

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor a. D.: Prof. Dr. med. Martin Wehling)

**Gendermedizin in der Geriatrie:
Bestehen bei älteren Patienten Geschlechterunterschiede im
klinischen Nutzen der Anwendung des FORTA-Prinzips?
- eine Sekundärdatenanalyse der VALFORTA-Studie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Ann-Kathrin Schmitt

aus
Bad Mergentheim

2023

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Martin Wehling

Vom begünstigten Standpunkt eines klinischen Forschers aus ist mir bewusst geworden, dass die Fürsorge für einen Patienten ohne Wissenschaft zwar gutgemeinte Freundlichkeit, nicht aber gute Medizin ist. Andererseits beraubt eine Wissenschaft ohne Fürsorge und Anteilnahme die Medizin ihrer heilenden Fähigkeiten und negiert das unermessliche Potenzial eines uralten Berufsstandes. Beide – Wissenschaft und Medizin – ergänzen sich und sind unabdingbar für die Kunst des ärztlichen Handelns.“

S. 270 in Bernard Lown *Die verlorene Kunst des Heilens. Anleitung zum Umdenken*, 14. Auflage 2017, Suhrkamp Taschenbuch Verlag

Für Mama und Papa

An dieser Stelle ergeht üblicherweise der Hinweis, dass zur besseren Lesbarkeit der Arbeit auf eine gendergerechte Sprache verzichtet und auf das generische Maskulinum, das „weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten miteinschließen soll“, verwiesen wird. Dies ist meines Erachtens in einer Arbeit aus dem Bereich der Gendermedizin weder praktikabel noch nachhaltig. Auf die Problematiken, welche mit der jahrzehntelangen isolierten Betrachtung männlicher Organismen in wissenschaftlichen Arbeiten und Studien einhergehen, wird als Teil der vorliegenden Arbeit eingegangen. Diese Arbeit ist der Versuch, zumindest einen kleinen Beitrag zur Verbesserung der medizinischen Versorgung von Frauen zu leisten. Daher habe ich mich entschlossen, sie mittels geschlechtsneutraler Bezeichnung oder Genderstern auch anzusprechen. Ich hoffe, dass dies Ihr Interesse an diesem ausgesprochen spannenden und wichtigen Thema nicht mindert.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

The Sex-Specific Impact of the FORTA (Fit-fOR-The-Aged) List on Medication Quality and Clinical Endpoints in Older Hospitalized Patients: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial

In: Drugs – Real World Outcomes, Volume 9, 2022,
DOI: 10.1007/s40801-022-00292-9

Autor*innen: Ann-Kathrin Schmitt, Christel Weiß, Heinrich Burkhardt, Helmut Frohn-
hofen, Martin Wehling, Farhad Pazan

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZBUNGSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Schwächen klinischer Studien.....	1
1.1.1	Zu wenige alte Menschen.....	1
1.1.2	Zu wenig Frauen.....	3
1.2	Sex und Gender in der Medizin.....	6
1.2.1	Sex und Gender bei kardiovaskulären Erkrankungen.....	8
1.2.2	Sex und Gender bei renalen Erkrankungen.....	11
1.2.3	Sex und Gender bei Erkrankungen des Alters.....	12
1.2.4	Sex und Gender in der Pharmakologie.....	13
1.3	Besonderheiten in der Behandlung von älteren Frauen.....	17
1.3.1	Lebensrealitäten älterer Frauen.....	18
1.3.2	Körperliche und psychische Gesundheit.....	20
1.3.3	Geschlechtsunterschiede in der Arzt-Patienten-Interaktion.....	23
1.3.4	Lebenserwartung.....	25
1.3.5	Die geriatrischen Patient*innen.....	29
1.4	Pharmakogenetik des alten Menschen.....	32
1.5	Einfluss von Alter und Geschlecht auf medikationsassoziierte Probleme	35
1.6	Die Problematik des <i>Potentially Inappropriate Prescribing</i>	40
1.6.1	Problem der Übertherapie im Alter.....	44
1.6.2	Problem der Untertherapie im Alter.....	45
1.7	Die FORTA-Klassifikation.....	48
1.7.1	Ergebnisse der VALFORTA-Studie.....	50
1.7.2	Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	51
2	MATERIAL UND METHODEN.....	53
2.1	Datenerhebung.....	53

2.1.1	Studienverlauf.....	53
2.1.2	Geriatrisches Assessment durch den Barthel-Index.....	55
2.1.3	Der FORTA-Score als Instrument zur Bewertung der Medikationsqualität.....	56
2.2	Statistische Analyse	57
2.2.1	Gruppenvergleiche	58
2.2.2	Risiko-Reduktions-Analysen.....	63
2.2.3	Äquivalenztestungen	66
3	ERGEBNISSE	69
3.1	Gruppenvergleiche	69
3.1.1	Baseline-Daten	69
3.1.2	Lebenssituation.....	71
3.1.3	Prävalenzen.....	71
3.1.4	FORTA-Score	73
3.1.5	Untertherapie	75
3.1.6	Medikamentenverordnungen.....	75
3.1.7	Ereignisse	78
3.1.8	Barthel-Index und Tinnetti-Test	80
3.1.9	Blutdruck.....	81
3.2	Risiko Reduktions-Analysen.....	82
3.2.1	FORTA-Score	82
3.2.2	Übertherapie- und Untertherapie-Score	85
3.2.3	Ereignisse	89
3.2.4	Barthel-Index	91
3.2.5	Beendigung spezieller Behandlungsfehler	95
3.3	Äquivalenz-Testung.....	98
4	DISKUSSION	100
4.1	Die VALFORTA-Kohorte	100
4.2	Geschlechtsunterschiede der Teilnehmenden	101
4.2.1	Lebensumstände	101
4.2.2	Erkrankungsprävalenzen und Behandlungsindikationen.....	102
4.2.3	Ernährungszustand.....	105
4.2.4	Untertherapien	106

4.2.5	Liegedauer.....	107
4.2.6	Unerwünschte Ereignisse.....	108
4.2.7	Geschlechtsbegriff.....	108
4.3	Unerwünschte Arzneimittelereignisse – Geschlechterunterschiede in VALFORTA.....	109
4.4	Geschlechts-Effekte von FORTA und anderen Deprescribing-Maßnahmen	112
4.5	Effekte einer verbesserten Therapiequalität.....	118
4.5.1	Unerwünschte Ereignisse.....	119
4.5.2	Beendigung spezifischer Fehltherapien.....	122
4.5.3	Hypertonie	125
4.5.4	Entwicklung des Barthel Index.....	127
4.6	Chancen für Frauen.....	130
4.6.1	Chancen durch FORTA	131
4.6.2	Chancen durch sekundäre Analysen.....	134
4.7	Limitationen	135
5	ZUSAMMENFASSUNG	138
6	LITERATURVERZEICHNIS	I
7	TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	XVIII
8	LEBENS LAUF	XXI
9	DANKSAGUNG.....	XXII
10	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	XXIII

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE-Hemmer	Hemmer des Angiotensin Converting Enzyme
ACS	acute coronary syndrom, Akutes Koronarsyndrom
ADE	Adverse Drug Event, Unerwünschtes Arzneimittelereignis
ADL	activities of daily living, Alltagsfertigkeiten
ADR	Adverse Drug Reaction, Unerwünschte Arzneimittelwirkung
AP	Angina Pectoris
ARR	absolute Risikoreduktion
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CKD	chronic kidney disease, chronische Nierenerkrankung
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CYP	Cytochrom P450
DDD	defined daily doses, definierte Tagesdosen
FF/FI	Frauen-FORTA, Frauen-Interventionsgruppe
FK	Frauen-Kontrollgruppe
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GTMM	geriatrietypische Multimorbidität
HLE	Healthy Life Expectancy, Lebenserwartung in Gesundheit
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction, Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfleistung
HFREF	heart failure with reduced ejection fraction, Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Auswurfleistung
IADL	instrumental activities of daily living, instrumentelle Alltagsaktivitäten
KHK	koronare Herzerkrankung
MCI	mild cognitive impairment, leichte kognitive Einschränkung
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MF/MI	Männer-FORTA, Männer-Interventionsgruppe
MK	Männer-Kontrollgruppe
MMSE	Mini Mental State Examination, Mini-Mental-Status-Test
MNA	Mini Nutritional Assessment
n	Anzahl der betrachteten Patient*innen/Fälle
NNT	Number Needed to Treat
Ns	nicht signifikant
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OT	overtreatment, Übertherapie
PIM	Potentially Inappropriate Medication, (für ältere Menschen) möglicherweise ungeeignete Medikamente
PIP	Potentially Inappropriate Prescribing, (für ältere Menschen) möglicherweise ungeeignetes Verschreibungsverhalten
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PPO	Potential Prescribing Omission, mögliche Verordnungslücke
QALY	quality adjusted life years, qualitätsadjustierte Lebensjahre
RKI	Robert Koch-Institut
s. a.	siehe auch

s. o.	siehe oben
sog.	sogenannte
UAE	unerwünschtes Arzneimittelereignis
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
ULY	unhealthy life years, Lebensjahre bei eingeschränkter Gesundheit
UT	undertreatment, Untertherapie
vgl.	vergleiche
vs.	versus, gegenüber
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
YLD	Years Lived With Disability, Jahre bei eingeschränkter Gesundheit
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

Namen der wichtigsten Studien und Klassifikationsschemata:

BASE	Berliner Altersstudie (ab 1990)
BASE II	Berliner Altersstudie 2 (ab 2009)
DOLA	drug-oriented listing approach, substanzbezogene Listenwerkzeuge
EU(7)-PIM	European Union (7)-PIM-Liste nach Renom-Guiteras et al. (2015)
FIMA	Finnish Interprofessional Medication Assessment (2019)
FORTA	Fit fOR The Aged-Klassifikation nach Wehling (2008)
GendAge	Subgruppe der Berliner Altersstudie
LEILA/LEILA 75+	Leipziger Längsschnittstudie in der Altenbevölkerung (2011)
PILA	patient-in-focus listing approach, patientenbezogene Listenwerkzeuge
PRISCUS	deutsche Version der Beers-Liste nach Holt et al. (2010)
START/STOPP	screening tool to alert to right treatment/screening tool of older people's prescriptions nach Gallagher et al. (2008)
VALFORTA	Validierungsstudie der FORTA-Klassifikation (2016)

1 EINLEITUNG

1.1 Schwächen klinischer Studien

Zwischen alten Menschen und Frauen besteht eine Gemeinsamkeit: Im Verhältnis zur klinischen Realität sind sie in der klinischen Forschung deutlich unterrepräsentiert (Lee et al., 2001; Rochon et al., 2020; Vitale et al., 2017). Die Problematiken, die damit einher gehen, sind seit Jahren bekannt und doch scheint es fraglich, ob ein nachhaltiges Umdenken bereits erfolgt ist.

1.1.1 Zu wenige alte Menschen

Die Definition des „alten Menschen“ folgt nach Wehling und Burkhardt (2019) eher gesellschaftlichen als physiologischen Aspekten und beschreibt meist eine Person, die das 65. Lebensjahr erreicht hat. Ein organspezifischer Alterungsprozess beginnt aber bereits deutlich früher, meist ab einem Alter von 40 bis 45 Jahren (Wehling und Burkhardt, 2019). Häufig wird zusätzlich die Gruppe der Hochaltrigen mit über 80 Jahren abgegrenzt, deren Beschreibung auf den Beobachtungen der Gerontologie beruht, wonach ab diesem Alter eine erhöhte Prävalenz von „eingeschränkte[r] Funktionalität, geriatrische[n] Syndromen und alterstypische[n] Erkrankungen wie Demenz“ [S. 9 in (Wehling und Burkhardt, 2019)] auszumachen ist. Ende 2014 waren mit 22,2 Millionen Bundesbürger*innen bereits mehr als ein Viertel der Menschen in Deutschland älter als 60 Jahre, demografischen Vorausberechnungen zufolge wird bis 2050 mehr als jede*r Dritte (38 %) dieser Alterskohorte zugerechnet werden können (Statistisches Bundesamt, 2016). Für diesen Zeitraum geht man außerdem davon aus, dass sich der Anteil der Personen über 80 Jahren verdoppeln wird (in 2014: 6 %, Prognose für 2050: 13 %) (Statistisches Bundesamt, 2016). Schon heute machen Personen über 65 Jahren 43 % der stationären Behandlungsfälle aus (Statistisches Bundesamt, 2016).

Gemessen an ihrer Anzahl, sowie der Präsenz im klinischen Alltag, stellen ältere Menschen jedoch lediglich eine Randgruppe in der medizinischen Forschung dar: Bourgeois et al. (2016) analysierten die Einschlusskriterien von knapp 81.000 Interventionsstudien, die zwischen 2006 und 2014 in sogenannten *High-Income Countries* durchgeführt wurden. Dabei identifizierten sie 1,4 % der Studien als explizit für die Erforschung der entsprechenden Zusammenhänge bei Menschen über 65 Jahren

ausgelegt (Bourgeois et al., 2016). Ein Drittel dieser Studien beurteilte die Wirkung bestimmter Medikamente bei älteren Menschen, danach folgten Studien zu Verhaltensinterventionen (18 %) oder Nahrungsergänzungsmitteln (10 %) (Bourgeois et al., 2016). Meistens handelte es sich um kleinere, unizentrisch durchgeführte Studien, zudem wurde nach Aussage der Autor*innen in dieser Zeit an nur etwa der Hälfte der Erkrankungen geforscht, die als relevant für ältere Patient*innen angesehen werden müssen (Bourgeois et al., 2016). Auch Studien zu „Zuständen, die fast ausschließlich die Älteren betreffen“ [S. 2 in (Bourgeois et al., 2016)], so beispielsweise Vorhofflimmern oder Morbus Parkinson, wurden nur selten explizit an älteren Patient*innen durchgeführt (Bourgeois et al., 2016). Bourgeois et al. (2016) leiten daraus den Schluss ab, dass die Industrie offenbar nur ein geringes Interesse an der Forschung, insbesondere zu Medikamenten, an älteren Menschen habe. Ein weiterer Kritikpunkt, welcher vielfach angeführt wird ist, dass selbst Studien, die Menschen ab einem bestimmten Alter nicht explizit ausschließen, kein Garant für einen Informationsgewinn sind: Bei diesen Erhebungen bestehen meist weitere Einschlusskriterien, die wiederum zum Ausschluss des durchschnittlichen älteren Menschen führen, während ältere Menschen, die darunter eingeschlossen werden können, nicht repräsentativ für die Patient*innen in der täglichen klinischen Praxis sind (Bourgeois et al., 2016; Gosch, 2020; Lee et al., 2001; Rochon et al., 2021; Vitale et al., 2017). Die Gruppe alter und hochaltriger Menschen ist, bezogen auf physische Konstitution, funktionelle Kapazitäten, Komorbiditäten und kognitive Fähigkeiten sehr inhomogen (Vitale et al., 2017; Wehling und Burkhardt, 2019), weshalb angenommen werde, dass auch ihr Therapieansprechen variere und dadurch vermeintlich auch das Outcome in Studien uneindeutig ausfallen könnte (Vitale et al., 2017). Insbesondere ältere Patient*innen, die von Frailty oder Komorbiditäten betroffen sind, welche als *Confounder* von Studienergebnissen gelten, werden häufig von Studien ausgeschlossen, was Bedenken zu deren Aussagekraft und bezüglich der Sicherheit der entsprechenden Therapien aufkommen lässt (Vitale et al., 2017).

