

Aus dem Zentrum für Innere Medizin (Kreih-Klinik) der Universität Heidelberg

(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Dirk Jäger)

Abteilung für Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie

(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Walter E. Haefeli)

**Prädiktion und Prävention medikationsassoziierter
unerwünschter Ereignisse in besonderen
Versorgungssituationen: (Re)Hospitalisierungen unter
Nutzung von Sekundärdaten ambulanten und
stationären Ursprungs**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doctor scientiarum humanarum (Dr. sc. hum.)

an der

Medizinischen Fakultät Heidelberg

der

Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von

Carmen Ruff

aus

Frankfurt am Main

2021

Dekan: Prof. Dr. med. Hans-Georg Kräusslich

Doktorvater: Prof. Dr. med. Walter E. Haefeli

Co-Betreuung: Dr. sc. hum. Andreas D. Meid

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	III
TABELLENVERZEICHNIS.....	V
1 EINLEITUNG	1
1.1 (Re-)Hospitalisierungen und mögliche vermeidbare pharmakotherapeutische Risikofaktoren	1
1.2 Risikopopulationen für Rehospitalisierungen	3
1.3 Relevante Erkrankungen und Diagnosen für Rehospitalisierungen	4
1.4 Prädiktionsmodelle für Rehospitalisierungen	5
1.4.1 Bisher genutzte Prädiktoren und assoziierte Risikofaktoren für Rehospitalisierungen	5
1.4.2 Chancen zur Weiterentwicklung von Prädiktionsmodellen.....	6
1.5 Sekundärdaten ambulanten und stationären Ursprungs	8
1.5.1 Ambulante und stationäre Diagnosen und deren Abrechnungsmodalitäten	8
1.5.2 Verordnungsdaten und zugehörige Klassifikationssysteme	10
1.6 Einführung in das deutsche Abrechnungssystem von Krankenhausfällen	12
1.6.1 Fallzusammenführung und Rückverlegung im deutschen DRG-System	16
1.7 Zielsetzung	19
2 MATERIAL UND METHODEN	22
2.1 Klinische Definition von Index- und Rehospitalisierungsfall.....	22
2.2 Erstellung der Datenbasis.....	22
2.2.1 Technische Klassifizierung von Index- und Rehospitalisierungsfall	22
2.3 Definition des Outcomes (Re-)Hospitalisierung	25
2.4 Identifikation der ICD-Code-Sets.....	28
2.5 Analyse von Rehospitalisierungen in deutschen Abrechnungsdaten und Beschreibung der Epidemiologie von Rehospitalisierungen	28
2.5.1 Identifikation der häufigsten Diagnosen	28
2.5.2 Vergleich mit externer Referenz	28
2.5.3 Identifikation von Sequenzen von Index-Erkrankung und Gründen für Rehospitalisierung	29
2.5.4 Berechnung der Anteile der Rehospitalisierungsgründe an jeder Index-Erkrankung.....	29
2.5.5 Identifikation von Gründen nicht-spezifischer Wiederaufnahmen innerhalb von 90 Tagen	30
2.5.6 Deskriptive statistische Analyse der Rehospitalisierungen	30
2.6 Charakterisierung der Erkrankungspopulationen bezüglich Soziodemographie und Komorbiditäten.....	30

2.6.1 Soziodemographische Variablen.....	31
2.6.2 Komorbiditäten.....	31
2.7 Identifikation von Prädiktoren für Rehospitalisierungen im Rahmen der Arzneimitteltherapie	32
2.7.1 Literaturrecherche	32
2.7.2 Ein- und Ausschlusskriterien	33
2.7.3 Studienauswahl und Extraktion der relevanten Daten	34
2.7.4 Gruppierung der Prädiktoren.....	35
2.8 Vorhersage von Rehospitalisierungen in sechs Risikopopulationen und Prüfung der Generalisierbarkeit	36
2.8.1 Kandidatenprädiktoren und deren Operationalisierung	36
2.8.2 Beschreibung der Strata von rehospitalisierten und nicht-rehospitalisierten Patienten .	41
2.8.3 Erstellung der Prädiktionsmodelle.....	41
2.8.4 Generalisierbarkeit der Prädiktionsmodelle	42
2.9 Verwendete Software.....	43
3 ERGEBNISSE.....	44
3.1 Analyse von Rehospitalisierungen in deutschen Abrechnungsdaten und Beschreibung der Epidemiologie von Rehospitalisierungen	44
3.1.1 Vergleich mit externer Referenz	51
3.1.2 Sequenzen von Index-Erkrankung und Rehospitalisierungsgründen	51
3.1.3 Anteile der Rehospitalisierungsgründe an jeder Index-Erkrankung.....	51
3.1.4 Kurvenverläufe der Wiederaufnahmen jeglicher Ursache und spezifischer Wiederaufnahmen innerhalb von 90 Tagen	57
3.1.5 Gründe für nicht-spezifische Wiederaufnahmen innerhalb von 90 Tagen.....	57
3.2 Charakterisierung der Erkrankungspopulationen bezüglich Soziodemographie und Komorbiditäten.....	64
3.2.1 Soziodemographische Variablen.....	64
3.2.2 Komorbiditäten der Patientenpopulationen	65
3.3 Identifikation von Prädiktoren für Rehospitalisierungen im Rahmen der Arzneimitteltherapie	67
3.3.1 Literaturrecherche	67
3.4 Vorhersage von Rehospitalisierungen in sechs Risikopopulationen und Prüfung der Generalisierbarkeit	74
3.4.1 Strata von rehospitalisierten und nicht-rehospitalisierten Patienten.....	74
3.4.2 STOPP-/START-Kriterien	76
3.4.3 Regressionsmodelle.....	84
4 DISKUSSION.....	93
4.1 Bezug zur Fragestellung/Zielsetzung der Dissertation	93

4.2 Ergebnisse und Einordnung in die Literatur.....	94
4.3 Methodische Limitationen	104
4.4 Ausblick.....	107
4.5 Schlussfolgerung.....	109
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	111
6 LITERATURVERZEICHNIS	113
7 EIGENANTEIL DER DATENERHEBUNG UND -AUSWERTUNG UND EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN	138
8 ANHANG.....	139
8.1 Tabelle mit Index- und Rehospitalisierungs-Code-Sets.....	139
8.2 Tabelle mit WHO-Dimensionen und zugehörigen Variablen	141
8.3 Tabelle mit harmonisierter Benennung der Variablen der multivariaten Ergebnisse	149
8.4 Bibliographische Zusammenstellung der eingeschlossenen Publikationen	153
8.4.1 Über die PubMed-Recherche identifizierte Artikel	153
8.4.2 Über andere Quellen identifizierte Artikel	157
8.5 Tabelle mit Komorbiditäten zur Charakterisierung von Patientenpopulationen	158
8.6 Operationalisierte STOPP-Kriterien	159
8.7 Operationalisierte START-Kriterien.....	163
8.8 Tabelle mit Komorbiditäten zur Charakterisierung der Index-Fälle	165
8.9 Tabelle mit START-Kriterien zur Charakterisierung der Index-Fälle	167
8.10 Tabelle mit STOPP-Kriterien zur Charakterisierung der Index-Fälle.....	168
8.11 Tabelle mit Koeffizienten der multiplen Regressionen für sechs verschiedene Erkrankungen	172
8.12 Tabelle mit Korrelationen der β -Koeffizienten der multiplen Regressionen, basierend auf den generalisierten linearen Modellen	184
9 LEBENSLAUF.....	185
10 DANKSAGUNG.....	186
11 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	187

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AMG	Arzneimittelgesetz
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
AUC	<i>Area under the curve</i>
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Bzgl.	Bezüglich
Bzw.	Beziehungsweise
CCL	<i>Complication and Comorbidity Level</i> (Komplikations- und Komorbiditätslevel)
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DDD	<i>Defined daily dose</i>
d.h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DM	Diabetes mellitus, Typ 2
DOAKs	Direkte orale Antikoagulantien
DRG	<i>Diagnosis related groups</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eCDSS	<i>Electronic clinical decision support system</i> (elektronisches Entscheidungsunterstützungssystem)
eGK	Elektronische Gesundheitskarte
Ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLM	Generalisiertes lineares Modell
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HF	Herzinsuffizienz
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i>
ICD-9-CM	<i>International Classification of Diseases , 9th revision, Clinical Modification</i>
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KHG	Krankenhausfinanzierungsgesetz
KI	Konfidenzintervall
KV	Kassenärztliche Vereinigungen
LASSO	<i>Least absolute shrinkage and selection operator</i>
MDC	<i>Major Diagnostic Category</i>
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
oGVD	Obere Grenzverweildauer
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
OS	Osteoporose
PCCL	<i>Patient Clinical Complexity Level</i> (Patientenbezogener Gesamtschweregrad)
PEPP	Pauschalierende Entgelte für die Psychiatrie und Psychosomatik
PZN	Pharmazentralnummer
ROC-Kurve	<i>Receiver-Operator-Characteristics-Kurve</i>
S/AF	Schlaganfall/Vorhofflimmern

SGB	Sozialgesetzbuch
START	<i>Screening tool to alert to right treatment</i>
STOPP	<i>Screening tool of older people's prescriptions</i>
TIA	Transitorische ischämische Attacke
u.a.	Unter anderem
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
uGVD	Untere Grenzverweildauer
USA	<i>United States of America</i> (Vereinigte Staaten von Amerika)
WHO	<i>World Health Organization</i> (Weltgesundheitsorganisation)
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
z.B.	Zum Beispiel

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Mögliche Hospitalisierungsereignisse ausgelöst durch inadäquate Arzneimitteltherapie.....	2
Abb. 2: Aufbau des anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystems (ATC-Code) anhand des beispielhaften Wirkstoffes Glibenclamid mit Darstellung der einzelnen Ebenen und ihrer Bedeutung.....	12
Abb. 3: Zuordnung eines Krankenhausfalles in die unterschiedlichen Partitionen innerhalb der MDC.....	14
Abb. 4: Aufbau einer DRG-Fallpauschale anhand des Beispiels K60C.....	15
Abb. 5: Ablaufschema zur Prüfung einer möglichen Fallzusammenführung.....	17
Abb. 6: Komplexer Fall einer kombinierten Fallzusammenführung.....	18
Abb. 7: Klinische Definition eines (nicht-)spezifischen Rehospitalisierungsfalls und Identifikation eines Paares bestehend aus Index-Hospitalisierung und (nicht-)spezifischer Rehospitalisierung.....	23
Abb. 8: Spezielle Fallkonstellationen wie sie in den Abrechnungsdaten der Krankenkasse erscheinen und deren Klassifizierung unabhängig von Diagnosen.....	25
Abb. 9: Vollständige Klassifizierung der Krankenhausfälle in Index- und spezifische Rehospitalisierungsfälle, beginnend bei allen Krankenhausfällen der Krankenversicherung.....	27
Abb. 10: Flussdiagramm mit Darstellung der Datenbereinigung und Ergebnissen der Fallklassifizierung.....	45
Abb. 11: Verteilung der Rehospitalisierungen jeglicher Ursache innerhalb von 30 Tagen nach einer Hospitalisierung für Herzinsuffizienz oder akutem Myokardinfarkt und Vergleich ihrer zeitlichen Verläufe mit den Ergebnissen einer externen Referenz.....	52
Abb. 12: Sankey-Diagramm von Index-Hospitalisierung und nachfolgender Rehospitalisierung innerhalb von 90 Tagen.....	53
Abb. 13a: Anteile von Index-Hospitalisierungen, welche für COPD bzw. Herzinsuffizienz rehospitalisiert wurden.....	54
Abb. 13b: Anteile von Index-Hospitalisierungen, welche für akuten Myokardinfarkt bzw. Diabetes mellitus Typ 2 rehospitalisiert wurden.....	55
Abb. 13c: Anteile von Index-Hospitalisierungen, welche für Schlaganfall, TIA und Vorhofflimmern bzw. Osteoporose rehospitalisiert wurden.....	56
Abb. 14a: Verteilungen der Rehospitalisierungen jeglicher Ursache, spezifische und nicht-spezifische Rehospitalisierungen für akuten Myokardinfarkt, Schlaganfall, TIA und Vorhofflimmern und COPD..	58
Abb. 14b: Verteilungen der Rehospitalisierungen jeglicher Ursache, spezifische und nicht-spezifische Rehospitalisierungen für Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 2 und Osteoporose.....	59
Abb. 15a: Verteilungen der nicht-spezifischen Rehospitalisierungen anhand der zugehörigen ICD-Kapitel innerhalb von 90 Tagen für akuten Myokardinfarkt, Schlaganfall, TIA und Vorhofflimmern und COPD.....	61
Abb. 15b: Verteilungen der nicht-spezifischen Rehospitalisierungen anhand der zugehörigen ICD-Kapitel innerhalb von 90 Tagen für Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 2 und Osteoporose.....	62
Abb. 16: Anteile der Index-Patientenpopulationen mit Komorbiditäten nach den Elixhauser Gruppen	66
Abb. 17: PRISMA-Flussdiagramm für die verschiedenen Phasen der systematischen Literaturrecherche.....	68
Abb. 18a: Ergebnisse der Literaturrecherche in PubMed für mögliche Prädiktoren von DOAK-Non-Adhärenz.....	70
Abb. 18b: Ergebnisse der Literaturrecherche in PubMed für mögliche Prädiktoren von DOAK-Non-Persistenz.....	71

Abb. 19a: Ergebnisse der multivariaten Analysen zu Non-Adhärenz.....	72
Abb. 19b: Ergebnisse der multivariaten Analysen zu Non-Persistenz.....	73
Abb. 20a: Anteil der Index-Fälle für COPD, Herzinsuffizienz und akutem Myokardinfarkt mit Exposition zu STOPP-Kriterien	80
Abb. 20b: Anteil der Index-Fälle für Osteoporose, Diabetes mellitus Typ 2 und Schlaganfall, TIA und Vorhofflimmern mit Exposition zu STOPP-Kriterien.....	81
Abb. 21a: Anteil der Index-Fälle für COPD, Herzinsuffizienz und akuten Myokardinfarkt mit Exposition zu START-Kriterien.....	82
Abb. 21b: Anteil der Index-Fälle für Osteoporose, Diabetes mellitus Typ 2 und Schlaganfall, TIA und Vorhofflimmern mit Exposition zu START-Kriterien.....	83
Abb. 22: Performance der Regressionsmodelle aufgeschlüsselt nach Erkrankung und Modellklasse..	91
Abb. 23: ROC-Kurven der LASSO-Modelle mit Variablenselektion, aufgeschlüsselt nach Erkrankungen.....	92

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Indikationsspezifische STOPP-Kriterien.....	39
Tabelle 2: Indikationsspezifische START-Kriterien.....	40
Tabelle 3: Anzahl und Anteile von Krankenhausaufnahmen und -wiederaufnahmen der Jahre 2012-2016.....	46
Tabelle 4: Anzahl und Anteile der häufigsten Hauptdiagnosen der Rehospitalisierungsfälle.....	48
Tabelle 5: Soziodemographische Charakterisierung der Erkrankungspopulationen anhand ihrer Index-Fälle.....	64
Tabelle 6: Soziodemographische Charakterisierung der Index-Fälle stratifiziert nach Fällen mit und ohne spezifische Rehospitalisierung.....	75
Tabelle 7: Selektierte Prädiktoren im Rehospitalisierungsmodell für die einzelnen Erkrankungen unter Angabe der Odds Ratio (OR) basierend auf LASSO-Koeffizienten und unregularisierten Koeffizienten aus einem logistischen Regressionsmodell (GLM) inkl. p-Wert.....	85
Tabelle 8: Koeffizienten des GLM für eine Rehospitalisierung jeglicher Ursache, basierend auf den Koeffizienten der einzelnen LASSO-Regressionsmodelle für spezifische Rehospitalisierung der einzelnen Erkrankungen.....	90
Tabelle 9: Flächen der Receiver-Operator-Kurven der Prädiktionsmodelle für jede Erkrankung, sortiert nach der Diskriminierungsfähigkeit der Modelle, d. h. von der größten Fläche nach der kleinsten.....	92

1 EINLEITUNG

1.1 (Re-)Hospitalisierungen und mögliche vermeidbare pharmakotherapeutische Risikofaktoren

Hospitalisierungen stellen für Patienten und das Gesundheitssystem eine enorme Belastung dar (Meid et al. 2017a); im Jahr 2018 gab es in Deutschland insgesamt 19,4 Millionen Hospitalisierungen mit geschätzten Gesamtkosten von 94 Milliarden EUR (DESTATIS Statistisches Bundesamt 2020a; DESTATIS Statistisches Bundesamt 2020b). Schätzungsweise ein Drittel der hospitalisierten Patienten wird im gleichen Jahr erneut oder gar mehrmals hospitalisiert (Swart 2005). Häufige Gründe hierfür sind Therapieversagen und therapiebedingte Komplikationen, so dass viele Ereignisse vermeidbar erscheinen (Donze et al. 2016; Yam et al. 2010). Auch in einer Stichprobe in Baden-Württemberg wurden 41 % der Hospitalisierungen als vermeidbar eingestuft (Freund et al. 2013). Bezogen auf die Pharmakotherapie zählt zu solchen arzneimittelbedingten (Re-)Hospitalisierungen beispielsweise, dass wirksame Pharmakotherapien vergessen oder vorenthalten werden (etwa Leitlinientherapie bei Herzinsuffizienz; C in **Abb. 1**) (Meid et al. 2016b), es zu Versorgungslücken mit essenziellen Medikamenten kommt (z. B. durch verzögertes Ausstellen oder Einlösen von Rezepten, D) (Cruden et al. 2014; Ho et al. 2010), dass Therapieregime nicht eingehalten werden (mangelnde Adhärenz bei Antikoagulantien, E) (Meid et al. 2017b), Dosierungen zu niedrig (F) oder zu hoch (H) gewählt oder Wechselwirkungen durch neu angesetzte Therapien nicht erkannt werden (Wirkungsverlust durch Induktoren, G; Blutungen durch Wechselwirkungen, I) (Meid et al. 2016a) (**Abb. 1**).

Sowohl vermeidbare als auch nicht-vermeidbare Hospitalisierungen stellen für Patienten einen gravierenden Einschnitt in ihr Leben dar. Oft schließt sich an eine Hospitalisierung eine Rehospitalisierung verschiedenster Ursachen an, sodass eine vorausgegangene Hospitalisierung als starker Risikofaktor für eine zukünftige Krankenhausaufnahme gilt (Mazzaglia et al. 2007; Smith et al. 2017). Gleichzeitig bietet eine Hospitalisierung aber auch die Möglichkeit, etwa durch eine gezielte Anpassung und Optimierung der Pharmakotherapie die Prognose von Patienten zu verbessern und Folgeereignisse zu verhindern (Angel et al. 2019). Die Vermeidung von Rehospitalisierungen ist folglich ein wichtiges klinisches und gesundheitspolitisches Ziel, weil eine effektive Prävention die Lebensqualität von Risikopatienten aufrechterhält, deren Patientensicherheit erhöht und die Kosten im Gesundheitswesen senkt (Billings und Mijanovich 2007; Lewis 2010; Meid et al. 2017a). Beispielsweise wurde in den USA für derzeit sechs Erkrankungen (u.a. akuter Myokardinfarkt (AMI), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und Herzinsuffizienz (HF) (CMS.gov – Centers for Medicare & Medicaid Services 2020c)) ein Benchmarking bzgl. Rehospitalisierungen implementiert.

Entsprechende Strafen werden im Rahmen von Erlösminderungen verhängt. Während die Übertragbarkeit von Gegebenheiten von einem zum anderen Gesundheitssystem limitiert ist, werden diese Entwicklungen *per se* bereits kritisiert (Jha 2018; Joynt und Jha 2012; Konstam und Upshaw 2016; Weissman 2001), indem angezweifelt wird, dass Rehospitalisierungsraten valide Surrogate für die Versorgungsqualität sind (Hoyer et al. 2018; Swart 2005; Weissman 2001). Darüber hinaus schien die Sanktion von zu hohen Raten die Versorgungsqualität nicht zu verbessern (Gupta und Fonarow 2018; Pandey et al. 2016).

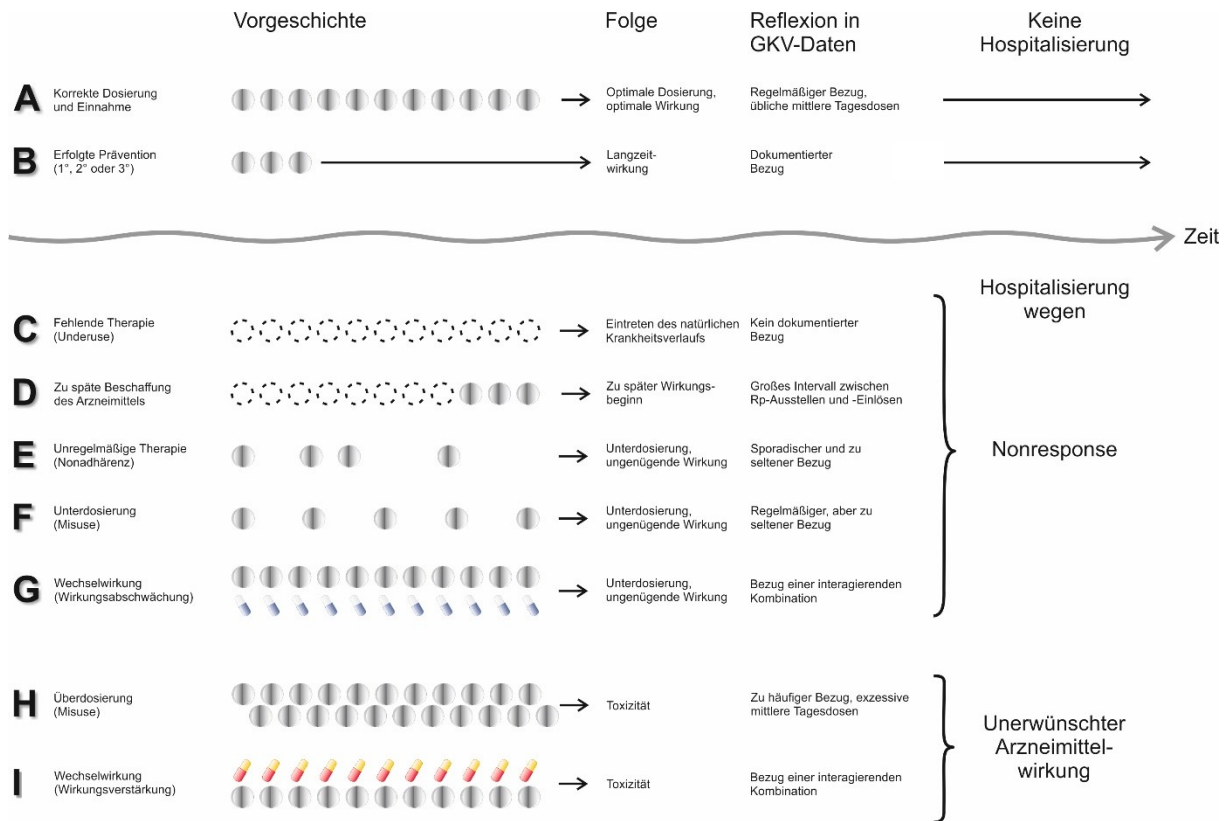


Abb. 1: Mögliche Hospitalisierungsereignisse ausgelöst durch inadäquate Arzneimitteltherapie. Zeitlicher Verlauf von Arzneimitteltherapien im Idealfall (A, B) und seine Varianten, die durch fehlende Wirkung (Nonresponse, C-G) oder Toxizität (H, I) zu Hospitalisierungen führen können. Ebenfalls aufgeführt sind die Korrelate der verschiedenen Versorgungssituationen in GKV-Daten. **GKV:** Gesetzliche Krankenversicherung. **Rp:** Rezept.

Während in zahlreichen Ländern das Wissen über Rehospitalisierungen für unterschiedlichste Erkrankungen und Populationen kontinuierlich steigt (z. B. (Anbesse et al. 2020; Barnett et al. 2020; Dial et al. 2020; Hoffmann et al. 2019; Iketani et al. 2020; Paull et al. 2020; Rives-Sanchez et al. 2020; Terman et al. 2020), gibt es vergleichsweise wenig Forschung über Rehospitalisierungen in Deutschland, Europas größtem Gesundheitssystem. Informationen über die Nutzbarkeit von deutschen Abrechnungsdaten zu diesem Zweck sind besonders limitiert.

Ansätze zur Identifikation von spezifischen Rehospitalisierungsgründen, d. h. mögliche Ursachen für Rehospitalisierungen, die direkt mit Index-Fall und -Erkrankung in Verbindung stehen, sind auch in der internationalen Literatur selten; sie werden aber benötigt, um zwischen vermeidbaren und nicht vermeidbaren Rehospitalisierungen zu unterscheiden. Offensichtlich ist eine gute Versorgungsqualität eher mit vermeidbaren Rehospitalisierungen als mit Rehospitalisierungen jeglicher Ursache verknüpft und gezielte Interventionen zur Reduktion von Rehospitalisierungsraten werden erwartungsgemäß erfolgreicher sein, wenn sie spezifische Rehospitalisierungen adressieren (und nicht Rehospitalisierungen jeglicher Ursache). Auf der anderen Seite erholen sich kürzlich hospitalisierte Patienten nicht nur von ihrer akuten Erkrankung, die zur Hospitalisierung geführt hat, sondern sie befinden sich in einem vulnerablen Zustand mit erhöhtem Risiko für zahlreiche weitere gesundheitliche Ereignisse (Krumholz 2013), vor allem wenn sie älter sind.

1.2 Risikopopulationen für Rehospitalisierungen

Die ältere Patientenpopulation ist im Vergleich zur jüngeren Patientenkohorte neben einem erhöhten Risiko für gesundheitliche Ereignisse außerdem durch eine höhere Anzahl an (Begleit-)Krankheiten charakterisiert. Etwa 62 % der Patienten im Alter von 60-69 Jahren, aber nur 28 % der Patienten im Alter von 40-49 Jahren, haben zwei chronische Erkrankungen (Puth et al. 2017) und erfüllen damit die Multimorbiditätsdefinition der WHO (World Health Organization 2016). Häufig sind es allerdings nicht nur zwei Erkrankungen, die parallel auftreten, sodass Patienten im Alter von 66-70 Jahren an durchschnittlich 4,7 chronischen Erkrankungen leiden. Etwa ein Viertel der Patienten dieses Alters leiden an 6-10 Erkrankungen. Im weiteren Verlauf steigern sich diese durchschnittlichen Erkrankungszahlen sogar auf sieben chronische Erkrankungen bei den 96-100-jährigen Patienten (Kostev und Jacob 2018). Einhergehend mit einer höheren Anzahl an chronischen Krankheiten, liegt auch die Arzneimittellast der Älteren deutlich höher als die der Jüngeren, sodass 64 % des Verordnungsvolumens von Arzneimitteln auf Patienten über 60 Jahre entfällt und der Arzneiverbrauch, gemessen in definierten Tagesdosen (*defined daily dose*, DDD), kontinuierlich ansteigt. In der Altersgruppe der 20-24-Jährigen liegt der Verbrauch noch bei 79 DDD, steigt bei den 40-44-Jährigen auf 260 DDD, bei den 60-64-Jährigen auf 935 DDD, bis hin zu 1722 DDD bei den 85-89-Jährigen (Schröder und Telschow 2017). Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln (*drug-drug interactions*) oder zwischen Arzneimitteln und Grunderkrankungen (*drug-disease interactions*) sind eine häufig beobachtete Folge davon. Dies führt zusammen mit einer erhöhten Anfälligkeit für unerwünschte Arzneimittelwirkungen und einem schwereren Krankheitsverlauf zu einem erhöhten Risiko für eine stationäre Behandlung, vor allem wenn die Patienten gebrechlich sind: Im Jahr 2018 entfielen in Deutschland 44 % der Krankenhausfälle auf die Gruppe ≥ 65 Jahre (GENESIS-Online. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2020a). Aber auch die Pro-Kopf-Ausgaben für medizinische

Versorgung sind in dieser Patientengruppe signifikant höher als in den Altersgruppen < 65 Jahre (Statistisches Bundesamt 2006). Folglich würde eine Reduktion der Rehospitalisierungen allein in dieser Gruppe zu umfangreichen Einsparungen im Gesundheitswesen führen. Die Identifizierung von zugrundeliegenden Ursachen für Rehospitalisierungen und eine möglichst genaue Erkennung des individuellen (Re-)Hospitalisierungsrisikos könnten ebenfalls dazu beitragen, diese spezielle Patientenpopulation vor diesen schädlichen Ereignissen zu schützen.

Dazu könnte eine gezielte Analyse der aktuellen Pharmakotherapie, z. B. als Prüfung vor Entlassung (*pre-discharge review*), entscheidend beitragen. Beeinflussbare Risikofaktoren in Risikopatienten könnten mit dieser Methode eliminiert (Angel et al. 2019; Komagamine 2018) und therapeutische Alternativen mit geringerem Risiko oder Modifikationen des Therapieregimes (z. B. Dosisanpassung) vorgeschlagen werden.

1.3 Relevante Erkrankungen und Diagnosen für Rehospitalisierungen

Der erste entscheidende Schritt zur wirksamen Vermeidung von Wiederaufnahmen in das Krankenhaus ist die möglichst frühzeitige Erkennung von Gesundheitsrisiken und Risikopatienten (Lewis 2010; Weber und Neeser 2006), um nachfolgende präventive Maßnahmen spezifisch (Seidling et al. 2014), effektiv und effizient für die Patienten und das Gesundheitswesen zu gestalten (Krause 2005; Weber und Neeser 2006). Hierbei ist das besonders hohe Risiko für eine Rehospitalisierung bei speziellen Diagnosen hervorzuheben, wie etwa COPD oder HF (Shadmi et al. 2015), die außerdem auch besonders häufig sind. Die chronische HF (I50-Code der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und Gesundheitsprobleme, ICD-10) war in den Jahren 2016–2018 die am häufigsten gestellte Hauptdiagnose in deutschen Krankenhäusern (GENESIS-Online. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2020b). Vorhofflimmern und -flattern war die am zweithäufigsten gestellte Hauptdiagnose im Jahr 2018, aber auch Angina pectoris (ICD-10 I20) oder chronisch obstruktive Lungenkrankheiten (ICD-10 J44) befanden sich unter den zehn häufigsten Hauptdiagnosen. Bei etwa einem Viertel der 70-79-jährigen Frauen in Deutschland wird eine Osteoporose (OS) diagnostiziert (Fuchs et al. 2013), sodass auch diese Erkrankung als häufig einzustufen ist. Gerade im Hinblick auf Vermeidung von Gebrechlichkeit und Erhaltung funktioneller Autonomie ist hier die Vermeidung (sturz-assoziiertes) Frakturen von höchster Bedeutung, zu der auch die adäquate Pharmakotherapie maßgeblich beitragen kann (Black et al. 1996). Die vierthäufigste Nebendiagnose der Jahre 2016–2018 der vollstationär behandelten Patienten in Krankenhäusern war der Typ-2-Diabetes (GENESIS-Online. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2020c), der bei etwa 7 % der 18-79-Jährigen in Deutschland jemals diagnostiziert wird (Heidemann et al. 2013); dies zeigt, dass auch dieses Krankheitsbild spezifisch adressiert werden sollte. Alle diese Krankheitsbilder haben gemeinsam, dass sie in der Regel gut medikamentös behandelbar sind und Leitlinien mit Therapieempfehlungen des höchsten

Evidenzgrades existieren. Das Fehlen solcher Therapien oder durch Arzneimittel hervorgerufene Probleme (z. B. Hypoglykämien, Nierenversagen, Elektrolytentgleisungen, Blutungen) können zu einer Rehospitalisierung führen. Die ungenügende (Unterversorgung, Nonadhärenz), falsch dosierte oder ungünstig kombinierte (Wechselwirkung) Arzneimitteltherapie ist folglich ein vielgestaltiger, direkt beeinflussbarer potenzieller Risikofaktor (**Abb. 1**) und die daraus resultierenden Rehospitalisierungen können als vermeidbar angesehen werden.

1.4 Prädiktionsmodelle für Rehospitalisierungen

1.4.1 Bisher genutzte Prädiktoren und assoziierte Risikofaktoren für Rehospitalisierungen

Die Spannweite an unterschiedlichen Variablen, die prädiktiv für Rehospitalisierungen sein können, ist sehr groß. Eine grobe Einteilung der Prädiktoren in Gruppen ist jedoch möglich; so können soziodemographische, klinische, labordiagnostische und andere Messungen, Variablen zum Arzneimittelgebrauch und andere Variablen unterschieden werden.

Unter den soziodemographischen Variablen, die mit Rehospitalisierung statistisch signifikant assoziiert sind, finden sich klassische Variablen wieder, wie Alter (Bahadori und FitzGerald 2007; Mahajan et al. 2018; Rao et al. 2016; Rubin 2018; Smith et al. 2018) und Geschlecht (Brungger und Blozik 2019; Cerezo Lajas et al. 2018; Hughes und Witham 2018; Jencks et al. 2009), die leicht zugänglich sind und weltweit ähnlich interpretiert werden. Bereits für die soziodemographischen Variablen wird evident, dass die Datengrundlage für eine Analyse bzgl. Prädiktoren eine entscheidende Rolle spielt; so ist zum Beispiel der Familienstand „verheiratet“ bzw. „kein Single“ (Dodson et al. 2019; Karunakaran et al. 2018; Rao et al. 2016; Zhong et al. 2019) oder eine höhere Anzahl an Kindern (Zhong et al. 2019) protektiv für eine Rehospitalisierung; beides ist aber in deutschen Abrechnungsdaten nicht enthalten, sodass diese prädiktiven Faktoren nicht einbezogen werden könnten.

Unter den klinischen Prädiktoren sind Komorbiditäten häufig mit Rehospitalisierung assoziiert. Erwähnenswert sind vor allem Diabetes mellitus (DM) (Jacobs et al. 2018a; Mathew et al. 2016; Rao et al. 2016; Rubin 2018; Smith et al. 2018) und HF (Jacobs et al. 2018a; Mathew et al. 2016; Rao et al. 2016; Smith et al. 2018), da sie besonders häufig als Risikofaktoren signifikant assoziiert sind. Auch Ereignisse bzw. Erkrankungen in der Patientengeschichte haben einen prädiktiven Wert (Karunakaran et al. 2018; Kini et al. 2018; Shah et al. 2018; Wang et al. 2018) und auch funktionelle Einschränkungen wie Gebrechlichkeit sind signifikant mit Rehospitalisierungen assoziiert (Ehsani et al. 2019).

Die labordiagnostischen Prädiktoren sind vielfältig und reichen von partiellem CO₂-Druck (Bahadori und FitzGerald 2007) über Blutglucosekonzentrationen (Karunakaran et al. 2018; Wang et al. 2018) zur glomerulären Filtrationsrate (Dodson et al. 2019; El Hussein et al. 2018; Stone et al. 2018). Auch die sonstigen ablaufenden Prozeduren während des Index-Aufenthaltes werden in Prädiktionsmodellen eingesetzt und sind prädiktiv für Rehospitalisierung, was ebenfalls nachvollziehbar ist; ein Patient, der

während des Index-Aufenthaltes defibrilliert (Bottle et al. 2018) oder mechanisch beatmet werden muss (Buhr et al. 2019; Yii et al. 2019), hat vermutlich einen schwereren Krankheitsverlauf, was wiederum prädiktiv für einen erneuten Aufenthalt ist (Pham et al. 2019).

Nicht nur inhaltliche, klinische Aspekte sind prädiktiv für Rehospitalisierungen, sondern auch andere Variablen, wie administrative Eigenschaften der Index-Hospitalisierung. Beispielsweise sind die Länge des Aufenthaltes (Bottle et al. 2018; Buhr et al. 2019; Hughes und Witham 2018; Jacobs et al. 2018a; Karunakaran et al. 2018; Png et al. 2018; Shah et al. 2018), die Anzahl der vorherigen Hospitalisierungen innerhalb einer bestimmten Zeitspanne wie 30 Tage oder ein Jahr (Jencks et al. 2009; Lee et al. 2019; McCoy et al. 2018; Serra-Picamal et al. 2018) und auch die Kosten der Index-Hospitalisierung (Shah et al. 2018) prädiktiv für eine Rehospitalisierung.

Vereinzelt finden sich in der Literatur auch Analysen zu Unter-, Fehl- oder Überversorgung mit Arzneimitteln, die prädiktiv für Rehospitalisierung sind (Counter et al. 2018; Dalleur et al. 2017). Die Gruppe der Variablen mit Arzneimittelbezug ist jedoch verhältnismäßig klein und ohne große inhaltliche Tiefe. Diese Tatsache in Kombination mit der bisher gängigen Praxis, Rehospitalisierungen jeglicher Ursache zu erforschen, birgt Chancen zur Weiterentwicklung von Prädiktionsmodellen zur präziseren Identifikation von Risikopatienten (siehe hierfür auch Kapitel **1.4.2 Chancen zur Weiterentwicklung von Prädiktionsmodellen**).

1.4.2 Chancen zur Weiterentwicklung von Prädiktionsmodellen

Viele bisherige Vorhersagemodelle betrachten ausschließlich Rehospitalisierungen jeglicher Ursache (z. B. (Shadmi et al. 2015)), ohne zwischen möglicherweise geplanten, ungeplanten oder gar vermeidbaren Rehospitalisierungen zu unterscheiden. Ebenfalls unpräzise erscheinen bisherige Risikomodelle im Hinblick auf den Arzneimittelgebrauch als Risikofaktor (Prädiktor), was aus entsprechenden Modellen aktueller Übersichtsarbeiten (Meid et al. 2017a; Wallace et al. 2014) abgeleitet werden kann. So wurde oft nur eine kleine und zumeist schwer nachvollziehbare Auswahl an Arzneistoffen ohne medizinischen Kontext bzw. deren Indikationen berücksichtigt. Diese Auswahl war selten auf Einzelsubstanzebene getroffen (z. B. Insulin (Karunakaran et al. 2018; Rubin 2018), Metformin (Karunakaran et al. 2018), Colecalciferol (Mathew et al. 2016) oder Digoxin (Mahajan et al. 2018)). Oft umfasste sie große und heterogene therapeutische Gruppierungen (z. B. „Antipsychotika“, „Diuretika“ (Mahajan et al. 2018), „Statine“ (Karunakaran et al. 2018; Rubin 2018)), vage definierte, pharmakologisch heterogene Kategorien (z. B. „Antidiabetika“, „Glucocorticoide“ (Bahadori und FitzGerald 2007; Spece et al. 2018)) oder bestimmte Applikationswege (z. B. „Inhalatoren“), die pharmakologisch bezüglich therapeutischer Breite und Verträglichkeit und deshalb auch hinsichtlich ihres Risikos sehr variabel sind.

Aus diesen Modellen wird auch nicht klar, wie lange, wie oft und unter welchen Gegebenheiten die Arzneimittel angewendet wurden. Dabei könnte durchaus berücksichtigt werden, ob geeignete Dosierungen gewählt wurden, Einflüsse durch Komorbidität und Komedikation (z. B. Wechselwirkungen) vorliegen, Substanzen fehlen oder entbehrlich wären, und ob die Medikamente regelmäßig verordnet und bezogen werden (Adhärenz) (Meid et al. 2017a; Morath et al. 2017); das wären alles wohlbekannte Einflussgrößen, die das Hospitalisierungsrisiko mitbestimmen (z. B. (Stockl et al. 2010)) und außerdem aus sehr unterschiedlichem Grund zu Hospitalisierungen führen. Hinsichtlich der (Non-)Adhärenz stellt sich weiter die Frage, welche Faktoren mit dieser assoziiert sind und wie eine dadurch verknüpfte geringere Exposition mit wirksamen Therapien mit einem erhöhten Risiko für Rehospitalisierung in Verbindung steht. Eine ausreichende Adhärenz beschreibt das notwendige Ausmaß im Verhalten einer Person, den vereinbarten Empfehlungen eines Angehörigen der Gesundheitsversorgung zu entsprechen (World Health Organization 2003). Sie stellt somit eine grundsätzliche Voraussetzung zum Gelingen einer Arzneimitteltherapie dar. Auch die bestmöglich abgestimmte Arzneimitteltherapie ist wahrscheinlich ohne die zustimmende bejahende Haltung des Patienten dazu hinfällig.

Die Definition und Einteilung von Non-Adhärenz ist jedoch vielfältig und wird in der Literatur uneinheitlich verwendet oder sehr unterschiedlich gemessen. Eine mögliche Einteilung der Adhärenz erfolgt in drei Phasen (Vrijens et al. 2012): Initiierung (*Initiation*) als die Applikation der ersten Dosis einer verordneten Medikation; Implementation (*Implementation*) als Ausmaß, in dem die tatsächliche Dosierung eines Patienten mit dem verordneten Dosierungsschema übereinstimmt; und Abbruch der Therapie (*Discontinuation*) als das Stoppen der Applikation einer verordneten Medikation (Vrijens et al. 2012). Die einheitliche Einteilung der Adhärenz ist für eine gute Kommunikation unterschiedlicher Versorger hilfreich und für die wissenschaftliche Forschung von großer Bedeutung. Für die bestmögliche Versorgung des Patienten ist es jedoch entscheidend zu wissen, welche Faktoren zu einer (Non-)Adhärenz inklusive der Beendigung einer verordneten Therapie beitragen, um ggf. frühzeitig korrigierend eingreifen zu können und mögliche Rehospitalisierung im weiteren Verlauf zu verhindern. Arzneimittelverschreibungen sind jedoch selten allein für eine Wiederaufnahme verantwortlich, sondern müssen in ihrem jeweiligen Kontext aus gegenwärtigen Diagnosen, (chronischen) Krankheitsverläufen und des dadurch veränderten Grundrisikos interpretiert werden (Hu et al. 2015). Daher erscheint es sinnvoll, die individuelle Patientenhistorie und darin enthaltene Verläufe (Sequenzen bzw. Kaskaden (Mächler et al. 2017)) in Prädiktionsmodellen zu betrachten (Anderson und Steinberg 1985). Es ist wohlbekannt, dass zurückliegende Gesundheitsereignisse prädiktiv für künftige Rehospitalisierungen sind, sodass auch deren zeitliche Abfolge möglicherweise wichtige zusätzliche Information zur individuellen Risikoabschätzung beitragen könnte.

Ein Grund für die wachsende Popularität von Prädiktionsmodellen aus longitudinalen Abrechnungsdaten von Krankenversicherungen liegt unter anderem darin, dass sie sich zum Monitoring einer adäquaten medizinischen Versorgung eignen und so auch Interventionen zur Optimierung ermöglichen, um klinische und gesundheitsökonomische Zielgrößen positiv zu beeinflussen (Meid und Haefeli 2016; Meid et al. 2015). Es scheint daher vielversprechend in ausgewählten Indikationen von besonderer Relevanz (Modellerkrankungen) konventionelle Risikomodelle mit adressierbaren Risikofaktoren aus der Pharmakotherapie zu ergänzen und damit die Vorhersagegenauigkeit zu verbessern. Auf dieser Grundlage können effiziente Präventionsmaßnahmen entwickelt werden, um das Dreifachziel der Erhöhung des Wohlbefindens der Einzelpatienten, der Verbesserung des Gesundheitsstatus der Gesamtpopulation und der Senkung der Gesundheitskosten zu erreichen (Atkins und Kansagara 2016).

1.5 Sekundärdaten ambulanten und stationären Ursprungs

Sekundärdaten sind Daten, deren Nutzer weder direkt an der Daten-Konzeption und -Erhebung beteiligt, noch als Adressaten der Daten ursprünglich vorgesehen waren (Schach 1981). Die Quellen von Sekundärdaten sind vielfältig und reichen von Primärerhebungen von Forschungsgruppen, über Daten aus amtlichen Statistiken hin zu Routinedatensammlungen. „Routinedaten sind prozessproduzierte, umfangreiche Informationssammlungen, die im Rahmen der Verwaltung, Leistungserbringung bzw. Kostenerstattung (z. B. bei der gesetzlichen Kranken-, [...] versicherung [...]) anfallen [...]“ (Hoffmann und Glaeske 2017). Als Vorteile der Daten der gesetzlichen Krankenversicherung sind z. B. der Personenbezug, der Populationsbezug, die Kontinuität der Daten und das Vorhandensein relevanter Behandlungsdaten aus mehreren Sektoren zu nennen. Auf der anderen Seite sind basierend auf dieser Datengrundlage keine Aussagen zu treffen über nicht gesetzlich Krankenversicherte oder über Leistungen, die nicht von der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) übernommen werden. Ebenfalls sind nur abrechnungsrelevante Daten und keine Laborwerte oder andere klinische Angaben verfügbar (Schubert et al. 2008).

1.5.1 Ambulante und stationäre Diagnosen und deren Abrechnungsmodalitäten

Im ambulanten Bereich werden von den ambulant tätigen Vertragsärzten der kassenärztlichen Vereinigungen (KV) erbrachte Leistungen quartalsweise unter Angabe des Behandlungstages mit den zuständigen KVen abgerechnet, wobei dies unabhängig von den Diagnosen des behandelten Patienten über den einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) erfolgt (Grobe und Dräther 2014). Diagnosen werden quartalsweise übermittelt mit der Angabe eines Behandlungsdatums, welches dem Datum der ersten Behandlung im Quartal entspricht. Es ist daher nicht direkt möglich, einen Zusammenhang zwischen den erbrachten Leistungen eines Arztes und einer Diagnose herzustellen (Schubert et al. 2008).

Diagnosen werden in Deutschland, sowohl im ambulanten, als auch im stationären Bereich, mithilfe der vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) herausgegebenen deutschen Modifikation der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-GM) in ihrer jeweils gültigen Fassung codiert (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Dienstsitz Köln 2020a). Die in dieser Klassifikation angegebenen Schlüssel sind in 22 Kapiteln zusammengefasst, welche teilweise organspezifisch sind (z. B. Kapitel VII – Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde) und teilweise zu thematischen Komplexen (z. B. Kapitel I – Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten) gruppiert sind. Die Codes, welche zur Verschlüsselung einer Krankheit dienen, sind alphanumerisch aufgebaut und bestehen aus mindestens drei bis maximal fünf Stellen (z. B. R12 Sodbrennen oder I50.00 Primäre Rechtsherzinsuffizienz). Zur korrekten Codierung mithilfe der ICD-Codes werden u.a. von der Weltgesundheitsorganisation (WHO), welche die international gültige ICD-Klassifikation jährlich neu herausgibt, Regelwerke herausgegeben. Die zwei wichtigsten Grundregeln lauten, dass nur codiert werden kann, was ausreichend und richtig dokumentiert wurde, und dass so spezifisch wie möglich codiert werden soll (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Dienstsitz Köln 2020b). Außerdem soll die Allgemeinkrankheit vor der Organmanifestation codiert werden (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2010).

Trotz der hohen Inanspruchnahme der ambulanten Versorgung durch die GKV-Versicherten und einer Dokumentation von etwa 30 Diagnoseschlüsseln pro Kopf und Jahr (Grobe und Dräther 2014), liegen derzeit weder Standardisierungen bzgl. der ambulanten Codierung, noch eine direkte Abhängigkeit der Vergütung der Ärzte vor. Zusätzlich ist aufgrund von z. B. Präzisierungen der Diagnose im Verlauf der Behandlung, mangelnder Richtigstellung der Diagnosesicherheit oder fehlenden Angaben des Patienten die Validität der Codierung der ambulanten Diagnosen zu hinterfragen (Munch et al. 2016; Schubert et al. 2010). Demgegenüber steht allerdings die Ermittlung des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) der Krankenversicherer anhand der ambulanten Diagnosen, sodass die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) nach § 295 Absatz 4 Sozialgesetzbuch (SGB) V mit der Erstellung von verbindlichen Regelungen für die Vergabe und Dokumentation von ambulanten Diagnosen beauftragt wurde, welche zum 01.01.2022 wirksam werden.

Während die Codierung ambulanter Diagnosen nur geringen Anforderungen im Abrechnungswesen entsprechen muss, wie die Angabe zur Diagnosesicherheit (Verdachtsdiagnose, ausgeschlossene Diagnose, gesicherte Diagnose, symptomloser Zustand) und die möglichst endständige Codierung eines ICD-Codes, unterliegt die Codierung von stationären Diagnosen hohen Ansprüchen; hierfür wurden „Allgemeine und spezifische Kodierrichtlinien“ entwickelt, welche jährlich vom InEK herausgegeben werden und Besonderheiten, sowie Fallbeispiele zu einzelnen Erkrankungen enthalten. Da

die codierten stationären Diagnosen einen direkten Einfluss auf die Vergütung durch das pauschalierte Abrechnungssystem in deutschen Krankenhäusern haben (siehe auch **1.6 Einführung in das deutsche Abrechnungssystem von Krankenhausfällen**), sollen die Kodierrichtlinien hier unterstützend wirken, die notwendige Codierqualität in Krankenhäusern zu erzielen, um eine einheitliche Codierung identischer Krankenhausfälle zu gewährleisten (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) 2019).

Für jeden Krankenhausfall darf und muss genau eine Hauptdiagnose verschlüsselt werden, welche als die Diagnose definiert ist, die für den stationären Aufenthalt verantwortlich war, und erst am Ende des Krankenhausaufenthaltes nach Beurteilung aller Befunde festgestellt wird (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) 2019). Erfüllen zwei oder mehr Diagnosen die Kriterien, um als Hauptdiagnose verschlüsselt zu werden, muss vom behandelnden Arzt diejenige Diagnose ausgewählt werden, welche die meisten Ressourcen verbraucht hat. Die Hauptdiagnose muss nicht der Aufnahmediagnose entsprechen. Die Aufnahmediagnose ist in den Kodierrichtlinien nicht definiert, gilt jedoch im Allgemeinen als eine Diagnose, die bei der Aufnahme des Patienten codiert wird, und über die sich anschließenden diagnostischen und/oder therapeutischen Maßnahmen entscheidet (Reimbursement Institute 2020a). Als Nebendiagnose wird ein Symptom oder eine Erkrankung codiert, die sich während des Aufenthalts entwickelt oder gleichzeitig mit der Hauptdiagnose besteht, und die einen Ressourcenverbrauch hervorruft. Für eine Nebendiagnose werden daher entweder therapeutische oder diagnostische Maßnahmen durchgeführt oder ein erhöhter Betreuungs-, Pflege- und/oder Überwachungsaufwand wurde zur deren Behandlung als notwendig festgestellt (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) 2019).

1.5.2 Verordnungsdaten und zugehörige Klassifikationssysteme

Hinsichtlich der Verordnungsdaten bestehen ebenfalls große Unterschiede zwischen ambulantem und stationärem Bereich. Während im stationären Bereich in der Regel keine Möglichkeit der Identifikation der verabreichten Arzneimittel besteht, ist dies im ambulanten Bereich anders. Für beide Bereiche gibt es jedoch Besonderheiten zu berücksichtigen.

Im stationären Bereich müssen Interventionen anhand des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) codiert werden, wobei dieser Schlüssel unter der Angabe der angewandten Technik, der betroffenen Organsysteme und der Angabe des Zugangs den kompletten Bereich der stationären Leistungen abdeckt (Bestmann et al. 2014). Hierunter fällt auch die Applikation bestimmter Arzneimittel wie zytostatischer Chemotherapeutika oder antiretroviraler Arzneimittel, für die Zusatzentgelte zusätzlich zur Fallpauschale des Krankenhausfalles abgerechnet werden können. Vorgaben zur Codierung sind hier sehr unterschiedlich. So existieren für einzelne Arzneimittel OPS-Codes, welche eine Dosierung beinhalten, wohingegen in anderen Fällen nur die Anzahl der

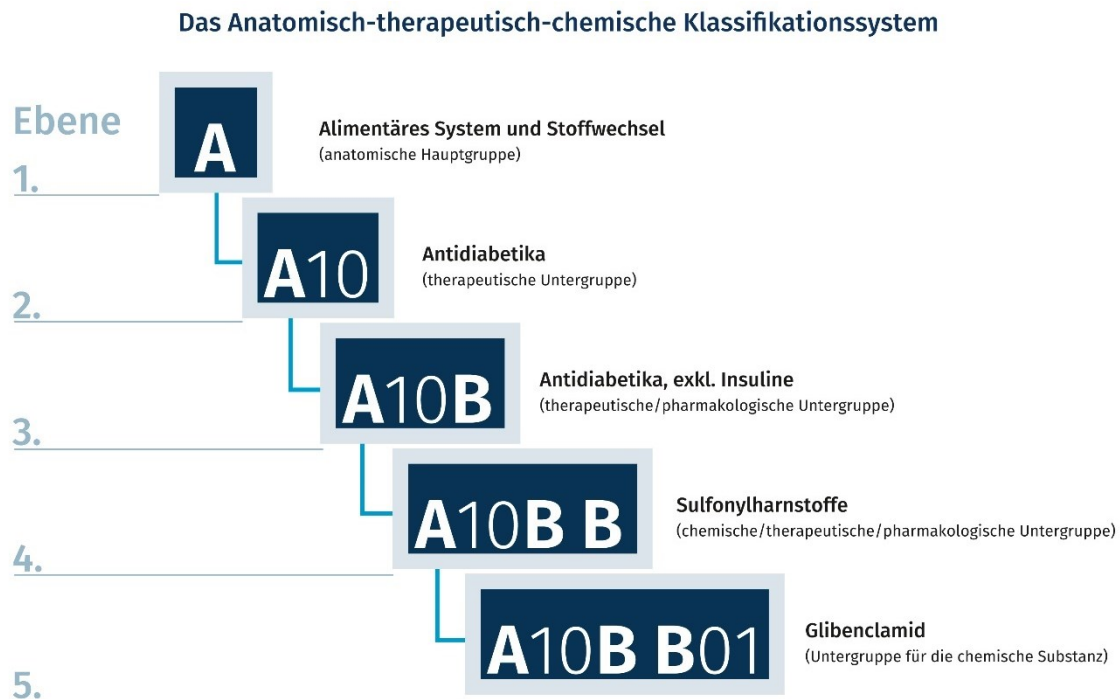
Arzneimittel ohne Nennung der Wirkstoffe, z. B. bei einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) unter OPS-Code 8-548 zu erfolgen hat (8-548.0 Hochaktive antiretrovirale Therapie [HAART] mit 2 bis 4 Einzelsubstanzen).

Im ambulanten Bereich sind zunächst einmal nur diejenigen Arzneimittel in GKV-Daten identifizierbar, welche der Verschreibungspflicht unterliegen, d. h. Arzneimittel welche eine ärztliche Verordnung benötigen, die dann in einer Apotheke eingelöst wurden. Apotheken sind nach § 300 SGB V dazu verpflichtet, die „Verordnungsblätter oder elektronischen Verordnungsdatensätze an die Krankenkassen weiterzuleiten und diesen die [...] erforderlichen Abrechnungsdaten zu übermitteln“ (§ 300 Absatz 1 Nr. 2 SGB V (Bundesamt für Justiz 1988)). Diese beinhalten unter anderem Angaben zum Patienten, wie Versichertennummer und Geburtsdatum, zur Apotheke (Institutionskennzeichen), zum verordneten Arzneimittel selbst, wie Name, Anzahl der verordneten Darreichungsformen und zugehörige Pharmazentralnummer (PZN) des abgegebenen Arzneimittels, und weitere administrative Angaben, wie Datum der Verordnung durch den Arzt und Datum der Einlösung durch den Patienten. Hierdurch wird klar, dass nur bestimmte Arzneimittel, die folgende Bedingungen im ambulanten Bereich erfüllen, im Rahmen von GKV-Abrechnungsdaten auswertbar sind: Sie müssen der Verschreibungspflicht unterliegen, für einen Patienten von einem Arzt auf einem vorgegebenen Verordnungsblatt verordnet sein und der Patient muss die Verordnung in einer Apotheke eingelöst haben.

Die PZN ist ein deutsches Klassifikationssystem, mit welchem Arzneimittel exakt identifiziert werden können, da jeder Handelsform eines Arzneimittels eine einzigartige PZN zugeordnet ist. Es handelt sich hierbei also um einen sehr verdichteten Schlüssel, über den die „administrativen“ Angaben, die nach § 10 „Kennzeichnung“ des Arzneimittelgesetz (AMG) gefordert sind, hinterlegt sind: z. B. Wirkstoff, Darreichungsform, Inhalt nach Anzahl, Stück oder Volumen oder der Preis (Quinzler et al. 2007). Im internationalen Raum ist die Klassifikation von Arzneistoffen nach der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation (ATC-Code) gebräuchlich, welche jährlich von der WHO aktualisiert wird. Nach Anpassung der Klassifikation auf den deutschen Arzneimittelmarkt unter Berücksichtigung deutscher Spezialitäten, wie z. B. die zusätzliche Klassifizierung von Homöopathika durch das Wissenschaftliche Institut der AOK (WiDO), ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) der Herausgeber der amtlichen deutschen Fassung dieser Klassifikation. Der ATC-Code ist ein 7-stelliger alphanumerischer Code, welcher auf fünf Ebenen basiert, welche die jeweiligen anatomischen, therapeutischen und chemischen Untergruppen berücksichtigen (**Abb.**), für die der Arzneistoff eingesetzt wird (Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO) 2020).

Einzelne Wirkstoffe können aufgrund möglicher unterschiedlicher Indikationen und Wirkprinzipien (z. B. lokal vs. systemisch) mehrere unterschiedliche ATC-Codes haben; so werden Betamethason z. B.

18 verschiedene ATC-Codes aus sechs verschiedenen anatomischen Hauptgruppen und neun therapeutischen Untergruppen zugeordnet. Einem Arzneimittel, welches Betamethason enthält, wird hingegen nur ein einzelner ATC-Code zugeordnet – entsprechend seiner Indikation und Darreichungsform.



Nach: WHO, Introduction to Drug Utilization Research, Oslo 2003

Grafik: WIdO, 2018

Abb. 2: Aufbau des anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystems (ATC-Code) anhand des beispielhaften Wirkstoffes Glibenclamid mit Darstellung der einzelnen Ebenen und ihrer Bedeutung. (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) 2020)

1.6 Einführung in das deutsche Abrechnungssystem von Krankenhausfällen

In Deutschland gibt es nach dem Krankenhausfinanzierungsgesetz (§ 17b Abs. 1 und 3 KHG) ein bundesweit geltendes pauschalierendes Vergütungssystem zur Vergütung von Krankenhausleistungen („DRG-System“) (Bundesamt für Justiz 2020), welches seit 2004 flächendeckend verpflichtend zur Anwendung kommt (Bundesministerium für Gesundheit 2020). Damit werden Krankenhausbehandlungen für jeden Krankenhausfall nach bestimmten Kriterien bewertet, was dann in einer pauschalen Vergütung entsprechend seiner Komplexität bzw. seinem pflegerischen Aufwand resultiert (sogenannte „*Diagnosis related groups*“ (DRG) – „DRG“-Fallpauschalen). Die Regeln zur Abrechnung von Krankenhausfällen werden in der „Vereinbarung zum Fallpauschalensystem für Krankenhäuser“ jedes Jahr aktualisiert und an medizinische Entwicklungen angepasst (GKV-Spitzenverband 2018c). Weitere Bestimmungen zur Abrechnung sind im KHG und im KHEntG festgelegt.

Psychiatrische und psychosomatische Krankenhäuser und Fachabteilungen rechnen Leistungen nicht über das DRG-System, sondern über das pauschalierende Entgeltsystem Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik („PEPP-System“) ab, deren Grundlage das KHG, die Bundespflegesatzverordnung und die Vereinbarung zum pauschalierenden Entgeltsystem für psychiatrische und psychosomatische Einrichtungen darstellt (Bundesministerium für Gesundheit 2020). Auf das PEPP-System wird hier nicht näher eingegangen, da dies für die Erstellung dieser Arbeit keine Rolle gespielt hat.

Eine DRG besteht aus vier alphanumerischen Zeichen, wobei die erste Stelle ein Buchstabe, die zweite und dritte Stelle eine Zahl und die vierte Stelle ein Buchstabe ist. Während die erste Stelle insbesondere durch die Hauptdiagnose des Krankenhausfalls bestimmt wird und die Zuordnung zu einer diagnostischen Hauptgruppe angibt, wird durch die letzte Stelle der Ressourcenverbrauch, beispielweise aufgrund von vorhandenen behandlungsbedürftigen Nebendiagnosen und Gesamtschweregrad des Falls angegeben. Anhand der zweiten und dritten Stelle wird erkennbar, ob die DRG der medizinischen, operativen oder „anderen“ Partition zugeteilt ist (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) 2018b).

Die Eingruppierung eines Krankenhausfalls in eine DRG-Fallpauschale erfolgt in sieben aufeinanderfolgenden Schritten und wird per DRG-Grouper-Software durchgeführt. Nach Überprüfung demographischer und klinischer Merkmale wie Alter, Geschlecht, Verweildauer oder Dauer einer maschinellen Beatmung, sowie Überprüfung von Diagnose- und Prozedurencodes wird jeder Fall anhand seiner Hauptdiagnose einer MDC (*Major Diagnostic Category*) zugeordnet (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) 2018b), z. B. MDC 04 – Krankheiten und Störungen der Atmungsorgane. Die MDC werden auch als Hauptdiagnosegruppen des DRG-Systems bezeichnet (Reimbursement Institute 2020c) und beinhalten jeweils eine unterschiedliche Anzahl an DRGs. In einigen Fällen ist eine MDC nicht ausschließlich auf Basis der Hauptdiagnose definiert, sodass sich an die Erstzuordnung zur MDC immer die Prä-MDC-Verarbeitung anschließt, in der die MDC-Zuweisung verändert werden kann, und die kostenintensiven oder teilstationären DRGs ermittelt werden (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) 2018b). Beispielsweise werden Neugeborene bzw. Kinder, die das erste Lebensjahr nicht vollendet und ein Aufnahmegewicht von weniger als 2500 g haben, mit sonst identischen Angaben zum Krankenhausfall durch die Prä-MDC-Verarbeitung in eine andere MDC eingruppiert als ein Erwachsener (MDC 15 – Neugeborene), da in diesem Fall nicht die Hauptdiagnose der ausschlaggebende Faktor für die MDC darstellt.

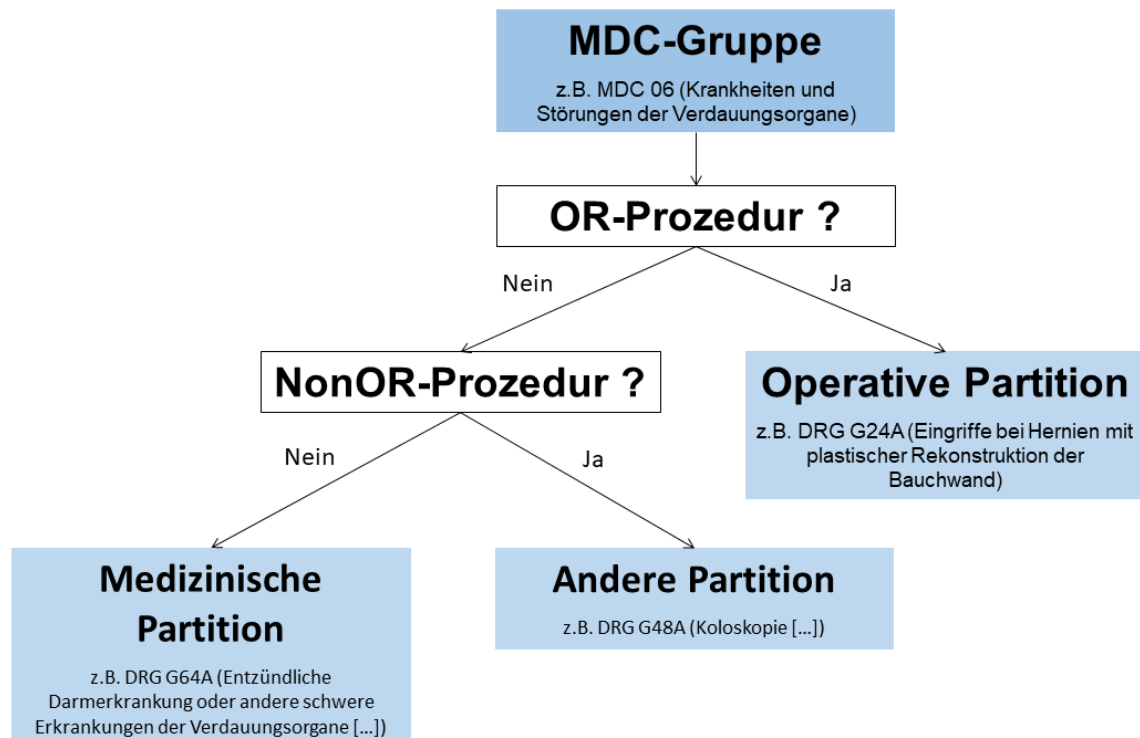


Abb. 3: Zuordnung eines Krankenhausfalles in die unterschiedlichen Partitionen innerhalb der MDC. Bei Vorhandensein von Prozeduren, die laut Definitionshandbuch des DRG-Systems eine operative Prozedur darstellen, fällt der Krankenhausfall in die operative Partition. Bei ausschließlichem Vorhandensein einer Prozedur, die nicht operativ durchgeführt wird (NonOR-Prozedur), fällt der Fall in die andere Partition. Werden keine OR- und keine NonOR-Prozeduren während des Falles durchgeführt, fällt der Krankenhausfall in die medizinische Partition.

DRG: Diagnosis related group. **MDC:** Major Diagnostic Category. **NonOR:** nicht-operativ. **OR:** operativ (Operating Room). **z. B.:** zum Beispiel.

Die DRG innerhalb der MDC sind in die medizinische, operative oder „andere“ Partition eingeteilt, und die Zuordnung des Falles zu einer der Partitionen erfolgt über das Vorhandensein von Prozeduren während des Aufenthaltes (**Abb. 3**). Findet ein als signifikant bezeichneter und im Definitionshandbuch des DRG-Systems festgelegter Eingriff während des Falles statt („OR-Prozedur“), wird der Fall der operativen Partition zugeteilt. Findet eine im Definitionshandbuch festgelegte NonOR-Prozedur aber keine OR-Prozedur statt, wird der Fall der „anderen“ Partition zugeteilt. Findet während des Aufenthaltes weder eine OR- noch eine NonOR-Prozedur statt, wird der Fall der medizinischen Partition zugeteilt (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) 2018b). Durch diese bis zu diesem Schritt erfolgte grundlegende Gruppierung der Hauptdiagnose und Prozeduren wird die dreistellige Basis-DRG zugeordnet, wobei die erste Stelle einen Verweis zur MDC darstellt und die zweite und dritte Stelle die Partition in Form einer zweistelligen Zahl angibt.

Im folgenden Schritt werden bestehende Komorbiditäten oder Komplikationen, d. h. Nebendiagnosen, berücksichtigt und in Schweregradstufen eingeteilt (Komplikations- und Komorbiditätslevel „*complication and comorbidity Level*“ – CCL), welche Werte zwischen 0 (keine Komplikation oder

Komorbidität) und 4 (äußerst schwere Komplikation oder Komorbidität) annehmen können. Dabei erfolgt ein Abgleich mit der Hauptdiagnose, sodass beispielsweise Komorbiditäten, die in direkter Verbindung zur Hauptdiagnose stehen, ebenfalls einen Schweregrad „0“ erhalten (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) 2018a). Nach Berücksichtigung der Schweregrade der einzelnen Komorbiditäten, wird dem Krankenhausfall ein kumulierter Gesamtschweregrad zugewiesen (Patientenbezogener Gesamtschweregrad „*Patient Clinical Complexity Level*“ - PCCL), der von Wert „0“ (keine Komplikationen oder Komorbidität) bis zu Wert „6“ (schwerste Komplikation oder Komorbidität“) reicht (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) 2018a) und einen Faktor für die abschließende Zuordnung des Krankenhausfalls zu einer DRG darstellt. Weitere Faktoren zur Identifizierung des Ressourcenverbrauchs und damit der abschließenden Zuordnung zu einer DRG sind neben der PCCL Alter, Verweildauer, Beatmungsdauer, Entlassungsgrund, Hauptdiagnose, Nebendiagnosen und Prozeduren (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) 2018b). Der Ressourcenverbrauch wird durch die Angabe eines Buchstabens kenntlich gemacht und kann Werte von A (höchster Ressourcenverbrauch) bis Z (keine Unterteilung des Ressourcenverbrauchs) annehmen (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) 2018b).

Zusammenfassend besteht eine DRG aus 4 Zeichen (**Abb. 4**):

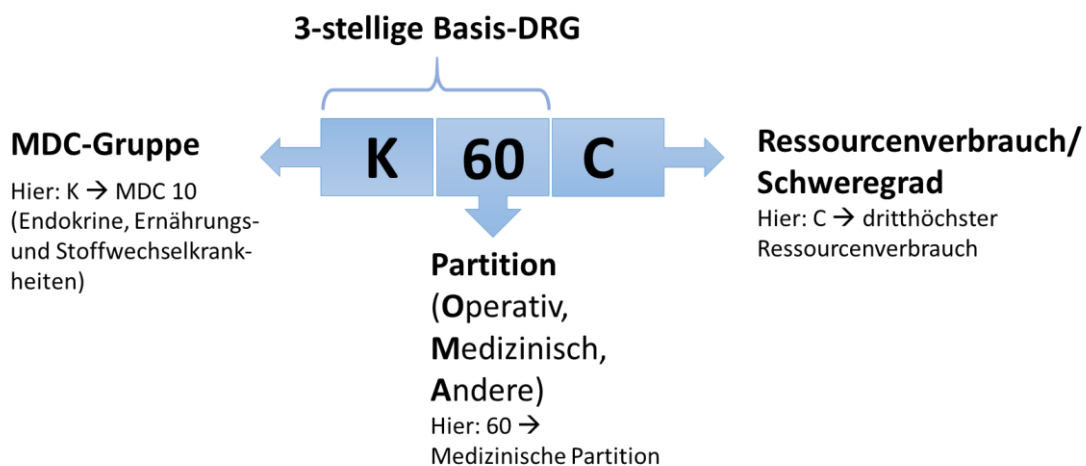


Abb. 4: Aufbau einer DRG-Fallpauschale anhand des Beispiels K60C (Diabetes mellitus und schwere Ernährungsstörungen, Alter > 17 Jahre oder ohne multimodale Komplexbehandlung bei Diabetes mellitus oder schwerste Ernährungsstörungen oder äußerst schwere CC, mehr als ein Belegungstag).

CC: Complication or Comorbidity. **DRG:** Diagnosis-related group. **MDC:** Major Diagnostic Category

Die Entgelthöhe der jeweiligen Fallpauschale wird ermittelt, indem der Landesbasisfallwert, ein jährlich neu ermittelter und bundeslandweit geltender Wert, mit der im Fallpauschalen-Katalog zugehörigen angegebenen Bewertungsrelation multipliziert wird (Reimbursement Institute 2020b). Für einen durchschnittlichen Krankenhausfall wird eine Bewertungsrelation von „1,0“ angelegt und die

Vergütung für einen solchen Fall betrug im Jahr 2019 für Baden-Württemberg daher 3.539,12 €, was dem Landesbasisfallwert entspricht (AOK-Bundesverband 2019).

Weiterhin spielt die Verweildauer, d. h. die Aufenthaltsdauer eines Patienten, die pro DRG im Fallpauschalen-Katalog angegeben ist, eine zentrale Rolle bei der Ermittlung des Erlöses. Dauert die Behandlung des Patienten länger als die für die entsprechende DRG vorgesehene obere Grenzverweildauer (oGVD), so kann vom Krankenhaus für jeden weiteren Belegungstag ein tagesbezogenes Entgelt abgerechnet werden. Andersherum gilt ebenfalls, dass bei einem kürzeren Aufenthalt als die vorgesehene untere Grenzverweildauer (uGVD) nicht die komplette Fallpauschale abgerechnet werden darf, sondern Abschläge für jeden nicht erbrachten Belegungstag fällig werden (GKV-Spitzenverband 2018c). Jedes Krankenhaus erstellt für jeden Behandlungsfall auf Grundlage der hier beschriebenen Daten (und eventuellen anderen Zusatzentgelten, Zu- oder Abschlägen wie beispielsweise ein krankenhausspezifischer Ausbildungszuschlag, auf die hier nicht weiter eingegangen wird) einen Rechnungssatz, der an die jeweilige Krankenkasse des Patienten übermittelt wird und für den eine Vergütung stattfindet (§ 301 Abs. 1 S. 1 Nr. 9 SGB V (Bundesamt für Justiz 1988)).

Die Grenzverweildauern spielen nicht nur in der direkten Ermittlung der Vergütung nach Fallpauschalen eine bedeutende Rolle, sondern auch für die Ermittlung, ob eine Fallzusammenführung nach der Fallpauschalenvereinbarung stattfinden muss, welche sich dann wiederum in der Abrechnung niederschlägt. Das Thema der Fallzusammenführung wird daher im nächsten Abschnitt besprochen.

1.6.1 Fallzusammenführung und Rückverlegung im deutschen DRG-System

Nach der Vereinbarung zum Fallpauschalensystem für Krankenhäuser müssen unter bestimmten Umständen mehrere Behandlungsepisoden eines Patienten als ein Fall pauschaliert abgerechnet werden (GKV-Spitzenverband 2018c). **Abb.** führt die zu überprüfenden Angaben auf, nach denen ermittelt werden kann, ob eine Fallzusammenführung durchgeführt werden muss. Etwaige Ausnahmen von einer Fallzusammenführung werden im jährlich aktualisierten Fallpauschalen-Katalog bei der zutreffenden DRG aufgeführt.

Neben den Fallzusammenführungen, die aufgrund einer Wiederaufnahme in das gleiche Krankenhaus durchgeführt werden müssen, müssen auch Krankenhausfälle zusammengeführt werden, bei denen eine Rückverlegung stattfindet (GKV-Spitzenverband 2018c). Eine Rückverlegung bezeichnet die Situation, in der ein Patient von einem Krankenhaus in ein weiteres verlegt wird und innerhalb von 30 Kalendertagen ab Entlassungsdatum aus dem ersten Krankenhaus in dieses erste Krankenhaus zurückverlegt wird. Die Fälle im ersten Krankenhaus werden dann zu einem Behandlungsfall zusammengefasst und eine Neueinstufung der Fallpauschale wird vorgenommen.

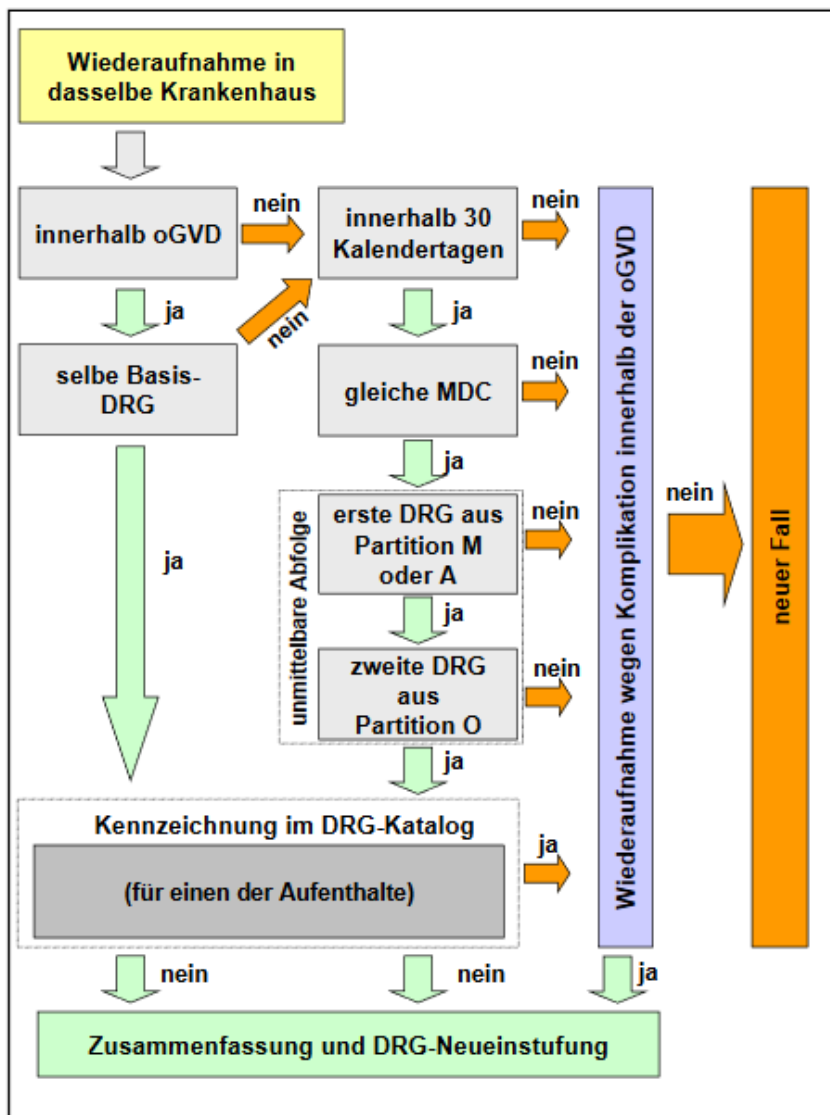


Abb. 5: Ablaufschema zur Prüfung einer möglichen Fallzusammenführung (Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung, Referat 216, 2004).

Unter folgenden Bedingungen muss das Krankenhaus bei einer Wiederaufnahme des Patienten die Falldaten der beiden Fälle zu einem Fall zusammenfassen und eine Neueinstufung der Fallpauschale vornehmen, außer wenn für mindestens eine der DRG eine Ausnahme von der Wiederaufnahme im Fallpauschalen-Katalog vermerkt ist: Wenn der Patient innerhalb der oberen Grenzverweildauer ab Aufnahmedatum des ersten Falls in das gleiche Krankenhaus wieder aufgenommen wird und beide Fälle in die gleiche Basis-DRG eingestuft werden. Wenn der Patient innerhalb von 30 Kalendertagen ab Aufnahmedatum des ersten Falls in das gleiche Krankenhaus wieder aufgenommen wird und beide Fälle in die gleiche MDC eingestuft werden, sowie eine unmittelbare Diagnostik-Operation-Folge vorliegt, d. h. die DRG des ersten Falls in die medizinische oder andere Partition und die DRG des zweiten Falls in die operative Partition fällt.

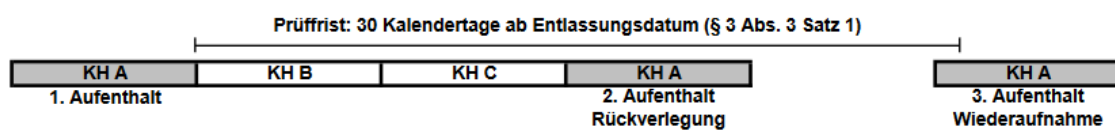
Wenn der Patient innerhalb der oberen Grenzverweildauer ab Aufnahmedatum des ersten Falls aufgrund einer Komplikation des ersten Falls in das gleiche Krankenhaus wieder aufgenommen wird und es sich bei der Komplikation nicht um unvermeidbare Nebenwirkungen einer onkologischen Behandlung handelt.

DRG: Diagnosis-related group. **oGVD:** obere Grenzverweildauer. **Partition A:** Partition mit anderen Fallpauschalen. **Partition M:** Partition mit medizinischen Fallpauschalen. **Partition O:** Partition mit operativen Fallpauschalen.

