers CJA, Salleveld BTGM, de Groot DA, Boer MJ, van Campen JPCM, Davids CJ, et al. Conversion of STOPP/START version 2 into coded algorithms for software implementation: A multidisciplinary consensus procedure. *International Journal of Medical Informatics.* 2019;125:110-7.
72. Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educational and Psychological Measurement.* 1960;20(1):37-46.
73. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74.
74. Chen H, Boutros PC. VennDiagram: a package for the generation of highly-customizable Venn and Euler diagrams in R. *BMC Bioinformatics.* 2011;12:35.
75. CLOPPER CJ, PEARSON ES. THE USE OF CONFIDENCE OR FIDUCIAL LIMITS ILLUSTRATED IN THE CASE OF THE BINOMIAL. *Biometrika.* 1934;26(4):404-13.
76. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
77. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries. *American Journal of Epidemiology.* 2011;173(6):676-82.
78. Wasey JO. Comorbidity Calculations and Tools for ICD-9 and ICD-10 Codes 2018 [Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=icd.data> (abgerufen 05.01.2024)].
79. Harrison SL, Kouladjian O'Donnell L, Bradley CE, Milte R, Dyer SM, Gnanamanickam ES, et al. Associations between the Drug Burden Index, Potentially Inappropriate Medications and Quality of Life in Residential Aged Care. *Drugs Aging.* 2018;35(1):83-91.
80. Zhang N, Sundquist J, Sundquist K, Ji J. An Increasing Trend in the Prevalence of Polypharmacy in Sweden: A Nationwide Register-Based Study. *Front Pharmacol.* 2020;11:326.
81. Jankyova S, Rubintova D, Folanova T. The analysis of the use of potentially inappropriate medications in elderly in the Slovak Republic. *International Journal of Clinical Pharmacy.* 2020;42(1):100-9.

82. Silay K, Yalcin A, Akinci S, Gursoy FG, Sener Dede D. Charlson Comorbidity Index, inappropriate medication use and cognitive impairment. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2017;129(21):799-804.
83. Heser K, Luck T, Röhr S, Wiese B, Kaduszkiewicz H, Oey A, et al. Potentially inappropriate medication: Association between the use of antidepressant drugs and the subsequent risk for dementia. *J Affect Disord*. 2018;226:28-35.
84. Krüger C, Schäfer I, van den Bussche H, Bickel H, Dreischulte T, Fuchs A, et al. Comparison of FORTA, PRISCUS and EU(7)-PIM lists on identifying potentially inappropriate medication and its impact on cognitive function in multimorbid elderly German people in primary care: a multicentre observational study. *BMJ Open*. 2021;11(9):e050344.
85. Wickop B, Härterich S, Sommer C, Daubmann A, Baehr M, Langebrake C. Potentially Inappropriate Medication Use in Multimorbid Elderly Inpatients: Differences Between the FORTA, PRISCUS and STOPP Ratings. *Drugs - Real World Outcomes*. 2016;3(3):317-25.
86. Schulze Westhoff M, Groh A, Schröder S, Proskynitopoulos PJ, Jahn K, Klietz M, et al. Potentially inappropriate medications according to PRISCUS list and FORTA (Fit fOR The Aged) classification in geriatric psychiatry: a cross-sectional study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2022;129(11):1367-75.
87. Muhlack DC, Hoppe LK, Saum KU, Haefeli WE, Brenner H, Schöttker B. Investigation of a possible association of potentially inappropriate medication for older adults and frailty in a prospective cohort study from Germany. *Age Ageing*. 2019;49(1):20-5.
88. Perpétuo C, Plácido AI, Rodrigues D, Aperta J, Piñeiro-Lamas M, Figueiras A, et al. Prescription of Potentially Inappropriate Medication in Older Inpatients of an Internal Medicine Ward: Concordance and Overlap Among the EU(7)-PIM List and Beers and STOPP Criteria. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12.
89. Novaes PH, da Cruz DT, Lucchetti ALG, Leite ICG, Lucchetti G. Comparison of four criteria for potentially inappropriate medications in Brazilian community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(10):1628-35.
90. Awad A, Hanna O. Potentially inappropriate medication use among geriatric patients in primary care setting: A cross-sectional study using the Beers, STOPP, FORTA and MAI criteria. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218174.
91. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1992;45(10):1045-51.
92. Hanlon JT, Schmader KE. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs Aging*. 2013;30(11):893-900.
93. Lopez-Rodriguez JA, Rogero-Blanco E, Aza-Pascual-Salcedo M, Lopez-Verde F, Pico-Soler V, Leiva-Fernandez F, et al. Potentially inappropriate prescriptions according to explicit and implicit criteria in patients with multimorbidity and polypharmacy. MULTIPAP: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237186.
94. Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2013;38(5):360-72.
95. Bobrova V, Fialová D, Desselle S, Heinämäki J, Volmer D. Identifying Potential Drug-Related Problems Among Geriatric Patients With Use of an Integrated Clinical Decision Support Tool. *Front Pharmacol*. 2022;13:761787.