Erkenntnisse über alte Patient*innen sind auch ansonsten nur begrenzt aus Ergebnissen jüngerer Kohorten extrapolierbar, beispielsweise seien die Anforderungen an die Aussagekraft von Studien nach Vitale et al. (2017) bei hochbetagten Patient*innen andere: Anstelle eines reinen Mortalitätsvorteils würden eher patient*innenbezogene Aspekte, wie Verbesserung und Erhalt von funktionellen Kapazitäten oder Lebensqualität eine Rolle spielen (Vitale et al., 2017; Wehling et al., 2019). Andererseits hätten

Nebenwirkungen wie Schwindel oder Verwirrtheit eine schwerwiegendere Bedeutung, da diese bei alten Patient*innen eher zu Stürzen und damit einhergehenden Komplikationen führen können, als bei jüngeren Konsument*innen (Vitale et al., 2017).

Die fehlende Beteiligung älterer Proband*innen in klinischen Studien führt dazu, dass Therapieentscheidungen oftmals ohne zugrundeliegende Evidenz aus Studien getroffen werden (O'Connor et al., 2012b; Vitale et al., 2017). Dazu kommt, dass die Leitlinien, auf deren Basis Therapieentscheidungen nach den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin getroffen werden, nur die optimale Therapie einer einzelnen Krankheit, nicht jedoch das parallele Bestehen mehrerer behandlungsbedürftiger Erkrankungen im Sinne einer Multimorbidität im Blick haben (Rochon et al., 2021; Wehling und Burkhardt, 2019). Die bei alten Patient*innen häufig bestehende Multimorbidität ist meist definiert als gleichzeitiges Vorliegen von mindestens drei relevanten Erkrankungen (Wehling und Burkhardt, 2019). Sie führt oftmals zu Polypharmazie, welche im Allgemeinen definiert ist als gleichzeitige Verordnung von mindestens fünf Dauermedikamenten (Pazan und Wehling, 2021; Rochon et al., 2021; Wehling und Burkhardt, 2019) und eine bei jeder Patientin und jedem Patienten individuelle Herausforderung im ärztlichen Alltag darstellt (Wehling und Burkhardt, 2019; Wehling und Throm, 2015).

1.1.2 Zu wenig Frauen

Die Unterrepräsentation von Frauen als Forschungsobjekt in Studien zieht sich von der Grundlagenforschung bis in die klinische Erprobung von Therapien und Interventionen (Carey et al., 2017; Cassese und Zuber, 2011; Jagsi et al., 2009; Kim und Menon, 2009; Lee et al., 2001; Pollitzer, 2013; Vitale et al., 2017; Yoon et al., 2014; Zucker und Beery, 2010).

Bei Mausmodellen lässt sich in den meisten Disziplinen eine Ungleichverteilung der verwendeten Tiere zugunsten des männlichen Geschlechts beobachten (Yoon et al., 2014; Zucker und Beery, 2010). In der pharmakologischen Forschung beträgt dieser sogenannte *male bias* fünf männliche auf ein weibliches Tier – der überwiegende Anteil der Forschung in der Medikamentenentwicklung findet also an männlichen Organismen statt (Zucker und Beery, 2010). Viele Studien an Zell- oder Tiermodellen (Raz und Miller, 2012; Yoon et al., 2014; Zucker und Beery, 2010), aber auch

Zulassungsstudien (Thürmann, 2005) führen das Geschlecht der Versuchsobjekte jedoch auch gar nicht erst an.

Auch bei der Erforschung von Erkrankungen, die Frauen häufiger betreffen (z.B. Depressionen, Angststörungen oder Schilddrüsenerkrankungen) werden verhältnismäßig mehr männliche als weibliche Säugetiere eingesetzt (Yoon et al., 2014; Zucker und Beery, 2010). Ein Grund dafür sei die weitverbreitete Annahme, weibliche Lebewesen hätten aufgrund zyklischer Hormonschwankungen „eine höhere intrinsische Variabilität [...], die sie zum Einsatz als Basismodell unbrauchbar machen würden“ [S. 690 in (Zucker und Beery, 2010)] (Spoletini et al., 2012; Thürmann, 2005; Vitale et al., 2017). Ob dieser Hypothese bestehen mittlerweile jedoch einige Zweifel (Zucker und Beery, 2010). Der Einschluss von Frauen in klinische Studien ist Cassese und Zuber (2011) zufolge außerdem mit höheren Kosten verbunden, unter anderem da zyklusbedingte Schwankungen es nötig machen, für vergleichbare Ergebnisse zwischen Männern und Frauen eine verhältnismäßig größere Frauenkohorte einzuschließen (Cassese und Zuber, 2011; Raz und Miller, 2012; Thürmann, 2005). Selbst wenn Geschlechtsunterschiede im Mausmodell sichtbar würden, würden diese häufig nicht weiter berücksichtigt (Regitz-Zagrosek und Seeland, 2012).

Insbesondere seit dem sogenannten *Contergan-Skandal*¹ wurden ethische Bedenken laut hinsichtlich der Risiken möglicher Schädigungen eines Fetus bei Eintritt einer Schwangerschaft während einer Studienteilnahme (Carey et al., 2017; Cassese und Zuber, 2011; Kim und Menon, 2009; Raz und Miller, 2012; Thürmann, 2005). Die amerikanische Food and Drug Administration schloss unter anderem daher ab 1977 Frauen im gebärfähigen Alter generell von frühen Medikamentenstudien aus, was als ein Grund für „die Unterrepräsentation von Frauen jeden Alters in Studien und allen Phasen der [Medikamenten-]Entwicklung“ [S. 279 in (Kim und Menon, 2009)] angesehen werden könne (Carey et al., 2017; Kim und Menon, 2009).

Diese Erkenntnisse sind nicht neu und es haben in den vergangenen Jahren einige politische wie berufspolitische Anstrengungen stattgefunden, um mehr Frauen in klinische Studien einzuschließen (Carey et al., 2017; Kim und Menon, 2009; McGregor,

¹ Der „**Contergan-Skandal**“ beschreibt die Folgen der Verordnung des von dem deutschen Pharmaunternehmen Chemie Grünenthal unter dem Namen *Contergan* vermarkteten Wirkstoffs Thalidomid bei Schwangeren mit Morgenübelkeit in den 1950er und -60er Jahren in Europa (Carey et al., 2017). Dieser führte Schätzungen zufolge bei mehr als 10.000 Neugeborenen weltweit zu Fehlbildungen der Extremitäten, bevor er 1961 vom Markt genommen wurde (Carey et al., 2017).

2017; Raz und Miller, 2012; Regitz-Zagrosek und Seeland, 2012). Dennoch beträgt der Anteil von Frauen an Phase 1 Studien, die auf die Verträglichkeit und pharmakologische Eigenschaften der Medikamente ausgerichtet sind, je nach Quelle nur 22 bis 35,6 % (Cassese und Zuber, 2011; Thürmann, 2005). Des Weiteren würden selbst in Studien mit höherem Frauenanteil die Studienergebnisse häufig nicht unter Genderaspekten ausgewertet und publiziert (Cassese und Zuber, 2011; Kim und Menon, 2009; Raz und Miller, 2012). Insbesondere im Bereich der Erforschung kardiovaskulärer Erkrankungen und Therapien konnte in vielen Studien ein Ungleichgewicht zwischen dem Anteil der eingeschlossenen Frauen und des Frauenanteils unter den von der jeweiligen Erkrankung Betroffenen beobachtet werden (Kim und Menon, 2009): Randomisiert kontrollierte Studien, die zwischen 1997 und 2006 publiziert wurden, zeigen einen mittleren Frauenanteil von minimal 17 % bei Studien zum plötzlichen Herztod bis maximal 47 % bei Studien zu Hypertonie – der Anteil der betroffenen Frauen an der Population der Erkrankten lag jedoch bei jeder der betrachteten kardiovaskulären Diagnosen teils deutlich höher (Kim und Menon, 2009). Bei Studien zu kardiovaskulären Erkrankungen sei ein zusätzlicher Grund für den geringeren Anteil eingeschlossener Frauen, dass jene sich bei ihnen später manifestieren und dann neben dem Geschlecht auch das Alter einen potenziellen Ausschlussfaktor darstellen würde (Kim und Menon, 2009). Es konnte gezeigt werden, dass mit einem höheren mittleren Alter der Teilnehmenden in Studien zum akuten Myokardinfarkt auch der Anteil der eingeschlossenen Frauen anstieg (Kim und Menon, 2009; Lee et al., 2001).

Der inadäquate Einschluss von Frauen in Forschung und Studien vermindert die Therapiesicherheit für Frauen und kann in der praktischen Anwendung zu toxischen Wirkungen führen (Carey et al., 2017; Franconi et al., 2007; Kim und Menon, 2009; Vitale et al., 2017). Zwischen 1997 und 2000 wiesen acht von zehn Medikamenten, die vom amerikanischen Arzneimittelmarkt genommen wurden, größere Risiken für Frauen als für Männer auf, entweder aufgrund von geschlechtsspezifischen unerwünschten Arzneimittelreaktionen (UAW, im Englischen adverse drug reactions, ADR) oder weil die entsprechende Substanz Frauen häufiger verschrieben wurde (Carey et al., 2017; Heinrich et al., 2001; Pollitzer, 2013; Raz und Miller, 2012).

Als weiteren Aspekt der Problematik konnten Jagsi et al. (2009) in einem Review zeigen, dass in über 450 im Jahre 2006 hochrangig publizierten klinischen Studien zur Krebstherapie der mittlere Frauenanteil bei 38,8 % lag und Frauen damit bei der

großen Masse der Studien unterrepräsentiert waren (Jagsi et al., 2009; Pollitzer, 2013). Neben dem Umstand, dass zugelassene Medikamente daher möglicherweise weniger effektiv in der Behandlung von Frauen sind, haben weibliche Erkrankte offensichtlich auch weniger Zugang zu experimentellen Therapien (Pollitzer, 2013; Thürmann, 2005). Historisch gesehen war dieser Umstand ferner beispielsweise in der Entwicklung von Medikamenten gegen das Humane Immundefizienz-Virus ausgesprochen markant (Thürmann, 2005). Im Falle einer ausbleibenden geschlechtergetrennten Analyse könnten darüber hinaus potenziell nützliche Therapieeffekte für Frauen verpasst werden (Kim und Menon, 2009).

Die in diesem Kapitel ausgeführten Gegebenheiten haben zur Folge, dass ein großer Teil der Therapien mit Medikamenten durchgeführt werden, die nicht an alten Menschen oder überhaupt nicht an Frauen getestet wurden und für die den Behandelnden demnach keine ausreichende Evidenzgrundlage vorliegt (Carey et al., 2017; Lee et al., 2001; Vitale et al., 2017). Die Risiken der Therapien für das Auftreten von ADR sowie realistische Informationen zu Effektivität und Sicherheit fehlen (Vitale et al., 2017). Angesichts der Tatsache, dass ältere Frauen aufgrund ihrer großen Anzahl und speziellen medizinischen Bedürfnisse, auf die im Rahmen der vorliegenden Arbeit eingegangen werden soll, die größte Zielgruppe für Pharmaka darstellen (Rochon et al., 2020; Rochon et al., 2021; Schwartz, 2007), sollte deren Erforschung und Sicherheit eine bedeutende Priorität zukommen (Rochon et al., 2020).

1.2 Sex und Gender in der Medizin

Die Geschlechtsidentität einer Person umfasst verschiedene Aspekte, für welche die englische Sprache zwischen *Sex* und *Gender* unterscheidet. So beschreibt der Begriff des *Sex* das biologische Geschlecht, welches sich „auf dem Level von Chromosomen, Genexpression, Hormonen, Immunsystem und Anatomie“ [S. 2 in (WHO, 2019)] manifestiert und zur Kategorisierung eines Menschen als Mann oder Frau führt (WHO, 2019). *Gender* umschreibt hingegen das soziale Geschlecht, welches vor allem von gesellschaftlichen Normen und Rollenbildern beeinflusst ist und sich insbesondere im Verhalten einer Person äußert – bezüglich der Gesundheit vor allem in der Exposition gegenüber Risikofaktoren, dem Wahrnehmen von Präventionsangeboten oder medizinischer Hilfe im Krankheitsfall (Mauvais-Jarvis et al., 2020; WHO, 2019). Die Unterteilung in *männlich* und *weiblich* ist anhand des sozialen Geschlechts weniger einfach

möglich, da „bei vielen Menschen maskuline und feminine Züge parallel bestehen und unterschiedlich stark ausgeprägt sind“ [S. 566 in (Mauvais-Jarvis et al., 2020)]. Inwiefern ihr soziales Geschlecht die Gesundheit einer Person beeinflusst, variiert dabei stark im Verlauf der Zeit und weist deutliche globale Unterschiede auf (WHO, 2019). Um Einflüsse des sozialen Geschlechts von der Betrachtung auszuschließen, wurden in der BASE II-Studie Männer und Frauen anhand eines Gender-Scores auf Grundlage von sogenannten genderabhängigen Variablen gematcht, wodurch die Autor*innen beim Vergleich von Männern und Frauen mit gleichem Gender-Score die Effekte des biologischen Geschlechts messen wollten (Pohrt et al., 2022).

Die spezifischen Eigenschaften und medizinischen Bedürfnisse von zwischengeschlechtlichen (intersexuellen) Personen, deren „physikalische oder biologische Geschlechtscharakteristika nicht zu den herkömmlichen Definitionen von weiblich und männlich passen“ [S. 2 in (WHO, 2019)], ebenso wie von Personen mit Transidentität, bei denen das bei der Geburt zugewiesene Geschlecht nicht zum subjektiven Erleben des Selbst passt (Mauvais-Jarvis et al., 2020), werden in der vorliegenden Arbeit nicht näher besprochen.

Sowohl für biologische Faktoren im Auftreten und der Ausprägung von Erkrankungen als auch bezüglich des Gesundheitsverhaltens sind zahlreiche Beispiele für Unterschiede zwischen Männern und Frauen bekannt (Mauvais-Jarvis et al., 2020; Sieverding und Kendel, 2012; WHO, 2019). Für die Beschreibung dieser Unterschiede schlagen Pohrt et al. (2022) die Verwendung von *geschlechts-spezifisch* vor, wenn eine Disposition zwingend an das biologische Geschlecht gekoppelt ist, sowie *geschlechts-typisch* sofern es sich um eine Eigenschaft handelt, die üblicherweise häufiger bei einem der Geschlechter anzutreffen ist. Darüber hinaus spielt auch die Erwartungshaltung der Behandelnden gegenüber Patienten und Patientinnen, sowie deren eigenes Geschlecht eine bedeutende Rolle in der – erwünschten wie unerwünschten – Ungleichbehandlung von Frauen und Männern in der klinischen Praxis (Mauvais-Jarvis et al., 2020; Sieverding und Kendel, 2012). Geschlechtsunterschiede bei Hochaltrigen, insbesondere bezogen auf Effektivität und Verträglichkeit medikamentöser Therapien, stellen bislang ein Randthema der medizinischen Forschung dar (Schwartz, 2007). Schwartz (2007) zufolge hinge dies einerseits mit dem vorgenannten unzureichenden Einschluss älterer Frauen in Studien zusammen und zum anderen mit „der Fehlannahme, dass mit dem Rückgang der Sexualhormone im Alter auch

Unterschiede in der Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik zwischen den Geschlechtern weniger werden“ [S. 93 in (Schwartz, 2007)].