Mitunter führen diese beiden Regelungen zu komplizierten Abrechnungsfällen, unter anderem da auch „kombinierte Fallzusammenführungen“ aufgrund von Rückverlegung in Verbindung mit Wiederaufnahmen möglich sind. Jährlich werden daher neben der Vereinbarung zum Fallpauschalensystem

mit dem angehängten Fallpauschalen-Katalog auch Klarstellungen zu den Abrechnungsbestimmungen für das jeweilige Jahr und dabei angehängt Hinweise zur kombinierten Fallzusammenführung auf der Homepage des InEK veröffentlicht. Beispielsweise sind in den „Hinweisen zur Erläuterung der Regelung nach § 3 Abs. 3 Sätze 2 bis 4 FPV 2019 „Kombinierte Fallzusammenführungen““ für die Fallpauschalenvereinbarung des Jahres 2019 allein elf verschiedene Fallkonstellationen von kombinierten Fallzusammenführungen aufgezeigt. Jeweils wird erklärt, aufgrund welcher Regelung welche Fälle in welcher Art zusammengeführt werden müssen (GKV-Spitzenverband 2018d). Abschließend zeigt **Abb. 6** eine mögliche Fallkonstellation für eine kombinierte Fallzusammenführung, bei der drei Fälle aus einem Krankenhaus zu einem Fall zusammengeführt werden müssen.

Fallkonstellation 7: Erst Rückverlegung nach § 3 Abs. 3 Satz 1, dann Wiederaufnahme innerhalb Prüffrist



Alle drei Aufenthalte werden zusammengefasst, da sowohl eine Rückverlegung im Sinne von § 3 Abs. 3 Satz 1 (1. und 2. Aufenthalt) als auch eine Wiederaufnahme (3. Aufenthalt) innerhalb der Prüffrist der Rückverlegung („Prüffrist des ersten Falles, der die Fallzusammenführung auslöst“) vorliegt. Weitere Voraussetzung für die Einbeziehung des 3. Aufenthalts ist die Erfüllung des entsprechenden Kriteriums aus § 2 Abs. 1 (Basis-DRG), Abs. 2 (Partitionswechsel innerhalb der MDC) oder Abs. 3 (Komplikationen). Für eine Fallzusammenführung ist die DRG-Fallpauschale des 3. Aufenthalts gegenüber der DRG-Fallpauschale, die sich aus der Zusammenfassung der beiden vorherigen Aufenthalte ergibt, zu prüfen.

Abb. 6: Komplexer Fall einer kombinierten Fallzusammenführung (GKV-Spitzenverband 2018b).

DRG: Diagnosis-related group. **KH:** Krankenhaus. **MDC:** Major Diagnostic Category.

1.7 Zielsetzung

Obwohl die Gesundheitsausgaben in Deutschland in den letzten Jahren stetig gestiegen sind, die Ausgaben im stationären Bereich fortwährend den größten Teil davon ausmachen und international zahlreiche Initiativen zur Vermeidung von Wiederaufnahmen von Patienten in Krankenhäuser existieren, ist der Wissensstand zu Rehospitalisierungen in Deutschland noch sehr gering. Dadurch fällt es schwer, zielgerichtete Handlungsalternativen und Maßnahmen zu entwickeln und zu implementieren. Selbst in routinemäßig verfügbaren Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenversicherungen liegen bisher nur vereinzelt Analysen vor (Stahmeyer et al. 2019; Swanson et al. 2018), sodass dieses Themengebiet als junge Disziplin einzuschätzen ist. Gerade für die Klassifikation eines erneuten Aufenthaltes (Rehospitalisierung) fehlen ein etabliertes Vorgehen und definierte Standards. Dies wäre äußerst wichtig, denn wenn für den Patienten ein einzelner (Notfall-)Krankenhausaufenthalt bereits einen dramatischen Einschnitt darstellt, so ist die potenzielle Vermeidung eines rekurrenten Ereignisses bei dieser vulnerablen Patientengruppe umso wichtiger. Dies gilt natürlich besonders, wenn es sich um einen Aufenthalt handelt, der mit dem zuvor aufgetretenen in Verbindung steht oder mit der Erkrankung, die diesen auslöste, wie eine Exazerbation (spezifische Rehospitalisierung). Über die Abfolge solcher Rehospitalisierungen ist wenig bekannt. In welchem Zeitraum sie stattfinden und auch welche Risikoanalysen zugrunde liegen sollten, ist bisher nicht untersucht. Herausfordernd sind abrechnungstechnische Besonderheiten in Routinedaten, etwa wenn unter bestimmten Umständen und in bestimmten Zeiträumen Krankenhaufälle während der Abrechnung zusammengeführt werden und die ursprünglich einzelnen Fälle (bestehend aus erstem und nachfolgenden Krankenhaufall) dann für eine Analyse nicht mehr zur Verfügung stehen. Wenn all diesen Herausforderungen adäquat begegnet wird, geht es letztlich um die Entwicklung von Maßnahmen zur Risikoreduktion. Um eine Rehospitalisierung vermeiden zu können, sollten die Risikofaktoren eine hohe Vorhersagekraft haben und die betroffenen Risikopatienten sollten eindeutig erkennbar sein. Durch Prüfung verschiedener Kandidatenprädiktoren kann in Prädiktionsmodellen ermittelt werden, welche Faktoren einen Einfluss auf das Auftreten einer Rehospitalisierung haben. Solche Modelle liefern individuelle Wahrscheinlichkeiten für Rehospitalisierungen; um diese vermeiden zu können, können dann präventive Konzepte (insbesondere für Hochrisikopatienten) erarbeitet werden, wobei es als zielgerichtet angesehen werden kann, diese Konzepte auf beeinflussbare Prädiktoren wie die Arzneimitteltherapie hin abzustimmen.

Daher hat diese Arbeit das finale Ziel der Identifikation von Risikopatienten für eine Rehospitalisierung in deutschen Abrechnungsdaten und ist zu diesem Zweck in vier verschiedene aufeinander aufbauende Teilprojekte gegliedert:

Projekt I: Etablierung einer Methodik zur Analyse von Rehospitalisierungen in deutschen Abrechnungsdaten und Beschreibung der Epidemiologie von Rehospitalisierungen für sechs Erkrankungen, insbesondere unter Berücksichtigung zeitlicher Verläufe

Um vermeidbare Rehospitalisierungen effektiv zu verhindern, ist von fundamentaler Bedeutung, ein grundlegendes Verständnis der Muster von spezifischen Rehospitalisierungen und Rehospitalisierungen jeglicher Ursache für die gleiche Index-Erkrankung zu haben, sowie zeitliche Variationen ihres Auftretens nach Entlassung und die Unterschiede zwischen unterschiedlichen Erkrankungen zu kennen.

Daher verfolgte dieses Projekt drei Ziele: Erstens sollte eine Methodik zur verlässlichen Analyse von Rehospitalisierungen in deutschen Abrechnungsdaten entwickelt werden. Zweitens sollten Muster und zeitliche Verläufe von Rehospitalisierungen für sechs ausgewählte Erkrankungen identifiziert werden, welche eine hohe ökonomischer Relevanz haben, in der deutschen Bevölkerung der über 65-Jährigen häufig vorkommen, und welche chronisch mit Arzneimitteln therapierbar sind (AMI: akuter Myokardinfarkt; HF: Herzinsuffizienz; S/AF: Schlaganfall/Vorhofflimmern; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; DM: Diabetes mellitus Typ 2; OS: Osteoporose). Drittens sollten die Muster zweier Erkrankungen zur Validierung des Vorgehens mit einer externen Referenz verglichen werden.

Projekt II: Charakterisierung der Erkrankungspopulationen bezüglich Soziodemographie und Komorbiditäten

Der allgemeiner Patientencharakteristika auf das Rehospitalisierungsrisiko kann sich bei älteren Populationen je nach Erkrankung unterscheiden und in Abhängigkeit von der Grunderkrankung (Index-Hospitalisierung) unterschiedlich ausgeprägt sein. Die Existenz von Komorbiditäten könnten zu einem erhöhten Risiko für Rehospitalisierungen beitragen.

Ziel dieses Projektes war daher, eine umfassende Charakterisierung der Erkrankungspopulationen anhand von soziodemographischen Merkmalen sowie Komorbiditäten vorzunehmen, um einen möglichen Bedarf an einer Intensivierung der Versorgung zu erkennen.

Projekt III: Identifikation von Prädiktoren für Rehospitalisierungen im Rahmen der Arzneimitteltherapie

Den vermeintlich größten Einfluss auf eine (Re-)Hospitalisierung übt das Therapieversagen oder Fehlen einer wirksamen, präventiven Therapie aus. So ist aus der Literatur bekannt, dass (Non-)Adhärenz

einen maßgeblichen Einfluss auf (Re-)Hospitalisierungen hat (Ho et al. 2008; Png et al. 2018; Ruppert et al. 2016; Walsh et al. 2019; Zhang et al. 2014). Deshalb müssen Faktoren, die mit Non-Adhärenz assoziiert sind, evaluiert werden, da sie mit einem erhöhten Risiko für Rehospitalisierung in Verbindung stehen.

Ziel dieses Projektes war es daher, Prädiktoren für Adhärenz anhand einer systematischen Literaturrecherche zu identifizieren, wobei dies exemplarisch am Beispiel der direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) bei Patienten mit Vorhofflimmern durchgeführt wurde.

Projekt IV: Vorhersage von Rehospitalisierungen in sechs Risikopopulationen und Prüfung der Generalisierbarkeit

Vor allem für Erkrankungen, die häufig zu (Re-)Hospitalisierungen führen, wie HF oder COPD (Shadmi et al. 2015), und/oder besonders häufig in der Bevölkerung vorkommen, wie OS, DM, Vorhofflimmern und -flattern oder Angina pectoris (Fuchs et al. 2013; GENESIS-Online. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2020b; Heidemann et al. 2013), ist die Identifizierung von Risikopatienten für Rehospitalisierungen besonders wichtig, weil hier durch geeignete Prävention die besonders hohen Belastungen für Patienten und Gesundheitssystem reduziert werden könnten. Die Analyse von inadäquaten und im Sinne einer Risikoreduktion beeinflussbaren Verschreibungen erscheint somit ein geeignetes Konzept, um relevante Risikofaktoren und Risikopatienten für spezifische Rehospitalisierungen zu identifizieren und damit die Grundlage für mögliche Präventionen zu legen.

Übergeordnetes Ziel dieses Projektes war es daher, Prädiktionsmodelle für spezifische Rehospitalisierungen zu entwickeln, welche Risikopatienten identifizieren und dabei auf Kriterien der STOPP-/START-Liste (*screening tool of older people's prescriptions* bzw. *screening tool to alert to right treatment*) zurückgreifen, um gleichzeitig auch Ansatzpunkte für Vermeidungsstrategien zu schaffen. Zur vergleichenden Bewertung in verschiedenen Modellerkrankungen dient ihre jeweilige Vorhersagegüte (*Performance*) bei der Trennung von Patienten mit und ohne Rehospitalisierung (Diskrimination).

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Klinische Definition von Index- und Rehospitalisierungsfall

Als Index-Fälle wurden Krankenhausfälle definiert, die eindeutig durch eine der sechs Index-Erkrankungen (AMI, HF, S/AF, COPD, DM, OS) ausgelöst wurden. Als Rehospitalisierungsfall wurde eine zweite, nachfolgende Krankenhausaufnahme definiert, welche innerhalb eines spezifizierten Zeitrahmens (d. h. 30 oder 90 Tage) als Folgefall des Index-Falls auftrat. Aus je einem Index- und Rehospitalisierungsfall resultiert daher ein analysierbares Paar. Trat ein zweiter Krankenhausfall innerhalb des vorgegebenen Zeitrahmens auf, so wurde dieser als Rehospitalisierungsfall jeglicher Ursache definiert (**Abb. 7**). Trat ein zweiter Krankenhausfall innerhalb des vorgegebenen Zeitrahmens auf und stand dieser klinisch mit der direkt davor stattgefundenen Index-Hospitalisierung bzw. -Erkrankung in Beziehung, so wurde dieser Fall als ein spezifischer Rehospitalisierungsfall angesehen. Eine direkte Beziehung zwischen Index-Fall, bzw. -Erkrankung und Rehospitalisierung ist z. B. durch verwandte Symptome, eine typische Komplikation, Exazerbation oder Folgeerkrankung der Index-Erkrankung oder ihrer Behandlung (UAW) gegeben. Als nicht-spezifischer Rehospitalisierungsfall wurden diejenigen Rehospitalisierungen definiert, die keine spezifischen Rehospitalisierungsfälle waren.

2.2 Erstellung der Datenbasis

Zur Erstellung der Datenbasis wurde auf deutsche Abrechnungsdaten der Jahre 2011–2016 der AOK (Allgemeine Ortskrankenkasse) Baden-Württemberg zurückgegriffen, wobei vollstationäre, über das DRG-System abgerechnete Krankenhausfälle der über 65-Jährigen betrachtet wurden. Es wurden nur Fälle von Versicherten eingeschlossen, die im Jahr 2011 mindestens 65 Jahre alt waren und die eine vollständige Versichertenhistorie zwischen 2011 und 2016 aufwiesen. Das Jahr 2011 diente als Vorbeobachtungsperiode, wohingegen die Fälle der Jahre 2012–2016 analysiert wurden.

2.2.1 Technische Klassifizierung von Index- und Rehospitalisierungsfall

Unabhängig von klinischen Definitionen von Index- und Rehospitalisierungsfällen und deren ICD-Diagnosen wurden die Krankenhausfälle im ersten Schritt in geeignete, analysierbare Index- und Rehospitalisierungsfälle eingeteilt („technische Klassifizierung“). In **Abbildung 9** wird die Klassifizierung der Krankenhausfälle dargestellt, unter Berücksichtigung der technischen Klassifizierung und der Klassifizierung des Outcomes (Re-)Hospitalisierung, welche im folgenden Abschnitt (Kapitel **2.3. Definition des Outcomes (Re-)Hospitalisierung**) beschrieben wird. Vor allem Verlegungsfälle (= Fall des verlegenden Krankenhauses) und verlegte Fälle (= Fälle des jeweils aufnehmenden Krankenhauses) spielen bei der Klassifizierung eine wichtige Rolle.

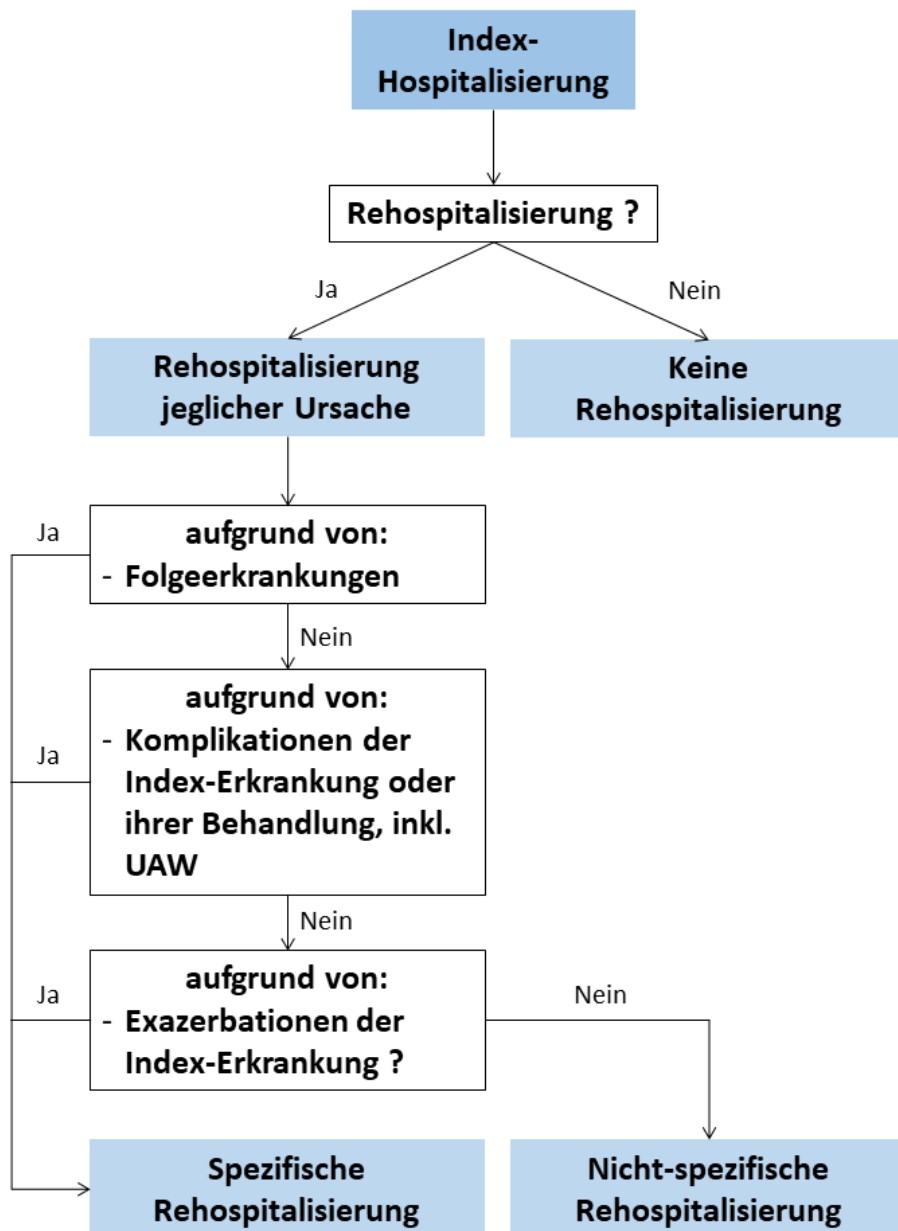


Abb. 7: Klinische Definition eines (nicht-)spezifischen Rehospitalisierungsfalls und Identifikation eines Paares bestehend aus Index-Hospitalisierung und (nicht-)spezifischer Rehospitalisierung.

Eine Rehospitalisierung jeglicher Ursache wurde dann analysiert, wenn sie innerhalb von 30 bzw. 90 Tagen auftrat. Nicht-spezifische Rehospitalisierungen sind die Differenz aus Rehospitalisierungen jeglicher Ursache und spezifischer Rehospitalisierung. Die Bedingungen, unter denen aus einer Rehospitalisierung jeglicher Ursache eine spezifische Rehospitalisierung werden kann (Folgeerkrankungen, Komplikationen aufgrund der Index-Erkrankung oder ihrer Behandlung, inkl. UAW, Exazerbationen der Index-Erkrankung), sind durch ICD-Codes in den Rehospitalisierungs-Code-Sets bestimmt.

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. **inkl.:** inklusive. **UAW:** unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Um als Index-Fall klassifiziert zu werden, musste ein Krankenhausfall innerhalb eines einzigen Krankenhauses stattgefunden haben, keinerlei Zusammenlegungskennzeichen aufweisen, kein Verlegungsfall oder verlegter Fall sein, sowie vollständige Informationen über den Gesundheitszustand

des Patienten innerhalb dieses Zeitraums (d. h. Diagnosen und Prozeduren) beinhalten.

Jeder so klassifizierte Index-Fall konnte gleichzeitig einen möglichen Rehospitalisierungsfall darstellen.

Für die geplanten Analysen waren besonders die Aufnahme- und Hauptdiagnosen der Rehospitalisierungsfälle informativ, da diese angeben, warum der Patient in erster Linie überhaupt rehospitalisiert wurde.

Unter diesen Voraussetzungen wurden weitere Konstellationen festgelegt, unter denen ein Krankenhausfall ein Rehospitalisierungsfall, jedoch kein Index-Fall sein konnte: Sobald ein Krankenhausfall als Wiederaufnahme- oder Rückverlegungsfall (im Rahmen der Fallzusammenführung, siehe auch Kapitel **1.6.1 Fallzusammenführung und Rückverlegung im deutschen DRG-System**) gekennzeichnet wurde; sobald es sich bei einem Fall um einen Verlegungsfall (= Fall des verlegenden Krankenhauses) handelt. All diese Fälle liefern informative Diagnosen, welche Gründe für die Rehospitalisierung des Patienten darstellen, selbst wenn beispielsweise durch Fallzusammenführung aufgrund von Wiederaufnahme in dasselbe Krankenhaus keine vollständige Information zum Patienten in den Daten vorhanden ist, da dieser einen kurzen Zeitraum außerhalb des Krankenhauses verbracht hat. Die Aufnahme- und Hauptdiagnosen, der in diesem Absatz beschriebenen Fälle, wurden als informativ angesehen und diese Fälle wurden als Rehospitalisierungsfälle in die Analyse einbezogen.

Fälle des jeweils aufnehmenden Krankenhauses, also der sich direkt anschließende Folgefall, der inhärent mit dem Verlegungsfall verbunden ist, wurden von der Analyse ausgeschlossen, da hier keinen informativen Daten zu Aufnahme- und Aufenthaltsgründen des Patienten zu erwarten waren. Derartige Verlegungen können beispielsweise vorgenommen werden, wenn das verlegende Krankenhaus technisch oder apparativ nicht für die Diagnostik oder Behandlung des Patienten ausgestattet ist oder sich weitere gesundheitliche Probleme im Rahmen der Behandlung ergeben, die in einem anderen Haus umfassender versorgt werden können. Der Fall, der im verlegenden Krankenhaus stattfand, enthält Angaben, warum der Patient überhaupt eine stationäre Behandlung brauchte (Hauptdiagnose) und welche möglichen Gründe dafür in Frage kamen (Aufnahmediagnosen).

Auf der anderen Seite wurden Fälle des jeweils aufnehmenden Krankenhauses in der Analyse berücksichtigt, wenn der Fall des verlegenden Krankenhauses nur ein „Stundenfall“ war, d. h. der Patient noch innerhalb des gleichen Tages in ein anderes Krankenhaus verlegt wurde. Der Stundenfall wurde als erster aber nicht den Erfordernissen der Behandlung entsprechenden Anlaufpunkt für den Patienten eingeschätzt und von der Analyse ausgeschlossen. Der darauffolgende Fall des

aufnehmenden Krankenhauses wurde als Rehospitalisierungsfall gewertet, in der Annahme, dass dieser Fall die zutreffende Aufnahme- und Hauptdiagnose liefert.

Mögliche Fallkonstellationen, wie sie in den Abrechnungsdaten der Krankenkasse erscheinen (siehe hierfür auch Kapitel **1.6.1 Fallzusammenführung und Rückverlegung im deutschen DRG-System**), sowie deren Klassifizierung in dieser Arbeit werden anhand **Abb. 8** abschließend zusammengefasst:

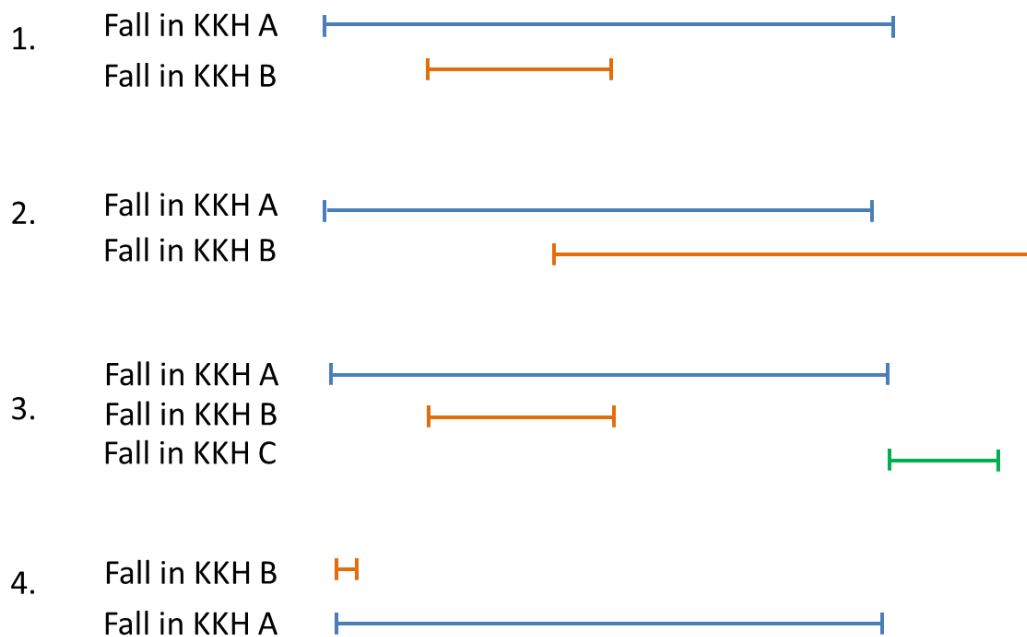


Abb. 8: Spezielle Fallkonstellationen wie sie in den Abrechnungsdaten der Krankenkasse erscheinen und deren Klassifizierung unabhängig von Diagnosen.

Fälle in Krankenhaus A wurden als mögliche Rehospitalisierungsfälle in die Analyse eingeschlossen. Fälle in Krankenhaus B wurden von der Analyse ausgeschlossen. Fälle in Krankenhaus C (Konstellation 3.) konnten als Index-Fall dienen, wenn der Patient nicht von Krankenhaus A in Krankenhaus C verlegt wurde und der Patient erst am folgenden Tag nach der Entlassung aus Krankenhaus A in Krankenhaus C aufgenommen wurde. Konnte der Fall in Krankenhaus C als Index-Fall dienen, wurde er laut festgelegter Definition ebenfalls als möglicher Rehospitalisierungsfall angesehen. Fälle in Krankenhaus C wurden von der Analyse ausgeschlossen, wenn der Patient von Krankenhaus A in Krankenhaus C verlegt wurde.

KKH: Krankenhaus

2.3 Definition des Outcomes (Re-)Hospitalisierung

Für jede Erkrankung wurde jeweils ein Index-Code-Set und ein Rehospitalisierungs-Code-Set von ICD-10-GM-Codes definiert, mit denen die finalen Index- und Rehospitalisierungsfälle ermittelt wurden, die die technischen und die klinischen Voraussetzungen erfüllten.

Das Rehospitalisierungs-Code-Set beinhaltet Diagnosen, die eine spezifische Rehospitalisierung widerspiegeln, d. h. Folgeerkrankungen, Komplikationen der Index-Erkrankung oder ihrer Behandlung oder Exazerbationen der Index-Erkrankung darstellen.

Alle ICD-Codes, die als Index-Code definiert wurden, wurden auch als spezifische Rehospitalisierungs-Codes verwendet, außer bei S/AF. Die Index-Erkrankung S/AF wurde als zusammengesetzte Erkrankung aus Vorhofflimmern, TIA, und Schlaganfall definiert, wobei TIA bzw. Schlaganfall als Symptom der Grunderkrankung Vorhofflimmern bei schwerwiegenderem Krankheitsverlauf angesehen wurde. Die Folgen oder Komplikationen eines Schlaganfalls können jedoch nicht als Index-Hospitalisierung mit nachfolgender Rehospitalisierung für Vorhofflimmern zählen. Diejenigen ICD-Codes, die für Vorhofflimmern definiert wurden, wurden daher explizit nicht als spezifische Rehospitalisierungs-Codes definiert, sondern die Komplikationen, wie TIA oder Schlaganfall.

War die Hauptdiagnose identisch mit einem aufgeführten ICD-Code des entsprechenden Index-Code-Sets, und erfüllte die Hospitalisierung die Voraussetzungen für eine technische Klassifizierung als Index-Fall, wurde eine Hospitalisierung als Index-Hospitalisierung gewertet. Stimmte die Hauptdiagnose oder eine der Aufnahmediagnosen mit einem aufgeführten ICD-Code des jeweiligen Rehospitalisierungs-Code-Sets überein, und erfüllte die Hospitalisierung die Voraussetzungen zur technischen Klassifizierung als Rehospitalisierungsfall, wurde eine Hospitalisierung als spezifische Rehospitalisierung gewertet (**Abb. 9**).

In Vorbereitung auf das finale Ziel der Dissertation, der Erstellung von Prädiktionsmodellen zur Vorhersage von spezifischen Rehospitalisierungen, lag das Hauptaugenmerk der Analysen auf dem Krankenhausfall und der Abfolge der Fälle. Dafür wurde ab Beginn der Analysen danach aufgetrennt, ob eine Hospitalisierung spezifisch, unspezifisch oder jeglicher Ursache innerhalb von 30 bzw. 90 Tagen erfolgte. Jeder Versicherte konnte daher mehr als einen Krankenhausfall und mehr als ein Rehospitalisierungs-Paar innerhalb des Zeitraums 2012-2016 beitragen. Eine Zuordnung von Krankenhausfällen zum entsprechenden Patienten blieb möglich, da die anonymisierten Versichertenkennzeichen über die Rohdaten konstant waren, sodass auch Versichertenpopulationen für einzelne Erkrankungen beschrieben werden konnten.

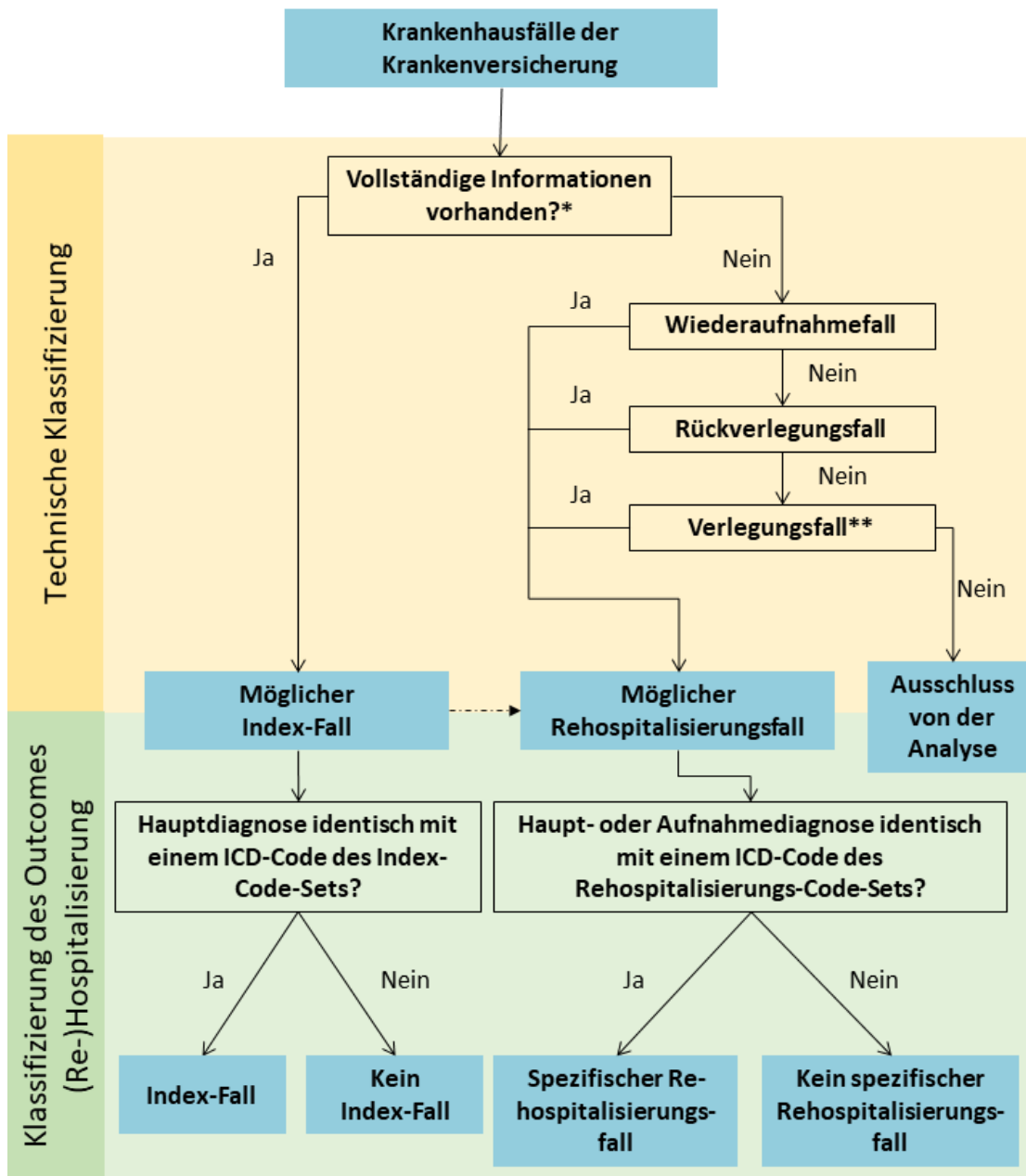


Abb. 9: Vollständige Klassifizierung der Krankenhausfälle in Index- und spezifische Rehospitalisierungsfälle, beginnend bei allen Krankenhausfällen der Krankenversicherung.

Im ersten Schritt erfolgte die technische Klassifizierung mit der Einteilung der Fälle in mögliche Index- oder Rehospitalisierungsfälle, welche die Grundlage für die Klassifizierung des Outcomes (Re-)Hospitalisierung darstellten. Nach der technischen Klassifizierung konnte jeder mögliche Index-Fall gleichzeitig einen möglichen Rehospitalisierungsfall darstellen (gestrichelte Verbindungslinie).

*Vollständige Informationen bedeutet: Der Fall musste innerhalb eines einzigen Krankenhauses stattgefunden haben; er durfte keinerlei Zusammenlegungskennzeichen aufweisen, d. h. er durfte kein Rückverlegungs- oder Wiederaufnahmefall sein; er durfte kein Verlegungsfall (= Fall des verlegenden Krankenhauses) oder verlegter Fall (= Fall des aufnehmenden Krankenhauses) sein; er musste alle Informationen über den Gesundheitszustand des Patienten innerhalb des stationären Zeitraums (d. h. Diagnosen und Prozeduren) beinhalten.

**Verlegungsfälle (= Fall des verlegenden Krankenhauses) wurden als mögliche Rehospitalisierungsfälle klassifiziert, außer wenn es sich um einen „Stundenfall“ handelte, d. h. wenn der Patient noch innerhalb des gleichen Tages in ein anderes Krankenhaus verlegt wurde. Dann wurde der Fall des verlegenden Krankenhauses von der Analyse ausgeschlossen und der sich anschließende verlegte Fall als Rehospitalisierungsfall gewertet.

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

2.4 Identifikation der ICD-Code-Sets

Für das Index-Code-Set wurden ICD-10-GM-Codes auf Basis von bereits publizierten Codes ausgewählt (AMI: (Ando et al. 2018; Dharmarajan et al. 2013; Schwarzkopf et al. 2016), COPD: (Annavarapu (Annavarapu et al. 2018; Rottenkolber et al. 2015; Swanson et al. 2018), DM: (Chen et al. 2010; Enomoto et al. 2017; Takeuchi et al. 2018), HF: (Davis et al. 2017; Dharmarajan et al. 2013; Keenan et al. 2008), OS: (Adelborg et al. 2017; Hadji et al. 2013; Häussler et al. 2007), S/AF: (Lau et al. 2017; Lee et al. 2018; Melgaard et al. 2015)). Für das Rehospitalisierungs-Code-Set wurden ICD-10-GM-Codes auf Basis von publizierten Codes, Leitlinien (Folgeerkrankungen oder Komplikationen) und Fachinformationen der in der Arzneimitteltherapie der Erkrankung eingesetzten Arzneimittel (UAW) ausgewählt unter der Maßgabe, dass diese spezifisch für die entsprechende Erkrankung bzw. Therapie waren (siehe hierzu Anhang

8.1 Tabelle mit Index- und Rehospitalisierungs-Code-Sets). Zwei Ärzte überprüften die Code-Sets für HF, AMI bzw. COPD und die Code-Sets wurden entsprechend ihren Vorschlägen angepasst.

2.5 Analyse von Rehospitalisierungen in deutschen Abrechnungsdaten und Beschreibung der Epidemiologie von Rehospitalisierungen

2.5.1 Identifikation der häufigsten Diagnosen

Um die häufigsten Diagnosen der Rehospitalisierungsfälle innerhalb von 30 und 90 Tagen pro Index-Erkrankung zu untersuchen, wurden die Hauptdiagnosen der Rehospitalisierungsfälle aus zwei Gründen als geeignete Diagnosenart identifiziert. Zum einen gibt die Hauptdiagnose den Hauptgrund an, warum der stationäre Aufenthalt stattfand, zum anderen gibt es pro Krankenhausfall genau eine Hauptdiagnose. Aufgrund dieser Bestimmung ist es möglich, deskriptive fallbezogene Analysen durchzuführen und ihre Anteile entsprechend transparent und leicht verständlich zu berichten. Die Häufigkeiten der Hauptdiagnosen wurden als prozentuale Anteile an allen Rehospitalisierungen angegeben, wobei die häufigsten Hauptdiagnosen der spezifischen, der unspezifischen und der Rehospitalisierungen jeglicher Ursache analysiert wurden.

2.5.2 Vergleich mit externer Referenz

Als externe Referenz wurde eine Publikation von Dharmarajan und Mitarbeitern (Dharmarajan et al. 2013) ausgewählt und folgende Änderungen vorgenommen: Die in der US-Publikation verwendeten ICD-9-CM-Codes für HF und AMI wurden in ICD-10-GM-Codes übertragen und wurden als Index-Code-Set für diese Analyse genutzt. Ein Rehospitalisierungs-Code-Set wurde nicht definiert, da in dieser Analyse Rehospitalisierungen jeglicher Ursache untersucht werden sollten. Patienten und Fälle wurden dann ausgeschlossen, wenn der Todesfall während des ersten Index-Falls auftrat, wohingegen Fälle

nicht ausgeschlossen wurden, wenn die Krankenhausbehandlung gegen ärztlichen Rat beendet wurde. (Re-)Hospitalisierungen, die innerhalb von 30 Tagen nach dem Index-Fall auftraten, konnten unter den voranstehenden Bedingungen (siehe Kapitel **2.2.1 Technische Klassifizierung von Index- und Rehospitalisierungsfall**) als neue Index-Hospitalisierung zählen. Weiterhin wurde entsprechend der technischen Klassifikation festgelegt, dass ein Krankenhausfall als neuer Krankenhausfall in die Analyse eingeschlossen werden kann, wenn dieser am Tag nach dem Entlassungstag des vorhergehenden Falls begann.

Unterschiede zwischen den Ergebnissen der externen Referenz und der analysierten deutschen Abrechnungsdaten wurden untersucht, indem die Rehospitalisierungsfälle in Dezile eingeteilt wurden und die Zeit bis zum Erreichen des jeweiligen Dezils miteinander verglichen wurde. Die dafür benötigten Zahlenwerte der in der externen Referenz (Dharmarajan et al. 2013) dargestellten Graphen wurden per WebPlotDigitizer Version 4.2 (Rohatgi 2019) ermittelt.

2.5.3 Identifikation von Sequenzen von Index-Erkrankung und Gründen für Rehospitalisierung

Zur Darstellung von chronologischen Abfolgen der Erkrankungen in einem Sankey-Diagramm wurden Rehospitalisierungen nach einer Index-Hospitalisierung für eine der sechs Erkrankungen gemäß ihres spezifischen Index-Code-Sets in verschiedene Kategorien eingeteilt: Rehospitalisierung für AMI, HF, S/AF, COPD, DM, OS. Das Index-Code-Set wurde gewählt, um irreführende Interpretationen zu vermeiden: Die Rehospitalisierungs-Code-Sets beinhalten spezifische ICD-Codes, die in Verbindung mit der zugehörigen Index-Erkrankung aussagekräftig sind, aber bei einer Analyse unabhängig von der Index-Erkrankung missinterpretiert werden könnten. Zum Beispiel kann ein ICD-Code für Blutungen hochspezifisch für eine UAW einer antikoagulatorischen oder antithrombotischen Therapie nach Schlaganfall sein, wohingegen ein Schlaganfall kein offensichtlicher Grund für eine Rehospitalisierung aufgrund einer Blutung nach einem Index-Fall für COPD ist. Die ICD-Codes der Index-Code-Sets definieren unmissverständlich ihre jeweilige Erkrankung und können daher nicht missinterpretiert werden, wenn Abfolgen verschiedener Erkrankungen analysiert werden. Weitere Kategorien waren „Rehospitalisierung für andere Gründe“ und „keine Rehospitalisierung“ innerhalb von 90 Tagen.

2.5.4 Berechnung der Anteile der Rehospitalisierungsgründe an jeder Index-Erkrankung

Es sollte analysiert werden, ob sich die Anteile der Index-Fälle, welche für eine bestimmte Erkrankung rehospitalisiert wurden, zwischen den Index-Erkrankungen unterscheidet. Als Rehospitalisierungsgrund wurden, wie unter **2.5.3** beschrieben, acht Kategorien (Rehospitalisierung für AMI, HF, S/AF, DM, OS, „Rehospitalisierung für andere Gründe“ und „keine Rehospitalisierung“) gewählt. Ausgehend von allen Index-Fällen pro Index-Erkrankung wurde berechnet, welche Anteile der

Index-Fälle für eine der sechs Erkrankungen rehospitalisiert wurden. Zur Identifikation der Rehospitalisierungserkrankung wurde, wie unter **2.5.3** beschrieben, das Index-Code-Set genutzt.

2.5.5 Identifikation von Gründen nicht-spezifischer Wiederaufnahmen innerhalb von 90 Tagen

Um einen Überblick über weitere Gruppen von Erkrankungen zu erhalten, welche für die Index-Erkrankung eine wichtige Rolle innerhalb eines definierten Zeitrahmens spielten, und um zu untersuchen, ob sich diese Gruppen zwischen den Index-Erkrankungen unterschieden, wurde folgende Analyse durchgeführt: Die spezifischen Rehospitalisierungen wurden von den Rehospitalisierungen jeglicher Ursache abgetrennt und die Gründe für die so verbleibenden nicht-spezifischen Rehospitalisierungen wurden über ihre Hauptdiagnose und das jeweils zugehörige ICD-Kapitel charakterisiert.

2.5.6 Deskriptive statistische Analyse der Rehospitalisierungen

Zur statistischen Analyse wurden deskriptive Verfahren angewendet, um Anteile und Verhältnisse von spezifischen, unspezifischen und Rehospitalisierungen jeglicher Ursache zu analysieren. Um eine Interpretierbarkeit zu gewährleisten, wurde teilweise auf Wochenbasis aggregiert analysiert (Verhältnisse von spezifischen zu unspezifischen Rehospitalisierungen, Gründe für nicht-spezifische Wiederaufnahmen innerhalb von 90 Tagen). ICD-Kapitel, welche Gründe für nicht-spezifische Wiederaufnahmen angaben, wurden arbiträr als relevant angesehen, wenn das jeweilige Kapitel innerhalb des Beobachtungszeitraums von 90 Tagen – auf Wochenbasis analysiert – zu mindestens einem Zeitpunkt $\geq 5\%$ aller Rehospitalisierungen widerspiegelte.

Die durch die beschriebene Methodik in Kapitel **2.1–2.5** erzielten Ergebnisse sind in Kapitel **3.1** zu finden.

2.6 Charakterisierung der Erkrankungspopulationen bezüglich Soziodemographie und Komorbiditäten

Um die Versichertenpopulation für jede Erkrankung beschreiben zu können, wurde festgelegt, dass jeder Patient einmalig, und zwar zum Zeitpunkt des ersten Auftretens im jeweiligen Erkrankungs-Datensatz, d. h. zum Zeitpunkt des ersten Index-Falls, charakterisiert wird. Dieses Vorgehen wurde für

die Identifikation des durchschnittlichen Alters, der Geschlechteranteile und für die Ermittlung der Komorbiditäten angewandt. Durch die so ermittelten Baseline-Charakteristika zum Eintrittszeitpunkt konnten die unterschiedlichen Erkrankungspopulationen bestmöglich miteinander verglichen werden. Zur statistischen Analyse wurden deskriptive Standardverfahren angewendet, um relative Anteile von Patienten mit bzw. ohne Charakteristikum zu analysieren.

2.6.1 Soziodemographische Variablen

Als soziodemographische Variablen wurden das durchschnittliche Alter (in ganzen Jahren), sowie das Geschlecht identifiziert.

2.6.2 Komorbiditäten

Zur Ermittlung von Komorbiditäten wurden die im etablierten *Elixhauser comorbidity index* (Elixhauser et al. 1998; Quan et al. 2005) aufgeführten Komorbiditätsgruppen genutzt und anhand der Nebendiagnosen des Index-Falls ermittelt, welche der 31 Elixhauser-Gruppen vorhanden sind. Der aus den Gruppen errechnete *Elixhauser Score* wurde ursprünglich zur Adjustierung von Komorbiditäten bei stationären Patienten entwickelt und durch Quan und Mitarbeiter dahingehend adaptiert (Quan et al. 2005), dass für jede Komorbiditätsgruppe validierte ICD-10-Codes zugeordnet (und publiziert) wurden. Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit der Nutzung des Scores in Sekundärdaten und in Abrechnungsdaten deutscher Krankenkassen, in denen dieser Score bereits vielfältig zum Einsatz kam (Crispin et al. 2018; Czwikla et al. 2019; Geisbusch et al. 2019; Kreutzburg et al. 2020; Meid et al. 2018). Die Ermittlung der Komorbiditäten fand zum Zeitpunkt des ersten Index-Falls jedes Patienten statt. Durch die so ermittelte Baseline-Komorbiditätslast konnten die unterschiedlichen Erkrankungspopulationen bestmöglich miteinander verglichen werden. Zur statistischen Analyse wurden deskriptive Standardverfahren angewendet, um relative Anteile von Patienten mit bzw. ohne Charakteristikum zu analysieren.

Die durch die beschriebene Methodik (Kapitel 2.6) erzielten Ergebnisse sind in Kapitel 3.2 zu finden.

2.7 Identifikation von Prädiktoren für Rehospitalisierungen im Rahmen der Arzneimitteltherapie

Der Einfluss der (Non-)Adhärenz auf Hospitalisierung und Rehospitalisierung ist als relevanter Prädiktor im Rahmen der Arzneimitteltherapie in der Literatur bekannt (Ho et al. 2008; Png et al. 2018; Ruppert et al. 2016; Walsh et al. 2019; Zhang et al. 2014), sodass sich zwangsläufig die Frage stellt, welche Faktoren mit Non-Adhärenz assoziiert sind und durch Ausbleiben wirksamer Therapien mit einem erhöhten Risiko für Rehospitalisierung in Verbindung stehen.

Eine systematische Literaturrecherche wurde als geeignete Methode angesehen, um dieses Ziel zu erreichen. Damit eine möglichst große Anzahl an Faktoren ermittelt werden konnte, wurden alle Phasen der Non-Adhärenz einbezogen, wobei für den Abbruch der Therapie die beiden Begriffe „Discontinuation“ und „Non-Persistenz“ synonym verwendet wurden. Aufgrund der unzähligen Forschungsarbeiten, die im Bereich der Adhärenz publiziert wurden, wurde die systematische Literaturrecherche exemplarisch am Beispiel der direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) bei Patienten mit Vorhofflimmern durchgeführt.

2.7.1 Literaturrecherche

In der Datenbank PubMed® wurde eine Literaturrecherche nach dem PRISMA-Statement (Moher et al. 2009) mit dem Ziel der umfassenden Identifikation klinischer Faktoren von Non-Adhärenz oder Non-Persistenz (Abbruch der Therapie) für DOAKs bei Vorhofflimmerpatienten durchgeführt. Dabigatran wurde als erstes DOAK in den USA im Jahr 2010 zugelassen (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals 2015), sodass für die Literaturrecherche der Zeitraum ab dem 01.01.2010 als relevant angesehen wurde. Als Suchstring wurden die folgenden Terme benutzt:

```
("Prognosis"[Mesh] OR "impact"[ALL] OR "influence"[ALL] OR "affect"[ALL] OR "factor"[ALL] OR "factors"[ALL] OR "reason"[ALL] OR "reasons"[ALL] OR "predict"[ALL] OR "determinant"[ALL] OR "determinants"[ALL] OR "risk"[ALL] OR "risks"[ALL] OR "causes"[ALL] OR "hazards models"[ALL] OR "correlation"[ALL] OR "correlate"[ALL]) AND ("Atrial Fibrillation"[Mesh] OR "atrial fibrillation"[TIAB]) AND ("Medication Adherence"[Mesh] OR "adherence"[TIAB] OR "non-adherence"[TIAB] OR "nonadherence"[TIAB] OR "compliance"[TIAB] OR "non-compliance"[TIAB] OR "noncompliance"[TIAB] OR "persistence"[TIAB] OR "discontinue"[TIAB] OR "non-persistence"[TIAB] OR "nonpersistence"[TIAB] OR "discontinuation"[TIAB] OR "discontinuing"[TIAB] OR "adherent"[TIAB] OR "compliant"[TIAB] OR "persistent"[TIAB]) AND ("oral anticoagulant"[ALL] OR "direct oral anticoagulant"[ALL] OR "oral anticoagulants"[ALL] OR "direct oral anticoagulants"[ALL] OR "non-VKA"[ALL] OR "non-vitamin K antagonist"[ALL] OR "OAC"[ALL] OR "OACs"[ALL] OR "DOAC"[ALL] OR
```

"DOACs"[ALL] OR "NOAC"[ALL] OR "NOACs"[ALL] OR "dabigatran"[ALL] OR "rivaroxaban"[ALL] OR "apixaban"[ALL] OR "edoxaban"[ALL] OR "rivaroxaban"[ALL] OR "dabigatran"[ALL] OR "direct thrombin inhibitor"[ALL] OR "direct thrombin inhibitors"[ALL] OR "Factor Xa Inhibitors"[Mesh] OR "direct factor Xa inhibitor"[ALL] OR "direct factor Xa inhibitors"[ALL] OR "oral factor Xa inhibitor"[ALL] OR "oral factor Xa inhibitors"[ALL] OR "new oral anticoagulant"[ALL] OR "new oral anticoagulants"[ALL]).

Es konnten außerdem zusätzliche Artikel, die nicht durch die Suche identifiziert wurden, berücksichtigt werden, wenn diese z. B. in den Quellenangaben einer Publikation aufgeführt wurden.

2.7.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Studien jeglicher Art, außer Editorials, Studienprotokolle, *Meeting/Conference abstracts*, Kommentare, Expertenmeinungen und Artikel, die keine originäre Forschung darstellten, wurden berücksichtigt, wobei keine Anforderungen an ein bestimmtes Studiendesign gestellt wurden. Die nicht berücksichtigten Studientypen konnten zur Identifikation weiterer Original-Publikationen über ihre Referenzliste dienen. Als Outcome musste zwingenderweise ein Maß für (Non-)Adhärenz oder (Non-)Persistenz berichtet worden sein und die Teilnehmer der Studien mussten mindestens 18 Jahre alt sein, unter Vorhofflimmern leiden und eine Antikoagulationstherapie (d. h. DOAK) erhalten, um eingeschlossen werden zu können. Artikel mussten Variablen (auf Arzneimittel- oder Patienten-Ebene oder sonstige Variablen) nennen, welche mit (Non-)Adhärenz oder (Non-)Persistenz für DOAKs assoziiert oder dafür prädiktiv waren. Populationen, bei denen nicht alle Patienten unter (persistierendem) Vorhofflimmern litten, wurden ebenfalls eingeschlossen, wenn sie Variablen für (Non-)Adhärenz oder (Non-)Persistenz für DOAKs lieferten. Artikel, die eine Unterversorgung (*underuse*) mit Arzneimitteln zum Gegenstand hatten, konnten eingeschlossen werden, wenn sich die Unterversorgung auf die unzureichende Einnahme der DOAKs bezog. Es wurden Artikel mit jeglicher Technik zur Bestimmung der Adhärenz (selbstberichtete Adhärenz, aus Abrechnungsdaten berichtete Adhärenz u.a.) und mit oder ohne eine Angabe von Schwellenwerten bezüglich Adhärenz eingeschlossen. Um eingeschlossen zu werden, musste ein ambulantes Setting beziehungsweise jegliches Setting, in dem Patienten selbst verantwortlich, d.h. autonom, für die Organisation und Einnahme ihrer Arzneimittel waren, vorliegen. Weiterhin konnten Artikel eingeschlossen werden, welche keinen expliziten Effektschätzer für Adhärenz von Vorhofflimmerpatienten mit oralen Antikoagulantien angaben, wenn sie Effektschätzer für Adhärenz von Populationen berichteten, die viele Arzneimittel einnehmen (darunter DOAKs und/oder andere orale und nicht-orale Antikoagulantien). Sowohl Artikel, die explizit Faktoren für DOAK-(Non-)Adhärenz bzw. -(Non-)Persistenz angaben, konnten eingeschlossen werden, als auch Artikel, die Faktoren für eine zusammengesetzte DOAK- und Vitamin K-Antagonisten-(Non-)Adhärenz bzw. -(Non-)Persistenz

angaben und nicht explizit zwischen DOAKs und Vitamin K-Antagonisten unterschieden. Der Einschlusszeitraum der Studie musste mit dem Zeitraum übereinstimmen, in dem DOAKs auf dem Markt zugelassen waren.

Artikel wurden ausgeschlossen, wenn keine Variablen genannt wurden, welche mit (Non-)Adhärenz oder (Non-)Persistenz für DOAKs in Verbindung standen, d. h. Publikationen, die lediglich die Beziehung zwischen schlechter Adhärenz mit gesundheitlichen Outcomes beschrieben oder Publikationen, die nur Adhärenz-Raten enthielten ohne die Gründe für die ermittelte Rate anzugeben oder nur über die Gründe für die ermittelte Rate spekulierten, wurden nicht berücksichtigt. Außerdem wurden Artikel, die Überversorgung (*overuse*) lediglich im Kontext einer DOAK-Überdosierung behandelten, ausgeschlossen, sowie Artikel, die ausschließlich die primäre Non-Adhärenz (d. h. das Einlösen der Verordnung) behandelten. Artikel, die Unterversorgung lediglich als die Unterlassung einer DOAK-Verordnung behandelten, wurden ausgeschlossen, sowie Artikel, die lediglich (Non-)Adhärenz oder (Non-)Persistenz in Bezug auf nicht-pharmakologische Therapien wie beispielsweise Diäten oder körperliche Aktivität untersuchten. Interventionsstudien, die als Outcome lediglich Raten für Adhärenz oder Persistenz angaben oder diese für einzelne Substanzen miteinander verglichen, wurden ausgeschlossen. Studien, die Guideline-Adhärenz der behandelnden Ärzte und dementsprechend Übereinstimmungen der Guideline-Empfehlungen mit Entscheidungen für oder gegen eine Behandlung analysierten, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

2.7.3 Studienauswahl und Extraktion der relevanten Daten

Die Studienauswahl erfolgte im Vier-Augen-Prinzip durch ein Konsensusverfahren, wobei eine dritte Person bei Uneinigkeit in den Entscheidungsprozess einbezogen wurde. Zunächst wurden Titel und Abstracts von zwei unabhängigen Personen gelesen und entsprechend der genannten Kriterien (siehe **2.7.1 Literaturrecherche**) ein- oder ausgeschlossen. Die finale Studienauswahl (Ein- bzw. Ausschluss) erfolgte durch das Lesen des Volltextes der zu diesem Zeitpunkt durch Titel bzw. *Abstract* identifizierten Publikationen.

Eine Einschätzung zum *Risk of Bias* wurde aus zwei Gründen explizit nicht durchgeführt. Zum einen sollten explorativ jegliche möglichen Faktoren identifiziert werden, die prädiktiv für oder assoziiert mit (Non-)Adhärenz oder (Non-)Persistenz waren. Zum anderen wiesen die Publikationen eine immense Heterogenität auf, da sie sowohl Observations- als auch explorative Studien beinhalteten.

Folgende Angaben wurden aus jeder Publikation in ein zuvor entwickeltes Microsoft® Word Dokument (Microsoft® Word 2010. Version 14.0.7015.1000 (32-Bit). Bestandteil von Microsoft Office Professional Plus 2010, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) eingetragen: Publikationstyp,

Charakteristika der Studie (z. B. Studiendesign, Datenquellen) und der untersuchten Population, Technik der Adhärenz-Messung und Maßzahl (*Proportion of Days Covered, Medication Possession Ratio*), Schwellenwert für Adhärenz, Prädiktorvariablen (quantitativ oder qualitativ) und ihre Validität. Quantitative Ergebnisse (univariat oder multivariat) mussten ein Signifikanzniveau von 5 % aufweisen, wohingegen qualitative Ergebnisse eingeschlossen wurden, wenn sie eine klare Verbindung von (Non-)Adhärenz oder (Non-)Persistenz bzgl. DOAKs aufwiesen.

Die Publikationen wurden explorativ nach ihren Prädiktoren analysiert (harmonisierte Beschreibung) und die Anzahl der statistisch signifikanten Ergebnisse der Analysen pro Publikation, sowie die Anzahl der Publikationen insgesamt, in denen die Variable statistisch signifikant auftrat, wurden extrahiert. Erzielte eine Prädiktorvariable z. B. in nur einer Publikation statistisch signifikante Ergebnisse, so wurde für die Anzahl der Publikationen eine „1“ notiert. Wurden innerhalb dieser einen Publikation jedoch z. B. drei Analysen durchgeführt, und war die Prädiktorvariable in jeder Analyse signifikant mit Adhärenz assoziiert, so wurde zusätzlich für die Anzahl der Analysen eine „3“ notiert.

2.7.4 Gruppierung der Prädiktoren

Die in der Literaturrecherche identifizierten Prädiktorvariablen wurden in zwei unterschiedlichen Analysen untersucht. Zum einen wurde in einem kreisförmigen Säulendiagramm die Häufigkeiten jeder signifikant assoziierten oder signifikant prädiktiven Variable aufgetragen, wobei zwischen Ergebnissen aus quantitativen univariaten, quantitativ multivariaten und qualitativen Analysen unterschieden wurde. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die Variablen harmonisiert und nach den fünf Dimensionen der Adhärenz der WHO eingruppiert. Unter dem Begriff der „Arzneimittellast“ wurden beispielsweise 23 verschiedene Variablen, die in der Literatur genannt wurden, harmonisiert zusammengefasst (u.a. *higher number of drugs taken, higher total daily pill burden* oder *use of additional oral medication*). Die WHO-Dimensionen der Adhärenz lauten: soziale und ökonomische Faktoren, patientenbezogene Faktoren, krankheitsbedingte Faktoren, therapiebezogene Faktoren, medizinische Betreuung und gesundheitssystembedingte Faktoren (World Health Organization 2003). Eine Auflistung der harmonisierten und gruppierten Variablen ist dem Anhang (**8.2 Tabelle mit WHO-Dimensionen und zugehörigen Variablen**) zu entnehmen.

Die zweite Analyse beinhaltete die Untersuchung von Variablen, die in multivariaten Ergebnissen berichtet wurde, sowie deren Darstellung in einem Lollipop-Plot mit der Angabe der Richtung ihres Effekts, d. h. ob eine Variable in einer Analyse protektiv oder als Risikofaktor für Non-Adhärenz oder Non-Persistenz identifiziert wurde. Auch hier erfolgte eine Harmonisierung der in den eingeschlossenen Publikationen genannten Variablen (**8.3 Tabelle mit harmonisierter Benennung der Variablen der multivariaten Ergebnisse**). Um eine globale, allgemeine Darstellung der Ergebnisse zu

ermöglichen, wurden einzelne Variablen von der Analyse ausgeschlossen, die z. B. für einzelne Länder hochspezifisch sind. Hierbei handelte es sich um Variablen, die sich auf den Wohnort der Patienten bezogen (z. B. Wohnort im Westen der USA), auf Überseedepartemente innerhalb des Deprivationsindex oder auf die Art des Versicherungsvertrages. Weiterhin wurden Variablen ausgeschlossen, die sich auf die Häufigkeit der Arzneimittelverabreichung (ein- oder zweimal tägliche Einnahme) bezogen, da dies eine nicht zu ändernde und inhärent mit der Zulassung und Indikation verbundene Charakteristik des jeweiligen Arzneimittels darstellt. Wurden für einzelne Arzneimittel signifikant unterschiedliche Adhärenzraten berichtet (z. B. die Adhärenzrate für Rivaroxaban ist nicht identisch mit der Adhärenzrate für Dabigatran), so wurden diese ebenfalls von der Darstellung der Ergebnisse ausgeschlossen, da die Auswahl eines bestimmten Arzneimittels von vielen Überlegungen abhängig ist, wie Komorbiditäten, Gesundheitsstatus des Patienten, vorausgegangene Ereignisse und Patientenpräferenz. Kontinuierliche Variablen, die als kategorielle Variable berichtet wurden (z. B. Alter > 65 Jahre), wurden auf ihrer ursprünglichen kontinuierlichen Skala interpretiert, wobei von einem linearen Effekt über die Kategorien hinweg ausgegangen wurde. Waren die Ergebnisse, d. h. die Richtung des Effekts über die Kategorien, nicht konsistent, so konnte keine Schlussfolgerung für die einzelne Analyse gezogen werden und die Analyse wurde in diesem Fall für diesen Prädiktor nicht berücksichtigt.

Die durch die beschriebene Methodik in Kapitel **2.7** erzielten Ergebnisse sind in Kapitel **3.3** zu finden.

2.8 Vorhersage von Rehospitalisierungen in sechs Risikopopulationen und Prüfung der Generalisierbarkeit

2.8.1 Kandidatenprädiktoren und deren Operationalisierung

2.8.1.1 Soziodemographische Charakteristika

Das durchschnittliche Alter (in ganzen Jahren) und das Geschlecht wurden als soziodemographische Variablen ermittelt. Als weiteres Charakteristikum wurde die Anzahl der vorausgegangenen Hospitalisierungen, die innerhalb eines Jahres vor einem Index-Aufenthalt stattfanden, identifiziert, da diese Variable in bereits publizierten Modellen prädiktiv für eine Rehospitalisierung war (Lee et al. 2019; McCoy et al. 2018; Serra-Picamal et al. 2018) und außerdem Unterschiede zwischen den einzelnen Erkrankungen auf unterschiedliche grundlegende Ereignisraten hindeuten könnten.

2.8.1.2 Komorbiditäten

Die Ermittlung der Komorbiditäten wurde, wie unter Kapitel **2.6.2 Komorbiditäten** beschrieben, durchgeführt. Zusammengefasst wurden die Nebendiagnosen der Index-Fälle dazu genutzt zu identifizieren, welche der 31 Elixhauser-Gruppen vorhanden waren. Zur Operationalisierung der Kandidatenprädiktoren wurden die Komorbiditäten für jeden einzelnen Index-Fall ermittelt, was den Unterschied zur Methodik aus Kapitel 2.6.2 darstellt. Dort wurden die Komorbiditäten zum Zeitpunkt des ersten Index-Falls pro Patienten ermittelt.

2.8.1.3 Operationalisierung der STOPP-/START-Kriterien

Als Grundlage zur Operationalisierung der STOPP-/START-Kriterien diente die Publikation von Meid und Mitarbeitern (Meid et al. 2018), in der die STOPP-/START-Kriterien der Version 2 (O'Mahony et al. 2015) als Kandidatenprädiktoren in Prädiktionsmodellen für (Erst-)Hospitalisierung jeglicher Ursache, UAW-bedingte Hospitalisierung und Mortalität eingesetzt wurden.

Die Kriterien STOPP D5, STOPP H4, STOPP H6 und START E2 wurden in der vorliegenden Analyse trotz publizierter Operationalisierung (Meid et al. 2018) nicht verwendet, da zur Erfüllung des Kriteriums jeweils eine Langzeittherapie von mindestens vier Wochen bzw. mehr als drei Monaten vorhanden sein muss. Mit der hier angewandten Methode ist eine sichere Aussage über eine derartige Therapiedauer jedoch nicht möglich. Wird beispielsweise während des Krankenhausaufenthaltes eine neue Therapie angesetzt und die erste Einlösung einer Verordnung erfolgt im Zeitraum von zehn Tagen nach Entlassung, so kann nicht sicher davon ausgegangen werden, dass die Therapie für einen Zeitraum von mehr als drei Monaten durchgeführt wird.

Die in der Publikation von Meid und Mitarbeitern (Meid et al. 2018) verwendeten ICD-10-Codes für eine entsprechende Indikation und ATC-Codes für einen Arzneistoff bzw. eine Arzneistoffklasse wurden für diese Analyse übernommen. Ebenso wurde die Einschätzung beibehalten, welche Diagnosen innerhalb der STOPP-/START-Kriterien als chronisch und welche als temporär angesehen werden können. So gilt als temporäre Diagnose beispielsweise eine Hyponatriämie, wohingegen eine HF eine chronische Diagnose darstellt.

Die Unterscheidung zwischen temporären und chronischen Diagnosen wurde nun in der vorliegenden Analyse im Hinblick auf die Herkunft der Diagnosecodes wie folgt umgesetzt:

Temporäre Diagnosen wurden

- aus stationären Diagnose-Daten (in Haupt- oder Nebendiagnosen des stationären Index-Falls codiert)

identifiziert, da die Diagnose zum bzw. während des Index-Aufenthaltes vorliegen musste, um in die Analyse einbezogen zu werden. Diagnosen, die vor dem Index-Aufenthalt codiert wurden, können zwar durchaus temporäre Diagnosen sein, müssen aber nicht zwangsläufig zum Aufenthalt beitragen. Diagnosen, die zum Index-Aufenthalt beitragen bzw. vorliegen und als behandlungsbedürftig angesehen werden, erscheinen in den stationären Diagnosen.

Chronische Diagnosen und Diagnosen aus der Vorgeschichte des Patienten (*medical history*) wurden:

- aus ambulanten Diagnose-Daten (in mindestens zwei der vier Quartale vor dem Beginn der Index-Hospitalisierung als „gesicherte“ Diagnose codiert) oder
- aus stationären Diagnose-Daten (in Haupt- oder Nebendiagnosen des stationären Index-Falls codiert)

identifiziert, da hier davon ausgegangen werden kann, dass der Patient eine chronische Diagnose dauerhaft behält und nicht davon geheilt wird. Es wurde festgelegt, dass bei chronischem Vorliegen der Diagnose die entsprechenden STOPP-/START-Kriterien in gleicher Weise erfüllt sind wie bei Vorliegen der Diagnose in der Patientengeschichte. Es wurde davon ausgegangen, dass ein chronisches Vorliegen der Diagnose sogar den gravierenderen Fall mit möglicherweise schlechterem Outcome darstellt, die Kriterien daher eine höhere Relevanz haben und auf jeden Fall umgesetzt werden sollten. Andererseits ist ein einmaliges Auftreten einer Diagnose in den ambulanten Diagnosedaten für eine valide Identifizierung der Erkrankung eines Patienten nicht ausreichend (Munch et al. 2016; Schubert et al. 2010), sodass Diagnosen, die in der Vorgeschichte des Patienten liegen, ebenfalls in mindestens zwei der vier Quartale vor dem Beginn der Index-Hospitalisierung auftreten mussten.

Die zum jeweiligen STOPP-/START-Kriterium zugehörige Arzneistoff-Variable wurde dann als vorliegend angesehen, wenn:

- eine Verordnung im Intervall von 90 Tagen vor dem Aufnahmedatum der Index-Hospitalisierung bis zu zehn Tagen nach Entlassungsdatum der Index-Hospitalisierung

eingelöst wurde.

Da in deutschen Abrechnungsdaten keine Angaben zu stationär verabreichten oder neu verordneten Arzneimitteln enthalten sind, wurde anhand der Einlösefrist bis zu zehn Tagen nach Entlassungsdatum ein Proxy geschaffen, mit dem auch im Krankenhaus neu angesetzte und daraufhin ambulant in Apotheken bezogene Arzneimittel identifiziert werden konnten. Die Dauer von zehn Tagen wurde gewählt, da davon ausgegangen wurde, dass der Patient innerhalb von einer Woche nach Entlassung bei seinem (Haus-)Arzt vorstellig wird, bzw. dieser innerhalb dieser Zeitspanne eine Verordnung

basierend auf Empfehlungen des entlassenden Krankenhauses ausstellt. Außerdem wurde für die Berücksichtigung eines Wochenendes ein Aufschlag von drei Tagen einkalkuliert („Wochenendbonus“).

Eine Auflistung der verwendeten STOPP-/START-Kriterien ist im Anhang (**8.6 Operationalisierte STOPP-Kriterien/8.7 Operationalisierte START-Kriterien**) zu finden.

Indikationsspezifische STOPP-/START-Kriterien

Die operationalisierten STOPP-/START-Kriterien wurden für eine bessere Übersichtlichkeit und Interpretierbarkeit in indikationsspezifische und sonstige STOPP-/START-Kriterien eingeteilt. Unter folgenden Bedingungen galt ein STOPP-/START-Kriterium als indikationsspezifisch:

- bei Nennung einer Index-Erkrankung als Diagnose in einem STOPP-/START-Kriterium oder
- bei Nennung einer Exazerbation einer Index-Erkrankung als erwartetes Outcome in den STOPP-/START-Kriterien

Die folgenden STOPP-Kriterien wurden daher als indikationsspezifische Kriterien klassifiziert (**Tabelle 1**):

Tabelle 1: Indikationsspezifische STOPP-Kriterien.

STOPP-KRITERIUM	INHALT DES STOPP-KRITERIUMS	INDEX-ERKRANKUNG	GRUND FÜR EINTEILUNG ALS INDIKATIONSSPEZIFISCHES KRITERIUM
B13	PDE-5-Hemmer bei HF/Nitrat-Therapie für Angina pectoris	HF	Nennung der Index-Erkrankung als Diagnose
C5	ASS und VKA/Antikoagulanzen bei AF	S/AF	Nennung der Index-Erkrankung als Diagnose
C6	TAH und VKA/Antikoagulanzen bei stabiler koronarer, zerebrovaskulärer oder peripher arterieller Erkrankung	S/AF	Nennung der Index-Erkrankung als Diagnose
G1	Theophyllin als Monotherapie für COPD	COPD	Nennung der Index-Erkrankung als Diagnose
G2	Systemische GC als Erhaltungstherapie bei COPD	COPD	Nennung der Index-Erkrankung als Diagnose

H7	COX-2-selektive NSAR bei kardiovaskulärer Erkrankung	AMI und S/AF	Nennung einer Exazerbation einer Index-Erkrankung als erwartetes Outcome
J1	Sulfonylharnstoffe mit langer Wirkdauer bei DM	DM	Nennung der Index-Erkrankung als Diagnose und Nennung einer Exazerbation einer Index-Erkrankung als erwartetes Outcome
J2	Thiazolidendione bei HF	HF	Nennung der Index-Erkrankung als Diagnose und Nennung einer Exazerbation einer Index-Erkrankung als erwartetes Outcome
J3	Beta-Blocker bei DM mit häufigen hypoglykämischen Episoden	DM	Nennung der Index-Erkrankung als Diagnose

AF: Vorhofflimmern. **AMI:** Akuter Myokardinfarkt. **ASS:** Acetylsalicylsäure. **COPD:** Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung. **COX-2:** Cyclooxygenase-2. **DM:** Diabetes mellitus Typ 2. **GC:** Glucocorticoide. **HF:** Herzinsuffizienz. **NSAR:** Nicht-steroidale Antirheumatika. **PDE-5:** Phosphodiesterase-5. **TAH:** Thrombozytenaggregationshemmer. **VKA:** Vitamin K-Antagonisten. **S/AF:** Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke und Vorhofflimmern.

Analog zu den STOPP-Kriterien wurden die folgenden START-Kriterien als indikationsspezifische Kriterien klassifiziert (**Tabelle 2**):

Tabelle 2: Indikationsspezifische START-Kriterien.

START-KRITERIUM	INHALT DES START-KRITERIUMS	INDEX-ERKRANKUNG	GRUND FÜR EINTEILUNG ALS INDIKATIONSSPEZIFISCHES KRITERIUM
A1	Antikoagulation bei chronischem AF	S/AF	Nennung der Index-Erkrankung als Diagnose
A2	ASS bei chronischem AF wegen Kontraindikation	S/AF	Nennung der Index-Erkrankung als Diagnose
A3	TAH bei Vorgeschichte von koronarer, zerebraler oder peripher vaskulärer Erkrankung	AMI und S/AF	Nennung der Index-Erkrankung als Diagnose
A5	Statine bei Vorgeschichte von koronarer, zerebraler oder peripher vaskulärer Erkrankung	AMI und S/AF	Nennung der Index-Erkrankung als Diagnose
A6	ACE-Hemmer bei HF/KHK	HF	Nennung der Index-Erkrankung als Diagnose
A7	Beta-Blocker bei ischämischer Herzkrankheit	AMI	Nennung der Index-Erkrankung als Diagnose
A8	geeigneter Beta-Blocker bei systolischer HF	HF	Nennung der Index-Erkrankung als Diagnose
E4	Antiresorptive oder knochenanabole Therapie bei OS	OS	Nennung der Index-Erkrankung als Diagnose

F1	ACE-Hemmer oder ARB bei DM mit renaler Erkrankung	DM	Nennung der Index-Erkrankung als Diagnose
-----------	---	----	---

ACE: Angiotensin-Converting-Enzym. **AF:** Vorhofflimmern. **AMI:** Akuter Myokardinfarkt. **ARB:** Angiotensin-II-Rezeptorblocker. **ASS:** Acetylsalicylsäure. **COPD:** Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung. **COX-2:** Cyclooxygenase-2. **DM:** Diabetes mellitus Typ 2. **GC:** Glucocorticoide. **HF:** Herzinsuffizienz. **KHK:** Koronare Herzkrankheit. **NSAR:** Nicht-steroidale Antirheumatika. **OS:** Osteoporose. **PDE-5:** Phosphodiesterase-5. **TAH:** Thrombozytenaggregationshemmer. **VKA:** Vitamin K-Antagonisten. **S/AF:** Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke und Vorhofflimmern.

2.8.2 Beschreibung der Strata von rehospitalisierten und nicht-rehospitalisierten Patienten

Um die Strata von rehospitalisierten und nicht-rehospitalisierten Patienten für jede Erkrankung zu beschreiben, wurden die Ausprägungen der Kandidatenprädiktoren für jeden Index-Fall ermittelt; trug der Patient mehr als einen Index-Fall zur Datengrundlage bei, so wurde er für jeden Index-Fall neu anhand der Variablen charakterisiert, sodass eine vollständige Charakterisierung aller Index-Fälle stattfand. Die Anzahl vorausgegangener Hospitalisierungen innerhalb eines Jahres ging ebenfalls als eigenständiger Kandidatenprädiktor ein. Die Fälle wurden anhand ihres Rehospitalisierungsstatus aufgetrennt, sodass für jede Erkrankung unterschieden werden konnte, ob ein Kriterium für Index-Fälle mit oder ohne spezifische Rehospitalisierung vorlag. Für diese Analyse war deshalb von primärem Interesse, ob es sich um Index-Fälle handelte, die als Outcome innerhalb von 90 Tagen einen spezifischen Rehospitalisierungsfall hatten oder nicht. Dieses Vorgehen wurde sowohl für die Identifikation des durchschnittlichen Alters, der Geschlechteranteile und der Anzahl der vorausgegangenen Hospitalisierungen angewandt, als auch für die Ermittlung der Komorbiditäten und der STOPP-/START-Kriterien. Zur statistischen Analyse wurden deskriptive Standardverfahren angewendet, um relative Anteile von Index-Fällen zu bestimmen, auf die eine Prädiktorvariable zutraf. Zur Identifikation von signifikanten Unterschieden zwischen Anteilen von Fällen mit spezifischer Rehospitalisierung und Fällen ohne spezifischer Rehospitalisierung, auf die ein STOPP-/START-Kriterium zutraf, wurde ein zweiseitiger Test auf Gleichheit zweier Anteile (z-Test) bei einem Konfidenzniveau von 95 % durchgeführt.

2.8.3 Erstellung der Prädiktionsmodelle

2.8.3.1 Outcome

Als Zielgröße sollte für jede Erkrankung ermittelt werden, ob eine spezifische Rehospitalisierung innerhalb von 90 Tagen erfolgte, die in den Prädiktionsmodellen der einzelnen Erkrankungen ein Ereignis (*event*) darstellte. Alle anderen (nicht-spezifischen) Rehospitalisierungen innerhalb von 90 Tagen, sowie das Fehlen einer Rehospitalisierung innerhalb des vorgegebenen Zeitraums wurde als „kein Ereignis“ zusammengefasst (binäre Zielgröße). Eine Rehospitalisierung jeglicher Ursache (*all-cause*) innerhalb von 90 Tagen wurde als sekundäre Zielgröße im Rahmen der Prädiktionsmodelle

festgelegt, welche die Generalisierbarkeit der Regressionsmodelle der Einzelerkrankungen untersuchten.

2.8.3.2 Entwicklung der Prädiktionsmodelle

Für die Hauptanalyse wurden verallgemeinerte lineare Regressionsmodelle („logistische Regression“) durchgeführt, um den Einfluss von Prädiktorvariablen auf das Risiko einer Rehospitalisierung innerhalb von 90 Tagen (binäre Zielvariable) zu schätzen und als linearer Prädiktor die Rehospitalisierungswahrscheinlichkeiten in einzelnen Fällen zu berechnen. Für die Auswahl an Prädiktoren (Variablenselektion) aus allen Kandidaten wurden zwei alternative Ansätze verfolgt: Die Modellierung eines Regressionsmodells ohne Variablenselektion (für ein so genanntes „volles Modell“ mit allen Prädiktoren) und als Hauptanalyse ein regularisiertes Regressionsmodell, bei welchem durch Anwendung des so genannten LASSO-Verfahrens (*least absolute shrinkage and selection operator*) nur eine Selektion aus allen möglichen Kandidatenprädiktoren aufgenommen wurde. Der Einfluss der nicht-aufgenommenen Variablen wird dabei auf null korrigiert, was dem Entfernen der entsprechenden Variable entspricht und zu Modellen mit höherer (externer) Vorhersagekraft und gleichzeitig kleineren und daher besser interpretierbaren Modellen führt (Tibshirani 1996). Der dafür notwendige so genannte *Tuning-Parameter lambda* wurde per 5-facher Kreuzvalidierung bestimmt.

Die Modellgüte (*Performance*) der einzelnen Modelle wurde in einer 10-fachen Kreuzvalidierung ermittelt und über die c-Statistik definiert, welche bei logistischen Regressionsmodellen der Fläche unter der ROC-Kurve (*Area under the curve* der *Receiver-Operator-Characteristics*-Kurve) entspricht. Damit wird die Fähigkeit zur Diskrimination des Modells dahingehend beschrieben, inwieweit das Modell über die vorhergesagten Risiken die Patienten mit und ohne Rehospitalisierung zu trennen vermag. Zur Ermittlung der ROC-Kurve für verschiedene Schwellenwerte der vorhergesagten Risiken wurde separat für jede Erkrankung ein unabhängiger Testdatensatz erstellt, welcher durch zufälliges Auftrennen aller Index-Fälle in einen Entwicklungsdatensatz (enthielt 70 % der Index-Fälle) und einen Testdatensatz (enthielt 30 % der Index-Fälle) erhalten wurde.

2.8.4 Generalisierbarkeit der Prädiktionsmodelle

Zur Prüfung der Generalisierbarkeit der Prädiktionsmodelle wurden alle einzelnen, in den verschiedenen Modellerkrankungen entwickelten Regressionsmodelle mittels eines *stacked regression*-Ansatzes aggregiert (Debray et al. 2014; Martin et al. 2017). Damit kann gemessen werden, welchen Einfluss die krankheitsspezifischen Modelle auf eine Rehospitalisierung jeglicher Ursache (*all-cause readmission*) haben. Die Basis bildeten somit die aus den krankheitsspezifischen LASSO-Modellen ermittelten Rehospitalisierungsrisiken (lineare Prädiktoren), welche dann ihrerseits als Kandidatenprädiktoren im Modell für Rehospitalisierungen jeglicher Ursache verwendet wurden. Auf

diese aus den Einzelmodellen abgeleiteten Variablen wurde eine unregularisierte logistische Regression angepasst. Letztlich wurde ein *stacked* Regressionsmodell erstellt; ein GLM, welches die unabhängigen Variablen nutzte, die zuvor per LASSO bestimmt wurden.