## 8. Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit konnten bereits auf nationaler und internationaler Ebene veröffentlicht werden.

### 8.1. Originalarbeit

Dreischulte T, Sanftenberg L, Hennigs P, Zöllinger I, Schwaiger R, Floto C, Sebastiao M, Kühlein T, Hindenburg D, Gágyor I, Wildgruber D, Hausen A, Janke C, Hölscher M, Teupser D, Gensichen J, on behalf of the BaCoM study group. Detecting Medication Risks among People in Need of Care: Performance of Six Instruments. *Int J Environ Res Public Health.* 2023; 20:2327. doi: 10.3390/ijerph20032327.

### 8.2. Kongressbeiträge

Vorträge im Rahmen des 57. Kongress für Allgemeinmedizin und Familienmedizin der deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) vom 28. – 30.09.2023 in Berlin.

#### **Abstract #195: Erkennung von Medikationsrisiken bei Pflegebedürftigen: ein Vergleich von sechs Instrumenten**

Autoren: Hennigs P, Sanftenberg L, Zöllinger I, Sebastião M, Kühlein T, Hindenburg D, Gágyor I, Wildgruber D, Hausen A, Janke C, Hölscher M, Teupser D, Gensichen J, Dreischulte T, für die BACOM- Studiengruppe

#### **Abstract #185: Menschen mit Demenz in der BaCoM-Studie: Versorgung mit Antidementiva**

Autoren: Scheel-Bartelt, J, Sebastião M, Floto C, Hennigs P, Kühlein T, Gensichen J, Dreischulte T, für die BACOM- Studiengruppe

### **8.3. Erklärung des Eigenanteils an den Veröffentlichungen**

Ich habe an den hier aufgeführten Veröffentlichungen im Rahmen des strukturierten Promotionsprogramms der Ludwig-Maximilians-Universität München am Institut für Allgemeinmedizin des Klinikums der Universität unter der Betreuung von Prof. Dr. Tobias Dreischulte, Dr. rer. nat. Linda Sanftenberg und der BACOM-Studiengruppe mitgewirkt.

Das Konzept für die BACOM-Studie wurde von Prof. Dr. Tobias Dreischulte, Dr. rer. nat. Linda Sanftenberg und Prof. Dr. Jochen Gensichen im Namen der BACOM-Studiengruppe erarbeitet. Die Datenaufbereitung und Analyse erfolgten durch mich. Die Methodik erarbeiteten Prof. Dr. Tobias Dreischulte und ich gemeinsam. Die Erstellung des Originalmanuskripts haben Prof. Dr. Tobias Dreischulte, Dr. rer. nat. Linda Sanftenberg und ich vorgenommen. Die Überprüfung und Editierung des Manuskripts übernahm die BACOM-Studiengruppe. Alle genannten Autoren haben die veröffentlichte Version des Manuskripts gelesen und der Veröffentlichung zugestimmt.

## 9. Danksagung

Den nachstehenden Personen, die die Erstellung dieser Dissertation möglich gemacht haben, möchte ich hier meinen Dank aussprechen:

Dr. rer. nat. Linda Sanftenberg und Prof. Dr. Tobias Dreischulte für die große Unterstützung bei der Ausarbeitung des Projektes, die enge Betreuung und hervorragende Zusammenarbeit.

Meiner Lebensgefährtin Merle Gerding, B.Sc., die mir mit ihrem wissenschaftlichen und statistischen Verständnis jederzeit bei der Erarbeitung dieses Projektes zur Seite stand.

Unserem Sohn Caspar, der mir dank seines tiefen Schlafes viele ruhige Arbeitsabende ermöglichte und mich durch sein Lächeln immer wieder aufmunterte.

Dem BACOM-Studienteam und insbesondere Helena Kosub und Dr. med. Rita Schwaiger, deren motivierende Art und wertschätzender Umgang zu einer inspirierenden Arbeitsatmosphäre innerhalb der Studie geführt haben.