Auf bekannte Geschlechtsunterschiede soll im Folgenden beispielhaft anhand kardiovaskulärer, renaler und alterstypischer Erkrankungen eingegangen werden, da diese aufgrund ihrer hohen Prävalenz die größte Relevanz für geriatrische Patient*innen haben. Außerdem werden zum Ende des Kapitels auch Geschlechtsunterschiede in der Pharmakologie thematisiert.

1.2.1 Sex und Gender bei kardiovaskulären Erkrankungen

Jahrzehntelang galten kardiovaskuläre Erkrankungen als *typisch männliches* Feld der Medizin, von dem Frauen vermeintlich deutlich weniger stark betroffen waren (Healy, 1991; Sieverding und Kendel, 2012; Vitale et al., 2017). Dies gilt auch mit als Grund für den Umstand, dass viele richtungsweisende Studien ganz überwiegend an Männern durchgeführt wurden (Healy, 1991; Lee et al., 2001; Vitale et al., 2017). Diese Annahme ist mittlerweile allerdings mindestens für ältere Patient*innen überholt: Während Männer unter 60 Jahren drei- bis viermal so häufig von einem akuten Koronarsyndrom (acute coronary syndrom, ACS) betroffen sind, ist die Mehrzahl der betroffenen Patient*innen über 75 weiblich (EUGenMed et al., 2016). Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) zufolge sind in Deutschland 24,1 % der Männer und 16 % der Frauen ab 75 Jahren von einer koronaren Herzerkrankung (KHK) betroffen (Busch und Kuhnert, 2017), die Prävalenz ist dabei in allen Altersgruppen bei den Männern höher als bei den Frauen (Busch und Kuhnert, 2017; Walter et al., 2008). Es wird jedoch davon ausgegangen, dass ischämische Herzerkrankungen bei Frauen unterdiagnostiziert sind (Mauvais-Jarvis et al., 2020): „Entsprechende Symptome [werden] bei Frauen seltener auf eine mögliche Herzerkrankung“ [S. 1121 in (Sieverding und Kendel, 2012)] zurückgeführt, weshalb es zu deutlichen Verzögerungen in der Diagnosestellung kommen kann (Garcia et al., 2016; Regitz-Zagrosek, 2020; Sieverding und Kendel, 2012). Kardiovaskuläre Erkrankungen machen bei beiden Geschlechtern die häufigste Todesursache aus, wobei Frauen häufiger betroffen sind (in 2013: 43,3 % der Frauen und 35,7 % der Männer) (Dierks, 2008; Robert Koch-Institut, 2015). Frauen und Männer unterschieden sich sowohl bezüglich der Manifestation als auch in der Prognose und im Therapieansprechen von kardiovaskulären Erkrankungen (Regitz-Zagrosek, 2006; Schwartz, 2003a; Vitale et al., 2017).

Unter anderem weil weibliche Geschlechtshormone die kardiovaskuläre Funktion sowie auch Arzneimittelmetabolisierung und -wirkung beeinflussen, variiert das Therapieansprechen bei Frauen im Verlauf ihres Lebens, was einerseits die Notwendigkeit ausgiebiger Forschung deutlich macht, diese andererseits aber auch erschwert (Vitale et al., 2017). So wirken sich Östrogene beispielsweise auf die kardiale Erregungsrückbildung aus (Spoletini et al., 2012). Durch die protektive Wirkung von Östrogen auf das Herz-Kreislauf-System manifestieren sich kardiovaskuläre Erkrankungen außerdem bei Frauen je nach Quelle durchschnittlich sieben bis 20 Jahre später als bei männlichen Patienten (EUGenMed et al., 2016; Garcia et al., 2016; Regitz-Zagrosek, 2006). Verschiedene Studien zum therapeutischen Effekt von Betablockern ließen in der Vergangenheit Bedenken dazu aufkommen, inwieweit Frauen von der Verordnung gängiger Vertreter wie Metoprolol oder Carvedilol tatsächlich profitieren (Franconi et al., 2007; Regitz-Zagrosek, 2006; Schwartz, 2003a). Kardiovaskuläre Risikofaktoren unterscheiden sich bei Männern und Frauen dahingehend, dass sie in unterschiedlichem Maße zu Krankheitsentstehung und -progress beitragen (EUGenMed et al., 2016; Garcia et al., 2016; Mauvais-Jarvis et al., 2020; Regitz-Zagrosek, 2006, 2017). So fördern eine Diabeteserkrankung, Übergewicht und arterielle Hypertonie stärker bei Frauen als bei Männern die Entwicklung ischämischer Herzerkrankungen oder einer Herzinsuffizienz (EUGenMed et al., 2016; Garcia et al., 2016; Mauvais-Jarvis et al., 2020; Regitz-Zagrosek, 2006, 2017). Daten der Framingham Heart-Studie zufolge erreichen bei Vorliegen von mindestens vier kardiovaskulären Risikofaktoren, noch 2 % der Männer und 14 % der Frauen ein Alter von 85 Jahren (Terry et al., 2005). Daneben ist für Männer bekannt, dass diese häufiger Raucher sind oder waren (Luy, 2002; Robert Koch-Institut, 2015; Statistisches Bundesamt, 2016). Neuere Studien hinterfragen die Rolle des biologischen Geschlechts hinsichtlich der Ausprägung von und der Vulnerabilität für kardiovaskuläre Risikofaktoren und sehen eher „die Persönlichkeitszüge, soziale Rollen und das Lebensumfeld“ [S. 523 in (Pelletier et al., 2015)] – also Komponenten des sozialen Geschlechts der Patient*innen - als Haupteinflussfaktoren (Nauman et al., 2021; Pelletier et al., 2015).

Im Falle eines Herzinfarkts oder des Vorliegens von Angina Pectoris (AP) unterschätzen Frauen häufig ihr persönliches Risiko, weshalb es oft erst verzögert zur Inanspruchnahme von medizinischer Hilfe kommt (Mauvais-Jarvis et al., 2020; Regitz-Zagrosek, 2017, 2020). Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die Zeit bis zur korrekten Diagnosestellung und Einleitung einer adäquaten Therapie bei Frauen mit

einem ACS länger ist als bei Männern (EUGenMed et al., 2016; Garcia et al., 2016; Wu et al., 2018), auch weil sie seltener die vermeintlich klassischen Symptome wie linksseitigen Brustschmerz, dafür eher Atembeschwerden, Übelkeit und Erbrechen aufweisen (Garcia et al., 2016; Mauvais-Jarvis et al., 2020; Regitz-Zagrosek, 2006). In diesem Zusammenhang wurde der Begriff des *Yentl-Syndroms* geprägt, wonach Frauen, die im Falle ischämischer Herzerkrankungen eine *männertypische* Symptomatik aufweisen (und damit „wie ein Mann aussehen“ [S. 1282 in (Garcia et al., 2016)]) eher eine entsprechende Diagnose und Therapie erhalten (Garcia et al., 2016; Healy, 1991). Wu et. al (2018) wiesen nach, dass eine initial falsche Diagnose, welche mit einer Verzögerung der adäquaten Therapiemaßnahmen einhergeht, häufiger bei älteren Personen und Frauen gestellt wird und assoziiert ist mit einer erhöhten Mortalität - insbesondere mit zunehmendem Alter der Betroffenen. Im Krankenhaus versterben mehr Frauen infolge eines ACS, was unter anderem auf ihr höheres Alter, die vorgenannte verzögerte Diagnosestellung und die seltener gestellte Indikation zur interventionellen oder medikamentösen Therapie zurückgeführt wird (EUGenMed et al., 2016; Regitz-Zagrosek, 2006).

Bei typischer AP zeigen sich bei Frauen in der Herzkatheteruntersuchung seltener arterielle Stenosen im Sinne eines obstruktiven Myokardinfarkts, stattdessen besteht bei ihnen häufiger eine Mikroangiopathie (Garcia et al., 2016; Mauvais-Jarvis et al., 2020; Regitz-Zagrosek, 2006). Von der durch emotionalen Stress getriggerten Tako-Tsubo-Kardiomyopathie sind überwiegend Frauen betroffen (EUGenMed et al., 2016; Garcia et al., 2016; Regitz-Zagrosek, 2006, 2017). Eine Herzinsuffizienz, von welcher ca. 10 % der älteren Patienten betroffen sind (EUGenMed et al., 2016; Mauvais-Jarvis et al., 2020), zeigt sich bei Männern häufiger mit reduzierter Auswurfleistung (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) auf dem Boden einer kardialen Ischämie, während die Ejektionsfraktion bei Frauen mit Herzinsuffizienz häufig erhalten ist (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) (EUGenMed et al., 2016; Garcia et al., 2016; Mauvais-Jarvis et al., 2020; Regitz-Zagrosek, 2006, 2017). Gründe hierfür und mögliche therapeutische Ansatzpunkte bei HFpEF sind bislang wenig erforscht (Garcia et al., 2016; Raz und Miller, 2012). Die Letalität der Herzinsuffizienz ist bei Frauen geringer (EUGenMed et al., 2016; Regitz-Zagrosek, 2006).

Ein bestehender Hypertonus ist bei älteren Frauen häufiger nicht kontrolliert als bei älteren Männern (Garcia et al., 2016). Der Großteil der Frauen profitiert bezüglich

kardialer Ereignisse nicht oder nur in geringem Maße von einer Primärprävention mit Acetylsalicylsäure (ASS) (Dorresteijn et al., 2011; Garcia et al., 2016; Thürmann, 2006; van Kruijsdijk et al., 2015) und ist im Gegenzug deutlich häufiger von damit verbundenen gastrointestinalen Blutungen betroffen (Garcia et al., 2016; van Kruijsdijk et al., 2015). Generell ist das Blutungsrisiko bei (älteren) Frauen mit plättchenhemmender Therapie oder Antikoagulation höher als bei Männern (EUGenMed et al., 2016; Schwartz, 2003a).

Daneben sind Frauen häufiger von Nebenwirkungen durch Medikamente mit Ansatz am kardiovaskulären System betroffen (EUGenMed et al., 2016; Schwartz, 2003a; Spoletini et al., 2012; Zopf et al., 2008), beispielsweise von Husten unter der Einnahme von Hemmern des Angiotensin Converting Enzyme (ACE-Hemmern) (Regitz-Zagrosek, 2006, 2017; Schwartz, 2003a; Spoletini et al., 2012; Thürmann, 2005), Elektrolytverschiebungen durch Diuretika (Franconi et al., 2007; Schwartz, 2003a; Spoletini et al., 2012) oder Blutungskomplikationen unter Antikoagulantien (Franconi et al., 2007; Hofer-Dückelmann et al., 2011; Schwartz, 2003a, 2007; Spoletini et al., 2012). Gleichzeitig sind sie auch vulnerabler für UAW am Herzen, wie QT-Verlängerungen und Torsade-de-Pointes-Tachykardien im Zusammenhang mit der Einnahme von beispielsweise Neuroleptika oder Antibiotika (EUGenMed et al., 2016; Franconi et al., 2007; Regitz-Zagrosek, 2006, 2017; Schwartz, 2003a; Spoletini et al., 2012; Thürmann, 2005; Vitale et al., 2017).

1.2.2 Sex und Gender bei renalen Erkrankungen

In allen Altersstufen ist die Ausscheidungsfunktion der Niere bei Frauen weniger stark ausgeprägt als bei Männern (Franconi et al., 2007), was sich auch in vielen Formeln zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) in Gestalt eines Verrechnungsfaktors für weibliches Geschlecht ausdrückt (Schwartz, 2007; Wehling und Burkhardt, 2019). Eine reduzierte Nierenfunktion, chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD) oder Niereninsuffizienz liegen häufiger bei Frauen als Männern vor (König et al., 2017; Mauvais-Jarvis et al., 2020; Robert Koch-Institut, 2015). Die CKD entsteht bei Frauen öfter infolge von Autoimmunerkrankungen oder Infektionen, während bei Männern eher arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus auslösend sind (Mauvais-Jarvis et al., 2020). Trotz der höheren Prävalenz von CKD bei Frauen, ist ein größerer Teil der Patient*innen, welche eine Dialysebehandlung beginnen männlich

(Mauvais-Jarvis et al., 2020). Als Erklärung hierfür wird einerseits der biologisch bedingte raschere Progress einer CKD bei Männern, andererseits die Präferenz vieler älterer, allein lebender Frauen ohne adäquate Unterstützung im Umfeld für eine konservative Therapie angeführt (Mauvais-Jarvis et al., 2020). Im Rahmen der BASE II-Studie konnte gezeigt werden, dass das Bestehen einer Polypharmazie mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine CKD bei Männern, nicht aber bei Frauen einherging (König et al., 2017).

1.2.3 Sex und Gender bei Erkrankungen des Alters

Als klassische Alterskrankheit steigt die Erkrankungswahrscheinlichkeit für Demenzerkrankungen mit zunehmendem Lebensalter deutlich: Sind unter den 65- bis 69-jährigen Personen etwa 1 % von Demenz betroffen, liegt die Prävalenz unter Patient*innen über 90 Jahren bei mehr als 30 % (Robert Koch-Institut, 2015; Walter et al., 2008). Bei der mit mehr als 70 % häufigsten Demenzform, der Alzheimer Demenz, zeigen Frauen in allen Altersgruppen eine etwa 20 bis 30 % höhere Inzidenz als gleichaltrige Männer (Walter et al., 2008). Bekannte Risikogene führen im Falle ihres Vorliegens bei Frauen deutlich häufiger als bei Männern zur Manifestation einer Alzheimererkrankung (Mauvais-Jarvis et al., 2020). Außerdem verläuft der Progress der kognitiven Einschränkungen bei Frauen rascher, was möglicherweise dazu beiträgt, dass bei Frauen seltener die Vorstufe der leichten kognitiven Einschränkung (mild cognitive impairment, MCI) diagnostiziert wird (Mauvais-Jarvis et al., 2020). Von anderen Demenzformen, wie der Lewy-Körperchen Demenz, der frontotemporalen oder der vaskulär bedingten Demenz sind wiederum mehr Männer als Frauen betroffen (Walter et al., 2008). Aus den vorgenannten Gründen und insbesondere „aufgrund des höheren Anteils an Frauen in der hochaltrigen Bevölkerung übersteigt die bloße Zahl der demenzkranken hochaltrigen Frauen die der Männer bei weitem“ [S. 486 in (Walter et al., 2008)] (Mauvais-Jarvis et al., 2020; Robert Koch-Institut, 2015).