Die durch die beschriebene Methodik in Kapitel **2.8** erzielten Ergebnisse sind in Kapitel **3.4**

2.9 Verwendete Software

Die Vorbereitung der Daten und der Aufbau der Datenbasis, welche in Kapitel **2.2** beschrieben ist, wurde mit Microsoft Structured Query Language (MS SQL) Server 2017 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) durchgeführt. Alle statistischen Analysen, die zur Beschreibung der Epidemiologie von Rehospitalisierungen unter Kapitel **2.5** beschrieben sind, wurden mittels der Software R in Version 3.6.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), durchgeführt. Alle statistischen Analysen, welche zur Charakterisierung der Patientenpopulationen unter Kapitel **2.6** beschrieben sind, wurden mittels der Software R in Version 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), durchgeführt. Alle statistischen Analysen, die im Zusammenhang mit der Operationalisierung von Kandidatenprädiktoren und Erstellung von Prädiktionsmodellen genutzt wurden (Kapitel **2.8**), wurden mittels der Software R in Version 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), mit den Schlüsselpaketen glmnet (Version 4.0-2) und pROC (Version 1.16.2) durchgeführt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Analyse von Rehospitalisierungen in deutschen Abrechnungsdaten und Beschreibung der Epidemiologie von Rehospitalisierungen

Für die Zeitspanne von 2012–2016 wurden 1 841 877 distinkte Versicherte identifiziert, welche 5 039 570 Krankenhausfälle generierten. Nach Erstellen der Datenbasis inklusive Datenbereinigung verblieben 1 689 019 Fälle, welche von 569 912 distinkten Versicherten generiert wurden, die älter als 65 Jahre waren und eine durchgängige Versichertenhistorie vorwiesen (**Abb. 10**).

Etwa 14-22 % der Index-Fälle wurden innerhalb von 30 und 27-41 % innerhalb von 90 Tagen wiederaufgenommen (Rehospitalisierungen jeglicher Ursache) (**Tabelle 3**). Je nach Index-Erkrankung wurden bis zu 13 % der Index-Fälle innerhalb von 30 Tagen und bis zu 25 % der Index-Fälle für den gleichen oder einen damit zusammenhängenden, nahe verwandten Grund rehospitalisiert (spezifische Rehospitalisierung). Die meisten Index-Fälle waren durch HF (4,96 %) und S/AF (4,99 %) bedingt und HF und COPD lieferten die meisten Rehospitalisierungen jeglicher Ursache innerhalb von 30 (21,6 %, bzw. 21,0 %) und 90 Tagen (41,0 %, bzw. 41,2 %).

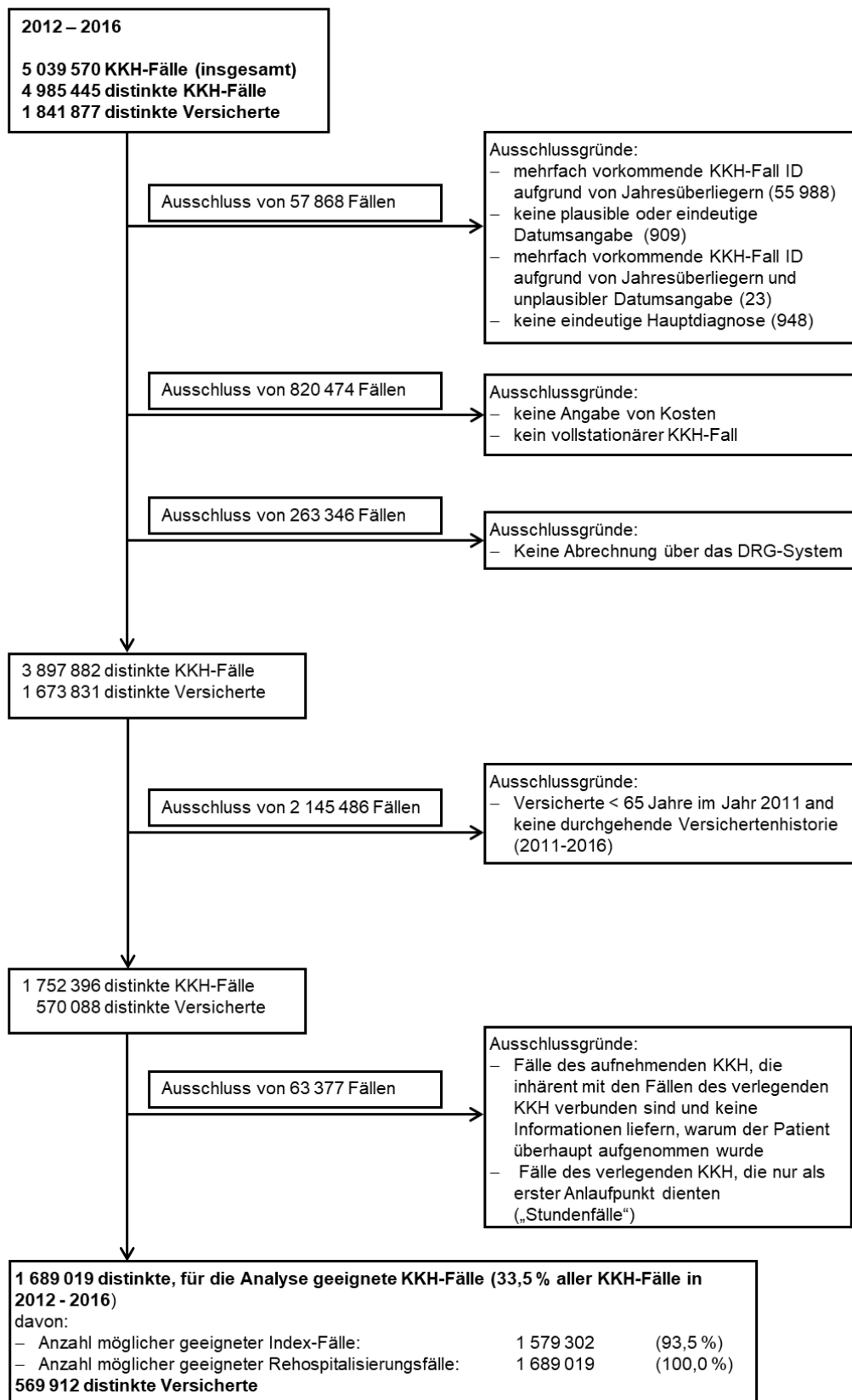


Abb. 10: Flussdiagramm mit Darstellung der Datenbereinigung und Ergebnissen der Fallklassifizierung (adaptiert von Ruff et al. 2021).

DRG: Diagnosis-related group. **ID:** Identifikationsnummer. **KKH:** Krankenhaus

Table 3: Anzahl und Anteile von Krankenhausaufnahmen und -wiederaufnahmen der Jahre 2012-2016 (adaptiert von Ruff et al. 2021).

HOSPITALISIERUNGSART	ANTEIL DER FÄLLE (%*) MIT WIEDERAUFNAHME INNERHALB VON	
	30 Tagen (Anteil (%) und absolute Anzahl)	90 Tagen (Anteil (%) und absolute Anzahl)
COPD (CHRONISCH-OBSTRUKTIVE LUNGENERKRANKUNG)		
INDEX-FALL	100 % (29323)	100 % (28446)
KEINE REHOSPITALISIERUNG	79,0 % (23165)	58,8 % (16715)
REHOSPITALISIERUNG JEDLICHER URSACHE	21,0 % (6158)	41,2 % (11731)
SPEZIFISCHE REHOSPITALISIERUNG	12,9 % (3794)	25,4 % (7217)
NICHT-SPEZIFISCHE REHOSPITALISIERUNG	8,1 % (2364)	15,9 % (4514)
OSTEOPOROSE		
INDEX-FALL	100 % (6315)	100 % (6111)
KEINE REHOSPITALISIERUNG	80,8 % (5100)	64,7 % (3951)
REHOSPITALISIERUNG JEDLICHER URSACHE	19,2 % (1215)	35,3 % (2160)
SPEZIFISCHE REHOSPITALISIERUNG	5,6 % (352)	10,9 % (664)
NICHT-SPEZIFISCHE REHOSPITALISIERUNG	13,7 % (863)	24,5 % (1496)
DIABETES MELLITUS, TYP 2		
INDEX-FALL	100 % (24338)	100 % (23665)
KEINE REHOSPITALISIERUNG	82,8 % (20164)	66,0 % (15623)
REHOSPITALISIERUNG JEDLICHER URSACHE	17,2 % (4174)	34,0 % (8042)
SPEZIFISCHE REHOSPITALISIERUNG	5,3 % (1290)	11,1 % (2621)
NICHT-SPEZIFISCHE REHOSPITALISIERUNG	11,8 % (2884)	22,9 % (5421)
HERZINSUFFIZIENZ		
INDEX-FALL	100 % (83814)	100 % (80870)
KEINE REHOSPITALISIERUNG	78,3 % (65689)	59,0 % (47678)
REHOSPITALISIERUNG JEDLICHER URSACHE	21,6 % (18125)	41,0 % (33192)
SPEZIFISCHE REHOSPITALISIERUNG	10,8 % (9087)	20,7 % (16749)
NICHT-SPEZIFISCHE REHOSPITALISIERUNG	10,8 % (9038)	20,3 % (16443)
AKUTER MYOKARDINFARKT		
INDEX-FALL	100 % (19519)	100 % (18893)
KEINE REHOSPITALISIERUNG	80,8 % (15764)	61,5 % (11620)
REHOSPITALISIERUNG JEDLICHER URSACHE	19,2 % (3755)	38,5 % (7273)
SPEZIFISCHE REHOSPITALISIERUNG	10,5 % (2042)	21,8 % (4116)

NICHT-SPEZIFISCHE REHOSPITALISIERUNG	8,8 % (1713)	16,7 % (3157)
SCHLAGANFALL, TRANSITORISCHE ISCHÄMISCHE ATTACKE (TIA) UND VORHOFFLIMMERN		
INDEX-FALL	100 % (84326)	100 % (81632)
KEINE REHOSPITALISIERUNG	86,5 % (72952)	72,6 % (59294)
REHOSPITALISIERUNG JEDLICHER URSACHE	13,5 % (11374)	27,4 % (22338)
SPEZIFISCHE REHOSPITALISIERUNG	2,9 % (2458)	5,4 % (4397)
NICHT-SPEZIFISCHE REHOSPITALISIERUNG	10,6 % (8916)	22,0 % (17941)
TOTAL		
INDEX-FALL	100 % (247635)	100 % (239617)
KEINE REHOSPITALISIERUNG	81,9 % (202834)	64,6 % (154881)
REHOSPITALISIERUNG JEDLICHER URSACHE	18,1 % (44801)	35,4 % (84736)
SPEZIFISCHE REHOSPITALISIERUNG	7,7 % (19023)	14,9 % (35764)
NICHT-SPEZIFISCHE REHOSPITALISIERUNG	10,4 % (25778)	20,4 % (48972)

*Summe kann aufgrund von Rundung von 100 % abweichen.

Die häufigsten Diagnosen, die innerhalb von 30 und 90 Tagen zu Rehospitalisierungen führten, sind in **Tabelle 4** angegeben. Insgesamt war die häufigste Hauptdiagnose HF. Für die meisten Erkrankungen waren die häufigsten Hauptdiagnosen der Rehospitalisierungsfälle innerhalb von 30 Tagen identisch mit denen, die innerhalb von 90 Tagen auftraten, unabhängig davon, ob es sich um spezifische, nicht-spezifische oder Rehospitalisierungen jeglicher Ursache handelte. Weiterhin waren die häufigsten Hauptdiagnosen der spezifischen Rehospitalisierungsfälle nach 30 und 90 Tagen identisch mit den Hauptdiagnosen der Rehospitalisierungsfälle jeglicher Ursache. Für HF und AMI unterschieden sich die häufigsten Diagnosen der spezifischen Rehospitalisierungen und der Rehospitalisierungen jeglicher Ursache innerhalb von 30 und 90 Tagen. Die häufigste Hauptdiagnose der Rehospitalisierungen jeglicher Ursache war immer eine Diagnose, die für die jeweilige Erkrankung auch gleichzeitig eine spezifische Rehospitalisierung darstellte, außer für S/AF, für die die ICD-Codes für Vorhofflimmern nicht im spezifischen Rehospitalisierungs-Code-Set enthalten sind.

Tabelle 4: Anzahl und Anteile der häufigsten Hauptdiagnosen der Rehospitalisierungsfälle (adaptiert von Ruff et al. 2021).

ERKRANKUNG	HÄUFIGSTE HAUPTDIAGNOSEN					
	der spezifischen Rehospitalisierungen		der Rehospitalisierungen jeglicher Ursache		der nicht-spezifischen Rehospitalisierungen	
	innerhalb von 30 Tagen (absolut und relativ)	innerhalb von 90 Tagen (absolut und relativ)	innerhalb von 30 Tagen (absolut und relativ)	innerhalb von 90 Tagen (absolut und relativ)	innerhalb von 30 Tagen (absolut und relativ)	innerhalb von 90 Tagen (absolut und relativ)
COPD	J44.19 (Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Exazerbation, nicht näher bezeichnet: FEV1 nicht näher bezeichnet) (462 Rehosp. ≡ 12,2 % aller spezifischen Rehosp.)	J44.19 (Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Exazerbation, nicht näher bezeichnet: FEV1 nicht näher bezeichnet) (844 Rehosp. ≡ 11,7 % aller spezifischen Rehosp.)	J44.19 (Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Exazerbation, nicht näher bezeichnet: FEV1 nicht näher bezeichnet) (462 Rehosp. ≡ 7,5 % aller Rehosp. jeglicher Ursache)	J44.19 (Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Exazerbation, nicht näher bezeichnet: FEV1 nicht näher bezeichnet) (844 Rehosp. ≡ 7,2 % aller Rehosp. jeglicher Ursache)	I50.14 (Linksherzinsuffizienz: mit Beschwerden in Ruhe) (101 Rehosp. ≡ 4,3 % aller nicht-spezifischen Rehosp.)	I50.14 (Linksherzinsuffizienz: mit Beschwerden in Ruhe) (178 Rehosp. ≡ 3,9 % aller nicht-spezifischen Rehosp.)

OSTEO- POROSE	M80.08 (Postmeno- pausale Osteoporose mit pathologischer Fraktur: Sonstige Lokalisation (Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule)) (101 Rehosp. ≡ 28,7 % aller spezifischen Rehosp.)	M80.08 (Postmeno- pausale Osteoporose mit pathologischer Fraktur: Sonstige Lokalisation (Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule)) (192 Rehosp. ≡ 28,9 % aller spezifischen Rehosp.)	M80.08 (Postmeno- pausale Osteoporose mit pathologischer Fraktur: Sonstige Lokalisation (Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule)) (101 Rehosp. ≡ 8,3 % aller Rehosp. jeglicher Ursache)	M80.08 (Postmeno- pausale Osteoporose mit pathologischer Fraktur: Sonstige Lokalisation (Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule)) (192 Rehosp. ≡ 8,9 % aller Rehosp. jeglicher Ursache)	I50.01 (Sekundäre Rechtsherz- insuffizienz) (29 Rehosp. ≡ 3,4 % aller nicht- spezifischen Rehosp.)	I50.01 (Sekundäre Rechtsherz- insuffizienz) (58 Rehosp. ≡ 3,9 % aller nicht- spezifischen Rehosp.)
DIABETES MELLITUS TYP 2	E11.74 (Diabetes mellitus, Typ 2: Mit multiplen Komplikationen: Mit diabetischem Fußsyndrom, nicht als entgleist bezeichnet) (462 Rehosp. ≡ 35,8 % aller spezifischen Rehosp.)	E11.74 (Diabetes mellitus, Typ 2: Mit multiplen Komplikationen: Mit diabetischem Fußsyndrom, nicht als entgleist bezeichnet) (927 Rehosp. ≡ 35,4 % aller spezifischen Rehosp.)	E11.74 (Diabetes mellitus, Typ 2: Mit multiplen Komplikationen: Mit diabetischem Fußsyndrom, nicht als entgleist bezeichnet) (462 Rehosp. ≡ 11,1 % aller Rehosp. jeglicher Ursache)	E11.74 (Diabetes mellitus, Typ 2: Mit multiplen Komplikationen: Mit diabetischem Fußsyndrom, nicht als entgleist bezeichnet) (927 Rehosp. ≡ 11,5 % aller Rehosp. jeglicher Ursache)	I50.14 (Linksherz- insuffizienz: mit Beschwerden in Ruhe) (145 Rehosp. ≡ 5,0 % aller nicht- spezifischen Rehosp.)	I50.14 (Linksherz- insuffizienz: mit Beschwerden in Ruhe) (241 Rehosp. ≡ 4,4 % aller nicht- spezifischen Rehosp.)

HERZ-INSUFFIZIENZ	I50.14 (Linksherz-insuffizienz: mit Beschwerden in Ruhe) (2181 Rehosp. ≡ 24,0 % aller spezifischen Rehosp.)	I50.01 (Sekundäre Rechtsherz-insuffizienz) (4162 Rehosp. ≡ 24,8 % aller spezifischen Rehosp.)	I50.14 (Linksherz-insuffizienz: mit Beschwerden in Ruhe) (2181 Rehosp. ≡ 12,0 % aller Rehosp. jeglicher Ursache)	I50.01 (Sekundäre Rechtsherz-insuffizienz) (4162 Rehosp. ≡ 12,5 % aller Rehosp. jeglicher Ursache)	E86 (Volumenmangel) (266 Rehosp. ≡ 2,9 % aller nicht-spezifischen Rehosp.)	E86 (Volumenmangel) (425 Rehosp. ≡ 2,6 % aller nicht-spezifischen Rehosp.)
AKUTER MYOKARD-INFARKT	I21.4 (Akuter subendokardialer Myokardinfarkt) (346 Rehosp. ≡ 16,9 % aller spezifischen Rehosp.)	I25.13 (Atherosklerotische Herzkrankheit: Drei-Gefäß-Erkrankung) (652 Rehosp. ≡ 15,8 % aller spezifischen Rehosp.)	I21.4 (Akuter subendokardialer Myokardinfarkt) (346 Rehosp. ≡ 9,2 % aller Rehosp. jeglicher Ursache)	I25.13 (Atherosklerotische Herzkrankheit: Drei-Gefäß-Erkrankung) (652 Rehosp. ≡ 9,0 % aller Rehosp. jeglicher Ursache)	R55 (Synkope und Kollaps) (41 Rehosp. ≡ 2,4 % aller nicht-spezifischen Rehosp.)	R55 (Synkope und Kollaps) (69 Rehosp. ≡ 2,2 % aller nicht-spezifischen Rehosp.)
SCHLAG-ANFALL, TIA UND VORHOF-FLIMMERN	I63.4 (Hirnininfarkt durch Embolie zerebraler Arterien) (218 Rehosp. ≡ 8,9 % aller spezifischen Rehosp.)	I63.4 (Hirnininfarkt durch Embolie zerebraler Arterien) (428 Rehosp. ≡ 9,7 % aller spezifischen Rehosp.)	I48.0 (Vorhofflimmern, paroxysmal) (666 Rehosp. ≡ 5,9 % aller Rehosp. jeglicher Ursache)	I48.0 (Vorhofflimmern, paroxysmal) (1429 Rehosp. ≡ 6,4 % aller Rehosp. jeglicher Ursache)	I48.0 (Vorhofflimmern, paroxysmal) (655 Rehosp. ≡ 7,3 % aller nicht-spezifischen Rehosp.)	I48.0 (Vorhofflimmern, paroxysmal) (1416 Rehosp. ≡ 7,9 % aller nicht-spezifischen Rehosp.)

AMI: Akuter Myokardinfarkt. **COPD:** chronisch-obstruktive Lungenerkrankung. **FEV1:** Einsekundenkapazität. **HF:** Herzinsuffizienz. **Rehosp.:** Rehospitalisierung. **TIA:** transitorische ischämische Attacke.

3.1.1 Vergleich mit externer Referenz

Die Verteilung der Rehospitalisierungen jeglicher Ursache in der baden-württembergischen AOK-Population ähnelt innerhalb der ersten 30 Tage nach einer Index-Hospitalisierung für HF oder AMI stark der Verteilung der Rehospitalisierungen der US-amerikanischen *Medicare*-Population. Das zeitliche Auftreten der Dezilen unterschied sich nur marginal zwischen den beiden Populationen, mit teilweise leicht späteren Rehospitalisierungszeiten der jeweiligen Dezile der deutschen Population (**Abb. 11**).

3.1.2 Sequenzen von Index-Erkrankung und Rehospitalisierungsgründen

Während die meisten Patienten innerhalb von 90 Tagen nicht rehospitalisiert (64,6 %) wurden, wurden diejenigen Patienten, die wiederaufgenommen wurden, am häufigsten für andere als die in der Analyse betrachteten Gründe („andere Gründe“) rehospitalisiert (**Abb.**). Der zweithäufigste Grund für eine Rehospitalisierung war identisch mit der Index-Erkrankung außer für AMI, für die der zweithäufigste Grund für Rehospitalisierung eine HF darstellte. Insgesamt stellten Rehospitalisierungen für HF den häufigsten Grund für eine Wiederaufnahme dar (**Abb.**).

3.1.3 Anteile der Rehospitalisierungsgründe an jeder Index-Erkrankung

Die Anteile der sechs Erkrankungen unterschieden sich je nach Rehospitalisierungsgrund bis zu 17-fach (Rehospitalisierung für OS bei Index-Fall für OS bzw. für AMI) voneinander (**Abb. 13a-13c**). Die größten Anteile für eine Rehospitalisierung einer bestimmten Erkrankung wurden erwartungsgemäß von der zugrunde liegenden Index-Erkrankung beigetragen. Beispielsweise wurden 9,96 % der DM-Index-Fälle für DM rehospitalisiert, aber nur 0,63 – 1,39 % der Index-Fälle der anderen Index-Erkrankungen wurden für DM rehospitalisiert. Für die Rehospitalisierungen aufgrund von AMI, COPD und HF wurden größere Unterschiede hinsichtlich der Anteile der Index-Erkrankungen sichtbar als bei OS, DM und S/AF. Verwandte Erkrankungen lieferten in der Regel die höheren Anteile als nicht-verwandte Erkrankungen (z.B. HF-Index-Fälle für Rehospitalisierung für AMI, COPD- und AMI-Index-Fälle für Rehospitalisierung für HF).

3 ERGEBNISSE

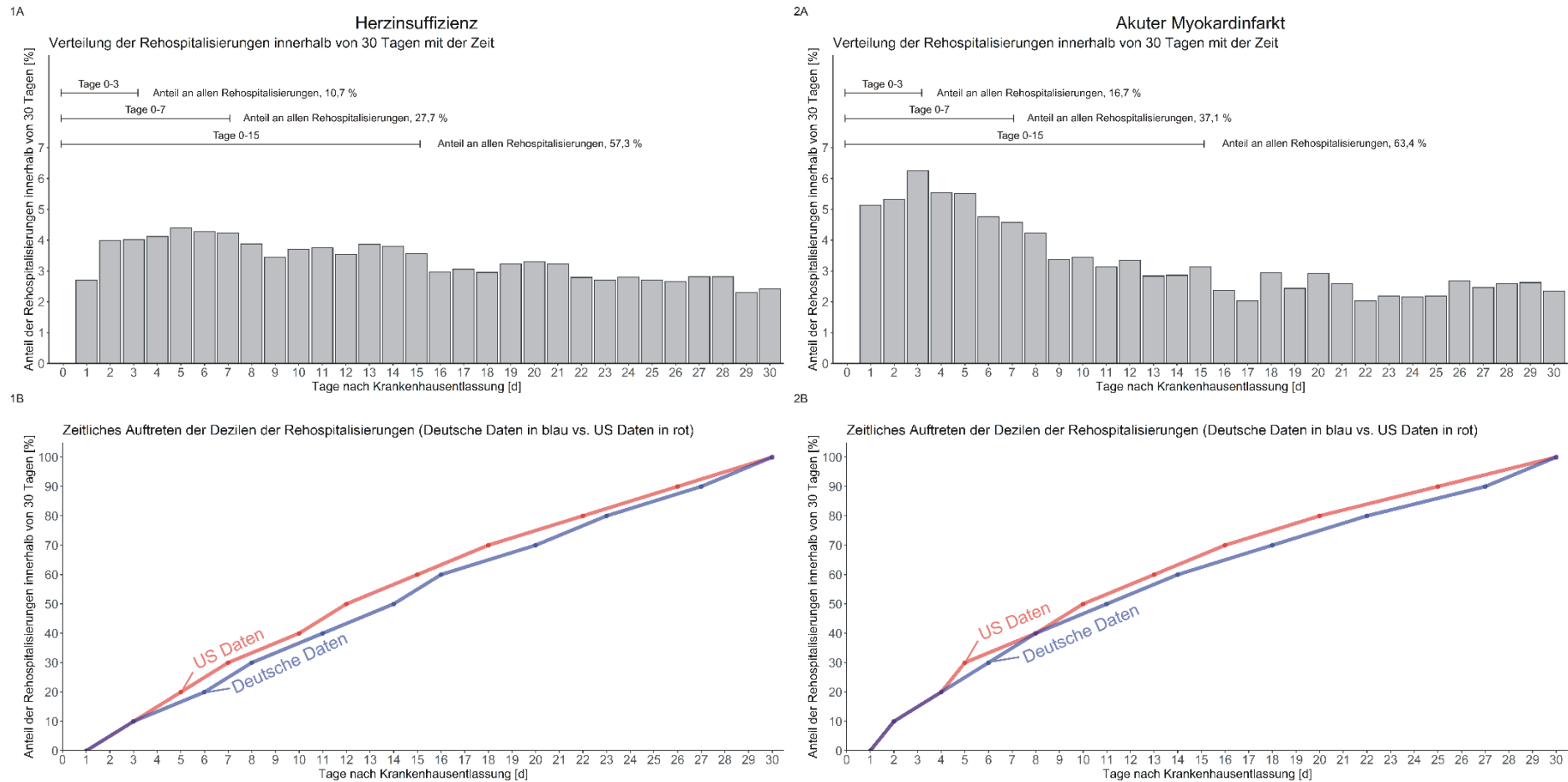


Abb. 11: Verteilung der Rehospitalisierungen jeglicher Ursache innerhalb von 30 Tagen nach einer Hospitalisierung für Herzinsuffizienz oder akutem Myokardinfarkt und Vergleich ihrer zeitlichen Verläufe mit den Ergebnissen einer externen Referenz (adaptiert von Ruff et al. 2021).

Der obere Teil der Abbildung (1A und 2A) zeigt die Verteilungen von Rehospitalisierungen jeglicher Ursache innerhalb von 30 Tagen für eine deutsche Population der über 65-Jährigen der Jahre 2012-2016. Der untere Teil der Abbildung (1B und 2B) zeigt die Dezile der Rehospitalisierungen mit zugehörigem Tag ihres Auftretens. Zum Beispiel werden in der deutschen Population 20 % der Rehospitalisierungen nach einer Index-Hospitalisierung für Herzinsuffizienz und 30 % der Rehospitalisierungen nach einer Index-Hospitalisierung für akuten Myokardinfarkt einen Tag später erreicht als in der US-amerikanischen Population (jeweils Tag 6 vs. Tag 5).

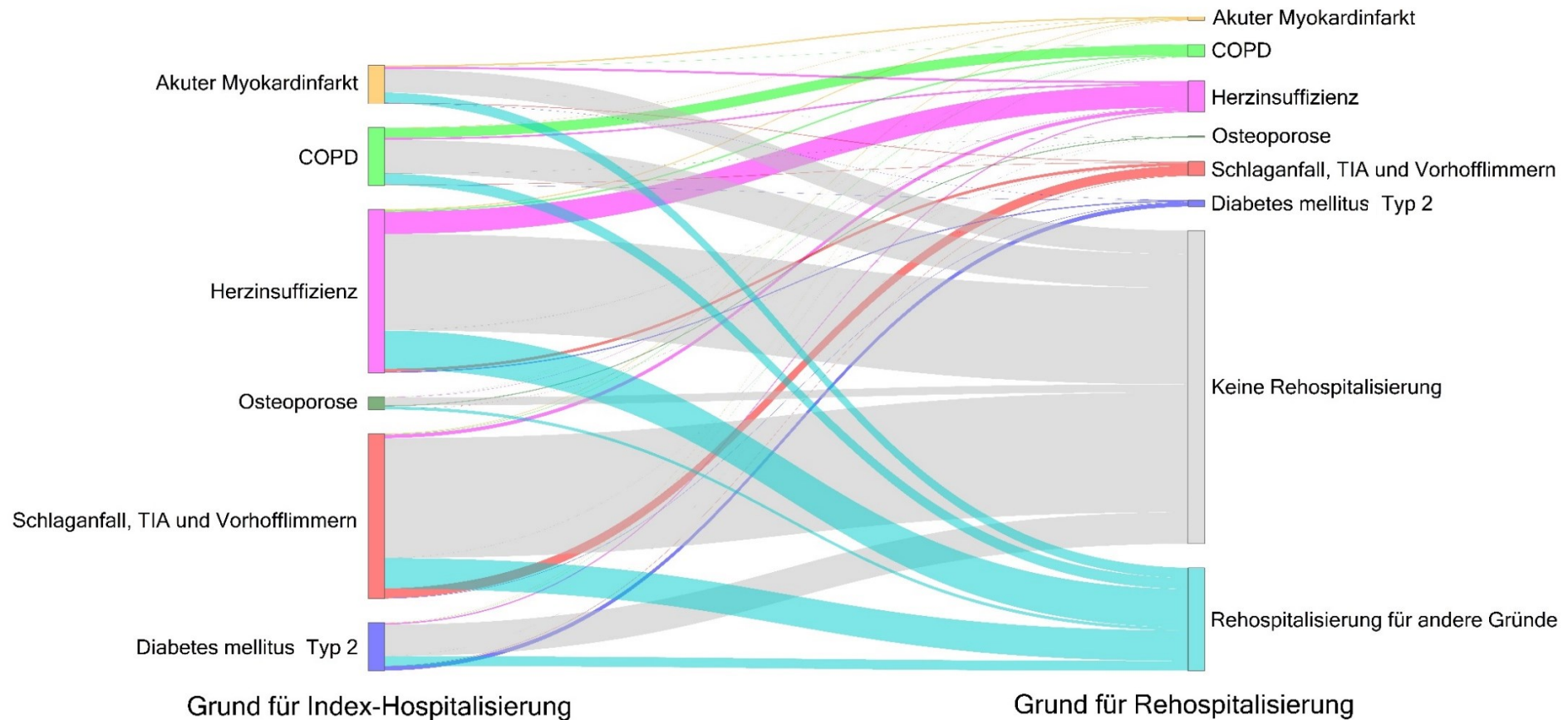
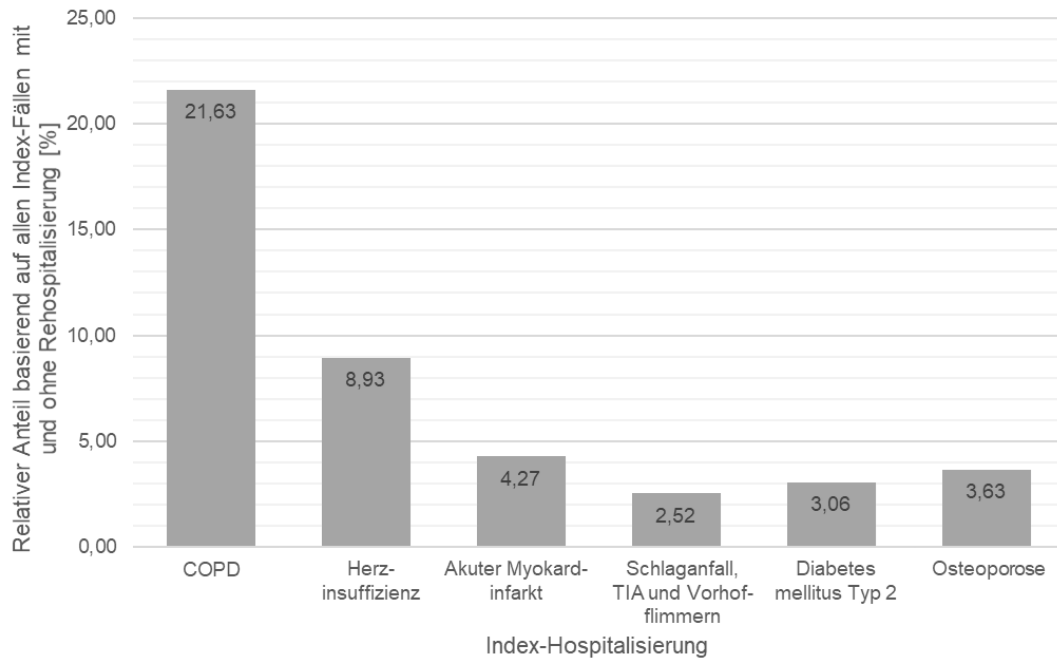


Abb. 12: Sankey-Diagramm von Index-Hospitalisierung und nachfolgender Rehospitalisierung innerhalb von 90 Tagen (adaptiert von Ruff et al. 2021).

Die Farben wurden entsprechend den Gründen für eine Rehospitalisierung zugeordnet und die Breite der Verknüpfung zwischen den Knoten und die Höhe der Knoten (unterschiedliche Gründe für Hospitalisierung) verweisen auf die Anzahl der zugehörigen Index-Hospitalisierungs- und Rehospitalisierungsfällen. Bei Betrachtung der Index-Fälle für Herzinsuffizienz wird deutlich, dass der größte Anteil der Fälle nicht rehospitalisiert werden (graue Verknüpfung), gefolgt von Rehospitalisierung für andere Gründe (türkise Verknüpfung) und für Herzinsuffizienz (rosarote Verknüpfung). Der kleinste Anteil an Fällen wurde für Osteoporose wieder aufgenommen (dunkelgrüne Verknüpfung).

COPD: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung. **TIA:** Transitorische ischämische Attacke.

Rehospitalisierung für COPD



Rehospitalisierung für Herzinsuffizienz

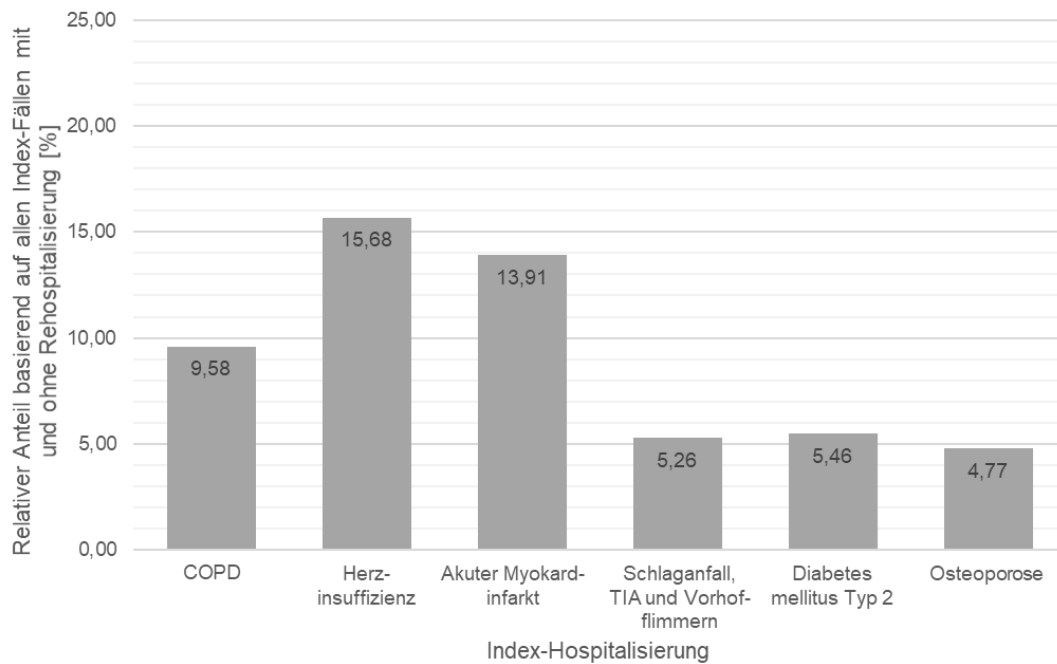
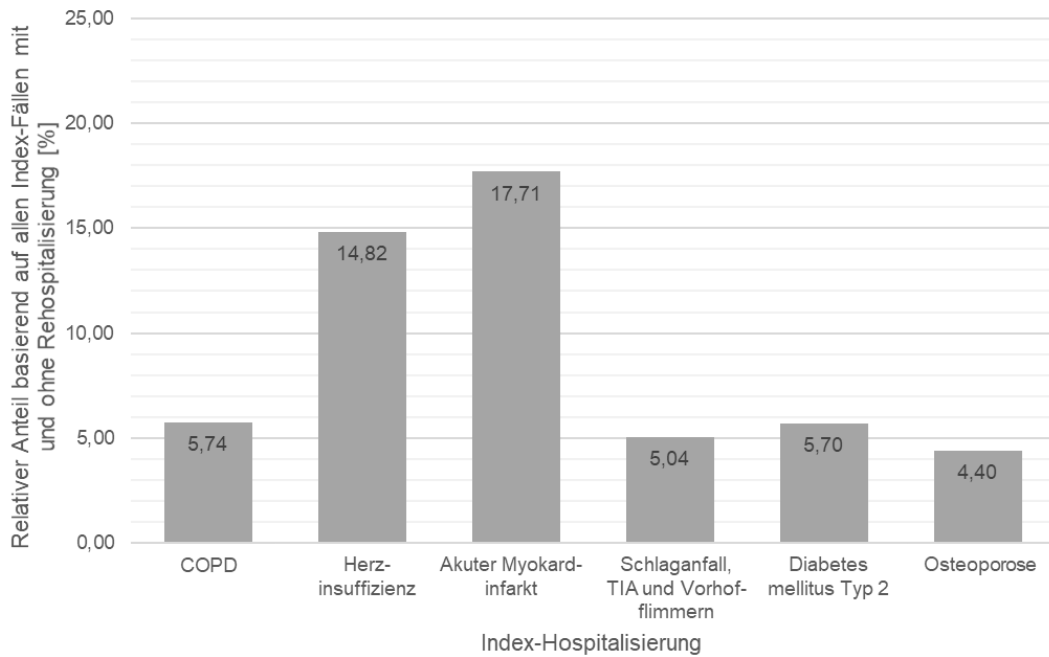


Abb. 13a: Anteile von Index-Hospitalisierungen, welche für COPD bzw. Herzinsuffizienz rehospitalisiert wurden. Angegeben werden die Anteile der Index-Hospitalisierungen (y-Achse) pro Index-Erkrankung (x-Achse), welche für COPD (oberes Panel) bzw. Herzinsuffizienz (unteres Panel) rehospitalisiert wurden. Zum Beispiel wurden 4,77 % der Osteoporose-Index-Fälle und 5,46 % der Diabetes mellitus Typ 2-Index-Fälle für Herzinsuffizienz rehospitalisiert.

COPD: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung. **TIA:** Transitorische ischämische Attacke.

Rehospitalisierung für Akuten Myokardinfarkt



Rehospitalisierung für Diabetes mellitus Typ 2

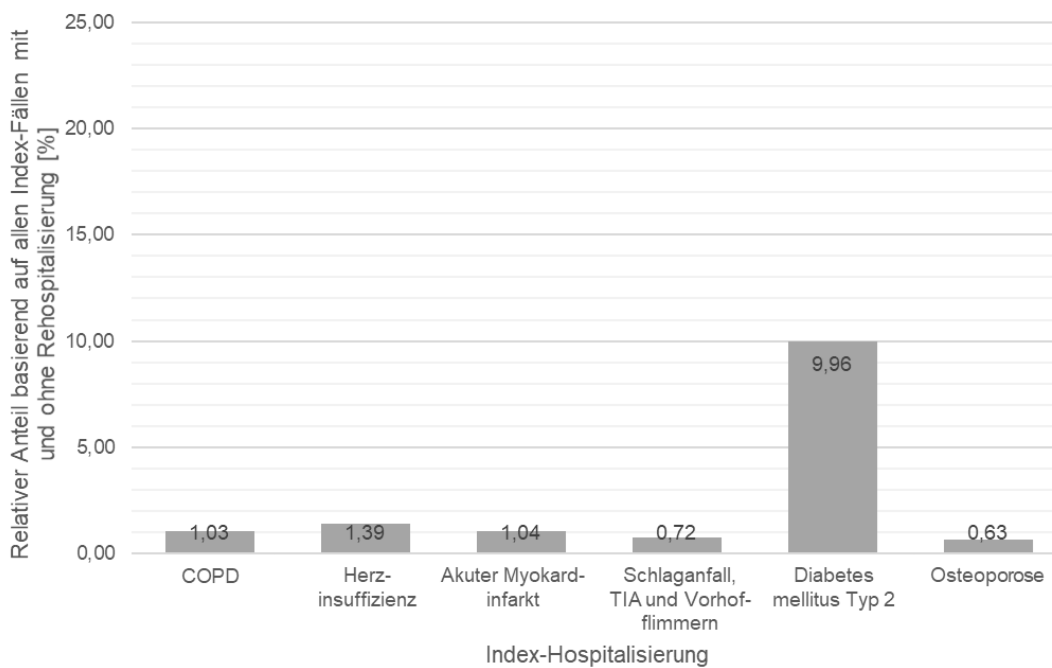
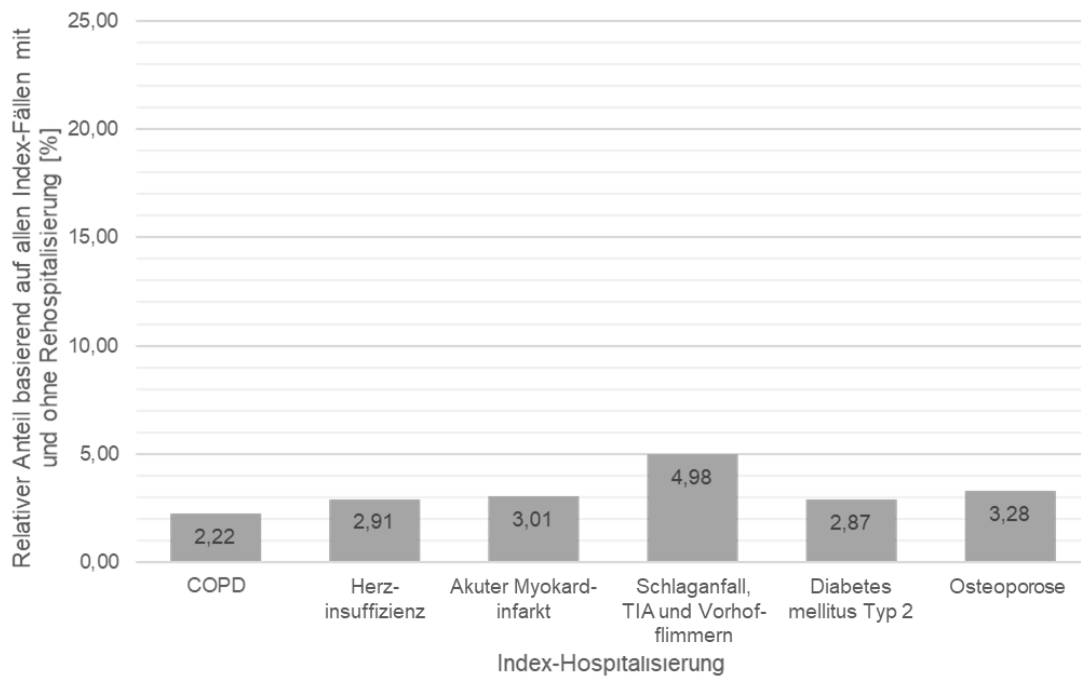


Abb. 13b: Anteile von Index-Hospitalisierungen, welche für akuten Myokardinfarkt bzw. Diabetes mellitus Typ 2 rehospitalisiert wurden.

Angegeben werden die Anteile der Index-Hospitalisierungen (y-Achse) pro Index-Erkrankung (x-Achse), welche für akuten Myokardinfarkt (oberes Panel) bzw. Diabetes mellitus Typ 2 (unteres Panel) rehospitalisiert wurden. Zum Beispiel wurden 0,63 % der Osteoporose-Index-Fälle und 9,96 % der Diabetes mellitus Typ 2-Index-Fälle für Diabetes mellitus Typ 2 rehospitalisiert.

COPD: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung. **TIA:** Transitorische ischämische Attacke.

Rehospitalisierung für Schlaganfall, TIA und Vorhofflimmern



Rehospitalisierung für Osteoporose

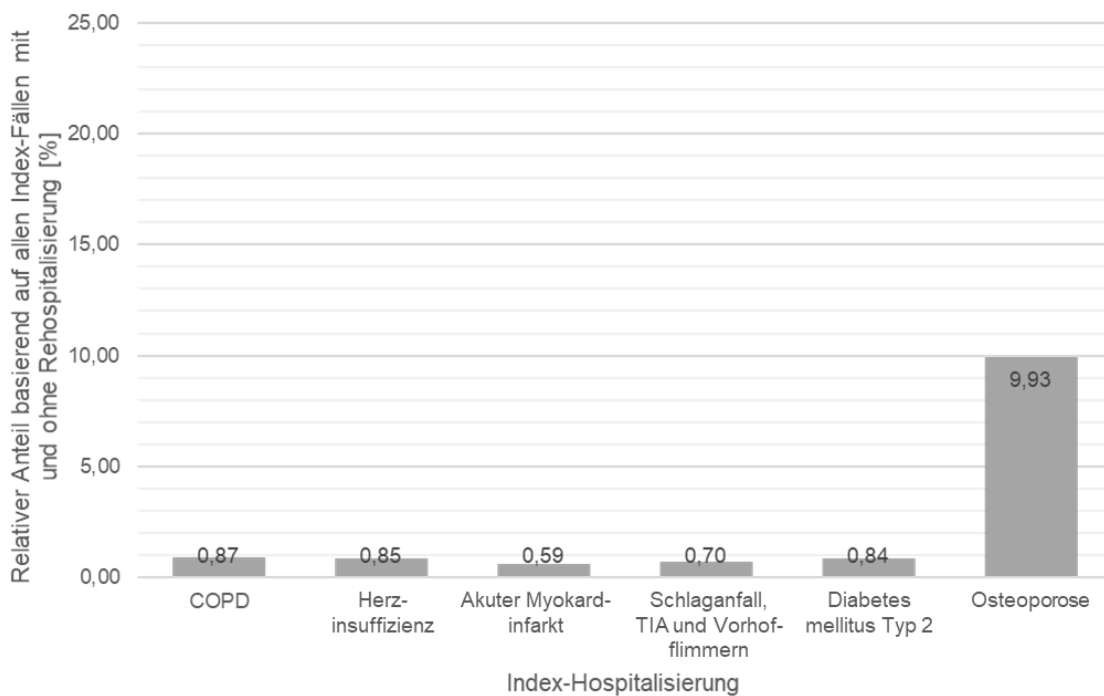


Abb. 13c: Anteile von Index-Hospitalisierungen, welche für Schlaganfall, TIA und Vorhofflimmern bzw. Osteoporose rehospitalisiert wurden.

Angegeben werden die Anteile der Index-Hospitalisierungen (y-Achse) pro Index-Erkrankung (x-Achse), welche für Schlaganfall, TIA und Vorhofflimmern (oberes Panel) bzw. Osteoporose (unters Panel) rehospitalisiert wurden. Zum Beispiel wurden 9,93 % der Osteoporose-Index-Fälle und 0,84 % der Diabetes mellitus Typ 2-Index-Fälle für Osteoporose rehospitalisiert.

COPD: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung. **TIA:** Transitorische ischämische Attacke.

3.1.4 Kurvenverläufe der Wiederaufnahmen jeglicher Ursache und spezifischer Wiederaufnahmen innerhalb von 90 Tagen

Die Verteilungen und Kurvenverläufe der Rehospitalisierungen jeglicher Ursache und der spezifischen Rehospitalisierungen zeigten krankheitsspezifische Muster mit jeweils unterschiedlichen Maxima (**Abb. 4a-14b**). Für AMI beispielsweise kann nach einem Zeitraum von 30 Tagen ein zweites Maximum an Rehospitalisierungen abgelesen werden. Der Kurvenverlauf der spezifischen Rehospitalisierungen entsprach dem Kurvenverlauf der Wiederaufnahmen jeglicher Ursache, außer für OS. Die Verläufe der Verhältnisse der spezifischen zu nicht-spezifischen Wiederaufnahmen zeigten ebenfalls krankheitsspezifische Muster; für AMI beispielsweise stieg das Verhältnis von 1,08 auf 2,14 zwischen der dritten und siebten Woche nach Entlassung an und sank in Woche 8 nach Entlassung wieder steil auf 1,25 ab. Nach Identifikation der Hospitalisierungsgründe der spezifischen Wiederaufnahmen zwischen Tag 21 und 49 wird deutlich, dass ischämische Herzkrankheiten (ICD-10-GM-Codes I20-I25; 65 % der Rehospitalisierungen) und HF (ICD-10-GM-Codes I50, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I27.9, I42.0; 19 % der Rehospitalisierungen) einen großen Anteil ausmachen. Etwa 3 % der Rehospitalisierungen wurden durch Blutungen ausgelöst (ICD-10-GM-Codes K92.2, K25.0, K29.0, R04.0, K92.1, K25.4, K26.0, K62.5), die durch antithrombotische Arzneimittel hätten ausgelöst sein können. Die häufigste Hauptdiagnose innerhalb dieser Zeitspanne war die Drei-Gefäß-Erkrankung (ICD-10-GM-Code I25.13, etwa 25 % der Rehospitalisierungen), gefolgt von der Diagnose des akuten subendokardialen Myokardinfarkts (ICD-10-GM-Code I21.4, etwa 10 % der Rehospitalisierungen). Die Analyse der durchgeführten Prozeduren während der Aufenthalte für die Drei-Gefäß-Erkrankung zeigte, dass 89 % der Fälle entweder einen aortokoronaren Bypass und/oder eine Koronarangiographie erhielten (OPS-Codes 5-361, 5-362, 5-363.1, 5-363.2, and 8-837).

3.1.5 Gründe für nicht-spezifische Wiederaufnahmen innerhalb von 90 Tagen

Nach Einteilung der Hauptdiagnosen der nicht-spezifischen Wiederaufnahmen zu ihren zugehörigen ICD-Kapiteln lieferten zwei ICD-Kapitel unabhängig der analysierten Index-Erkrankung jeweils mindestens einmal im analysierten Zeitraum 5 % aller Rehospitalisierungen: Kapitel XI (Krankheiten des Verdauungssystems) und Kapitel IX (Krankheiten des Kreislaufsystems). Kapitel IX spiegelte für jede Erkrankung die meisten Rehospitalisierungen wider. Dies war auch für HF und AMI der Fall, obwohl für HF und AMI bereits kardiovaskuläre Erkrankungen als spezifische Rehospitalisierung klassifiziert wurden, die in den unspezifischen Wiederaufnahmen nicht mehr vorkamen (**Abb. 15a-15b**).

3 ERGEBNISSE

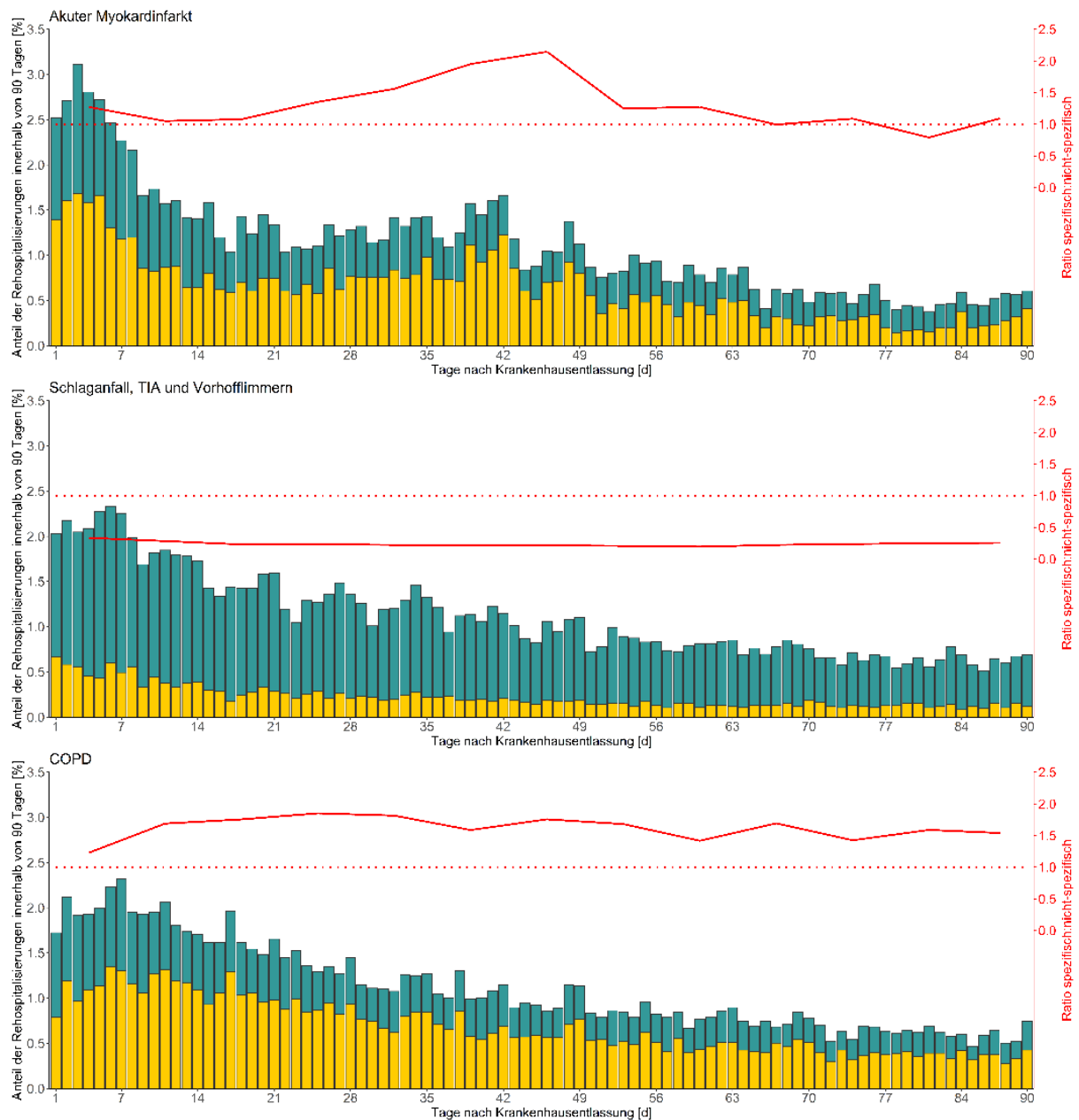


Abb. 14a: Verteilungen der Rehospitalisierungen jeglicher Ursache, spezifische und nicht-spezifische Rehospitalisierungen für akuten Myokardinfarkt, Schlaganfall, TIA und Vorhofflimmern und COPD (adaptiert von Ruff et al. 2021).

Die Häufigkeiten der Rehospitalisierungen jeglicher Ursache werden durch die Höhe der grünen Balken und Häufigkeiten der spezifischen Rehospitalisierungen durch die gelben Balken angegeben. Verhältnisse (Ratios) zwischen spezifischer und nicht-spezifischer Rehospitalisierungen sind auf aggregierter Wochen-Basis als rote Linie mit zugehöriger y-Achse auf der rechten Seite angegeben. Eine Ratio > 1 (über der gepunkteten roten Linie) weist auf eine höhere Anzahl von spezifischen als nicht-spezifischen Rehospitalisierungen hin.

Gelbe Balken: spezifische Rehospitalisierungen. **Grüne Balken:** Rehospitalisierungen jeglicher Ursache. **COPD:** Chronisch obstruktive Lungenerkrankung. **TIA:** Transitorische ischämische Attacke.

3 ERGEBNISSE

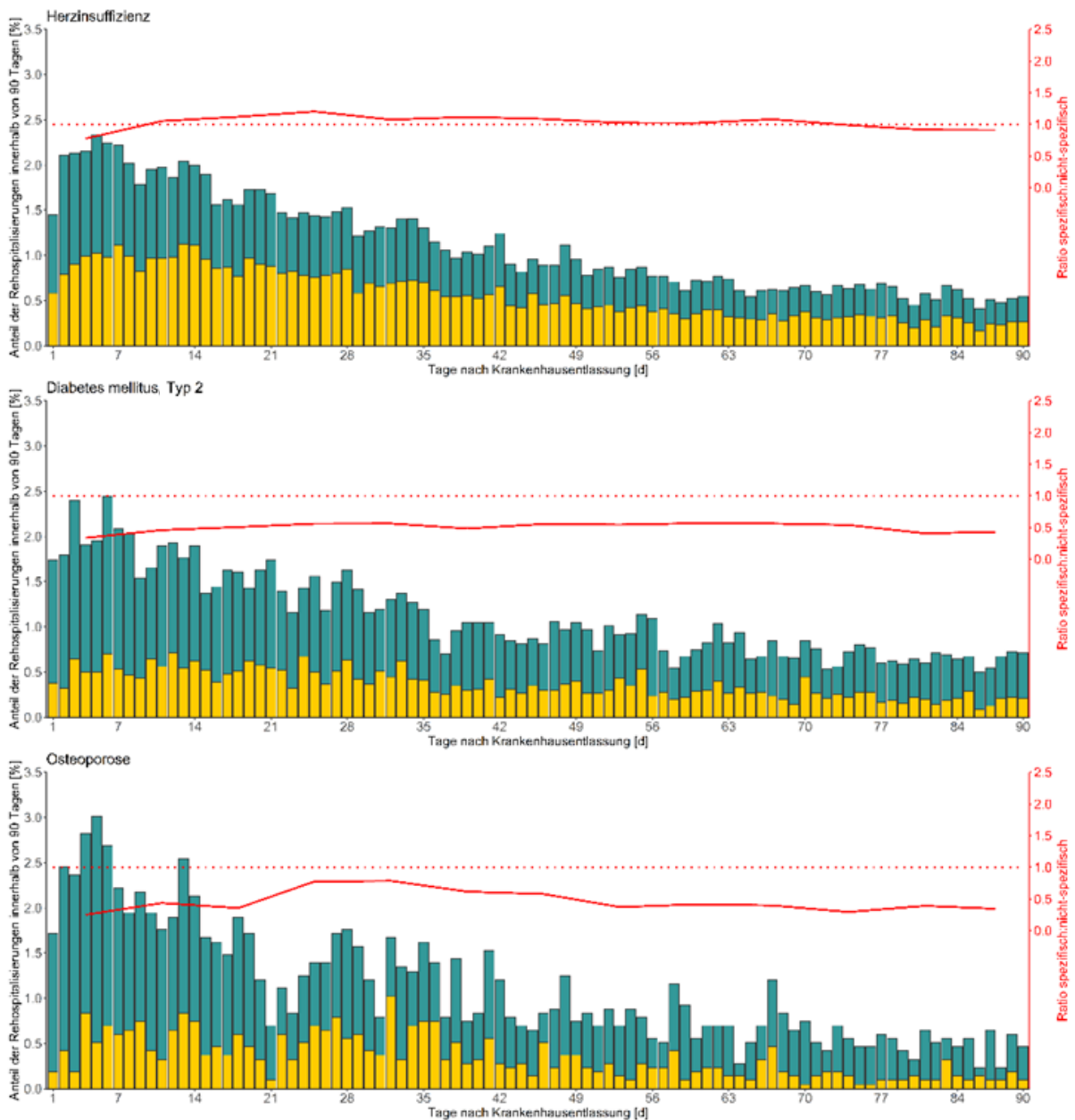


Abb. 14a: Verteilungen der Rehospitalisierungen jeglicher Ursache, spezifische und nicht-spezifische Rehospitalisierungen für akuten Myokardinfarkt, Schlaganfall, TIA und Vorhofflimmern und COPD (adaptiert von Ruff et al. 2021).

Die Häufigkeiten der Rehospitalisierungen jeglicher Ursache werden durch die Höhe der grünen Balken und Häufigkeiten der spezifischen Rehospitalisierungen durch die gelben Balken angegeben. Verhältnisse (Ratios) zwischen spezifischer und nicht-spezifischer Rehospitalisierung sind auf aggregierter Wochen-Basis als rote Linie mit zugehöriger y-Achse auf der rechten Seite angegeben. Eine Ratio > 1 (über der gepunkteten roten Linie) weist auf eine höhere Anzahl von spezifischen als nicht-spezifischen Rehospitalisierungen hin.

Gelbe Balken: spezifische Rehospitalisierungen. **Grüne** Balken: Rehospitalisierungen jeglicher Ursache

Zwei weitere ICD-Kapitel spiegelten 5 % aller Rehospitalisierungen wider, außer für die Rehospitalisierungen nach einer Index-Hospitalisierung für COPD: Kapitel X (Krankheiten des Atmungssystems) und Kapitel XIX (Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen). Der geringe Anteil des Kapitels X für Rehospitalisierungen nach einer COPD-Hospitalisierung könnte dadurch erklärt werden, dass zahlreiche Rehospitalisierungen mit ICD-Codes dieses Kapitels bereits als spezifische Rehospitalisierung klassifiziert wurden.

Die folgenden ICD-Kapitel repräsentierten zu keinem Zeitpunkt 5 % aller Rehospitalisierungen:

- III (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems)
- IV (Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten)
- V (Psychische und Verhaltensstörungen)
- VI (Krankheiten des Nervensystems)
- VII (Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde)
- VIII (Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes)
- XII (Krankheiten der Haut und der Unterhaut)
- XV (Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett)
- XVI (Bestimmte Zustände, die ihren Ursprung in der Perinatalperiode haben)
- XVII (Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien)
- XX (Äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität)
- XXI (Faktoren, die den Gesundheitszustand beeinflussen und zur Inanspruchnahme des Gesundheitswesens führen)
- XXII (Schlüsselnummern für besondere Zwecke).

Bei Betrachtung der nicht-spezifischen Wiederaufnahmen für COPD überstiegen nur die zwei genannten Kapitel den Anteil von 5 % aller Rehospitalisierungen, wohingegen nicht-spezifische Wiederaufnahmen für OS die höchste Anzahl an ICD-Kapiteln, die die 5 %-Grenze überschritten, lieferten (acht Kapitel) (**Abb. 5a-15b**).

3 ERGEBNISSE

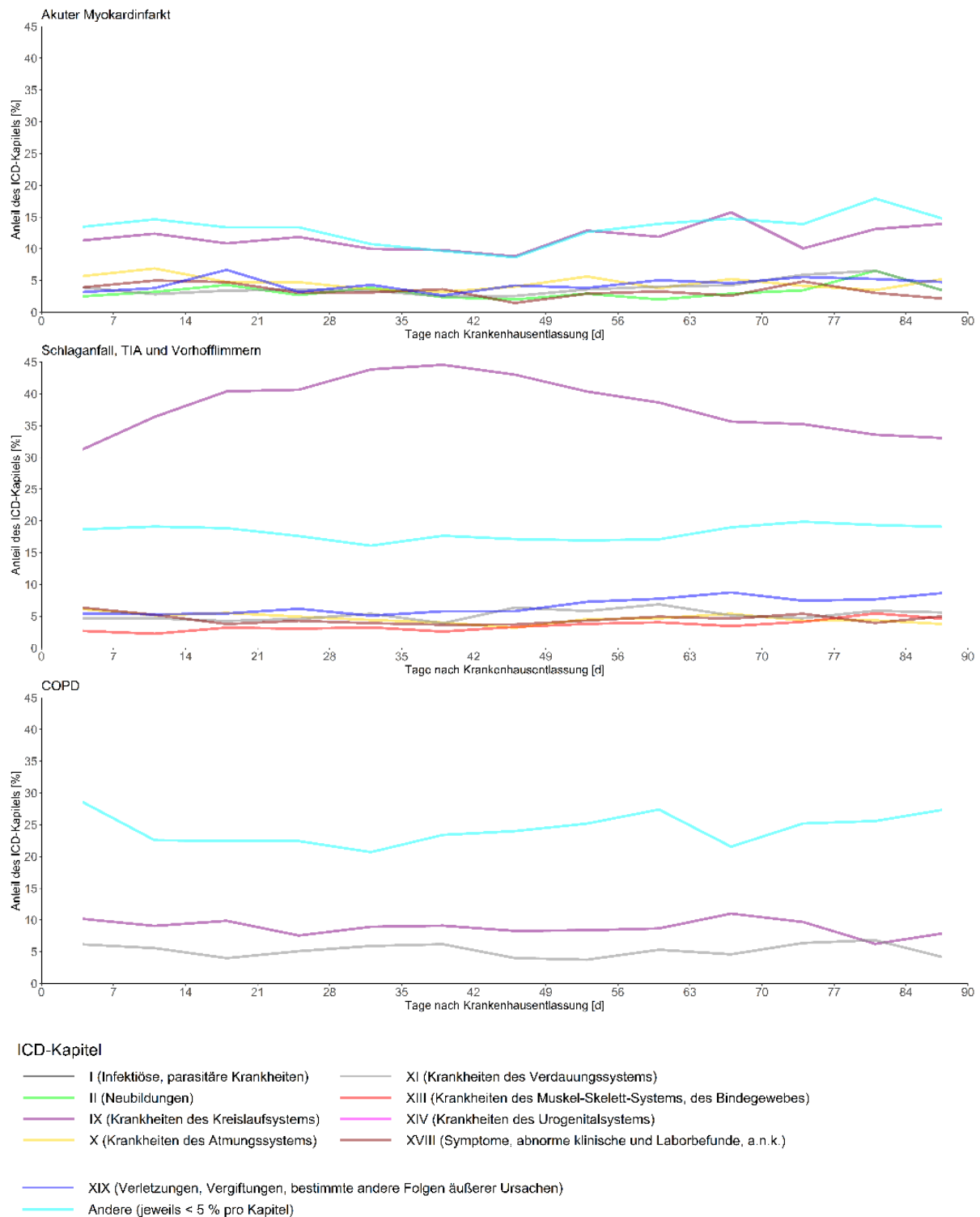


Abb. 15a: Verteilungen der nicht-spezifischen Rehospitalisierungen anhand der zugehörigen ICD-Kapitel innerhalb von 90 Tagen für akuten Myokardinfarkt, Schlaganfall, TIA und Vorhofflimmern und COPD (adaptiert von Ruff et al. 2021).

Anteile der ICD-Kapitel mit Häufigkeiten $\geq 5\%$ sind auf einer aggregierten Basis (wochenweise) gezeigt. Linien gleicher Farbe repräsentieren das gleiche Kapitel.

a.n.k.: anderenorts nicht klassifiziert. **COPD:** Chronisch obstruktive Lungenerkrankung. **ICD:** Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme **TIA:** Transitorische ischämische Attacke.

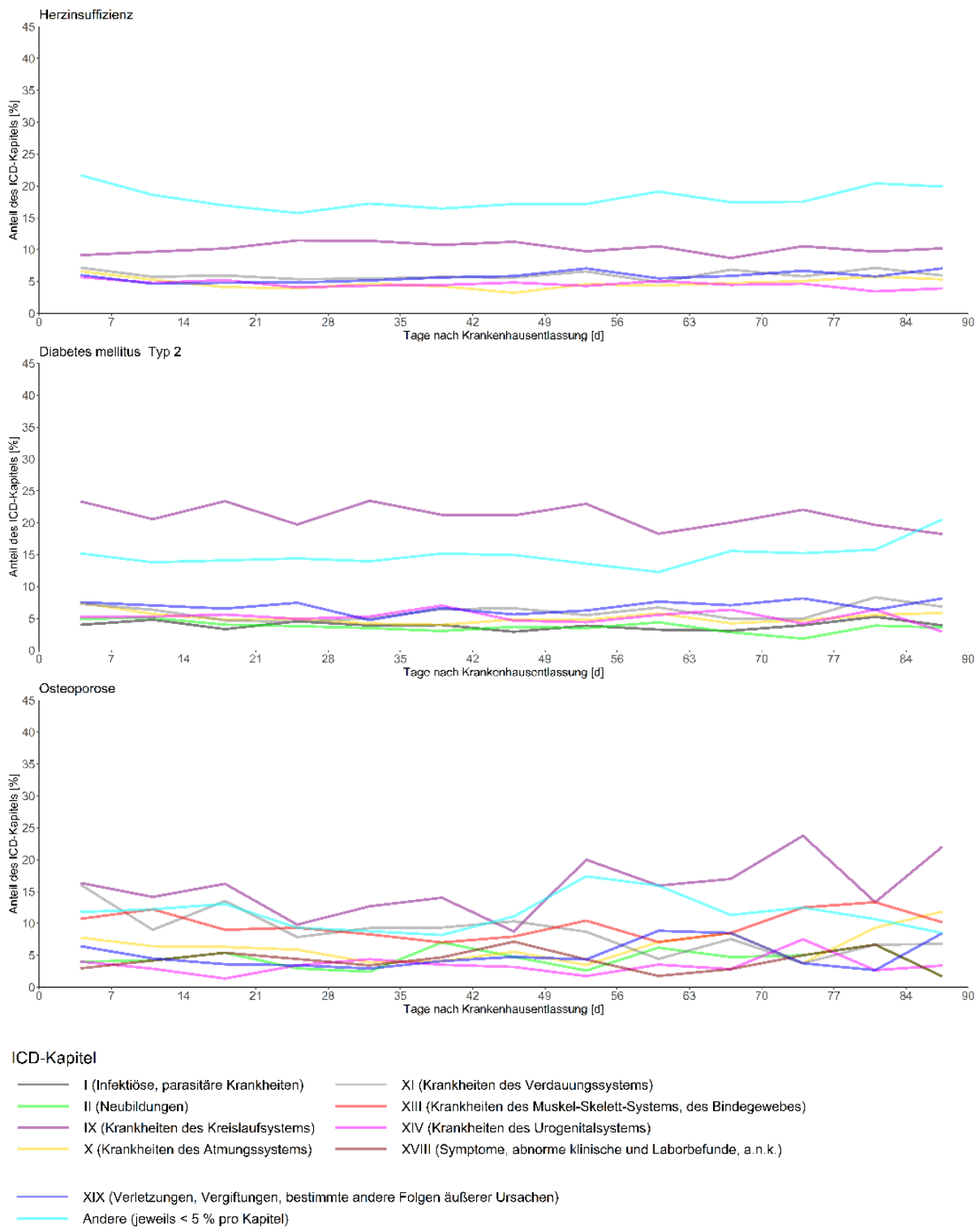


Abb. 15a: Verteilungen der nicht-spezifischen Rehospitalisierungen anhand der zugehörigen ICD-Kapitel innerhalb von 90 Tagen für akuten Myokardinfarkt, Schlaganfall, TIA und Vorhofflimmern und COPD (adaptiert von Ruff et al. 2021).

Anteile der ICD-Kapitel mit Häufigkeiten $\geq 5\%$ sind auf einer aggregierten Basis (wochenweise) gezeigt. Linien gleicher Farbe repräsentieren das gleiche Kapitel.

a.n.k.: anderenorts nicht klassifiziert..

Zusammenfassend konnten Analysen von Rehospitalisierungen in deutschen Krankenkassendaten erfolgreich durchgeführt werden und die Ergebnisse waren zu anderen Gesundheitssystemen vergleichbar; die häufig genutzte *cut-off* Periode von 30 Tagen schien zu kurz, um alle relevanten Rehospitalisierungsereignisse zu erfassen. Etwa ein Drittel der Patienten wurden innerhalb von 90 Tagen nach Entlassung aus dem Krankenhaus wiederaufgenommen, wobei diese Wiederaufnahmen geplant oder ungeplant sein konnten, was nicht differenziert werden kann. Die Analyse von sechs verschiedenen Index-Erkrankungen (AMI, COPD, DM, HF, OS, S/AF) ergab, dass der häufigste Grund für eine Rehospitalisierung in Verbindung mit der Index-Erkrankung steht, für die der erste Aufenthalt erfolgte (spezifische Rehospitalisierung). Komorbiditäten akkumulierten zu einem beträchtlichen Teil der Rehospitalisierungen, was einen multidisziplinären Ansatz für die Patientenversorgung während des Index-Falles nahelegt. Die Muster von spezifischen und nicht-spezifischen Rehospitalisierungen der sechs Index-Erkrankungen variierten krankheitsspezifisch über die Zeit. Nicht-spezifische Rehospitalisierungen betrafen häufig kardiovaskuläre Erkrankungen, was die Relevanz von kardiovaskulären Komorbiditäten und deren Prävention unterstreicht.

3.2 Charakterisierung der Erkrankungspopulationen bezüglich Soziodemographie und Komorbiditäten

Komorbiditäten und vor allem Herz-Kreislauf-Erkrankungen spielten eine beträchtliche Rolle als Grund für Rehospitalisierung nach einer Index-Erkrankung. Zur Identifikation der Komorbiditätslast wurden die einzelnen Erkrankungspopulationen zum Zeitpunkt der ersten Index-Hospitalisierung anhand des Elixhauser-Komorbiditäts-Scores analysiert, sowie soziodemographisch charakterisiert, um ein umfassendes Bild zu zeichnen.

3.2.1 Soziodemographische Variablen

Die soziodemographischen Eigenschaften der Erkrankungspopulationen unterschieden sich in wenigen markanten Variablen (**Tabelle 5**). Unterschiedlich waren z. B. die Hospitalisierungshäufigkeiten der unterschiedlichen Krankheitsentitäten; vergleicht man die Anzahl Patienten mit der Anzahl Index-Fälle, so wird evident, dass jeder COPD-Patient etwa zwei Index-Fälle lieferte, wohingegen OS-Patienten und Patienten mit AMI durchschnittlich etwa einen Index-Fall beitrugen. Die Anzahl an männlichen Patienten beim ersten Index-Fall unterschied sich erwartungsgemäß je nach Erkrankung erheblich, mit dem geringsten Anteil innerhalb der OS-Gruppe und dem höchsten Anteil innerhalb der COPD-Population. Das durchschnittliche Alter in den einzelnen Erkrankungspopulationen zum Zeitpunkt des ersten Index-Falls unterschied sich dagegen kaum.

Tabelle 5: Soziodemographische Charakterisierung der Erkrankungspopulationen anhand ihrer Index-Fälle.

	COPD	HERZ- INSUF- FIZIENZ	AKUTER MYO- KARD- INFARKT	OSTEO- POROSE	D. MELL. TYP 2	SCHLAG- ANFALL, TIA UND VORHOF- FLIM- MERN
ANZAHL INDEX-FÄLLE	28446	80870	18893	6111	23665	81632
ANZAHL PATIENTEN (GESAMT)	15778	52890	16991	5321	17530	65750
ANZAHL MÄNNLICHER PATIENTEN (%)	8688 (55,06 %)	22151 (41,88 %)	8965 (52,76 %)	767 (14,41 %)	8049 (45,92 %)	26974 (41,03 %)
ALTER* (MITTELWERT ± SD)	77,98 ± 6,43	81,72 ± 6,69	79,54 ± 6,72	81,25 ± 6,4	78,79 ± 6,47	79,51 ± 6,6

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung. **D. MELL.:** Diabetes mellitus. **SD:** Standard Deviation = Standardabweichung. **TIA:** Transitorische ischämische Attacke.

*Ein Patient konnte mehrere Index-Fälle beitragen. Die in diesem Kapitel durchgeführte Analyse sollte jedoch die Patientenpopulation bestmöglich charakterisieren. Um die Versichertenpopulation für jede Erkrankung beschreiben zu können, wurde festgelegt, dass jeder Patient einmalig, und zwar zum Zeitpunkt des ersten Auftretens im jeweiligen Erkrankungs-Datensatz, d.h. zum Zeitpunkt des ersten Index-Falls, charakterisiert wird. Durch die so ermittelten Baseline-Charakteristika zum Eintrittszeitpunkt konnten die unterschiedlichen Erkrankungspopulationen bestmöglich miteinander verglichen werden.

3.2.2 Komorbiditäten der Patientenpopulationen

Die Patientenpopulationen unterschieden sich hinsichtlich der aus den Nebendiagnosen ermittelten Elixhauser-Komorbiditäten erheblich (**Abb. 16**), wobei sich grundsätzlich zwei Patientenpopulationen von den durchschnittlichen Komorbiditätshäufigkeiten abhoben: Patienten mit HF hatten überdurchschnittlich viele Komorbiditäten, Patienten mit OS deutlich weniger als die anderen Patientenpopulationen. Betrachtet man die Patienten mit COPD, HF oder AMI, so ähnelten sich diese in ihren Mustern von Komorbiditäten.

Die Clusterung von Komorbiditäten mit den Hauptdiagnosen war geprägt von bekannten Geschlechts- und Prävalenzunterschieden in der Bevölkerung und Komplikationsmustern der entsprechenden Krankheiten. Erwartungsgemäß waren typische Volkskrankheiten für alle Erkrankungspopulationen relevant (z. B. Hypertonie, kongestive HF, kardiale Arrhythmien, Niereninsuffizienz/-versagen, Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes). Die einzelnen Erkrankungspopulationen wiesen erwartungsgemäße Komplikationsmuster auf. So wiesen Patienten mit der Index-Erkrankung COPD häufig kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. HF zu 33,5 %), metabolische Erkrankungen (DM 22,1 %), und pulmonale Herzkrankheit und Krankheiten des Lungenkreislaufes (11,1 %) auf.

Patienten mit HF wiesen entsprechend bekannten Komorbiditätsmustern erhöhte Anteile für kardiale Erkrankungen (z. B. kardiale Arrhythmien wie Vorhofflimmern oder -flattern zu 65,3 %), Niereninsuffizienz/-versagen (53,2 %) und Mangelanämien (5,2 %) auf. Patienten mit AMI, DM und OS bestätigten bisherige Ergebnisse dieser Arbeit, sodass vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen (AMI und DM, OS), Nierenerkrankungen (DM, OS) und rheumatische Erkrankungen (OS) vorlagen.

Hypertonie und DM stellen wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung von Vorhofflimmern und für einen Schlaganfall dar und waren erwartungsgemäß häufig in der S/AF-Population vorhanden (68,5 % bzw. 21,0 %). Komorbiditäten, die häufig nach Auftreten eines Schlaganfalls vorhanden sind, wie Lähmungen oder andere neurologische Erkrankungen, wie beispielsweise ein Parkinson-Syndrom, waren im Vergleich zu den anderen Erkrankungspopulationen überproportional häufig vertreten (27,8 % bzw. 17,3 %).

Die vollständige Auflistung der Anteile aller untersuchten Komorbiditäten pro Erkrankungspopulation findet sich im Anhang (**8.5 Tabelle mit Komorbiditäten zur Charakterisierung von Patientenpopulationen**).

Zusammenfassend litten die einzelnen Erkrankungspopulationen vor allem unter erwarteten Komorbiditäten, die den typischen Komorbiditätsmustern entsprachen, und sich häufig als kardiovaskuläre Komorbidität äußerten.