Meiner Mutter Monika Falb-Hennigs, die mich immer in der Entscheidung zu Studieren unterstützt hat.

Und Momo.



# 11. Anhänge

## 11.1. Ethikvotum



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Prof. Dr. Jochen Gensichen  
Institut für Allgemeinmedizin,  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Pettenkoferstr. 10  
80336 München

Vorsitzender:  
Prof. Dr. R. M. Huber  
Telefon+49 (0)89 440055191  
Telefax+49 (0)89 440055192  
Ethikkommission@  
med.uni-muenchen.de  
[www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de](http://www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de)

Anschrift:  
Pettenkoferstr. 8a  
D-80336 München

Cc:  
[ethikkommission@uni-wuerzburg.de](mailto:ethikkommission@uni-wuerzburg.de)  
[ethikkommission@fau.de](mailto:ethikkommission@fau.de)

21.01.2022/hb/kg

Projekt Nr: **20-0860** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

### KOORDINIERTES VOTUM

#### Nachträgliche Änderungen

Studentitel: Bayerischer ambulanter Covid-19 Monitor  
Antragsteller: Prof. Dr. Jochen Gensichen, Institut für Allgemeinmedizin, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Pettenkoferstr. 10, 80336 München,  
Untersucher: Prof. Dr. Jochen Gensichen, Klinikum der Universität München, Institut für Allgemeinmedizin, Pettenkoferstr. 8a, 80336 München

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Gensichen,

die Ethikkommission hat Ihren Antrag vom 14.01.2022 auf der Basis der eingereichten Unterlagen geprüft.

Die nachstehende Ethikkommission geht in Einvernehmen mit der federführenden Ethikkommission. Es bestehen keine Bedenken gegen die geplante Änderung.

Das koordinierte Votum ist für die Dauer der Studie gültig, längstens jedoch bis zum 20.01.2027 (5 Jahre).

Sofern das Votum über diesen Zeitraum hinaus benötigt wird, bitten wir, der EK unaufgefordert die durchgeföhrten Forschungen mit den Registerdaten /Bioproben zusammenfassend darzulegen und eine Verlängerung des Votums mindestens 3 Monate vor Fristende zu beantragen.

Das zustimmende Votum wir im Einvernehmen mit der EK der Universität Würzburg und der Ethikkommission der Universität Erlangen-Nürnberg erteilt.

---

Mitglieder der Kommission:  
Prof. Dr. R. M. Huber (Vorsitzender), Prof. Dr. W. Eisenmenger (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. C. Wendtner (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. H. Angstwurm, Dr. G. Atzeni, Prof. Dr. S. Böck, J. Eckert, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. S. Endres, Prof. Dr. R. Fischer, Prof. Dr. R. Gärtnér, Prof. Dr. O. Genzel-Boroviczény, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. N. Harbeck, Dr. B. Henrikus, Prof. Dr. C. Heumann, Prof. Dr. R. Hohlfeld, Prof. Dr. A. Holstege, Prof. Dr. V. Klauss, Dr. F. Kohlmayer, Dr. K. Kühlmeyer, Prof. Dr. J. Lindner, Prof. Dr. S. Lorenzl, Prof. Dr. U. Mansmann, Prof. Dr. G. Marckmann, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. H. Mudra, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. J. Peters, Prof. Dr. K. Pfeifer, Prof. Dr. R. Ratzel, Prof. Dr. H. Scharday, Prof. Dr. M. Schmauss, Prof. Dr. U. Schroth, Prof. Dr. O. Steinlein, PD Dr. G. Stüben, Dr. B. Vogl, Prof. Dr. H. Waldner, PD Dr. U. Wandi, Prof. Dr. M. Wörnle, Dr. A. Yassouridis, Dr. C. Zach

**Eidesstattliche Versicherung**

Hennigs, Philipp Christoph

---

Name, Vorname

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

**Potenziell inadäquate Medikation: Analyse von sechs Instrumenten hinsichtlich Erkennung,  
Sensitivität und Kombination**

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.

---

Coburg, 06.11.2025

Ort, Datum

---

Philipp Christoph Hennigs

Unterschrift Philipp Christoph Hennigs

**Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation  
mit der elektronischen Fassung**

Hennigs, Philipp Christoph

---

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

**Potenziell inadäquate Medikation: Analyse von sechs Instrumenten hinsichtlich Erkennung,  
Sensitivität und Kombination**

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

---

Coburg, 06.11.2025

Ort, Datum

---

Philipp Christoph Hennigs

Unterschrift Philipp Christoph Hennigs