Der Begriff der *Frailty* (zu Deutsch *Gebrechlichkeit*) umschreibt eine „kritische Einschränkung der körperlichen und psychischen Funktionsreserven älterer Menschen“ [S. 420 in (Robert Koch-Institut, 2015)], welche bedingt, dass hinzukommende Belastungen die funktionellen Kapazitäten der Patient*innen überschreiten (Berthold, 2020b; Burkhardt, 2019a; Robert Koch-Institut, 2015). Gordon et al. (2017) beschreiben Frailty als Bindeglied zwischen dem reduzierten Gesundheitszustand und dessen

negativen Auswirkungen auf ältere Patient*innen. Frauen waren in den Studien des Reviews in allen Altersgruppen häufiger von Frailty betroffen (Gordon et al., 2017), scheinen diese aber besser verkraften zu können als Männer, was sich in einer geringeren Mortalität bei gleichem Ausmaß von Frailty ausgedrückt hat (Gordon et al., 2018; Gordon et al., 2017). Auch andere Studien fanden eine höhere Prävalenz von Frailty bei älteren Frauen (Berthold, 2020b). Daneben kommt es im Alter häufig zur Abnahme von Muskelmasse und -funktion, was als Sarkopenie bezeichnet wird (Berthold, 2020b; Robert Koch-Institut, 2015; Wehling und Burkhardt, 2019). Gemeinsam tragen Frailty und Sarkopenie mit dazu bei, dass Stürze bei älteren Patient*innen gehäuft vorkommen (Berthold, 2020b; Burkhardt, 2019a; Robert Koch-Institut, 2015). Die Daten zu Geschlechtsunterschieden in der Prävalenz von Stürzen sind inhomogen, kommen aber meist zu dem Schluss, dass Frauen häufiger als Männer von Stürzen im Alter betroffen sind (Ambrose et al., 2013; Peel, 2011; Rapp et al., 2014; Robert Koch-Institut, 2015).

In Hinblick auf Stürze im Alter ist auch die hohe Prävalenz von Osteoporose - insbesondere bei älteren Frauen - relevant, da diese das Auftreten sturzbedingter Frakturen begünstigt (Compston et al., 2019; Oden et al., 2013). In Deutschland sind laut Hochrechnungen aus Krankenkassendaten fast fünfmal so viele Frauen wie Männer von Osteoporose betroffen (Hadji et al., 2013). Außerdem treten die Erkrankung sowie osteoporosebedingte Frakturen bei Frauen bereits in jüngeren Altersgruppen auf (Walter et al., 2008). Statistisch wird eine von zwei Frauen im Alter von 50 Jahren in ihrer Restlebenszeit eine osteoporotische Fraktur erleiden, bei den Männern über 50 Jahren ist es nur jeder fünfte (Ayub et al., 2021). Die Prävalenz der Osteoporose steigt bei beiden Geschlechtern mit dem Alter, so sind in der Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen 8 % der Männer und 32 % der Frauen an Osteoporose erkrankt, bei Patienten ab 75 Jahren sind es 15 % der Männer und 48 % der Frauen (Hadji et al., 2013).

1.2.4 Sex und Gender in der Pharmakologie

Nach Thürmann (2006) können Geschlechtsunterschiede in Wirkung und Verträglichkeit einer medikamentösen Therapie auf vier Ebenen zustande kommen: Erstens durch ungleiche Metabolisation, welche Wirkung und Wirkdauer beeinflusst, zweitens über eine unterschiedliche Sensibilität der Zielstrukturen, wie Ionenkanäle oder Rezeptoren, drittens durch eine unterschiedliche Pathophysiologie der Erkrankung selbst

und viertens aufgrund Unterschieden in Symptomwahrnehmung und Krankheitskonzept (Thürmann, 2006). Zu Unterschieden in der Epidemiologie und Pathophysiologie von Erkrankungen wurde in den vorangegangenen Unterkapiteln bereits Stellung genommen. Bezüglich des letztgenannten Punkts spielen eher soziale als biologische Geschlechtsaspekte eine Rolle. Hierauf wird unter Kapitel 1.3.3 weiter eingegangen.

In Bezug auf die Pharmakokinetik und -dynamik von Medikamenten sind Unterschiede zwischen Männern und Frauen in erster Linie auf Geschlechtshormone, Geschlechtschromosomen und geschlechtsspezifische Genexpression der Autosomen zurückzuführen (Carey et al., 2017; Franconi et al., 2007; Vitale et al., 2017). Geschlechtshormone wirken sich beispielsweise über die Konstitution und den Metabolismus auf den Organismus aus (Regitz-Zagrosek und Seeland, 2012; Spoletini et al., 2012) und sorgen dafür, dass Frauen und Männer unterschiedlich auf medikamentöse Therapien reagieren (Rochon et al., 2021; Spoletini et al., 2012). Während die Konzentration von Androgenen bei männlichen Organismen über die Lebensspanne kaum schwankt, ist dies bei Frauen anders, deren Hormonspiegel monatlich durch den Menstruationszyklus, daneben aber auch durch Schwangerschaft, Stillzeit und Menopause oder durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva und Hormonersatztherapien beeinflusst wird (Spoletini et al., 2012). Wie oben bereits ausgeführt sind diese Schwankungen ein Grund, der zur Unterrepräsentation von Frauen in klinischen Studien beigetragen hat (Spoletini et al., 2012; Thürmann, 2005; Vitale et al., 2017).

Östrogen führt bei Frauen zu einer Hemmung der gastralen Entleerung (Soldin und Mattison, 2009; Spoletini et al., 2012; Waxman und Holloway, 2009), die Passagezeit ist insgesamt länger als bei Männern, was jeweils Einfluss auf die Absorption und Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln nehmen kann (Franconi et al., 2007; Soldin und Mattison, 2009; Spoletini et al., 2012). Männer haben zudem einen stärker sauren Magen-pH, was zu einer veränderten Absorption schwacher Säuren und Basen führt (Soldin und Mattison, 2009; Spoletini et al., 2012). Geschlechtsspezifische Unterschiede sind auch für die Plasmaeiweißbindung von Substanzen beschrieben, für die bislang aber kein klinischer Effekt ausgemacht werden konnte (Franconi et al., 2007; Schwartz, 2003b; Soldin und Mattison, 2009; Thürmann, 2005, 2006).

Im Vergleich zu Männern sind Frauen im Schnitt kleiner und leichter (Schwartz, 2003b; Soldin und Mattison, 2009; Thürmann, 2005, 2006; Waxman und Holloway, 2009), was einigen Experten zufolge bereits die bedeutendste Rolle für die unterschiedliche

Wirkung und Verträglichkeit von Medikamenten bei Männern und Frauen spielen könnte (Franconi et al., 2007; Schwartz, 2003a, b, 2007; Spoletini et al., 2012). Der Körperwasseranteil, sowie das intravasale Volumen sind bei prämenopausalen Frauen niedriger als bei Männern (Franconi et al., 2007; Schwartz, 2003a, b; Soldin und Mattison, 2009; Spoletini et al., 2012; Waxman und Holloway, 2009), erhöhen sich jedoch in der zweiten Zyklushälfte, sowie in der Schwangerschaft infolge einer östrogen- und progesteronbedingten Natrium- und Wasserretention, sodass die selbe Dosis zu unterschiedlichen Zeiten eine unterschiedliche Serumkonzentration bewirken kann (Spoletini et al., 2012), wobei die klinische Relevanz dieser Veränderung fraglich ist (Thürmann, 2005). Stattdessen haben Frauen einen höheren Körperfettanteil, wodurch lipophile Medikamente ein höheres Distributionsvolumen haben (Franconi et al., 2007; Schwartz, 2003a, b; Soldin und Mattison, 2009; Spoletini et al., 2012; Waxman und Holloway, 2009). Die Wirkdauer lipophiler Substanzen wie beispielsweise der Muskelrelaxanzien Rocuronium und Vecuronium oder Diazepam ist daher bei Frauen länger als bei Männern (Schwartz, 2003b; Soldin und Mattison, 2009).

Unterschiedlichen Genexpressionsmuster spielen im Bereich der Pharmakologie besonders in der hepatischen Metabolisierung von Pharmaka eine Rolle: Für die sogenannten Phase 1-Reaktionen der hepatischen Biotransformation sind in erster Linie Monooxygenasen des Cytochrom P450-Systems von Bedeutung, deren Isoenzyme bei Männern und Frauen teilweise unterschiedlich stark exprimiert werden (Franconi et al., 2007; Schwartz, 2003b, 2007; Soldin und Mattison, 2009; Spoletini et al., 2012; Thürmann, 2005, 2006; Waxman und Holloway, 2009). Die für die Cytochrom P450-Isoenzyme (CYP) codierenden Gene finden sich überwiegend auf Autosomen, sodass die unterschiedliche Expression dieser Gene bei Männern und Frauen insbesondere auf Umwelteinflüsse und endogene Hormone zurückzuführen ist (Franconi et al., 2007; Soldin und Mattison, 2009; Waxman und Holloway, 2009).

Männer weisen eine höhere Konzentration von CYP1A2, CYP2D6 und CYP2E1 auf (Franconi et al., 2007; Schwartz, 2003b, 2007; Soldin und Mattison, 2009; Spoletini et al., 2012; Waxman und Holloway, 2009). Infolge der höheren Aktivität von CYP2D6 metabolisieren sie Betablocker wie Metoprolol und Propranolol schneller als Frauen (Franconi et al., 2007; Spoletini et al., 2012; Thürmann, 2005, 2006; Waxman und Holloway, 2009), sodass „dieselbe Dosis dieser Betablocker bei Frauen in der Lage ist, Herzfrequenz und systolischen Blutdruck stärker zu senken“ [S. 87 in (Franconi et

al., 2007)] (Thürmann, 2005, 2006). Neuroleptika wie Olanzapin oder Clozapin, welche über CYP1A2 abgebaut werden (Schwartz, 2007; Thürmann, 2005, 2006), zeigen infolge der geringeren Metabolisierung bei Frauen ein besseres Ansprechen, aber auch eine höhere Nebenwirkungsrate (Soldin und Mattison, 2009; Waxman und Holloway, 2009). Frauen jeden Alters hingegen metabolisieren Substrate des CYP3A4 schneller als Männer (Franconi et al., 2007; Schwartz, 2003b, 2007; Soldin und Mattison, 2009; Spoletini et al., 2012; Thürmann, 2005; Waxman und Holloway, 2009). CYP3A4 metabolisiert bis zu 50% aller Medikamente, darunter Midazolam, Cyclosporin, Verapamil, Erythromycin, Nifedipin und Diazepam (Franconi et al., 2007; Schwartz, 2003b, 2007; Soldin und Mattison, 2009; Spoletini et al., 2012; Thürmann, 2005). Zudem ist CYP3A4 an der Metabolisierung von Geschlechtshormonen und Kortikosteroiden beteiligt (Spoletini et al., 2012; Thürmann, 2005). Es wird jedoch vermutet, dass dieser Unterschied in der Metabolisierung nicht infolge einer stärkeren Expression von CYP3A4 bei Frauen zustande kommt, sondern dass vielmehr eine verminderte Aktivität des P-Glykoproteins bei Frauen im Vergleich mit Männern zu einer erhöhten intrazellulären Substratkonzentration und darüber zu einer gesteigerten Metabolisierung der genannten Substanzen führt (Cummins et al., 2002; Franconi et al., 2007; Schwartz, 2007). Eine größere Rolle in der Veränderung der Metabolisierungsrate von CYP3A4 als das Geschlecht einer Person könnte jedoch die gleichzeitige Einnahme von induzierenden oder inhibierenden Substanzen spielen (Schwartz, 2007), wobei beispielsweise die Induktion von CYP3A4 durch Johanniskrautextrakte bei Frauen stärker ausgeprägt ist als bei Männern (Franconi et al., 2007; Schwartz, 2007; Thürmann, 2005).

In der zweiten Phase der hepatischen Biotransformation erfolgt die Konjugation mit diversen polaren Gruppen, damit hydrophile Verbindungen entstehen, die renal ausgeschieden werden können (Franconi et al., 2007). Neben einer Vielzahl bekannter, unterschiedlich aktiver Polymorphismen (Spoletini et al., 2012), weisen einige der beteiligten Enzyme eine höhere Aktivität bei Männern als bei Frauen auf (Franconi et al., 2007; Schwartz, 2003b; Soldin und Mattison, 2009; Spoletini et al., 2012; Waxman und Holloway, 2009).

Bezüglich der renalen Ausscheidung sind Männer infolge ihrer höheren glomerulären Filtration im Vorteil (Franconi et al., 2007; Schwartz, 2003b, 2007; Soldin und Mattison, 2009; Spoletini et al., 2012; Waxman und Holloway, 2009). Die Ausnahme davon bildet

die schwangere Frau, bei der infolge eines gesteigerten renalen Blutflusses die GFR zunimmt (Soldin und Mattison, 2009).

Bezüglich der Pharmakodynamik sind Geschlechtsunterschiede bei den Zielstrukturen, beispielsweise für die Sensitivität von Ionenkanälen und Rezeptoren oder in Abläufen des Immunsystems, beschrieben, welche ebenfalls dazu beitragen können, dass sich das Ansprechen von Männern und Frauen auf manche Medikamente unterscheidet (Franconi et al., 2007; Regitz-Zagrosek und Seeland, 2012; Soldin und Mattison, 2009; Spoletini et al., 2012; Thürmann, 2005, 2006).

1.3 Besonderheiten in der Behandlung von älteren Frauen

Bezüglich der Lebensrealität und Gesundheit älterer Menschen in Deutschland stellt die Berliner Altersstudie² (BASE) (Baltes et al., 1996b), welche erstmals ab 1990 und ab 2009 erneut durchgeführt wurde (BASE II), bis heute eine ausgesprochen umfangreiche Datenquelle dar. Viele Aspekte der Besonderheiten und Unterschiede in der physischen und psychischen Gesundheit alter Männer und Frauen konnten hier bereits aufgezeigt werden. In dieser Arbeit wird auf die ursprüngliche BASE-Kohorte (Baltes et al., 1996b), sowie die BASE II-Kohorte (Bertram et al., 2014) immer wieder als Referenzpopulation für die Gruppe hochaltriger Menschen in Deutschland eingegangen werden, um diese mit den Teilnehmenden der VALFORTA-Kohorte zu vergleichen.

² **Die Berliner Altersstudie (BASE)** (Baltes et al., 1996b) untersuchte erstmals in den Jahren 1990-1993 im Rahmen einer Querschnittserhebung eine nach Alter und Geschlecht geschichtete Kohorte von 516 West-Berlinern im Alter von 70 bis über 100 Jahren. In den Folgejahren wurde die Studie als Längsschnittsstudie weitergeführt (Baltes et al., 1996b). Die interdisziplinäre Erhebung umfasste medizinisch-geriatrische, psychologisch und psychiatrische, soziologische und ökonomische Daten der Teilnehmer und Teilnehmerinnen und hatte unter anderem die Generierung eines Referenzdatensatz der älteren Bevölkerung einer deutschen Großstadt zum Ziel (Baltes et al., 1996b). Aus sechs definierten Alterskategorien wurden je 43 Männer und Frauen rekrutiert (Baltes et al., 1996b). Die Studienkohorte spiegelt daher keine repräsentative Bevölkerungsstichprobe wider, welche einen größeren Anteil älterer Menschen jüngerer Altersgruppen (also mehr 70- als 90-Jährige) und mehr Frauen als Männer enthalten würde, sondern bietet vielmehr die Möglichkeit zur statistisch aussagekräftigen Analyse von Alterseffekten, wie auch von Geschlechtsunterschieden bis ins hohe Alter (Baltes et al., 1996b). Aufgrund der unterschiedlichen Lebenserwartung bilden die eingeschlossenen Männer den Autoren zufolge ggf. eine „ausgewähltere Stichprobe“, wobei ein solcher „positiver Verzerrungseffekt (...) dann nur eine auch in der allgemeinen Bevölkerung bestehende Gegebenheit“ (S. 581 in Baltes et al., 1996a) widerspiegeln.