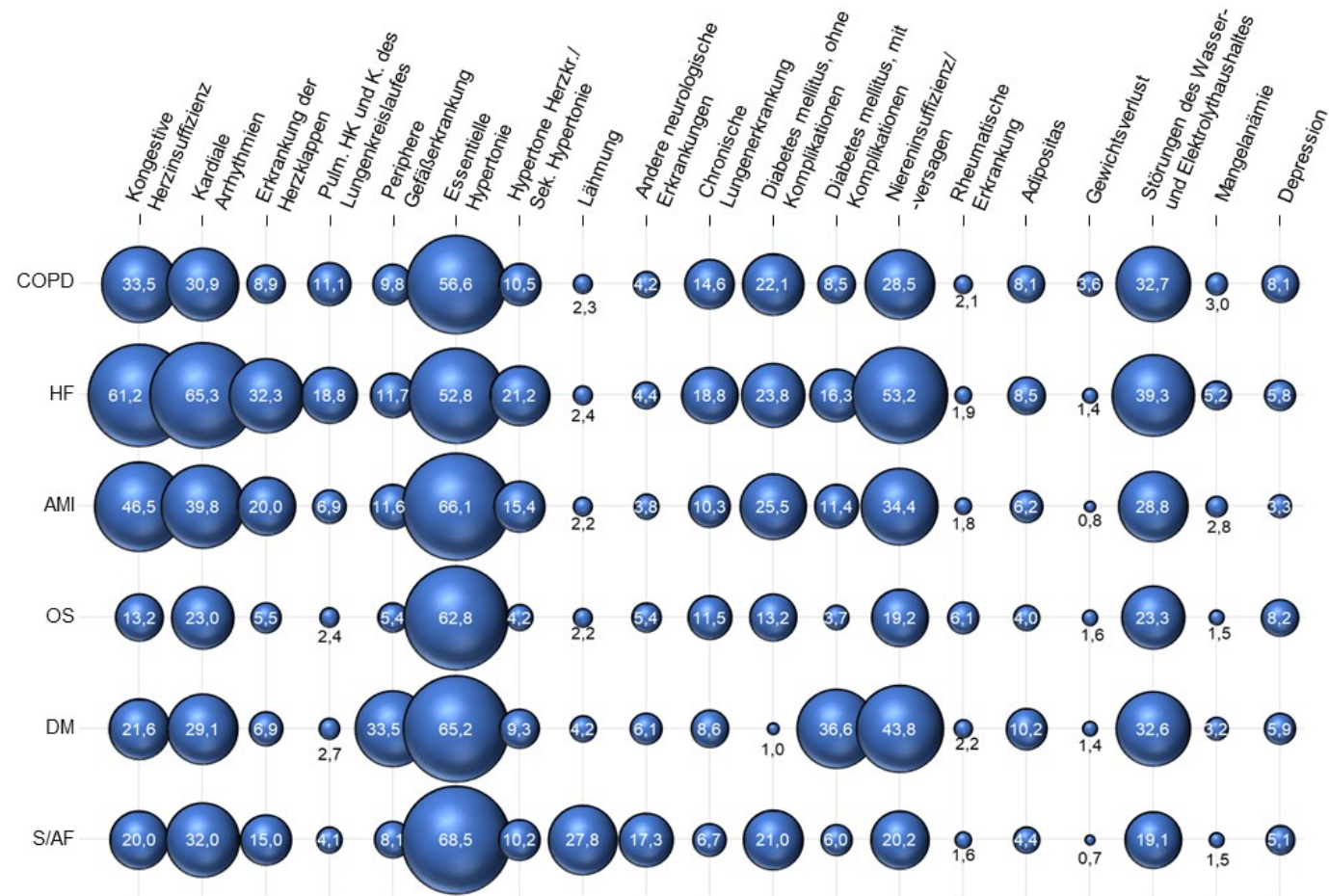


Abb. 16: Anteile der Index-Patientenpopulationen mit Komorbiditäten nach den Elixhauser Gruppen (aus Nebendiagnosen; Auswahl). Dargestellt ist der Anteil an Patienten mit Index-Erkrankung (Zeile), welche gleichzeitig auch an der aufgeführten Komorbidität (Spalte) litten. Index-Erkrankungen wurden durch die Hauptdiagnose des Index-Falls bestimmt. Komorbiditäten wurden aus Nebendiagnosen ermittelt. Als Nebendiagnosen werden Symptome oder Erkrankungen codiert, die neben der Hauptdiagnose bestehen oder sich während des Aufenthaltes entwickeln und einen Ressourcenverbrauch hervorrufen. Eine Pflicht zur Codierung einer Hauptdiagnose als Nebendiagnose besteht nicht. Unintuitive Ergebnisse wie die Komorbidität einer kongestiven HF bei nur 61 % der Patienten mit der Index-Erkrankung HF lassen sich mit diesen codierrechtlichen Vorgaben erklären.

AMI: Akuter Myokardinfarkt. **COPD:** Chronisch obstruktive Lungenerkrankung. **DM:** Diabetes mellitus Typ 2. **HK:** Herzkrankheit. **HF:** Herzinsuffizienz. **Kr.:** Krankheiten. **OS:** Osteoporose. **Pulm.:** Pulmonale. **S/AF:** Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke und Vorhofflimmern. **Sek.:** Sekundäre.

3.3 Identifikation von Prädiktoren für Rehospitalisierungen im Rahmen der Arzneimitteltherapie

Neben nicht-beeinflussbaren Prädiktoren für Rehospitalisierungen wie Komorbiditäten, müssten beeinflussbare Prädiktoren, vor allem im Bereich der Arzneimitteltherapie, identifiziert werden, um Rehospitalisierungen durch geeignete Präventionsstrategien zu vermeiden. Non-Adhärenz kann als ein beeinflussbarer Prädiktor in der Arzneimitteltherapie angesehen werden und Faktoren, die mit Non-Adhärenz assoziiert sind, müssen daher evaluiert werden, da sie ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Rehospitalisierung in Verbindung stehen. Anhand einer systematischen Literaturrecherche sollten in diesem Projekt daher Prädiktoren für Adhärenz identifiziert werden, wobei dies exemplarisch am Beispiel der direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) bei Patienten mit Vorhofflimmern durchgeführt wurde.

3.3.1 Literaturrecherche

Durch die Literaturrecherche in der Literaturdatenbank wurden 627 Artikel, durch weitere Quellen wie Literaturverzeichnisse weitere 46 Publikationen identifiziert. Durch Screening von Titel und Abstract wurden 563 Publikationen ausgeschlossen, sodass 109 Volltexte gelesen und mithilfe der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet wurden. Es wurden insgesamt 54 Studien in die Analyse eingeschlossen, wovon 26 Publikationen multivariate Ergebnisse lieferten, welche in einem Lollipop-Plot dargestellt wurden (**Abb. 19a-19b**). Die bibliographische Zusammenstellung der eingeschlossenen Studien befindet sich im Anhang (**8.4 Bibliographische Zusammenstellung der eingeschlossenen Publikationen**). Die eingeschlossenen Publikationen berichteten über ausschließlich erwachsene, ambulante, selbstständige Patienten, die DOAKs hauptsächlich therapeutisch aufgrund von Vorhofflimmern eingenommen hatten.

Es wurden 24 Publikationen eingeschlossen, welche sich mit (Non-)Adhärenz unter DOAKs beschäftigten. In 14 der 24 Publikationen (58 %) zu (Non-)Adhärenz unter DOAKs wurde anhand eines Schwellenwerts entschieden, ob es sich um adhärente oder nicht-adhärente Patienten handelte. Der am häufigsten gewählte Schwellenwert war $\geq 80\%$ (12 Publikationen; 86 % der Studien mit Schwellenwert). Eine Publikation verglich Patienten mit einer Adhärenz von 100 % mit Patienten, die diesen Wert nicht erreichten (Polymeris et al. 2016), eine andere Studie verwendete drei Adhärenz-Kategorien (niedrig, mittel, hoch) (Manzoor et al. 2017).

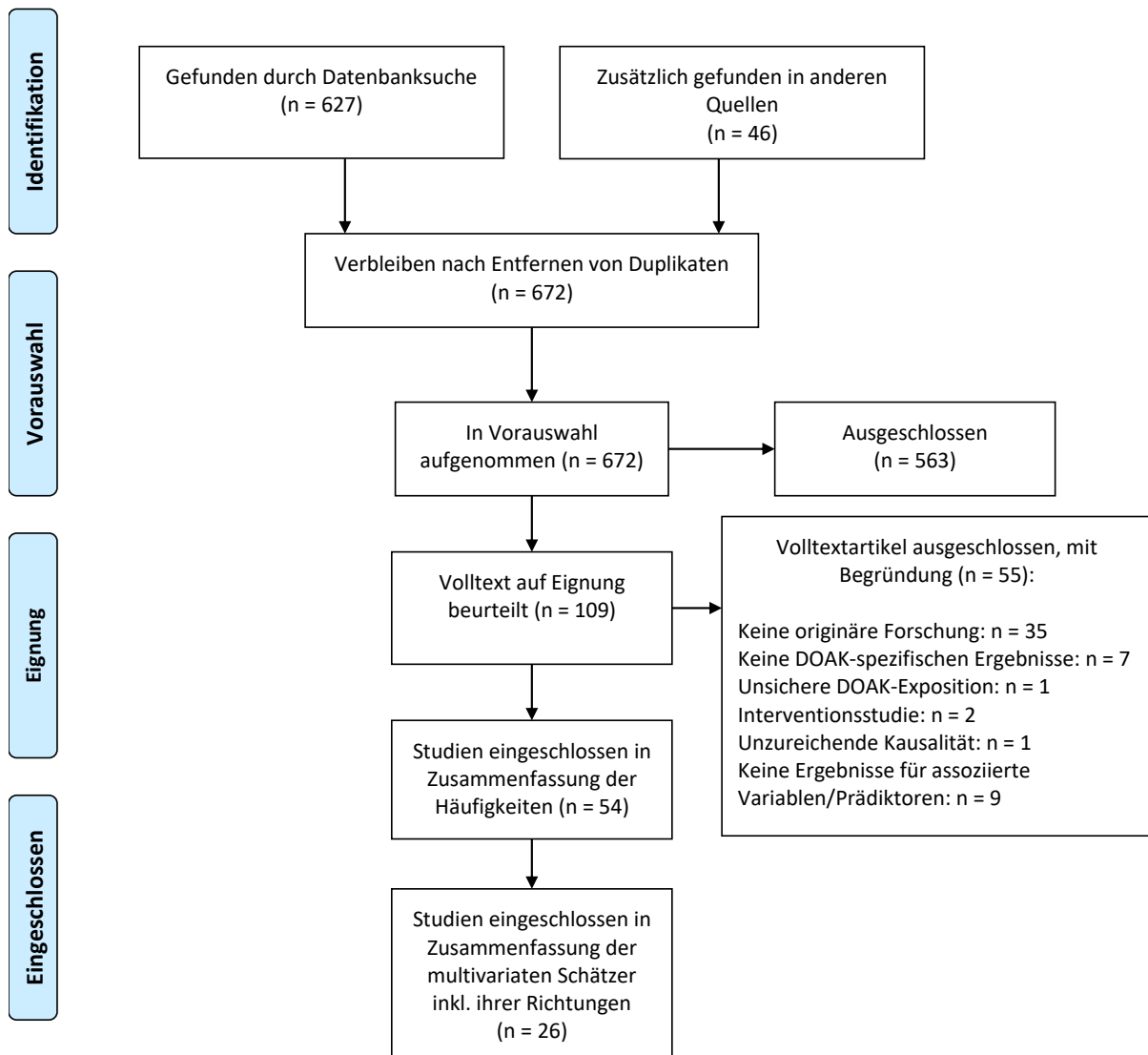


Abb. 17: PRISMA-Flussdiagramm für die verschiedenen Phasen der systematischen Literaturrecherche (adaptiert von Ruff et al. 2019).

Interventionsstudien wurden ausgeschlossen, da sie als Outcome lediglich Raten für Adhärenz oder Persistenz angaben oder diese für einzelne Substanzen miteinander verglichen.

DOAK: Direkte orale Antikoagulantien. **inkl.:** inklusive.

Die meisten Publikationen, die verschiedene Schwellenwerte untersuchten, nutzten diese primär dazu, substanzspezifische Adhärenzraten zu berichten (Brown et al. 2016b; Brown et al. 2017; Marquez-Contreras et al. 2016; McHorney et al. 2017; Polymeris et al. 2016). Nur zwei Publikationen untersuchten Assoziationen von Prädiktorvariablen mit (Non-)Adhärenz bei unterschiedlichen Schwellenwerten (Jacobs et al. 2018b; Manzoor et al. 2017), wobei in diesen Publikationen einige Prädiktoren nicht konsistent mit Non-Adhärenz bei verschiedenen Schwellenwerten (66-90, 80 oder auch 90 %) assoziiert waren. Unabhängig vom Schwellenwert war ein höheres Alter in beiden Publikationen konsistent mit einer höheren Adhärenz assoziiert (Jacobs et al. 2018b; Manzoor et al.

2017). In der Analyse von Manzoor und Mitarbeitern war auch eine höhere Anzahl an Arzneimitteln konsistent mit dem Erreichen einer höheren Adhärenz (66-90 % und ≥ 90 % Adhärenz im Vergleich zu < 66 % Adhärenz) assoziiert (Manzoor et al. 2017).

Ergebnisse aus Analysen, die sich mit Non-Persistenz beschäftigten, stammten häufiger aus qualitativen Analysen als Ergebnisse, die sich mit Non-Adhärenz beschäftigten. Diese stammten vor allem aus multivariaten Analysen (**Abb. 8a-18b**). Die Ergebnisse für Non-Persistenz wiesen mehr Heterogenität und vor allem mehr unterschiedliche Faktoren auf, die in die WHO-Adhärenz-Dimension der „therapiebezogenen Faktoren“ fielen (UAW und insbesondere Blutungsereignisse).

Die harmonisierten Variablen „Alter“ (16 Publikationen) und „Arzneimittellast“ (10 Publikationen) waren die beiden häufigsten Prädiktorvariablen, die statistisch signifikant mit (Non-)Adhärenz assoziiert waren, während „Komorbiditäten“ (56 Analysen) am häufigsten in multivariaten Analysen assoziiert waren (**Abb. 8a**). Die harmonisierte Variable „Komorbiditäten“ war auch innerhalb der Prädiktoren für einen Abbruch der Therapie (Non-Persistenz) unter den häufigsten statistisch signifikanten Ergebnissen vertreten (19 Publikationen). Weitere häufig assoziierte, harmonisierte Variablen waren „blutungsbedingte Ereignisse“, „andere UAW“ und „Entscheidung/Bedenken des Patienten“ (**Abb. 8b**), worin beispielsweise die Angst vor UAW, der Unwille oder die Verweigerung, Arzneimittel einzunehmen, eingeschlossen sind. Eine Übersicht zu allen harmonisierten Variablen, die eingeschlossenen zugeordneten Variablen in ihrem originalen Wortlaut und die Zuordnung der harmonisierten Variablen zu den WHO-Adhärenz-Dimensionen befindet sich im Anhang (**8.2 und 8.3**).

A

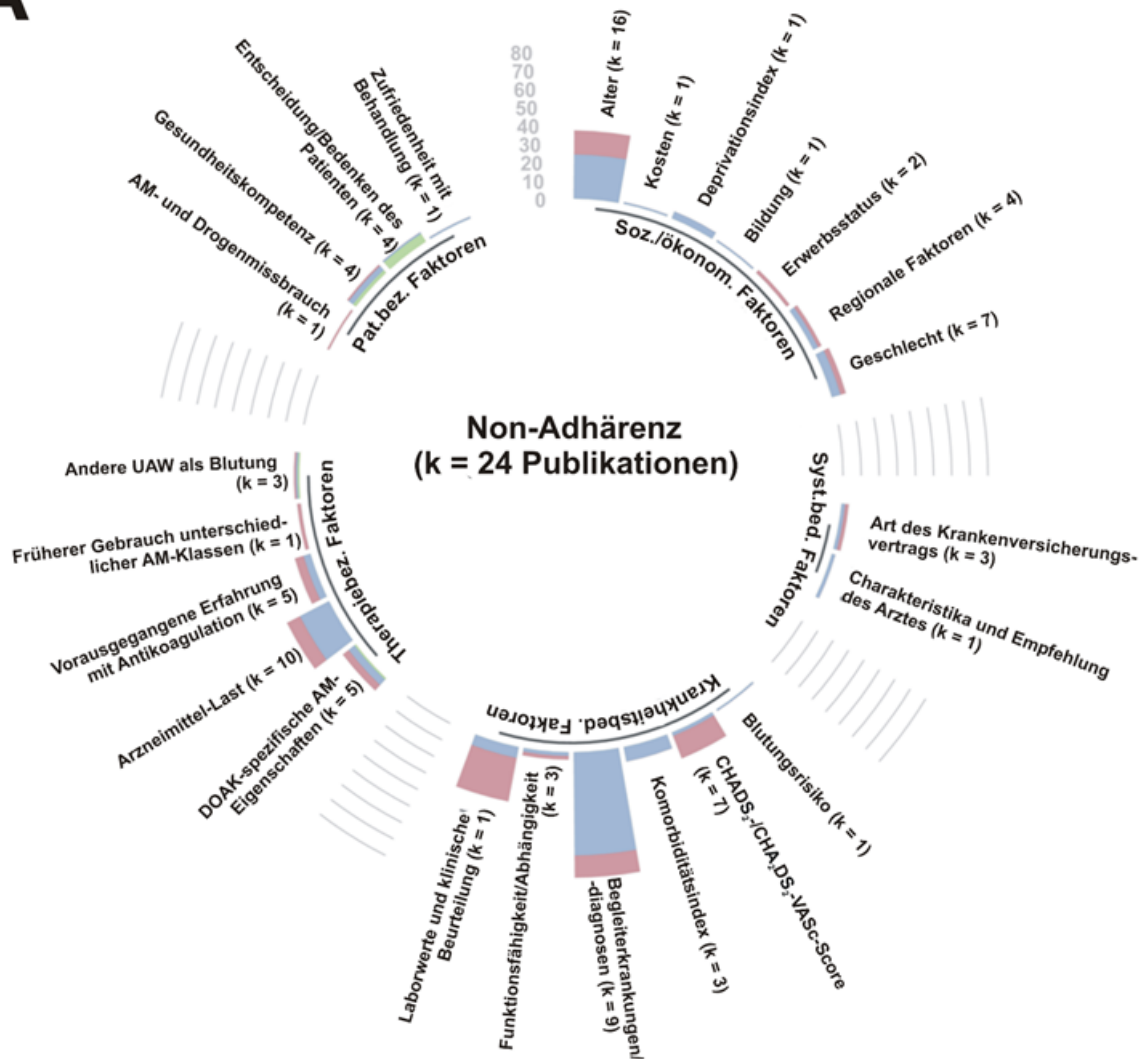


Abb. 18a: Ergebnisse der Literaturrecherche in PubMed für mögliche Prädiktoren von DOAK-Non-Adhärenz (adaptiert von Ruff et al. 2019).

Der jeweilige Analysentyp der Publikationen ist in grün (qualitativ), rot (univariat) und blau (multivariat) gekennzeichnet. Die Höhe der Balken gibt die Anzahl an statistisch signifikanten (Analyse-)Ergebnissen für jede Prädiktorvariable an und „k“ die Anzahl an Publikationen, in der die Variable signifikant assoziiert war.

AM: Arzneimittel. **DOAK:** Direkte orale Antikoagulantien. **GI-Blutung:** Gastrointestinale Blutung. **Krankheitsbed.:** Krankheitsbedingte. **Pat.bez.:** Patientenbezogene. **Soz./Ökonom.:** Soziale/Ökonomische. **Syst.bed.:** Systembedingte. **Therapiebez.:** Therapiebezogene. **UAW:** Unerwünschte Arzneimittelwirkung.

B

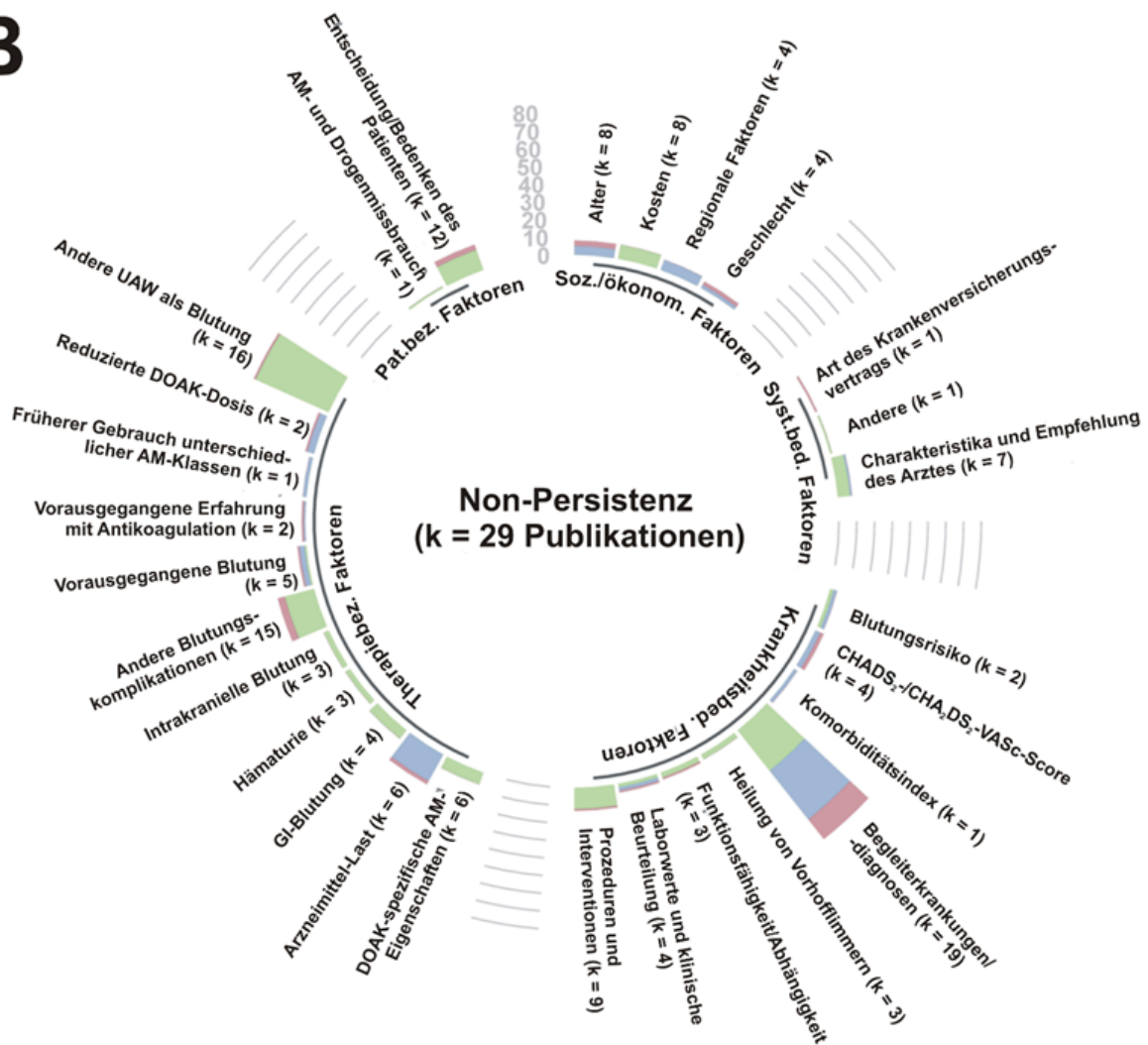


Abb. 18b: Ergebnisse der Literaturrecherche in PubMed für mögliche Prädiktoren von DOAK-Non-Persistenz (adaptiert von Ruff et al. 2019).

Der jeweilige Analysetyp der Publikationen ist in grün (qualitativ), rot (univariat) und blau (multivariat) gekennzeichnet. Die Höhe der Balken gibt die Anzahl an statistisch signifikanten (Analyse-)Ergebnissen für jede Prädiktorvariable an und „k“ die Anzahl an Publikationen, in der die Variable signifikant assoziiert war.

AM: Arzneimittel. **DOAK:** Direkte orale Antikoagulantien. **GI-Blutung:** Gastrointestinale Blutung. **Krankheitsbed.:** Krankheitsbedingte. **Pat.bez.:** Patientenbezogene. **Soz./Ökonom.:** Soziale/Ökonomische. **Syst.bed.:** Systembedingte. **Therapiebez.:** Therapiebezogene. **UAW:** Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Multivariate Ergebnisse für Non-Adhärenz und Non-Persistenz stimmten in großen Teilen überein (**Abb. 19a-19b**). Während einzelne Komorbiditäten Schutz- oder Risikofaktor für Non-Adhärenz (Schutzfaktor oder Risikofaktor: Demenz/kognitive Beeinträchtigung, DM) und Non-Persistenz (Schutzfaktor oder Risikofaktor: Gefäßerkrankung, HF, DM) sein konnten, stellte ein höherer Komorbiditätsindex insgesamt einen Risikofaktor für Non-Adhärenz dar. Umgekehrt schien ein höheres Alter vor Non-Adhärenz und Non-Persistenz zu schützen. Die gleichzeitige Einnahme von

Thrombozytenaggregationshemmern schließlich erwies sich in neun multivariaten Analysen als Risikofaktor für Non-Persistenz und nur in einer Analyse als protektiv (**Abb. 19b**).

Ergebnisse der multivariaten Analysen zu Non-Adhärenz

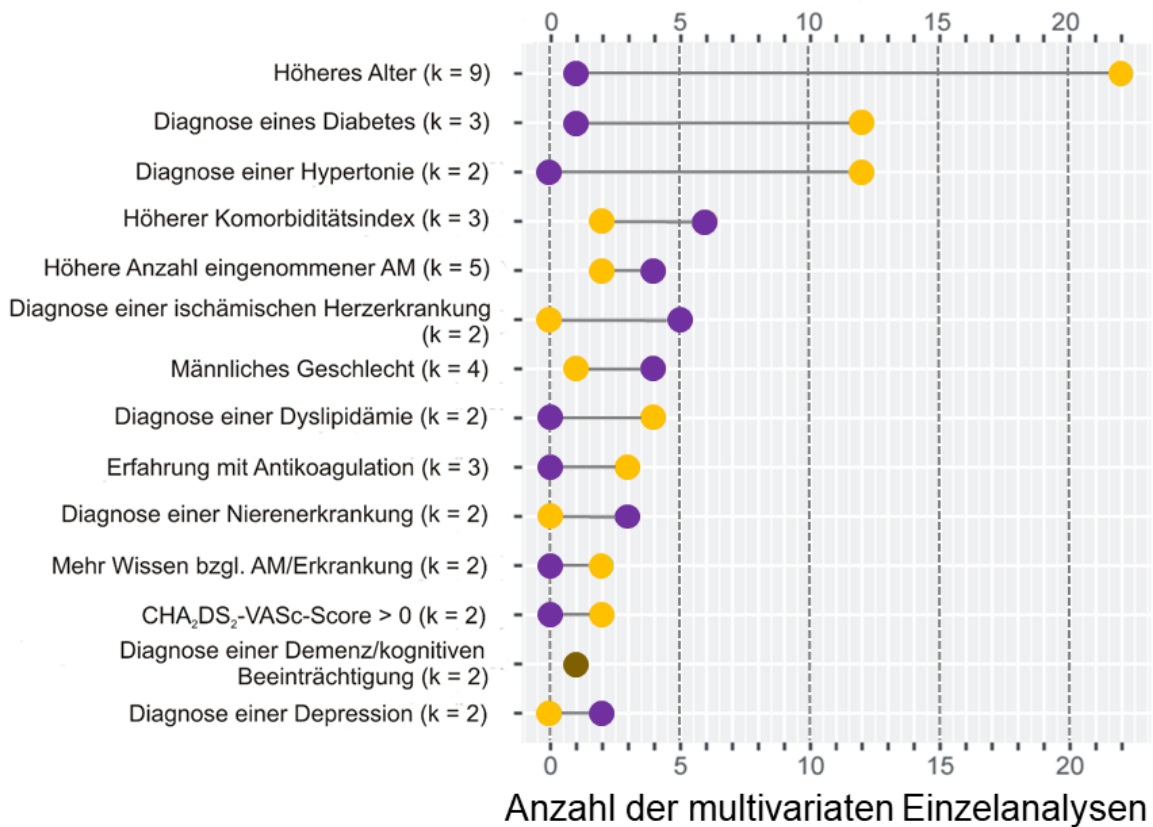


Abb. 19a: Ergebnisse der multivariaten Analysen zu Non-Adhärenz (adaptiert von Ruff et al. 2019). Schätzer, die in mehr als einer Publikation assoziiert waren, sind in einem Lollipop-Plot mit ihrer Anzahl und Richtung dargestellt. Violette Punkte zeigen eine Risikokonstellation an (positive Assoziation mit Non-Adhärenz). Gelbe Punkte zeigen eine protektive Konstellation an (negative Assoziation mit Non-Adhärenz).

Beispielsweise war die Diagnose einer Hypertonie in zwölf Einzelanalysen protektiv mit Non-Adhärenz assoziiert und damit als Schutzfaktor vor Non-Adhärenz zu sehen (gelber Punkt). In keiner Analyse wurde die Diagnose einer Hypertonie als Risikofaktor identifiziert (violetter Punkt gibt 0 Ergebnisse an). Das männliche Geschlecht war in vier Einzelanalysen als Risikofaktor mit Non-Adhärenz assoziiert (violetter Punkt) und in einem Ergebnis als protektiver Schutzfaktor (gelber Punkt). Die Punkte sind mit einer geraden Linie verbunden, um die unterschiedlichen Häufigkeiten für jede Prädiktorvariable zu visualisieren; je länger die Linie, umso klarer die Schlussfolgerung für die Variable, je kürzer die Linie, umso widersprüchlicher die Variable. „K“ gibt die Anzahl an Publikationen wieder, in der die Variable signifikant assoziiert war.

AM: Arzneimittel. **bzgl.:** Bezüglich. **DOAK:** Direkte orale Antikoagulantien. **TAH:** Thrombozytenaggregationshemmer. **TIA:** Transitorische ischämische Attacke.

Ergebnisse der multivariaten Analysen zu Non-Persistenz

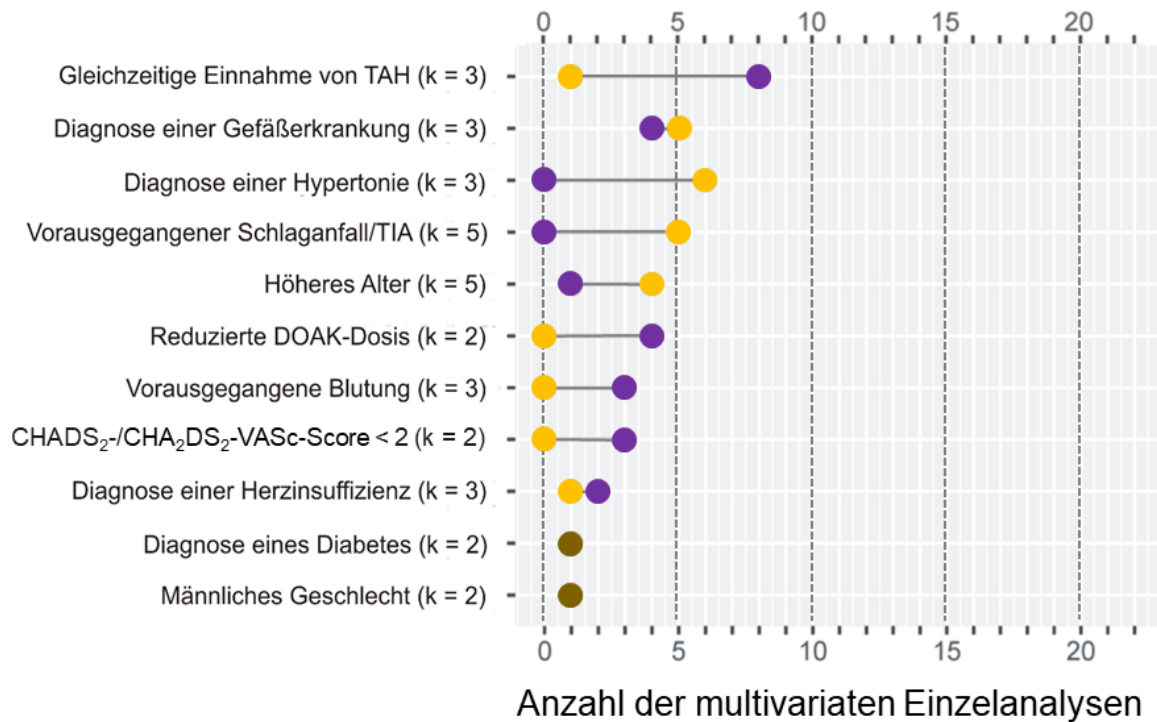


Abb. 19b: Ergebnisse der multivariaten Analysen zu Non-Persistenz (adaptiert von Ruff et al. 2019). Schätzer, die in mehr als einer Publikation assoziiert waren, sind in einem Lollipop-Plot mit ihrer Anzahl und Richtung dargestellt. Violette Punkte zeigen eine Risikokonstellation an (positive Assoziation mit Non-Persistenz). Gelbe Punkte zeigen eine protektive Konstellation an (negative Assoziation mit Non-Persistenz). Die Punkte sind mit einer geraden Linie verbunden, um die unterschiedlichen Häufigkeiten für jede Prädiktorvariable zu visualisieren; je länger die Linie, umso klarer die Schlussfolgerung für die Variable, je kürzer die Linie, umso widersprüchlicher die Variable. „K“ gibt die Anzahl an Publikationen wieder, in der die Variable signifikant assoziiert war.

AM: Arzneimittel. **DOAK:** Direkte orale Antikoagulantien. **TAH:** Thrombozytenaggregationshemmer. **TIA:** Transitorische ischämische Attacke.

Zusammenfassend sind in der Literatur vielfältige Variablen berichtet, die mit (DOAK-)Non-Adhärenz bzw. Non-Persistenz assoziiert sind. Unter ihnen sind bekannte Variablen, die grundsätzlich prädiktiv für (Non-)Adhärenz (Kardas et al. 2013), und teilweise nicht beeinflussbar sind. Beispielsweise sind dies das Geschlecht oder das Alter. Faktoren, welche mit dem Abbruch einer DOAK-Therapie assoziiert sind, waren vor allem im Bereich der spezifischen DOAK-assozierten UAW zu finden (Blutungen).

3.4 Vorhersage von Rehospitalisierungen in sechs Risikopopulationen und Prüfung der Generalisierbarkeit

Ziel dieses Projektes war die Identifikation von Risikopatienten für spezifische Rehospitalisierungen mithilfe von Prädiktionsmodellen. Dazu wurden zunächst Unterschiede in zuvor operationalisierten Kandidatenprädiktoren zwischen spezifisch rehospitalisierten und nicht-rehospitalisierten Patienten untersucht.

3.4.1 Strata von rehospitalisierten und nicht-rehospitalisierten Patienten

Zur Charakterisierung von spezifisch rehospitalisierten bzw. nicht-rehospitalisierten Patienten und zur Identifikation von Unterschieden wurden diese soziodemographisch charakterisiert.

Die Anzahl an Index-Fällen mit bzw. ohne spezifische Rehospitalisierung unterschied sich zwischen den einzelnen Erkrankungen deutlich (**Tabelle 6**). COPD-Patienten lieferten etwa 1,7 Index-Fälle mit spezifischer Rehospitalisierung und 1,4 Index-Fälle ohne spezifische Rehospitalisierung. Die Anzahl an beigetragenen Index-Fällen mit bzw. ohne spezifische Rehospitalisierung unterschied sich für die anderen Erkrankungen nicht (jeweils etwa ein Index-Fall pro Patient).

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit und ohne spezifische Rehospitalisierung unterschied sich innerhalb einer Erkrankung nicht. Außer für OS lag bei Männern der Anteil an Fällen mit spezifischer Rehospitalisierung grundsätzlich immer höher als der Anteil an Fällen ohne Rehospitalisierung. Außerdem lag bei OS der Anteil spezifischer Rehospitalisierungen von Männern erwartungsgemäß sehr niedrig und nur bei 13,25 %.

Erwartungsgemäß lag die Anzahl der Hospitalisierungen im vorherigen Jahr für die Index-Fälle mit spezifischer Rehospitalisierung immer über der Anzahl der Hospitalisierungen im vorherigen Jahr für die Index-Fälle ohne Rehospitalisierung (bis zu 1,13 Hospitalisierungen mehr). COPD- und HF-Patienten hatten die höchste Anzahl an Hospitalisierungen im Jahr vor dem Index-Fall.

In den aus den Nebendiagnosen der Index-Fälle bestimmten Komorbiditäten (Elixhauser-Gruppen, siehe auch Kapitel 2.6.2 bzw. 2.8.1.2) gab es große Unterschiede zwischen Index-Fällen mit oder ohne Rehospitalisierung (siehe Anhang

8.8 Tabelle mit Komorbiditäten zur Charakterisierung der Index-Fälle).

Tabelle 6: Soziodemographische Charakterisierung der Index-Fälle stratifiziert nach Fällen mit und ohne spezifische Rehospitalisierung.

	INDEX-HOSPITALISIERUNG											
	COPD		Herzinsuffizienz		Akuter Myokardinfarkt		Osteoporose		Diabetes mellitus Typ 2		Schlaganfall, TIA und Vorhofflimmern	
ANZAHL INDEX-FÄLLE	28446		80870		18893		6111		23665		81632	
ANZAHL PATIENTEN (GESAMT)	15778		52890		16991		5321		17530		65750	
	Fälle mit spezifischer Rehospitalisierung		Fälle mit spezifischer Rehospitalisierung		Fälle mit spezifischer Rehospitalisierung		Fälle mit spezifischer Rehospitalisierung		Fälle mit spezifischer Rehospitalisierung		Fälle mit spezifischer Rehospitalisierung	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein
ANZ. INDEX-FÄLLE (% AN ALLEN INDEX-FÄLLEN)	7217 (25,37)	21229 (74,63)	16749 (20,71)	64121 (79,29)	4116 (21,79)	14777 (78,21)	664 (10,87)	5447 (89,13)	2621 (11,08)	21044 (88,92)	4397 (5,39)	77235 (94,61)
ANZ. PATIENTEN (% AN ALLEN PATIENTEN)*	4155 (26,33)	14698 (93,16)	12184 (23,04)	49362 (93,33)	3846 (22,64)	13919 (81,92)	595 (11,18)	5081 (95,49)	2049 (11,69)	17115 (97,63)	4153 (6,32)	63524 (96,61)
ANZ. FÄLLE, DIE MÄNNER BETRAFEN (%)#	4427 (61,34)	11862 (55,88)	7687 (45,90)	26758 (41,73)	2320 (56,37)	7711 (52,18)	88 (13,25)	777 (14,26)	1461 (55,74)	9876 (46,93)	2027 (46,10)	31054 (40,21)
ALTER (MITTELWERT ± SD)	77,24 ± 6,05	78,28 ± 6,51	81,4 ± 6,60	81,84 ± 6,71	79,03 ± 6,46	79,72 ± 6,77	80,65 ± 6,20	81,3 ± 6,44	78,43 ± 6,27	78,88 ± 6,52	80,51 ± 6,55	79,48 ± 6,59
ANZ. HOSPITALISIERUNGEN IM JAHR VOR INDEX-FALL (MITTELWERT ± SD)	2,62 ± 2,50	1,49 ± 1,77	2,01 ± 2,01	1,45 ± 1,68	0,94 ± 1,48	0,80 ± 1,29	1,20 ± 1,63	1,10 ± 1,50	1,82 ± 1,82	1,24 ± 1,56	0,95 ± 1,30	0,83 ± 1,25

*Der prozentuale Anteil wurde anhand der Gesamtanzahl an Patienten, die Index-Fälle generierten, berechnet. Jeder Patient konnte mehr als einen Index-Fall beitragen, auf welchen eine Rehospitalisierung folgte oder nicht folgte. Die Summe des prozentualen Anteils an Patienten weicht daher von 100 % ab.

#Der prozentuale Anteil der durch Männer verursachten Fälle bezieht sich auf die Anzahl an Index-Fälle, jeweils unterschieden in Fälle mit Rehospitalisierung bzw. Fälle ohne Rehospitalisierung. Die Summe des prozentualen Anteils weicht daher von 100 % ab.

Anz.: Anzahl. **Bzw.:** Beziehungsweise. **SD:** Standard Deviation = Standardabweichung. **TIA:** Transitorische ischämische Attacke.

3.4.2 STOPP-/START-Kriterien

3.4.2.1 STOPP-Kriterien

Von den 49 operationalisierten STOPP-Kriterien lieferten 30 Kriterien Verschreibungsanteile von mindestens 1 % in mindestens einer der sechs Krankheitspopulationen. In allen Fallpopulationen lag der Anteil von elf STOPP-Kriterien bei über 1 %, von drei STOPP-Kriterien bei über 5 % (B8, C3, H5), sodass diese Kriterien relevant erschienen, unabhängig von der Index-Erkrankung (die vollständige Auflistung aller Kriterien sind im Anhang **8.10 Tabelle mit STOPP-Kriterien zur Charakterisierung der Index-Fälle** zu finden).

Die Kriterien mit einem Anteil größer 1 % lauten:

- B8: Thiazide bei Thiaziddiuretika bei Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypercalcämie oder Vorgeschichte von Gicht; Anteil auch > 5 %
- B9: Schleifendiuretika bei Hypertonie mit Harninkontinenz
- B12: Aldosteronantagonisten mit Kalium-sparenden Arzneimitteln
- C3: TAH oder Antikoagulanzen bei Blutungsrisiko; Anteil auch > 5 %
- C10: NSAR in Kombination mit Antikoagulanzen
- C11: NSAR mit TAH ohne PPI
- E3: Faktor Xa-Inhibitoren bei eGFR < 15 ml/min/1,73m²
- E4: NSAR bei eGFR < 50 ml/min/1,73m²
- E6: Metformin bei eGFR < 30 ml/min/1,73m²
- F3: Obstipierende AM bei chronischer Obstipation
- H5: Glucocorticoide bei Arthrose; Anteil auch > 5 %

Die Erfüllung eines STOPP-Kriteriums, d.h. das Vorliegen einer Erkrankung zusammen mit einem ungeeigneten Arzneimittel oder einer ungeeigneten Arzneimittelkombination, sollte vermehrt zu gesundheitlichen Ereignissen (z. B. Rehospitalisierungen) führen. Indikationsspezifische STOPP-Kriterien (z. B. STOPP G2 – systemische Glucocorticoide als Erhaltungstherapie bei COPD, siehe auch **Tabelle 1**) müssten daher bei Index-Fällen mit spezifischer Rehospitalisierung zu einem höheren Anteil vertreten sein als bei Index-Fällen ohne spezifische Rehospitalisierung.

Der größte absolute Unterschied zwischen Index-Fällen mit und ohne Rehospitalisierung lag für Kriterium STOPP H5 (Glucocorticoide bei Arthrose) bei COPD vor (3,77 % statistisch signifikanter

Unterschied mit einem höheren Anteil für Fälle mit Rehospitalisierung, p-Wert < 0,001), gefolgt von STOPP B12 (Aldosteronantagonisten mit kaliumsparenden Arzneimitteln) bei AMI (3,39 % statistisch signifikanter Unterschied mit einem höheren Anteil für Fälle mit Rehospitalisierung, p-Wert < 0,001).

Für das indikationsspezifische Kriterium STOPP G1 (Theophyllin-Monotherapie bei COPD) lag der Anteil an Fällen ohne spezifische Rehospitalisierung (0,8 %) statistisch signifikant höher als der Anteil der Index-Fälle mit spezifischer Rehospitalisierung (0,5 %, p-Wert = 0,004; **Abb. 20a-20b**). Das indikationsspezifische Kriterium STOPP G2 (Systemische Glucocorticoide als Erhaltungstherapie bei COPD) zeigte leicht erhöhte Anteile der Index-Fälle mit spezifischer Rehospitalisierung (13,7 %, Unterschied von 1,1 % zu Index-Fällen ohne spezifische Rehospitalisierung, p-Wert = 0,022).

Kardiovaskuläre STOPP-Kriterien (Sektion B) waren in den Index-Fällen mit spezifischer Rehospitalisierung der kardiovaskulären Erkrankungen HF, AMI und S/AF tendenziell zu höheren Anteilen vertreten als bei den Index-Fällen ohne spezifische Rehospitalisierung. STOPP B12 (Aldosteronantagonisten mit kaliumsparenden Arzneimitteln) zeigte die größten Unterschiede zwischen Index-Fällen mit bzw. ohne spezifische Rehospitalisierung für HF und AMI an (18,1 % vs. 16,9 % für HF, p-Wert < 0,001 und 12,9 % vs. 9,5 % für AMI, p-Wert < 0,001).

Das für HF indikationsspezifische STOPP-Kriterium J2 (Thiazolidendione bei HF) zeigte niedrige Prävalenzen (je 0,1 % der Fälle mit bzw. ohne spezifische Rehospitalisierung, kein statistisch signifikanter Unterschied). AMI und S/AF-Patienten sollten keine COX-2 selektiven NSAR erhalten (STOPP H7), da hierdurch ein erhöhtes Risiko für AMI und Schlaganfall resultiert. Die Prävalenzen der Index-Fälle mit spezifischer Rehospitalisierung für AMI (1,5 %) und für S/AF (1,0 %) waren für das Kriterium STOPP H7 identisch zu den Prävalenzen der Index-Fälle ohne spezifische Rehospitalisierung für AMI und S/AF und wiesen dementsprechend auch keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

Prävalenzen des DM-indikationsspezifischen STOPP-Kriteriums J1 (langwirksame Sulfonylharnstoffe) waren unerwarteterweise höher für Index-Fälle ohne spezifische Rehospitalisierung als für Fälle mit spezifischer Rehospitalisierung (statistisch signifikanter Unterschied mit p-Wert < 0,001). STOPP-Kriterium J3 (Beta-Blocker bei hypoglykämischen Episoden bei DM) war hingegen erwartungsgemäß häufiger bei Index-Fällen mit spezifischer Rehospitalisierung als bei Fällen ohne spezifische Rehospitalisierung vertreten (3,7 % vs. 3,3 %, p-Wert > 0,05).

3.4.2.2 START-Kriterien

Die Prävalenzen der verschiedenen START-Kriterien waren sehr unterschiedlich verteilt; über alle Erkrankungen hinweg waren kardiovaskuläre START-Kriterien (Sektion START „A“) erwartungsgemäß mit hohen Prävalenzen vertreten (**Abb. 21a-21b**). Das indikationsspezifische START-Kriterium E4 (Antiresorptive oder osteoanabole Therapie bei OS) wies erwartungsgemäß die höchsten Prävalenzen in der OS-Population auf (70,33 % der Index-Fälle für OS mit spezifischer Rehospitalisierung). Die vollständige Auflistung der Prävalenzen aller Kriterien befindet sich im Anhang (**8.9 Tabelle mit START-Kriterien zur Charakterisierung der Index-Fälle**).

Erwartungsgemäß könnte das Fehlen einer Therapie für eine bestimmte Indikation und somit das Vorliegen eines START-Kriteriums gesundheitliche Nachteile (und damit auch Rehospitalisierungen) haben. Index-Fälle mit nachfolgender spezifischer Rehospitalisierung müssten zu höheren Anteilen ein indikationsspezifisches START-Kriterium aufweisen als Index-Fälle ohne spezifische Rehospitalisierung. Zum Beispiel müsste START-Kriterium A3 – Antithrombotische Therapie bei Vorgeschichte von koronarer, zerebraler oder peripher vaskulärer Erkrankung – zu einem größeren Anteil bei Index-Fällen mit spezifischer Rehospitalisierung für AMI als bei Index-Fällen ohne spezifische Rehospitalisierung für AMI auftreten. Hinsichtlich ihrer Prävalenz zwischen Index-Fällen mit und Index-Fällen ohne Rehospitalisierung unterschieden sich die START-Kriterien jedoch nicht oder nur vereinzelt signifikant (**Abb. 21a-21b**).

Es wurden keine START-Kriterien operationalisiert, welche den Respirationstrakt betrafen, da die benötigten Bedingungen der START-Kriterien nicht in Abrechnungsdaten deutscher Krankenkassen vorhanden sind. Für COPD waren dementsprechend keine indikationsspezifischen START-Kriterien vorhanden. Anteile der Index-Fälle mit bzw. ohne spezifische Rehospitalisierung für COPD unterschieden sich für drei START-Kriterien signifikant (A6: ACE-Hemmer bei HF/KHK, p-Wert < 0,001; A7: Beta-Blocker bei ischämischer Herzkrankheit, p-Wert = 0,001; E4: Antiresorptive oder knochenanabole Therapie bei OS, p-Wert = 0,013), jeweils mit einer höheren Prävalenz innerhalb der Index-Fälle mit spezifischer Rehospitalisierung.

Das für HF spezifische START-Kriterium A8 (geeigneter Beta-Blocker bei systolischer HF) war bei Index-Fällen ohne spezifische Rehospitalisierung für HF zu leicht höheren Anteilen vertreten als bei Index-Fällen mit spezifischer Rehospitalisierung für HF (Differenz von 1,08 %, p-Wert = 0,010). Bei den anderen kardiovaskulären START-Kriterien waren statistisch signifikante Unterschiede zwischen Index-Fällen mit und ohne spezifische Rehospitalisierung zu erkennen, die jedoch nur gering ausfielen (Differenzen von bis zu 1,99 %).

Indikationsspezifische START-Kriterien für AMI (START A3: Antithrombotische Therapie bei Vorgeschichte von koronarer, zerebraler oder peripher vaskulärer Erkrankung; START A5: Statine bei Vorgeschichte von koronarer, zerebraler oder peripher vaskulärer Erkrankung; START A6: ACE-Hemmer bei HF/KHK; START A7: Beta-Blocker bei ischämischer Herzkrankheit) wiesen leicht erhöhte Prävalenzen für Index-Fälle ohne spezifische Rehospitalisierung auf (3,33 % bzw. 3,84 % bzw. 2,05 % bzw. 3,66 %), die statistisch signifikant waren (p-Werte < 0,001 bzw. für START A3 und START A5; p-Wert = 0,013 für START A6; p-Wert < 0,001 für START A7).

Das START-Kriterium E4 (Antiresorptive oder knochenanabole Therapie bei OS) wies erwartungsgemäß höhere Prävalenzen bei Fällen mit spezifischer Rehospitalisierung als bei Fällen ohne Rehospitalisierung auf, war jedoch nicht statistisch signifikant.

Das indikationsspezifische Kriterium F1 (ACE-Hemmer oder ARB bei DM mit renaler Erkrankung) war nur in einem Index-Fall mit spezifischer Rehospitalisierung und in 19 Fällen ohne spezifische Rehospitalisierung vorhanden (aufgrund der geringen Anteile von 0,04 % bzw. 0,09 % wurde dieses Kriterium in **Abb. 21a und 21b** nicht gezeigt; Unterschied ist nicht statistisch signifikant). Das Kriterium START A5 (Statine bei Vorgeschichte von koronarer, zerebraler oder peripher vaskulärer Erkrankung) zeigte unterschiedliche Häufigkeiten zwischen Fällen mit und ohne spezifische Rehospitalisierung bei DM (6,15 %), was den größten Unterschied zwischen Prävalenzen der Fälle mit bzw. ohne spezifische Rehospitalisierung darstellte und statistisch signifikant war (p-Wert < 0,001). Weiterhin wiesen kardiovaskuläre START-Kriterien (Sektion A) statistisch signifikante Unterschiede zwischen Prävalenzen der Fälle mit bzw. ohne spezifische Rehospitalisierungen für DM auf mit höheren Anteilen für Fällen mit spezifischen Rehospitalisierungen (alle p-Werte < 0,05).

Die für S/AF indikationsspezifische Kriterien START A1 (Antikoagulation bei chronischem AF) und START A2 (ASS bei chronischem AF wegen Kontraindikation) waren in Fällen mit bzw. ohne spezifische Rehospitalisierung zu gleichen Anteilen vertreten (Differenz von 0,17 % bzw. 0,68 %, p-Wert jeweils > 0,05).

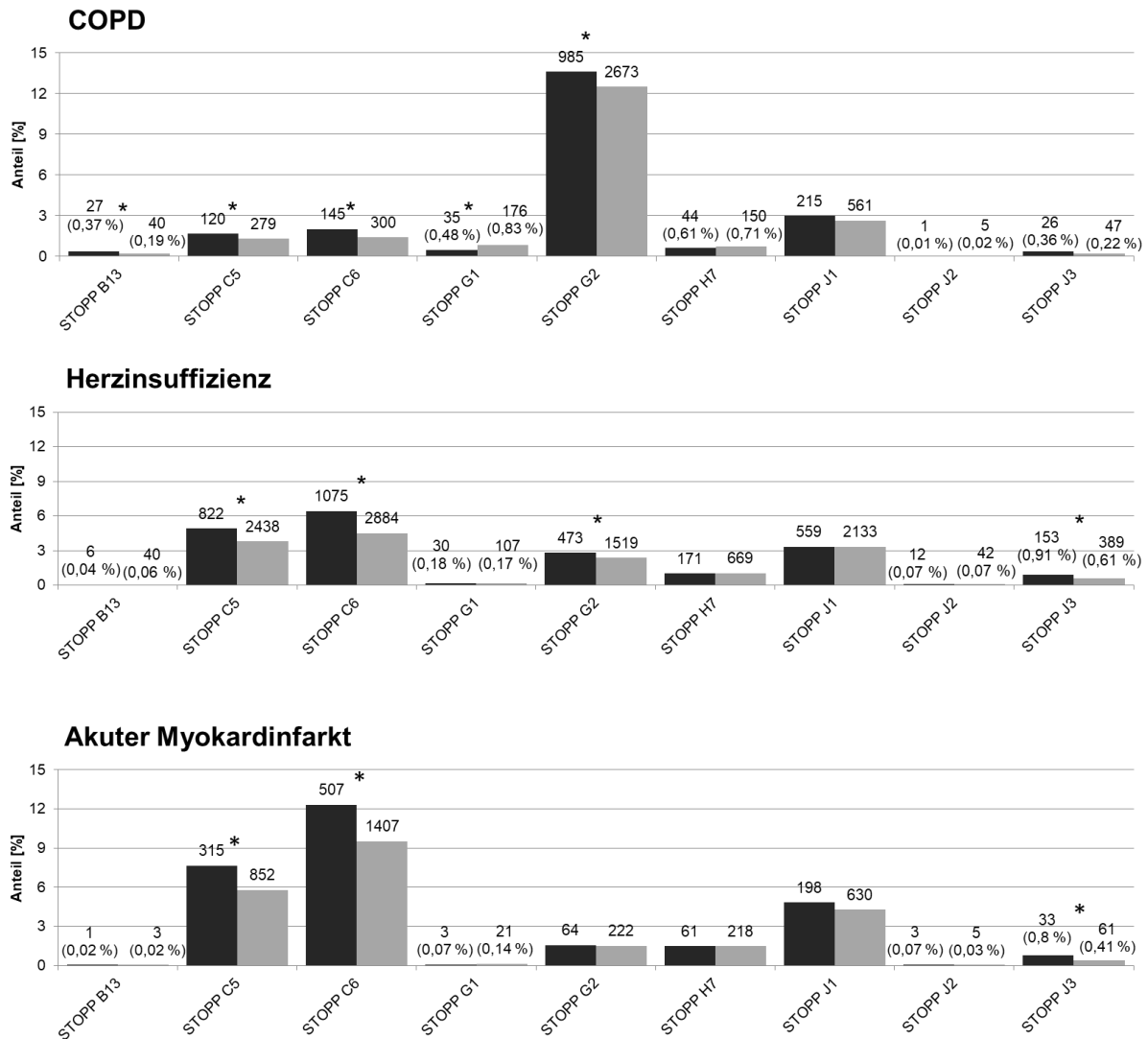


Abb. 20a: Anteil der Index-Fälle für COPD, Herzinsuffizienz und akuten Myokardinfarkt mit Exposition zu STOPP-Kriterien (Auswahl).

Der Anteil an Index-Fällen mit spezifischer Rehospitalisierung ist in schwarz dargestellt, der Anteil an Index-Fällen ohne spezifische Rehospitalisierung in grau. Absolute Fallzahlen sind über den zugehörigen Balken angegeben. Bei relativen Anteilen < 1 % sind relative Anteile in Klammern angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede (95 %-Konfidenzniveau) sind mit einem * gekennzeichnet.

STOPP B13: PDE-5-Hemmer bei Herzinsuffizienz/Nitrat-Therapie für Angina pectoris. STOPP C5: Acetylsalicylsäure und Vitamin K-Antagonisten/Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern. STOPP C6: Thrombozytenaggregationshemmer und Vitamin K-Antagonisten/Antikoagulanzen bei stabiler koronarer, zerebrovaskulärer oder peripher arterieller Erkrankung. STOPP G1: Theophyllin als Monotherapie für COPD. STOPP G2: Systemische Glucocorticoide als Erhaltungstherapie bei COPD. STOPP H7: COX-2-selektive NSAR bei kardiovaskulärer Erkrankung. STOPP J1: Sulfonylharnstoffe mit langer Wirkdauer bei Diabetes mellitus. STOPP J2: Thiazolidindione bei Herzinsuffizienz. STOPP J3: Beta-Blocker bei Diabetes mellitus mit häufigen hypoglykämischen Episoden. **COPD:** Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung. **COX:** Cyclooxygenase. **NSAR:** Nicht-steroidale Antirheumatika. **STOPP:** „screening tool of older people's prescriptions“.

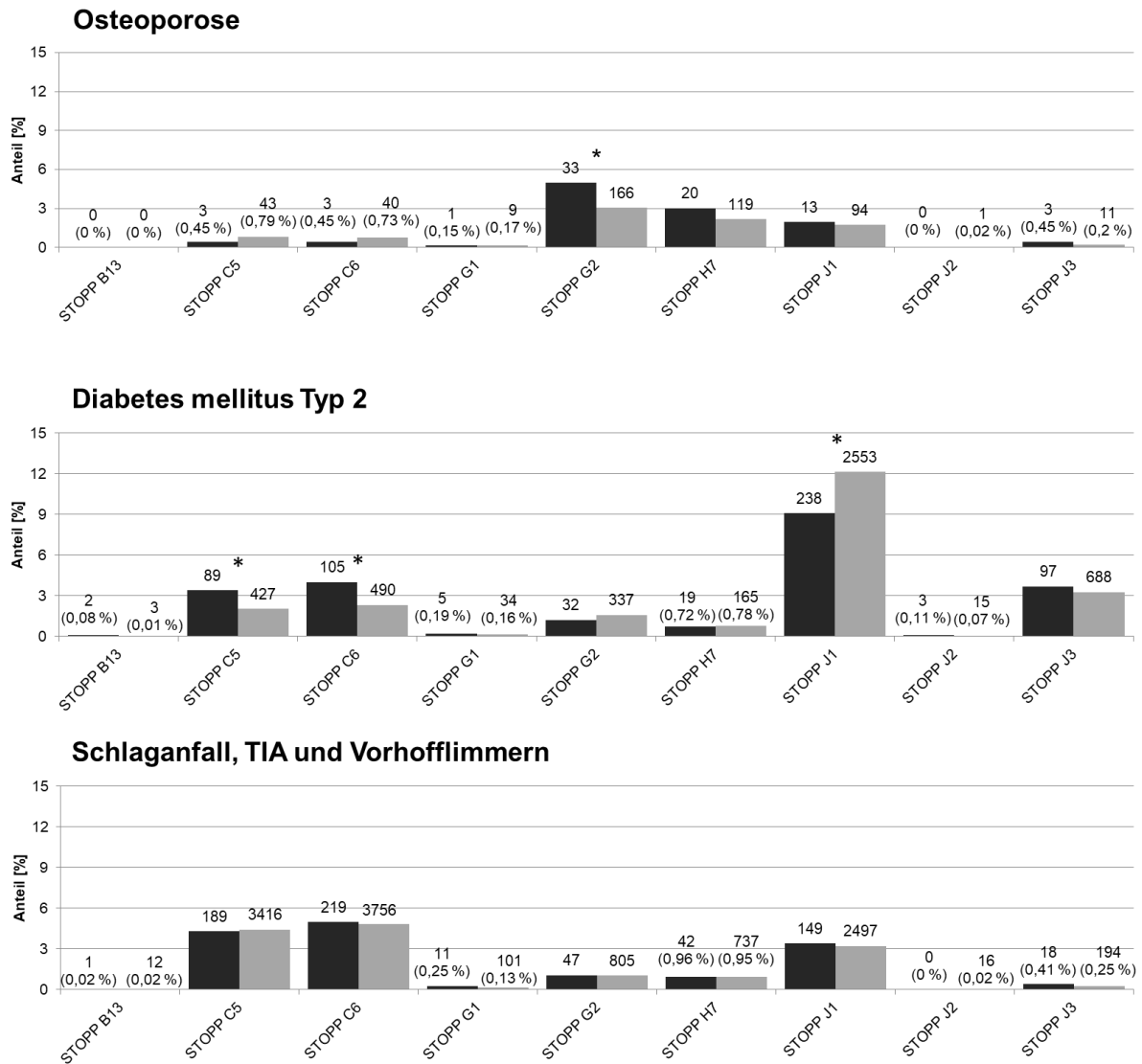


Abb. 20b: Anteil der Index-Fälle für Osteoporose, Diabetes mellitus Typ 2 und Schlaganfall, TIA und Vorhofflimmern mit Exposition zu STOPP-Kriterien (Auswahl).

Der Anteil an Index-Fällen mit spezifischer Rehospitalisierung ist in schwarz dargestellt, der Anteil an Index-Fällen ohne spezifische Rehospitalisierung in grau. Absolute Fallzahlen sind über den zugehörigen Balken angegeben. Bei relativen Anteilen < 1 % sind relative Anteile in Klammern angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede (95 %-Konfidenzniveau) sind mit einem * gekennzeichnet.

STOPP B13: PDE-5-Hemmer bei Herzinsuffizienz/Nitrat-Therapie für Angina pectoris. STOPP C5: Acetylsalicylsäure und Vitamin K-Antagonisten/Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern. STOPP C6: Thrombozytenaggregationshemmer und Vitamin K-Antagonisten/Antikoagulanzen bei stabiler koronarer, zerebrovaskulärer oder peripher arterieller Erkrankung. STOPP G1: Theophyllin als Monotherapie für COPD. STOPP G2: Systemische Glucocorticoide als Erhaltungstherapie bei COPD. STOPP H7: COX-2-selektive NSAR bei kardiovaskulärer Erkrankung. STOPP J1: Sulfonylharnstoffe mit langer Wirkdauer bei Diabetes mellitus. STOPP J2: Thiazolidendione bei Herzinsuffizienz. STOPP J3: Beta-Blocker bei Diabetes mellitus mit häufigen hypoglykämischen Episoden. COPD: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung. COX: Cyclooxygenase. NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika. STOPP: „screening tool of older people's prescriptions“. TIA: Transitorische ischämische Attacke.

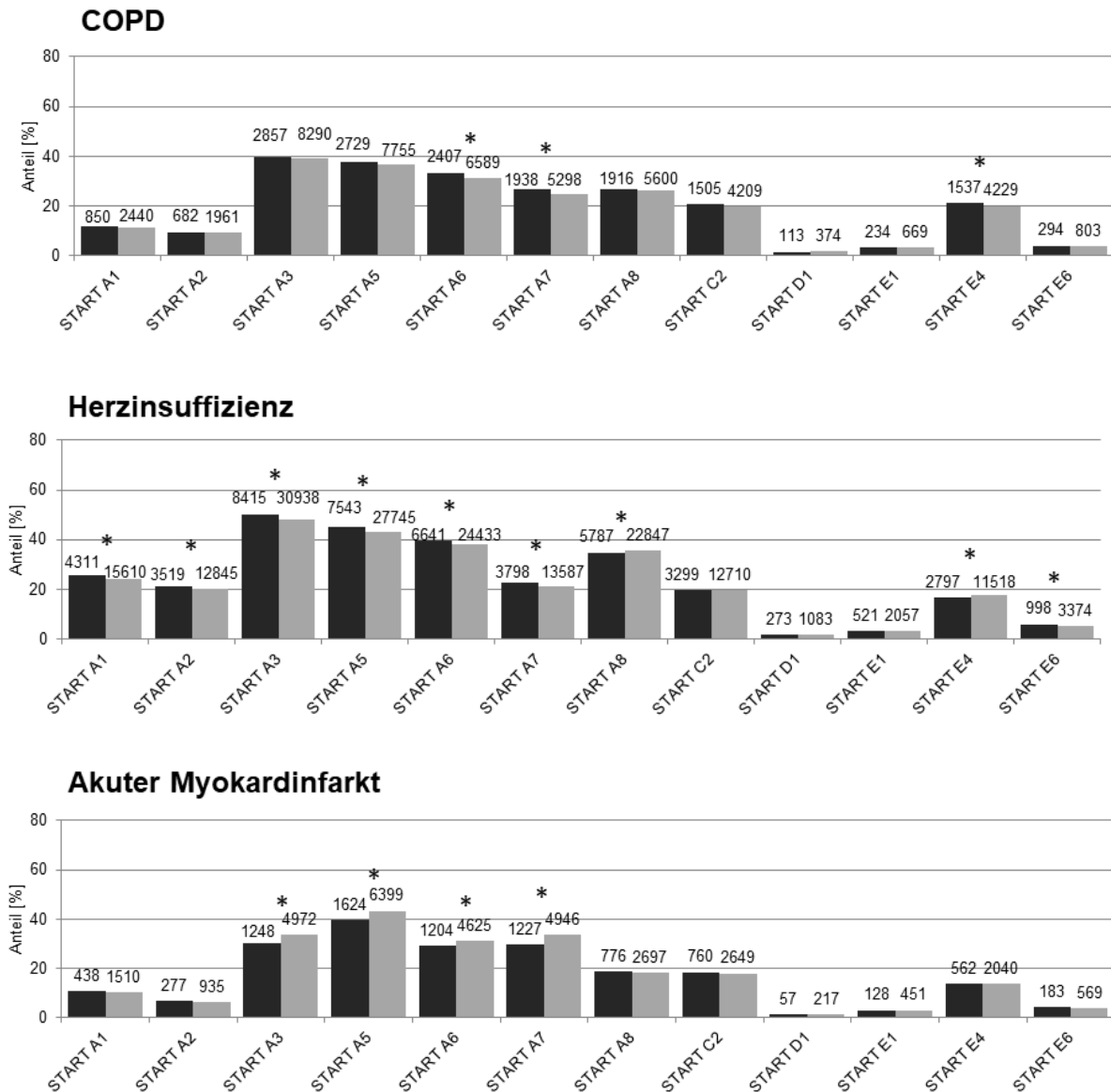


Abb. 21a: Anteil der Index-Fälle für COPD, Herzinsuffizienz und akutem Myokardinfarkt mit Exposition zu START-Kriterien (Auswahl).

Der Anteil an Index-Fällen mit spezifischer Rehospitalisierung ist in schwarz dargestellt, der Anteil an Index-Fällen ohne spezifische Rehospitalisierung in grau. Absolute Fallzahlen sind über den zugehörigen Balken angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede (95 %-Konfidenzniveau) sind mit einem * gekennzeichnet. START F1 wird nicht dargestellt, da dessen relative Anteile immer < 0,1 % betragen.

START A: Kriterien, die das kardiovaskuläre System betreffen (exakter Wortlaut siehe Anhang 8.7 **Operationalisierte START-Kriterien**). START C2: Nicht-trizyklische Antidepressiva bei major Depression. START D1: Protonenpumpeninhibitoren bei schwerem Reflux oder Stenosen. START E1: Disease-modifying anti-rheumatic drug bei rheumatischer Erkrankung. START E4: Antiresorptive oder osteoanabole Therapie bei Osteoporose. START E6: Xanthin-Oxidase-Hemmer bei Gicht.

COPD: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung. **START:** „screening tool to alert to right treatment“.

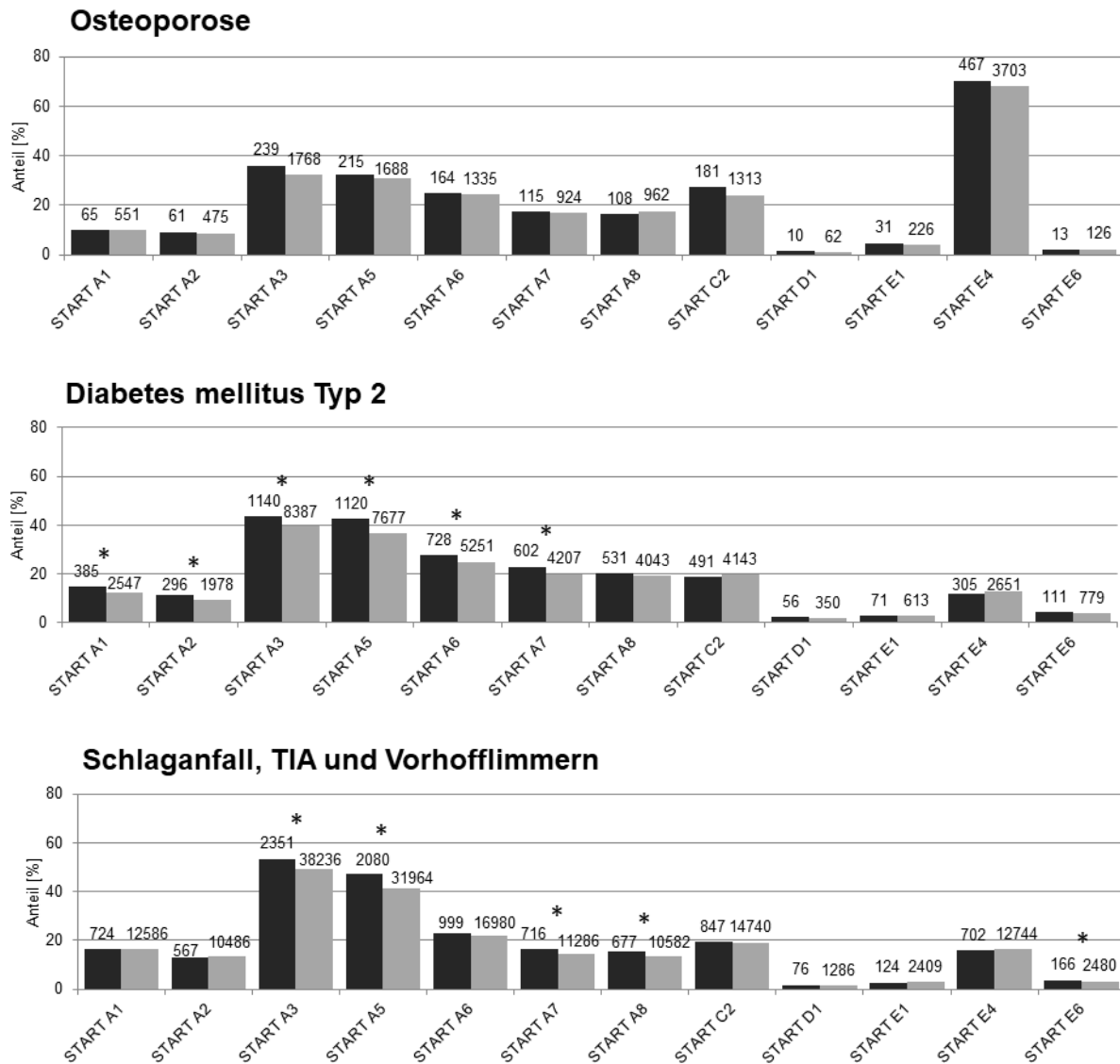


Abb. 21b: Anteil der Index-Fälle für Osteoporose, Diabetes mellitus Typ 2 und Schlaganfall, TIA und Vorhofflimmern mit Exposition zu START-Kriterien (Auswahl).

Der Anteil an Index-Fällen mit spezifischer Rehospitalisierung ist in schwarz dargestellt, der Anteil an Index-Fällen ohne spezifische Rehospitalisierung in grau. Absolute Fallzahlen sind über den zugehörigen Balken angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede (95 %-Konfidenzniveau) sind mit einem * gekennzeichnet. START F1 wird nicht dargestellt, da dessen relative Anteile immer < 0,1 % betragen.

START A: Kriterien, die das kardiovaskuläre System betreffen (exakter Wortlaut siehe Anhang 8.7 **Operationalisierte START-Kriterien**). START C2: Nicht-trizyklische Antidepressiva bei major Depression. START D1: Protonenpumpeninhibitoren bei schwerem Reflux oder Stenosen. START E1: Disease-modifying anti-rheumatic drug bei rheumatischer Erkrankung. START E4: Antiresorptive oder osteoanabole Therapie bei Osteoporose. START E6: Xanthin-Oxidase-Hemmer bei Gicht.

START: „screening tool to alert to right treatment“. **TIA:** Transitorische ischämische Attacke.

3.4.3 Regressionsmodelle

3.4.3.1 GLM- und LASSO-Regression

Für jede Erkrankung wurden je ein volles und ein regularisiertes Regressionsmodell für das Outcome „spezifische Rehospitalisierung“ entwickelt, so dass auch der Einfluss einzelner Kandidatenprädiktoren vergleichend beurteilt werden konnte. Die Auflistung aller eingesetzten Variablen aus den vollen Modellen mit ihren Parameterschätzern für jede Erkrankung befindet sich im Anhang (**8.11 Tabelle mit Koeffizienten der multiplen Regressionen für**). Im Folgenden wurden die erstellten Modelle hinsichtlich der Einflüsse der STOPP-/START-Kriterien auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer spezifischen Rehospitalisierung innerhalb von 90 Tagen miteinander verglichen (**Tabelle7**).

Keines der operationalisierten STOPP-/START-Kriterien war in allen (regularisierten) Regressionsmodellen über alle Erkrankungen hinweg prädiktiv für eine spezifische Rehospitalisierung. Außerdem gab es Kriterien, die in keinem Modell prädiktiv waren bzw. nicht durch das LASSO-Verfahren selektiert wurden. Hierbei handelte es sich um die START-Kriterien START A1 (Antikoagulanzen bei chronischem AF), START A6 (ACE-Hemmer bei systolischer HF/KHK) und START E1 (DMARD bei rheumatischer Erkrankung) sowie um die STOPP-Kriterien STOPP E1 (Digoxin bei eGRF < 30 ml/min/1,73m²) und STOPP J2 (Thiazolidendione bei HF).

In den regularisierten Modellen erreichte das STOPP-Kriterium STOPP D3 (Neuroleptika bei Prostatahypertrophie/Harnretention) im Regressionsmodell für AMI die höchste OR von 3,36.

START-Kriterien waren unter den Prädiktoren für eine Rehospitalisierung binnen 90 Tagen weitaus geringer vertreten als die STOPP-Kriterien, so etwa ein einzelnes START-Kriterium zur Vorhersage einer spezifischen Rehospitalisierung für DM bei vier zusätzlichen STOPP-Kriterien (START A5: Statine bei koronarer, zerebraler oder peripher vaskulärer Erkrankung, STOPP B12: Aldosteronantagonisten mit Kaliumsparenden Arzneimitteln, STOPP B13: Phosphodiesterase-5-Hemmer bei HF/Nitrat-Therapie für Angina pectoris, STOPP C6: Thrombozytenaggregationshemmer mit Antikoagulanzen, STOPP C7: Ticlopidin unter allen Umständen). Das Modell für DM wies damit insgesamt die geringste, das Modell für OS die höchste Anzahl an Variablen auf und letzteres kam damit dem unregularisierten vollen Modell am nächsten.

Ein Einfluss von STOPP-Kriterien der Sektion B (kardiovaskuläres System) auf das spezifische Rehospitalisierungsrisiko wurde in allen Modellen sichtbar; der Einfluss von STOPP-Kriterien im Zusammenhang mit Thrombozytenaggregationshemmern/Antikoagulanzen (Sektion C) wurde in jedem Modell außer für COPD gezeigt. STOPP-Kriterien, die Arzneimittel mit potenziell erhöhtem Risiko für Stürze bei Älteren (Sektion K) waren in den Modellen für HF, AMI, S/AF und OS prädiktiv für eine spezifische Rehospitalisierung.

Tabelle 7: Selektierte Prädiktoren im Rehospitalisierungsmodell für die einzelnen Erkrankungen unter Angabe der Odds Ratio (OR) basierend auf LASSO-Koeffizienten und unregularisierten Koeffizienten aus einem logistischen Regressionsmodell (GLM) inkl. p-Wert.

VARIABLE	INHALTLICHE BEDEUTUNG DER VARIABLE	OR (LASSO)	OR (GLM)	P-WERT (GLM)
COPD (CHRONISCH OBSTRUKTIVE LUNGENERKRANKUNG)				
(INTERCEPT)		0,65	0,82	0,305
STOPP B11	ACE-Inhibitoren/ARB bei Hyperkaliämie	1,15	1,36	0,003*
STOPP B13	PDE-5-Hemmer bei HF/Nitrat-Therapie für Angina pectoris	1,23	1,89	0,015*
STOPP D8	Anticholinergika/Antimuskarinergika bei Delirium oder Demenz	1,80	> 100**	0,944
STOPP D13	Levodopa oder Dopaminagonisten bei benignem essentiellen Tremor	1,43	2,56	0,004*
STOPP F1	Prochlorperazin/MCP bei Parkinsonismus	0,93	0,52	0,080
STOPP F3	Obstipierende AM bei chron. Obstipation	1,03	1,17	0,054
STOPP G1	Theophyllin als Monotherapie für COPD	0,94	0,68	0,047*
STOPP G3	Antimuskarinerge Bronchodilatoren bei Anamnese von Engwinkelglaukom/obstruktive Uropathie	1,09	1,17	0,018*
STOPP H5	Glucocorticoide bei Arthrose	1,13	1,21	< 0,001*
STOPP J1	Sulfonylharnstoffe mit langer Wirkdauer bei DM	1,01	1,18	0,062
HERZINSUFFIZIENZ				
(INTERCEPT)		0,20	0,21	< 0,001*
STOPP B9	Schleifendiuretika bei Hypertonie mit Harninkontinenz	0,94	0,90	0,004*
STOPP B11	ACE-Inhibitoren/ARB bei Hyperkaliämie	1,04	1,09	0,121
STOPP B12	Aldosteronant. mit kaliumsparenden AM	1,03	1,06	0,024*
STOPP B13	PDE-5-Hemmer bei HF/Nitrat-Therapie für Angina pectoris	0,92	0,50	0,119
STOPP C3	TAH oder Antikoagulanzen bei Blutungsrisiko	1,01	1,03	0,33
STOPP C6	TAH und VKA/Antikoagulanzen bei stabiler koronarer Erkrankung, zerebrovaskulärer oder peripher arterieller Erkrankung	1,20	1,32	< 0,001*
STOPP D4	SSRI bei Hyponatriämie	1,19	1,40	0,008*
STOPP D13	Levodopa oder Dopaminagonisten bei benignem essentiellen Tremor	1,00	1,41	0,136
STOPP E2	330 ml/min/1,73m ²	0,96	0,84	0,048*
STOPP E3	Faktor Xa-Inhibitoren bei eGFR < 15 ml/min/1,73m ²	1,09	1,11	0,002*
STOPP H9	p.o. Bisphosphonate bei Anamnese von Erkrankungen des oberen GIT	1,04	1,36	0,135
STOPP I1	Antimuskarinergika für überaktive Blase bei Demenz/kognitive Beeinträchtigung/Engwinkelglaukom	0,95	0,76	0,15
STOPP I2	α-Blocker bei Hypotonie/Miktionssynkope	0,97	0,68	0,12
STOPP J3	Beta-Blocker bei DM mit häufigen hypoglykämischen Episoden	1,08	1,20	0,066
STOPP K2	Neuroleptika aufgrund Sturzrisiko	0,92	0,84	0,002*

STOPP K4	Z-Substanzen aufgrund Sturzrisiko	1,07	1,19	0,017*
STOPP M1	≥ zwei AM mit anticholinergen Eigenschaften	0,89	0,69	0,065
START A3	TAH bei Vorgeschichte von koronarer, zerebraler oder peripher vaskulärer Erkrankung	1,01	1,02	0,374
START A7	Beta-Blocker bei ischämischer Herzkrankheit	1,01	1,08	0,020*
START A8	geeigneter Beta-Blocker bei systolischer HF	0,99	0,93	0,007*
START C3	TAH oder Antikoagulanzen bei Blutungsrisiko	0,92	0,90	< 0,001*
START E4	Antiresorptive oder knochenanabole Therapie bei OS	0,98	0,96	0,151
AKUTER MYOKARDINFARKT				
(INTERCEPT)		0,60	0,73	0,173
STOPP B3	Beta-Blocker mit Verapamil/Diltiazem	1,01	1,17	0,357
STOPP B7	Schleifendiuretika bei Knöchelödem	1,28	1,65	0,044*
STOPP B8	Thiaziddiuretika bei Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypercalcämie oder Gicht	1,04	1,11	0,155
STOPP B9	Schleifendiuretika bei Hypertonie mit Harninkontinenz	0,99	0,91	0,359
STOPP B12	Aldosteronant. mit kaliumsparenden AM	1,16	1,19	0,002*
STOPP C5	ASS und VKA/Antikoagulanzen bei VHF	1,03	1,08	0,494
STOPP C6	TAH und VKA/Antikoagulanzen bei stabiler koronarer Erkrankung, zerebrovaskulärer oder peripher arterieller Erkrankung	1,11	1,10	0,331
STOPP D3	Neuroleptika mit antimuskarinergen Effekten	3,36	8,11	0,096
STOPP D7	Anticholinergika für EPMS UAW	0,76	0,31	0,263
STOPP E3	Faktor Xa-Inhibitoren bei eGFR < 15 ml/min/1,73m ²	1,05	1,14	0,266
STOPP E6	Metformin bei eGFR < 30 ml/min/1,73m ²	1,03	1,07	0,503
STOPP G1	Theophyllin als Monotherapie für COPD	0,92	0,55	0,341
STOPP H5	Glucocorticoide bei Arthrose	0,96	0,87	0,117
STOPP H8	NSAR mit GC ohne PPI	0,80	0,64	0,095
STOPP I1	Antimuskarinergika für überaktive Blase bei Demenz/kognitive Beeinträchtigung/ Engwinkelglaukom	0,93	0,64	0,264
STOPP J3	Beta-Blocker bei DM mit häufigen hypoglykämischen Episoden	1,40	1,60	0,036*
STOPP K3	Vasodilatoren aufgrund Sturzrisiko	0,80	0,41	0,238
STOPP K4	Z-Substanzen aufgrund Sturzrisiko	1,20	1,41	0,084
START A2	ASS bei chronischem AF wegen Kontraindikation	1,02	1,11	0,37
START A3	TAH bei Vorgeschichte von koronarer, zerebraler oder peripher vaskulärer Erkrankung	0,97	0,93	0,174
START A5	Statine bei Vorgeschichte von koronarer, zerebraler/peripher vaskulärer Erkrankung	0,96	0,95	0,28
START A7	Beta-Blocker bei ischämischer Herzkrankheit	0,95	0,87	0,025*
START C2	Non-Trizyklika bei <i>major</i> Depression	1,02	1,07	0,137
START C3	TAH oder Antikoagulanzen bei Blutungsrisiko	0,91	0,87	0,022*
START E4	Antiresorptive oder knochenanabole Therapie bei OS	1,01	1,08	0,168

START E6	Xanthin-Oxidase-Hemmer bei Gicht	1,03	1,10	0,292
OSTEOPOROSE				
(INTERCEPT)		0,25	0,24	0,015*
STOPP B3	Beta-Blocker mit Verapamil/Diltiazem	0,65	0,42	0,404
STOPP B4	Beta-Blocker bei Bradykardie/Herzblock	1,80	2,91	0,196
STOPP B7	Schleifendiuretika bei Knöchelödem	1,85	1,96	0,047*
STOPP B8	Thiaziddiuretika bei Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypercalcämie oder Gicht	0,98	0,94	0,76
STOPP B9	Schleifendiuretika bei Hypertonie mit Harn- inkontinenz	1,08	1,20	0,419
STOPP B12	Aldosteronant. mit kaliumsparenden AM	0,74	0,68	0,254
STOPP C3	TAH oder Antikoagulanzen bei Blutungsrisiko	0,85	0,78	0,286
STOPP C5	ASS und VKA/Antikoagulanzen bei VHF	0,84	0,75	0,785
STOPP C6	TAH und VKA/Antikoagulanzen bei stabiler koronarer Erkrankung, zerebrovaskulärer oder peripher arterieller Erkrankung	0,94	0,82	0,85
STOPP C7	Ticlopidin unter jeglichem Umstand	0,54	0,00	0,987
STOPP C10	NSAR mit Antikoagulanzen	1,01	1,06	0,76
STOPP C11	NSAR mit TAH ohne PPI	0,98	0,91	0,801
STOPP D1	Trizyklika bei Demenz/Engwinkelglaukom/ Erregungsleitungsstörungen/ Prostatahypertrophie/Harnretention	0,77	0,66	0,394
STOPP D4	SSRI bei Hyponatriämie	0,74	0,54	0,413
STOPP D6	Antipsychotika bei Parkinsonismus	0,97	0,79	0,766
STOPP D13	Levodopa oder Dopaminagonisten bei benignem essentiellen Tremor	1,42	1,71	0,42
STOPP E2	Direkte Thrombin-Inhibitoren bei eGFR < 30 ml/min/1,73m ²	0,83	0,56	0,583
STOPP E4	NSAR bei eGFR < 50 ml/min/1,73m ²	1,29	1,43	0,035*
STOPP E5	Colchicin, bei eGFR < 15 ml/min/1,73m ²	0,62	0,00	0,986
STOPP E6	Metformin bei eGFR < 30 ml/min/1,73m ²	0,46	0,33	0,128
STOPP F1	Prochlorperazin/MCP bei Parkinsonismus	1,02	1,25	0,659
STOPP F3	Obstipierende AM bei chron. Obstipation	1,09	1,17	0,244
STOPP G2	Systemische statt inhalative GC bei COPD	1,47	1,54	0,048*
STOPP G3	Antimuskarinerge Bronchodilatoren bei Anamnese von Engwinkelglaukom/ obstruktive Uropathie	0,97	0,67	0,703
STOPP H1	NSAR bei Ulcera/GIT-Blutungen ohne PPI	0,91	0,77	0,519
STOPP H5	Glucocorticoide bei Arthrose	1,07	1,11	0,424
STOPP H7	COX-2-selektive NSAR bei kardiovaskulärer Erkrankung	1,21	1,33	0,269
STOPP H8	NSAR mit GC ohne PPI	0,69	0,59	0,084
STOPP H9	p.o. Bisphosphonate bei Anamnese von Erkrankungen des oberen GIT	0,75	0,67	0,384
STOPP I1	Antimuskarinergika für überaktive Blase bei Demenz/kognitive Beeinträchtigung/ Engwinkelglaukom	1,38	1,93	0,411
STOPP I2	α-Blocker bei Hypotonie/Miktions synkope	0,24	0,00	0,984

STOPP J1	Sulfonylharnstoffe mit langer Wirkdauer bei DM	1,11	1,23	0,511
STOPP J3	Beta-Blocker bei DM mit häufigen hypoglykämischen Episoden	2,40	3,14	0,097
STOPP J4	Estrogene bei Anamnese von Brustkrebs/VTE	0,27	0,00	0,975
STOPP K1	Benzodiazepine aufgrund Sturzrisiko	0,63	0,55	0,056
STOPP K3	Vasodilatoren aufgrund Sturzrisiko	2,94	5,09	0,199
STOPP M1	≥ zwei AM mit anticholinergen Eigenschaften	0,99	0,83	0,8
START A2	ASS bei chronischem AF wegen Kontraindikation	1,00	2,07	0,183
START A3	TAH bei Vorgeschichte von koronarer, zerebraler oder peripher vaskulärer Erkrankung	1,14	1,19	0,197
START A7	Beta-Blocker bei ischämischer Herzkrankheit	0,98	0,93	0,621
START C2	Non-Trizyklika bei <i>major</i> Depression	1,13	1,17	0,111
START C3	TAH oder Antikoagulanzen bei Blutungsrisiko	0,84	0,81	0,12
START D1	PPI bei Reflux oder peptischen Stenosen	1,30	1,59	0,201
START E4	Antiresorptive oder knochenanabole Therapie bei OS	1,11	1,16	0,121
START E6	Xanthin-Oxidase-Hemmer bei Gicht	0,89	0,79	0,438
START F1	ACE-Hemmer oder ARB bei DM mit renaler Erkrankung	0,59	0,00	0,992
DIABETES MELLITUS TYP 2				
(INTERCEPT)		0,07	0,15	< 0,001*
STOPP B12	Aldosteronant. mit kaliumsparenden AM	1,04	1,21	0,038*
STOPP B13	PDE-5-Hemmer bei HF/Nitrat-Therapie für Angina pectoris	1,36	7,49	0,034*
STOPP C6	TAH und VKA/Antikoagulanzen bei stabiler koronarer Erkrankung, zerebrovaskulärer oder peripher arterieller Erkrankung	1,04	1,23	0,293
STOPP C7	Ticlopidin unter jeglichem Umstand	2,09	5,95	0,023*
START A5	Statine bei Vorgeschichte von koronarer, zerebraler/peripher vaskulärer Erkrankung	1,02	1,07	0,157
SCHLAGANFALL, TRANSITORISCHE ISCHÄMISCHE ANGRIFE UND VORHOFFLIMMERN				
(INTERCEPT)		0,02	0,01	< 0,001*
STOPP B3	Beta-Blocker mit Verapamil/Diltiazem	0,77	0,60	0,013*
STOPP B4	Beta-Blocker bei Bradykardie/Herzblock	0,79	0,61	0,010*
STOPP B9	Schleifendiuretika bei Hypertonie mit Harninkontinenz	1,15	1,22	0,016*
STOPP B12	Aldosteronant. mit kaliumsparenden AM	0,93	0,84	0,052
STOPP C2	ASS ohne PPI bei Anamnese von Ulcera	1,22	1,31	0,08
STOPP C3	TAH oder Antikoagulanzen bei Blutungsrisiko	1,11	1,15	0,017*
STOPP C10	NSAR mit Antikoagulanzen	0,83	0,72	< 0,001*
STOPP C11	NSAR mit TAH ohne PPI	1,06	1,17	0,131
STOPP D4	SSRI bei Hyponatriämie	1,08	1,31	0,282
STOPP D6	Antipsychotika bei Parkinsonismus	1,01	1,15	0,455
STOPP D8	Anticholinergika/Antimuskarinergika bei Delirium oder Demenz	2,53	3,60	0,16
STOPP E4	NSAR bei eGFR < 50 ml/min/1,73m ²	1,18	1,33	0,001*

STOPP E5	Colchicin, bei eGFR < 15 ml/min/1,73m ²	0,73	0,21	0,12
STOPP G1	Theophyllin als Monotherapie für COPD	1,31	1,71	0,099
STOPP G3	Antimuskarinerge Bronchodilatoren bei Anamnese von Engwinkelglaukom/ obstruktive Uropathie	0,67	0,31	0,048*
STOPP H9	p.o. Bisphosphonate bei Anamnese von Erkrankungen des oberen GIT	1,25	1,68	0,155
STOPP I1	Antimuskarinergika für überaktive Blase bei Demenz/kognitive Beeinträchtigung/ Engwinkelglaukom	1,16	1,42	0,153
STOPP J4	Estrogene bei Anamnese von Brustkrebs/VTE	0,74	0,00	0,917
STOPP K2	Neuroleptika aufgrund Sturzrisiko	1,15	1,21	0,044*
START A2	ASS bei chronischem AF wegen Kontraindikation	0,99	0,91	0,326
START A5	Statine bei Vorgeschichte von koronarer, zerebraler/peripher vaskulärer Erkrankung	1,02	1,04	0,339
START C3	TAH oder Antikoagulanzen bei Blutungsrisiko	1,19	1,20	< 0,001*
START E6	Xanthin-Oxidase-Hemmer bei Gicht	1,02	1,11	0,222
START F1	ACE-Hemmer oder ARB bei DM mit renaler Erkrankung	1,20	3,24	0,303

*signifikanter p-Wert (< 0,05) **aufgrund der äußerst geringen Prävalenz des Kriteriums wurde die *Odds Ratio* auf 996495,60 geschätzt.

ACE: Angiotensin-converting enzyme. **Aldosteronant.:** Aldosteronantagonisten. **ARB:** Angiotensin-Rezeptor-Blocker. **AF:** Vorhofflimmern. **AM:** Arzneimittel. **AMI:** Akuter Myokardinfarkt. **ASS:** Acetylsalicylsäure. **chron.:** chronischer. **COPD:** Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung. **COX-2:** Cyclooxygenase-2. **DM:** Diabetes mellitus Typ 2. **EPMS:** Extra-pyramidalmotorische Störungen. **GC:** Glucocorticoide. **GIT:** Gastrointestinaltrakt. **HF:** Herzinsuffizienz. **MCP:** Metoclopramid. **NSAR:** Nicht-steroidale Antirheumatika. **PDE-5:** Phosphodiesterase-5. **PPI:** Protonenpumpeninhibitor. **p.o.:** per orale. **SSRI:** Selektive Serotonin Reuptake-Inhibitoren. **TAH:** Thrombozytenaggregationshemmer. **VKA:** Vitamin K-Antagonisten. **S/AF:** Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke und Vorhofflimmern. **UAW:** unerwünschte Arzneimittelwirkungen. **VTE:** Venöse Thromboembolie.

3.4.3.2 Generalisierbarkeit

Die Messung, wie gut die Risiken aus krankheitsspezifischen Modellen für eine spezifische Rehospitalisierung auch eine Rehospitalisierung jeglicher Ursache (*all-cause*) vorhersagen können, konnte mittels des Ansatzes der gestackten Modelle erfolgreich durchgeführt werden.

Die Vorzeichen der Koeffizienten zeigten vorwiegend Risikoerhöhungen an, müssen aber grundsätzlich aufgrund nachgewiesener Kollinearitäten (bis zu max. 0,463, siehe Anhang **8.12 Tabelle mit Korrelationen der β -Koeffizienten der multiplen Regressionen, basierend auf den generalisierten linearen Modellen**) zwischen den Prädiktoren mit Vorsicht interpretiert werden.

Betrachtet man die über eine regularisierte LASSO-Regression aus Einzelmodellen ermittelten Rehospitalisierungsrisiken, so waren die durch die GLM-Regression ermittelten Koeffizienten für alle Variablen außer für S/AF statistisch signifikant bezüglich ihres Einflusses auf Rehospitalisierungen jeglicher Ursache (**Tabelle 8**).

Tabelle 8: Koeffizienten des GLM für eine Rehospitalisierung jeglicher Ursache, basierend auf den Koeffizienten der einzelnen LASSO-Regressionsmodelle für spezifische Rehospitalisierung der einzelnen Erkrankungen.

VARIABLE	GLM	P-WERT
(INTERCEPT)	1,392	< 0,001*
EINZELRISIKO FÜR COPD	0,282	< 0,001*
EINZELRISIKO FÜR HERZINSUFFIZIENZ	1,061	< 0,001*
EINZELRISIKO FÜR AKUTEN MYOKARDINFARKT	-0,204	< 0,001*
EINZELRISIKO FÜR OSTEOPOROSE	-0,048	< 0,001*
EINZELRISIKO FÜR DIABETES MELLITUS TYP 2	0,171	< 0,001*
EINZELRISIKO FÜR SCHLAGANFALL, TIA UND VORHOFFLIMMERN	-0,008	0,594

*signifikanter p-Wert (< 0,05)

Das resultierende generalisierte Modell zeigte in der 10-fachen Kreuzvalidierung im Median eine AUC von 0,634 (95 %-KI 0,631-0,637).

3.4.3.3 Performance

Um die Güte der Voraussagen zu vergleichen, wurden c-Statistiken berechnet, welche im Median nach 10-facher Kreuzvalidierung bis maximal 0,67 (LASSO-Modell für DM) reichten (**Abb. 22**). Die Regressionsmodelle, welche eine spezifische Rehospitalisierung für DM und COPD modellierten, hatten im Median die höchste Diskriminationsfähigkeit zwischen Index-Fällen mit und ohne Rehospitalisierung zu unterscheiden, wobei die Streuung der Daten von DM größer war als die Streuung der Daten von COPD, insbesondere bei Betrachtung der AUC, die aus der LASSO-Regression resultierten. Der niedrigste Median wurde für die spezifische Rehospitalisierung für OS erreicht.

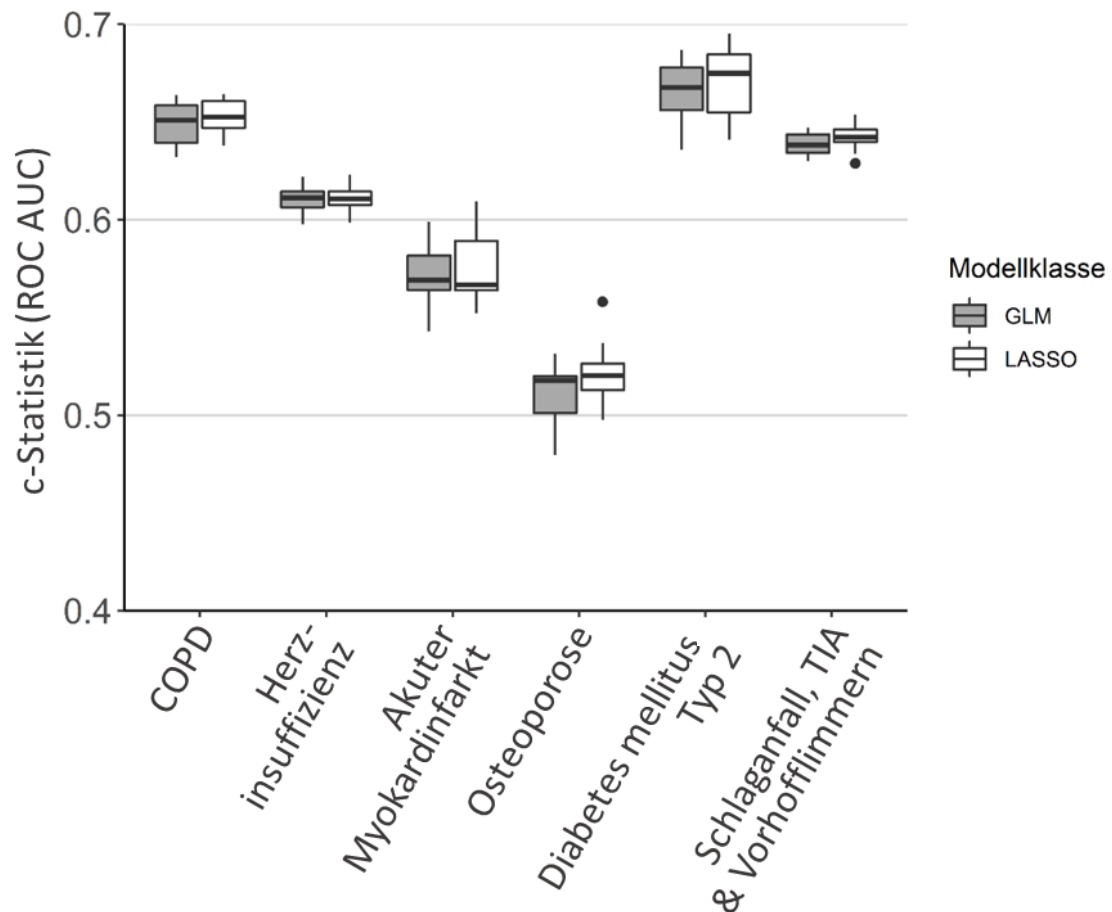


Abb. 22: Performance der Regressionsmodelle aufgeschlüsselt nach Erkrankung und Modellklasse. **AUC:** Area under the curve der Receiver-Operator-Kurve. **COPD:** Chronisch obstruktive Lungen-erkrankung. **GLM:** Generalisiertes lineares Modell. **LASSO:** „Least absolute shrinkage and selection operator“. **ROC:** „Receiver-Operator-Curve“. **TIA:** Transitorische ischämische Attacke.

Die ROC-Kurven, welche durch einmalige Aufteilung der Daten in Trainings- und Testdatensatz erstellt wurden (**Abb. 23**), zeigten für diesen einen Datensatz ein entsprechendes Bild: Während die Kurven für DM die größte Fläche einschlossen, diskriminierten die Modelle für OS nicht besser als der Zufall (Winkelhalbierende) zwischen Fällen mit und ohne spezifischer Rehospitalisierung. Die Flächen der anderen Modelle lagen im Bereich dazwischen (**Tabelle 9**).

Tabelle 9: Flächen der Receiver-Operator-Kurven der Prädiktionsmodelle für jede Erkrankung, sortiert nach der Diskriminierungsfähigkeit der Modelle, d. h. von der größten Fläche nach der kleinsten.

ERKRANKUNG	AUC GLM	95 %- KONFIDENZ- INTERVALL	AUC LASSO	95 %- KONFIDENZ- INTERVALL
DIABETES MELLITUS TYP 2	0,662	0,642-0,681	0,675	0,656-0,694
COPD	0,649	0,635-0,663	0,653	0,639-0,666
SCHLAGANFALL, TIA UND VORHOFFLIMMERN	0,640	0,624-0,655	0,649	0,634-0,664
HERZINSUFFIZIENZ	0,608	0,599-0,616	0,607	0,599-0,616
AKUTER MYOKARDINFARKT	0,579	0,561-0,596	0,583	0,566-0,602
OSTEOPOROSE	0,513	0,468-0,557	0,513	0,468-0,557

Anmerkung: **AUC:** Area under the curve der Receiver-Operator-Characteristics-Kurve. **COPD:** Chronisch obstruktive Lungenerkrankung. **GLM:** Generalisiertes lineares Modell. **LASSO:** Least absolute shrinkage and selection operator. **TIA:** Transitorische ischämische Attacke.

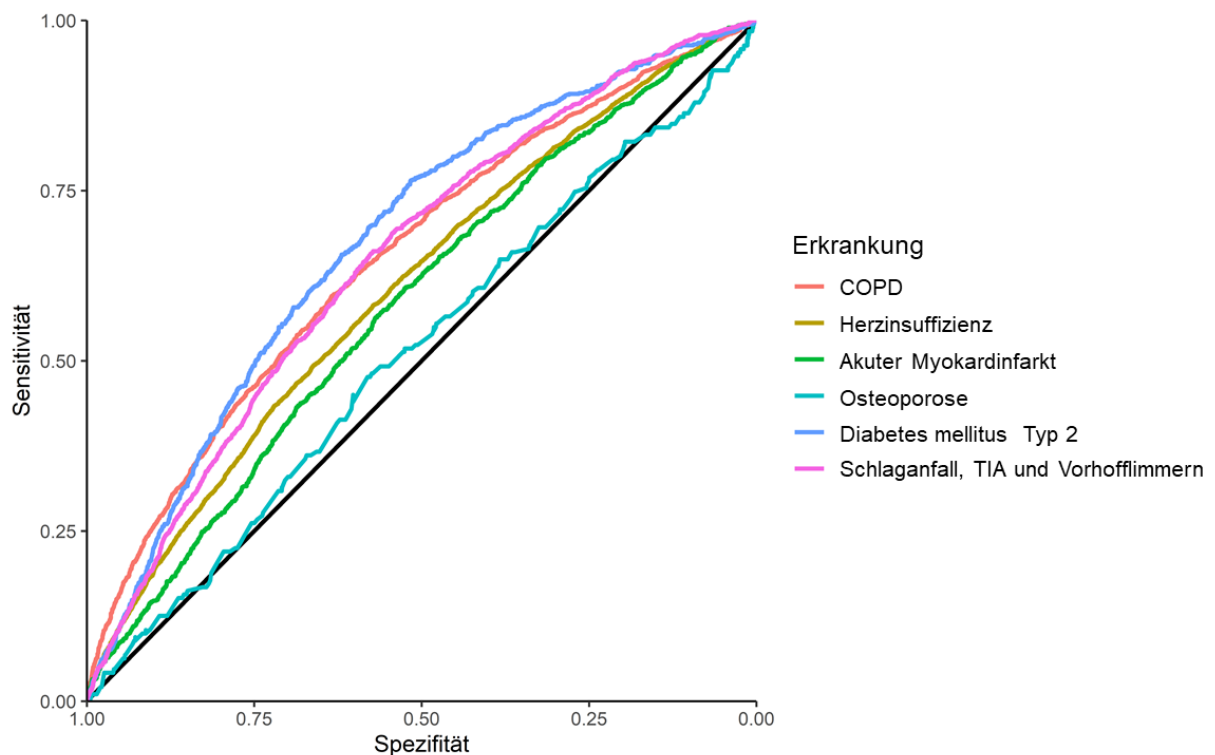


Abb. 23: ROC-Kurven der LASSO-Modelle mit Variablenselektion, aufgeschlüsselt nach Erkrankungen. **COPD:** Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung. **GLM:** Generalisiertes lineares Modell. **LASSO:** Least absolute shrinkage and selection operator. **ROC:** Receiver-Operator-Characteristics. **TIA:** Transitorische ischämische Attacke.

4 DISKUSSION

4.1 Bezug zur Fragestellung/Zielsetzung der Dissertation

(Re-)Hospitalisierungen stellen Patienten und Gesundheitssysteme weltweit vor große Herausforderungen und die Gruppe der über 65-Jährigen stellt eine besonders gefährdete und schützenswerte Patientengruppe dar, die auch heute bereits einen großen Anteil der Hospitalisierungen verursacht (GENESIS-Online. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2020a).

Weltweit ist zu diesen Themen Evidenz vorhanden und wächst stetig weiter (z. B. (Anbesse et al. 2020; Barnett et al. 2020; Dial et al. 2020; Hoffmann et al. 2019; Iketani et al. 2020; Paull et al. 2020; Rives-Sanchez et al. 2020; Terman et al. 2020); vor allem in den USA sind diese Analysen gesundheitspolitisch motiviert (CMS.gov – Centers for Medicare & Medicaid Services 2020b) und damit die Fokussierung auf verschiedene besonders häufige Erkrankungen (Herzinsuffizienz, akuter Myokardinfarkt, COPD, Pneumonie) und Eingriffe (koronarerterielle Bypass-Chirurgie (CABG), elektive primäre totale Hüftarthroplastik und/oder totale Kniearthroplastik (THA/TKA)) oder zu betrachtende Zeiträume (30 oder 90 Tage) vorgegeben (CMS.gov – Centers for Medicare & Medicaid Services 2020a; CMS.gov – Centers for Medicare & Medicaid Services 2020b). Durch die Identifikation von Risikopatienten und Risikofaktoren mithilfe von Prädiktionsmodellen und darauf aufbauenden Vermeidungsstrategien wird versucht, zu hohe Rehospitalisierungsraten und damit finanzielle Einbußen für Krankenhäuser für diese Erkrankungen zu vermeiden (Kripalani et al. 2014; Labrada et al. 2017; Press et al. 2021). Ob diese Ergebnisse auf Deutschland übertragbar sind, war vor Beginn dieser Promotion nicht bekannt; Analysen zu Rehospitalisierungen sind in der Literatur lediglich vereinzelt verfügbar (z. B. (Stahmeyer et al. 2019; Swanson et al. 2018)) und eine umfassende Analyse oder gar der Vergleich mehrerer Erkrankungen mit einer konsistenten Methodik in deutschen Krankenversicherungsdaten existierte bisher genauso wenig wie auf solchen Daten basierende Prädiktionsmodelle zur Erkennung von Patienten mit einem besonderen Rehospitalisierungsrisiko.

Um diesem Ziel näher zu kommen, müssen die Grundvoraussetzungen zur Erkennung von Risikopatienten vorhanden sein: 1. eine Beschreibung der Epidemiologie von Rehospitalisierungen in ausgewählten Settings; 2. die Ermittlung von Prädiktoren für Rehospitalisierungen; 3. eine valide prädiktive Modellierung zur Vorhersage von Rehospitalisierungen. Diese drei Voraussetzungen wurden im Rahmen dieser Arbeit in den hier beschriebenen, aufeinander aufbauenden Projekten geschaffen und neue und grundlegende Erkenntnisse über die untersuchten Populationen in deutschen Sekundärdaten erhoben.

4.2 Ergebnisse und Einordnung in die Literatur

Projekt I berichtete als erstes zentrales Ergebnis Rehospitalisierungsraten innerhalb von 30 und 90 Tagen, welche für Rehospitalisierungen jeglicher Ursache in bereits publizierten Arbeiten in einer ähnlichen Größenordnung veröffentlicht wurden; so z. B. für *all-cause* Rehospitalisierungen innerhalb von 30 Tagen für Index-Fälle für HF (Bottle et al. 2018; Jencks et al. 2009), AMI (Dodson et al. 2019; Tung et al. 2017), COPD (Bottle et al. 2018; Jacobs et al. 2018a; Jencks et al. 2009) und DM (Enomoto et al. 2017; Karunakaran et al. 2018; Ostling et al. 2017; Png et al. 2018). Berichtete *all-cause* Rehospitalisierungsraten innerhalb von 30 Tagen für OS lagen etwas niedriger als die in dieser Arbeit identifizierte Rate (Choo et al. 2018; Lin und Liang 2017; Stone et al. 2018), was allerdings durch unterschiedliche Gründe erklärbar sein könnte. Diese könnten beispielsweise die unterschiedliche Alterspopulationen (Lin und Liang 2017), die Fokussierung auf chirurgische Optionen (Choo et al. 2018) oder unterschiedliche untersuchten Index-Diagnosen (Stone et al. 2018) sein. Die in diesem Projekt untersuchten Rehospitalisierungsgründe sind allerdings weiter gefasst und schließen z. B. nicht nur das Wiederauftreten von Hüftfrakturen als spezifischen Rehospitalisierungsgrund ein (Sheikh et al. 2019), sodass die in dieser Arbeit identifizierte höhere Rate plausibel erscheint.

Die zeitlichen Verläufe der Rehospitalisierungen (rote Linie in **Abb.**) unterschieden sich je nach Erkrankung beachtlich. Bei den meisten Erkrankungen war das Verhältnis von spezifischen zu nicht-spezifischen Rehospitalisierungen eher konstant innerhalb der Beobachtungsperiode von 90 Tagen. Für einige Erkrankungen (DM, OS, S/AF) waren Rehospitalisierungen eher unspezifisch, für COPD spezifisch, und für HF war das Verhältnis von spezifisch zu nicht-spezifischen Rehospitalisierungen etwa 1:1. Für AMI zeigte sich interessanterweise ein anderes, nicht gleichbleibendes Bild mit einem Maximum der spezifischen Rehospitalisierungen in der siebten Woche. Diese Beobachtung ist bemerkenswert, da der üblicherweise genutzte *Cut-Off-Wert* für Analysen von Rehospitalisierungen bei 30 Tagen liegt und daher diesen später auftretenden Höchstwert nicht miteinschließt. Wenn man in Betracht zieht, dass eine stationäre Rehabilitationstherapie in Deutschland auf ein Maximum von drei Wochen begrenzt ist (Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS) 2018), könnte dies darauf hinweisen, dass elektive Prozeduren und Operationen direkt nach einer Rehabilitationstherapie durchgeführt werden und dies daher zumindest teilweise den Anstieg der spezifischen Rehospitalisierungen für AMI erklären könnte. Die zweithäufigste Hauptdiagnose während dieses Zeitraums war jedoch die Diagnose eines (weiteren) AMI, was die Frage aufwirft, ob alle präventiven Optionen in der Index-Hospitalisierung wirklich ausgeschöpft wurden.

Weitere kardiovaskuläre Komorbiditäten, wie Hypertonie, waren häufig in der AMI-Erkrankungspopulation anzutreffen (Kapitel **3.2.2 Komorbiditäten der Patientenpopulationen**). Diese erwartete Komorbidität bzw. Risikofaktor zur Entwicklung eines AMI (Deutsche Gesellschaft für

Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) 2017a; Thygesen et al. 2018) könnte zusätzlich zu den Gründen für Rehospitalisierung beigetragen haben. Die Kontrolle und möglichst Vermeidung von Risikofaktoren für einen AMI stellen in diesem Fall womöglich die beste präventive Aufgabe dar, um das kardiovaskuläre Risiko zu senken und somit auch (Re-)Hospitalisierungen zu vermeiden (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) 2017a).

COPD ist oft durch kardiovaskuläre, metabolische und muskuloskelettale Komorbiditäten charakterisiert (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. 2018). Jedoch ist jede Exazerbation einer COPD ein stark beeinträchtigendes und oft schnell fortschreitendes Problem, welches häufig zu Krankenhausaufenthalt und Wiederaufnahme führt. Ein häufiger Grund für eine Rehospitalisierung in der analysierten Population war beispielsweise eine „sonstige Obturation des Darmes“ (ICD-10-GM K56.4), welche Koprostatose, Enterolithen und Kotsteine einschließt, eine häufige Komorbidität der COPD-Population (Gau et al. 2015; Norden et al. 2015; Sanchez Castillo et al. 2020). Diese Beobachtung unterstreicht die Wichtigkeit von detaillierten Bewertungen dieser Ereignisse, weil sie nahelegt, dass einfache, rechtzeitige Maßnahmen (Förderung der körperlichen Aktivität bei geeigneten Patienten und/oder die Verordnung von Laxantien) diese Rehospitalisierungen möglicherweise verhindern könnten.

In Projekt II wurde die Komorbiditätslast der COPD-Patienten untersucht und die Erwartungshaltung bestätigt, dass diese Patienten häufig unter kardiovaskulären (HF, Hypertonie) und metabolischen (DM) Erkrankungen litten (Bundesärztekammer 2020). Die kardiovaskulären Erkrankungen spielten im Rahmen von Rehospitalisierungen ebenfalls eine große Rolle (**Abb. 15a-15b**), sodass neben der Prävention von Motilitätsstörungen auch eine gezielte Behandlung der häufig vorkommenden kardiovaskulären Komorbiditäten bedeutungsvoll sein dürfte, um drohende Rehospitalisierungen durch die kardiovaskulären Erkrankungen bestmöglich zu vermeiden.

DM führt nach den Ergebnissen dieses Projektes nur selten zu spezifischen Rehospitalisierungen, sondern insbesondere zu Rehospitalisierungen, die durch kardiovaskuläre Erkrankungen, wie beispielsweise HF, ausgelöst wurden (**Abb. 14b, Abb. 15b, Tabelle 43, Tabelle 4**). Es scheint daher unerlässlich, dass DM-Patienten gründlich auf kardiovaskuläre Komorbiditäten gescreent und dafür behandelt werden, um wichtige, bevorstehende Gesundheitsrisiken zu identifizieren und Rehospitalisierungen zu vermeiden.

Auch die in Projekt II ermittelten Komorbiditäten deuteten in die gleiche Richtung; kardiovaskuläre Komorbiditäten waren häufig in der DM-Population vorhanden und waren gleichzeitig häufig Grund für Rehospitalisierungen, sodass eine gute Versorgung dieser Erkrankungen von essentieller Bedeutung zur Prävention von Rehospitalisierungen scheint. Nierenerkrankungen traten in der DM-

Population erwartungsgemäß ebenfalls häufig auf (Braunwald 2019; Doshi und Friedman 2017; Dumbreck et al. 2015) und könnten im Rahmen des ICD-Kapitels „Krankheiten des Urogenitalsystems“ häufig zu Rehospitalisierungen geführt haben. Eine adäquate Therapie des DM zur Vermeidung von renalen Folgeerkrankungen scheint daher ebenfalls wichtig.

Die Rehospitalisierungsgründe für OS sind mannigfaltig und schließen viele verschiedene Organsysteme (ICD-Kapitel) ein, sodass hier keine eindeutige Empfehlung abgeleitet werden kann. Es bleibt allerdings sicherlich eine wichtige Aufgabe, Frakturen zu vermeiden, indem beispielsweise Patienten hinsichtlich Sturzrisiken geschult werden (Braun 1998).

Die in dieser Arbeit ermittelte Komorbiditätslast der OS-Patienten reiht sich gut in die bestehende Evidenz ein und spiegelt erwartete Komorbiditäten wider (Puth et al. 2018; Wicklein und Gosch 2019). Häufige Komorbiditäten der OS-Patienten waren ebenso vielfältig wie die Gründe für Rehospitalisierung. Die erhöhte Prävalenz für Depression und rheumatische Erkrankungen könnten dadurch bedingt sein, dass diese Erkrankungsbilder allesamt häufiger bei Frauen vorkommen (Schäfer et al. 2014). Eine ganzheitliche Behandlung unter Berücksichtigung aller zu erwartenden Komorbiditäten scheint hier die bestmögliche Empfehlung zu sein, um drohende Ereignisse wie Rehospitalisierungen zu vermeiden.

Die Wahrscheinlichkeit, nach einer Index-Hospitalisierung für HF wiederum spezifisch für HF rehospitalisiert zu werden, liegt bei ungefähr 50 % und damit höher als bei den meisten anderen Erkrankungen (außer COPD und AMI). Die anderen 50 % teilen sich auf vergleichsweise unterschiedliche nicht-spezifische Gründe auf (**Abb. 15b**). Um die spezifischen Rehospitalisierungen für HF zu vermeiden, könnten folgende Maßnahmen und Interventionen Ansätze zur Lösung sein: Befolgung geeigneter Leitlinien, multidisziplinäre Versorgung des Patienten und Durchführung von Interventionen, welche Case-Management beinhalten (Takeda et al. 2019).

Die in Projekt II ermittelten Komorbiditäten der HF-Patienten (kardiovaskulär, metabolisch, renale Erkrankungen) entsprachen den erwarteten Komorbiditäten (Angermann 2009; Dumbreck et al. 2015). Die Tatsache, dass es sich bei der HF um eine Systemerkrankung handelt, welche sich an unterschiedlichen Organen ausprägt bzw. mit vielen anderen Erkrankungen vergesellschaftet ist (Angermann 2009; Dumbreck et al. 2015), bekräftigt die Empfehlung, multidisziplinäre Ansätze zur Versorgung des Patienten zu nutzen, um häufige Hospitalisierungen aufgrund von HF zu vermeiden (Shadmi et al. 2015).

Naturgemäß hängen Anteile und Verhältnisse der spezifischen und nicht-spezifischen Wiederaufnahmen stark von den angelegten ICD-Codes ab, welche das jeweilige Outcome definieren. Für die Index-Erkrankung S/AF wurde Schlaganfall als Symptom der Grunderkrankung AF bei

schwerwiegenderem Krankheitsverlauf angesehen. Ein Schlaganfall kann als spezifische Rehospitalisierung für AF angesehen werden, eine Hospitalisierung für AF aber nicht als spezifische Rehospitalisierung für einen Schlaganfall. Das Rehospitalisierungs-Code-Set für S/AF beinhaltet dementsprechend keine ICD-Codes für AF, da das Rehospitalisierungs-Code-Set die Komplikationen einer Erkrankung darstellen sollte, wie z. B. TIA oder Schlaganfall. Eine Hospitalisierung für AF kann keine Komplikation eines Schlaganfalls darstellen und wurde deshalb nicht in dem Rehospitalisierungs-Code-Set für spezifische Rehospitalisierungen berücksichtigt. Patienten, die erneut für Vorhofflimmern oder Kardioversion hospitalisiert werden, wurden als nicht-spezifisch klassifiziert. Dies könnte eine mögliche Erklärung für das geringe Verhältnis von spezifischen zu nicht-spezifischen Rehospitalisierungen (**Abb.**) und den großen Anteil der nicht-spezifischen Wiederaufnahmen sein, welcher unter das ICD-Kapitel der Krankheiten des Kreislaufsystems fällt (**Abb.**)

Häufige Komorbiditäten (und Risikofaktoren zur Entwicklung eines Schlaganfalls) der S/AF- Patienten, wie Hypertonie, waren ebenfalls vor allem im kardiovaskulären Bereich zu finden (**Abb. 15a**), was mit publizierter Evidenz übereinstimmt (Schäfer et al. 2014; van den Bussche et al. 2012), und daher ebenso zu den Gründen für Rehospitalisierung beigetragen haben könnte. Neurologische Komorbiditäten wie Lähmungen, die häufig nach einem Schlaganfall auftreten (Brady et al. 2016; Camilo und Goldstein 2004; Coskun Benlidayi und Basaran 2014; Shen et al. 2018) und die in der Erkrankungspopulation häufig vertreten waren, waren im Rehospitalisierungs-Code-Set für S/AF enthalten und fielen damit unter die Gründe für eine spezifische Rehospitalisierung. Der vergleichsweise niedrige Anteil an spezifischen Rehospitalisierungen, die diese Komorbiditäten beinhalteten, zeigte, dass Lähmungen und neurologische Erkrankungen als dringend behandlungsbedürftig zählen (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) 2020), aber nicht der Hauptgrund für eine Rehospitalisierung in der untersuchten Population darstellen. Die Fokussierung zur Vermeidung von Rehospitalisierungen sollte daher im kardiovaskulären Bereich bei der Vermeidung von Risikofaktoren liegen (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) 2017a; Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) 2020).

Unter den Gründen für nicht-spezifische Rehospitalisierungen spiegeln die relevanten ICD-Kapitel und die häufigsten Hauptdiagnosen die am weitesten verbreiteten Krankheiten und Krankheitskategorien in der deutschen Bevölkerung wider (Jacob et al. 2016; Schäfer et al. 2014). Das Sankey-Diagramm (**Abb.**) und die Anteile der Rehospitalisierungsgründe an jeder Index-Erkrankung (**Abb. 13**) bestätigt ebenfalls bisherige Erkenntnisse, dass die Gründe für Rehospitalisierungen vielfältig sind (Brunner-La Rocca et al. 2020; Dharmarajan et al. 2013; Donze et al. 2013; Enomoto et al. 2017; Hughes und Witham 2018; Jacobs et al. 2018a) und Komorbiditäten eine zentrale Rolle als Gründe für

Rehospitalisierungen spielen (Brunner-La Rocca et al. 2020; Donze et al. 2013). Die in Projekt II ermittelten häufigen Komorbiditäten und der Abgleich mit den Gründen für Rehospitalisierung aus Projekt I reiht sich in die bestehende Evidenz ein, mit der Erkenntnis, dass häufig Komorbiditäten als unspezifische Rehospitalisierungsgründe vorliegen könnten. Absolute Rehospitalisierungsraten (insbesondere für Rehospitalisierungen jeglicher Ursache) stellen daher wahrscheinlich keine guten Indikatoren für die Qualität der geleisteten Gesundheitsversorgung dar (Hoyer et al. 2018; Swart 2005; Weissman 2001).

In Projekt II konnten neben der spezifischen Komorbiditätslast der einzelnen Erkrankungen außerdem Komorbiditäten ermittelt werden, die über alle Erkrankungspopulationen hinweg häufig waren („Volkskrankheiten“ z. B. aus dem kardiovaskulären Bereich, mit der essentiellen Hypertonie als durchgehend häufigsten Vertreter, neben kardialen Arrhythmien oder HF). Dies spiegelt zum einen die allgemein hohe kardiovaskuläre Krankheitslast innerhalb der deutschen Bevölkerung wider (Jacob et al. 2016), lässt sich zum anderen über das gewählte Alter der Population erklären, in dem die Prävalenzen für bestimmte Erkrankungen steigen (Bui et al. 2011; Staerk et al. 2017; Stolpe et al. 2020). Auch die hohen Prävalenzen von Niereninsuffizienz und Elektrolytstörungen können z. B. mit dem Alter der untersuchten Population (> 65 Jahre) oder mit häufiger Komedikation (Modulatoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, Diuretika, NSAR) erklärt werden (Dreischulte et al. 2015; Girndt et al. 2016). In dieser Arbeit wurden Komorbiditäten basierend auf Nebendiagnosen der stationären Aufenthalte ermittelt, sodass eine Unterscheidung zwischen der häufigen stationären Entwicklung einer Niereninsuffizienz (Bellomo et al. 2012) und einer ambulant vorliegenden Erkrankung nicht getroffen werden konnte. Eine Überprüfung mithilfe der ambulanten Diagnosecodes wäre denkbar, um die ambulanten Prävalenzen der Niereninsuffizienz zu identifizieren.

Die Ergebnisse der beiden ersten Projekte lassen zwei wichtige Strategien zur Vermeidung von Rehospitalisierungen erkennen: Zum einen sollten krankheitsindividuell basierte Maßnahmen getroffen werden, da Rehospitalisierungen häufig für die Index-Erkrankung (oder eine spezifische damit zusammenhängende Diagnose) stattfinden. Weiterhin spielen klassische Komorbiditätsmuster als mögliche Rehospitalisierungsgründe eine wichtige Rolle, sodass diese neben der Grunderkrankung im Rahmen eines ganzheitlichen Ansatzes unbedingt adäquat behandelt werden sollten (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) 2017b). Zum anderen scheint ein allgemeines Screening der Patienten > 65 Jahre auf die „Volkskrankheiten“ und typische altersassoziierte Erkrankungen essentiell zu sein. Damit könnten rechtzeitig Arzneimitteltherapien aufgrund von verminderter Nierenfunktion angepasst und mögliche Folgen der Volkskrankheiten (z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall als Folgen von Hypertonie und anderen vaskulären Risikofaktoren) verhindert werden.

Durch die systematische Literaturrecherche in Projekt III wurden Variablen identifiziert, die mit (Non-)Adhärenz oder (Non-)Persistenz assoziiert oder dafür prädiktiv waren. Häufig berichtete Variablen (z. B. Alter, Geschlecht und Komorbiditäten) sind bereits dafür bekannt, prädiktiv für (Non-)Adhärenz in spezifischen Populationen, für bestimmte Arzneimittelklassen oder generell prädiktiv für (Non-)Adhärenz zu sein (Kardas et al. 2013). So wie ein zurückliegendes Krankheitsereignis mit der Aufrechterhaltung der Therapie protektiv assoziiert ist, wie beispielsweise ein vorausgegangener Schlaganfall oder TIA, so sind UAW-Ereignisse im Zusammenhang mit der Arzneimitteltherapie grundsätzlich mit der vorzeitigen Beendigung der Therapie assoziiert (Flory et al. 2018; Nabieva et al. 2018; Park et al. 2017). Die Arzneimitteltherapie mit DOAKs reiht sich hier in die bestehende Evidenz ein, wobei in der in diesem Projekt durchgeführten Analyse vor allem DOAK-spezifische UAWs mit Non-Persistenz assoziiert waren.

Durch die Einteilung der Prädiktoren in die WHO-Dimensionen für Adhärenz (World Health Organization 2003) wurde der Fokus auf allgemeingültige und übergreifende Faktorgruppen gelegt, welche grundsätzlich Relevanz haben, sobald ein Gesundheitsereignis eintritt. Diese allgemeinen relevanten Gruppen (soziale/ökonomische Faktoren, systembedingte Faktoren, krankheitsbedingte Faktoren, therapiebezogene Faktoren, patientenbezogene Faktoren) können also auch für Prädiktoren von Rehospitalisierungen gebildet werden: So gibt es in der Literatur gleichsam soziale/ökonomische Faktoren, die nicht nur für (Non-)Adhärenz oder (Non-)Persistenz, sondern auch für Rehospitalisierungen prädiktiv sind: beispielsweise höheres oder auch niedrigeres Alter (Bahadori und FitzGerald 2007; Mahajan et al. 2018; Rao et al. 2016; Rubin 2018; Smith et al. 2018), männliches Geschlecht (Brungger und Blozik 2019; Cerezo Lajas et al. 2018; Hughes und Witham 2018; Jencks et al. 2009) oder ein geringerer Grad der Bildung (Karunakaran et al. 2018; Wang et al. 2018). Auch systembedingte Faktoren sind für Rehospitalisierungen prädiktiv, wie eine höhere Anzahl vorausgegangener Hospitalisierungen (Jencks et al. 2009; McCoy et al. 2018; Serra-Picamal et al. 2018) oder höhere Kosten des Index-Aufenthaltes (Shah et al. 2018). Für die krankheitsspezifischeren Prädiktoren, die in die Dimensionen krankheitsbedingte oder therapiebezogene Faktoren fallen, finden sich in der Literatur ebenfalls für (Non-)Adhärenz und Rehospitalisierungen überlappende Risikofaktoren wie die Komorbidität HF (Jacobs et al. 2018a; Mathew et al. 2016; Rao et al. 2016; Smith et al. 2018) oder eine höhere Anzahl an Arzneimitteln (Hebert et al. 2014). Patientenbezogene Faktoren, die laut WHO das Wissen, die Einstellungen, Überzeugungen, Wahrnehmungen und Erwartungen des Patienten widerspiegeln (World Health Organization 2003), sind als Prädiktoren für Rehospitalisierung jedoch nicht direkt übertragbar, da die Entscheidung zur Wiederaufnahme in ein Krankenhaus in der Regel nicht gleich bewusst getroffen werden kann, wie etwa die Entscheidung, ein Arzneimittel zu verweigern. Eine genaue Ursachenforschung zum Verständnis einer derartigen „simplen“ Entscheidung (non-)adhärent oder (non-)persistent zu sein, scheint nötig. Denn dieser

Prädiktor macht deutlich, dass der Patient schlussendlich selbst zu einem ausschlaggebenden Anteil über das Gelingen seiner Arzneimitteltherapie entscheidet und damit auch die Verhinderung einer Rehospitalisierung zum entscheidenden Teil selbst in der Hand hat.

In Projekt IV wurden als zentrales Ergebnis Index-Fälle mit und ohne Rehospitalisierung anhand von Variablen charakterisiert und Prädiktionsmodelle für die sechs Index-Erkrankungen erstellt. Die Anzahl an Hospitalisierungen im Jahr vor dem Index-Fall war für COPD- und HF-Patienten am höchsten. Diese Daten bestätigen die bisherige Literatur, in der gezeigt wurde, dass COPD und HF chronische Erkrankungen mit häufigen Exazerbationen sind, die häufige Krankenhausaufenthalte nötig machen (Shadmi et al. 2015). Herzinsuffizienz (als ICD-Code I50) war in den letzten Jahren beispielsweise die häufigste Hauptdiagnose aller deutschen Krankenhausfälle (GENESIS-Online. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2020b). Für diese Erkrankungen scheint es daher umso wichtiger Hospitalisierungen jeglicher Art zu vermeiden, den Patienten entsprechend seiner Grunderkrankung und Komorbiditäten ganzheitlich zu behandeln, um so das Risiko für eine spezifische Rehospitalisierung zu senken (Takeda et al. 2019). Die Variable „Anzahl der Hospitalisierungen im Jahr vor dem Index-Fall“ war bereits in Publikationen prädiktiv für eine Rehospitalisierung jeglicher Ursache und wird häufig in Prädiktionsmodellen eingesetzt. In der Regel wird jedoch keine exakte Anzahl der vorausgegangenen Hospitalisierungen angegeben, welche prädiktiv für eine Rehospitalisierung sind, und wird vor allem auch nicht nach Fällen oder Patienten mit und ohne Rehospitalisierung aufgetrennt (Allen et al. 2010; Amarasingham et al. 2010; Connolly et al. 2006; Cubbon et al. 2014; Garcia-Aymerich et al. 2003; Hebert et al. 2014; Krumholz et al. 2000; Krumholz et al. 2011; Lau et al. 2001; Rana et al. 2014; Robbins und Webb 2006; Yu et al. 2015). Stattdessen wird nur die Variable eingesetzt, ob eine Hospitalisierung im Vorfeld überhaupt stattfand oder es wird ein unpräziser Wert angegeben (z. B. > 2 Hospitalisierungen im Vorfeld (Allen et al. 2010). Eine Ausnahme ist z. B. die Publikation von Gudmundsson und Mitarbeitern, welche für Patienten mit Rehospitalisierung nach einer COPD-Hospitalisierung eine mittlere Anzahl an Hospitalisierungen wegen COPD in den vorausgehenden zwölf Monaten angibt (Median 1, Interquartilsabstand 1-3) (Gudmundsson et al. 2005). Die in der vorliegenden Arbeit gefundene durchschnittliche Anzahl von 2,62 Hospitalisierungen im Jahr vor der Index-Hospitalisierung für COPD ist deutlich höher. Hier muss berücksichtigt werden, dass zur Ermittlung der Anzahl vorausgegangener Hospitalisierungen alle Krankenhausaufenthalte berücksichtigt wurden, die ein COPD-Patient im Jahr vor dem Index-Fall für COPD hatte, und nicht nur Hospitalisierungen für COPD (wie in der Arbeit von Gudmundsson und Mitarbeitern). Durch die Ermittlung der Anzahl an vorausgegangenen Hospitalisierungen für COPD könnte die hier beschriebene COPD-Population noch besser charakterisiert werden und die Schwere der Erkrankung innerhalb der Population ermittelt werden. Diese Untersuchung könnte für alle Index-Erkrankungen in einer sich an

diese Arbeit anschließende Analyse durchgeführt werden, um detailliertere Erkenntnisse zu der Krankheitslast der einzelnen Populationen zu erlangen.

Die hohen Prävalenzen der STOPP-/START-Kriterien für kardiovaskuläre STOPP- und START-Kriterien über alle Erkrankungen hinweg könnten wiederum die insgesamt hohen Prävalenzen der kardiovaskulären Erkrankungen in der Bevölkerung widerspiegeln. Das Vorliegen bestimmter kardiovaskulärer START-Kriterien (z. B. A3: Antithrombotische Therapie bei koronarer, cerebraler oder peripher vaskulärer Erkrankung) deuten gleichzeitig darauf hin, dass die Patienten nicht ausreichend dafür behandelt werden (*underuse*) (Hess et al. 2014; Wilke et al. 2015). Dies bietet schon einen möglichen Ansatz für präventive Maßnahmen: die Überprüfung von Medikation und Unterstützung der Adhärenz von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. Dazu könnten beispielsweise auch Risikofaktoren adressiert werden, die als Prädiktor für DOAK-Non-Adhärenz in dieser Arbeit identifiziert wurden, wie eine mangelnde Kenntnis über das Arzneimittel oder über die Erkrankung (**Abb. 19a**).

Eine aufgrund von indikationsspezifischen START-Kriterien identifizierte Unterversorgung wurde in Index-Fällen mit Rehospitalisierung nicht oder nur in Einzelfällen) häufiger gefunden als in Index-Fällen ohne Rehospitalisierung (z. B. START A5: Statin-Therapie bei Vorgeschichte von koronarer, zerebraler oder peripher vaskulärer Erkrankung bei Index-Fällen für DM). Eine Unterversorgung schien somit vermeintlich keinen Effekt auf eine spezifische Rehospitalisierung zu haben. In der Literatur wurde ebenfalls weder für die START-Kriterien der Version 1 von 2008 noch für die START Kriterien der Version 2 von 2015 ein erhöhtes Risiko für Hospitalisierungen durch Vorenthalten von Arzneimitteln gefunden (Brunetti et al. 2019; van der Stelt et al. 2016). Hier ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich präventive Effekte von Arzneimitteltherapien oft erst nach Monaten bis Jahren zeigen (Black et al. 2020) und die untersuchten Zeiträume von 90 Tagen (diese Arbeit) bzw. sechs Monaten (Brunetti et al. 2019) dies nicht abbilden können.

Indikationsspezifische STOPP-Kriterien waren teilweise in Fällen mit spezifischer Rehospitalisierung zu statistisch signifikant höheren Anteilen vertreten als in Fällen ohne spezifische Rehospitalisierung (z. B. STOPP G2 – systemische Glucocorticoide als Erhaltungstherapie bei COPD). Dies bestätigt abermals das in dieser Arbeit entwickelte Konzept der individuellen Berücksichtigung spezifischer Rehospitalisierungsgründe. Anhand der höheren Prävalenzen der Index-Fälle für COPD mit spezifischen Rehospitalisierungen bei spezifischen STOPP-Kriterien wird deutlich, dass eine ganzheitliche und dem Krankheitsstatus angepasste Behandlung des Patienten essentiell scheint, um eine möglichst gute Versorgung sicher zu stellen und schädliche Ereignisse abzuwenden (Graf et al. 2018). Der Einsatz von systemischen Glucocorticoiden scheint eine spezifische Rehospitalisierung für

COPD zu begünstigen, was die Empfehlung der STOPP-Kriterien, eine inhalative Therapie durchzuführen, unterstützt (Bundesärztekammer 2020).

Die niedrigen Prävalenzen des STOPP-Kriteriums H7 (COX-2 selektive NSAR bei kardiovaskulären Erkrankungen; bei allen kardiovaskulären Erkrankungen < 1,5 %) könnten ein erhöhtes Bewusstsein der behandelnden Ärzte bei kardiovaskulär vorbelasteten Patienten anzeigen. Diese könnte möglicherweise durch die hohe Aufmerksamkeit bzgl. der (freiwilligen) Marktrücknahme von Rofecoxib getriggert worden sein (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2004), sowie der vielen Studien, die kardiovaskuläre Risiken der COX-2-selektiven NSAR untersuchten (z. B. (Bombardier et al. 2000; Curfman et al. 2005; Kearney et al. 2006)). Interessanterweise sind die Prävalenzen dieses STOPP-Kriteriums bei Index-Fällen für OS am höchsten. Dies lässt vermuten, dass bei OS-Patienten keine rigorose Berücksichtigung der kardiovaskulären Vorerkrankungen stattfindet, was einen möglichen Ansatz zur Prävention bei diesen Patienten darstellen könnte.

Effekte von STOPP-/START-Kriterien, die für alle Prädiktionsmodelle durchgehend gleichermaßen gültig waren, lagen nicht vor. Allerdings waren in jedem krankheitsspezifischen Modell signifikante, risikoe erhöhende Kriterien vorhanden, was in der Literatur bisher so nicht beschrieben war. Während die STOPP-/START-Kriterien prädiktiv für Hospitalisierungen (Brown et al. 2016a; Meid et al. 2018) waren, ist die Datenlage bezüglich Rehospitalisierungen nicht so eindeutig (Hyttinen et al. 2016); so gibt es Publikationen ohne signifikante Assoziationen zwischen STOPP-Kriterien und Rehospitalisierungen (De Vincentis et al. 2020; Fabbietti et al. 2018), solche mit Assoziationen zwischen STOPP-Kriterien und arzneimittelbezogenen Rehospitalisierungen (Gillespie et al. 2013) und auch signifikante Assoziationen mit drei oder mehr Rehospitalisierungen bei Vorliegen von mindestens einem potenziell inadäquaten Arzneimittel (Counter et al. 2018). Jene Ergebnisse sind mit den hier vorliegenden Daten kaum vergleichbar, da in deren Datenbasen z. T. andere Kriterien operationalisiert wurden. Während auch Brunetti und Mitarbeiter die Anzahl von potenziell inadäquaten Arzneimitteln, basierend auf den STOPP-Kriterien, bei Entlassung signifikant assoziiert mit Rehospitalisierung beschreiben, konnten die Autoren keinen Zusammenhang zwischen START-Kriterien und klinischen Outcomes finden (Brunetti et al. 2019). In der vorliegenden Arbeit konnte zumindest für die spezifischen Rehospitalisierungen wegen HF und START A7 (Beta-Blocker bei ischämischer Herzerkrankung) ein statistisch signifikanter risikoe erhöhender Effekt ermittelt werden. Relevante risikoe erhöhende Effekte, die das Risiko eine spezifische Rehospitalisierung zu erfahren mindestens verdoppelten, fanden sich in allen Risikomodellen außer in dem Modell für HF:

COPD:

- STOPP D13: Levodopa oder Dopaminagonisten bei benignem essentiellen Tremor

AMI:

- STOPP D3: Neuroleptika mit antimuskarinen/anticholinergen Effekten bei Prostatahypertrophie oder Harnretention

OS:

- STOPP B4: Beta-Blocker bei Bradykardie/Herzblock,
- STOPP J3: Beta-Blocker bei DM mit Hypoglykämien,
- STOPP K3: Vasodilatoren bei posturaler Hypotonie,
- START A2: ASS bei chronischem AF, wenn Kontraindikationen vorliegen

DM:

- STOPP B13: Phosphodiesterase-5-Hemmer bei HF/Nitrat-Therapie für Angina pectoris,
- STOPP C7: Ticlopidin unter allen Umständen

S/AF:

- STOPP D8: Anticholinergika/Antimuskarinergika bei Delirium oder Demenz.

Klinische Vorbeugemaßnahmen sind auf dieser Grundlage jedoch nur zurückhaltend abzuleiten, da die Fallzahlen mitunter sehr klein waren, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Effekte zufällig entstanden sind. Außerdem ist klinisch nicht direkt nachvollziehbar, warum beispielsweise die Einnahme von Levodopa oder Dopaminagonisten bei benignem essentiellen Tremor das Risiko für eine spezifische Rehospitalisierung wegen COPD erhöhen könnte. Auf der anderen Seite werden durch ein Prädiktionsmodell keine kausalen Zusammenhänge ermittelt, sondern statistische Korrelationen.

Die Güte der Modelle lag mit den erreichten AUC auf einem zufriedenstellenden Niveau, welches so auch in der Literatur bereits für Rehospitalisierungen jeglicher Ursache innerhalb von 90 Tagen vorgefunden wurde (Ena et al. 2018; Formiga et al. 2017; Sawhney et al. 2017), wobei für HF und DM auch bereits Ergebnisse mit einer guten Diskriminierungsfähigkeit (c-Statistik von etwa 0,8) zu finden sind (Kitamura et al. 2017; Xu et al. 2019). Eine deutlich selektiertere HF-Population (Ausschluss von Herzschrittmacheroperation, Entlassung nicht nach Hause), auf die sich das Regressionsmodell von Kitamura und Mitarbeitern (Kitamura et al. 2017) bezieht und die Nutzung von Variablen, welche in Abrechnungsdaten nicht zugänglich sind (z. B. Hämoglobinwert), machen einen Vergleich mit der von uns erzielten Fläche unter der Kurve nur indirekt möglich. Außerdem wurde als Outcome eine Rehospitalisierung jeglicher Ursache gewählt. Insgesamt sind bei weitem nicht so viele

Prädiktionsmodelle für eine Rehospitalisierung innerhalb von 90 Tagen wie für 30 Tage publiziert, wie etwa ein Review aus dem Jahr 2018 zeigt, in dem gerade einmal vier von 76 Studien mit dem Outcome „Rehospitalisierung innerhalb von 90 Tagen“ aufgeführt sind (Artetxe et al. 2018). In nur einer Studie wird ein Performance-Maß (AUC von 0,65) für das entwickelte Modell (in einer psychiatrischen Population) berichtet (Tulloch et al. 2016). Die in dieser Arbeit entwickelten Modelle sind grundsätzlich nur schwer in die bestehende Evidenz einzuordnen, da sie einen neuen Ansatz verfolgen. Legt man den Fokus auf die erzielte c-Statistik, erreichen die Modelle für HF, S/AF, COPD und DM eine akzeptable AUC (Ohman et al. 2000; Schneeweiss et al. 2001), insbesondere bei Berücksichtigung dieses neuartigen Konzepts und den daraus eröffneten Möglichkeiten zur Weiterentwicklung. Ein weiterer Schritt könnte eine Überarbeitung oder Erweiterung der möglichen Kandidatenprädiktoren für eine spezifische Rehospitalisierung insbesondere auf Basis von Variablen bzgl. Arzneimitteltherapien sein; sinnvoll wäre es nun, nach Berücksichtigung der STOPP-/START-Kriterien weitere Prädiktoren, welche für jede Erkrankung spezifisch gewählt werden müssten, zu identifizieren. So können Doppelverordnungen von Arzneimitteln die Wahrscheinlichkeit für UAW (und damit für spezifische Rehospitalisierungen) erhöhen (Dormann et al. 2013). Dieses allgemeine Konzept müsste auf jede Erkrankung angepasst werden und so wären vermutlich Doppelverordnungen im Rahmen einer HF-Therapie für eine spezifische HF-Wiederaufnahme prädiktiv, aber nicht für eine spezifische OS-Rehospitalisierung und umgekehrt. Bei der Auswahl zu beachten wären ausreichende Prävalenzen, welche bereits in den STOPP-/START-Kriterien abgedeckten Wechselwirkungen (z. B. STOPP B3, STOPP B12, STOPP C10) nicht immer ausreichend waren.

4.3 Methodische Limitationen

Die vorliegende Arbeit wies mehrere Limitationen auf, welche jedoch als Ansatzpunkte für darauf aufbauende Projekte dienen können.

Die in dieser Arbeit neu entwickelte Methodik und die damit erstellte Datenbasis wurde nicht validiert. Die vergleichbaren Ergebnisse aus der Literatur für Rehospitalisierungen jeglicher Ursache deuten auf die Anwendbarkeit der entwickelten Methode hin, jedoch ist eine Überprüfung, ob die Ergebnisse für Deutschland valide sind, nicht erfolgt und derzeit nicht möglich. Ein Goldstandard zur Überprüfung der Methodik unter Berücksichtigung der Besonderheiten des deutschen Abrechnungssystems (vergleiche hierzu auch Kapitel **1.6.1 Fallzusammenführung und Rückverlegung im deutschen DRG-System** und **2.2.1 Technische Klassifizierung von Index- und Rehospitalisierungsfall**) existiert derzeit nicht. Vergleiche mit früheren Arbeiten (vor der Einführung des DRG-Systems) sind nicht zielführend (z.B. (Dorning et al. 1995)), da während dieses Zeitraums eine ganz andere Gesundheitsversorgung mit anderen Bedingungen herrschte. Die Abrechnungsdaten eines einzelnen Krankenhauses (*Inhouse-Daten*, z. B. (Dormann et al. 2004)) wären für die Überprüfung ebenfalls nicht ausreichend, da das Ziel

der Überprüfung des generalisierten Ansatzes von Wiederaufnahmen in jeglichem möglichem Krankenhaus nicht erreicht werden könnte. Als Goldstandard wäre daher ein Datensatz mit allen Fällen eines Patienten vor möglicherweise erfolgter Fallzusammenführung, d. h. mit allen Behandlungsperioden des Patienten in jeglichen Krankenhäusern, nötig. Dies kann jedoch aufgrund der Abrechnungsbestimmungen nicht vorliegen; laut den Durchführungshinweisen zur Vereinbarung der Datenübermittlung nach § 301 Abs. 3 SGB V muss jedes Krankenhaus der jeweiligen Krankenversicherung die Aufnahme eines Versicherten bekannt geben und innerhalb von drei Arbeitstagen nach Entlassung oder Verlegung eine Entlassungsanzeige an die Krankenversicherung übermitteln (GKV-Spitzenverband 2018a). Muss ein übermittelndes Krankenhaus einen Fall jedoch neu einstufen, da z. B. die Bedingungen einer Fallzusammenführung zutreffen, so wird der erste übermittelte Fall storniert und ein neuer zusammengeführter Fall an die Krankenversicherung übermittelt (GKV-Spitzenverband 2018a). Die Abrechnungsdaten der Krankenkassen beinhalten also nicht die stornierten Fälle, was einen *Bias* in die Datengrundlage einführt. Hier sind gerade die Fälle zu nennen, die eine Wiederaufnahme wegen Komplikationen des ersten Falls darstellen (vergleiche auch **Abb. 5**), da diese Fälle entscheidende Gründe für Wiederaufnahmen liefern bzw. auf präventive Maßnahmen hindeuten würden, um die Versorgung zu verbessern. Ein Datenlinkage von Krankenhaus-*Inhouse*-Daten mit Abrechnungsdaten der Krankenkassen könnte einen möglichen Validierungsansatz darstellen. Hier könnten alle Krankenhausfälle eines einzelnen Krankenhauses ausgewertet werden (ohne den *Bias* der Fallzusammenführung) und gleichzeitig der Vorteil der Erfassung aller anderen Fälle auf Basis der Krankenkassendaten zusätzlich genutzt werden. Die Methoden zur Verknüpfung von Daten unterschiedlicher Herkunft sind inzwischen in der Versorgungsforschung mit festen Empfehlungen etabliert (March et al. 2019; March et al. 2018; Stallmann et al. 2015).

Auch wurden in dieser Arbeit nur die Daten einer einzelnen Krankenversicherung analysiert, sodass nicht klar ist, ob die Ergebnisse auch auf andere Populationen innerhalb Deutschlands übertragbar sind. Nicht eingeschlossen sind beispielsweise Privatpatienten, die bekanntermaßen ein anderes Krankheitsprofil haben als die Durchschnittsbevölkerung (Hoffmann und Icks 2012; Huber und Mielck 2010) und daher in dieser Analyse unzureichend abgebildet sein könnten. Eine Zusammenführung der Routinedaten mehrerer gesetzlicher Krankenversicherungen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Dienstsitz Köln 2018) könnte diesen *Bias* nicht lösen, aber zumindest eine heterogenere Population gewährleisten, als dies in Daten der Allgemeinen Ortskrankenkassen der Fall ist (Hoffmann und Icks 2012). Eine entsprechende Analyse dieser Daten wäre für eine sich anschließende Arbeit von Interesse, um ganzheitliche Ergebnisse für deutsche GKV-Versicherte erzielen zu können. In dieser Arbeit wurden die Daten der regionalen Krankenversicherung AOK Baden-Württemberg analysiert, die die meisten Menschen in der Region versichert (AOK Baden-Württemberg

2017), sodass die Abrechnungsdaten der Versicherung als die am repräsentativsten für die Population angesehen werden können.

Die Erstellung der Index- und Rehospitalisierungs-Code-Sets erfolgte durch Zuhilfenahme mehrerer Informationsquellen unter Berücksichtigung von Expertenmeinung und veröffentlichter Evidenz, wie beispielsweise Validierungsstudien (z. B. (Ando et al. 2018; Chen et al. 2010)). Nichtsdestotrotz kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei der Auswahl geeigneter ICD-Codes zur Erstellung der Code-Sets relevante ICD-Codes gefehlt oder irrelevante Codes fälschlicherweise eingeschlossen wurden. Dies hätte Auswirkungen auf jede in dieser Arbeit durchgeführte Analyse und gegebenenfalls auch auf die Interpretierbarkeit der Ergebnisse.

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte keine Unterscheidung von geplanten, ungeplanten, vermeidbaren und nicht vermeidbaren Rehospitalisierungen. Diese Unterscheidung wäre für eine zielgerichtete Allokation präventiver Maßnahmen jedoch wichtig, da z. B. geplante Rehospitalisierungen nicht als potenziell vermeidbar, vielmehr als notwendig einzustufen sind und diese nicht verhindert werden sollten. In der Literatur liegen viele Konzepte zur Definition und Ermittlung von vermeidbaren (Re-)Hospitalisierungen vor (Mongkhon et al. 2018; van Walraven et al. 2011). Dass eine Vermeidbarkeit einzig an ICD-Codes erkennbar ist, ist zu bezweifeln (Amelung 2019); der klinische Zustand und Allgemeinzustand des Patienten ist für eine derartige Einschätzung immer gleichsam zu berücksichtigen und eine Rehospitalisierung, die für einen Patienten als vermeidbar gelten kann, kann für einen anderen ein notwendiges Übel darstellen. Dies ist ähnlich einzuschätzen wie die Priorisierung der Behandlung einer bestimmten Erkrankung eines multimorbiden Patienten (Gerlach et al. 2006), wenn UAWs unter der Behandlung einer anderen Erkrankung möglicherweise in Kauf genommen werden. Die elektronische Identifikation einer Risikogruppe für Rehospitalisierung wäre eine denkbare mögliche Entwicklung aus den in dieser Arbeit vorgestellten Methoden und Ergebnissen. Die Einschätzung, ob eine Rehospitalisierung vermeidbar oder nicht vermeidbar ist, könnte dann durch klinische Experten (z.B. als Screening im Entlassmanagement) erfolgen, unter Zuhilfenahme aller verfügbaren klinischen und lebenssituativen Informationen eines Patienten (van Walraven et al. 2011).

Der Einfluss von Fehl-, Unter- und Überversorgung auf Rehospitalisierungen wurde in dieser Arbeit ausschließlich mittels STOPP-/START-Kriterien untersucht. Diese sind international bekannte und in Sekundärdaten erfolgreich anwendbare Kriterien zur Charakterisierung einer Arzneimitteltherapie (de Groot et al. 2014; Meid et al. 2018), welche auch für die Vorhersage von Hospitalisierungen bereits erfolgreich genutzt wurden (Brown et al. 2016a; Meid et al. 2018). Diese Arbeit liefert nun weitere Erkenntnisse im Einsatz dieser Kriterien bzgl. Rehospitalisierungen. Eine weitere Berücksichtigung von arzneimittelbedingten Risikofaktoren für Rehospitalisierungen wäre wünschens- und lohnenswert, da

präventive Maßnahmen darauf aufbauen könnten und Risikofaktoren, die international prädiktiv waren, auch für deutsche Populationen bestätigt werden könnten (Rosen et al. 2017).

4.4 Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit könnten in mehreren Schritten in die Patientenversorgung implementiert werden und damit zu einer Qualitätsverbesserung und individualisierten Versorgung beitragen. Dazu müssten Risikopatienten für Rehospitalisierung zum Zeitpunkt ihrer Entlassung zuverlässig erkannt und individuell geeignete Präventionsmaßnahmen (Casas et al. 2006; Takeda et al. 2019) alloziert werden. Die in dieser Arbeit angewandte Methodik müsste für diesen Ansatz dem entlassenden Krankenhaus zur Verfügung stehen; die im Krankenhaus generierten Daten zu Diagnosen und Prozeduren müssten mit ambulanten Daten des Patienten, wie weiteren Diagnosen, Verordnungen von Arzneimitteln, und zuvor aufgetretenen Krankenhausaufenthalten verknüpft und die Nutzung der Patientenhistorie jedes einzelnen Patienten durch die Krankenhäuser über alle Krankenkassen hinweg möglich und verfügbar gemacht werden. Eine Nutzung von Sozialdaten ist derzeit nur zweckgebunden und für definierte Zeiträume nach Bewilligung eines entsprechenden Antrages möglich (§ 75 SGB X (Bundesamt für Justiz 1980)). Außerdem werden ambulante Diagnosen und Verordnungen nicht in *real-time* an die Krankenkassen übermittelt (Grobe und Dräther 2014), sodass die Ermittlung des Risikostatus eines Patienten während des Index-Falls unter Einbeziehung der Patientenhistorie derzeit nicht möglich wäre. Eine Verzahnung der einzelnen Akteure im Gesundheitswesen ist daher nötig, um Berechnungen in Echtzeit erstellen zu können; am effizientesten scheint es hier, die elektronische Gesundheitskarte (eGK) zu nutzen. Eine Speicherung von ambulanten Diagnosen direkt nach dem Besuch einer Arztpraxis, ausgestellten und eingelösten Verordnungen, und bisherigen Krankenhausbehandlungen mit Diagnosen auf der patientenindividuellen Karte würde dazu führen, dass die benötigten Daten für den einzelnen in dem Moment behandelten Patienten vorlägen und zweckgebunden unter dem Prinzip der Datensparsamkeit (§ 3a Bundesdatenschutzgesetz, Art. 5 Abs. 1 Buchstabe c und 1, Art. 32 Verordnung (EU) 2016/679 (Datenschutz-Grundverordnung)) (Bundesamt für Justiz 2017; Europäische Union 2016) genutzt werden könnten. Bisher sind Versichertenstammdaten, wie Geburtsdatum und Adresse auf der eGK verpflichtend gespeichert; über die Nutzung weiterer medizinischer Anwendungen wie Notfalldaten, elektronischer Medikationsplan oder die seit 01.01.2021 durch die Krankenkassen eingeführte elektronische Patientenakte kann der Versicherte zu gegebener Zeit selbst entscheiden (Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Referat L7 "Presse, Internet, Soziale Netzwerke" 2020). Große Vorbehalte aufgrund von unzureichendem Datenschutz in der deutschen Bevölkerung (Hoerbst et al. 2010; Jutzi et al. 2020; Krüger-Brand 2008; von Storch et al. 2018) könnten allerdings dazu führen, dass diese Möglichkeiten nicht (ausreichend) genutzt werden. Zur Ermittlung, ob es sich um einen Risikopatienten für eine Rehospitalisierung

handelt, wäre selbst bei Hinterlegung der zusätzlichen Daten auf der eGK ein Austausch von Daten in Echtzeit nötig, um die Informationen zum Patienten auf aktuellem Stand abrufen zu können. Hierzu müssten Ärzten die Möglichkeit gegeben werden, Diagnosen direkt nach der ambulanten Behandlung auf der eGK zu kodieren und gleichzeitig an die Krankenversicherung zu übermitteln. Beim Vorliegen neuer Erkenntnisse, wie nach Erhalt von Laborergebnissen, könnte der Arzt diese – unabhängig von der eGK des Patienten – ebenfalls an die Krankenversicherung übertragen und die eGK würde beim darauffolgenden Einleseprozess (z. B. bei stationärer Aufnahme) die aktualisierten Informationen abrufen. Ein Online-Abgleich der Versichertenstammdaten ist für die eGK bereits vorgesehen, welche „per Knopfdruck“ in der Arztpraxis aktualisiert werden können (Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Referat L7 "Presse, Internet, Soziale Netzwerke“ 2020), sodass zumindest die Möglichkeit dieses Datenflusses bereits angelegt ist. Im entlassenden Krankenhaus müssten zur Vorhersage des Rehospitalisierungsrisikos des Patienten durch die Nutzung der eGK mit zusätzlichen Datenquellen Daten unterschiedlicher Herkunft miteinander verknüpft werden, was seit einigen Jahren allerdings als etablierter Prozess in der Versorgungsforschung gilt und entsprechende Empfehlungen, sowie Literaturbeispiele vorliegen (Andrich et al. 2019; Drynda et al. 2020; March et al. 2019; March et al. 2018; Stallmann et al. 2015; Swart et al. 2011). Nach Identifikation der Risikopatienten und den entsprechenden Risikofaktoren könnten individuelle Präventionsmaßnahmen ergriffen werden; das Vorhandensein von Unter-, Fehl- oder Überversorgung als prädiktive Risikofaktoren für (Re-)Hospitalisierung (Brown et al. 2016a; Brunetti et al. 2019; Counter et al. 2018; Meid et al. 2018) könnte vor Entlassung simpel analysiert werden, wenn z. B. ein elektronisches Entscheidungsunterstützungssystem (*electronic clinical decision support system - eCDSS*) vorhanden wäre (Rogerio-Blanco et al. 2020). Auch die Entlassbriefschreibung könnte unter Berücksichtigung der Risikofaktoren noch individueller ablaufen und beispielsweise eine Fokussierung der Therapie bestimmter Komorbiditäten vorschlagen; auch eine intensive pharmazeutische Betreuung vor der Entlassung (Al-Rashed et al. 2002), um beispielsweise Adhärenz in der Arzneimitteltherapie zu steigern, wäre bei bekannter Non-Adhärenz sinnvoll. Der Beginn der Präventionsmaßnahmen vor Entlassung und deren Weiterführung danach hat sich als effektiver als der Beginn der Maßnahme nach der Entlassung (Braet et al. 2016) gezeigt, sodass ambulante Nachverfolgungsprogramme (Cavanaugh et al. 2015) vielversprechende sich anschließende Möglichkeiten darstellen; hier kann telefonische Betreuung oder Hausbesuche angebracht sein (Hansen et al. 2011; Jack et al. 2009; Wu et al. 2006). Die Entscheidung, welche Präventionsmaßnahmen geeignet sind, wäre immer unter der Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren zu entscheiden, um die Hochrisikopatienten individuell anzusprechen, die von einer mitunter aufwendigen Intervention (Braet et al. 2016; Hansen et al. 2011; Hesselink et al. 2012) tatsächlich profitieren können.