1.3.1 Lebensrealitäten älterer Frauen

In Deutschland beträgt der Frauenanteil in der Bevölkerungsgruppe der über 60-Jährigen 56 %, von den über 80- bis 89-Jährigen sind 63 % weiblich (Statistisches Bundesamt, 2016). Für diesen Frauenüberschuss in den Altersstufen ab etwa 60 Jahren wurde der Begriff der „Feminisierung des Alters“ geprägt (Baltes et al., 1996a; Davidson et al., 2011; Walter et al., 2008), in Kapitel 1.3.4 soll darauf noch weiterführend eingegangen werden.

Wie auch in der BASE (Baltes et al., 1996a) lassen sich Unterschiede zwischen Frauen und Männern im Vergleich von Familienstand und Wohnsituation erkennen: Ältere Frauen sind häufiger verwitwet, alleinstehend oder geschieden während Männer eher noch mit Ihrem Ehepartner zusammenleben (Davidson et al., 2011; Statistisches Bundesamt, 2015, 2016). Es leben absolut mehr Frauen in Heimen – in BASE betrug der Frauenanteil an den Bewohner*innen der Berliner Pflegeheime 87 % bei einem Populationsanteil von 74 % (Mayer et al., 1996) -, aber auch die sogenannte Heimquote, also der „Anteil der vollstationär versorgten Pflegebedürftigen an allen Pflegebedürftigen der jeweiligen Bevölkerungsgruppe“ [S. 40 in (Statistisches Bundesamt, 2015)], ist bei älteren Frauen höher als bei Männern (Statistisches Bundesamt, 2015, 2016). Dies wird als eine Folge der höheren Lebenserwartung, sowie der geringeren Heirats- oder Wiederverheiratsquoten nach Scheidung oder Verwitwung der Frauen angesehen (Mayer et al., 1996). Dass Frauen im Alter häufiger verwitwet sind, hängt auch damit zusammen, dass sie häufig Männer heiraten, die älter als sie sind (Davidson et al., 2011; Luppä et al., 2011; Statistisches Bundesamt, 2016). Männer haben „eine viel höhere Chance, ihr Alter mit einem (Ehe-)Partner und in einem Privathaushalt zu verbringen“ [S. 616 in (Mayer et al., 1996)]. Neben Frauen waren in BASE vor allem Männer ohne Partnerin in Pflegeheimen versorgt (Mayer et al., 1996). Auch im Jahr 2019, beinahe 30 Jahre nach Beginn der BASE-Erhebungen, hat sich dieses Bild nicht gravierend gewandelt: Zahlen der Pflegestatistik des statistischen Bundesamts (Statistisches Bundesamt, 2020) zeigen, dass der Frauenanteil in den Pflegeheimen mit 70 % höher ist als unter den Personen, welche zuhause versorgt werden (60 %). Die Pflegequote, definiert als „Anteil der Pflegebedürftigen an ihrer Altersgruppe“ [S. 58 in (Statistisches Bundesamt, 2016)], und damit die Anzahl der Empfänger von Leistungen der Pflegeversicherungen steigt insbesondere ab dem 80. Lebensjahr bei Frauen deutlich stärker an als bei Männern (Statistisches Bundesamt,

2020) (Vgl. Abbildung 1). Die Autoren führen dies zum einen auf „Unterschiede [...] in der gesundheitlichen Entwicklung bei Frauen und Männern“ [S. 11 in (Statistisches Bundesamt, 2020)] und zum anderen auf ein abweichendes Antragsverhalten der Geschlechter zurück: So würden pflegebedürftige Männer häufiger zunächst von ihren Frauen versorgt, während bei den vermehrt alleine lebenden Frauen bereits früher externe Hilfe im Rahmen des Leistungsspektrums der Pflegeversicherung notwendig werden würde (Luppa et al., 2011; Statistisches Bundesamt, 2015, 2016, 2020). In BASE II hatten Frauen weniger Unterstützung durch ein soziales Umfeld als Männer angegeben (Pohrt et al., 2022).

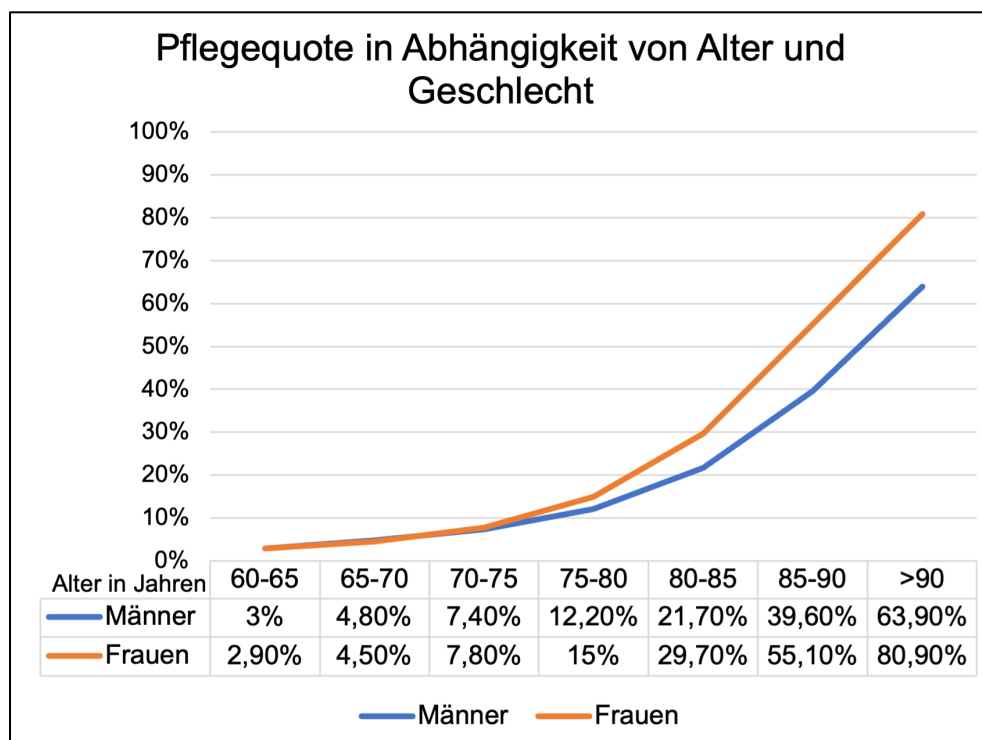


Abbildung 1: Pflegequote in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

Eigene Darstellung nach Daten in (Statistisches Bundesamt, 2020)

Nicht aus den Augen verloren werden sollte bei Betrachtung der Lebenssituation älterer Menschen jedoch, dass der überwiegende Anteil – je nach Berechnungsgrundlage zwei Drittel bis 80 % - der pflegebedürftigen Patient*innen zuhause versorgt werden (Statistisches Bundesamt, 2015, 2016, 2020).

Die Leipziger Langzeitstudie in der Altenbevölkerung (LEILA 75+) (2011) konnte als Prädiktoren eines Heimeintritts für Männer und Frauen unterschiedliche Faktoren identifizieren: Bei beiden Geschlechtern waren die Heimbewohner im Vergleich zu im Privathaushalt lebenden Personen signifikant älter (Luppa et al., 2011). Für Männer

erhöhte sich das Risiko für eine Institutionalisierung um das Dreifache, wenn sie verwitwet, geschieden oder ledig waren, ein vorangegangener Krankenhausaufenthalt ging mit einem fünffachen Risiko einher (Luppa et al., 2011). Bei Frauen konnten ein subjektiv schlecht eingeschätzter Gesundheitszustand, sowie kognitive Beeinträchtigungen als starke Prädiktoren für einen Heimeintritt ermittelt werden (Luppa et al., 2011). Im Beobachtungszeitraum zogen 10,3 % der Männer und 19,5 % der Frauen dauerhaft in ein Pflegeheim um (Luppa et al., 2011). Als ein Grund für diesen Unterschied wird angeführt, dass „Frauen [...] durch ihre höhere Lebenserwartung gegenüber Männern eher ein Alter [erreichen], in dem ein Heimaufenthalt wahrscheinlicher wird“ [S. 188 in (Luppa et al., 2011)].

1.3.2 Körperliche und psychische Gesundheit

Die zunehmende Lebenserwartung bei Frauen wie bei Männern wirft die Frage auf, wie diese gewonnene Lebenszeit verbracht wird. So geht die Kompressionsthese davon aus, dass sich „Erkrankungsepisoden eher in spätere Lebensphasen verschieben“ [S. 426 in (Robert Koch-Institut, 2015)] und eine längere Lebenszeit in Gesundheit – die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) spricht von Healthy Life Expectancy (HLE) (WHO, 2019) - entsteht, während die Extensions- beziehungsweise Medikalisierungsthese besagt, dass sich die Lebenszeit mit behandlungsbedürftigen, chronischen Erkrankungen – im Englischen Years lived with Disability (YLD), Unhealthy life years (UHL) oder years of full health lost through living in unhealthy state (Van Oyen et al., 2013; WHO, 2019) - verlängert (Berthold et al., 2020; Robert Koch-Institut, 2015; Walter et al., 2008).

Bezüglich der körperlichen Gesundheit wiesen die Frauen in BASE mehr medizinische Diagnosen auf als Männer (Baltes et al., 1996a). Dabei waren Männer häufiger von potentiell lebensbedrohlichen kardiovaskulären Erkrankungen betroffen, während Frauen eher an chronischen Krankheiten wie Arthrose, Osteoporose und Herzinsuffizienz litten (Baltes et al., 1996a). Dieses Muster findet sich auch in anderen Erhebungen zur Prävalenz verschiedener akuter wie chronischer Erkrankungen bei älteren Patient*innen (Almagro et al., 2020). Insgesamt waren die zehn Erkrankungen mit der höchsten Prävalenz bei Männern und Frauen in BASE weitestgehend dieselben (Baltes et al., 1996a). Die Hypothese, wonach Frauen eher von chronischen Erkrankungen, die eine hohe Morbidität und Krankheitslast, aber geringere Mortalität

bedingen, betroffen sind besteht bereits seit langem (Baltes et al., 1996a; Davidson et al., 2011; Mayer et al., 1996; Oksuzyan et al., 2008; Sieverding und Kendel, 2012; Verbrugge, 1985), wird aktuell jedoch auch durch Analysen der zugrundeliegenden Literatur kritisch hinterfragt (Gordon und Hubbard, 2019). Geschlechtsunterschiede bei einzelnen Erkrankungen mit besonderer Relevanz für geriatrische Patient*innen wurden bereits unter Kapitel 1.2 ausführlicher besprochen.

Daten des Arzneimittelverordnungsreports aus 2017 (Schröder und Telschow, 2017) geben für die Altersgruppe von 55 bis 79 Jahren einen erhöhten durchschnittlichen Arzneimittelverbrauch in Tagesdosen (defined daily doses, DDD) für Männer aus, während in der Altersgruppe ab 80 Jahren Frauen im Durchschnitt mehr Medikamente einnahmen. Inwieweit ältere Frauen und Männer unterschiedlich häufig von Polypharmazie betroffen sind, ist umstritten (Hellemans et al., 2021; Midao et al., 2018; Pazan und Wehling, 2021; Robert Koch-Institut, 2015; Schwartz, 2007) (Vgl. Kapitel 1.5).

Sowohl bei subjektiver als auch bei objektiver Erhebung des körperlichen Funktionsniveaus erzielten Frauen in BASE schlechtere Ergebnisse als Männer (Baltes et al., 1996a). Besonders in Bezug auf die Alltagsfertigkeiten (activities of daily living, ADL) verschlechterte sich die funktionelle Kapazität bei den Frauen mit zunehmendem Alter, während sie bei Männern stabil blieb (Baltes et al., 1996a). Ein schlechterer funktioneller Status bei älteren Frauen ist auch in der Literatur beschrieben (Almagro et al., 2020; Liang et al., 2008; Oksuzyan et al., 2008; Walter et al., 2008). BASE-Frauen schätzten ihre allgemeine „Lage“ in Bezug auf ihre soziale und psychische Situation, sowie auf körperliche und geistige Funktionalität häufiger als schlecht (36,6 %) oder sehr schlecht (22 %) ein, während Männer diese häufiger als gut (19,8 %) oder durchschnittlich (41,9 %) bezeichneten (Mayer et al., 1996). Eine schlechtere Einschätzung der eigenen Gesundheit durch Frauen findet sich in der Literatur durchgehend (Caroli und Weber-Baghdiguian, 2016; Ellert und Kurth, 2013; Oksuzyan et al., 2008; Robert Koch-Institut, 2006, 2015; Statistisches Bundesamt, 2016), wobei sie mit steigendem Alter eher noch zunimmt (Robert Koch-Institut, 2006, 2015). Die BASE-Autoren führen diesen Geschlechtsunterschied der Überrepräsentation von Frauen in den dysfunktionalen Wahrnehmungsgruppen auf die mit der erhöhten Lebenserwartung gesteigerten Gebrechlichkeit zurück (Mayer et al., 1996). Frauen in BASE neigten in allen Alterskategorien außerdem eher zu Symptomen einer milden Depression im Sinne einer

Dysthymie als Männer (Baltes et al., 1996a). Eine höhere Prävalenz von depressiven Erkrankungen bei Frauen, auch im Alter, deckt sich ebenfalls mit Angaben in der Literatur (Demuth et al., 2021; Mauvais-Jarvis et al., 2020; Robert Koch-Institut, 2015; Thom et al., 2017) und könnte womöglich auch in Teilen zum negativen Attributionsstil der Frauen in Bezug auf ihre Gesundheit beitragen (Barsky et al., 2001). Gleichzeitig gehören Depressionen zu den wahrscheinlich unterdiagnostizierten Erkrankungen bei Männern: Die Diagnose einer Depression wurde bei gleich ausgeprägten, klinisch relevanten Symptomkonstellationen bei Männern seltener gestellt als bei Frauen (Mauvais-Jarvis et al., 2020; Sieverding und Kendel, 2012). Die Rate vollendeter Suizide ist bei Männern jeder Altersstufe deutlich höher als bei Frauen, besonders jedoch unter hochaltrigen Patient*innen: Von 100.000 Personen über 85 Jahren jedes Geschlechts versterben in Deutschland laut Todesursachenstatistik ca. 15-18 Frauen und fast 90 Männer infolge von Suizid, wobei von einer hohen Dunkelziffer nicht erkannter Selbsttötungen ausgegangen wird (Robert Koch-Institut, 2015).

Das Phänomen, wonach Frauen trotz höherer Anzahl chronischer Diagnosen und größerer Unzufriedenheit mit dem eigenen Gesundheitsstatus länger leben, bezeichnet man in der Literatur als Male-Female Health-Survival-Paradox oder neuer auch als Sex-Frailty-Paradox (Gordon und Hubbard, 2019; Gordon et al., 2017; Oksuzyan et al., 2008). Für diese Widersprüche wurden in der Vergangenheit Erklärungen auf biologischer Ebene, sowie Verhaltens- und soziale Faktoren angeführt (Gordon und Hubbard, 2019; Oksuzyan et al., 2008; Verbrugge, 1985). Das Vorliegen von Frailty wurde dabei immer wieder als Brücke zwischen Morbidität und negativen Gesundheitsfolgen (u.a. Mortalität) ausgemacht (Gordon und Hubbard, 2019). Wie bereits in Kapitel 1.2.3 ausgeführt, sind ältere Frauen in größerem Umfang von Frailty betroffen, welche sie jedoch besser zu tolerieren scheinen (Gordon und Hubbard, 2019; Gordon et al., 2018).