4.5 Schlussfolgerung

Die Analyse von Rehospitalisierungen in Abrechnungsdaten deutscher Krankenversicherungen steht in einem Spannungsfeld zwischen klinischem Erkenntnisgewinn und administrativen Regularien. Während aus administrativer Sicht die Zusammenführung von Krankenhausfällen einleuchtend ist, da Fälle inhaltlich zusammengehören, werden damit aus klinischer Sicht mögliche Informationen innerhalb relevanter kurzer Zeiträume verschleiert. Beispielsweise kann eine geplante Operation nach einer medizinischen Diagnose in Abrechnungsdaten nicht als solche identifiziert werden, da sie nicht als getrennter Fall aufgeführt wird. Für längere Zeiträume zwischen Index-Fall und Rehospitalisierungen sind Analysen mit entsprechender Methodik in deutschen Abrechnungsdaten durchführbar und Ergebnisse mit internationaler Literatur vergleichbar; der international häufig gewählte Wert von 30 Tagen erscheint für Analysen in deutschen Abrechnungsdaten zu kurz, vor allem, wenn internistische Leiden evaluiert werden. Der häufig gewählte Wert von 90 Tagen zwischen Index-Fall und Rehospitalisierung ist hingegen auch auf deutsche Sekundärdaten von Krankenkassen anwendbar. Risikomodelle, welche automatisiert in der Patientenversorgung zur Identifikation von Risikopatienten und gezielter Allokation von präventiven Maßnahmen eingesetzt werden könnten, sind aus den Daten entwickelbar. Präventive Maßnahmen und individuelle Risikofaktoren müssen für jede einzelne Grunderkrankung und für jeden einzelnen Risikopatienten separat ermittelt werden, um ganzheitliche Konzepte für den einzelnen Patienten zu erstellen. Die reine Ermittlung von Raten zu Rehospitalisierungen (jeglicher Ursache) spielt für die klinische Versorgung und deren Verbesserung keine Rolle, da vielfältige Gründe Rehospitalisierungen auslösen können, die keine Indikatoren für die Qualität der Krankenhausversorgung darstellen. Die häufigsten Gründe für Rehospitalisierungen stehen in Verbindung mit der Grunderkrankung, die den ersten Krankenhausaufenthalt auslöste, während Komorbiditäten ebenfalls zu einem beträchtlichen Anteil beitragen und daher einen multidisziplinären Ansatz für die Patientenversorgung nahelegen. Die kardiovaskulären Komorbiditäten sind als Grund für Rehospitalisierung häufig und treten gleichzeitig auch in den einzelnen Patientenpopulationen zu hohen Anteilen auf, was die Prävention und explizite Versorgung dieser Komorbiditäten als elementare Ziele hervorhebt. Präventive Maßnahmen zur Vermeidung von (spezifischen) Rehospitalisierungen betreffen daher nicht nur die Grunderkrankung per se, sondern auch die auftretenden Komorbiditäten bzw. deren möglicherweise ungeeigneten Pharmakotherapien, welche sich auch als spezifische Rehospitalisierungen manifestieren könnten. Ungeeignete Pharmakotherapien im Sinne einer Unter-, Über- oder Fehlversorgung waren in der Gruppe der über 65-jährigen zu hohen Anteilen vertreten und stellen daher vielversprechende Angriffspunkte zur Prävention von Rehospitalisierungen dar, da diese effizient spezifische Rehospitalisierungen und Rehospitalisierungen jeglicher Ursachen in Prädiktionsmodellen vorhersagen.

Für Krankenhäuser dürften die mithilfe dieser Arbeit entwickelbaren Modelle zur Vorhersage von Risikopatienten jedoch von untergeordnetem Interesse sein, da keine kurzfristigen Wiederaufnahmen, z. B. aufgrund von Komplikationen, vorhergesagt werden können. Diese liegen aber im besonderen Interesse der Krankenhäuser, um eine dem tatsächlichen Aufwand entsprechenden Vergütung und nicht nur einen geminderten Erlös aufgrund der pauschalierten Vergütung zu erhalten.

Die systematische Forschung bezüglich Rehospitalisierungen in Deutschland steht mit dieser Dissertation an ihrem Startpunkt, hat jedoch grundlegende Konzepte und Erkenntnisse hervorgebracht, die in darauf aufbauenden Analysen bestätigt werden können.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Weltweit stellen (Re-)Hospitalisierungen für Patienten eine große Belastung und für Gesundheitssysteme eine große Herausforderung dar. In Deutschland werden jährlich etwa 19 Millionen Krankenhaufälle generiert, welche Kosten von etwa 94 Milliarden Euro verursachen. Die Altersgruppe der über 65-Jährigen ist aufgrund ihrer veränderten physiologischen Prozesse besonders vulnerabel und anfällig für unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Hospitalisierungen. Aufgrund ihrer erhöhten Krankheits- und damit verbundenen Arzneimittellast haben sie jedoch gleichzeitig ein höheres Risiko für derartige Ereignisse und generieren bereits heute 44 % aller Hospitalisierungen. Während bereits ein einzelner Krankenhausaufenthalt einen gravierenden Einschnitt für einen Patienten darstellt, gilt es umso mehr, ein derartiges rekurrentes Ereignis zu vermeiden, vor allem, wenn der sich anschließende Aufenthalt mit der Erkrankung, welche das Index-Ereignis auslöste, in Zusammenhang steht (spezifische Rehospitalisierung). Dabei sind vermeidbare Ansätze besonders im Bereich der Pharmakotherapie zu suchen und inadäquate Arzneimittelverordnungen, wie Unter-, Über- oder Fehlversorgung, beeinflussbar. Um gezielt präventive Maßnahmen allozieren zu können, müssen Risikopatienten im Vorfeld möglichst genau identifiziert werden. In Deutschland weiß man bisher wenig über die Natur von Rehospitalisierungen und Sekundärdaten deutscher Krankenversicherungen wurden nur vereinzelt für derartige Analysen genutzt. Daher war es Ziel dieser Arbeit, einen methodischen Standard zur Analyse von Rehospitalisierungen in Routinedaten zu entwickeln und mithilfe dessen die Epidemiologie von Rehospitalisierungen in Deutschland anhand von sechs unterschiedlichen Volkskrankheiten zu beschreiben. Weiterhin sollten Prädiktoren für Rehospitalisierungen im Rahmen der Arzneimitteltherapie identifiziert und Prädiktionsmodelle für spezifische Rehospitalisierungen entwickelt, sowie deren Generalisierbarkeit für Rehospitalisierungen jeglicher Ursache geprüft werden.

In Projekt I wurde basierend auf Abrechnungsdaten einer großen repräsentativen Krankenversicherung eine Datenbasis zur Analyse von Krankenhaufällen im Zeitraum 2011–2016 erstellt, wobei Fälle in mögliche Index- und Rehospitalisierungsfälle unterteilt wurden. Dabei wurden Index- und Rehospitalisierungs-Code-Sets für chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Typ 2 Diabetes mellitus, Osteoporose, Herzinsuffizienz, akuter Myokardinfarkt und die zusammengesetzte Erkrankung Vorhofflimmern, transitorische ischämische Attacke und Schlaganfall entwickelt. Innerhalb von 30 Tagen wurden je nach Erkrankung bis zu 22 % der Patienten und innerhalb von 90 Tagen bis zu 41 % der Patienten für jegliche Ursache rehospitalisiert. Für alle untersuchten Krankheitsentitäten war der häufigste Grund einer Wiederaufnahme ein spezifischer, mit der Index-Erkrankung verbundener Rehospitalisierungsgrund. Nicht-spezifische Rehospitalisierungsgründe betrafen vor allem kardiovaskuläre Komorbiditäten, mit Herzinsuffizienz als häufigsten nicht-spezifischen Grund, was auf

die Wichtigkeit und das Präventionspotenzial innerhalb dieser großen Krankheitsgruppe hindeutet. Dies bestätigte sich in der Analyse der Komorbiditätslast der einzelnen Erkrankungspopulationen in Projekt II. Innerhalb der betrachteten Zeiträume zeigte jede Erkrankung sowohl für Wiederaufnahmen jeglicher Ursache, als auch für spezifische Rehospitalisierungen eigene Muster. Verhältnisse zwischen spezifischen und nicht-spezifischen Wiederaufnahmen waren für die meisten Erkrankungen konstant mit unterschiedlich hohen Verhältnissen; spezifische Rehospitalisierungen für akuten Myokardinfarkt zeigten in der siebten Woche ein Maximum. Zur Abdeckung dieser spezifischen Ereignisse scheint der häufig in der Literatur betrachtete Zeitraum von 30 Tagen zur Analyse von Rehospitalisierungen nicht ausreichend zu sein. In Projekt III wurden Prädiktoren für Rehospitalisierungen im Rahmen der Arzneimitteltherapie identifiziert, wobei der Fokus auf dem bekannten Risikofaktor für Wiederaufnahmen „Non-Adhärenz“ lag. Stellvertretend wurde daher eine Literaturrecherche durchgeführt, welche Prädiktoren für (Non-)Adhärenz oder (Non-)Persistenz von direkten oralen Antikoagulantien bei Patienten mit Vorhofflimmern identifizierte. Häufige in der Literatur mit Non-Adhärenz beziehungsweise Non-Persistenz assoziierte Prädiktoren waren Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und eine hohe Arzneimittellast. In multivariaten Ergebnissen war ein höheres Alter häufiger protektiv für Non-Adhärenz und Non-Persistenz, während ein höherer Komorbiditätsindex einen Risikofaktor für Non-Adhärenz darstellte. Non-Adhärenz wurde in diesem Projekt als eine mögliche Ausprägung der Unterversorgung mit einer Arzneimitteltherapie angesehen. Zur Identifikation von Unterversorgung wurden die START (*screening tool to alert to right treatment*)- und zur Identifikation von Über- oder Fehlversorgung die STOPP (*screening tool of older people's prescriptions*)-Kriterien herangezogen, welche in Projekt IV als Variablen für eine spezifische Rehospitalisierung dienten. Je nach Erkrankung lagen für die STOPP-/START-Kriterien sehr unterschiedlich verteilte Anteile bezogen auf Index-Fälle mit oder ohne Rehospitalisierung vor. Mit diesen Kandidatenvariablen konnten in Projekt IV sowohl unregularisierte, als auch regularisierte Prädiktionsmodelle für spezifische Rehospitalisierungen berechnet und damit Risikopatienten erfolgreich identifiziert werden. In Abhängigkeit der Erkrankung diskriminierte das jeweilige Modell unterschiedlich gut, wobei regularisierte Regressionsmodelle insgesamt besser zwischen Index-Fällen mit und ohne Rehospitalisierung unterschieden. Die Überprüfung der Generalisierbarkeit spezifischer Erkrankungsmodelle für eine Rehospitalisierung jeglicher Ursache wurde mittels *stacked regression*-Ansatz erfolgreich durchgeführt und spezifische Rehospitalisierungen erwiesen sich gleichsam prädiktiv für eine Rehospitalisierung jeglicher Ursache. Die Analyse von Rehospitalisierungen in deutschen Sekundärdaten steht am Anfang der Forschung, kann sich jedoch vielfältige Konzepte und Prädiktoren aus der Weltliteratur zu Nutze machen. Unter Berücksichtigung der Limitationen, die deutsche Abrechnungsdaten innehaben, lassen sich Risikopatienten für Rehospitalisierungen identifizieren und Präventionsansätze basierend auf arzneimittelbedingten Risikofaktoren entwickeln.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Adelborg, K., Christensen, L. B., Munch, T., Kahlert, J., Trolle Lagerros, Y., Tell, G. S., Apalset, E. M., Xue, F. und Ehrenstein, V. (2017). **Positive predictive values of International Classification of Diseases, 10th revision codes for dermatologic events and hypersensitivity leading to hospitalization or emergency room visit among women with postmenopausal osteoporosis in the Danish and Swedish national patient registries.** *Clin Epidemiol* 9, 179-184, doi: 10.2147/CLEP.S126370.
- Al-Rashed, S. A., Wright, D. J., Roebuck, N., Sunter, W. und Chrystyn, H. (2002). **The value of inpatient pharmaceutical counselling to elderly patients prior to discharge.** *Br J Clin Pharmacol* 54 (6), 657-664, doi: 10.1046/j.1365-2125.2002.01707.x.
- Allen, N. B., Holford, T. R., Bracken, M. B., Goldstein, L. B., Howard, G., Wang, Y. und Lichtman, J. H. (2010). **Geographic variation in one-year recurrent ischemic stroke rates for elderly Medicare beneficiaries in the USA.** *Neuroepidemiology* 34 (2), 123-129, doi: 10.1159/000274804.
- Amarasingham, R., Moore, B. J., Tabak, Y. P., Drazner, M. H., Clark, C. A., Zhang, S., Reed, W. G., Swanson, T. S., Ma, Y. und Halm, E. A. (2010). **An automated model to identify heart failure patients at risk for 30-day readmission or death using electronic medical record data.** *Med Care* 48 (11), 981-988, doi: 10.1097/MLR.0b013e3181ef60d9.
- Amelung, S. (2019). **Abrechnungsdaten als Basis zur Entwicklung von Präventionsstrategien gegen unerwünschte Arzneimittelereignisse.** Dissertation, Universität Heidelberg.
- Anbesse, Z. K., Mega, T. A., Tesfaye, B. T. und Negera, G. Z. (2020). **Early readmission and its predictors among patients treated for acute exacerbations of chronic obstructive respiratory disease in Ethiopia: A prospective cohort study.** *PLoS One* 15 (10), e0239665, doi: 10.1371/journal.pone.0239665.
- Anderson, G. F. und Steinberg, E. P. (1985). **Predicting hospital readmissions in the Medicare population.** *Inquiry* 22 (3), 251-258.
- Ando, T., Ooba, N., Mochizuki, M., Koide, D., Kimura, K., Lee, S. L., Setoguchi, S. und Kubota, K. (2018). **Positive predictive value of ICD-10 codes for acute myocardial infarction in Japan: a validation study at a single center.** *BMC Health Serv Res* 18 (1), 895, doi: 10.1186/s12913-018-3727-0.
- Andrich, S., Ritschel, M., Meyer, G., Hoffmann, F., Stephan, A., Baltés, M., Blessin, J., Jobski, K., Fassmer, A. M., Haastert, B., Gontscharuk, V., Arend, W., Theunissen, L., Colley, D., Hinze, R., Thelen, S., Fuhrmann, P., Sorg, C. G. G., Windolf, J., Rupprecht, C. J. und Icks, A. (2019). **Healthcare provision, functional ability and quality of life after proximal femoral fracture - 'ProFem': Study protocol of a population-based, prospective study based on individually linked survey and statutory health insurance data.** *BMJ Open* 9 (6), e028144, doi: 10.1136/bmjopen-2018-028144.
- Angel, Y., Zeltser, D., Berliner, S., Ingbir, M., Shapira, I., Shenhar-Tsarfaty, S. und Rogowski, O. (2019). **Hospitalization as an opportunity to correct errors in anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation.** *Br J Clin Pharmacol* 85 (12), 2838-2847, doi: 10.1111/bcp.14116.
- Angermann, C. E. (2009). **Comorbidities in heart failure: a key issue.** *European Journal of Heart Failure Supplements* 8, i5-i10, doi: 10.1093/eurjhf/hfp009.

- Annavarapu, S., Goldfarb, S., Gelb, M., Moretz, C., Renda, A. und Kaila, S. (2018). **Development and validation of a predictive model to identify patients at risk of severe COPD exacerbations using administrative claims data.** *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 13, 2121-2130, doi: 10.2147/COPD.S155773.
- AOK-Bundesverband (2019). **Übersicht über die für 2019 gültigen Landesbasisfallwerte in den einzelnen Bundesländern.** URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/landesbasisfallwerte/KH_LBFW_2019_2019_04_03.pdf [Stand: 09.10.2020].
- AOK Baden-Württemberg, Hauptverwaltung (2017). **DAS GEHT. Unternehmensbericht AOK Baden-Württemberg Ausgabe 2017. Stuttgart 2017.** URL: https://aok-bw-presse.de/fileadmin/mediathek/dokumente/unternehmensbericht_aok_bw_2017.pdf [Stand: 13.07.2020].
- Artetxe, A., Beristain, A. und Grana, M. (2018). **Predictive models for hospital readmission risk: A systematic review of methods.** *Comput Methods Programs Biomed* 164, 49-64, doi: 10.1016/j.cmpb.2018.06.006.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2004). **Rote-Hand-Brief zur Rücknahme von Vioxx® (Rofecoxib).** URL: https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2004/80_20041001.pdf [Stand:22.06.2021].
- Atkins, D. und Kansagara, D. (2016). **Reducing Readmissions--Destination or Journey?** *JAMA Intern Med* 176 (4), 493-495, doi: 10.1001/jamainternmed.2015.8603.
- Bahadori, K. und FitzGerald, J. M. (2007). **Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD exacerbation--systematic review.** *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2 (3), 241-251.
- Barnett, B. S., Kusunzi, V., Magola, L., Borba, C. P. C., Udedi, M., Kulisewa, K. und Hosseinipour, M. C. (2020). **Risk factors for readmission among a cohort of psychiatric inpatients in Lilongwe, Malawi.** *Int J Psychiatry Clin Pract* 24 (1), 25-30, doi: 10.1080/13651501.2019.1699116.
- Bellomo, R., Kellum, J. A. und Ronco, C. (2012). **Acute kidney injury.** *Lancet* 380 (9843), 756-766, doi: 10.1016/S0140-6736(11)61454-2.
- Bestmann, A., Telschow, C. und Stegmann, M. (2014). **Klassifikationssysteme.** In: *Routinedaten im Gesundheitswesen. Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven.*, Hrsg. Swart, E., Ihle, P., Gothe, H., et al., 2. Aufl., Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern, S. 331-346.
- Billings, J. und Mijanovich, T. (2007). **Improving the management of care for high-cost Medicaid patients.** *Health Aff (Millwood)* 26 (6), 1643-1654, doi: 10.1377/hlthaff.26.6.1643.
- Black, D. M., Cummings, S. R., Karpf, D. B., Cauley, J. A., Thompson, D. E., Nevitt, M. C., Bauer, D. C., Genant, H. K., Haskell, W. L., Marcus, R., Ott, S. M., Torner, J. C., Quandt, S. A., Reiss, T. F. und Ensrud, K. E. (1996). **Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group.** *Lancet* 348 (9041), 1535-1541, doi: 10.1016/s0140-6736(96)07088-2.
- Black, D. M., Geiger, E. J., Eastell, R., Vittinghoff, E., Li, B. H., Ryan, D. S., Dell, R. M. und Adams, A. L. (2020). **Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates.** *N Engl J Med* 383 (8), 743-753, doi: 10.1056/NEJMoa1916525.

- Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Ridgefield, Connecticut 06877 USA (2015). **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, PRADAXA® (dabigatran etexilate mesylate) capsules, for oral use. 11.2015.** URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022512s028lbl.pdf [Stand: 17.09.2020].
- Bombardier, C., Laine, L., Reicin, A., Shapiro, D., Burgos-Vargas, R., Davis, B., Day, R., Ferraz, M. B., Hawkey, C. J., Hochberg, M. C., Kvien, T. K., Schnitzer, T. J. und Group, V. S. (2000). **Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group.** *N Engl J Med* 343 (21), 1520-1528, 1522 p following 1528, doi: 10.1056/NEJM200011233432103.
- Bottle, A., Honeyford, K., Chowdhury, F., Bell, D. und Aylin, P. (2018). **Factors associated with hospital emergency readmission and mortality rates in patients with heart failure or chronic obstructive pulmonary disease: a national observational study.** *Health Serv Deliv Res* 6 (26), doi: 10.3310/hsdr06260.
- Brady, M. C., Kelly, H., Godwin, J., Enderby, P. und Campbell, P. (2016). **Speech and language therapy for aphasia following stroke.** *Cochrane Database Syst Rev* (6), CD000425, doi: 10.1002/14651858.CD000425.pub4.
- Braet, A., Weltens, C. und Sermeus, W. (2016). **Effectiveness of discharge interventions from hospital to home on hospital readmissions: a systematic review.** *JBI Database System Rev Implement Rep* 14 (2), 106-173, doi: 10.11124/jbisrir-2016-2381.
- Braun, B. L. (1998). **Knowledge and perception of fall-related risk factors and fall-reduction techniques among community-dwelling elderly individuals.** *Phys Ther* 78 (12), 1262-1276, doi: 10.1093/ptj/78.12.1262.
- Braunwald, E. (2019). **Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles.** *Prog Cardiovasc Dis* 62 (4), 298-302, doi: 10.1016/j.pcad.2019.07.003.
- Brown, J. D., Hutchison, L. C., Li, C., Painter, J. T. und Martin, B. C. (2016a). **Predictive Validity of the Beers and Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions (STOPP) Criteria to Detect Adverse Drug Events, Hospitalizations, and Emergency Department Visits in the United States.** *J Am Geriatr Soc* 64 (1), 22-30, doi: 10.1111/jgs.13884.
- Brown, J. D., Shewale, A. R. und Talbert, J. C. (2016b). **Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention in Incident, Treatment-Naive Nonvalvular Atrial Fibrillation.** *J Manag Care Spec Pharm* 22 (11), 1319-1329, doi: 10.18553/jmcp.2016.22.11.1319.
- Brown, J. D., Shewale, A. R. und Talbert, J. C. (2017). **Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention for Newly Diagnosed and Treatment-Naive Atrial Fibrillation Patients: An Update Using 2013-2014 Data.** *J Manag Care Spec Pharm* 23 (9), 958-967, doi: 10.18553/jmcp.2017.23.9.958.
- Brunetti, E., Aurucci, M. L., Boietti, E., Gibello, M., Sappa, M., Falcone, Y., Cappa, G. und Bo, M. (2019). **Clinical Implications of Potentially Inappropriate Prescribing According to STOPP/START Version 2 Criteria in Older Polymorbid Patients Discharged From Geriatric and Internal Medicine Wards: A Prospective Observational Multicenter Study.** *J Am Med Dir Assoc* 20 (11), 1476 e1471-1476 e1410, doi: 10.1016/j.jamda.2019.03.023.

- Brungger, B. und Blozik, E. (2019). **Hospital readmission risk prediction based on claims data available at admission: a pilot study in Switzerland**. *BMJ Open* 9 (6), e028409, doi: 10.1136/bmjopen-2018-028409.
- Brunner-La Rocca, H. P., Peden, C. J., Soong, J., Holman, P. A., Bogdanovskaya, M. und Barclay, L. (2020). **Reasons for readmission after hospital discharge in patients with chronic diseases-Information from an international dataset**. *PLoS One* 15 (6), e0233457, doi: 10.1371/journal.pone.0233457.
- Buhr, R. G., Jackson, N. J., Kominski, G. F., Dubinett, S. M., Ong, M. K. und Mangione, C. M. (2019). **Comorbidity and thirty-day hospital readmission odds in chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of the Charlson and Elixhauser comorbidity indices**. *BMC Health Serv Res* 19 (1), 701, doi: 10.1186/s12913-019-4549-4.
- Bui, A. L., Horwich, T. B. und Fonarow, G. C. (2011). **Epidemiology and risk profile of heart failure**. *Nat Rev Cardiol* 8 (1), 30-41, doi: 10.1038/nrcardio.2010.165.
- Bundesamt für Justiz (1980). **Zehntes Buch Sozialgesetzbuch - Sozialverwaltungsverfahren und Sozialdatenschutz - (SGB X)**. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_10/index.html [Stand:22.06.2021].
- Bundesamt für Justiz (1988). **Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). § 40 Leistungen zur medizinischen Rehabilitation**. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_40.html [Stand:22.06.2021].
- Bundesamt für Justiz (2017). **Bundesdatenschutzgesetz (BDSG)**. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/bdsg_2018/index.html [Stand:22.06.2021].
- Bundesamt für Justiz (2020). **Gesetz zur wirtschaftlichen Sicherung der Krankenhäuser und zur Regelung der Krankenhauspflegesätze (Krankenhausfinanzierungsgesetz - KHG). § 17b Einführung eines pauschalierenden Entgeltsystems für DRG-Krankenhäuser**. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/khg/_17b.html [Stand: 07.10.2020].
- Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2020). **Nationale VersorgungsLeitlinie COPD. Langfassung | Teilpublikation. 2. Auflage, 2020. Konsultationsfassung. AWMF-Register-Nr.: nvl-003**. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/copd> [Stand:12.05.2021].
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Dienstsitz Köln (2018). **Basisinformation Versorgungsdaten**. URL: <https://www.dimdi.de/static/.downloads/deutsch/basisinfo-versorgungsdaten.pdf> [Stand:22.06.2021].
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Dienstsitz Köln (2020a). **ICD-10-GM**. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/> [Stand: 17.12.2020].
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Dienstsitz Köln (2020b). **ICD-10-GM. Anwendung**. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/anwendung/> [Stand: 17.12.2020].
- Bundesministerium für Gesundheit (2020). **Krankenhausfinanzierung**. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/krankenhausfinanzierung.html> [Stand: 06.10.2020].

- Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Referat L7 "Presse, Internet, Soziale Netzwerke" (2020). **Elektronische Gesundheitskarte (eGK)**. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/egk.html> [Stand: 22.12.2020].
- Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung. Referat 216. (2004). **Leitsätze zur Anwendung der Wiederaufnahmeregelung nach § 2 KFPV 2004**. URL: <https://nkgev.info/abrechnung.html> [Stand: 17.08.2020].
- Camilo, O. und Goldstein, L. B. (2004). **Seizures and epilepsy after ischemic stroke**. *Stroke* 35 (7), 1769-1775, doi: 10.1161/01.STR.0000130989.17100.96.
- Casas, A., Troosters, T., Garcia-Aymerich, J., Roca, J., Hernandez, C., Alonso, A., del Pozo, F., de Toledo, P., Anto, J. M., Rodriguez-Roisin, R., Decramer, M. und members of the, C. P. (2006). **Integrated care prevents hospitalisations for exacerbations in COPD patients**. *Eur Respir J* 28 (1), 123-130, doi: 10.1183/09031936.06.00063205.
- Cavanaugh, J. J., Lindsey, K. N., Shilliday, B. B. und Ratner, S. P. (2015). **Pharmacist-coordinated multidisciplinary hospital follow-up visits improve patient outcomes**. *J Manag Care Spec Pharm* 21 (3), 256-260, doi: 10.18553/jmcp.2015.21.3.256.
- Cerezo Lajas, A., Gutierrez Gonzalez, E., Llorente Parrado, C., Puente Maestu, L. und de Miguel-Diez, J. (2018). **Readmission Due to Exacerbation of COPD: Associated Factors**. *Lung* 196 (2), 185-193, doi: 10.1007/s00408-018-0093-y.
- Chen, G., Khan, N., Walker, R. und Quan, H. (2010). **Validating ICD coding algorithms for diabetes mellitus from administrative data**. *Diabetes Res Clin Pract* 89 (2), 189-195, doi: 10.1016/j.diabres.2010.03.007.
- Choo, S., Malik, A. T., Jain, N., Yu, E., Kim, J. und Khan, S. N. (2018). **30-day adverse outcomes, re-admissions and mortality following vertebroplasty/kyphoplasty**. *Clin Neurol Neurosurg* 174, 129-133, doi: 10.1016/j.clineuro.2018.08.014.
- CMS.gov – Centers for Medicare & Medicaid Services (2020a). **Bundled Payments for Care Improvement (BPCI) Initiative: General Information**. URL: <https://innovation.cms.gov/innovation-models/bundled-payments> [Stand: 30.11.2020].
- CMS.gov – Centers for Medicare & Medicaid Services (2020b). **Hospital Readmission Reduction Program (HRRP)**. URL: <https://www.cms.gov/Medicare/Quality-Initiatives-Patient-Assessment-Instruments/Value-Based-Programs/HRRP/Hospital-Readmission-Reduction-Program> [Stand: 30.11.2020].
- CMS.gov – Centers for Medicare & Medicaid Services (2020c). **Hospital Readmissions Reduction Programm (HRRP)**. URL: <https://www.cms.gov/Medicare/Medicare-Fee-for-Service-Payment/AcuteInpatientPPS/Readmissions-Reduction-Program> [Stand: 07.10.2020].
- Connolly, M. J., Lowe, D., Anstey, K., Hosker, H. S., Pearson, M. G., Roberts, C. M., British Thoracic, S. und the Royal College of Physicians Clinical Effectiveness Evaluation, U. (2006). **Admissions to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Effect of age related factors and service organisation**. *Thorax* 61 (10), 843-848, doi: 10.1136/thx.2005.054924.

- Coskun Benlidayi, I. und Basaran, S. (2014). **Hemiplegic shoulder pain: a common clinical consequence of stroke.** *Pract Neurol* 14 (2), 88-91, doi: 10.1136/practneurol-2013-000606.
- Counter, D., Millar, J. W. T. und McLay, J. S. (2018). **Hospital readmissions, mortality and potentially inappropriate prescribing: a retrospective study of older adults discharged from hospital.** *Br J Clin Pharmacol* 84 (8), 1757-1763, doi: 10.1111/bcp.13607.
- Crispin, A., Strahwald, B., Cheney, C. und Mansmann, U. (2018). **[Risk Prediction Using Routine Data: Development and Validation of Multivariable Models Predicting 30- and 90-day Mortality after Surgical Treatment of Colorectal Cancer].** *Gesundheitswesen* 80 (11), 963-973, doi: 10.1055/a-0592-6826.
- Cruden, N. L., Din, J. N., Janssen, C., Smith, R., Hilton, J. D., Klinke, W. P., Carere, R. G., Robinson, S. D. und Siega, A. D. (2014). **Delay in filling first clopidogrel prescription after coronary stenting is associated with an increased risk of death and myocardial infarction.** *J Am Heart Assoc* 3 (3), e000669, doi: 10.1161/JAHA.113.000669.
- Cubbon, R. M., Woolston, A., Adams, B., Gale, C. P., Gilthorpe, M. S., Baxter, P. D., Kearney, L. C., Mercer, B., Rajwani, A., Batin, P. D., Kahn, M., Sapsford, R. J., Witte, K. K. und Kearney, M. T. (2014). **Prospective development and validation of a model to predict heart failure hospitalisation.** *Heart* 100 (12), 923-929, doi: 10.1136/heartjnl-2013-305294.
- Curfman, G. D., Morrissey, S. und Drazen, J. M. (2005). **Expression of concern: Bombardier et al., "Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis,"** *N Engl J Med* 2000;343:1520-8. *N Engl J Med* 353 (26), 2813-2814, doi: 10.1056/NEJMe058314.
- Czwikla, J., Urbschat, I., Kieschke, J., Schussler, F., Langner, I. und Hoffmann, F. (2019). **Assessing and Explaining Geographic Variations in Mammography Screening Participation and Breast Cancer Incidence.** *Front Oncol* 9, 909, doi: 10.3389/fonc.2019.00909.
- Dalleur, O., Beeler, P. E., Schnipper, J. L. und Donze, J. (2017). **30-Day Potentially Avoidable Readmissions Due to Adverse Drug Events.** *J Patient Saf*, doi: 10.1097/PTS.0000000000000346.
- Davis, J. D., Olsen, M. A., Bommarito, K., LaRue, S. J., Saeed, M., Rich, M. W. und Vader, J. M. (2017). **All-Payer Analysis of Heart Failure Hospitalization 30-Day Readmission: Comorbidities Matter.** *Am J Med* 130 (1), 93 e99-93 e28, doi: 10.1016/j.amjmed.2016.07.030.
- de Groot, D. A., de Vries, M., Joling, K. J., van Campen, J. P., Hugtenburg, J. G., van Marum, R. J., Vermeulen Windsant-van den Tweel, A. M., Elders, P. J. und van Hout, H. P. (2014). **Specifying ICD9, ICPC and ATC codes for the STOPP/START criteria: a multidisciplinary consensus panel.** *Age Ageing* 43 (6), 773-778, doi: 10.1093/ageing/afu075.
- De Vincentis, A., Gallo, P., Finamore, P., Pedone, C., Costanzo, L., Pasina, L., Cortesi, L., Nobili, A., Mannucci, P. M. und Antonelli Incalzi, R. (2020). **Potentially Inappropriate Medications, Drug-Drug Interactions, and Anticholinergic Burden in Elderly Hospitalized Patients: Does an Association Exist with Post-Discharge Health Outcomes?** *Drugs Aging* 37 (8), 585-593, doi: 10.1007/s40266-020-00767-w.
- Debray, T. P., Koffijberg, H., Nieboer, D., Vergouwe, Y., Steyerberg, E. W. und Moons, K. G. (2014). **Meta-analysis and aggregation of multiple published prediction models.** *Stat Med* 33 (14), 2341-2362, doi: 10.1002/sim.6080.

DESTATIS Statistisches Bundesamt (2020a). **Kosten der Krankenhäuser nach Bundesländern im Jahr 2018**. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/kosten-krankenhaeuser-bl.html> [Stand: 17.12.2020].

DESTATIS Statistisches Bundesamt (2020b). **Krankenhäuser – Einrichtungen, Betten und Patientenbewegungen**. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/gd-krankenhaeuser-jahre.html> [Stand: 07.10.2020].

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (2017a). **Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. S3-Leitlinie**. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-024l_S3_Hausaerztliche_Risikoberat_kardiovask_Praevention_2018-09.pdf [Stand:12.05.2021].

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (2017b). **Multimorbidität. S3-Leitlinie**. URL: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-047_Multimorbiditaet/053-047l_%20Multimorbiditaet_redakt_24-1-18.pdf [Stand:22.06.2021].

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (2020). **Schlaganfall. S3-Leitlinie**. URL: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-011_Schlaganfall/053-011l_LL_Schlaganfall.pdf [Stand:12.05.2021].

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Deutsche Atemwegsliga e.V., Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (2018). **S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) - Langfassung, 2018**. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-006l_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf [Stand:22.06.2021].

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2010). **Basiswissen Kodieren. Eine kurze Einführung in die Anwendung von ICD-10-GM und OPS. 2010. Köln 2010**. URL: <https://www.dimdi.de/static/.downloads/deutsch/basiswissen-kodieren-2010.pdf> [Stand: 17.12.2020].

Dharmarajan, K., Hsieh, A. F., Lin, Z., Bueno, H., Ross, J. S., Horwitz, L. I., Barreto-Filho, J. A., Kim, N., Bernheim, S. M., Suter, L. G., Drye, E. E. und Krumholz, H. M. (2013). **Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia**. *JAMA* 309 (4), 355-363, doi: 10.1001/jama.2012.216476.

Dial, B. L., Esposito, V. R., Danilkowicz, R., O'Donnell, J., Sugarman, B., Blizzard, D. J. und Erickson, M. E. (2020). **Factors Associated With Extended Length of Stay and 90-Day Readmission Rates Following ACDF**. *Global Spine J* 10 (3), 252-260, doi: 10.1177/2192568219843111.

Dodson, J. A., Hajduk, A. M., Murphy, T. E., Geda, M., Krumholz, H. M., Tsang, S., Nanna, M. G., Tinetti, M. E., Goldstein, D., Forman, D. E., Alexander, K. P., Gill, T. M. und Chaudhry, S. I. (2019). **Thirty-Day Readmission Risk Model for Older Adults Hospitalized With Acute Myocardial Infarction**. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 12 (5), e005320, doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005320.

Donze, J., Lipsitz, S., Bates, D. W. und Schnipper, J. L. (2013). **Causes and patterns of readmissions in patients with common comorbidities: retrospective cohort study**. *BMJ* 347, f7171, doi: 10.1136/bmj.f7171.

- Donze, J. D., Williams, M. V., Robinson, E. J., Zimlichman, E., Aujesky, D., Vasilevskis, E. E., Kripalani, S., Metlay, J. P., Wallington, T., Fletcher, G. S., Auerbach, A. D. und Schnipper, J. L. (2016). **International Validity of the HOSPITAL Score to Predict 30-Day Potentially Avoidable Hospital Readmissions**. *JAMA Intern Med* 176 (4), 496-502, doi: 10.1001/jamainternmed.2015.8462.
- Dormann, H., Neubert, A., Criegee-Rieck, M., Egger, T., Radespiel-Troger, M., Azaz-Livshits, T., Levy, M., Brune, K. und Hahn, E. G. (2004). **Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine: the economic impact**. *J Intern Med* 255 (6), 653-663, doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01326.x.
- Dormann, H., Sonst, A., Muller, F., Vogler, R., Patapovas, A., Pfistermeister, B., Plank-Kiegele, B., Kirchner, M., Hartmann, N., Burkle, T. und Maas, R. (2013). **Adverse drug events in older patients admitted as an emergency: the role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS)**. *Dtsch Arztebl Int* 110 (13), 213-219, doi: 10.3238/arztebl.2013.0213.
- Dorning, H., Bitzer, E. M., Hofmann, W. und Schwartz, F. W. (1995). **[Longitudinal analysis of utilization of inpatient treatment based on insurance data of mandatory health insurance]**. *Gesundheitswesen* 57 (10), 631-637.
- Doshi, S. M. und Friedman, A. N. (2017). **Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease**. *Clin J Am Soc Nephrol* 12 (8), 1366-1373, doi: 10.2215/CJN.11111016.
- Dreischulte, T., Morales, D. R., Bell, S. und Guthrie, B. (2015). **Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury**. *Kidney Int* 88 (2), 396-403, doi: 10.1038/ki.2015.101.
- Drynda, S., Schindler, W., Slagman, A., Pollmanns, J., Horenkamp-Sonntag, D., Schirrmeister, W., Otto, R., Bienzeisler, J., Greiner, F., Drosler, S., Lefering, R., Hitzek, J., Mockel, M., Rohrig, R., Swart, E. und Walcher, F. (2020). **Evaluation of outcome relevance of quality indicators in the emergency department (ENQUIRE): study protocol for a prospective multicentre cohort study**. *BMJ Open* 10 (9), e038776, doi: 10.1136/bmjopen-2020-038776.
- Dumbreck, S., Flynn, A., Nairn, M., Wilson, M., Treweek, S., Mercer, S. W., Alderson, P., Thompson, A., Payne, K. und Guthrie, B. (2015). **Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines**. *BMJ* 350, h949, doi: 10.1136/bmj.h949.
- Ehsani, H., Mohler, M. J., Golden, T. und Toosizadeh, N. (2019). **Upper-extremity function prospectively predicts adverse discharge and all-cause COPD readmissions: a pilot study**. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 14, 39-49, doi: 10.2147/COPD.S182802.
- El Hussein, N., Fonarow, G. C., Smith, E. E., Ju, C., Sheng, S., Schwamm, L. H., Hernandez, A. F., Schulte, P. J., Xian, Y. und Goldstein, L. B. (2018). **Association of Kidney Function With 30-Day and 1-Year Poststroke Mortality and Hospital Readmission**. *Stroke* 49 (12), 2896-2903, doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022011.
- Elixhauser, A., Steiner, C., Harris, D. R. und Coffey, R. M. (1998). **Comorbidity measures for use with administrative data**. *Med Care* 36 (1), 8-27, doi: 10.1097/00005650-199801000-00004.
- Ena, J., Gomez-Huelgas, R., Gracia-Tello, B. C., Vazquez-Rodriguez, P., Alcalá-Pedrajas, J. N., Carrasco-Sanchez, F. J., Murcia-Casas, B., Romero-Sanchez, M., Segura-Heras, J. V., Carretero, J. und Grupo de Diabetes,

- O. y. N. d. I. S. E. d. M. I. (2018). **Derivation and validation of a predictive model for the readmission of patients with diabetes mellitus treated in internal medicine departments.** *Rev Clin Esp (Barc)* 218 (6), 271-278, doi: 10.1016/j.rce.2018.03.010.
- Enomoto, L. M., Shrestha, D. P., Rosenthal, M. B., Hollenbeak, C. S. und Gabbay, R. A. (2017). **Risk factors associated with 30-day readmission and length of stay in patients with type 2 diabetes.** *J Diabetes Complications* 31 (1), 122-127, doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.10.021.
- Europäische Union (2016). **VERORDNUNG (EU) 2016/679 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (Datenschutz-Grundverordnung).** URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32016R0679> [Stand:22.06.2021].
- Fabbietti, P., Di Stefano, G., Moresi, R., Cassetta, L., Di Rosa, M., Fimognari, F., Bambara, V., Ruotolo, G., Castagna, A., Ruberto, C., Lattanzio, F. und Corsonello, A. (2018). **Impact of potentially inappropriate medications and polypharmacy on 3-month readmission among older patients discharged from acute care hospital: a prospective study.** *Aging Clin Exp Res* 30 (8), 977-984, doi: 10.1007/s40520-017-0856-y.
- Flory, J. H., Keating, S. J., Siscovick, D. und Mushlin, A. I. (2018). **Identifying prevalence and risk factors for metformin non-persistence: a retrospective cohort study using an electronic health record.** *BMJ Open* 8 (7), e021505, doi: 10.1136/bmjopen-2018-021505.
- Formiga, F., Masip, J., Chivite, D. und Corbella, X. (2017). **Applicability of the heart failure Readmission Risk score: A first European study.** *Int J Cardiol* 236, 304-309, doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.024.
- Freund, T., Campbell, S. M., Geissler, S., Kunz, C. U., Mahler, C., Peters-Klimm, F. und Szecsenyi, J. (2013). **Strategies for reducing potentially avoidable hospitalizations for ambulatory care-sensitive conditions.** *Ann Fam Med* 11 (4), 363-370, doi: 10.1370/afm.1498.
- Fuchs, J., Rabenberg, M. und Scheidt-Nave, C. (2013). **[Prevalence of selected musculoskeletal conditions in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)].** *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56 (5-6), 678-686, doi: 10.1007/s00103-013-1687-4.
- Garcia-Aymerich, J., Farrero, E., Felez, M. A., Izquierdo, J., Marrades, R. M., Anto, J. M. und Estudi del Factors de Risc d'Aguditzacio de la, M. i. (2003). **Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study.** *Thorax* 58 (2), 100-105, doi: 10.1136/thorax.58.2.100.
- Gau, J. T., Acharya, U. H., Khan, M. S. und Kao, T. C. (2015). **Risk factors associated with lower defecation frequency in hospitalized older adults: a case control study.** *BMC Geriatr* 15, 44, doi: 10.1186/s12877-015-0041-0.
- Geisbusch, S., Kuehnl, A., Salvermoser, M., Reutersberg, B., Trenner, M. und Eckstein, H. H. (2019). **Editor's Choice - Hospital Incidence, Treatment, and In Hospital Mortality Following Open and Endovascular Surgery for Thoraco-abdominal Aortic Aneurysms in Germany from 2005 to 2014: Secondary Data Analysis of the Nationwide German DRG Microdata.** *Eur J Vasc Endovasc Surg* 57 (4), 488-498, doi: 10.1016/j.ejvs.2018.10.030.

- GENESIS-Online. Statistisches Bundesamt (Destatis). (2020a). **Krankenhauspatienten: Deutschland, Jahre, Geschlecht, Altersgruppen, Hauptdiagnose ICD-10 (1-3-Steller Hierarchie)**. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=0&levelid=1604492765489&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=23131-0002&auswahltext=&nummer=3&variable=3&name=GES025&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb> [Stand: 04.11.2020].
- GENESIS-Online. Statistisches Bundesamt (Destatis). (2020b). **Krankenhauspatienten: Deutschland, Jahre, Hauptdiagnose ICD-10 (1-3-Steller Hierarchie)**.
- GENESIS-Online. Statistisches Bundesamt (Destatis). (2020c). **Nebendiagnosen der vollstationären Patienten: Deutschland, Jahre, Nebendiagnosen ICD-10 (1-3-Steller Hierarchie)**. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1604340041736&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=23141-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb> [Stand: 02.11.2020].
- Gerlach, F. M., Beyer, M., Muth, C., Saal, K. und Gensichen, J. (2006). **[New perspectives in the primary care of the chronically ill--against the "tyranny of the urgent". Part 1: chronic diseases as a challenge for primary care]**. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 100 (5), 335-343.
- Gillespie, U., Alassaad, A., Hammarlund-Udenaes, M., Morlin, C., Henrohn, D., Bertilsson, M. und Melhus, H. (2013). **Effects of pharmacists' interventions on appropriateness of prescribing and evaluation of the instruments' (MAI, STOPP and STARTs') ability to predict hospitalization--analyses from a randomized controlled trial**. *PLoS One* 8 (5), e62401, doi: 10.1371/journal.pone.0062401.
- Girndt, M., Trocchi, P., Scheidt-Nave, C., Markau, S. und Stang, A. (2016). **The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1)**. *Dtsch Arztebl Int* 113 (6), 85-91, doi: 10.3238/arztebl.2016.0085.
- GKV-Spitzenverband (2018a). **Elektronischer Datenaustausch in der gesetzlichen Krankenversicherung. Anlage 5 zur § 301-Vereinbarung - Durchführungshinweise - Version 66**. URL: https://www.gkv-datenaustausch.de/leistungserbringer/krankenhaeuser/technische_anlagen_kh_archiv.jsp [Stand: 08.10.2020].
- GKV-Spitzenverband, Verband der Privaten Krankenversicherung, Deutsche Krankenhausgesellschaft (2018b). **Anlage 1 zu den Klarstellungen der Vertragsparteien nach § 17b Abs. 2 Satz 1 KHG zur Fallpauschalenvereinbarung 2019 (FPV 2019). Hinweise zur Erläuterung der Regelung nach § 3 Abs. 3 Sätze 2 bis 4 FPV 2019 "Kombinierte Fallzusammenführungen"**. URL: https://www.g-drg.de/Archiv/DRG_Systemjahr_2019_Datenjahr_2017#sm1 [Stand: 09.10.2020].
- GKV-Spitzenverband, Verband der Privaten Krankenversicherung, Deutsche Krankenhausgesellschaft (2018c). **Vereinbarung zum Fallpauschalensystem für Krankenhäuser für das Jahr 2019 (Fallpauschalenvereinbarung 2019 – FPV 2019)**. URL: https://www.g-drg.de/G-DRG-System_2019/Abrechnungsbestimmungen/FPV_2019 [Stand: 07.10.2020].
- GKV-Spitzenverband, Verband der Privaten Krankenversicherung, Deutsche Krankenhausgesellschaft (2018d). **Vereinbarung zum Fallpauschalensystem für Krankenhäuser für das Jahr 2019 (Fallpauschalenvereinbarung 2019 – FPV 2019). Anlage 1 Fallpauschalen-Katalog gemäß §1 Abs. 1 Satz 1. Teil a Bewertungsrelationen bei Versorgung durch Hauptabteilungen**.

URL: https://www.g-drg.de/G-DRG-System_2019/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2019 [Stand: 07.10.2020].

- Graf, J., Jorres, R. A., Lucke, T., Nowak, D., Vogelmeier, C. F. und Ficker, J. H. (2018). **Medical Treatment of COPD**. *Dtsch Arztebl Int* 155 (37), 599-605, doi: 10.3238/arztebl.2018.0599.
- Grobe, T. G. und Dräther, H. (2014). **Ambulante ärztliche Versorgung**. In: Routinedaten im Gesundheitswesen. Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven., Hrsg. Swart, E., Ihle, P., Gothe, H., et al., 2. Aufl., Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern, S. 43-62.
- Gudmundsson, G., Gislason, T., Janson, C., Lindberg, E., Hallin, R., Ulrik, C. S., Brondum, E., Nieminen, M. M., Aine, T. und Bakke, P. (2005). **Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression**. *Eur Respir J* 26 (3), 414-419, doi: 10.1183/09031936.05.00078504.
- Gupta, A. und Fonarow, G. C. (2018). **The Hospital Readmissions Reduction Program-learning from failure of a healthcare policy**. *Eur J Heart Fail* 20 (8), 1169-1174, doi: 10.1002/ejhf.1212.
- Hadji, P., Klein, S., Gothe, H., Haussler, B., Kless, T., Schmidt, T., Steinle, T., Verheyen, F. und Linder, R. (2013). **The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data**. *Dtsch Arztebl Int* 110 (4), 52-57, doi: 10.3238/arztebl.2013.0052.
- Hansen, L. O., Young, R. S., Hinami, K., Leung, A. und Williams, M. V. (2011). **Interventions to reduce 30-day rehospitalization: a systematic review**. *Ann Intern Med* 155 (8), 520-528, doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00008.
- Häussler, B., Gothe, H., Gol, D., Glaeske, G., Pientka, L. und Felsenberg, D. (2007). **Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany--the BoneEVA Study**. *Osteoporos Int* 18 (1), 77-84, doi: 10.1007/s00198-006-0206-y.
- Hebert, C., Shivade, C., Foraker, R., Wasserman, J., Roth, C., Mekhjian, H., Lemeshow, S. und Embi, P. (2014). **Diagnosis-specific readmission risk prediction using electronic health data: a retrospective cohort study**. *BMC Med Inform Decis Mak* 14, 65, doi: 10.1186/1472-6947-14-65.
- Heidemann, C., Du, Y., Schubert, I., Rathmann, W. und Scheidt-Nave, C. (2013). **[Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]**. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56 (5-6), 668-677, doi: 10.1007/s00103-012-1662-5.
- Hess, P. L., Mirro, M. J., Diener, H. C., Eikelboom, J. W., Al-Khatib, S. M., Hylek, E. M., Bosworth, H. B., Gersh, B. J., Singer, D. E., Flaker, G., Mega, J. L., Peterson, E. D., Rumsfeld, J. S., Steinberg, B. A., Kakkar, A. K., Califf, R. M., Granger, C. B. und Atrial Fibrillation Think-Tank, P. (2014). **Addressing barriers to optimal oral anticoagulation use and persistence among patients with atrial fibrillation: Proceedings, Washington, DC, December 3-4, 2012**. *Am Heart J* 168 (3), 239-247 e231, doi: 10.1016/j.ahj.2014.04.007.
- Hesselink, G., Schoonhoven, L., Barach, P., Spijker, A., Gademan, P., Kalkman, C., Liefers, J., Vernooij-Dassen, M. und Wollersheim, H. (2012). **Improving patient handovers from hospital to primary care: a systematic review**. *Ann Intern Med* 157 (6), 417-428, doi: 10.7326/0003-4819-157-6-201209180-00006.

- Ho, P. M., Magid, D. J., Shetterly, S. M., Olson, K. L., Maddox, T. M., Peterson, P. N., Masoudi, F. A. und Rumsfeld, J. S. (2008). **Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease.** *Am Heart J* 155 (4), 772-779, doi: 10.1016/j.ahj.2007.12.011.
- Ho, P. M., Tsai, T. T., Maddox, T. M., Powers, J. D., Carroll, N. M., Jackevicius, C., Go, A. S., Margolis, K. L., DeFor, T. A., Rumsfeld, J. S. und Magid, D. J. (2010). **Delays in filling clopidogrel prescription after hospital discharge and adverse outcomes after drug-eluting stent implantation: implications for transitions of care.** *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 3 (3), 261-266, doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.902031.
- Hoerbst, A., Kohl, C. D., Knaup, P. und Ammenwerth, E. (2010). **Attitudes and behaviors related to the introduction of electronic health records among Austrian and German citizens.** *Int J Med Inform* 79 (2), 81-89, doi: 10.1016/j.ijmedinf.2009.11.002.
- Hoffmann, C. J., Milovanovic, M., Cichowitz, C., Kinghorn, A., Martinson, N. A. und Variava, E. (2019). **Readmission and death following hospitalization among people with HIV in South Africa.** *PLoS One* 14 (7), e0218902, doi: 10.1371/journal.pone.0218902.
- Hoffmann, F. und Glaeske, G. (2017). **Analyse von Routinedaten.** In: *Lehrbuch Versorgungsforschung*, Hrsg. Pfaff, H., Neugebauer, E. A. M., Glaeske, G., et al., 2. Aufl., Schattauer GmbH, Stuttgart, S. 122-127.
- Hoffmann, F. und Icks, A. (2012). **[Structural differences between health insurance funds and their impact on health services research: results from the Bertelsmann Health-Care Monitor].** *Gesundheitswesen* 74 (5), 291-297, doi: 10.1055/s-0031-1275711.
- Hoyer, E. H., Padula, W. V., Brotman, D. J., Reid, N., Leung, C., Lepley, D. und Deutschendorf, A. (2018). **Patterns of Hospital Performance on the Hospital-Wide 30-Day Readmission Metric: Is the Playing Field Level?** *J Gen Intern Med* 33 (1), 57-64, doi: 10.1007/s11606-017-4193-9.
- Hu, Z., Jin, B., Shin, A. Y., Zhu, C., Zhao, Y., Hao, S., Zheng, L., Fu, C., Wen, Q., Ji, J., Li, Z., Wang, Y., Zheng, X., Dai, D., Culver, D. S., Alfreds, S. T., Rogow, T., Stearns, F., Sylvester, K. G., Widen, E. und Ling, X. B. (2015). **Real-time web-based assessment of total population risk of future emergency department utilization: statewide prospective active case finding study.** *Interact J Med Res* 4 (1), e2, doi: 10.2196/ijmr.4022.
- Huber, J. und Mielck, A. (2010). **[Morbidity and healthcare differences between insured in the statutory ("GKV") and private health insurance ("PKV") in Germany. Review of empirical studies].** *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 53 (9), 925-938, doi: 10.1007/s00103-010-1119-7.
- Hughes, L. D. und Witham, M. D. (2018). **Causes and correlates of 30 day and 180 day readmission following discharge from a Medicine for the Elderly Rehabilitation unit.** *BMC Geriatr* 18 (1), 197, doi: 10.1186/s12877-018-0883-3.
- Hyttinen, V., Jyrkka, J. und Valtonen, H. (2016). **A Systematic Review of the Impact of Potentially Inappropriate Medication on Health Care Utilization and Costs Among Older Adults.** *Med Care* 54 (10), 950-964, doi: 10.1097/MLR.0000000000000587.
- Iketani, R., Imai, S., Horiguchi, H., Furushima, D., Fushimi, K. und Yamada, H. (2020). **Risk stratification for physical morbidity using factors associated with atypical antipsychotic treatment in Parkinson's**

- disease: A retrospective observational study using administrative claims data.** J Clin Neurosci, doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.009.
- Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Siegburg, Germany (2018a). **German Diagnosis Related Groups, Version 2019 Definitionshandbuch Kompaktversion. Band 3 Anhänge.** URL: https://www.g-drg.de/G-DRG-System_2019/Definitionshandbuch/Definitionshandbuch_2019 [Stand: 06.10.2020].
- Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Siegburg, Germany (2018b). **German Diagnosis Related Groups, Version 2019 Definitionshandbuch. Band 1 (DRGs A01A-F98C).** URL: https://www.g-drg.de/G-DRG-System_2019/Definitionshandbuch/Definitionshandbuch_2019 [Stand: 06.10.2020].
- Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Siegburg, Germany (2019). **DEUTSCHE KODIERRICHTLINIEN, Allgemeine und Spezielle Kodierrichtlinien für die Verschlüsselung von Krankheiten und Prozeduren. Version 2019.** URL: https://www.g-drg.de/Archiv/DRG_Systemjahr_2019_Datenjahr_2017#sm5 [Stand: 02.12.2020].
- Jack, B. W., Chetty, V. K., Anthony, D., Greenwald, J. L., Sanchez, G. M., Johnson, A. E., Forsythe, S. R., O'Donnell, J. K., Paasche-Orlow, M. K., Manasseh, C., Martin, S. und Culpepper, L. (2009). **A reengineered hospital discharge program to decrease rehospitalization: a randomized trial.** Ann Intern Med 150 (3), 178-187, doi: 10.7326/0003-4819-150-3-200902030-00007.
- Jacob, L., Breuer, J. und Kostev, K. (2016). **Prevalence of chronic diseases among older patients in German general practices.** Ger Med Sci 14, Doc03, doi: 10.3205/000230.
- Jacobs, D. M., Noyes, K., Zhao, J., Gibson, W., Murphy, T. F., Sethi, S. und Ochs-Balcom, H. M. (2018a). **Early Hospital Readmissions after an Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Nationwide Readmissions Database.** Ann Am Thorac Soc 15 (7), 837-845, doi: 10.1513/AnnalsATS.201712-913OC.
- Jacobs, M. S., Schouten, J. F., de Boer, P. T., Hoffmann, M., Levin, L. A. und Postma, M. J. (2018b). **Secondary adherence to non-vitamin-K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in Sweden and the Netherlands.** Curr Med Res Opin 34 (10), 1839-1847, doi: 10.1080/03007995.2018.1459528.
- Jencks, S. F., Williams, M. V. und Coleman, E. A. (2009). **Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program.** N Engl J Med 360 (14), 1418-1428, doi: 10.1056/NEJMsa0803563.
- Jha, A. K. (2018). **To Fix the Hospital Readmissions Program, Prioritize What Matters.** JAMA 319 (5), 431-433, doi: 10.1001/jama.2017.21623.
- Joynt, K. E. und Jha, A. K. (2012). **Thirty-day readmissions--truth and consequences.** N Engl J Med 366 (15), 1366-1369, doi: 10.1056/NEJMp1201598.
- Jutzi, T. B., Krieghoff-Henning, E. I., Holland-Letz, T., Utikal, J. S., Hauschild, A., Schadendorf, D., Sondermann, W., Frohling, S., Hekler, A., Schmitt, M., Maron, R. C. und Brinker, T. J. (2020). **Artificial Intelligence in Skin Cancer Diagnostics: The Patients' Perspective.** Front Med (Lausanne) 7, 233, doi: 10.3389/fmed.2020.00233.

- Kardas, P., Lewek, P. und Matyjaszczyk, M. (2013). **Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews**. *Front Pharmacol* 4, 91, doi: 10.3389/fphar.2013.00091.
- Karunakaran, A., Zhao, H. und Rubin, D. J. (2018). **Preadmission and Postdischarge Risk Factors for Hospital Readmission Among Patients With Diabetes**. *Med Care* 56 (7), 634-642, doi: 10.1097/MLR.0000000000000931.
- Kearney, P. M., Baigent, C., Godwin, J., Halls, H., Emberson, J. R. und Patrono, C. (2006). **Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials**. *BMJ* 332 (7553), 1302-1308, doi: 10.1136/bmj.332.7553.1302.
- Keenan, P. S., Normand, S. L., Lin, Z., Drye, E. E., Bhat, K. R., Ross, J. S., Schuur, J. D., Stauffer, B. D., Bernheim, S. M., Epstein, A. J., Wang, Y., Herrin, J., Chen, J., Federer, J. J., Mattera, J. A., Wang, Y. und Krumholz, H. M. (2008). **An administrative claims measure suitable for profiling hospital performance on the basis of 30-day all-cause readmission rates among patients with heart failure**. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 1 (1), 29-37, doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.802686.
- Kini, V., Peterson, P. N., Spertus, J. A., Kennedy, K. F., Arnold, S. V., Wasfy, J. H., Curtis, J. P., Bradley, S. M., Amin, A. P., Ho, P. M. und Masoudi, F. A. (2018). **Clinical Model to Predict 90-Day Risk of Readmission After Acute Myocardial Infarction**. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 11 (10), e004788, doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004788.
- Kitamura, M., Izawa, K. P., Taniue, H., Mimura, Y., Imamura, K., Nagashima, H. und Brubaker, P. H. (2017). **Relationship between Activities of Daily Living and Readmission within 90 Days in Hospitalized Elderly Patients with Heart Failure**. *Biomed Res Int* 2017, 7420738, doi: 10.1155/2017/7420738.
- Komagamine, J. (2018). **Prevalence of potentially inappropriate medications at admission and discharge among hospitalised elderly patients with acute medical illness at a single centre in Japan: a retrospective cross-sectional study**. *BMJ Open* 8 (7), e021152, doi: 10.1136/bmjopen-2017-021152.
- Konstam, M. A. und Upshaw, J. (2016). **Sisyphus and 30-Day Heart Failure Readmissions: Futility in Predicting a Flawed Outcome Metric**. *JACC Heart Fail* 4 (1), 21-23, doi: 10.1016/j.jchf.2015.10.002.
- Kostev, K. und Jacob, L. (2018). **Multimorbidity and polypharmacy among elderly people followed in general practices in Germany**. *Eur J Intern Med* 55, 66-68, doi: 10.1016/j.ejim.2018.07.014.
- Krause, D. S. (2005). **Economic effectiveness of disease management programs: a meta-analysis**. *Dis Manag* 8 (2), 114-134, doi: 10.1089/dis.2005.8.114.
- Kreutzburg, T., Peters, F., Riess, H. C., Hischke, S., Marschall, U., Kriston, L., L'Hoest, H., Sedrakyan, A., Debus, E. S. und Behrendt, C. A. (2020). **Editor's Choice - Comorbidity Patterns Among Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease in Germany: A Trend Analysis of Health Insurance Claims Data**. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 59 (1), 59-66, doi: 10.1016/j.ejvs.2019.08.006.
- Kripalani, S., Theobald, C. N., Anctil, B. und Vasilevskis, E. E. (2014). **Reducing hospital readmission rates: current strategies and future directions**. *Annu Rev Med* 65, 471-485, doi: 10.1146/annurev-med-022613-090415.

- Krüger-Brand, H. E. (2008). **Versichertenbefragung zur Gesundheitskarte: Kritische Befürworter in der Mehrzahl.** *Dtsch Arztebl* 105 (33), 1723-1724.
- Krumholz, H. M. (2013). **Post-hospital syndrome--an acquired, transient condition of generalized risk.** *N Engl J Med* 368 (2), 100-102, doi: 10.1056/NEJMp1212324.
- Krumholz, H. M., Chen, Y. T., Wang, Y., Vaccarino, V., Radford, M. J. und Horwitz, R. I. (2000). **Predictors of readmission among elderly survivors of admission with heart failure.** *Am Heart J* 139 (1 Pt 1), 72-77, doi: 10.1016/s0002-8703(00)90311-9.
- Krumholz, H. M., Lin, Z., Drye, E. E., Desai, M. M., Han, L. F., Rapp, M. T., Mattera, J. A. und Normand, S. L. (2011). **An administrative claims measure suitable for profiling hospital performance based on 30-day all-cause readmission rates among patients with acute myocardial infarction.** *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 4 (2), 243-252, doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957498.
- Labrada, M., Mintzer, M. J., Karanam, C., Castellanos, R., Cruz, L., Hoang, M., Wieger, R., Aguilar, E., Florez, H. und Ruiz, J. G. (2017). **Dramatic Reduction in 30-Day Readmissions Through High-Risk Screening and Two-Phase Interdisciplinary Care.** *South Med J* 110 (12), 757-760, doi: 10.14423/SMJ.0000000000000745.
- Lau, A. C., Yam, L. Y. und Poon, E. (2001). **Hospital re-admission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.** *Respir Med* 95 (11), 876-884, doi: 10.1053/rmed.2001.1180.
- Lau, W. C. Y., Li, X., Wong, I. C. K., Man, K. K. C., Lip, G. Y. H., Leung, W. K., Siu, C. W. und Chan, E. W. (2017). **Bleeding-related hospital admissions and 30-day readmissions in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with dabigatran versus warfarin.** *J Thromb Haemost* 15 (10), 1923-1933, doi: 10.1111/jth.13780.
- Lee, E., Choi, E. K., Han, K. D., Lee, H., Choe, W. S., Lee, S. R., Cha, M. J., Lim, W. H., Kim, Y. J. und Oh, S. (2018). **Mortality and causes of death in patients with atrial fibrillation: A nationwide population-based study.** *PLoS One* 13 (12), e0209687, doi: 10.1371/journal.pone.0209687.
- Lee, J. D., Lee, T. H., Huang, Y. C., Lee, M., Kuo, Y. W., Huang, Y. C. und Hu, Y. H. (2019). **Prediction Model of Early Return to Hospital after Discharge Following Acute Ischemic Stroke.** *Curr Neurovasc Res*, doi: 10.2174/1567202616666190911125951.
- Lewis, G. H. (2010). **"Impactibility models": identifying the subgroup of high-risk patients most amenable to hospital-avoidance programs.** *Milbank Q* 88 (2), 240-255, doi: 10.1111/j.1468-0009.2010.00597.x.
- Lin, J. C. und Liang, W. M. (2017). **Mortality, readmission, and reoperation after hip fracture in nonagenarians.** *BMC Musculoskelet Disord* 18 (1), 144, doi: 10.1186/s12891-017-1493-5.
- Mächler, S., Meid, A. D., Solomaier, A., Ruff, K., Thiel, R. und Haefeli, W. E. (2017). **Prescribing cascades - identifying and characterizing inappropriate and appropriate prescribing sequences in claims data.** *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2017 390, 77, doi: 10.1007/s00210-017-1354-7.
- Mahajan, S. M., Heidenreich, P., Abbott, B., Newton, A. und Ward, D. (2018). **Predictive models for identifying risk of readmission after index hospitalization for heart failure: A systematic review.** *Eur J Cardiovasc Nurs* 17 (8), 675-689, doi: 10.1177/1474515118799059.

- Manzoor, B. S., Lee, T. A., Sharp, L. K., Walton, S. M., Galanter, W. L. und Nutescu, E. A. (2017). **Real-World Adherence and Persistence with Direct Oral Anticoagulants in Adults with Atrial Fibrillation**. *Pharmacotherapy* 37 (10), 1221-1230, doi: 10.1002/phar.1989.
- March, S., Andrich, S., Drepper, J., Horenkamp-Sonntag, D., Icks, A., Ihle, P., Kieschke, J., Kollhorst, B., Maier, B., Meyer, I., Muller, G., Ohlmeier, C., Peschke, D., Richter, A., Rosenbusch, M. L., Scholten, N., Schulz, M., Stallmann, C., Swart, E., Wobbe-Ribinski, S., Wolter, A., Zeidler, J. und Hoffmann, F. (2019). **[Good Practice Data Linkage]**. *Gesundheitswesen* 81 (8-09), 636-650, doi: 10.1055/a-0962-9933.
- March, S., Antoni, M., Kieschke, J., Kollhorst, B., Maier, B., Muller, G., Sariyar, M., Schulz, M., Enno, S., Zeidler, J. und Hoffmann, F. (2018). **[Quo Vadis Data Linkage in Germany? An Initial Inventory]**. *Gesundheitswesen* 80 (3), e20-e31, doi: 10.1055/s-0043-125070.
- Marquez-Contreras, E., Martell-Carlos, N., Gil-Guillen, V., De La Figuera-Von Wichmann, M., Sanchez-Lopez, E., Marquez-Rivero, S., Gil-Gil, I., Hermida-Campa, E., Compliance und Inertia Working Group, S. S. o. H. (2016). **Therapeutic compliance with rivaroxaban in preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation: CUMRIVAFa study**. *Curr Med Res Opin* 32 (12), 2013-2020, doi: 10.1080/03007995.2016.1227311.
- Martin, G. P., Mamas, M. A., Peek, N., Buchan, I. und Sperrin, M. (2017). **Clinical prediction in defined populations: a simulation study investigating when and how to aggregate existing models**. *BMC Med Res Methodol* 17 (1), 1, doi: 10.1186/s12874-016-0277-1.
- Mathew, S. A., Gane, E., Heesch, K. C. und McPhail, S. M. (2016). **Risk factors for hospital re-presentation among older adults following fragility fractures: a systematic review and meta-analysis**. *BMC Med* 14 (1), 136, doi: 10.1186/s12916-016-0671-x.
- Mazzaglia, G., Roti, L., Corsini, G., Colombini, A., Maciocco, G., Marchionni, N., Buiatti, E., Ferrucci, L. und Di Bari, M. (2007). **Screening of older community-dwelling people at risk for death and hospitalization: the Assistenza Socio-Sanitaria in Italia project**. *J Am Geriatr Soc* 55 (12), 1955-1960, doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01446.x.
- McCoy, R. G., Herrin, J., Lipska, K. J. und Shah, N. D. (2018). **Recurrent hospitalizations for severe hypoglycemia and hyperglycemia among U.S. adults with diabetes**. *J Diabetes Complications* 32 (7), 693-701, doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.04.007.
- McHorney, C. A., Ashton, V., Laliberte, F., Germain, G., Wynant, W., Crivera, C., Schein, J. R., Lefebvre, P. und Peterson, E. D. (2017). **Adherence to Rivaroxaban Compared with Other Oral Anticoagulant Agents Among Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation**. *J Manag Care Spec Pharm* 23 (9), 980-988, doi: 10.18553/jmcp.2017.23.9.980.
- Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS) (2018). **Begutachtungsanleitung. Richtlinie des GKV-Spitzenverbandes nach § 282 SGB V. Vorsorge und Rehabilitation. Essen, 2018**. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/rehabilitation/richtlinien_und_vereinbarungen/begutachtungs_richtlinie/2018-07-02_Begutachtungsanleitung_Vorsorge-Reha_korrigiert.pdf [Stand: 13.07.2020].
- Meid, A. D., Groll, A., Heider, D., Machler, S., Adler, J. B., Gunster, C., Konig, H. H. und Haefeli, W. E. (2018). **Prediction of Drug-Related Risks Using Clinical Context Information in Longitudinal Claims Data**. *Value Health* 21 (12), 1390-1398, doi: 10.1016/j.jval.2018.05.007.

- Meid, A. D., Groll, A., Schieborr, U., Walker, J. und Haefeli, W. E. (2017a). **How can we define and analyse drug exposure more precisely to improve the prediction of hospitalizations in longitudinal (claims) data?** *Eur J Clin Pharmacol* 73 (3), 373-380, doi: 10.1007/s00228-016-2184-0.
- Meid, A. D. und Haefeli, W. E. (2016). **Age-Dependent Impact of Medication Underuse and Strategies for Improvement.** *Gerontology* 62 (5), 491-499, doi: 10.1159/000443477.
- Meid, A. D., Heider, D., Adler, J. B., Quinzler, R., Brenner, H., Gunster, C., König, H. H. und Haefeli, W. E. (2016a). **Comparative evaluation of methods approximating drug prescription durations in claims data: modeling, simulation, and application to real data.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 25 (12), 1434-1442, doi: 10.1002/pds.4091.
- Meid, A. D., Lampert, A., Burnett, A., Seidling, H. M. und Haefeli, W. E. (2015). **The impact of pharmaceutical care interventions for medication underuse in older people: a systematic review and meta-analysis.** *Br J Clin Pharmacol* 80 (4), 768-776, doi: 10.1111/bcp.12657.
- Meid, A. D., Machler, S., Haefeli, W. E. und Mikus, G. (2017b). **Real-world complexity of atrial fibrillation treatment with oral anticoagulants: design and interpretation of pharmacoepidemiological studies.** *Br J Clin Pharmacol* 83 (10), 2321-2324, doi: 10.1111/bcp.13348.
- Meid, A. D., Quinzler, R., Groll, A., Wild, B., Saum, K. U., Schottker, B., Heider, D., König, H. H., Brenner, H. und Haefeli, W. E. (2016b). **Longitudinal evaluation of medication underuse in older outpatients and its association with quality of life.** *Eur J Clin Pharmacol* 72 (7), 877-885, doi: 10.1007/s00228-016-2047-8.
- Melgaard, L., Gorst-Rasmussen, A., Lane, D. A., Rasmussen, L. H., Larsen, T. B. und Lip, G. Y. (2015). **Assessment of the CHA2DS2-VASc Score in Predicting Ischemic Stroke, Thromboembolism, and Death in Patients With Heart Failure With and Without Atrial Fibrillation.** *JAMA* 314 (10), 1030-1038, doi: 10.1001/jama.2015.10725.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. und Group, P. (2009). **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement.** *PLoS Med* 6 (7), e1000097, doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
- Mongkhon, P., Ashcroft, D. M., Scholfield, C. N. und Kongkaew, C. (2018). **Hospital admissions associated with medication non-adherence: a systematic review of prospective observational studies.** *BMJ Qual Saf* 27 (11), 902-914, doi: 10.1136/bmjqs-2017-007453.
- Morath, B., Mayer, T., Send, A. F. J., Hoppe-Tichy, T., Haefeli, W. E. und Seidling, H. M. (2017). **Risk factors of adverse health outcomes after hospital discharge modifiable by clinical pharmacist interventions: a review with a systematic approach.** *Br J Clin Pharmacol* 83 (10), 2163-2178, doi: 10.1111/bcp.13318.
- Munch, C., Gottschall, M., Hubsch, G., Koberlein-Neu, J., Schubel, J., Bergmann, A. und Voigt, K. (2016). **[Quality of documented diagnosis in primary care - An analysis using the example of thyroid disorders].** *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 115-116, 56-62, doi: 10.1016/j.zefq.2016.03.016.
- Nabieva, N., Fehm, T., Haberle, L., de Waal, J., Rezai, M., Baier, B., Baake, G., Kolberg, H. C., Guggenberger, M., Warm, M., Harbeck, N., Wuerstlein, R., Deuker, J. U., Dall, P., Richter, B., Wachsmann, G., Brucker, C., Siebers, J. W., Popovic, M., Kuhn, T., Wolf, C., Vollert, H. W., Breitbach, G. P., Janni, W., Landthaler, R., Kohls, A., Rezek, D., Noesselt, T., Fischer, G., Henschen, S., Praetz, T., Heyl, V., Kuhn, T., Krauss, T.,

- Thomssen, C., Hohn, A., Tesch, H., Mundhenke, C., Hein, A., Hack, C. C., Schmidt, K., Belleville, E., Brucker, S. Y., Kummel, S., Beckmann, M. W., Wallwiener, D., Hadji, P. und Fasching, P. A. (2018). **Influence of side-effects on early therapy persistence with letrozole in post-menopausal patients with early breast cancer: Results of the prospective EvAluate-TM study.** *Eur J Cancer* 96, 82-90, doi: 10.1016/j.ejca.2018.03.020.
- Norden, J., Gronberg, A. M., Bosaeus, I., Forslund, H. B., Hulthen, L., Rothenberg, E., Karlsson, J., Wallengren, O. und Slinde, F. (2015). **Nutrition impact symptoms and body composition in patients with COPD.** *Eur J Clin Nutr* 69 (2), 256-261, doi: 10.1038/ejcn.2014.76.
- O'Mahony, D., O'Sullivan, D., Byrne, S., O'Connor, M. N., Ryan, C. und Gallagher, P. (2015). **STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2.** *Age Ageing* 44 (2), 213-218, doi: 10.1093/ageing/afu145.
- Ohman, E. M., Granger, C. B., Harrington, R. A. und Lee, K. L. (2000). **Risk stratification and therapeutic decision making in acute coronary syndromes.** *JAMA* 284 (7), 876-878, doi: 10.1001/jama.284.7.876.
- Ostling, S., Wyckoff, J., Ciarkowski, S. L., Pai, C. W., Choe, H. M., Bahl, V. und Gianchandani, R. (2017). **The relationship between diabetes mellitus and 30-day readmission rates.** *Clin Diabetes Endocrinol* 3, 3, doi: 10.1186/s40842-016-0040-x.
- Pandey, A., Golwala, H., Xu, H., DeVore, A. D., Matsouaka, R., Pencina, M., Kumbhani, D. J., Hernandez, A. F., Bhatt, D. L., Heidenreich, P. A., Yancy, C. W., de Lemos, J. A. und Fonarow, G. C. (2016). **Association of 30-Day Readmission Metric for Heart Failure Under the Hospital Readmissions Reduction Program With Quality of Care and Outcomes.** *JACC Heart Fail* 4 (12), 935-946, doi: 10.1016/j.jchf.2016.07.003.
- Park, J. H., Park, E. K., Koo, D. W., Lee, S., Lee, S. H., Kim, G. T. und Lee, S. G. (2017). **Compliance and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis.** *BMC Musculoskelet Disord* 18 (1), 152, doi: 10.1186/s12891-017-1514-4.
- Paull, J. O., Parsacandola, S. A., Graham, A., Hota, S., Pudalov, N. und Obias, V. (2020). **The impact of the AirSeal(R) valve-less trocar system in robotic colorectal surgery: a single-surgeon retrospective review.** *J Robot Surg*, doi: 10.1007/s11701-020-01071-w.
- Pham, P. N., Xiao, H., Sarayani, A., Chen, M. und Brown, J. D. (2019). **Risk Factors Associated With 7- Versus 30-Day Readmission Among Patients With Heart Failure Using the Nationwide Readmission Database.** *Med Care* 57 (1), 1-7, doi: 10.1097/MLR.0000000000001006.
- Png, M. E., Yoong, J., Chen, C., Tan, C. S., Tai, E. S., Khoo, E. Y. H. und Wee, H. L. (2018). **Risk factors and direct medical cost of early versus late unplanned readmissions among diabetes patients at a tertiary hospital in Singapore.** *Curr Med Res Opin* 34 (6), 1071-1080, doi: 10.1080/03007995.2018.1431617.
- Polymeris, A. A., Traenka, C., Hert, L., Seiffge, D. J., Peters, N., De Marchis, G. M., Bonati, L. H., Lyrer, P. A. und Engelter, S. T. (2016). **Frequency and Determinants of Adherence to Oral Anticoagulants in Stroke Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice.** *Eur Neurol* 76 (3-4), 187-193, doi: 10.1159/000450750.
- Press, V. G., Myers, L. C. und Feemster, L. C. (2021). **Preventing COPD Readmissions Under the Hospital Readmissions Reduction Program: How Far Have We Come?** *Chest* 159 (3), 996-1006, doi: 10.1016/j.chest.2020.10.008.

- Puth, M. T., Klaschik, M., Schmid, M., Weckbecker, K. und Munster, E. (2018). **Prevalence and comorbidity of osteoporosis- a cross-sectional analysis on 10,660 adults aged 50 years and older in Germany.** *BMC Musculoskelet Disord* 19 (1), 144, doi: 10.1186/s12891-018-2060-4.
- Puth, M. T., Weckbecker, K., Schmid, M. und Munster, E. (2017). **Prevalence of multimorbidity in Germany: impact of age and educational level in a cross-sectional study on 19,294 adults.** *BMC Public Health* 17 (1), 826, doi: 10.1186/s12889-017-4833-3.
- Quan, H., Sundararajan, V., Halfon, P., Fong, A., Burnand, B., Luthi, J. C., Saunders, L. D., Beck, C. A., Feasby, T. E. und Ghali, W. A. (2005). **Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data.** *Med Care* 43 (11), 1130-1139, doi: 10.1097/01.mlr.0000182534.19832.83.
- Quinzler, R., Schmitt, S. P., Szecsenyi, J. und Haefeli, W. E. (2007). **Optimizing information on drug exposure by collection of package code information in questionnaire surveys.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 16 (9), 1024-1030, doi: 10.1002/pds.1406.
- Rana, S., Tran, T., Luo, W., Phung, D., Kennedy, R. L. und Venkatesh, S. (2014). **Predicting unplanned readmission after myocardial infarction from routinely collected administrative hospital data.** *Aust Health Rev* 38 (4), 377-382, doi: 10.1071/AH14059.
- Rao, A., Barrow, E., Vuik, S., Darzi, A. und Aylin, P. (2016). **Systematic Review of Hospital Readmissions in Stroke Patients.** *Stroke Res Treat* 2016, 9325368, doi: 10.1155/2016/9325368.
- Reimbursement Institute (2020a). **Aufnahmediagnose.**
URL: <https://reimbursement.institute/glossar/aufnahmediagnose/> [Stand: 17.12.2020].
- Reimbursement Institute (2020b). **DRG Erlös.**
URL: <https://reimbursement.institute/glossar/drg-erloes/> [Stand: 09.10.2020].
- Reimbursement Institute (2020c). **MDC.**
URL: <https://reimbursement.institute/glossar/mdc/> [Stand: 07.10.2020].
- Rives-Sanchez, M., Quintos, A., Prillaman, B., Willes, L., Swaminathan, N., Niroula, A., Alqsous, N. und Sharma, S. (2020). **Sleep Disordered Breathing in Hospitalized African-Americans.** *J Natl Med Assoc*, doi: 10.1016/j.jnma.2020.03.011.
- Robbins, J. M. und Webb, D. A. (2006). **Diagnosing diabetes and preventing rehospitalizations: the urban diabetes study.** *Med Care* 44 (3), 292-296, doi: 10.1097/01.mlr.0000199639.20342.87.
- Rogero-Blanco, E., Lopez-Rodriguez, J. A., Sanz-Cuesta, T., Aza-Pascual-Salcedo, M., Bujalance-Zafra, M. J., Cura-Gonzalez, I. und Multi, P. A. P. G. (2020). **Use of an Electronic Clinical Decision Support System in Primary Care to Assess Inappropriate Polypharmacy in Young Seniors With Multimorbidity: Observational, Descriptive, Cross-Sectional Study.** *JMIR Med Inform* 8 (3), e14130, doi: 10.2196/14130.
- Rohatgi, A. (2019). **WebPlotDigitizer. Web based tool to extract data from plots, images, and maps.** Version 4.2, April 2019. URL: <https://apps.automeris.io/wpd/> [Stand: 07.01.2020].

- Rosen, O. Z., Fridman, R., Rosen, B. T., Shane, R. und Pevnick, J. M. (2017). **Medication adherence as a predictor of 30-day hospital readmissions.** *Patient Prefer Adherence* 11, 801-810, doi: 10.2147/PPA.S125672.
- Rottenkolber, M., Voogd, E., van Dijk, L., Primatesta, P., Becker, C., Schlienger, R., de Groot, M. C., Alvarez, Y., Durand, J., Slattery, J., Afonso, A., Requena, G., Gil, M., Alvarez, A., Hesse, U., Gerlach, R., Hasford, J., Fischer, R., Klungel, O. H. und Schmiedl, S. (2015). **Time trends of period prevalence rates of patients with inhaled long-acting beta-2-agonists-containing prescriptions: a European comparative database study.** *PLoS One* 10 (2), e0117628, doi: 10.1371/journal.pone.0117628.
- Rubin, D. J. (2018). **Correction to: Hospital Readmission of Patients with Diabetes.** *Curr Diab Rep* 18 (4), 21, doi: 10.1007/s11892-018-0989-1.
- Ruff, C., Gerharz, A., Groll, A., Stoll, F., Wirbka, L., Haefeli, W. E. und Meid, A. D. (2021). **Disease-dependent variations in the timing and causes of readmissions in Germany: A claims data analysis for six different conditions.** *PLoS One* 16 (4), e0250298, doi: 10.1371/journal.pone.0250298.
- Ruff, C., Koukalova, L., Haefeli, W. E. und Meid, A. D. (2019). **The Role of Adherence Thresholds for Development and Performance Aspects of a Prediction Model for Direct Oral Anticoagulation Adherence.** *Front Pharmacol* 10, 113, doi: 10.3389/fphar.2019.00113.
- Ruppar, T. M., Cooper, P. S., Mehr, D. R., Delgado, J. M. und Dunbar-Jacob, J. M. (2016). **Medication Adherence Interventions Improve Heart Failure Mortality and Readmission Rates: Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials.** *J Am Heart Assoc* 5 (6), doi: 10.1161/JAHA.115.002606.
- Sanchez Castillo, S., Smith, L., Diaz Suarez, A. und Lopez Sanchez, G. F. (2020). **Associations between Physical Activity and Comorbidities in People with COPD Residing in Spain: A Cross-Sectional Analysis.** *Int J Environ Res Public Health* 17 (2), doi: 10.3390/ijerph17020594.
- Sawhney, S., Marks, A., Fluck, N., McLernon, D. J., Prescott, G. J. und Black, C. (2017). **Acute kidney injury as an independent risk factor for unplanned 90-day hospital readmissions.** *BMC Nephrol* 18 (1), 9, doi: 10.1186/s12882-016-0430-4.
- Schach, E. (1981). **Nutzung von Sekundärdaten durch die Forschung.** In: Datenquellen für Sozialmedizin und Epidemiologie. Medizinische Informatik und Statistik. Band 29, Hrsg. Brennecke, R., Paul, H. A., Greiser, E., et al., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1981, S. 29-36.
- Schäfer, I., Kaduszkiewicz, H., Wagner, H. O., Schon, G., Scherer, M. und van den Bussche, H. (2014). **Reducing complexity: a visualisation of multimorbidity by combining disease clusters and triads.** *BMC Public Health* 14, 1285, doi: 10.1186/1471-2458-14-1285.
- Schneeweiss, S., Seeger, J. D., Maclure, M., Wang, P. S., Avorn, J. und Glynn, R. J. (2001). **Performance of comorbidity scores to control for confounding in epidemiologic studies using claims data.** *Am J Epidemiol* 154 (9), 854-864, doi: 10.1093/aje/154.9.854.
- Schröder, M. und Telschow, C. (2017). **Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht.** In: Arzneiverordnungs-Report 2017, Hrsg. Schwabe, U., Paffrath, D., Ludwig, W.-D., et al., Springer-Verlag GmbH Germany 2017, Berlin, S. 783-792.

- Schubert, I., Ihle, P. und Koster, I. (2010). **[Internal confirmation of diagnoses in routine statutory health insurance data: concept with examples and case definitions]**. *Gesundheitswesen* 72 (6), 316-322, doi: 10.1055/s-0030-1249688.
- Schubert, I., Koster, I., Kupper-Nybelen, J. und Ihle, P. (2008). **[Health services research based on routine data generated by the SHI. Potential uses of health insurance fund data in health services research]**. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 51 (10), 1095-1105, doi: 10.1007/s00103-008-0644-0.
- Schwarzkopf, L., Wacker, M., Ertl, J., Hapfelmeier, J., Larisch, K. und Leidl, R. (2016). **Impact of chronic ischemic heart disease on the health care costs of COPD patients - An analysis of German claims data**. *Respir Med* 118, 112-118, doi: 10.1016/j.rmed.2016.08.001.
- Seidling, H. M., Klein, U., Schaier, M., Czock, D., Theile, D., Pruszydlo, M. G., Kaltschmidt, J., Mikus, G. und Haefeli, W. E. (2014). **What, if all alerts were specific - estimating the potential impact on drug interaction alert burden**. *Int J Med Inform* 83 (4), 285-291, doi: 10.1016/j.ijmedinf.2013.12.006.
- Serra-Picamal, X., Roman, R., Escarrabill, J., Garcia-Altes, A., Argimon, J. M., Soler, N., Faner, R., Carbonell, E. M., Trilla, A. und Agusti, A. (2018). **Hospitalizations due to exacerbations of COPD: A big data perspective**. *Respir Med* 145, 219-225, doi: 10.1016/j.rmed.2018.01.008.
- Shadmi, E., Flaks-Manov, N., Hoshen, M., Goldman, O., Bitterman, H. und Balicer, R. D. (2015). **Predicting 30-day readmissions with preadmission electronic health record data**. *Med Care* 53 (3), 283-289, doi: 10.1097/MLR.0000000000000315.
- Shah, M., Patil, S., Patel, B., Agarwal, M., Davila, C. D., Garg, L., Agrawal, S., Kapur, N. K. und Jorde, U. P. (2018). **Causes and Predictors of 30-Day Readmission in Patients With Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock**. *Circ Heart Fail* 11 (4), e004310, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004310.
- Sheikh, H. Q., Hossain, F. S., Khan, S., Usman, M., Kapoor, H. und Aqil, A. (2019). **Short-term risk factors for a second hip fracture in a UK population**. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 29 (5), 1055-1060, doi: 10.1007/s00590-019-02412-8.
- Shen, C., Liu, F., Yao, L., Li, Z., Qiu, L. und Fang, S. (2018). **Effects of MOTomed movement therapy on the mobility and activities of daily living of stroke patients with hemiplegia: a systematic review and meta-analysis**. *Clin Rehabil* 32 (12), 1569-1580, doi: 10.1177/0269215518790782.
- Smith, L. N., Makam, A. N., Darden, D., Mayo, H., Das, S. R., Halm, E. A. und Nguyen, O. K. (2018). **Acute Myocardial Infarction Readmission Risk Prediction Models: A Systematic Review of Model Performance**. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 11 (1), e003885, doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003885.
- Smith, R. W., Kuluski, K., Costa, A. P., Sinha, S. K., Glazier, R. H., Forster, A. und Jeffs, L. (2017). **Investigating the effect of sociodemographic factors on 30-day hospital readmission among medical patients in Toronto, Canada: a prospective cohort study**. *BMJ Open* 7 (12), e017956, doi: 10.1136/bmjopen-2017-017956.
- Spece, L. J., Donovan, L. M., Griffith, M. F., Collins, M. P., Feemster, L. C. und Au, D. H. (2018). **Quality of Care Delivered to Veterans with COPD Exacerbation and the Association with 30-Day Readmission and Death**. *COPD* 15 (5), 489-495, doi: 10.1080/15412555.2018.1543390.

- Staerk, L., Sherer, J. A., Ko, D., Benjamin, E. J. und Helm, R. H. (2017). **Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes**. *Circ Res* 120 (9), 1501-1517, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
- Stahmeyer, J. T., Stubenrauch, S., Geyer, S., Weissenborn, K. und Eberhard, S. (2019). **The Frequency and Timing of Recurrent Stroke**. *Dtsch Arztebl Int* 116 (42), 711-717, doi: 10.3238/arztebl.2019.0711.
- Stallmann, C., Ahrens, W., Kaaks, R., Pigeot, I., Swart, E. und Jacobs, S. (2015). **[Individual linkage of primary data with secondary and registry data within large cohort studies - capabilities and procedural proposals]**. *Gesundheitswesen* 77 (2), e37-42, doi: 10.1055/s-0034-1396805.
- Statistisches Bundesamt, Z. B., , (2006). **Krankheitskosten nach Alter und Geschlecht Kapitel 5.3.2 [Gesundheit in Deutschland, 2006]**. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=10913 [Stand:22.06.2021].
- Stockl, K. M., Le, L., Zakharyan, A., Harada, A. S., Solow, B. K., Addiego, J. E. und Ramsey, S. (2010). **Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor**. *Arch Intern Med* 170 (8), 704-710, doi: 10.1001/archinternmed.2010.34.
- Stolpe, S., Deckert, M. und Stang, A. (2020). **[Increasing Mortality from Cardiac Arrhythmia in Germany?]**. *Gesundheitswesen* 82 (1), 82-89, doi: 10.1055/a-0977-3295.
- Stone, A. V., Jinnah, A., Wells, B. J., Atkinson, H., Miller, A. N., Futrell, W. M., Lenoir, K. und Emory, C. L. (2018). **Nutritional markers may identify patients with greater risk of re-admission after geriatric hip fractures**. *Int Orthop* 42 (2), 231-238, doi: 10.1007/s00264-017-3663-3.
- Swanson, J. O., Vogt, V., Sundmacher, L., Hagen, T. P. und Moger, T. A. (2018). **Continuity of care and its effect on readmissions for COPD patients: A comparative study of Norway and Germany**. *Health Policy* 122 (7), 737-745, doi: 10.1016/j.healthpol.2018.05.013.
- Swart, E. (2005). **[What do we conclude from re-admissions about quality of inpatient care?]**. *Gesundheitswesen* 67 (2), 101-106, doi: 10.1055/s-2005-857880.
- Swart, E., Thomas, D., March, S., Salomon, T. und Knesebeck, O. V. (2011). **[Experience with the linkage of primary and secondary claims data in an intervention trial]**. *Gesundheitswesen* 73 (12), e126-132, doi: 10.1055/s-0031-1280754.
- Takeda, A., Martin, N., Taylor, R. S. und Taylor, S. J. (2019). **Disease management interventions for heart failure**. *Cochrane Database Syst Rev* 1, CD002752, doi: 10.1002/14651858.CD002752.pub4.
- Takeuchi, M., Kawamura, T., Sato, I. und Kawakami, K. (2018). **Population-based incidence of diabetic ketoacidosis in type 2 diabetes: medical claims data analysis in Japan**. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 27 (1), 123-126, doi: 10.1002/pds.4271.
- Terman, S. W., Guterman, E. L., Hill, C. E., Betjemann, J. P. und Burke, J. F. (2020). **Factors associated with 30-day readmission for patients hospitalized for seizures**. *Neurol Clin Pract* 10 (2), 122-130, doi: 10.1212/CPJ.0000000000000688.

- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., White, H. D. und Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology /American College of Cardiology /American Heart Association /World Heart Federation Task Force for the Universal Definition of Myocardial, I. (2018). **Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)**. *Circulation* 138 (20), e618-e651, doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.
- Tibshirani, R. (1996). **Regression Shrinkage and Selection Via the Lasso**. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)* 58 (1), 267-288, doi: 10.1111/j.2517-6161.1996.tb02080.x.
- Tulloch, A. D., David, A. S. und Thornicroft, G. (2016). **Exploring the predictors of early readmission to psychiatric hospital**. *Epidemiol Psychiatr Sci* 25 (2), 181-193, doi: 10.1017/S2045796015000128.
- Tung, Y. C., Chang, G. M., Chang, H. Y. und Yu, T. H. (2017). **Relationship between Early Physician Follow-Up and 30-Day Readmission after Acute Myocardial Infarction and Heart Failure**. *PLoS One* 12 (1), e0170061, doi: 10.1371/journal.pone.0170061.
- van den Bussche, H., Schäfer, I., Koller, D., Hansen, H., von Leitner, E. C., Scherer, M., Wegscheider, K., Glaeske, G. und Schön, G. (2012). **Multimorbidität in der älteren Bevölkerung – Teil 1: Prävalenz in der vertragsärztlichen Versorgung. Eine Analyse auf der Basis von Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung**. *Z Allg Med* 88 (9), 365-371, doi: 10.3238/zfa.2012.365-371.
- van der Stelt, C. A., Vermeulen Windsant-van den Tweel, A. M., Egberts, A. C., van den Bemt, P. M., Leendertse, A. J., Hermens, W. A., van Marum, R. J. und Derijks, H. J. (2016). **The Association Between Potentially Inappropriate Prescribing and Medication-Related Hospital Admissions in Older Patients: A Nested Case Control Study**. *Drug Saf* 39 (1), 79-87, doi: 10.1007/s40264-015-0361-1.
- van Walraven, C., Bennett, C., Jennings, A., Austin, P. C. und Forster, A. J. (2011). **Proportion of hospital readmissions deemed avoidable: a systematic review**. *CMAJ* 183 (7), E391-402, doi: 10.1503/cmaj.101860.
- von Storch, K., Schlomann, A., Rietz, C., Polidori, M. C. und Woopen, C. (2018). **[Wearables to support self-management of older adults with chronic diseases : A qualitative study from the perspectives of patients and physicians]**. *Z Gerontol Geriatr* 51 (7), 791-798, doi: 10.1007/s00391-017-1323-2.
- Vrijens, B., De Geest, S., Hughes, D. A., Przemyslaw, K., Demonceau, J., Ruppert, T., Dobbels, F., Fargher, E., Morrison, V., Lewek, P., Matyjaszczyk, M., Mshelia, C., Clyne, W., Aronson, J. K., Urquhart, J. und Team, A. B. C. P. (2012). **A new taxonomy for describing and defining adherence to medications**. *Br J Clin Pharmacol* 73 (5), 691-705, doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x.
- Wallace, E., Stuart, E., Vaughan, N., Bennett, K., Fahey, T. und Smith, S. M. (2014). **Risk prediction models to predict emergency hospital admission in community-dwelling adults: a systematic review**. *Med Care* 52 (8), 751-765, doi: 10.1097/MLR.0000000000000171.
- Walsh, C. A., Cahir, C., Tecklenborg, S., Byrne, C., Culbertson, M. A. und Bennett, K. E. (2019). **The association between medication non-adherence and adverse health outcomes in ageing populations: A systematic review and meta-analysis**. *Br J Clin Pharmacol* 85 (11), 2464-2478, doi: 10.1111/bcp.14075.

- Wang, Y., Li, J., Zheng, X., Jiang, Z., Hu, S., Wadhera, R. K., Bai, X., Lu, J., Wang, Q., Li, Y., Wu, C., Xing, C., Normand, S. L., Krumholz, H. M. und Jiang, L. (2018). **Risk Factors Associated With Major Cardiovascular Events 1 Year After Acute Myocardial Infarction**. *JAMA Netw Open* 1 (4), e181079, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.1079.
- Weber, C. und Neeser, K. (2006). **Using individualized predictive disease modeling to identify patients with the potential to benefit from a disease management program for diabetes mellitus**. *Dis Manag* 9 (4), 242-256, doi: 10.1089/dis.2006.9.242.
- Weissman, J. S. (2001). **Readmissions--are we asking too much?** *Int J Qual Health Care* 13 (3), 183-185, doi: 10.1093/intqhc/13.3.183.
- Wicklein, S. und Gosch, M. (2019). **[Osteoporosis and multimorbidity]**. *Z Gerontol Geriatr* 52 (5), 433-439, doi: 10.1007/s00391-019-01569-5.
- Wilke, T., Groth, A., Pfannkuche, M., Harks, O., Fuchs, A., Maywald, U. und Krabbe, B. (2015). **Real life anticoagulation treatment of patients with atrial fibrillation in Germany: extent and causes of anticoagulant under-use**. *J Thromb Thrombolysis* 40 (1), 97-107, doi: 10.1007/s11239-014-1136-8.
- Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) (2020). **ATC-Klassifikation**. URL: <https://www.wido.de/publikationen-produkte/arzneimittel-klassifikation/> [Stand: 17.12.2020].
- World Health Organization (2003). **Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action**. URL: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/ [Stand: 17.09.2020].
- World Health Organization (2016). **Multimorbidity: Technical Series on Safer Primary Care. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO**. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/252275>. [Stand:13.11.2020].
- Wu, J. Y., Leung, W. Y., Chang, S., Lee, B., Zee, B., Tong, P. C. und Chan, J. C. (2006). **Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial**. *BMJ* 333 (7567), 522, doi: 10.1136/bmj.38905.447118.2F.
- Xu, Y., Yang, X., Huang, H., Peng, C., Ge, Y., Wu, H., Wang, J., Xiong, G. und Yi, Y. (2019). **Extreme Gradient Boosting Model Has a Better Performance in Predicting the Risk of 90-Day Readmissions in Patients with Ischaemic Stroke**. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 28 (12), 104441, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104441.
- Yam, C. H., Wong, E. L., Chan, F. W., Wong, F. Y., Leung, M. C. und Yeoh, E. K. (2010). **Measuring and preventing potentially avoidable hospital readmissions: a review of the literature**. *Hong Kong Med J* 16 (5), 383-389.
- Yip, A. C. A., Loh, C. H., Tiew, P. Y., Xu, H., Taha, A. A. M., Koh, J., Tan, J., Lapperre, T. S., Anzueto, A. und Tee, A. K. H. (2019). **A clinical prediction model for hospitalized COPD exacerbations based on "treatable traits"**. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 14, 719-728, doi: 10.2147/COPD.S194922.
- Yu, S., Farooq, F., van Esbroeck, A., Fung, G., Anand, V. und Krishnapuram, B. (2015). **Predicting readmission risk with institution-specific prediction models**. *Artif Intell Med* 65 (2), 89-96, doi: 10.1016/j.artmed.2015.08.005.

- Zhang, Y., Kaplan, C. M., Baik, S. H., Chang, C. C. und Lave, J. R. (2014). **Medication adherence and readmission after myocardial infarction in the Medicare population.** *Am J Manag Care* 20 (11), e498-505.
- Zhong, X., Lee, S., Zhao, C., Lee, H. K., Bain, P. A., Kunding, T., Sommers, C., Baker, C. und Li, J. (2019). **Reducing COPD readmissions through predictive modeling and incentive-based interventions.** *Health Care Manag Sci* 22 (1), 121-139, doi: 10.1007/s10729-017-9426-2.

7 EIGENANTEIL DER DATENERHEBUNG UND -AUSWERTUNG UND EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in folgenden Aufsätzen vorab publiziert:

1. Ruff, C., Koukalova, L., Haefeli, W. E. und Meid, A. D. (2019). **The Role of Adherence Thresholds for Development and Performance Aspects of a Prediction Model for Direct Oral Anticoagulation Adherence.** *Front Pharmacol* 10, 113, doi: 10.3389/fphar.2019.00113.
2. Ruff, C., Gerharz, A., Groll, A., Stoll, F., Wirbka, L., Haefeli, W. E. und Meid, A. D. (2021). **Disease-dependent variations in the timing and causes of readmissions in Germany: A claims data analysis for six different conditions.** *PLoS One* 16 (4), e0250298, doi: 10.1371/journal.pone.0250298.

Publikation 1 beinhaltet Methoden des Dissertationskapitels 2.7, Ergebnisse des Kapitels 3.3 und Teile der Diskussion und Schlussfolgerung aus Kapitel 4. Mein Eigenanteil an der Publikation umfasst die federführende Konzeption der Literaturrecherche, Entwicklung des Review-Protokolls, Durchführung der Literaturrecherche, sowie die Datensynthese, Interpretation der Daten, dem Schreiben und Überarbeiten des Manuskriptentwurfs hinsichtlich der Literaturrecherche, sowie Zustimmung zur finalen eingereichten Version des Manuskripts. Die Beiträge der Co-Autoren beinhalten Co-Konzeption der Literaturrecherche, Mitentwicklung des Review-Protokolls (L. Koukalova, A. D. Meid), gemeinsame Durchführung der Literaturrecherche (L. Koukalova) und Datensynthese (L. Koukalova, A. D. Meid), Schreiben und Überarbeiten des Manuskriptentwurfs, insbesondere zu Teilen des Manuskriptes, welches sich nicht mit der Literaturrecherche beschäftigt (A. Meid, W. E. Haefeli). Alle Autoren stimmten der finalen eingereichten Version des Manuskripts zu.

Publikation 2 beinhaltet Methoden des Dissertationskapitels 2.1 – 2.5, Ergebnisse des Kapitels 3.1 und Teile der Diskussion und Schlussfolgerung aus Kapitel 4. Mein Eigenanteil an der Publikation umfasst die federführende Konzeption der Analyse, Datenbereinigung, Entwicklung der Methodik, Durchführung der Datenanalyse, Generierung der Ergebnisse, Interpretation der Daten, Schreiben, Überprüfen und Überarbeiten des Manuskriptentwurfs, sowie Zustimmung zur finalen eingereichten Version des Manuskripts. Die Beiträge der Co-Autoren beinhalten die Co-Konzeption der Analyse und Methodik (A. D. Meid, W. E. Haefeli), Alle Autoren überprüften und überarbeiteten den Manuskriptentwurf und stimmten der finalen eingereichten Version des Manuskripts zu.

Weitere eigene Veröffentlichungen:

3. Meid, A. D., Ruff, C., Wirbka, L., Stoll, F., Seidling, H. M., Groll, A. und Haefeli, W. E. (2020). **Using the Causal Inference Framework to Support Individualized Drug Treatment Decisions Based on Observational Healthcare Data.** *Clin Epidemiol* 12, 1223-1234, doi: 10.2147/CLEP.S274466.

8 ANHANG

8.1 Tabelle mit Index- und Rehospitalisierungs-Code-Sets

Tabelle 1: Angabe der ICD-10-GM-Codes, welche jeweils zur Definition der Index- bzw. der spezifischen Rehospitalisierungen pro Erkrankung genutzt wurden (adaptiert von Ruff et al. 2021).

ERKRANKUNG	INDEX-CODE-SET	REHOSPITALISIERUNGS-CODE-SET			
		Index-Codes, die auch eine Rehospitalisierung anzeigen können	Symptom/ Manifestation der Index-Erkrankung	Folgeerkrankung/ Komplikation	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
COPD	J44.0-, J44.1-, J44.8-, J44.9-	J44.0-, J44.1-, J44.8-, J44.9-	J96.0-, J96.1-, J96.9-, R06.0, R60.0, R60.1, R60.9, J41.0, J41.1, J41.8, J42	J96.0-, J96.1-, J96.9-, C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9, R06.0, R60.0, R60.1, R60.9, I27.9, I50.01, I50.02, I50.03, I50.04, I50.05, J43.1, J43.2, J43.8, J43.9, J41.0, J41.1, J41.8, J42	B37.0, R00.0, R68.8
OSTEOPOROSE	M80.0-, M80.1-, M80.2-, M80.3-, M80.4-, M80.5-, M80.8-, M80.9-, M81.0-, M81.1-, M81.2-, M81.3-, M81.4-, M81.5-, M81.6-, M81.8-, M81.9-	M80.0-, M80.1-, M80.2-, M80.3-, M80.4-, M80.5-, M80.8-, M80.9-, M81.0-, M81.1-, M81.2-, M81.3-, M81.4-, M81.5-, M81.6-, M81.8-, M81.9-	S22.0-, S22.1, S32.0-, S32.1, S32.2, S32.3, S32.4, S32.5, S32.7, S32.8-, S42.2-, S42.3, S42.4-, S52.0-, S52.1-, S52.2-, S52.3-, S52.4, S52.5-, S52.6, S52.7, S52.8, S52.9, S72.0-, S72.1-	Z47.0, Z47.8, Z47.9, M84.0-, M84.1-, M84.2-	M87.18, E83.58, E83.59
DIABETES MELLITUS TYP 2	E11.0-, E11.1-, E11.2-, E11.3-, E11.4-, E11.5-, E11.6-, E11.7-, E11.8-, E11.9-	E11.0-, E11.1-, E11.2-, E11.3-, E11.4-, E11.5-, E11.6-, E11.7-, E11.8-, E11.9-	E16.0, E16.1, E16.2	E16.0, E16.1, E16.2	E87.2, B37.3, B37.4, T38.3, T88.6

HERZ-INSUFFIZIENZ	I50.0-, I50.1-, I50.9, I11.0-, I13.0-, I13.2-, I25.5, I27.9, I42.0	I50.0-, I50.1-, I50.9, I11.0-, I13.0-, I13.2-, I25.5, I27.9, I42.0	I95.0, I95.1, I95.2, I95.8, I95.9, I47.1, I47.2, I47.9, R00.0, R06.0, R60.0, R60.1, R60.9, R57.0	I46.0, I46.1, I46.9, J90, J94.8, R16.0, K76.1, I34.0, I36.1, R57.0, I49.0, I20.-, I21.-, I22.-, Z45.01, Z45.02, Z45.08	I49.3, I44.0, I44.1, I44.2, R00.1, H53.5, E87.7, E87.1, E87.5, I95.0, I95.1, I95.2, I95.8, I95.9, T46.0, T46.4, T44.7, T50.0, T50.1, T50.2
HERZ-INSUFFIZIENZ (VERGLEICH MIT EXTERNER REFERENZ)	I50.0-, I50.1-, I50.9, I11.0-, I13.0-, I13.2- (ICD-9-CM Codes wurden in ICD-10-GM Codes überführt)	Es wurde kein Rehospitalisierungs-Code-Set definiert, da Rehospitalisierungen jeglicher Ursache betrachtet wurden.			
AKUTER MYOKARD-INFARKT	I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.4, I21.9, I22.0, I22.1, I22.8, I22.9, I23.0, I23.1, I23.2, I23.3, I23.4, I23.5, I23.6, I23.8	I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.4, I21.9, I22.0, I22.1, I22.8, I22.9, I23.0, I23.1, I23.2, I23.3, I23.4, I23.5, I23.6, I23.8	I20.0, I20.1, I20.8, I20.9, I24.8, I24.9, I25.0, I25.1-, I25.8, I25.9, R57.0	R00.1, I95.-, I50.0-, I50.1-, I50.9, I49.0, I46.0, I46.1, I24.1, I25.3, I25.5, R57.0	R00.1, I95.-, G72.0, E87.5, R04.0, R31, K06.8, K92.0, K92.1, K92.2, K29.0, K25.0, K25.1, K25.2, K25.3, K25.4, K25.5, K25.6, K25.7, K25.9, R23.2, T46.1, T46.3, T46.4, T44.7, T50.0
AKUTER MYOKARD-INFARKT (VERGLEICH MIT EXTERNER REFERENZ)	I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.4, I21.9 (ICD-9-CM Codes wurden in ICD-10-GM Codes überführt)	Es wurde kein Rehospitalisierungs-Code-Set definiert, da Rehospitalisierungen jeglicher Ursache betrachtet wurden.			
SCHLAGANFALL, TRANSITORISCHE ISCHÄMISCHE ANGRIFFE (TIA) UND VORHOF-FLIMMERN	I63.0, I63.1, I63.2, I63.3, I63.4, I63.5, I63.6, I63.8, I63.9, I64, G45.0-, G45.1-, G45.2-, G45.3-, G45.4-, G45.8-, G45.9-, I48.0, I48.1, I48.2, I48.3, I48.4, I48.9	I63.0, I63.1, I63.2, I63.3, I63.4, I63.5, I63.6, I63.8, I63.9, I64, G45.0-, G45.1-, G45.2-, G45.3-, G45.4-, G45.8-, G45.9-		I69.3, I69.4, G81.0, G81.1, G81.9, G82.0-, G82.1-, G82.2-, G82.3-, G82.4-, G82.5-, G83.1, G83.2, G83.3, G83.6, G40.1, G40.2, H53.2, H53.3, H53.4, R27.0, R29.5, R47.0, R47.1, R48.0, R48.1, R48.2, R48.8, R13.0, R13.1, R13.9,	R04.0, R31, K06.8, K92.0, K92.1, K92.2, K29.0, K25.0, K25.1, K25.2, K25.3, K25.4, K25.5, K25.6, K25.7, K25.9, S06.4, I31.2, R04.1, R04.2, R04.8, R04.9, I85.0, K26.0, K26.2, K26.4, K26.6, K27.0, K27.2, K27.4, K27.6, K28.0, K28.2,

	J69.0, F01.0, F01.1, F01.2, F01.3, F01.8, F01.9, I65.0, I65.1, I65.2, I65.3, I65.8, I65.9, I66.0, I66.1, I66.2, I66.3, I66.4, I66.8, I66.9	K28.4, K28.6, K29.0, K62.5, N93.0, N93.8, N93.9, I60.0, I60.1, I60.2, I60.3, I60.4, I60.5, I60.6, I60.7, I60.8, I60.9, I61.0, I61.1, I61.2, I61.3, I61.4, I61.5, I61.6, I61.8, I61.9, I62.0-, I62.1, I62.9, K22.81, D68.33, D68.34, D68.35, R58, N92.0, N92.1, N92.4, G72.0, E87.1, E87.5, I95.-, T46.4, T50.0, T50.1, T50.2
--	--	--

COPD: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung. **ICD-9-CM:** *International Classification of Diseases , 9th revision, Clinical Modification.* **ICD-10-GM:** Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification

8.2 Tabelle mit WHO-Dimensionen und zugehörigen Variablen

Tabelle II: Gruppierung der Variablen gemäß der fünf Dimensionen der Adhärenz der WHO (adaptiert von Ruff et al. 2019).

WHO-DIMENSION	VARIABLENGRUPPE	INGESCHLOSSENE VARIABLEN (ORIGINALER WORTLAUT)	
SOZIALE/ÖKONOMISCHE FAKTOREN	Alter	all age categories which were mentioned in the articles	
	Geschlecht	female sex, male sex, male gender	
	Kosten	cost of treatment, costs, high costs, high treatment cost, financial concerns, concerns about costs for drugs	
	Erwerbsstatus	not currently working, employment status: employed	
	Deprivationsindex		living in more deprived municipalities (Quintile 2 vs. Quintile 1 (least deprived))
			living in more deprived municipalities (Quintile 3 vs. Quintile 1 (least deprived))
		living in more deprived municipalities (Quintile 4 vs. Quintile 1 (least deprived))	
		living in more deprived municipalities (Quintile 5 vs. Quintile 1 (least deprived))	
	Overseas departments vs. Quintile 1 (least deprived)		

MEDIZINISCHE BETREUUNG UND GESUNDHEITS- SYSTEMBEDINGTE FAKTOREN	Regionale Faktoren	<i>region north, region south, region west, region east, region northeast, region midwest, region south west, region west vs. South, region northeast vs. South, region Midwest vs. South, living in village, residency in Wales, Region US-West, Region North America, Region Latin America, Region Asia</i>
	Bildung	higher education
	Art des Krankenversicherungsvertrags	statutory health insurance, <i>insurance type: EPO, insurance type: HMO, insurance type: IND, insurance type: POS, insurance type: PPO, insurance type: EPO, insurance plan unknown vs. PPO, insurance type: commercial vs. MAPD</i>
	Charakteristika und Empfehlung des Arztes	initiation of treatment in primary care,
		first prescriber is a hospital practitioner (hospital practitioner vs. GP)
		substitution with VKA by primary physician
		physician's choice
		no further need of anticoagulation
		patient at high risk when continuing DOAC
		physician's recommendation
treating physician's decision		
substitution with VKA by primary physician		
Andere	two-week limit on prescription period	
KRANKHEITSBEDINGTE FAKTOREN	Begleiterkrankungen/-diagnosen	diagnosis of anemia, diagnosis of cancer, diagnosis of cardiovascular disease, diagnosis of dementia/cognitive impairment, diagnosis of depression, diagnosis of diabetes, diagnosis of dyslipidemia, diagnosis of heart failure, diagnosis of hypertension, diagnosis of ischemic heart disease (including acute coronary syndrome), diagnosis of left ventricular hypertrophy, diagnosis of liver disorder, diagnosis of liver failure/insufficiency, diagnosis of myocardial infarction, diagnosis of minimally symptomatic/asymptomatic AF, diagnosis of permanent/non-permanent AF, diagnosis of renal disorder (including worsened renal function), diagnosis of renal failure/insufficiency, diagnosis of retinopathy, diagnosis of stroke/TIA, diagnosis of thrombocytopenia, diagnosis of thromboembolism, diagnosis of vascular disease, cardiovascular risk factors, family history of cardio-vascular risk factors, number of concomitant diseases, higher number of concomitant diseases, concomitant diseases/diagnosis, diagnosis of stroke or previous thromboembolism, Comorbidity: total hip replacement/total knee replacement, various medical conditions, worsening renal function, renal insufficiency, diagnosis of coronary heart disease, chronic kidney disease, diagnosis of hyperlipidemia, history of arterial thrombotic event, MMSE-Score > 23, left atrial appendage thrombus, circulatory disorder, thromboembolic events, renal impairment, diagnosis of congestive heart failure, liver disease, prior pulmonary embolism, arterial hypertension, venous thromboembolism, major cardiovascular event, liver impairment, essential hypertension, development of

	renal dysfunction, development of liver dysfunction, development of upper extremity deep venous thrombosis, diagnosis of retinopathy
Komorbiditätsindex	higher Charlson-Comorbidity index, higher comorbidity burden (higher Charlson Comorbidity Index), Charlson comorbidity score (1-4) vs. 0, Charlson comorbidity score (≥ 5) vs. 0, Charlson comorbidity score (≥ 2) vs. 0
CHADS ₂ -/CHA ₂ DS ₂ -VASC-Score	higher CHADS ₂ score, higher mean CHADS ₂ -score, higher CHA ₂ DS ₂ -VASC overall score (2.43 +/-0.7 vs. 2.8 +/-0.9), higher CHA ₂ DS ₂ -VASC score, low stroke risk (CHA ₂ DS ₂ -VASC Score) (score of 1-2), CHA ₂ DS ₂ -VASC score = 0, CHA ₂ DS ₂ -VASC score = 1, CHA ₂ DS ₂ -VASC score < 2, CHA ₂ DS ₂ -VASC Score = 1 vs. 0, CHA ₂ DS ₂ -VASC Score ≥ 2 vs. 0, CHADS ₂ < 2, CHADS ₂ = 0, CHADS ₂ = 1, CHADS ₂ = 2, CHADS ₂ = 3, CHADS ₂ = 4, CHADS ₂ = 5, CHADS ₂ = 6
Blutungsrisiko	HEMORR2HAGES > 3 high HAS-BLED score perceived increased bleed risk by GP HAS-BLED score
Laborwerte und klinische Beurteilung	elevated Leucocyte count (HR per 1G/l increase) elevated liver enzymes changed lab values higher baseline creatinine value higher initial total cholesterol higher total cholesterol after 12 months higher initial cLDL higher cLDL after 12 months lower initial cHDL higher cHDL after 12 months higher initial total triglycerides higher total triglycerides after 12 months high creatinine levels (no levels indicated) higher initial glycemia higher glycemia after 12 months higher initial body weight higher body weight after 12 months higher height

	BMI
	higher initial abdominal waist perimeter
	higher abdominal waist perimeter after 12 months
	higher initial systolic blood pressure
	higher systolic blood pressure after 12 months
	higher initial diastolic blood pressure
	higher diastolic blood pressure after 12 months
	diagnosis of microalbuminuria
	glomerular filtration <60
	higher initial GFR
	higher GFR after 12 months
Prozeduren und Interventionen	surgery/intervention
	GI procedures
	surgical procedures
	surgery/dentistry
	aorto-coronary bypass
	post percutaneous coronary intervention/drug eluting stent
	hemodialysis
	admission for other medical reasons
	bridging therapy start
	switching from NOAC to warfarin due to surgical procedures
	cardioversion
Funktionsfähigkeit/ Abhängigkeit	IADL
	mRS (modified Ranking Scale score) higher
	functional dependency (mRS \geq 3) 3 months after stroke
	poor general condition
	palliative situation
	medication self-administration
	medication assisted/performed by a caregiver
	drug given by someone else

THERAPIEBEZOGENE FAKTOREN	Heilung von Vorhofflimmern	patient-reported end of AF and permanent return to sinus rhythm
		stable sinus rhythm or left atrial appendage occlusion
		stable sinus rhythm
	Vorausgegangene Erfahrung mit Antikoagulation	anticoagulation-naive
		history of OAC
		previous treatment with VKA: with poor INR control (not motivated by lack of adherence or treatment)
		baseline use of oral anticoagulant
		any oral anticoagulant at baseline
		prior Dabigatran use (other dosage)
		prior Rivaroxaban use (other dosage)
		long-treatment for AF
	GI-Blutung	gastrointestinal bleeding
		GIT bleeding
		haemoptysis
		major lower gastrointestinal hemorrhage
	Hämaturie	haematuria
		macrohematuria
		hematuria
	Intrakranielle Blutung	subdural haematoma needing hospitalization and surgery
		intracranial bleeding
	intracranial hemorrhage	
Vorausgegangene Blutung	previous bleeding	
	previous bleeding complications	
	history of bleeding	
	previous bleeding, any	
	prior bleeds	
Andere Blutungskomplikationen	bleeding (as AE)	
	bleeding	
	bleeding events	
	bleeding event	

Andere UAW als Blutung

clinically relevant nonmajor bleeding

major bleeding

major bleeding events

major hemorrhage

major or clinically-relevant non-major bleed

minor bleeding

minor bleeding

minor bleeding events

mucosal bleeding

mucosal bleed

epistaxis

other bleeding complications

bleeding in the mouth with loss of gingiva

other bleeding events than intracranial and gastrointestinal

side effects

adverse events

serious adverse events

other adverse events

other non-bleeding side effects

non-bleeding adverse event

Adverse effects after dabigatran

heartburn

itching

severe itching

pruritus

pruritus/rash

skin rash

severe pneumonia

reflux syndrome

dyspepsia

	gastric upset
	GI symptoms
	dyspepsia/abdominal pain
	GIT symptoms
	risk of falls
	frequent falls
	multiple falls, fractures
	fall/trauma
	hypersensitivity to agent
	hair loss
	dyspnea
	dysphagia
	bloating
	flatulence
	headache
	vertigo/nausea/fatigue
	nausea
	eczema
	diarrhea
	edema/weight loss/diarrhea
Arzneimittel-Last	higher number of drugs taken (no number indicated)
	higher number of drugs taken
	higher total daily pill burden
	higher total drug number (5.1+/-2.9 vs. 3.6+/-2.1)
	use of 5 and more additional drugs
	use of additional oral medication
	using > 3 drugs
	Comedication for other chronic and debilitating diseases
	higher number of PRN (PRN=prescribed as needed) medications prescribed per patient
	current use of platelet inhibitor

	concomitant aspirin therapy
	concomitant other antiplatelet therapy
	use of antiplatelets
	use of cardiovascular drugs
	no ACE or ARB use
	> 3 cardiovascular prescriptions in the past year
	use of antihypertensives
	current use of SSRI
	concomitant parenteral anticoagulants therapy
	concomitant PPI therapy
	no statin use
	use of lipid-lowering agents
	concomitant NSAID intake
DOAK-spezifische Arzneimittel-Eigenschaften	drug-drug-interaction
	potential drug interaction
	severe interaction with concomitant medication
	contraindication
	New contraindication for rivaroxaban
	once-daily DOAC
	twice-daily use
	dosing frequency
	≥ 2 times daily
Früherer Gebrauch unterschiedlicher Arzneimittelklassen	prior PPI use
	prior H2-receptor blocker use
	previous treatment with any antithrombotic medication
	previous treatment with any cardiovascular medication
Reduzierte DOAK-Dosis	reduced dose
	<i>low starting dose</i>
	use of reduced doses
	receiving reduced dose

PATIENTENBEZOGENE FAKTOREN		reduced dose
	Arzneimittel- und Drogenmissbrauch	smoking social reason (drug, alcohol abuse)
	Gesundheitskompetenz	higher knowledge score
		knowledge about drug usage and disease
		not believing that drugs are needed
		not believing that "as much of drugs" as the doctor thought are needed
	lower information overload score	
Zufriedenheit mit Behandlung	higher treatment satisfaction score	
Entscheidung/Bedenken des Patienten	concerns about making mistakes when taking the drugs, time from AF diagnosis to treatment initiation > 181 days, non-compliance, monitoring concerns, forgetting to take the medication, patient's decision, patient's refusal, patients inconvenience, patient's wish, patient desire, side effects concerns, fear of adverse events, no antidote, unwillingness to take medication	
KEINE WHO- DIMENSION	Andere	other/unknown/other reasons
	Andere	change in digestive or urinary tract after cancer surgery
	Andere	patient's or physician's preference
	Andere	impossibility of an adequate INR follow-up (when the patient cannot access a healthcare center or home hospitalization or liaison infirmary)
	Andere	index date in February vs. January
		index date in May vs. January
	index date in June/July vs. January	

8.3 Tabelle mit harmonisierter Benennung der Variablen der multivariaten Ergebnisse

Tabelle III: Variablen, die in den multivariaten Ergebnissen berichtet werden, und die jeweils eingeschlossenen Variablen, wie sie in der originären Literatur berichtet wurden (adaptiert von Ruff et al. 2019).

VARIABLE IN MULTIVARIATEN ERGEBNISSEN	EINGESCHLOSSENE VARIABLEN (ORIGINALER WORTLAUT)
HÖHERES ALTER	all age categories which were mentioned in the articles
MÄNNLICHES GESCHLECHT	Male Male sex

BEDENKEN GEGENÜBER ARZNEIMITTELKOSTEN	Female sex
HÖHERER DEPRIVATIONSINDEX	Concerns about costs for drugs living in more deprived municipalities (Quintile 2 vs. Quintile 1 (least deprived)) living in more deprived municipalities (Quintile 3 vs. Quintile 1 (least deprived)) living in more deprived municipalities (Quintile 4 vs. Quintile 1 (least deprived)) living in more deprived municipalities (Quintile 5 vs. Quintile 1 (least deprived))
HÖHERES ERREICHTES BILDUNGSNIVEAU	Higher education
INITIIERUNG DER BEHANDLUNG IM KRANKENHAUS	First prescriber is a hospital practitioner
INITIIERUNG DER BEHANDLUNG IN DER PRIMÄRVERSORGUNG	Initiation of treatment in primary care
BEGLEITERKRANKUNGEN/-DIAGNOSEN	Comorbidity: total hip replacement/total knee replacement
HÖHERE ANZAHL AN BEGLEITERKRANKUNGEN	Higher number of concomitant diseases
DIAGNOSE EINES DIABETES	Diagnosis of diabetes diabetes
VORAUSGEGANGENER SCHLAGANFALL/TIA	Previous stroke/TIA Prior stroke/TIA History of stroke or TIA Previous TIA or stroke Diagnosis of ischaemic stroke/TIA
DIAGNOSE EINER ISCHÄMISCHEN HERZERKRANKUNG	Ischemic heart disease Diagnosis of ischaemic heart disease Diagnosis of coronary heart disease
DIAGNOSE EINER HERZINSUFFIZIENZ	Diagnosis of heart failure Diagnosis of congestive heart failure History of heart failure
DIAGNOSE EINER DEPRESSION	Diagnosis of depression
DIAGNOSE EINER ANÄMIE	Anemia
DIAGNOSE EINER NIERENERKRANKUNG	Chronic kidney disease Diagnosis of kidney disease
DIAGNOSE EINER NIERENINSUFFIZIENZ	Diagnosis of chronic renal failure
DIAGNOSE EINER HYPERTONIE	Diagnosis of hypertension Hypertension History of hypertension
DIAGNOSE EINER DYSLIPIDÄMIE	Diagnosis of hyperlipidemia
KREBSDIAGNOSE	Diagnosis of cancer
DIAGNOSE EINER THROMBOEMBOLIE	History of arterial thromboembolic event Prior pulmonary embolism
DIAGNOSE EINER LEBERINSUFFIZIENZ	Diagnosis of liver failure

DIAGNOSE EINER LEBERERKRANKUNG	Liver disease
DIAGNOSE EINES MINIMAL SYMPTOMATISCHEN/ASYMPTOMATISCHEN VORHOFFLIMMERNS	Minimally symptomatic or asymptomatic AF
DIAGNOSE EINES PERMANENTEN/NICHT-PERMANENTEN VORHOFFLIMMERNS	Permanent AF
DIAGNOSE EINER GEFÄßERKRANKUNG	History of vascular disease Vascular diseases
DIAGNOSE EINER DEMENZ/KOGNITIVEN BEEINTRÄCHTIGUNG	Diagnosis of dementia MMSE-score > 23
HÖHERER KOMORBIDITÄTSINDEX	higher comorbidity burden (higher Charlson Comorbidity Index) Higher Charlson-Comorbidity index Charlson comorbidity score (≥2) vs. 0 Charlson comorbidity score (≥5)
CHA₂DS₂-VASC-SCORE > 0	CHA ₂ DS ₂ -VASC Score = 1 vs. 0 CHA ₂ DS ₂ -VASC Score ≥ 2 vs. 0 CHA ₂ DS ₂ VASC = 0
CHADS₂-/CHA₂DS₂-VASC-SCORE < 2	CHADS ₂ < 2 CHA ₂ DS ₂ -VASC score = 0 CHA ₂ DS ₂ -VASC score = 1
HÖHERES BLUTUNGSRIKIO	HAS-BLED score HEMORR2HAGES > 3
HÖHERER KREATININWERT (BASELINE)	higher baseline creatinine value
UNTERGEWICHTIG SEIN	normal BMI
HÖHERES INITIALES KÖRPERGEWICHT	Higher initial body weight
HÖHERER INITIALER SYSTOLISCHER BLUTDRUCK	Higher initial systolic blood pressure
HÖHERER INITIALER DIASTOLISCHER BLUTDRUCK	Higher initial diastolic blood pressure
HÖHERES INITIALES GESAMTCHOLESTEROL	Higher initial total cholesterol
HÖHERES INITIALES CLDL	Higher initial cLDL
NIEDRIGERES INITIALES CHDL	Lower initial cHDL
HÖHERER MRS (MODIFIZIERTER RANKING SCALE SCORE)	mRS (modified Ranking Scale score) higher
VON EINER ANDEREN PERSON VERABREICHTES ARZNEIMITTEL	drug given by someone else
ERFAHRUNG MIT ANTIKOAGULATION	any oral anticoagulant at baseline History of OAC baseline use of oral anticoagulant anticoagulation-naive
UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN	Side effects
VORAUSGEGANGENE BLUTUNG	Prior bleeds

HÖHERE ANZAHL EINGENOMMENER ARZNEIMITTEL	Previous bleeding Previous bleeding, any higher number of drugs taken use of additional oral medication using > 3 drugs use of 5 and more additional drugs Comedication for other chronic and debilitating diseases
GLEICHZEITIGE EINNAHME VON ANTIHYPERTENSIVA	Use of antihypertensives
GLEICHZEITIGE EINNAHME VON LIPIDSENKENDEN ARZNEIMITTELN	Use of lipid-lowering agents
GLEICHZEITIGE EINNAHME VON THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMERN	Use of antiplatelets
GLEICHZEITIGE EINNAHME VON PROTONENPUMPENINHIBITOREN	Concomitant aspirin therapy
GLEICHZEITIGE EINNAHME VON ANTIDEPRESSIVA	Concomitant other antiplatelet therapy
GLEICHZEITIGE EINNAHME VON NICHTSTEROIDALEN ANTIRHEUMATIKA	Concomitant PPI
GLEICHZEITIGE PARENTERALE ANTIKOAGULATION	Current use of SSRI
VORAUSGEGANGENE THERAPIE MIT PROTONENPUMPENINHIBITOREN/H₂-REZEPTOR-BLOCKERN	Concomitant NSAID therapy
REDUZIERTER DOAK-DOSIS	Concomitant parenteral anticoagulants therapy
NIEDRIGERER INFORMATIONSÜBERLASTUNGSSCORE	Prior PPI use
MEHR WISSEN BEZÜGLICH ARZNEIMITTEL/ERKRANKUNG	Prior H ₂ -receptor blocker use
HÖHERE ZUFRIEDENHEIT MIT BEHANDLUNG	Reduced dose
BEDENKEN, BEI DER EINNAHME DER ARZNEIMITTEL FEHLER ZU MACHEN	Low start dose
	Receiving reduced dose
	Lower information overload score
	Higher knowledge score
	knowledge about drug usage and disease
	Higher satisfaction score
	concerns about making mistakes when taking the drugs

8.4 Bibliographische Zusammenstellung der eingeschlossenen Publikationen

8.4.1 Über die PubMed-Recherche identifizierte Artikel

- Al-Khalili, F., Lindstrom, C. und Benson, L. (2016). **The safety and persistence of non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients treated in a well structured atrial fibrillation clinic.** *Curr Med Res Opin* 32 (4), 779-785, doi: 10.1185/03007995.2016.1142432.
- Andrade, J. G., Krahn, A. D., Skanes, A. C., Purdham, D., Ciaccia, A. und Connors, S. (2016). **Values and Preferences of Physicians and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention.** *Can J Cardiol* 32 (6), 747-753, doi: 10.1016/j.cjca.2015.09.023.
- Beshir, S. A., Chee, K. H. und Lo, Y. L. (2016). **Factors associated with abrupt discontinuation of dabigatran therapy in patients with atrial fibrillation in Malaysia.** *Int J Clin Pharm* 38 (5), 1182-1190, doi: 10.1007/s11096-016-0350-1.
- Beyer-Westendorf, J., Ebertz, F., Forster, K., Gelbricht, V., Michalski, F., Kohler, C., Werth, S., Endig, H., Pannach, S., Tittl, L., Sahin, K., Daschkow, K. und Weiss, N. (2015a). **Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry.** *Thromb Haemost* 113 (6), 1247-1257, doi: 10.1160/TH14-11-0954.
- Beyer-Westendorf, J., Ehlken, B. und Evers, T. (2016). **Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation.** *Europace* 18 (8), 1150-1157, doi: 10.1093/europace/euv421.
- Beyer-Westendorf, J., Forster, K., Ebertz, F., Gelbricht, V., Schreier, T., Gobelt, M., Michalski, F., Endig, H., Sahin, K., Tittl, L. und Weiss, N. (2015b). **Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients-results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry.** *Europace* 17 (4), 530-538, doi: 10.1093/europace/euu319.
- Brown, J. D., Shewale, A. R. und Talbert, J. C. (2016). **Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention in Incident, Treatment-Naive Nonvalvular Atrial Fibrillation.** *J Manag Care Spec Pharm* 22 (11), 1319-1329, doi: 10.18553/jmcp.2016.22.11.1319.
- Brown, J. D., Shewale, A. R. und Talbert, J. C. (2017). **Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention for Newly Diagnosed and Treatment-Naive Atrial Fibrillation Patients: An Update Using 2013-2014 Data.** *J Manag Care Spec Pharm* 23 (9), 958-967, doi: 10.18553/jmcp.2017.23.9.958.
- Castellucci, L. A., Shaw, J., van der Salm, K., Erkens, P., Le Gal, G., Petrich, W. und Carrier, M. (2015). **Self-reported adherence to anticoagulation and its determinants using the Morisky medication adherence scale.** *Thromb Res* 136 (4), 727-731, doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.007.
- Collings, S. L., Vannier-Moreau, V., Johnson, M. E., Stynes, G., Lefevre, C., Maguire, A., Asmar, J., Bizouard, G., Duhot, D., Mouquet, F. und Fauchier, L. (2018). **Initiation and continuation of oral anticoagulant prescriptions for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: A cohort study in primary care in France.** *Arch Cardiovasc Dis* 111 (5), 370-379, doi: 10.1016/j.acvd.2017.10.003.

- Deshpande, C. G., Kogut, S., Laforge, R. und Willey, C. (2018). **Impact of medication adherence on risk of ischemic stroke, major bleeding and deep vein thrombosis in atrial fibrillation patients using novel oral anticoagulants.** *Curr Med Res Opin* 34 (7), 1285-1292, doi: 10.1080/03007995.2018.1428543.
- Douros, A., Renoux, C., Coulombe, J. und Suissa, S. (2017). **Patterns of long-term use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Quebec observational study.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 26 (12), 1546-1554, doi: 10.1002/pds.4333.
- Emren, S. V., Senoz, O., Bilgin, M., Beton, O., Aslan, A., Taskin, U., Aciksari, G., Asarcikli, L. D., Cakir, H., Bekar, L., Bolat, I., Yayla, C., Celebi, B., Dalgic, O., Celik, O., Safak, O., Akyel, S., Gungor, H., Duzel, B. und Zoghi, M. (2018a). **Drug Adherence in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Turkey: NOAC-TR.** *Clin Appl Thromb Hemost* 24 (3), 525-531, doi: 10.1177/1076029617693940.
- Emren, S. V., Zoghi, M., Berilgen, R., Ozdemir, I. H., Celik, O., Cetin, N., Enhos, A., Koseoglu, C., Akyuz, A., Dogan, V., Levent, F., Dereli, Y., Dogan, T., Basaran, O., Karaca, I., Karaca, O., Otlu, Y. O., Ozmen, C., Cosar, S., Sumerkan, M., Gursul, E., Inci, S., Onrat, E. und Ergene, O. (2018b). **Safety of once- or twice-daily dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A NOAC-TR study.** *Bosn J Basic Med Sci* 18 (2), 185-190, doi: 10.17305/bjbms.2017.2279.
- Forslund, T., Wettermark, B. und Hjemdahl, P. (2016). **Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation.** *Eur J Clin Pharmacol* 72 (3), 329-338, doi: 10.1007/s00228-015-1983-z.
- Gorst-Rasmussen, A., Skjoth, F., Larsen, T. B., Rasmussen, L. H., Lip, G. Y. und Lane, D. A. (2015). **Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study.** *J Thromb Haemost* 13 (4), 495-504, doi: 10.1111/jth.12845.
- Harper, P., Pollock, D. und Stephens, M. (2018). **Dabigatran persistence and adherence in New Zealand: a nationwide retrospective observational study.** *BMJ Open* 8 (4), e020212, doi: 10.1136/bmjopen-2017-020212.
- Hellfritsch, M., Husted, S. E., Grove, E. L., Rasmussen, L., Poulsen, B. K., Johnsen, S. P., Hallas, J. und Pottegard, A. (2017). **Treatment Changes among Users of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation.** *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 120 (2), 187-194, doi: 10.1111/bcpt.12664.
- Ho, J. C., Chang, A. M., Yan, B. P., Yu, C. M., Lam, Y. Y. und Lee, V. W. (2012). **Dabigatran compared with warfarin for stroke prevention with atrial fibrillation: experience in Hong Kong.** *Clin Cardiol* 35 (12), E40-45, doi: 10.1002/clc.22069.
- Ho, M. H., Ho, C. W., Cheung, E., Chan, P. H., Hai, J. J., Chan, K. H., Chan, E. W., Leung, G. K., Tse, H. F. und Siu, C. W. (2014). **Continuation of dabigatran therapy in "real-world" practice in Hong Kong.** *PLoS One* 9 (8), e101245, doi: 10.1371/journal.pone.0101245.
- Horstmann, S., Rizos, T., Saribas, M., Efthymiou, E., Rauch, G. und Veltkamp, R. (2015). **Cognitive impairment is not a predictor of failure to adhere to anticoagulation of stroke patients with atrial fibrillation.** *Cerebrovasc Dis* 39 (5-6), 325-331, doi: 10.1159/000381728.
- Hu, Y. F., Liao, J. N., Chern, C. M., Weng, C. H., Lin, Y. J., Chang, S. L., Wu, C. H., Sung, S. H., Wang, K. L., Lu, T. M., Chao, T. F., Lo, L. W., Chung, F. P., Hsu, L. C. und Chen, S. A. (2015). **Identification and management of**

- noncompliance in atrial fibrillation patients receiving dabigatran: the role of a drug monitor.** *Pacing Clin Electrophysiol* 38 (4), 465-471, doi: 10.1111/pace.12575.
- Jacobs, M. S., Schouten, J. F., de Boer, P. T., Hoffmann, M., Levin, L. A. und Postma, M. J. (2018). **Secondary adherence to non-vitamin-K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in Sweden and the Netherlands.** *Curr Med Res Opin* 34 (10), 1839-1847, doi: 10.1080/03007995.2018.1459528.
- Jankowska-Polanska, B., Katarzyna, L., Lidia, A., Joanna, J., Dudek, K. und Izabella, U. (2016). **Cognitive function and adherence to anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation.** *J Geriatr Cardiol* 13 (7), 559-565, doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.07.006.
- Johnson, M. E., Lefevre, C., Collings, S. L., Evans, D., Kloss, S., Ridha, E. und Maguire, A. (2016). **Early real-world evidence of persistence on oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cohort study in UK primary care.** *BMJ Open* 6 (9), e011471, doi: 10.1136/bmjopen-2016-011471.
- Kachroo, S., Hamilton, M., Liu, X., Pan, X., Brixner, D., Marrouche, N. und Biskupiak, J. (2016). **Oral anticoagulant discontinuation in patients with nonvalvular atrial fibrillation.** *Am J Manag Care* 22 (1), e1-8.
- Konigsbrugge, O., Simon, A., Domanovits, H., Pabinger, I. und Ay, C. (2016). **Thromboembolic events, bleeding, and drug discontinuation in patients with atrial fibrillation on anticoagulation: a prospective hospital-based registry.** *BMC Cardiovasc Disord* 16 (1), 254, doi: 10.1186/s12872-016-0438-5.
- Laube, E. S., Yu, A., Gupta, D., Miao, Y., Samedy, P., Wills, J., Harnicar, S., Soff, G. A. und Mantha, S. (2017). **Rivaroxaban for Stroke Prevention in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Active Cancer.** *Am J Cardiol* 120 (2), 213-217, doi: 10.1016/j.amjcard.2017.04.009.
- Luger, S., Hohmann, C., Niemann, D., Kraft, P., Gunreben, I., Neumann-Haefelin, T., Kleinschnitz, C., Steinmetz, H., Foerch, C. und Pfeilschifter, W. (2015). **Adherence to oral anticoagulant therapy in secondary stroke prevention - impact of the novel oral anticoagulants.** *Patient Prefer Adherence* 9, 1695-1705, doi: 10.2147/PPA.S88994.
- Manzoor, B. S., Lee, T. A., Sharp, L. K., Walton, S. M., Galanter, W. L. und Nutescu, E. A. (2017). **Real-World Adherence and Persistence with Direct Oral Anticoagulants in Adults with Atrial Fibrillation.** *Pharmacotherapy* 37 (10), 1221-1230, doi: 10.1002/phar.1989.
- Marquez-Contreras, E., Martell-Carlos, N., Gil-Guillen, V., De La Figuera-Von Wichmann, M., Sanchez-Lopez, E., Marquez-Rivero, S., Gil-Gil, I., Hermida-Campa, E., Compliance und Inertia Working Group, S. S. o. H. (2016). **Therapeutic compliance with rivaroxaban in preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation: CUMRIVAFa study.** *Curr Med Res Opin* 32 (12), 2013-2020, doi: 10.1080/03007995.2016.1227311.
- Maura, G., Pariente, A., Alla, F. und Billionnet, C. (2017). **Adherence with direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation new users and associated factors: a French nationwide cohort study.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 26 (11), 1367-1377, doi: 10.1002/pds.4268.
- Obamiro, K. O., Chalmers, L., Lee, K., Bereznicki, B. J. und Bereznicki, L. R. (2018). **Adherence to Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: An Australian Survey.** *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 23 (4), 337-343, doi: 10.1177/1074248418770201.

- Paquette, M., Riou Franca, L., Teutsch, C., Diener, H. C., Lu, S., Dubner, S. J., Ma, C. S., Rothman, K. J., Zint, K., Halperin, J. L., Huisman, M. V., Lip, G. Y. H. und Nieuwlaat, R. (2017). **Persistence With Dabigatran Therapy at 2 Years in Patients With Atrial Fibrillation**. *J Am Coll Cardiol* 70 (13), 1573-1583, doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.793.
- Pisters, R., van Vugt, S. P. G., Brouwer, M. A., Elvan, A., Ten Holt, W. L., Zwart, P. A. G., Kirchhof, P., Crijns, H. und Hemels, M. E. W. (2017). **Real-life use of Rivaroxaban in the Netherlands: data from the Xarelto for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation (XANTUS) registry**. *Neth Heart J* 25 (10), 551-558, doi: 10.1007/s12471-017-1009-9.
- Polymeris, A. A., Traenka, C., Hert, L., Seiffge, D. J., Peters, N., De Marchis, G. M., Bonati, L. H., Lyrer, P. A. und Engelter, S. T. (2016). **Frequency and Determinants of Adherence to Oral Anticoagulants in Stroke Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice**. *Eur Neurol* 76 (3-4), 187-193, doi: 10.1159/000450750.
- Rolls, C. A., Obamiro, K. O., Chalmers, L. und Bereznicki, L. R. E. (2017). **The relationship between knowledge, health literacy, and adherence among patients taking oral anticoagulants for stroke thromboprophylaxis in atrial fibrillation**. *Cardiovasc Ther* 35 (6), doi: 10.1111/1755-5922.12304.
- Saliba, L., Mondoly, P., Duparc, A., Bura-Riviere, A., Maury, P., Calmels, V., Sallerin, B., Pathak, A., Montastruc, J. L. und Bagheri, H. (2015). **[Factors Associated with Direct Oral Anticoagulants versus Vitamin K Antagonists in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation]**. *Therapie* 70 (6), 485-492, doi: 10.2515/therapie/2015032.
- Sauer, R., Sauer, E. M., Bobinger, T., Blinzler, C., Huttner, H. B., Schwab, S. und Kohrmann, M. (2015). **Adherence to oral anticoagulation in secondary stroke prevention--the first year of direct oral anticoagulants**. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 24 (1), 78-82, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.032.
- Shiga, T., Naganuma, M., Nagao, T., Maruyama, K., Suzuki, A., Murasaki, K. und Hagiwara, N. (2015). **Persistence of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in Japanese patients with atrial fibrillation: A single-center observational study**. *J Arrhythm* 31 (6), 339-344, doi: 10.1016/j.joa.2015.04.004.
- Suzuki, T., Shiga, T., Omori, H., Tatsumi, F., Nishimura, K. und Hagiwara, N. (2017). **Adherence to medication and characteristics of Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation**. *J Cardiol* 70 (3), 238-243, doi: 10.1016/j.jjcc.2016.11.009.
- Thorne, K., Jayathissa, S., Dee, S., Briggs, N., Taylor, J., Reid, S., De Silva, K. und Dean, J. (2014). **Adherence and outcomes of patients prescribed dabigatran (Pradaxa) in routine clinical practice**. *Intern Med J* 44 (3), 261-265, doi: 10.1111/imj.12370.
- Tsivgoulis, G., Krogias, C., Sands, K. A., Sharma, V. K., Katsanos, A. H., Vadikolias, K., Papageorgiou, S. G., Heliopoulos, I., Shiue, H., Mitsoglou, A., Liantinioti, C., Athanasiadis, D., Giannopoulos, S., Piperidou, C., Voumvourakis, K. und Alexandrov, A. V. (2014). **Dabigatran etexilate for secondary stroke prevention: the first year experience from a multicenter short-term registry**. *Ther Adv Neurol Disord* 7 (3), 155-161, doi: 10.1177/1756285614528064.

- Vanga, S. R., Satti, S. R., Williams, J., Weintraub, W. und Doorey, A. (2015). **Discontinuation of oral anticoagulation preceding acute ischemic stroke--prevalence and outcomes: Comprehensive chart review.** *Postgrad Med* 127 (8), 791-795, doi: 10.1080/00325481.2015.1074032.
- Vedovati, M. C., Verdecchia, P., Giustozzi, M., Molini, G., Conti, S., Pierpaoli, L., Valecchi, F., Aita, A., Agnelli, G. und Becattini, C. (2017). **Permanent discontinuation of non vitamin K oral anticoagulants in real life patients with non-valvular atrial fibrillation.** *Int J Cardiol* 236, 363-369, doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.098.
- Verdecchia, P., Molini, G., Bartolini, C., De Filippo, V., Valecchi, F., Martone, S., Aita, A., di Giacomo, L., Angeli, F. und Reboldi, G. (2015). **Safety of dabigatran in an elderly population: single center experience in Italy.** *Curr Drug Saf* 10 (2), 165-169, doi: 10.2174/1574886309666141111102344.
- Zalesak, M., Siu, K., Francis, K., Yu, C., Alvrtsyan, H., Rao, Y., Walker, D., Sander, S., Miyasato, G., Matchar, D. und Sanchez, H. (2013). **Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin.** *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 6 (5), 567-574, doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000192.
- ### 8.4.2 Über andere Quellen identifizierte Artikel
- Crivera, C., Nelson, W. W., Bookhart, B., Martin, S., Germain, G., Laliberte, F., Schein, J. und Lefebvre, P. (2015). **Pharmacy quality alliance measure: adherence to non-warfarin oral anticoagulant medications.** *Curr Med Res Opin* 31 (10), 1889-1895, doi: 10.1185/03007995.2015.1077213.
- Cutler, T. W., Chuang, A., Huynh, T. D., Witt, R. G., Branch, J., Pon, T. und White, R. (2014). **A retrospective descriptive analysis of patient adherence to dabigatran at a large academic medical center.** *J Manag Care Spec Pharm* 20 (10), 1028-1034, doi: 10.18553/jmcp.2014.20.10.1028.
- Martinez, C., Katholing, A., Wallenhorst, C. und Freedman, S. B. (2016). **Therapy persistence in newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation treated with warfarin or NOAC. A cohort study.** *Thromb Haemost* 115 (1), 31-39, doi: 10.1160/TH15-04-0350.
- McHorney, C. A., Ashton, V., Laliberte, F., Germain, G., Wynant, W., Crivera, C., Schein, J. R., Lefebvre, P. und Peterson, E. D. (2017). **Adherence to Rivaroxaban Compared with Other Oral Anticoagulant Agents Among Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation.** *J Manag Care Spec Pharm* 23 (9), 980-988, doi: 10.18553/jmcp.2017.23.9.980.
- Schulman, S., Shortt, B., Robinson, M. und Eikelboom, J. W. (2013). **Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting.** *J Thromb Haemost* 11 (7), 1295-1299, doi: 10.1111/jth.12241.
- Yao, X., Abraham, N. S., Alexander, G. C., Crown, W., Montori, V. M., Sangaralingham, L. R., Gersh, B. J., Shah, N. D. und Noseworthy, P. A. (2016). **Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation.** *J Am Heart Assoc* 5 (2), doi: 10.1161/JAHA.115.003074.
- Zhou, M., Chang, H. Y., Segal, J. B., Alexander, G. C. und Singh, S. (2015). **Adherence to a Novel Oral Anticoagulant Among Patients with Atrial Fibrillation.** *J Manag Care Spec Pharm* 21 (11), 1054-1062, doi: 10.18553/jmcp.2015.21.11.1054.

8.5 Tabelle mit Komorbiditäten zur Charakterisierung von Patientenpopulationen

Tabelle IV: Komorbiditäten der Patientenpopulationen nach den Elixhauser Gruppen (aus Nebendiagnosen).

ANTEIL PATIENTEN MIT INDEX-ERKRANKUNG UND KOMORBIDITÄT (% UND ABSOLUTE ANZAHL)						
KOMORBIDITÄT	COPD	Herzinsuffizienz	Akuter Myokardinfarkt	Osteoporose	Diabetes mellitus Typ 2	Schlaganfall, TIA und Vorhofflimmern
KONGESTIVE HERZINSUFFIZIENZ	33,47 % (5281)	61,19 % (32366)	46,45 % (7893)	13,21 % (703)	21,62 % (3790)	20,04 % (13178)
KARDIALE ARRHYTHMIEN	30,88 % (4873)	65,26 % (34517)	39,77 % (6757)	23,02 % (1225)	29,05 % (5093)	31,97 % (21017)
ERKRANKUNG DER HERZKLAPPEN	8,92 % (1408)	32,29 % (17080)	19,99 % (3396)	5,47 % (291)	6,86 % (1202)	15,01 % (9872)
PULMONALE HERZKRANKHEIT UND KRANKHEITEN DES LUNGENKREISLAUFES	11,12 % (1755)	18,81 % (9950)	6,93 % (1178)	2,42 % (129)	2,7 % (474)	4,09 % (2688)
PERIPHERE GEFÄßERKRANKUNG	9,75 % (1539)	11,71 % (6191)	11,62 % (1975)	5,39 % (287)	33,54 % (5879)	8,08 % (5314)
ESSENTIELLE HYPERTONIE	56,63 % (8935)	52,8 % (27926)	66,09 % (11230)	62,81 % (3342)	65,21 % (11432)	68,49 % (45031)
HYPERTONE HERZKRANKHEIT/ SEKUNDÄRE HYPERTONIE	10,54 % (1663)	21,15 % (11188)	15,4 % (2616)	4,17 % (222)	9,26 % (1624)	10,16 % (6677)
LÄHMUNG	2,28 % (359)	2,37 % (1252)	2,18 % (370)	2,18 % (116)	4,23 % (742)	27,80 % (18278)
ANDERE NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN	4,18 % (659)	4,43 % (2342)	3,81 % (647)	5,39 % (287)	6,06 % (1062)	17,27 % (11353)
CHRONISCHE LUNGENERKRANKUNG	14,61 % (2305)	18,75 % (9917)	10,29 % (1748)	11,45 % (609)	8,60 % (1507)	6,69 % (4396)
DIABETES MELLITUS, OHNE KOMPLIKATIONEN	22,06 % (3481)	23,75 % (12561)	25,53 % (4337)	13,19 % (702)	1,00 % (175)	20,99 % (13801)
DIABETES MELLITUS, MIT KOMPLIKATIONEN	8,46 % (1335)	16,26 % (8599)	11,39 % (1935)	3,72 % (198)	36,57 % (6410)	6,02 % (3961)
HYPOTHYREOSE	12,94 % (2041)	14,2 % (7508)	12,47 % (2119)	16,71 % (889)	12,9 % (2262)	14,16 % (9312)
NIERENINSUFFIZIENZ/-VERSAGEN	28,47 % (4492)	53,15 % (28111)	34,38 % (5841)	19,23 % (1023)	43,84 % (7686)	20,22 % (13293)
LEBERERKRANKUNG	2,03 % (321)	2,99 % (1579)	1,3 % (221)	1,84 % (98)	4,78 % (838)	1,15 % (754)
PEPTISCHE ULKUSKRANKHEIT, OHNE BLUTUNG	0,10 % (16)	0,22 % (119)	0,17 % (29)	0,08 % (4)	0,20 % (35)	0,13 % (87)
AIDS/HIV	0,01 % (1)	0,00 % (1)	0,01 % (1)	0,00 % (0)	0,00 % (0)	0,00 % (1)
LYMPHOM	0,24 % (38)	0,38 % (199)	0,20 % (34)	0,53 % (28)	0,19 % (34)	0,20 % (129)
METASTASIERENDE KREBSERKRANKUNG	0,83 % (131)	0,82 % (432)	0,61 % (103)	0,81 % (43)	0,69 % (121)	0,56 % (369)

SOLIDER TUMOR, OHNE METASTASEN	3,33 % (526)	2,36 % (1250)	1,94 % (330)	2,37 % (126)	2,06 % (361)	1,64 % (1079)
RHEUMATISCHE ERKRANKUNG	2,06 % (325)	1,86 % (982)	1,77 % (301)	6,05 % (322)	2,16 % (379)	1,63 % (1072)
KOAGULOPATHIE	2,74 % (433)	6,11 % (3229)	4,18 % (710)	5,34 % (284)	3,66 % (642)	2,49 % (1634)
ADIPOSITAS	8,05 % (1270)	8,45 % (4471)	6,19 % (1051)	4,00 % (213)	10,19 % (1786)	4,39 % (2888)
GEWICHTSVERLUST	3,56 % (561)	1,44 % (764)	0,82 % (139)	1,58 % (84)	1,35 % (237)	0,68 % (449)
STÖRUNGEN DES WASSER- UND ELEKTROLYTHAUSHALTES	32,67 % (5154)	39,28 % (20775)	28,79 % (4891)	23,27 % (1238)	32,56 % (5708)	19,08 % (12547)
BLUTUNGSANÄMIE	0,46 % (73)	0,87 % (462)	0,43 % (73)	0,32 % (17)	0,42 % (74)	0,18 % (121)
MANGELANÄMIE	3,00 % (474)	5,21 % (2757)	2,77 % (471)	1,47 % (78)	3,21 % (562)	1,48 % (971)
ALKOHOLABUSUS	1,62 % (256)	0,95 % (501)	0,65 % (110)	0,60 % (32)	1,42 % (249)	0,96 % (629)
DROGENABUSUS	0,28 % (44)	0,14 % (74)	0,37 % (63)	0,60 % (32)	0,14 % (25)	0,14 % (90)
PSYCHOTISCHE STÖRUNG	0,61 % (97)	0,43 % (225)	0,42 % (71)	0,24 % (13)	0,80 % (141)	0,41 % (270)
DEPRESSION	8,05 % (1270)	5,75 % (3042)	3,28 % (558)	8,16 % (434)	5,93 % (1040)	5,05 % (3320)

Anmerkung: Der angegebene Anteil beschreibt jeweils den betroffenen Anteil der Patienten mit Erkrankung, die ebenfalls an der jeweiligen Komorbidität litten. Zum Beispiel litten 8,05 % der COPD-Patienten auch an Depression als Komorbidität.

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome. **COPD:** Chronisch obstruktive Lungenerkrankung. **HIV:** Humanes Immundefizienz-Virus. **TIA:** Transitorische ischämische Attacke.

8.6 Operationalisierte STOPP-Kriterien

Sektion A: Indikation der Medikation

nicht operationalisiert

Sektion B: Kardiovaskuläres System

1. nicht operationalisiert
2. nicht operationalisiert
3. Beta-Blocker in Kombination mit Verapamil oder Diltiazem (Risiko für Herzblock).
4. Betablocker bei Bradykardie (< 50/min), Herzblock Typ II oder kompletter Herzblock (Risiko für komplettem Herzblock, Asystole).
5. nicht operationalisiert
6. nicht operationalisiert
7. Schleifendiuretika bei Knöchelödem ohne klinisch, biochemische oder radiologische Evidenz von HF, Leberinsuffizienz, nephrotisches Syndrom oder Niereninsuffizienz (Das Hochlagern des Beins und/oder Kompressionstherapie sind gewöhnlicherweise geeigneter).

8. Thiaziddiuretika bei gleichzeitiger signifikanter Hypokaliämie (d.h. Serumkalium < 3,0 mmol/l), Hyponatriämie (d.h. Serumnatrium < 130 mmol/l), Hypercalcämie (d.h. korrigiertes Serumcalcium > 2,65 mmol/l) oder bei einer Vorgeschichte von Gicht (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypercalcämie und Gicht kann durch Thiaziddiuretika ausgelöst werden).
9. Schleifendiuretika bei Hypertonie mit Harninkontinenz (kann Inkontinenz exazerbieren)
10. nicht operationalisiert
11. ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker bei Hyperkaliämie.
12. Aldosteron-Antagonisten (z. B. Spironolacton, Eplerenon) bei gleichzeitiger Therapie mit Kalium-sparenden Arzneimitteln (z. B. ACE-Inhibitoren, ARB, Amilorid, Triamteren) ohne Monitoring des Serum-Kalium-Werts (Risiko für gefährliche Hyperkaliämie, d.h. > 6,0 mmol/l – Serumkalium sollte regelmäßig überwacht werden, d.h. mindestens alle sechs Monate).
13. Phosphodiesterase-5-Hemmer (z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) bei schwerer HF, welche durch Hypotonie charakterisiert ist, d.h. systolischer Blutdruck < 90 mmHg, oder bei gleichzeitiger Nitrat-Therapie für Angina pectoris (Risiko für kardiovaskulärem Kollaps).

Sektion C: Thrombozytenaggregationshemmer/Antikoagulanzen

1. nicht operationalisiert
2. Acetylsalicylsäure (ASS) ohne Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bei einer Vorgeschichte von peptischem Ulcer (Risiko für wiederkehrenden Ulcera).
3. ASS, Clopidogrel, Dipyridamol, Vitamin K-Antagonisten, direkte Thrombin-Inhibitoren oder Faktor Xa-Inhibitoren bei gleichzeitigem signifikantem Blutungsrisiko, d.h. unkontrollierter schwere Hypertonie, Blutungsdiathese, kürzliche nichttriviale spontane Blutung) (hohes Risiko für Blutung).
4. nicht operationalisiert
5. ASS in Kombination mit Vitamin K-Antagonisten, direkten Thrombin-Inhibitoren oder Faktor Xa-Inhibitoren bei chronischem AF (kein zusätzlicher Nutzen von ASS).
6. Thrombozytenaggregationshemmer mit Vitamin K-Antagonisten, direkten Thrombin-Inhibitoren oder Faktor Xa-Inhibitoren bei stabiler koronarer, zerebrovaskulärer oder peripher arterieller Erkrankung (kein zusätzlicher Nutzen von ASS).
7. Ticlopidin unter jeglichem Umstand (Clopidogrel und Prasugrel haben ähnliche Wirksamkeit, höhere Evidenz und weniger UAW).
8. nicht operationalisiert
9. nicht operationalisiert
10. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) in Kombination mit Vitamin K-Antagonisten, direkten Thrombin-Inhibitoren oder Faktor Xa-Inhibitoren (Risiko für schwere gastrointestinale Blutung).
11. NSAR mit Thrombozytenaggregationshemmer ohne PPI-Prophylaxe (erhöhtes Risiko für peptische Ulcera).

Sektion D: Zentrales Nervensystem und psychotrope Arzneimittel

1. Trizyklische Antidepressiva bei Demenz, Engwinkelglaukom, Anomalien der kardialen Erregungsleitung, Prostatahypertrophie, oder Vorgeschichte von Harnretention (Risiko für Verschlechterung dieser Erkrankungen).
2. nicht operationalisiert
3. Neuroleptika mit moderat bis ausgeprägten antimuskarinerger/anticholinerger Effekten (Chlorpromazin, Clozapin, Flupenthixol, Fluphenazin, Pipotiazin, Promazin, Zuclopenthixol) bei einer Vorgeschichte von Prostatahypertrophie oder Harnretention (Hohes Risiko für Harnretention).

4. Selektive Serotonin Reuptake-Inhibitoren (SSRIs) bei gleichzeitigem oder kürzlich signifikanter Hyponatriämie, d.h. Serumnatrium < 130 mmol/l (Risiko für Exazerbation oder Auslösen einer Hyponatriämie)
5. nicht operationalisiert
6. Antipsychotika (d.h. außer Quetiapin oder Clozapin) bei Patienten mit Parkinsonismus oder Lewy Körper Erkrankung (Risiko von schweren extra-pyramidalen Symptomen).
7. Anticholinergika/Antimuskarinergika um extra-pyramidale Nebenwirkungen von Neuroleptika zu behandeln (Risiko einer anticholinergischen Toxizität).
8. Anticholinergika/Antimuskarinergika bei Delirium oder Demenz (Risiko einer Exazerbation der kognitiven Einschränkungen)
9. nicht operationalisiert
10. nicht operationalisiert
11. nicht operationalisiert
12. nicht operationalisiert
13. Levodopa oder Dopamin-Agonisten für benignen essentiellen Tremor (keine Evidenz für Wirksamkeit).
14. nicht operationalisiert

Sektion E: Renales System.