Der unterschiedlichen Bewertung ihres Gesundheitszustands könnte auch mit zugrunde liegen, dass Frauen häufiger Symptome ohne eindeutigen organischen Zusammenhang, beispielsweise Schlaf- und Konzentrationsstörungen oder ein allgemeines Unwohlsein angeben (Barsky et al., 2001; Caroli und Weber-Baghdiguian, 2016; Gijsbers van Wjik und Kolk, 1997; Oksuzyan et al., 2008; Sieverding und Kendel, 2012) und Krankheitssymptome selbst häufiger als stress- oder psychisch bedingt deuten (Sieverding und Kendel, 2012). Klassische Vorstellungen von Männlichkeit und

Weiblichkeit führen dazu, dass es bei Frauen gesellschaftlich akzeptierter scheint, krank zu sein, Symptome zu diskutieren und sich mit medizinischen Belangen auseinanderzusetzen (Gijsbers van Wjik und Kolk, 1997; Gordon und Hubbard, 2019; Oksuzyan et al., 2008; Verbrugge, 1985). Die durchschnittliche Anzahl von Arztkontakten ist bei Frauen in der Regel etwas höher als bei Männern (Gordon und Hubbard, 2019; Oksuzyan et al., 2008; Robert Koch-Institut, 2015; Sieverding und Kendel, 2012), insbesondere „mit zunehmendem Alter verlieren die Geschlechtsunterschiede bei der Inanspruchnahme ärztlicher Hilfe [jedoch] an Bedeutung“ [S. 1119 in (Sieverding und Kendel, 2012)]. Im folgenden Kapitel soll darauf nochmals ausführlicher eingegangen werden. Dass ältere Männer etwas häufiger im Krankenhaus behandelt werden als Frauen (Statistisches Bundesamt, 2016), wird auch mit einer verzögerten Inanspruchnahme medizinischer Behandlung in Verbindung gebracht (Mauvais-Jarvis et al., 2020; Oksuzyan et al., 2008; Sieverding und Kendel, 2012).

Der Vorteil der Frauen in Bezug auf ihre Lebenserwartung (Vgl. Kapitel 1.3.4) wird in vielen europäischen Ländern durch eine größere Anzahl von Jahren bei eingeschränkter Gesundheit abgeschwächt, sodass die Lebenserwartung in Gesundheit (HLE) sich häufig nicht mehr oder sogar zu Ungunsten der Frauen unterscheidet (Healy, 1991; Robert Koch-Institut, 2006; Van Oyen et al., 2013; Walter et al., 2008).

1.3.3 Geschlechtsunterschiede in der Arzt-Patienten-Interaktion

21 % der Studienteilnehmenden der BASE gaben in der Befragung an, im vorangegangenen Jahr mindestens einmal im Krankenhaus behandelt worden zu sein. Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern fand sich hierbei nicht (Linden et al., 1996). Ebenso konnte kein Unterschied in der Häufigkeit der Hausarztkontakte, der eingenommenen Medikamente und der Inanspruchnahme von Hilfe zwischen älteren Männern und Frauen ausgemacht werden (Linden et al., 1996).

Frauen nähmen Symptome häufiger als behandlungsbedürftig wahr, während Männer in einer Studie auch für schwerwiegende Symptome (z.B. „Engegefühl oder Schmerzen in der Brust“) seltener angaben, deswegen einen Arzt aufsuchen zu wollen (Laubach und Brähler, 2001; Sieverding und Kendel, 2012). Der Anteil derer, welche an Krebsfrüherkennungsmaßnahmen teilnehmen unterscheidet sich nach Zahlen des RKI in den meisten Bereichen nicht merklich zwischen den Geschlechtern (Robert Koch-Institut, 2015). Bei Personen über 65 Jahren wurde in den Befragungen durch

das RKI kein Geschlechtsunterschied beim Anteil derer festgestellt, die in den vergangenen 12 Monaten ambulant (Männer 93,7 %, Frauen 94,0 %) oder stationär (Männer 25,8 %, Frauen 25,9 %) behandelt worden waren (Prütz und Rommel, 2017a, b). Die absolute Zahl der jährlichen Arztkontakte unterscheidet sich in Deutschland etwa ab einem Alter von 75 Jahren kaum zwischen männlichen und weiblichen Patienten bzw. ist in der Altersgruppe der 80- bis 89-Jährigen bei Männern sogar höher (Robert Koch-Institut, 2015). Betrachtet man die Zahl der Behandlungsfälle, begeben sich Daten der Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamts zufolge Männer häufiger als Frauen, bezogen auf ihren Anteil an der Bevölkerungsgruppe der über 65-Jährigen, in stationäre Behandlung (Statistisches Bundesamt, 2016).

Auch die direkte Arzt-Patienten-Kommunikation wird vom Geschlecht des Patienten beeinflusst (Sieverding und Kendel, 2012): Im Zuge eines Reviews konnten Barsky et al. (2001) zeigen, dass weibliche Personen bereits im Jugendalter mehr Körpersymptome berichten, auch wenn gynäkologisch bedingte Beschwerden von der Analyse ausgeschlossen wurden. Von den 22 häufigsten Symptomen konnte für 20 eine höhere Prävalenz bei Frauen ausgemacht werden, darunter Kopfschmerz, Fatigue, Schwindel, Schlafstörungen, Obstipation, Übelkeit und Erbrechen (Barsky et al., 2001; Kroenke und Price, 1993). Verbrugge (1985) spricht von einem unterschiedlichen „Krankheitsvokabular“ [S. 168 in (Verbrugge, 1985)] bei Männern und Frauen, im Zuge dessen Frauen einerseits kleinere und vermeintlich peinliche Auffälligkeiten eher ansprechen und andererseits auch detaillierter davon berichten würden, wie sich ein Symptom anfühlt und was es auf psychischer Ebene bei ihnen auslöst. Manche Autoren führen an, dass Frauen vermeintlich ein anderes Körperbewusstsein hätten und körperliche Veränderungen auch durch die Erfahrungen von Zyklus, Menstruation, Schwangerschaft und Stillzeit deutlicher wahrnehmen (Dierks, 2008; Gijsbers van Wijk und Kolk, 1997; Verbrugge, 1985). Darüber hinaus scheinen Frauen zurückliegende Symptome intensiver zu erinnern als Männer, wodurch es in der Retrospektive zu größeren Unterschieden im Berichtsverhalten über körperliche Erscheinungen von Männern und Frauen komme (Barsky et al., 2001; Gijsbers van Wijk und Kolk, 1997). In der Folge komme es bei Frauen infolge von häufiger bestehenden „eher unspezifischen Befindlichkeitsstörungen“ [S. 62 in (Dierks, 2008)] vermehrt zu Verschreibungen, bei denen „sich der Eindruck einer „Verlegenheitsverordnung“ auf[drängt und] der therapeutische Wert der Präparate [...] fraglich [scheint]“ [S. 63 in (Dierks, 2008)].

Die Wahrscheinlichkeit, bei entsprechender Erkrankung eine medikamentöse Therapie zu erhalten ist für Frauen höher bei Migräne, Schilddrüsenerkrankungen, Schlafstörungen oder Depressionen, Männer erhalten hingegen häufiger eine Sekundärprophylaxe beim Vorliegen von Herzerkrankungen (Rochon et al., 2021). Ärzt*innen neigen dazu, berichtete körperliche Symptome bei Frauen eher als psychosomatisch bedingt einzuschätzen als bei Männern (Dierks, 2008; Sieverding und Kendel, 2012). Bei gleichem Beschwerdekomples empfahlen Behandler*innen Patientinnen dreifach so häufig eine körperliche Schonung als Patienten (Sieverding und Kendel, 2012). Derartige Stereotypen zu den Geschlechtern können, wie auch bereits unter Kapitel 1.2.1 ausgeführt, zu verzögerten oder falschen Diagnosen und Fehlbehandlungen führen (Sieverding und Kendel, 2012).

Auch das Geschlecht des Behandelnden hat einen Einfluss auf Therapie und Outcome der Patient*innen: Ärztinnen nehmen sich mehrerer Studien zufolge mehr Zeit, insbesondere für die Anamnese psychosozialer Faktoren und für präventive Untersuchungen als männliche Behandler (Sieverding und Kendel, 2012). Daneben ist die Mortalität einer Frau mit akutem Myokardinfarkt geringer, wenn sie in der Notaufnahme von einer Ärztin behandelt wird als von einem männlichen Kollegen (Mauvais-Jarvis et al., 2020). Weibliche Kardiologinnen erwogen in einer anderen Studie bei einem breiteren Spektrum nicht-klassischer AP-Beschwerden das Vorliegen einer KHK bei Frauen als behandelnde Männer dies taten (Regitz-Zagrosek, 2020).

1.3.4 Lebenserwartung

In fast allen Ländern der Welt übersteigt die Lebenserwartung der Frauen die der Männer (Luy, 2002; Luy und Gast, 2014; Statistisches Bundesamt, 2016; Walter et al., 2008; WHO, 2019). In 2013 waren 64,9 % der verstorbenen Frauen und 39,9 % der verstorbenen Männer älter als 80 Jahre (Robert Koch-Institut, 2015). Als Erklärung für den Überlebensvorteil der Frauen werden in der Literatur zwei Hypothesen diskutiert: Einerseits werden biologische und genetische Faktoren erörtert, auf der anderen Seite Unterschiede im Verhalten als ursächlich angeführt (Luy, 2002; Walter et al., 2008). Sie lassen sich auf einen Kern herunterbrechen, welchen Luy und Gast (2014) in ihrer Metaanalyse in Gestalt der Frage formulieren, ob „Frauen länger leben oder Männer früher sterben“ [S. 143 in (Luy und Gast, 2014)]. Sie kommen zum Schluss, dass insbesondere die Übersterblichkeit bestimmter männlicher Subgruppen zur Differenz

zwischen den Geschlechtern beiträgt (Luy und Gast, 2014). Von den 40 weltweiten Haupttodesursachen bedingen 33 eine stärkere Reduktion der Lebenserwartung bei Männern als bei Frauen, unter anderem ischämische Herzerkrankungen, Verkehrsunfälle sowie Erkrankungen von Lunge und Atemwegen (WHO, 2019). Die Todesursachen, die bei Frauen häufiger zu einer Verkürzung des Lebens führen, können teilweise entweder nur bei Frauen auftreten (z.B. Zervixkarzinom oder schwangerschafts-assoziierte Komplikationen) oder treten bei Frauen in Folge der höheren Lebenserwartung häufiger auf (z.B. Alzheimer-Erkrankung) (WHO, 2019). Männer zeigen einerseits ein risikoreicheres und weniger gesundheitsbewusstes Verhalten, sowohl im Verkehr, als auch beim Konsum von gesundheitsschädigenden Substanzen und seien in der Vergangenheit außerdem als Ausdruck der klassischen Familienmodelle als Hauptverdiener stärkeren beruflichen Stressbelastungen oder Gefahren ausgesetzt gewesen (Luy, 2002). Aufgrund der zunehmenden Angleichung männlicher und weiblicher Verhaltensweisen werden diese Ursachen in den kommenden Generationen vermutlich an Bedeutung verlieren (Luy, 2002). Auf der Seite der biologischen Vorteile der Frauen werden in der Literatur das zusätzliche X-Chromosom und eine erhöhte Erneuerungsfähigkeit weiblicher Zellen angeführt (Luy, 2002). Studien an Mönchen und Nonnen, welche im Kloster den selben Verhaltens- und Umweltbedingungen ausgesetzt sind, konnten diesen Unterschied auf etwa zwei Jahre eingrenzen (Luy, 2002). Der Geschlechtsunterschied der Personen, welche von der „ungleichen Selektion der beiden Weltkriege“ [S. 421 in (Luy, 2002)] beeinflusst waren, bei der besonders gesunde und anpassungsfähige Frauen und andererseits Männer, die aufgrund einer schlechteren Physis nicht zum Kriegsdienst eingezogen werden konnten überlebten (Luy, 2002; Walter et al., 2008), wird sich ebenfalls in den kommenden Jahren mit dem Versterben der letzten Kriegsjahrgänge verflüchtigen. Mit dem Älterwerden der Jahrgänge, welche nicht an Kriegshandlungen beteiligt waren, erhöht sich auch der Anteil der Männer in höheren Alterskohorten (Statistisches Bundesamt, 2016).

Die höhere Lebenserwartung der Frauen manifestiert sich bislang dennoch in einem höheren Frauenanteil an der Gesamtbevölkerung (in 2019: 50,7 % Frauen (Großbecker et al., 2021)) und insbesondere in höheren Altersgruppen (Vgl. Tabelle 1) (Großbecker et al., 2021; Statistisches Bundesamt, 2016; WHO, 2019). Für die Generation der über 65-jährigen gibt das Statistische Bundesamt in 2013 einen Frauenanteil von 57 % an (Statistisches Bundesamt, 2015). Ein Männerüberschuss besteht nach Angaben der Autor*innen des Statistischen Bundesamts hingegen bis zum 57. Lebensjahr, vor

allem durch eine höhere Geburtenquote (in 2019: 105 neugeborene Jungen auf 100 neugeborene Mädchen (Großbecker et al., 2021)) und eine höhere Zuwanderung junger Männer (Großbecker et al., 2021).

Tabelle 1: Frauenanteil in verschiedenen Altersgruppen in Deutschland 2014 (bzw. 2019*)

Eigene Darstellung nach (Statistisches Bundesamt, 2016) und *(Großbecker et al., 2021)

Altersgruppe	Frauenanteil
< 60 Jahre	49 %
> 60 Jahre	56 %
60-69 Jahre	52 %
70-79 Jahre	55 %
80-89 Jahre	63 %
90-99 Jahre	78 %
> 99 Jahre	85 %
Alle (2019)*	50,7 %

Der Trend einer immer weiter ansteigenden Lebenserwartung beider Geschlechter besteht weiterhin (Berthold et al., 2020; Statistisches Bundesamt, 2016; Wehling und Burkhardt, 2019). Nachdem in früheren Zeiten eine Reduktion der Neugeborenenmortalität hierfür ausschlaggebend war, ist dieser Umstand heute eher eine Folge der Möglichkeiten der modernen Medizin, insbesondere bei älteren Patient*innen (Berthold et al., 2020; Statistisches Bundesamt, 2016). Die Lebenserwartung steigt darüber hinaus statistisch mit dem Erreichen bestimmter Altersstufen noch, man spricht hier von der fernen Lebenserwartung (Statistisches Bundesamt, 2016) (Vgl. Tabelle 2).