1. Digoxin bei Langzeitdosis > 125 µg/Tag, wenn eGFR < 30 ml/min/1,73m² beträgt (Risiko von Digoxintoxizität, wenn Plasmalevel nicht gemessen werden)
2. Direkte Thrombin-Inhibitoren (z. B. Dabigatran), wenn eGFR < 30 ml/min/1,73m² beträgt (Risiko von Blutungen)
3. Faktor Xa-Inhibitoren (z. B. Rivaroxaban, Apixaban), wenn eGFR < 15 ml/min/1,73m² beträgt (Risiko von Blutungen)
4. NSAR, wenn eGFR < 30 ml/min/1,73m² beträgt (Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion)
5. Colchicin, wenn eGFR < 15 ml/min/1,73m² beträgt (Risiko von Colchicintoxizität)
6. Metformin, wenn eGFR < 30 ml/min/1,73m² beträgt (Risiko für eine Laktatazidose)

Sektion F: Gastrointestinales System

1. Prochlorperazin oder Metoclopramid bei Parkinsonismus (Risiko für Exazerbation von Parkinson Symptomen).
2. nicht operationalisiert
3. Arzneimittel, die wahrscheinlich Obstipation auslösen (z. B. antimuskarinerge/anticholinerge Arzneimittel, orales Eisen, Opioide, Verapamil, Aluminium Antazida) bei Patienten mit chronischer Obstipation, wenn nicht-obstipierende Alternativen geeignet sind (Risiko für Exazerbation der Obstipation).
4. nicht operationalisiert

Sektion G: Respirationstrakt

1. Theophyllin als Monotherapie für COPD (sicherer, effektivere Alternative; Risiko für schädliche Effekt aufgrund des engen therapeutischen Index).
2. Systemische Glucocorticoide anstelle von inhalierten Glucocorticoide als Erhaltungstherapie in moderat-schwerem COPD (unnötige Exposition gegenüber Langzeitnebenwirkungen, wobei effektive inhalative Therapien verfügbar sind).

3. Antimuskarinerge Bronchodilatoren (z. B. Ipratropium, Tiotropium) bei einer Vorgeschichte von Engwinkelglaukom (könnte Glaukom exazerbieren) oder obstruktive Uropathie (könnte Harnretention verursachen).
4. nicht operationalisiert
5. nicht operationalisiert

Sektion H: Muskuloskelettales System

1. NSAR, außer COX-2-selektive Substanzen, bei Vorgeschichte von peptischen Ulzera oder gastrointestinale Blutungen, außer bei gleichzeitiger Gabe eines PPI oder H₂-Antagonisten (Risiko für wiederkehrenden peptischen Ulcer)
2. nicht operationalisiert
3. nicht operationalisiert
4. nicht operationalisiert
5. Glucocorticoide (außer periodische intra-artikuläre Injektionen für Schmerzen an einem Gelenk) bei Arthrose (Risiko für systemische Glucocorticoid UAW)
6. nicht operationalisiert
7. COX-2-selektive NSAR bei kardiovaskulärer Erkrankung (erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt und Schlaganfall).
8. NSAR mit Glucocorticoiden ohne PPI-Prophylaxe (erhöhtes Risiko für peptische Ulkuskrankheit).
9. Orale Bisphosphonate bei Vorgeschichte von Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes (d.h. Dysphagie, Ösophagitis, Gastritis, Duodenitis, peptische Ulkuskrankheit oder Blutung des oberen Gastrointestinaltraktes (Risiko für Wiederauftreten/Exazerbation von Ösophagitis, ösophagalem Ulkus, ösophagale Stenose).

Sektion I: Urogenitalsystem

1. Antimuskarinerge Arzneimittel für das überaktive Blase-Syndrom bei Demenz oder chronisch kognitiver Beeinträchtigung (Risiko für verstärkte Konfusion, Agitation) oder Engwinkelglaukom (Risiko für akute Exazerbation des Glaukoms), oder chronische Prostatahypertrophie (Risiko für Harnretention).
2. Selektive Alpha-1-selektive Alpha-Blocker bei symptomatischer Hypotonie oder Miktions synkope (Risiko für Auslösen einer wiederkehrenden Synkope)

Sektion J: Endokrines System

1. Sulfonylharnstoffe mit langer Wirkdauer (z. B. Glibenclamid, chlorpropamid, Glimepirid) bei Typ 2 Diabetes mellitus (Risiko für verlängerte Hypoglykämie).
2. Thiazolidendione (z. B. Rosiglitazon, Pioglitazon) bei Herzinsuffizienz (Risiko der Exazerbation der Herzinsuffizienz)
3. Beta-Blocker bei DM mit häufigen hypoglykämischen Episoden (Risiko der Unterdrückung hypoglykämischer Symptome)
4. Estrogene bei einer Vorgeschichte von Brustkrebs oder venöser Thromboembolie (erhöhtes Risiko für Wiederauftreten dieser Erkrankungen).
5. nicht operationalisiert
6. nicht operationalisiert

Sektion K: Arzneimittel, die vorhersehbar das Sturzrisiko bei Älteren erhöht.

1. Benzodiazepine (sedierend, können das Empfindungsvermögen reduzieren, den Gleichgewichtssinn beeinträchtigen).
2. Neuroleptika (können Gangdyspraxien, Parkinsonismus auslösen).
3. Vasodilatoren (z. B. Alpha-1-Rezeptorblocker, Calcium-Kanal-Blocker, langwirksame Nitrate, ACE-Inhibitoren, ARB, Diazoxid, Minoxidil, Hydralazin) bei persistierender posturaler Hypotonie d.h. wiederkehrender Abfall des systolischen Blutdruckes ≥ 20 mmHg (Risiko für Synkope, Stürze).
4. Hypnotische Z-Substanzen (z. B. Zopiclon, Zolpidem, Zaleplon) (können verlängerte Tagessedierung, Ataxien auslösen).

Sektion L: Analgetika

nicht operationalisiert

Sektion M: Antimuskarinerge/Anticholinerge Arzneimittellast

1. Gleichzeitiger Gebrauch von zwei oder mehr Arzneimitteln mit antimuskarinen/anticholinergen Eigenschaften (z. B. Spasmolytika der Blase, des Intestinaltraktes, Trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika der ersten Generation) (Risiko für erhöhte antimuskarinerge/anticholinerge Toxizität).

8.7 Operationalisierte START-Kriterien

Sektion A: Kardiovaskuläres System

1. Vitamin K-Antagonisten oder direkte Thrombin-Inhibitoren oder Faktor Xa-Inhibitoren bei chronischem Vorhofflimmern.
2. Acetylsalicylsäure (75 mg – 160 mg einmal täglich) bei chronischem Vorhofflimmern, wenn Vitamin K-Antagonisten oder direkte Thrombin-Inhibitoren kontraindiziert sind.
3. Antithrombotische Therapie (Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel oder Prasugrel oder Ticagrelor) bei einer dokumentierten Vorgeschichte von koronarer, zerebraler oder peripher vaskulärer Erkrankung.
4. nicht operationalisiert
5. Statin-Therapie bei einer dokumentierten Vorgeschichte von koronarer, zerebraler oder peripher vaskulärer Erkrankung, es sei denn der Patient wird palliativ behandelt oder ist älter als 85 Jahre.
6. Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) bei systolischer Herzinsuffizienz (HF) und/oder dokumentierter koronarer Herzkrankheit (KHK).
7. Beta-Blocker bei ischämischer Herzkrankheit.
8. Geeigneter Beta-Blocker (Bisoprolol, Nebivolol, Metoprolol oder Carvedilol) bei stabiler systolischer HF.

Sektion B: Atemwege

nicht operationalisiert

Sektion C: Zentrales Nervensystem und Auge

1. nicht operationalisiert
2. Nicht-Trizyklische Antidepressive bei persistierenden Symptomen einer *major* Depression.
3. nicht operationalisiert
4. nicht operationalisiert
5. nicht operationalisiert
6. nicht operationalisiert

Sektion D: Gastrointestinales System

1. Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) bei schwerer gastro-ösophagealer Refluxerkrankung oder peptischen Stenosen, die dilatiert werden müssen.
2. nicht operationalisiert

Sektion E: Muskuloskelettales System

1. *Disease-modifying anti-rheumatic drug* (DMARD) bei aktiver rheumatischer, invalidisierender Erkrankung.
2. nicht operationalisiert
3. nicht operationalisiert
4. Antiresorptive oder osteoanabole Therapie (z. B. Bisphosphonate, Strontiumranelat, Teriparatid, Denosumab) bei Patienten mit dokumentierter Osteoporose, wenn keine pharmakologische oder klinische Kontraindikation existiert (Knochenmineraldichte T-Score $\geq 2,5$ an mehreren Stellen) und/oder Vorgeschichte von Fragilitätsfrakturen.
5. nicht operationalisiert
6. Xanthin-Oxidase-Inhibitoren (z. B. Allopurinol, Febuxostat) bei einer Vorgeschichte von wiederkehrenden Gicht-Episoden.

Sektion F: Endokrines System

1. ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) (wenn ACE-Hemmer nicht toleriert werden) bei Diabetes mit Evidenz von Nierenerkrankung, d.h. Nachweis von Proteinurie oder Mikroalbuminurie (> 30 mg/24 h) per Teststreifen, mit oder ohne biochemischen Nachweis im Serum.

Sektion G: Urogenitalsystem, Sektion H: Analgetika, Sektion I: Impfungen

nicht operationalisiert

8.8 Tabelle mit Komorbiditäten zur Charakterisierung der Index-Fälle

Tabelle V: Komorbiditäten während der Index-Fälle nach den Elixhauser-Gruppen (aus Nebendiagnosen).

KOMORBIDITÄT	COPD		HERZINSUFFIZIENZ		AKUTER MYOKARD- INFARKT		OSTEOPOROSE		DIABETES MELLITUS TYP 2		SCHLAGANFALL, TIA UND VORHOF- FLIMMERN	
	Fälle mit Rehospitalisierung ja	Fälle mit Rehospitalisierung nein	Fälle mit Rehospitalisierung ja	Fälle mit Rehospitalisierung nein	Fälle mit Rehospitalisierung ja	Fälle mit Rehospitalisierung nein	Fälle mit Rehospitalisierung ja	Fälle mit Rehospitalisierung nein	Fälle mit Rehospitalisierung ja	Fälle mit Rehospitalisierung nein	Fälle mit Rehospitalisierung ja	Fälle mit Rehospitalisierung nein
KONGESTIVE HERZINSUFFIZIENZ	35,55 % (2566)	33,04 % (7014)	64,59 % (10818)	60,49 % (38788)	52,77 % (2172)	44,96 % (6644)	11,14 % (74)	13,70 % (746)	24,00 % (629)	21,34 % (4491)	17,92 % (788)	20,19 % (15595)
KARDIALE ARRHYTHMIEN	31,87 % (2300)	30,74 % (6525)	69,50 % (11641)	64,28 % (41220)	41,98 % (1728)	39,04 % (5769)	22,44 % (149)	22,95 % (1250)	31,86 % (835)	28,73 % (6046)	37,75 % (1660)	31,72 % (24497)
ERKRANKUNG DER HERZKLAPPEN	8,87 % (640)	9,05 % (1922)	35,79 % (5995)	31,91 % (20462)	22,64 % (932)	19,08 % (2819)	5,57 % (37)	5,56 % (303)	7,21 % (189)	6,68 % (1406)	14,49 % (637)	15,11 % (11674)
PULMONALE HERZKRANKHEIT UND KRANKHEITEN DES LUNGENKREISLAUFES	12,68 % (915)	10,72 % (2275)	20,87 % (3496)	18,37 % (11780)	7,68 % (316)	6,71 % (992)	1,81 % (12)	2,64 % (144)	2,33 % (61)	2,66 % (560)	3,46 % (152)	4,20 % (3241)
PERIPHERE GEFÄßERKRANKUNG	10,38 % (749)	9,66 % (2050)	13,58 % (2274)	11,49 % (7368)	12,46 % (513)	11,26 % (1664)	5,72 % (38)	5,31 % (289)	54,75 % (1435)	31,05 % (6534)	10,30 % (453)	7,93 % (6121)
ESSENTIELLE HYPERTONIE	55,77 % (4025)	56,88 % (12075)	52,86 % (8853)	52,85 % (33885)	67,81 % (2791)	65,47 % (9674)	65,51 % (435)	62,73 % (3417)	65,89 % (1727)	65,05 % (13689)	69,64 % (3062)	68,54 % (52937)
HYPERTONE HERZKRANKHEIT/ SEKUNDÄRE HYPERTONIE	10,70 % (772)	10,9 % (2314)	na	na	15,16 % (624)	15,41 % (2277)	3,77 % (25)	4,04 % (220)	8,47 % (222)	9,52 % (2004)	9,78 % (430)	10,17 % (7852)
LÄHMUNG	1,91 % (138)	2,37 % (504)	2,00 % (335)	2,44 % (1566)	1,85 % (76)	2,32 % (343)	2,56 % (17)	2,28 % (124)	3,82 % (100)	4,25 % (895)	43,85 % (1928)	26,87 % (20752)
ANDERE NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN	3,34 % (241)	4,58 % (973)	3,78 % (633)	4,50 % (2886)	2,96 % (122)	4,06 % (600)	4,97 % (33)	5,23 % (285)	4,88 % (128)	6,15 % (1295)	27,91 % (1227)	16,68 % (12885)
CHRONISCHE LUNGEN- ERKRANKUNG	na	na	na	na	10,45 % (430)	10,25 % (1514)	13,10 % (87)	11,25 % (613)	8,85 % (232)	8,63 % (1816)	7,23 % (318)	6,76 % (5218)

DIABETES MELLITUS, OHNE KOMPLIKATIONEN	22,79 % (1645)	21,60 % (4585)	24,78 % (4150)	23,35 % (14970)	27,19 % (1119)	25,11 % (3710)	13,86 % (92)	13,14 % (716)	0,88 % (23)	1,10 % (231)	24,18 % (1063)	20,77 % (16038)
DIABETES MELLITUS, MIT KOMPLIKATIONEN	8,95 % (646)	8,47 % (1798)	19,55 % (3275)	15,39 % (9871)	13,78 % (567)	10,92 % (1614)	2,41 % (16)	3,82 % (208)	53,80 % (1410)	34,52 % (7264)	7,76 % (341)	5,92 % (4569)
HYPOTHYREOSE	12,80 % (924)	13,05 % (2770)	14,91 % (2497)	14,41 % (9240)	12,29 % (506)	12,48 % (1844)	17,62 % (117)	17,06 % (929)	12,44 % (326)	13,18 % (2774)	13,46 % (592)	14,31 % (11054)
NIERENINSUFFIZIENZ/- VERSAGEN	28,90 % (2086)	28,81 % (6117)	60,83 % (10188)	51,35 % (32929)	37,56 % (1546)	33,52 % (4953)	17,77 % (118)	19,07 % (1039)	47,81 % (1253)	43,34 % (9120)	22,02 % (968)	20,13 % (15545)
LEBERERKRANKUNG	1,88 % (136)	2,20 % (468)	3,25 % (545)	2,99 % (1917)	1,24 % (51)	1,35 % (200)	2,26 % (15)	1,76 % (96)	3,17 % (83)	5,00 % (1052)	1,32 % (58)	1,14 % (879)
PEPTISCHE ULKUSKRANKHEIT, OHNE BLUTUNG	0,11 % (8)	0,13 % (27)	0,22 % (37)	0,21 % (132)	0,17 % (7)	0,17 % (25)	0,15 % (1)	0,09 % (5)	0,19 % (5)	0,19 % (40)	0,20 % (9)	0,13 % (102)
AIDS/HIV	0,01 % (1)	0,01 % (2)	0,01 % (1)	0,00 % (2)	0,00 % (0)	0,01 % (1)	0,00 % (0)	0,00 % (0)	0,00 % (0)	0,00 % (0)	0,00 % (0)	0,01 % (4)
LYMPHOM	0,24 % (17)	0,25 % (53)	0,32 % (54)	0,37 % (240)	0,12 % (5)	0,20 % (30)	0,60 % (4)	0,51 % (28)	0,19 % (5)	0,21 % (44)	0,20 % (9)	0,20 % (154)
METASTASIERENDE KREBSERKRANKUNG	1,11 % (80)	0,69 % (147)	0,83 % (139)	0,83 % (529)	0,17 % (7)	0,72 % (107)	0,30 % (2)	0,88 % (48)	0,34 % (9)	0,79 % (166)	0,77 % (34)	0,56 % (430)
SOLIDER TUMOR, OHNE METASTASEN	4,12 % (297)	2,82 % (598)	2,21 % (370)	2,41 % (1547)	1,19 % (49)	2,15 % (317)	2,26 % (15)	2,42 % (132)	1,64 % (43)	2,18 % (459)	2,05 % (90)	1,63 % (1260)
RHEUMATISCHE ERKRANKUNG	1,90 % (137)	2,00 % (425)	1,81 % (303)	1,96 % (1259)	2,09 % (86)	1,71 % (253)	6,78 % (45)	6,10 % (332)	1,76 % (46)	2,22 % (467)	1,80 % (79)	1,63 % (1259)
KOAGULOPATHIE	2,30 % (166)	2,85 % (606)	6,54 % (1096)	5,97 % (3827)	4,86 % (200)	4,06 % (600)	6,63 % (44)	5,42 % (295)	4,73 % (124)	3,61 % (759)	3,23 % (142)	2,50 % (1929)
ADIPOSITAS	7,63 % (551)	8,17 % (1735)	8,44 % (1414)	8,60 % (5517)	6,34 % (261)	6,13 % (906)	3,46 % (23)	4,08 % (222)	8,32 % (218)	10,40 % (2189)	3,05 % (134)	4,40 % (3396)
GEWICHTSVERLUST	4,14 % (299)	3,30 % (701)	1,42 % (238)	1,51 % (970)	0,53 % (22)	0,90 % (133)	1,51 % (10)	1,65 % (90)	1,45 % (38)	1,42 % (298)	1,11 % (49)	0,67 % (517)
STÖRUNGEN DES WASSER- UND ELEKTROLYT- HAUSHALTES	32,51 % (2346)	32,38 % (6873)	41,84 % (7008)	38,73 % (24832)	29,45 % (1212)	28,92 % (4273)	21,84 % (145)	23,30 % (1269)	30,60 % (802)	32,77 % (6897)	24,58 % (1081)	18,79 % (14513)
BLUTUNGSANÄMIE	0,51 % (37)	0,42 % (89)	0,87 % (146)	0,79 % (506)	0,53 % (22)	0,39 % (58)	0,15 % (1)	0,33 % (18)	0,34 % (9)	0,39 % (83)	0,36 % (16)	0,18 % (136)

MANGELANÄMIE	3,24 % (234)	3,01 % (638)	5,92 % (991)	5,08 % (3258)	3,01 % (124)	2,73 % (404)	1,66 % (11)	1,47 % (80)	3,59 % (94)	3,02 % (636)	1,84 % (81)	1,50 % (1156)
ALKOHOLABUSUS	1,57 % (113)	1,70 % (360)	0,81 % (135)	0,98 % (627)	0,39 % (16)	0,81 % (119)	0,30 % (2)	0,62 % (34)	1,07 % (28)	1,44 % (303)	1,59 % (70)	0,93 % (719)
DROGENABUSUS	0,40 % (29)	0,19 % (41)	0,14 % (23)	0,13 % (82)	0,53 % (22)	0,33 % (49)	0,45 % (3)	0,59 % (32)	0,38 % (10)	0,14 % (30)	0,14 % (6)	0,14 % (108)
PSYCHOTISCHE STÖRUNG	0,53 % (38)	0,71 % (150)	0,33 % (55)	0,46 % (293)	0,27 % (11)	0,43 % (64)	0,15 % (1)	0,29 % (16)	0,76 % (20)	0,80 % (169)	0,64 % (28)	0,42 % (322)
DEPRESSION	9,17 % (662)	7,54 % (1600)	5,65 % (946)	5,72 % (3666)	3,35 % (138)	3,34 % (494)	8,28 % (55)	8,13 % (443)	5,49 % (144)	6,01 % (1265)	6,03 % (265)	4,99 % (3855)

Anmerkung: Die Anteile werden in Abhängigkeit von der Gesamtzahl der Index-Fälle mit bzw. ohne Rehospitalisierung berechnet. Diese sind in **Tabelle 6** zu finden. Für COPD beispielsweise gibt es 7217 Index-Fälle mit spezifischer Rehospitalisierung und 21229 Index-Fälle ohne spezifische Rehospitalisierung. Anteile für Komorbidität Depression berechnen sich dementsprechend: $(662/7217) \cdot 100 \% = 9,17 \%$.

8.9 Tabelle mit START-Kriterien zur Charakterisierung der Index-Fälle

Tabelle VI: Anteil der Index-Fälle mit Exposition zu START-Kriterien.

KRITERIUM	ANTEIL DER INDEX-FÄLLE MIT START-KRITERIUM (% UND ABSOLUTE ANZAHL)											
	COPD		Herzinsuffizienz		Akuter Myokardinfarkt		Osteoporose		Diabetes mellitus Typ 2		Schlaganfall, TIA und Vorhofflimmern	
	Fälle mit Rehospitalisierung ja	Fälle mit Rehospitalisierung nein	Fälle mit Rehospitalisierung ja	Fälle mit Rehospitalisierung nein	Fälle mit Rehospitalisierung ja	Fälle mit Rehospitalisierung nein	Fälle mit Rehospitalisierung ja	Fälle mit Rehospitalisierung nein	Fälle mit Rehospitalisierung ja	Fälle mit Rehospitalisierung nein	Fälle mit Rehospitalisierung ja	Fälle mit Rehospitalisierung nein
START A1	11,78 % (850)	11,49 % (2440)	25,74 % (4311)	24,34 % (15610)	10,64 % (438)	10,22 % (1510)	9,79 % (65)	10,12 % (551)	14,69 % (385)	12,10 % (2547)	16,47 % (724)	16,30 % (12586)
START A2	9,45 % (682)	9,24 % (1961)	21,01 % (3519)	20,03 % (12845)	6,73 % (277)	6,33 % (935)	9,19 % (61)	8,72 % (475)	11,29 % (296)	9,40 % (1978)	12,90 % (567)	13,58 % (10486)
START A3	39,59 % (2857)	39,05 % (8290)	50,24 % (8415)	48,25 % (30938)	30,32 % (1248)	33,65 % (4972)	35,99 % (239)	32,46 % (1768)	43,49 % (1140)	39,85 % (8387)	53,47 % (2351)	49,51 % (38236)
START A5	37,81 % (2729)	36,53 % (7755)	45,04 % (7543)	43,27 % (27745)	39,46 % (1624)	43,30 % (6399)	32,38 % (215)	30,99 % (1688)	42,73 % (1120)	36,48 % (7677)	47,30 % (2080)	41,39 % (31964)
START A6	33,35 % (2407)	31,04 % (6589)	39,65 % (6641)	38,10 % (24433)	29,25 % (1204)	31,30 % (4625)	24,70 % (164)	24,51 % (1335)	27,78 % (728)	24,95 % (5251)	22,72 % (999)	21,98 % (16980)
START A7	26,85 % (1938)	24,96 % (5298)	22,68 % (3798)	21,19 % (13587)	29,81 % (1227)	33,47 % (4946)	17,32 % (115)	16,96 % (924)	22,97 % (602)	19,99 % (4207)	16,28 % (716)	14,61 % (11286)

START A8	26,55 % (1916)	26,38 % (5600)	34,55 % (5787)	35,63 % (22847)	18,85 % (776)	18,25 % (2697)	16,27 % (108)	17,66 % (962)	20,26 % (531)	19,21 % (4043)	15,40 % (677)	13,70 % (10582)
START C1	1,44 % (104)	1,80 % (383)	2,01 % (336)	2,08 % (1336)	1,48 % (61)	1,62 % (239)	1,96 % (13)	2,06 % (112)	2,29 % (60)	2,19 % (461)	2,39 % (105)	1,83 % (1410)
START C2	20,85 % (1505)	19,83 % (4209)	19,70 % (3299)	19,82 % (12710)	18,46 % (760)	17,93 % (2649)	27,26 % (181)	24,11 % (1313)	18,73 % (491)	19,69 % (4143)	19,26 % (847)	19,08 % (14740)
START C3	11,89 % (858)	13,22 % (2807)	16,59 % (2778)	18,39 % (11793)	10,59 % (436)	12,66 % (1871)	11,14 % (74)	13,97 % (761)	23,01 % (603)	22,62 % (4760)	22,45 % (987)	15,15 % (11701)
START D1	1,57 % (113)	1,76 % (374)	1,63 % (273)	1,69 % (1083)	1,38 % (57)	1,47 % (217)	1,51 % (10)	1,14 % (62)	2,14 % (56)	1,66 % (350)	1,73 % (76)	1,67 % (1286)
START E1	3,24 % (234)	3,15 % (669)	3,11 % (521)	3,21 % (2057)	3,11 % (128)	3,05 % (451)	4,67 % (31)	4,15 % (226)	2,71 % (71)	2,91 % (613)	2,82 % (124)	3,12 % (2409)
START E4	21,30 % (1537)	19,92 % (4229)	16,70 % (2797)	17,96 % (11518)	13,65 % (562)	13,81 % (2040)	70,33 % (467)	67,98 % (3703)	11,64 % (305)	12,60 % (2651)	15,97 % (702)	16,50 % (12744)
START E6	4,07 % (294)	3,78 % (803)	5,96 % (998)	5,26 % (3374)	4,45 % (183)	3,85 % (569)	1,96 % (13)	2,31 % (126)	4,24 % (111)	3,70 % (779)	3,78 % (166)	3,21 % (2480)
START F1	0,00 % (0)	0,01 % (3)	0,02 % (3)	0,02 % (13)	0,00 % (0)	0,02 % (3)	0,00 % (0)	0,02 % (1)	0,04 % (1)	0,09 % (19)	0,02 % (1)	0,01 % (4)

Anmerkung: Die Anteile werden in Abhängigkeit von der Gesamtzahl der Index-Fälle mit bzw. ohne Rehospitalisierung berechnet. Diese sind in **Tabelle 6** zu finden. Für COPD beispielsweise gibt es 7217 Index-Fälle mit spezifischer Rehospitalisierung und 21229 Index-Fälle ohne spezifische Rehospitalisierung. Anteile für Kriterium START E6 berechnen sich dementsprechend: $(294/7217) \cdot 100\% = 4,07\%$.

8.10 Tabelle mit STOPP-Kriterien zur Charakterisierung der Index-Fälle

Tabelle VII: Exposition der Index-Fälle mit den STOPP-Kriterien.

ANTEIL DER INDEX-FÄLLE MIT STOPP-KRITERIUM (% UND ABSOLUTE ANZAHL)												
KRITERIUM	COPD		Herzinsuffizienz		Akuter Myokardinfarkt		Osteoporose		Diabetes mellitus Typ 2		Schlaganfall, TIA und Vorhofflimmern	
	Fälle mit Rehospitalisierung		Fälle mit Rehospitalisierung		Fälle mit Rehospitalisierung		Fälle mit Rehospitalisierung		Fälle mit Rehospitalisierung		Fälle mit Rehospitalisierung	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein
STOPP B3	0,94 % (68)	0,93 % (197)	1,17 % (196)	1,16 % (741)	1,21 % (50)	1,01 % (149)	0,15 % (1)	0,28 % (15)	0,19 % (5)	0,38 % (79)	0,55 % (24)	1,13 % (874)
STOPP B4	0,42 % (30)	0,34 % (72)	1,17 % (196)	1,2 % (767)	2,38 % (98)	2,19 % (324)	0,3 % (2)	0,17 % (9)	0,31 % (8)	0,63 % (133)	0,66 % (29)	1,04 % (803)

8 ANHANG

STOPP B7	0,65 % (47)	0,68 % (145)	0 % (0)	0,02 % (10)	0,56 % (23)	0,42 % (62)	1,81 % (12)	0,86 % (47)	0,38 % (10)	0,73 % (153)	0,75 % (33)	0,64 % (491)
STOPP B8	4,42 % (319)	5,53 % (1175)	7,07 % (1184)	7,09 % (4548)	7,94 % (327)	7,07 % (1045)	4,82 % (32)	5,43 % (296)	5,53 % (145)	6,49 % (1365)	5,94 % (261)	5,16 % (3986)
STOPP B9	3,96 % (286)	4,33 % (919)	6,94 % (1162)	7,45 % (4779)	2,99 % (123)	3,17 % (468)	3,77 % (25)	3,3 % (180)	6,52 % (171)	5,43 % (1142)	4,16 % (183)	2,84 % (2197)
STOPP B11	2,15 % (155)	1,63 % (346)	3,22 % (540)	2,54 % (1626)	2,7 % (111)	2,13 % (315)	0,45 % (3)	0,53 % (29)	3,28 % (86)	2,92 % (614)	0,91 % (40)	0,8 % (618)
STOPP B12	6,36 % (459)	5,36 % (1137)	18,05 % (3023)	16,84 % (10797)	12,93 % (532)	9,54 % (1410)	1,51 % (10)	2,44 % (133)	6,52 % (171)	5,05 % (1062)	3,12 % (137)	3,92 % (3029)
STOPP B13	0,37 % (27)	0,19 % (40)	0,04 % (6)	0,06 % (40)	0,02 % (1)	0,02 % (3)	0 % (0)	0 % (0)	0,08 % (2)	0,01 % (3)	0,02 % (1)	0,02 % (12)
STOPP C2	1,18 % (85)	0,95 % (202)	1,07 % (180)	0,94 % (602)	1,8 % (74)	1,88 % (278)	0,45 % (3)	0,57 % (31)	1,41 % (37)	1,14 % (240)	1,41 % (62)	0,8 % (621)
STOPP C3	6,91 % (499)	6,64 % (1410)	12,62 % (2114)	10,73 % (6882)	11,25 % (463)	10,29 % (1520)	4,82 % (32)	5,56 % (303)	8,43 % (221)	7,36 % (1549)	10,48 % (461)	8,71 % (6731)
STOPP C5	1,66 % (120)	1,31 % (279)	4,91 % (822)	3,8 % (2438)	7,65 % (315)	5,77 % (852)	0,45 % (3)	0,79 % (43)	3,4 % (89)	2,03 % (427)	4,3 % (189)	4,42 % (3416)
STOPP C6	2,01 % (145)	1,41 % (300)	6,42 % (1075)	4,5 % (2884)	12,32 % (507)	9,52 % (1407)	0,45 % (3)	0,73 % (40)	4,01 % (105)	2,33 % (490)	4,98 % (219)	4,86 % (3756)
STOPP C7	0,04 % (3)	0,02 % (5)	0,03 % (5)	0,02 % (14)	0,05 % (2)	0,04 % (6)	0 % (0)	0,06 % (3)	0,11 % (3)	0,02 % (4)	0,02 % (1)	0,03 % (20)
STOPP C10	2,72 % (196)	2,4 % (509)	5,4 % (905)	5,38 % (3450)	3,09 % (127)	2,68 % (396)	5,87 % (39)	5,31 % (289)	3,05 % (80)	2,42 % (510)	4,16 % (183)	6,28 % (4853)
STOPP C11	1,01 % (73)	1,15 % (244)	1,25 % (210)	1,4 % (898)	4,76 % (196)	4,57 % (676)	1,2 % (8)	1,52 % (83)	2,25 % (59)	1,98 % (417)	2,62 % (115)	2,14 % (1656)
STOPP D1	1,26 % (91)	0,88 % (187)	1,24 % (208)	1,05 % (674)	0,9 % (37)	0,93 % (137)	0,75 % (5)	1,05 % (57)	1,22 % (32)	0,91 % (192)	0,75 % (33)	0,75 % (582)
STOPP D3	0,01 % (1)	0,02 % (5)	0 % (0)	0 % (3)	0,05 % (2)	0,01 % (1)	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	0,01 % (2)	0,02 % (1)	0,01 % (5)
STOPP D4	0,32 % (23)	0,32 % (68)	0,53 % (88)	0,38 % (241)	0,34 % (14)	0,26 % (39)	0,3 % (2)	0,55 % (30)	0,57 % (15)	0,56 % (117)	0,43 % (19)	0,23 % (175)
STOPP D6	0,57 % (41)	0,59 % (125)	0,63 % (106)	0,64 % (411)	0,39 % (16)	0,53 % (78)	0,3 % (2)	0,44 % (24)	0,72 % (19)	0,86 % (182)	0,91 % (40)	0,49 % (381)
STOPP D7	0,06 % (4)	0,1 % (22)	0,07 % (11)	0,09 % (56)	0,02 % (1)	0,11 % (16)	0 % (0)	0,02 % (1)	0 % (0)	0,17 % (35)	0,2 % (9)	0,1 % (78)

8 ANHANG

STOPP D8	0,01 % (1)	0 % (0)	0,01 % (1)	0,01 % (6)	0 % (0)	0,01 % (1)	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	0,02 % (5)	0,05 % (2)	0,01 % (5)
STOPP D13	0,25 % (18)	0,11 % (24)	0,16 % (26)	0,12 % (80)	0,1 % (4)	0,1 % (15)	0,45 % (3)	0,26 % (14)	0,08 % (2)	0,14 % (29)	0,09 % (4)	0,12 % (96)
STOPP E1	0 % (0)	0 % (0)	0,03 % (5)	0,03 % (21)	0,02 % (1)	0,01 % (2)	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	0,05 % (2)	0,02 % (16)
STOPP E2	0,46 % (33)	0,4 % (85)	1,02 % (171)	0,96 % (616)	0,61 % (25)	0,45 % (66)	0,15 % (1)	0,31 % (17)	0,53 % (14)	0,49 % (103)	0,59 % (26)	0,68 % (524)
STOPP E3	3,63 % (262)	3,04 % (646)	10,37 % (1737)	7,51 % (4816)	3,21 % (132)	2,31 % (341)	2,11 % (14)	2,28 % (124)	3,43 % (90)	3,46 % (729)	4,12 % (181)	4,49 % (3464)
STOPP E4	5,32 % (384)	5,18 % (1099)	8,2 % (1374)	7,59 % (4864)	6,1 % (251)	5,43 % (803)	9,49 % (63)	7,91 % (431)	7,25 % (190)	6,77 % (1425)	4,28 % (188)	3,46 % (2670)
STOPP E5	0,15 % (11)	0,16 % (35)	0,44 % (73)	0,31 % (198)	0,19 % (8)	0,17 % (25)	0 % (0)	0,07 % (4)	0,08 % (2)	0,21 % (45)	0,02 % (1)	0,1 % (76)
STOPP E6	1,76 % (127)	2,11 % (447)	3,8 % (637)	3,57 % (2291)	4,3 % (177)	3,35 % (495)	0,3 % (2)	1,01 % (55)	6,94 % (182)	8,22 % (1730)	2,52 % (111)	2,13 % (1643)
STOPP F1	0,14 % (10)	0,26 % (56)	0,35 % (58)	0,36 % (231)	0,27 % (11)	0,24 % (36)	0,75 % (5)	0,61 % (33)	0,42 % (11)	0,37 % (78)	0,27 % (12)	0,17 % (131)
STOPP F3	3,69 % (266)	2,55 % (542)	2,79 % (467)	2,62 % (1679)	1,29 % (53)	1,18 % (175)	10,84 % (72)	9,95 % (542)	2,37 % (62)	2,08 % (437)	1,11 % (49)	1 % (769)
STOPP G1	0,48 % (35)	0,83 % (176)	0,18 % (30)	0,17 % (107)	0,07 % (3)	0,14 % (21)	0,15 % (1)	0,17 % (9)	0,19 % (5)	0,16 % (34)	0,25 % (11)	0,13 % (101)
STOPP G2	13,65 % (985)	12,59 % (2673)	2,82 % (473)	2,37 % (1519)	1,55 % (64)	1,5 % (222)	4,97 % (33)	3,05 % (166)	1,22 % (32)	1,6 % (337)	1,07 % (47)	1,04 % (805)
STOPP G3	5,54 % (400)	4,07 % (865)	0,83 % (139)	0,63 % (405)	0,46 % (19)	0,39 % (57)	0,15 % (1)	0,22 % (12)	0,27 % (7)	0,31 % (65)	0,07 % (3)	0,17 % (133)
STOPP H1	0,75 % (54)	0,81 % (171)	0,67 % (113)	0,69 % (442)	0,66 % (27)	0,64 % (94)	1,2 % (8)	1,54 % (84)	0,72 % (19)	0,77 % (163)	0,71 % (31)	0,55 % (426)
STOPP H5	22,36 % (1614)	18,59 % (3947)	6,74 % (1129)	6,49 % (4164)	5,08 % (209)	5,48 % (810)	17,47 % (116)	15,16 % (826)	4,81 % (126)	5,05 % (1062)	4,18 % (184)	4,42 % (3415)
STOPP H7	0,61 % (44)	0,71 % (150)	1,02 % (171)	1,04 % (669)	1,48 % (61)	1,48 % (218)	3,01 % (20)	2,18 % (119)	0,72 % (19)	0,78 % (165)	0,96 % (42)	0,95 % (737)
STOPP H8	2,2 % (159)	2,23 % (473)	0,56 % (93)	0,66 % (424)	0,44 % (18)	0,7 % (103)	1,96 % (13)	2,61 % (142)	0,8 % (21)	0,66 % (139)	0,71 % (31)	0,7 % (539)
STOPP H9	0,24 % (17)	0,25 % (53)	0,21 % (35)	0,15 % (93)	0,05 % (2)	0,07 % (11)	0,9 % (6)	1,47 % (80)	0,04 % (1)	0,09 % (19)	0,2 % (9)	0,1 % (79)

8 ANHANG

STOPP I1	0,4 % (29)	0,36 % (76)	0,2 % (33)	0,26 % (164)	0,19 % (8)	0,26 % (39)	0,3 % (2)	0,17 % (9)	0,34 % (9)	0,38 % (81)	0,43 % (19)	0,23 % (181)
STOPP I2	0,12 % (9)	0,14 % (29)	0,13 % (21)	0,17 % (107)	0,17 % (7)	0,22 % (32)	0 % (0)	0,07 % (4)	0,11 % (3)	0,29 % (61)	0,27 % (12)	0,19 % (149)
STOPP J1	2,98 % (215)	2,64 % (561)	3,34 % (559)	3,33 % (2133)	4,81 % (198)	4,26 % (630)	1,96 % (13)	1,73 % (94)	9,08 % (238)	12,13 % (2553)	3,39 % (149)	3,23 % (2497)
STOPP J2	0,01 % (1)	0,02 % (5)	0,07 % (12)	0,07 % (42)	0,07 % (3)	0,03 % (5)	0 % (0)	0,02 % (1)	0,11 % (3)	0,07 % (15)	0 % (0)	0,02 % (16)
STOPP J3	0,36 % (26)	0,22 % (47)	0,91 % (153)	0,61 % (389)	0,8 % (33)	0,41 % (61)	0,45 % (3)	0,2 % (11)	3,7 % (97)	3,27 % (688)	0,41 % (18)	0,25 % (194)
STOPP J4	0,01 % (1)	0,02 % (5)	0,04 % (7)	0,07 % (43)	0,07 % (3)	0,05 % (7)	0 % (0)	0,2 % (11)	0,04 % (1)	0,05 % (10)	0 % (0)	0,08 % (62)
STOPP K1	2,02 % (146)	1,65 % (351)	1,86 % (311)	1,61 % (1035)	0,92 % (38)	1 % (148)	1,81 % (12)	3,21 % (175)	1,26 % (33)	1,08 % (227)	1,16 % (51)	0,95 % (736)
STOPP K2	2,01 % (145)	2 % (424)	2,59 % (433)	2,84 % (1818)	1,6 % (66)	1,75 % (259)	2,41 % (16)	2,72 % (148)	3,05 % (80)	2,6 % (547)	3,23 % (142)	1,86 % (1434)
STOPP K3	0,1 % (7)	0,09 % (20)	0,14 % (24)	0,13 % (83)	0,05 % (2)	0,12 % (18)	0,15 % (1)	0,06 % (3)	0,15 % (4)	0,13 % (28)	0,11 % (5)	0,15 % (112)
STOPP K4	1,29 % (93)	1,26 % (267)	1,7 % (284)	1,33 % (853)	0,92 % (38)	0,64 % (94)	1,96 % (13)	2,22 % (121)	0,95 % (25)	0,84 % (177)	0,66 % (29)	0,61 % (471)
STOPP M1	0,17 % (12)	0,26 % (56)	0,18 % (30)	0,28 % (178)	0,22 % (9)	0,24 % (35)	0,3 % (2)	0,4 % (22)	0,53 % (14)	0,33 % (69)	0,3 % (13)	0,25 % (190)

Anmerkung: Die Anteile werden in Abhängigkeit von der Gesamtzahl der Index-Fälle mit bzw. ohne Rehospitalisierung berechnet. Diese sind in **Tabelle 6** zu finden. Für COPD beispielsweise gibt es 7217 Index-Fälle mit spezifischer Rehospitalisierung und 21229 Index-Fälle ohne spezifische Rehospitalisierung. Anteile für Kriterium STOPP M16 berechnen sich dementsprechend: $(12/7217) \cdot 100 \% = 0,17 \%$.

8.11 Tabelle mit Koeffizienten der multiplen Regressionen für sechs verschiedene Erkrankungen

Tabelle VIII: Koeffizienten der multiplen Regression für eine spezifische Rehospitalisierung für sechs häufige Erkrankungen.

VARIABLE	GLM	P-WERT	LASSO
COPD			
(INTERCEPT)	-0,195	0,305	-0,429
GESCHLECHT (WEIBLICH)	-0,150	< 0,001	-0,096
ALTER*	-0,018	< 0,001	-0,014
ANZAHL HOSPITALISIERUNGEN IN JAHR VOR INDEX-FALL*	0,236	< 0,001	0,230
KONGESTIVE HERZINSUFFIZIENZ	0,095	0,006	0,020
KARDIALE ARRHYTHMIEN	-0,022	0,551	0
ERKRANKUNG DER HERZKLAPPEN	-0,022	0,669	0
PULMONALE HERZKRANKHEIT UND KRANKHEITEN DES LUNGENKREISLAUFES	0,125	0,006	0,061
PERIPHERE GEFÄßERKRANKUNG	-0,044	0,356	0
ESSENTIELLE HYPERTONIE	-0,007	0,824	0
HYPERTONE HERZKRANKHEIT/SEKUNDÄRE HYPERTONIE	-0,048	0,347	0
LÄHMUNG	-0,131	0,195	0
ANDERE NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN	-0,321	< 0,001	-0,212
CHRONISCHE LUNGENERKRANKUNG	0,180	< 0,001	0,143
DIABETES MELLITUS, OHNE KOMPLIKATIONEN	0,005	0,894	0
DIABETES MELLITUS, MIT KOMPLIKATIONEN	-0,018	0,744	0
HYPOTHYREOSE	-0,012	0,779	0
NIERENINSUFFIZIENZ/-VERSAGEN	-0,020	0,575	0
LEBERERKRANKUNG	-0,087	0,400	0
PEPTISCHE ULKUSKRANKHEIT, OHNE BLUTUNG	-0,050	0,905	0
AIDS/HIV	0,331	0,789	0
LYMPHOM	-0,290	0,322	0
METASTASIERENDE KREBSERKRANKUNG	0,218	0,190	0
SOLIDER TUMOR, OHNE METASTASEN	0,016	0,854	0
RHEUMATISCHE ERKRANKUNG	-0,150	0,173	0
KOAGULOPATHIE	-0,218	0,023	-0,069
ADIPOSITAS	-0,101	0,061	-0,005
GEWICHTSVERLUST	0,124	0,096	0,023
STÖRUNGEN DES WASSER- UND ELEKTROLYTHAUSHALTES	0,034	0,301	0
BLUTUNGSANÄMIE	-0,035	0,864	0
MANGELANÄMIE	-0,028	0,733	0
ALKOHOLABUSUS	-0,184	0,114	0
DROGENABUSUS	0,503	0,053	0,079
PSYCHOTISCHE STÖRUNG	-0,194	0,306	0
DEPRESSION	0,078	0,133	0
STOPP B3	-0,029	0,841	0
STOPP B4	0,215	0,343	0
STOPP B7	-0,033	0,850	0
STOPP B8	-0,124	0,076	0
STOPP B9	-0,077	0,286	0

STOPP B11	0,305	0,003	0,142
STOPP B12	0,057	0,357	0
STOPP B13	0,634	0,015	0,207
STOPP C2	0,284	0,064	0
STOPP C3	-0,094	0,146	0
STOPP C5	-0,187	0,327	0
STOPP C6	0,259	0,146	0
STOPP C7	0,649	0,385	0
STOPP C10	0,158	0,100	0
STOPP C11	0,011	0,940	0
STOPP D1	0,102	0,460	0
STOPP D3	-0,227	0,840	0
STOPP D4	0,064	0,798	0
STOPP D6	0,204	0,323	0
STOPP D7	-0,552	0,377	0
STOPP D8	13,812	0,944	0,587
STOPP D13	0,939	0,004	0,360
STOPP E2	-0,042	0,846	0
STOPP E3	0,016	0,849	0
STOPP E4	-0,067	0,348	0
STOPP E5	-0,038	0,915	0
STOPP E6	-0,076	0,482	0
STOPP F1	-0,647	0,080	-0,072
STOPP F3	0,157	0,054	0,031
STOPP G1	-0,383	0,047	-0,063
STOPP G2	-0,006	0,885	0
STOPP G3	0,159	0,018	0,082
STOPP H1	-0,200	0,243	0
STOPP H5	0,189	< 0,001	0,122
STOPP H7	-0,211	0,244	0
STOPP H8	-0,079	0,443	0
STOPP H9	-0,111	0,704	0
STOPP I1	0,005	0,981	0
STOPP I2	-0,19	0,640	0
STOPP J1	0,164	0,062	0,010
STOPP J2	-0,114	0,918	0
STOPP J3	0,069	0,787	0
STOPP J4	-0,116	0,916	0
STOPP K1	-0,010	0,930	0
STOPP K2	-0,064	0,547	0
STOPP K3	0,034	0,941	0
STOPP K4	-0,187	0,149	0
STOPP M1	-0,505	0,127	0
START A1	-0,033	0,738	0
START A2	0,058	0,587	0
START A3	-0,029	0,467	0
START A5	-0,011	0,767	0
START A6	0,034	0,336	0

START A7	0,034	0,402	0
START A8	-0,027	0,472	0
START C1	-0,087	0,480	0
START C2	0,021	0,563	0
START C3	-0,044	0,337	0
START D1	-0,127	0,268	0
START E1	-0,026	0,761	0
START E4	0,065	0,074	0
START E6	0,034	0,643	0
START F1	-9,924	0,930	0
HERZINSUFFIZIENZ			
(INTERCEPT)	-1,563	< 0,001	-1,623
GESCHLECHT (WEIBLICH)	-0,088	< 0,001	-0,084
ALTER*	-0,004	0,004	-0,003
ANZAHL HOSPITALISIERUNGEN IN JAHR VOR INDEX-FALL*	0,138	< 0,001	0,137
KONGESTIVE HERZINSUFFIZIENZ	0,128	< 0,001	0,103
KARDIALE ARRHYTHMIEN	0,125	< 0,001	0,108
ERKRANKUNG DER HERZKLAPPEN	0,125	< 0,001	0,113
PULMONALE HERZKRANKHEIT UND KRANKHEITEN DES LUNGENKREISLAUFES	0,066	0,004	0,048
PERIPHERE GEFÄßERKRANKUNG	0,019	0,469	0
ESSENTIELLE HYPERTONIE	-0,045	0,026	0
HYPERTONE HERZKRANKHEIT/SEKUNDÄRE HYPERTONIE	-0,173	< 0,001	-0,11
LÄHMUNG	-0,192	0,002	-0,121
ANDERE NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN	-0,166	< 0,001	-0,104
CHRONISCHE LUNGENERKRANKUNG	0,073	0,002	0,054
DIABETES MELLITUS, OHNE KOMPLIKATIONEN	0,127	< 0,001	0,089
DIABETES MELLITUS, MIT KOMPLIKATIONEN	0,167	< 0,001	0,135
HYPOTHYREOSE	0,008	0,744	0
NIERENINSUFFIZIENZ/-VERSAGEN	0,247	< 0,001	0,232
LEBERERKRANKUNG	0,043	0,411	0
PEPTISCHE ULKUSKRANKHEIT, OHNE BLUTUNG	0,061	0,749	0
AIDS/HIV	0,415	0,736	0
LYMPHOM	-0,258	0,092	-0,055
METASTASIERENDE KREBSERKRANKUNG	0,142	0,207	0
SOLIDER TUMOR, OHNE METASTASEN	-0,211	0,002	-0,092
RHEUMATISCHE ERKRANKUNG	-0,098	0,159	-0,030
KOAGULOPATHIE	-0,048	0,204	0
ADIPOSITAS	-0,066	0,041	-0,019
GEWICHTSVERLUST	-0,089	0,233	0
STÖRUNGEN DES WASSER- UND ELEKTROLYTHAUSHALTES	0,088	< 0,001	0,063
BLUTUNGSANÄMIE	-0,029	0,765	0
MANGELANÄMIE	0,039	0,314	0
ALKOHOLABUSUS	-0,281	0,005	-0,130
DROGENABUSUS	0,009	0,970	0
PSYCHOTISCHE STÖRUNG	-0,177	0,244	0
DEPRESSION	-0,033	0,393	0
STOPP B3	0,041	0,622	0
STOPP B4	-0,098	0,232	0

STOPP B7	-9,886	0,873	0
STOPP B8	-0,013	0,720	0
STOPP B9	-0,102	0,004	-0,063
STOPP B11	0,083	0,121	0,040
STOPP B12	0,057	0,024	0,026
STOPP B13	-0,689	0,119	-0,080
STOPP C2	0,038	0,686	0
STOPP C3	0,030	0,330	0,006
STOPP C5	-0,099	0,143	0
STOPP C6	0,281	< 0,001	0,182
STOPP C7	0,331	0,536	0
STOPP C10	-0,047	0,305	0
STOPP C11	-0,016	0,842	0
STOPP D1	0,114	0,167	0
STOPP D3	-9,714	0,931	0
STOPP D4	0,340	0,008	0,175
STOPP D6	0,143	0,228	0
STOPP D7	0,033	0,923	0
STOPP D8	-0,404	0,715	0
STOPP D13	0,346	0,136	0,002
START E1	-0,309	0,538	0
STOPP E2	-0,176	0,048	-0,044
STOPP E3	0,100	0,002	0,083
STOPP E4	-0,016	0,673	0
STOPP E5	0,125	0,373	0
STOPP E6	-0,071	0,136	0
STOPP F1	-0,040	0,796	0
STOPP F3	-0,022	0,69	0
STOPP G1	0,171	0,416	0
STOPP G2	0,076	0,201	0
STOPP G3	0,023	0,823	0
STOPP H1	-0,008	0,947	0
STOPP H5	-0,023	0,567	0
STOPP H7	-0,007	0,936	0
STOPP H8	-0,097	0,422	0
STOPP H9	0,308	0,135	0,043
STOPP I1	-0,281	0,150	-0,054
STOPP I2	-0,387	0,120	-0,026
STOPP J1	0,014	0,783	0
STOPP J2	0,115	0,729	0
STOPP J3	0,182	0,066	0,073
STOPP J4	-0,473	0,252	0
STOPP K1	0,071	0,303	0
STOPP K2	-0,177	0,002	-0,086
STOPP K3	0,205	0,398	0
STOPP K4	0,172	0,017	0,071
STOPP M1	-0,372	0,065	-0,111
START A1	0,011	0,814	0

START A2	-0,030	0,531	0
START A3	0,021	0,374	0,005
START A5	-0,011	0,618	0
START A6	0,034	0,113	0
START A7	0,074	0,020	0,010
START A8	-0,072	0,007	-0,008
START C1	0,031	0,641	0
START C2	0,001	0,970	0
START C3	-0,105	< 0,001	-0,085
START D1	-0,084	0,233	0
START E1	-0,034	0,528	0
START E4	-0,036	0,151	-0,016
START E6	0,008	0,841	0
START F1	-0,307	0,637	0
AKUTER MYOKARDINFARKT			
(INTERCEPT)	-0,320	0,173	-0,505
GESCHLECHT (WEIBLICH)	-0,154	< 0,001	-0,111
ALTER*	-0,016	< 0,001	-0,013
ANZAHL HOSPITALISIERUNGEN IN JAHR VOR INDEX-FALL*	0,061	< 0,001	0,053
KONGESTIVE HERZINSUFFIZIENZ	0,263	< 0,001	0,253
KARDIALE ARRHYTHMIEN	0,018	0,690	0,002
ERKRANKUNG DER HERZKLAPPEN	0,170	< 0,001	0,140
PULMONALE HERZKRANKHEIT UND KRANKHEITEN DES LUNGENKREISLAUFES	0,026	0,715	0
PERIPHERE GEFÄßERKRANKUNG	-0,012	0,824	0
ESSENTIELLE HYPERTONIE	0,128	0,004	0,105
HYPERTONE HERZKRANKHEIT/SEKUNDÄRE HYPERTONIE	-0,033	0,574	0
LÄHMUNG	-0,195	0,139	-0,094
ANDERE NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN	-0,285	0,008	-0,197
CHRONISCHE LUNGENERKRANKUNG	-0,047	0,440	0
DIABETES MELLITUS, OHNE KOMPLIKATIONEN	0,093	0,032	0,060
DIABETES MELLITUS, MIT KOMPLIKATIONEN	0,156	0,009	0,120
HYPOTHYREOSE	-0,018	0,749	0
NIERENINSUFFIZIENZ/-VERSAGEN	0,075	0,081	0,065
LEBERERKRANKUNG	-0,122	0,457	0
PEPTISCHE ULKUSKRANKHEIT, OHNE BLUTUNG	-0,022	0,960	0
AIDS/HIV	-10,401	0,958	0
LYMPHOM	-0,568	0,246	-0,142
METASTASIERENDE KREBSERKRANKUNG	-1,113	0,009	-0,741
SOLIDER TUMOR, OHNE METASTASEN	-0,444	0,009	-0,332
RHEUMATISCHE ERKRANKUNG	0,241	0,081	0,105
KOAGULOPATHIE	0,093	0,305	0,030
ADIPOSITAS	-0,088	0,239	-0,003
GEWICHTSVERLUST	-0,485	0,040	-0,281
STÖRUNGEN DES WASSER- UND ELEKTROLYTHAUSHALTES	-0,022	0,636	0
BLUTUNGSANÄMIE	0,294	0,250	0,072
MANGELANÄMIE	0,057	0,594	0
ALKOHOLABUSUS	-0,788	0,004	-0,532
DROGENABUSUS	0,415	0,114	0,231

PSYCHOTISCHE STÖRUNG	-0,338	0,315	-0,110
DEPRESSION	-0,037	0,719	0
STOPP B3	0,154	0,357	0,007
STOPP B4	0,013	0,914	0
STOPP B7	0,502	0,044	0,246
STOPP B8	0,106	0,155	0,039
STOPP B9	-0,097	0,359	-0,007
STOPP B11	0,080	0,502	0
STOPP B12	0,178	0,002	0,148
STOPP B13	0,074	0,950	0
STOPP C2	-0,105	0,493	0
STOPP C3	-0,021	0,756	0
STOPP C5	0,074	0,494	0,034
STOPP C6	0,094	0,331	0,105
STOPP C7	0,210	0,798	0
STOPP C10	-0,067	0,574	0
STOPP C11	0,023	0,797	0
STOPP D1	-0,134	0,482	0
STOPP D3	2,093	0,096	1,211
STOPP D4	0,294	0,363	0
STOPP D6	-0,100	0,739	0
STOPP D7	-1,181	0,263	-0,277
STOPP D8	-8,770	0,964	0
STOPP D13	0,050	0,931	0
STOPP E1	0,641	0,604	0
STOPP E2	0,059	0,809	0
STOPP E3	0,127	0,266	0,045
STOPP E4	0,039	0,649	0
STOPP E5	-0,140	0,736	0
STOPP E6	0,064	0,503	0,030
STOPP F1	0,338	0,352	0
STOPP F3	0,115	0,479	0
STOPP G1	-0,602	0,341	-0,078
STOPP G2	0,073	0,639	0
STOPP G3	0,086	0,754	0
STOPP H1	0,050	0,832	0
STOPP H5	-0,140	0,117	-0,046
STOPP H7	0,008	0,958	0
STOPP H8	-0,454	0,095	-0,228
STOPP H9	-0,230	0,769	0
STOPP I1	-0,441	0,264	-0,074
STOPP I2	-0,112	0,793	0
STOPP J1	0,017	0,843	0
STOPP J2	0,295	0,689	0
STOPP J3	0,467	0,036	0,335
STOPP J4	0,432	0,543	0
STOPP K1	-0,054	0,778	0
STOPP K2	0,047	0,75	0

STOPP K3	-0,891	0,238	-0,219
STOPP K4	0,345	0,084	0,181
STOPP M1	0,081	0,834	0
START A1	-0,037	0,706	0
START A2	0,106	0,37	0,016
START A3	-0,070	0,174	-0,029
START A5	-0,048	0,280	-0,037
START A6	0,055	0,251	0
START A7	-0,137	0,025	-0,052
START A8	0,103	0,133	0
START C1	0,091	0,565	0
START C2	0,071	0,137	0,024
START C3	-0,137	0,022	-0,091
START D1	0,002	0,988	0
START E1	-0,029	0,793	0
START E4	0,077	0,168	0,014
START E6	0,094	0,292	0,033
START F1	-9,964	0,930	0
OSTEOPOROSE			
(INTERCEPT)	-1,407	0,015	-1,406
GESCHLECHT (WEIBLICH)	0,154	0,234	0,094
ALTER*	-0,013	0,058	-0,012
ANZAHL HOSPITALISIERUNGEN IN JAHR VOR INDEX-FALL*	0,042	0,144	0,029
KONGESTIVE HERZINSUFFIZIENZ	-0,211	0,162	-0,159
KARDIALE ARRHYTHMIEN	0,008	0,949	0
ERKRANKUNG DER HERZKLAPPEN	0,069	0,720	0
PULMONALE HERZKRANKHEIT UND KRANKHEITEN DES LUNGENKREISLAUFES	-0,444	0,168	-0,276
PERIPHERE GEFÄßERKRANKUNG	0,060	0,746	0
ESSENTIELLE HYPERTONIE	0,107	0,248	0,073
HYPERTONE HERZKRANKHEIT/SEKUNDÄRE HYPERTONIE	0,170	0,473	0,022
LÄHMUNG	0,108	0,687	0
ANDERE NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN	-0,091	0,657	-0,005
CHRONISCHE LUNGENERKRANKUNG	0,119	0,369	0,067
DIABETES MELLITUS, OHNE KOMPLIKATIONEN	0,061	0,634	0,02
DIABETES MELLITUS, MIT KOMPLIKATIONEN	-0,499	0,072	-0,391
HYPOTHYREOSE	-0,008	0,944	0
NIERENINSUFFIZIENZ/-VERSAGEN	-0,089	0,499	-0,037
LEBERERKRANKUNG	0,398	0,185	0,261
PEPTISCHE ULKUSKRANKHEIT, OHNE BLUTUNG	0,504	0,660	0,173
LYMPHOM	0,111	0,839	0
METASTASIERENDE KREBSERKRANKUNG	-1,294	0,094	-0,835
SOLIDER TUMOR, OHNE METASTASEN	0,125	0,682	0
RHEUMATISCHE ERKRANKUNG	0,007	0,971	0
KOAGULOPATHIE	0,282	0,142	0,215
ADIPOSITAS	-0,244	0,287	-0,147
GEWICHTSVERLUST	-0,113	0,745	0
STÖRUNGEN DES WASSER- UND ELEKTROLYTHAUSHALTES	-0,048	0,674	-0,027
BLUTUNGSANÄMIE	-0,749	0,472	-0,332

MANGELANÄMIE	0,094	0,778	0
ALKOHOLABUSUS	-0,898	0,235	-0,557
DROGENABUSUS	-0,257	0,680	-0,014
PSYCHOTISCHE STÖRUNG	-0,637	0,543	-0,261
DEPRESSION	0,002	0,989	0
STOPP B3	-0,877	0,404	-0,426
STOPP B4	1,069	0,196	0,590
STOPP B7	0,674	0,047	0,617
STOPP B8	-0,066	0,760	-0,020
STOPP B9	0,184	0,419	0,081
STOPP B11	-0,113	0,857	0
STOPP B12	-0,389	0,254	-0,297
STOPP C2	-0,013	0,984	0
STOPP C3	-0,249	0,286	-0,160
STOPP C5	-0,288	0,785	-0,176
STOPP C6	-0,201	0,850	-0,061
STOPP C7	-13,415	0,987	-0,620
STOPP C10	0,062	0,760	0,011
STOPP C11	-0,098	0,801	-0,016
STOPP D1	-0,411	0,394	-0,261
STOPP D4	-0,611	0,413	-0,301
STOPP D6	-0,237	0,766	-0,030
STOPP D7	-12,956	0,993	0
STOPP D13	0,537	0,420	0,352
STOPP E2	-0,576	0,583	-0,189
STOPP E3	-0,073	0,819	0
STOPP E4	0,355	0,035	0,256
STOPP E5	-12,982	0,986	-0,476
STOPP E6	-1,118	0,128	-0,773
STOPP F1	0,225	0,659	0,015
STOPP F3	0,160	0,244	0,089
STOPP G1	-0,250	0,817	0
STOPP G2	0,430	0,048	0,386
STOPP G3	-0,405	0,703	-0,027
STOPP H1	-0,264	0,519	-0,097
STOPP H5	0,101	0,424	0,066
STOPP H7	0,286	0,269	0,187
STOPP H8	-0,535	0,084	-0,376
STOPP H9	-0,401	0,384	-0,293
STOPP I1	0,660	0,411	0,324
STOPP I2	-14,321	0,984	-1,420
STOPP J1	0,209	0,511	0,103
STOPP J2	-12,520	0,993	0
STOPP J3	1,143	0,097	0,876
STOPP J4	-13,362	0,975	-1,316
STOPP K1	-0,591	0,056	-0,464
STOPP K2	0,031	0,912	0
STOPP K3	1,627	0,199	1,077

STOPP K4	-0,077	0,800	0
STOPP M1	-0,192	0,800	-0,014
START A1	-0,693	0,193	0
START A2	0,728	0,183	0,001
START A3	0,175	0,197	0,128
START A5	-0,047	0,730	0
START A6	0,013	0,912	0
START A7	-0,068	0,621	-0,019
START A8	-0,014	0,914	0
START C1	0,002	0,996	0
START C2	0,154	0,111	0,123
START C3	-0,210	0,120	-0,180
START D1	0,461	0,201	0,263
START E1	0,021	0,922	0
START E4	0,146	0,121	0,108
START E6	-0,233	0,438	-0,116
START F1	-14,232	0,992	-0,525
DIABETES MELLITUS TYP 2			
(INTERCEPT)	-1,931	< 0,001	-2,595
GESCHLECHT (WEIBLICH)	-0,122	0,010	-0,074
ALTER*	-0,010	0,006	-0,001
ANZAHL HOSPITALISIERUNGEN IN JAHR VOR INDEX-FALL*	0,139	< 0,001	0,131
KONGESTIVE HERZINSUFFIZIENZ	0,082	0,158	0
KARDIALE ARRHYTHMIEN	-0,010	0,857	0
ERKRANKUNG DER HERZKLAPPEN	0,009	0,916	0
PULMONALE HERZKRANKHEIT UND KRANKHEITEN DES LUNGENKREISLAUFES	-0,259	0,075	0
PERIPHERE GEFÄßERKRANKUNG	0,674	< 0,001	0,667
ESSENTIELLE HYPERTONIE	0,044	0,358	0
HYPERTONE HERZKRANKHEIT/SEKUNDÄRE HYPERTONIE	-0,173	0,044	-0,053
LÄHMUNG	-0,135	0,227	0
ANDERE NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN	-0,221	0,030	-0,024
CHRONISCHE LUNGENERKRANKUNG	-0,047	0,551	0
DIABETES MELLITUS, OHNE KOMPLIKATIONEN	0,020	0,928	0
DIABETES MELLITUS, MIT KOMPLIKATIONEN	0,424	< 0,001	0,370
HYPOTHYREOSE	-0,001	0,983	0
NIERENINSUFFIZIENZ/-VERSAGEN	-0,029	0,546	0
LEBERERKRANKUNG	-0,297	0,015	-0,099
PEPTISCHE ULKUSKRANKHEIT, OHNE BLUTUNG	0,242	0,625	0
LYMPHOM	-0,181	0,710	0
METASTASIERENDE KREBSERKRANKUNG	-0,682	0,072	-0,143
SOLIDER TUMOR, OHNE METASTASEN	-0,162	0,371	0
RHEUMATISCHE ERKRANKUNG	-0,196	0,253	0
KOAGULOPATHIE	0,037	0,735	0
ADIPOSITAS	-0,210	0,007	-0,067
GEWICHTSVERLUST	0,043	0,811	0
STÖRUNGEN DES WASSER- UND ELEKTROLYTHAUSHALTES	0,003	0,960	0
BLUTUNGSANÄMIE	-0,292	0,420	0
MANGELANÄMIE	0,148	0,207	0

ALKOHOLABUSUS	-0,138	0,511	0
DROGENABUSUS	0,781	0,047	0,195
PSYCHOTISCHE STÖRUNG	0,228	0,353	0
DEPRESSION	-0,019	0,846	0
STOPP B3	-0,751	0,110	0
STOPP B4	-0,621	0,095	0
STOPP B7	-0,598	0,072	0
STOPP B8	-0,016	0,873	0
STOPP B9	0,158	0,076	0
STOPP B11	0,006	0,963	0
STOPP B12	0,190	0,038	0,044
STOPP B13	2,014	0,034	0,311
STOPP C2	0,095	0,652	0
STOPP C3	-0,114	0,216	0
STOPP C5	0,056	0,785	0
STOPP C6	0,205	0,293	0,036
STOPP C7	1,783	0,023	0,735
STOPP C10	0,200	0,152	0
STOPP C11	0,034	0,822	0
STOPP D1	0,199	0,317	0
STOPP D3	-11,697	0,983	0
STOPP D4	0,174	0,545	0
STOPP D6	-0,077	0,773	0
STOPP D7	-12,029	0,933	0
STOPP D8	-10,77	0,973	0
STOPP D13	-0,410	0,580	0
STOPP E2	0,062	0,834	0
STOPP E3	-0,205	0,103	0
STOPP E4	0,045	0,634	0
STOPP E5	-1,117	0,127	0
STOPP E6	-0,083	0,332	0
STOPP F1	0,210	0,537	0
STOPP F3	-0,013	0,930	0
STOPP G1	0,413	0,401	0
STOPP G2	-0,271	0,177	0
STOPP G3	-0,172	0,681	0
STOPP H1	-0,228	0,386	0
STOPP H5	0,023	0,836	0
STOPP H7	-0,154	0,546	0
STOPP H8	0,290	0,256	0
STOPP H9	-1,000	0,338	0
STOPP I1	-0,189	0,602	0
STOPP I2	-0,963	0,125	0
STOPP J1	-0,099	0,182	0
STOPP J2	0,834	0,197	0
STOPP J3	0,154	0,182	0
STOPP J4	0,111	0,916	0
STOPP K1	0,075	0,705	0

STOPP K2	0,183	0,172	0
STOPP K3	0,323	0,571	0
STOPP K4	-0,011	0,962	0
STOPP M1	0,526	0,085	0
START A1	0,043	0,738	0
START A2	0,056	0,688	0
START A3	0,034	0,523	0
START A5	0,072	0,157	0,016
START A6	-0,031	0,582	0
START A7	0,028	0,650	0
START A8	-0,072	0,262	0
START C1	0,127	0,410	0
START C2	-0,038	0,494	0
START C3	0,094	0,082	0
START D1	0,257	0,099	0
START E1	-0,017	0,905	0
START E4	0,011	0,875	0
START E6	0,094	0,382	0
START F1	-0,748	0,471	0
SCHLAGANFALL, TIA UND VORHOFFLIMMERN			
(INTERCEPT)	-4,263	< 0,001	-3,995
GESCHLECHT (WEIBLICH)	-0,283	< 0,001	-0,250
ALTER*	0,013	< 0,001	0,010
ANZAHL HOSPITALISIERUNGEN IN JAHR VOR INDEX-FALL*	0,067	< 0,001	0,056
KONGESTIVE HERZINSUFFIZIENZ	-0,168	< 0,001	-0,110
KARDIALE ARRHYTHMIEN	0,124	0,001	0,080
ERKRANKUNG DER HERZKLAPPEN	0,016	0,733	0
PULMONALE HERZKRANKHEIT UND KRANKHEITEN DES LUNGENKREISLAUFES	-0,182	0,039	-0,071
PERIPHERE GEFÄßERKRANKUNG	0,146	0,006	0,112
ESSENTIELLE HYPERTONIE	0,016	0,676	0
HYPERTONE HERZKRANKHEIT/SEKUNDÄRE HYPERTONIE	0,046	0,434	0
LÄHMUNG	0,516	< 0,001	0,532
ANDERE NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN	0,360	< 0,001	0,353
CHRONISCHE LUNGENERKRANKUNG	0,081	0,194	0
DIABETES MELLITUS, OHNE KOMPLIKATIONEN	0,162	< 0,001	0,115
DIABETES MELLITUS, MIT KOMPLIKATIONEN	0,207	0,001	0,141
HYPOTHYREOSE	0,005	0,911	0
NIERENINSUFFIZIENZ/-VERSAGEN	-0,025	0,564	0
LEBERERKRANKUNG	0,033	0,818	0
PEPTISCHE ULKUSKRANKHEIT, OHNE BLUTUNG	0,153	0,670	0
AIDS/HIV	-11,609	0,979	0
LYMPHOM	-0,104	0,765	0
METASTASIERENDE KREBSERKRANKUNG	0,064	0,768	0
SOLIDER TUMOR, OHNE METASTASEN	0,053	0,690	0
RHEUMATISCHE ERKRANKUNG	0,180	0,160	0,006
KOAGULOPATHIE	0,125	0,178	0,056
ADIPOSITAS	-0,257	0,005	-0,146
GEWICHTSVERLUST	0,205	0,181	0,085

STÖRUNGEN DES WASSER- UND ELEKTROLYTHAUSHALTES	0,212	< 0,001	0,184
BLUTUNGSANÄMIE	0,556	0,040	0,360
MANGELANÄMIE	0,026	0,827	0,000
ALKOHOLABUSUS	0,312	0,018	0,213
DROGENABUSUS	-0,096	0,822	0,000
PSYCHOTISCHE STÖRUNG	0,265	0,201	0,093
DEPRESSION	0,042	0,543	0,000
STOPP B3	-0,519	0,013	-0,257
STOPP B4	-0,496	0,010	-0,237
STOPP B7	0,191	0,298	0
STOPP B8	-0,014	0,848	0
STOPP B9	0,197	0,016	0,136
STOPP B11	-0,085	0,619	0
STOPP B12	-0,178	0,052	-0,068
STOPP B13	0,321	0,760	0
STOPP C2	0,268	0,080	0,201
STOPP C3	0,138	0,017	0,105
STOPP C5	-0,042	0,750	0
STOPP C6	0,120	0,332	0
STOPP C7	-0,379	0,713	0
STOPP C10	-0,329	< 0,001	-0,189
STOPP C11	0,156	0,131	0,056
STOPP D1	-0,045	0,804	0
STOPP D3	0,497	0,655	0
STOPP D4	0,268	0,282	0,076
STOPP D6	0,136	0,455	0,010
STOPP D7	0,186	0,636	0
STOPP D8	1,281	0,160	0,929
STOPP D13	-0,500	0,331	0
START E1	0,868	0,251	0
STOPP E2	-0,137	0,506	0
STOPP E3	-0,077	0,360	0
STOPP E4	0,288	0,001	0,167
STOPP E5	-1,571	0,120	-0,317
STOPP E6	0,035	0,741	0
STOPP F1	0,038	0,902	0
STOPP F3	-0,103	0,495	0
STOPP G1	0,534	0,099	0,269
STOPP G2	-0,012	0,941	0
STOPP G3	-1,165	0,048	-0,397
STOPP H1	0,108	0,591	0
STOPP H5	-0,020	0,822	0
STOPP H7	-0,069	0,672	0
STOPP H8	0,081	0,685	0
STOPP H9	0,516	0,155	0,222
STOPP I1	0,353	0,153	0,151
STOPP I2	0,198	0,520	0
STOPP J1	-0,086	0,337	0

STOPP J2	-11,776	0,957	0
STOPP J3	0,163	0,518	0
STOPP J4	-11,427	0,917	-0,296
STOPP K1	-0,065	0,670	0
STOPP K2	0,193	0,044	0,136
STOPP K3	-0,282	0,543	0
STOPP K4	-0,137	0,486	0
STOPP M1	0,061	0,837	0
START A1	0,011	0,907	0
START A2	-0,098	0,326	-0,012
START A3	0,041	0,310	0
START A5	0,036	0,339	0,024
START A6	-0,064	0,143	0
START A7	0,009	0,859	0
START A8	0,058	0,252	0
START C1	-0,068	0,535	0
START C2	0,001	0,973	0
START C3	0,180	< 0,001	0,175
START D1	-0,114	0,362	0
START E1	-0,087	0,386	0
START E4	-0,009	0,844	0
START E6	0,103	0,222	0,017
START F1	1,175	0,303	0,179

*Variablen mit metrischem Skalenniveau. **TIA**: Transitorische ischämische Attacke.

8.12 Tabelle mit Korrelationen der β -Koeffizienten der multiplen Regressionen, basierend auf den generalisierten linearen Modellen

Tabelle IX: Korrelationen der Vorhersagen der Modelle, basierend auf den generalisierten linearen Modellen.

	COPD	HERZ-INSUF- FIZIENZ	AKUTER MYOKARD- INFARKT	OSTEO- POROSE	DIABETES MELLITUS, TYP 2	SCHLAG- ANFALL, TIA UND VORHOF- FLIMMERN
COPD	1	0,373	0,463	0,047	0,351	-0,003
HERZ-INSUF- FIZIENZ	0,373	1	0,274	-0,098	0,291	0,023
AKUTER MYOKARD- INFARKT	0,463	0,274	1	0,037	0,394	-0,162
OSTEO- POROSE	0,047	-0,098	0,037	1	0,220	0,230
DIABETES MELLITUS TYP 2	0,351	0,291	0,394	0,220	1	0,119
SCHLAG- ANFALL, TIA UND VORHOF- FLIMMERN	-0,003	0,023	-0,162	0,230	0,119	1

COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung. **TIA**: Transitorische ischämische Attacke.

9 LEBENSLAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname	Carmen Ruff
Geburtsdatum	08.05.1989
Geburtsort	Frankfurt a. M.
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet

SCHULISCHER WERDEGANG

1995 - 1999	Wilhelm-Leuschner-Schule (Grundschule), <i>Egelsbach</i>
1999 - 2008	Dreieichschule (Gymnasium), <i>Langen</i>
30.05.2008	Abitur

UNIVERSITÄTER WERDEGANG

WS 2009/2010	Beginn des Studiums der Pharmazie an der Goethe-Universität, <i>Frankfurt a. M.</i>
26.08.2011	1. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
14.10.2013	2. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
26.11.2014	3. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
27.11.2014	Approbation als Apothekerin

BERUFLICHER WERDEGANG

11/2013 – 04/2014	Regenbogen-Apotheke, <i>Oberursel</i> (Pharmazeutin im Praktikum)
05/2014 – 10/2014	Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Zürich, <i>Zürich, Schweiz</i> (Pharmazeutin im Praktikum)
11/2014 – 09/2015	Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Goethe-Universität, <i>Frankfurt a. M.</i> (Forschungsaufenthalt)
10/2015 – 02/2016	Regenbogen-Apotheke, <i>Oberursel</i> (Apothekerin)
03/2016 – 09/2017	ABDATA Pharma-Daten-Service, Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, <i>Eschborn</i> (Apothekerin)
04/2016 – 11/2019 Seit 10/2017	Weiterbildung zur Fachapothekerin für Arzneimittelinformation Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, <i>Heidelberg</i> (Promotion)

10 DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater **Herrn Prof. Dr. med. Walter E. Haefeli** ganz herzlich für die Möglichkeit der Promotion danken. Sein inspirierender Input, hoher Qualitätsanspruch und große Expertise haben mich stets beeindruckt und meine Arbeit geprägt. An zweiter Stelle möchte ich **Herrn Dr. sc. hum. Andreas D. Meid** dafür danken, dass er mir stets die Möglichkeit gegeben hat, Ratschläge einzuholen. Seine Geduld, Pragmatismus und die Suche nach Lösungen haben mir immer weitergeholfen. Die Türen von Herrn Prof. Haefeli und Herrn Dr. Meid standen mir jederzeit für fachlichen, höchst professionellen und konstruktiven Austausch offen. Vielen Dank dafür und für die unglaublich schnellen Korrekturen von Manuskripten und Dissertationsentwürfen!

Herrn Prof. Dr. Andreas Groll und **Herrn Alexander Gerharz** danke ich herzlich für den stets offenen, konstruktiven und motivierenden Austausch.

Weiterhin möchte ich **Frau PD Dr. sc. hum. Hanna Seidling** danken, dass sie die Fortführung meiner Weiterbildung zur Fachapothekerin für Arzneimittelinformation übernommen hat, sowie die in diesem Rahmen entstandene Facharbeit betreut hat. **Herrn apl. Prof. Dr. med. David Czock** danke ich für die spannenden Einblicke in den Konsildienst, und die Diskussion über vielfältige mögliche Fragestellungen. Vielen lieben Dank gilt meinen weiteren ehemaligen und derzeitigen **Kollegen der Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie**. Es war eine tolle Erfahrung, die unterschiedlichen Bereiche der Abteilung kennen lernen, und die Vielfalt der klinischen Pharmakologie erleben zu dürfen. Außerdem möchte ich mich für den Austausch mit der **Kooperationseinheit Klinische Pharmazie** bedanken, die mich ganz herzlich auf- und mitgenommen haben. Vor allem danke ich **Frau Viktoria Wurmbach** für den anregenden Austausch, Motivation und Ehrlichkeit, was mir während jeder Phase meiner Promotion sehr weitergeholfen hat. **Herrn Lucas Wirbka** danke ich für seine stetige Hilfsbereitschaft und Tipps im Umgang mit verschiedenster Software.

Danke **meinen Freunden und meiner Familie**, die mir immer wieder Ablenkung verschafften und stets ein offenes Ohr für mich haben.

Danke an **Justus**, der mir jeden Tag das Wunder des Lebens vor Augen führt und die Prioritäten meines Lebens neu sortiert hat!

Mein größter Dank gilt meinem Mann **Aaron**, der mich immer unterstützt, ermutigt und dauerwährend motiviert hat, egal in welcher Phase der Promotion ich mich gerade befunden habe. Danke, dass du immer für mich da warst und mir gegenüber so viel Verständnis hattest! Danke, dass du vor allem am Ende all diese Zeit investiert hast, nicht aufgehört hast an mich zu glauben, und es mir ermöglicht hast, diese Arbeit zu finalisieren! Ohne dich wäre es nicht möglich gewesen!

11 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema „Prädiktion und Prävention medikationsassoziiertes unerwünschter Ereignisse in besonderen Versorgungssituationen: (Re)Hospitalisierungen unter Nutzung von Sekundärdaten ambulanten und stationären Ursprungs“ handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.
2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.
3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.
4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.
5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erkläre und nichts verschwiegen habe.

Heidelberg, den 30.06.2021

(Carmen Ruff)