Ein in 2019 in Deutschland männliches Neugeborenes hat eine Lebenserwartung von 78,5 Jahren, ein weibliches Neugeborenes von 83,4 Jahren (Statistisches Bundesamt, 2022). Ein zum gleichen Zeitpunkt 60-jähriger Mann hat eine statistisch noch zu erwartende Lebensdauer von 21,7 Jahren, die sogenannte ferne Lebenserwartung, wodurch seine Lebenserwartung nun auf 81,7 Jahre angestiegen ist (Statistisches Bundesamt, 2022). Die ferne Lebenserwartung einer in 2019 60-jährigen Frau beträgt 25,4 Jahre, wodurch ihre Gesamtlebenserwartung nun bei 85,4 Jahren liegt (Statistisches Bundesamt, 2022).

Tabelle 2: Lebenserwartung und ferne Lebenserwartung im Alter von x Jahren in 2019

Eigene Darstellung mit Daten aus (Statistisches Bundesamt, 2022). Die statistische Gesamtlebenserwartung einer Person des Alters x ergibt sich aus der Summe des aktuellen Alters und der zugehörigen durchschnittlichen (ferneren) Lebenserwartung aus der Tabelle. Ein Beispiel: Ein Mann mit 60 Jahren im Jahr 2019 lebt durchschnittlich weitere 21,7 Jahre, woraus sich eine statistische Gesamtlebenserwartung von 81,7 Jahren für ihn ergibt.

Alter	Durchschnittliche Lebenserwartung Männer (in Jahren)	Durchschnittliche Lebenserwartung Frauen (in Jahren)
Bei Geburt	78,5	83,4
50 Jahre	30,3	34,5
60 Jahre	21,7	25,4
65 Jahre	17,8	21,1
70 Jahre	14,3	17,0
75 Jahre	11,1	13,2
80 Jahre	8,1	9,6
85 Jahre	5,5	6,5
90 Jahre	3,7	4,3
95 Jahre	2,5	2,8
100 Jahre	1,8	2,0

Besonders interessant wird die Betrachtung der fernen Lebenserwartung dann erneut, wenn die Personen ihre Lebenserwartung bei Geburt bereits deutlich überschritten haben: So wird ein 100-jähriger Mann statistisch noch weitere 1,8 Jahre leben, eine 100 Jahre alte Frau noch 2 Jahre (Statistisches Bundesamt, 2022). Das kalendarische Alter einer Person allein kann demnach nur sehr begrenzt Auskunft geben, beispielsweise über den Nutzen, den eine prophylaktische oder eine Tumorthherapie beim individuellen Patienten bzw. der individuellen Patientin (noch) haben könnte (Berthold et al., 2020; Wehling und Burkhardt, 2019; Wehling et al., 2019). Um mit den Worten von Wehling et al. (2019) zu sprechen: „Auch alte Menschen können von einer solchen Therapie profitieren. Ein diagnostischer und therapeutischer Nihilismus aufgrund des chronologischen Alters eines Patienten ist daher nicht gerechtfertigt.“ [S. 264 in (Wehling et al., 2019)]. Oder flapsig ausgedrückt: Nur weil jemand schon 90 Jahre alt ist, heißt das nicht, dass er übermorgen stirbt. Auf Therapieziele bei geriatrischen Patient*innen wird im folgenden Kapitel näher eingegangen werden.

1.3.5 Die geriatrischen Patient*innen

Die Fallzahl in den rund 400 geriatrischen Fachabteilungen in Deutschland beträgt jährlich etwa 300.000 stationäre Aufenthalte, die mittlere Liegedauer dieser Krankenhausaufenthalte beträgt etwa 16 Tage (Augurzky et al., 2017; Berthold und Huhn, 2020). Daten des BARMER Krankenhausreports aus 2017 zufolge, werden jedoch nur etwa 10 % der geriatrischen Patient*innen auch in spezialisierten geriatrischen Abteilungen behandelt, der weitaus größere Anteil der Therapien erfolgt auf Stationen der Inneren Medizin (41 %) (Augurzky et al., 2017). Der/die geriatrische Patient*in zeichnet sich in der Regel durch eine geriatrietypische Multimorbidität (GTMM) in Verbindung mit einem höheren Lebensalter - meist über 70 Jahre - aus (Augurzky et al., 2017; Berthold und Huhn, 2020). Von GTMM spricht man, wenn mindestens zwei von 13 bzw. 15 geriatrietypischen Merkmalskomplexen erfüllt werden, welche bei Patient*innen mit zunehmendem Alter häufiger werden und deren Vorliegen mit Ereignissen wie Notwendigkeit von Krankenhausbehandlung, steigendem Pflegebedarf, Heimübertritt oder Tod im Folgejahr assoziiert sind (Augurzky et al., 2017; Berthold und Huhn, 2020; Meinck und Lübke, 2013). Zu diesen Merkmalskomplexen zählt man unter anderem beispielsweise Immobilität, Sturzneigung, Inkontinenz oder kognitive Defizite, aber auch das Kriterium des „Medikationsproblems“, wobei dieses nach Ansicht der Autor*innen nur schwer operationalisierbar sei (Augurzky et al., 2017; Meinck und Lübke, 2013). Infolge von „eingeschränkte[n] Reserve- und Kompensationskapazitäten“ [S. 142 in (Berthold und Huhn, 2020)] bei den geriatrischen Patient*innen im Sinne einer Frailty, treten Komplikationen wie Delir oder Stürze häufiger auf und die Rekonvaleszenz bedarf eines längeren Zeitraums (Berthold und Huhn, 2020). Ein höheres Ausmaß von Frailty war in einer Studie mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine erneute Aufnahme geriatrischer Patient*innen assoziiert (Gegersen et al., 2020).

Das parallele Bestehen mehrerer chronischer Erkrankungen im Sinne einer Multimorbidität geht in der Regel mit der Verordnung einer größeren Anzahl von Medikamenten einher (Pazan und Wehling, 2021; Wehling und Burkhardt, 2019). Werden hierbei mehr als fünf Substanzen regelmäßig eingenommen, spricht man im Allgemeinen vom Vorliegen einer Polypharmazie (Pazan und Wehling, 2021).

In der Akutgeriatrie werden überwiegend Patienten versorgt, deren akute Erkrankung konservativ behandelt wird (Berthold und Huhn, 2020). Diese Erkrankung kann einerseits neu aufgetreten sein oder in einer akuten Verschlechterung einer chronischen

Erkrankung bestehen (Berthold und Huhn, 2020). Zu den häufigsten Behandlungsanlässen zählen Herzinsuffizienz (ca. 6 %), Femurfrakturen (ca. 5 %) und Hirninfarkte (ca. 4 %) (Augurzky et al., 2017).

Daten der Framingham Heart Studie zufolge, wiesen 60 % der Personen, welche das Alter von 85 Jahren erreichten, keine der Erkrankungen aus dem Formenkreis der *altersassoziierten Erkrankungen* unter welche die Autoren „Myokardinfarkte, koronare Insuffizienz, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Krebserkrankungen (außer nicht-melanozytärer Hautkrebs) oder moderate bis schwere Demenz“ [S. 1946f in (Terry et al., 2005)] fassten, in ihrer Anamnese auf (Terry et al., 2005). Eine Pflegebedürftigkeit nach Sozialgesetzbuch XI bestand in 2019 bei 49 % der Personen in der Altersgruppe der 85- bis unter 90-Jährigen (Statistisches Bundesamt, 2020). Dies zeigt, dass der größere Anteil der Patient*innen, die ein hohes Alter erreichen, dies frei von Multimorbidität (Terry et al., 2005) oder Pflegebedürftigkeit tun und geriatrische Patient*innen somit innerhalb ihrer Alterskohorte eine besonders vulnerable Gruppe darstellen.

Für hochaltrige Patient*innen bestehen andere Therapieziele als für Patient*innen jüngerer Altersstufen (Vitale et al., 2017; Wehling und Burkhardt, 2019; Wehling et al., 2019). Im Folgenden soll beispielhaft auf Therapieziele für Körpergewicht und Blutdruckeinstellung eingegangen werden.

1.3.5.1 Angepasste Therapieziele bei geriatrischen Patient*innen

Die „zwei wichtige[n] therapeutischen Zielgrößen der Pharmakotherapie“ [S. 33 in (Wehling und Burkhardt, 2019)] – prognostische Indikation (Senkung von Mortalität und Morbidität) auf der einen und symptomatische Indikation (Symptomlinderung) auf der anderen Seite – verschieben sich Wehling und Burkhardt (2019) zufolge zum Lebensende hin stark in Richtung der symptomatisch orientierten Steigerung der Lebensqualität. Dies kann sich auch in der Anpassung von Zielwerten ausdrücken, worauf im Folgenden eingegangen werden soll.

Der Body Mass Index (BMI) als Verhältnis von Körpergewicht zur quadrierten Körpergröße ist in der praktischen Medizin durch die einfache Handhabbarkeit ein sehr häufig verwendeter Standardparameter zur Beschreibung des Ernährungszustands eines Menschen und hierbei im speziellen dessen Körperfettanteil (Nuttall, 2015; WHO, 2000). Entsprechend der Grenzwerte der WHO (1995) werden Unter-, Normal-,

Übergewicht und Adipositas diagnostisch abgegrenzt. Das sogenannte *BMI-Paradox* besagt, dass bei älteren Patienten zusätzliches Gewicht, das zu einem BMI führt, der nach allgemeiner WHO-Definition (1995) bereits im Bereich des Übergewichts liegen würde, einen protektiven Effekt hat (Ben-Yacov et al., 2017; Berthold et al., 2020; Lv et al., 2018; Malafarina et al., 2018; Volkert et al., 2013). Analysen, die sich mit dem optimalen BMI für ältere Menschen auseinandersetzen, schätzen einen BMI zwischen 23 und 29 kg/m² als optimalen Zielbereich ein, da hier die Gesamtsterblichkeit am geringsten ist (Ben-Yacov et al., 2017; Malafarina et al., 2018). Zur Frage, ob ältere Männer und Frauen von unterschiedlichen BMI-Bereichen in Bezug auf Sterblichkeit profitieren, ist die Studienlage bislang inhomogen (Ben-Yacov et al., 2017). Für einen höheren BMI konnte in verschiedenen Studien ein protektiver Effekt, beispielsweise auf Auftreten und Outcome von Hüftfrakturen ausgemacht werden (Malafarina et al., 2018; Wiklund et al., 2016). Eine große chinesische Kohortenstudie an über 16000 Patient*innen im Alter von mindestens 80 Jahren konnte einen Vorteil derjenigen mit einem höheren BMI in Bezug auf die ADL ausmachen (Lv et al., 2018). In anderen Studien konnte diese Korrelation meistens nicht bestätigt werden (Wojzischke et al., 2020), wohl aber die zwischen Malnutrition entsprechend der Kriterien des Mini Nutritional Assessments (MNA, (Guigoz et al., 1996)) und einer erniedrigten Funktionalität bei Patienten über 65 Jahren in Einrichtungen der geriatrischen Rehabilitation (Wojzischke et al., 2020). Patient*innen, die im Krankenhaus oder einer Rehaeinrichtung behandelt werden, sind besonders häufig von Malnutrition betroffen oder gefährdet dafür (Kaiser et al., 2010). Die Gefahr einer Malnutrition kann auch bei BMI-definiertem Normal- oder sogar Übergewicht bestehen (Jeske et al., 2006). Infolge von Gewichtsverlust und Malnutrition kommt es verstärkt zu Sarkopenie und Frailty (Volkert et al., 2013).

Während infolge aktueller Studienergebnisse eine intensive Debatte zur Präferenz niedriger Zielwerte in der antihypertensiven Therapie auch bei hochaltrigen Patient*innen geführt wird, ist der Grad der Hypertoniekontrolle gemessen an bestehenden (höheren) Zielwert-Empfehlungen bislang häufig unzureichend (König et al., 2018; Robert Koch-Institut, 2015; Wehling et al., 2019), speziell bei Frauen (Garcia et al., 2016). Bei mit dem Alter progredientem Anstieg des systolischen Blutdruckwerts infolge von Gefäßalterung und häufig abnehmendem diastolischen Druck, besteht bei vielen älteren Patient*innen das Bild einer isolierten systolischen Hypertonie (Mangoni und Jackson, 2004; Neubart et al., 2015; Wehling et al., 2019). Diese stellt nachgewiesenermaßen

einen ausgesprochen relevanten Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen dar (Neubart et al., 2015; Wehling et al., 2019). Zur Vermeidung einer Hypoperfusion oder orthostatischer Ereignisse ist ein diastolischer Blutdruck von mindestens 60-70 mmHg bedeutend, weshalb dieser häufig den begrenzenden Faktor einer antihypertensiven Therapie darstellt (Wehling et al., 2019). Um unerwünschte Ereignisse zu vermeiden, sollte die Therapieeinleitung einschleichend und mit niedrigen Dosierungen erfolgen („Start low, go slow“) (Neubart et al., 2015; Wehling et al., 2019). Bezüglich des systolischen Zielwerts sprechen sich Wehling et al. (2019) dafür aus, „grundsätzlich 130 mmHg [...] anzustreben, sofern noch keine Gefäßschäden (Herzinfarkt, Schlaganfall) aufgetreten sind“ [S. 61 in (Wehling et al., 2019)], und keine Limitationen wie durch Orthostaseneigung bestehen. Andernfalls sollte ein systolischer Druck unter 140 mmHg oder bei persistierend niedrigem diastolischen Druck sogar höher angesteuert werden (Wehling et al., 2019).

Neben BMI und Blutdruck sind auch die Therapieziele bzw. Therapieindikationen in anderen Bereichen, beispielsweise in Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen (von Werder und von Werder, 2018) oder der metabolischen Kontrolle eines Diabetes mellitus Typ 2 bei älteren Patient*innen weniger streng und der Fokus liegt mehr auf der Vermeidung von Akutkomplikationen (Wehling et al., 2019).

1.4 Pharmakogenetik des alten Menschen

Wehling und Burkhardt (2019) führen an, dass bezüglich pharmakologisch relevanter Veränderungen im Alter eine direkte Unterscheidung von rein altersbedingten und Veränderungen in Folge einer Erkrankung kaum oder gar nicht möglich sei.

So nehmen alle Formen der renalen Elimination (glomeruläre Filtration, tubuläre Sekretion und Reabsorption) mit dem Alter fortschreitend ab (Mangoni und Jackson, 2004; Schwartz, 2003a, 2007; Wehling und Burkhardt, 2019) und sind bei Frauen in jedem Alter geringer als bei gleichaltrigen Männern mit Ausnahme der schwangeren Frau (Regitz-Zagrosek, 2006; Schwartz, 2003a, 2007) (s. a. Kapitel 1.2.2). Daher finden sich in vielen Schätzformeln zur Nierenfunktion über die Kreatinin-Clearance Alter und Geschlecht als unabhängige Variablen (Schwartz, 2007; Wehling und Burkhardt, 2019). Verstärkt werden kann dabei ein altersbedingter Untergang von Nephronen beispielsweise durch die renale Schädigung im Rahmen eines Typ 2-Diabetes oder einer

arteriellen Hypertonie (Wehling und Burkhardt, 2019). Daneben bewirken zahlreiche Pharmaka auch selbst eine strukturelle Nierenschädigung bzw. Nierenfunktionsverschlechterung, in deren Folge es dann zu akuten Intoxikationen mit nierengängigen Substanzen kommen kann (Boss und Kribben, 2022; Wehling und Burkhardt, 2019). Niedrigere Clearance-Raten bewirken eine höhere effektive Substanzkonzentration (Mangoni und Jackson, 2004; Rochon et al., 2021). Da etwa 40 % der klinisch relevanten Substanzen überwiegend renal ausgeschieden werden, stellt die „Einschränkung der Nierenfunktion im Alter mit Abstand die wichtigste Relevanz für die Arzneimitteltherapie“ [S. 22 in (Wehling und Burkhardt, 2019)] dar und muss bei jeder Neuverordnung bedacht werden (Wehling und Burkhardt, 2019). Eine Dosisreduktion ist je nach Substanz meist ab einer GFR <60 ml/min zu erwägen (Wehling und Burkhardt, 2019).

Die Aufnahme von pharmakologischen Substanzen ist durch Veränderungen der gastrointestinalen Physiologie beim alternden Menschen, wie reduzierter Motilität und verminderter Splanchnicusdurchblutung, beeinflusst, wobei hierfür in der Summe kaum eine klinische Relevanz beschrieben ist (Mangoni und Jackson, 2004; Schwartz, 2007; Wehling und Burkhardt, 2019).

Ab einem Alter von 60 Jahren weisen Männer und Frauen aller Ethnizitäten eine reduzierte Körpergröße bei erhöhtem Körperfettanteil auf (Mangoni und Jackson, 2004; Schwartz, 2007). Ältere Menschen haben kleinere intravaskuläre Volumina, Organengewichte und eine geringere Muskelmasse als jüngere Personen (Schwartz, 2007; Wehling und Burkhardt, 2019). Am geringsten sind diese Parameter bei alten Frauen (Schwartz, 2007). Dementsprechend ist das Distributionsvolumen vieler Pharmaka beim alten Menschen vermindert und es bedarf, insbesondere bei intravenöser Bolusgabe und Medikamenten mit enger therapeutischer Breite, einer gewichtsadaptierten Dosierung (Mangoni und Jackson, 2004; Schwartz, 2007; Wehling und Burkhardt, 2019). Für Digoxin, diverse Antiarrhythmika, unfraktioniertes Heparin und Aminoglykosidantibiotika ist diese Anpassung der Loading-Dosis bereits eine routinemäßige Empfehlung (Regitz-Zagrosek, 2006; Schwartz, 2007).

Bei der hepatischen Biotransformation scheint mit zunehmendem Alter die Aktivität der CYP-Monooxygenasen leicht abzunehmen (Wehling und Burkhardt, 2019), während sich die Prozesse der Phase 2 nicht verändern (Schwartz, 2007). Allgemein ist jedoch davon auszugehen, dass individuelle genetische Polymorphismen und

Isoenzymaktivitäten (z. B. *poor metabolizer* vs. *(ultra)rapid metabolizer*) eine bedeutendere Rolle in der Beeinflussung der Metabolisierung spielen als Alters- (Wehling und Burkhardt, 2019) oder Geschlechtsunterschiede (vgl. Kapitel 1.2.4). Substanzen mit enger therapeutischer Breite und Metabolisierung über Enzyme mit individuell stark schwankender Abbauaktivität sollten daher insbesondere bei älteren Patient*innen zur Verhütung unerwünschter Wirkungen eher vermieden werden (Schwartz, 2007; Wehling und Burkhardt, 2019). Eine Einschränkung der Leberfunktion (z. B. durch verminderte Lebergröße oder -perfusion) und damit verbunden ein geringerer First-Pass-Metabolismus besteht nur selten in pharmakologisch relevantem Ausmaß (Wehling und Burkhardt, 2019). Falls doch bestehen diese Veränderungen meist im Rahmen einer bekannten Grunderkrankung wie einer Leberzirrhose und können dadurch hinsichtlich einer möglicherweise notwendigen Dosisanpassung bereits berücksichtigt werden (Wehling und Burkhardt, 2019).

Seitens der Veränderung pharmakodynamischer Effekte spielen bei älteren Patient*innen vor allem das kardiovaskuläre System sowie das zentrale Nervensystem als Zielorgan eine Rolle (Mangoni und Jackson, 2004; Wehling und Burkhardt, 2019). Bekannt ist beispielsweise, dass die Betarezeptoren älterer Menschen sowohl auf eine Stimulation als auch auf eine Rezeptorblockade weniger ansprechen (Mangoni und Jackson, 2004; Wehling und Burkhardt, 2019). Zudem reagieren ältere Patient*innen sensibler auf zentral wirksame Pharmaka, was das Auftreten unerwünschter Wirkungen, beispielsweise eines deliranten Syndroms, paradoxer Reaktionen oder einer verstärkten Sedation auf Benzodiazepine oder Neuroleptika hin, begünstigen kann (Mangoni und Jackson, 2004; Wehling und Burkhardt, 2019).

Aufgrund der verschiedenen Einflussfaktoren auf die physiologischen Funktionen, welche die Pharmakogenetik im Alter beeinflussen, nehmen die interindividuellen Unterschiede mit zunehmendem Alter und damit die Heterogenität innerhalb der Gruppe der Hochaltrigen noch zu (Mangoni und Jackson, 2004; Wehling und Burkhardt, 2019). Die gewissenhafte Abwägung jeder medikamentösen Therapie hinsichtlich ihres Nutzens und potentieller Risiken ist infolge der durch die vorgenannten Veränderungen erhöhte Vulnerabilität älterer Patient*innen für medikationsassoziierte Probleme (im Englischen *drug related problems*) besonders relevant (Wehling und Burkhardt, 2019). In den folgenden Kapiteln soll darauf genauer eingegangen werden.

1.5 Einfluss von Alter und Geschlecht auf medikationsassoziierte Probleme

Die im Alter häufig anzutreffende Multimorbidität von Patient*innen führt häufig zu Polypharmazie, welche insbesondere in Verbindung mit der vorgenannten erhöhten Vulnerabilität älterer Menschen, das Risiko medikationsassoziiierter Probleme bei ihnen erhöht (Hofer-Dückelmann et al., 2011; Krähenbühl-Melcher et al., 2007; Pazan und Wehling, 2021; Steinhagen-Thiessen und Borchelt, 1996; Wehling und Burkhardt, 2019).

Probleme im Zusammenhang mit der Verordnung und Einnahme von Medikamenten können unterteilt werden in Medikationsfehler, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und unerwünschte Arzneimittelereignisse (Krähenbühl, 2015). Die Abbildung 2 nach Krähenbühl (2015) und Krähenbühl-Melcher et al. (2007) gibt ihren Zusammenhang wieder. Definiert sind diese Problemfelder wie folgt:

- **Medikationsfehler:** „Unsachgemäßer Einsatz eines Arzneimittels am Menschen, unabhängig davon, ob dies zu einem unerwünschten Arzneimittelereignis führt oder nicht“ [S. 669 in (Krähenbühl, 2015)]. Dieser Fehler kann während des gesamten Verordnungsprozesses, also in der Verordnung (z. B. falsches Medikament, Missachten von Kontraindikationen oder Allergien), Dosierung, Übertragung (z. B. durch unleserliche Handschrift oder Missverstehen einer mündlichen Anordnung), Vorbereitung und Verteilung (z. B. Verwechseln von Medikamenten oder Patient*innen) oder Anwendung (z. B. falscher Einnahmezeitpunkt) auftreten (Krähenbühl-Melcher et al., 2007). Medikationsfehler führen nicht zwangsläufig zu UAW oder UAE, sind aber ein Risikofaktor für deren Auftreten (Krähenbühl, 2015; Krähenbühl-Melcher et al., 2007).
- **Unerwünschtes Arzneimittelereignis (im Englischen *Adverse Drug Event*, ADE):** „alle unerwünschten Ereignisse, welche in einem Zusammenhang mit einem Arzneimittel stehen“ [S. 669 in (Krähenbühl, 2015)]. Es ist nicht entscheidend, ob die Anwendung sach- oder unsachgemäß erfolgte, eine Kausalität zwischen dem eingenommenen Medikament und dem ADE muss nicht bestehen (Krähenbühl, 2015; Krähenbühl-Melcher et al., 2007).

- **Unerwünschte Arzneimittelwirkung (im Englischen *Adverse Drug Reaction*, ADR):** unerwünschte Ereignisse, die in Kausalität zu einem korrekt eingesetzten Medikament stehen (Krähenbühl, 2015; Krähenbühl-Melcher et al., 2007).

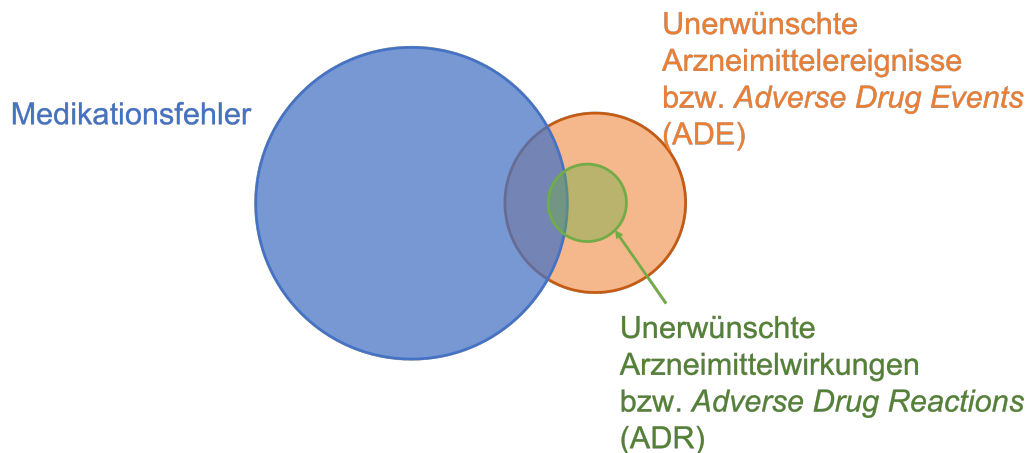


Abbildung 2: Zusammenhang der medikationsassoziierten Probleme miteinander
Eigene Darstellung nach (Krähenbühl, 2015; Krähenbühl-Melcher et al., 2007)

Die Unerwünschten Arzneimittelwirkungen (im folgenden ADR) werden als Subgruppe der unerwünschten Arzneimittelereignisse (im folgenden ADE) gefasst und nochmals anhand ihres Wirkmechanismus unterschieden (Krähenbühl, 2015):

- **Typ A-Reaktionen:** sogenannte *intrinsische ADR*, „treten bei suprathérapeutischer Exposition auf“ [S. 670 in (Krähenbühl, 2015)] und manifestieren sich „im Rahmen des pharmakologischen bzw. toxikologischen Wirkprofils der Substanz“ [S. 670 in (Krähenbühl, 2015)]. Beispiele hierfür sind Blutungsereignisse unter oralen Antikoagulantien oder Hypoglykämien bei Insulintherapie (Krähenbühl, 2015). Typ A-ADR sind häufiger als Typ B-Reaktionen und gelten als vermeidbar (Krähenbühl, 2015).
- **Typ B-Reaktionen:** sogenannte *idiosynkratische ADR*, treten unter korrekter Dosierung bei Patient*innen auf, die gegenüber dieser Substanz eine erhöhte Sensibilität aufweisen (Krähenbühl, 2015). Diese kann beispielsweise durch eine Allergie auf den Wirkstoff oder durch genetische Polymorphismen in Abbauenzymen bedingt sein (Krähenbühl, 2015). Typ B-ADR sind seltener und können meist nicht direkt vermieden werden (Krähenbühl, 2015).

Zu den bekannten Risikofaktoren für das Auftreten von ADE und ADR gehören unter anderem Polypharmazie, weibliches Geschlecht, die Verordnung von Medikamenten mit enger therapeutischer Breite, eine renale Elimination der Substanz, sowie ein höheres Alter (Dequito et al., 2011; Hofer-Dückelmann et al., 2011; Krähenbühl-Melcher et al., 2007; O'Connor et al., 2012a; Zhou und Rupa, 2018; Zopf et al., 2008). Die Anzahl der ADE in verschiedenen Studien war von unterschiedlichen Faktoren abhängig, darunter von der Art des Screenings (z. B. Selbstauskunft des Patienten/der Patientin vs. Patient*innenmonitoring und Überprüfen der Krankenakte), der Definition von ADR und ADE, sowie von der Studienkohorte (Jennings et al., 2020; Krähenbühl-Melcher et al., 2007; Zhou und Rupa, 2018). Während in einem Review (Krähenbühl-Melcher et al., 2007) über alle Studien hinweg im Median 6,1 % der Patient*innen während ihrer stationären Behandlung von mindestens einem ADE betroffen waren, war die Prävalenz in den betrachteten Studien auf geriatrischen Stationen mit im Median 27,9 % (Range 0,63 - 65 %) betroffenen Patient*innen signifikant höher. Patient*innen im geriatrischen Setting vereinen in der Regel mehrere der oben genannten Risikofaktoren für ADE auf sich, darunter vor allem Polypharmazie als bedeutender Risikofaktor, der zudem als häufig schwer zu vermeiden gilt (Krähenbühl-Melcher et al., 2007). Medikamenteninteraktionen wurden in 17,1 % (Range 4,8 - 31 %) der Fälle als ursächlich für das Auftreten des ADE eingestuft, demnach würde über alle Studien gemittelt bei etwa 1 % der Patient*innen ein ADE in Folge einer Substanzinteraktion auftreten (Krähenbühl-Melcher et al., 2007). Nur ein kleiner Teil (< 5 %) der potentiellen Arzneimittelinteraktionen werden auch tatsächlich Auslöser eines unerwünschten Ereignisses (Krähenbühl-Melcher et al., 2007; Wehling und Burkhardt, 2019).

Da sowohl für ältere Personen (Hofer-Dückelmann et al., 2011; Krähenbühl-Melcher et al., 2007; Rochon et al., 2021; Steinhagen-Thiessen und Borchelt, 1996; Vitale et al., 2017; Wehling und Burkhardt, 2019) als auch Frauen (Dequito et al., 2011; Franconi et al., 2007; Hofer-Dückelmann et al., 2011; Krähenbühl-Melcher et al., 2007; Martin et al., 1998; Rochon et al., 2021; Schwartz, 2007; Thürmann, 2005; Vitale et al., 2017; Zopf et al., 2008) ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen als erwiesen gilt, sind ältere Frauen im Besonderen von dieser Problematik betroffen, was in der Nutzen-Risiko-Bewertung für jede Therapie neu betrachtet werden sollte (Rochon et al., 2021; Vitale et al., 2017). Hofer-Dückelmann et al. (2011) konnten weibliches Geschlecht, insbesondere ab einem Alter von 81 Jahren, als Risikofaktor für das Auftreten von ADR, die zu Hospitalisierung führten ausmachen. In ihrer Studie

waren die Frauen, die von derartigen ADR (am häufigsten Elektrolytverschiebungen und Gerinnungsprobleme) betroffen waren signifikant jünger und hatten weniger Komorbiditäten als betroffene Männer (Hofer-Dückelmann et al., 2011). Eine andere Studie über 12 Jahre an mehr als 60 000 Patient*innen (Sikdar et al., 2012) identifizierte wiederum eher das Bestehen schwerwiegender Erkrankungen und Komorbiditäten als relevante Risikofaktoren, während Geschlecht und höheres Alter allein in der multivarianten Analyse nicht als Sicherheitsrisiko bestätigt werden konnten.

Als Ursachen für die erhöhte Vulnerabilität älterer Patient*innen für ADR und ADE werden in der Literatur die erhöhte Prävalenz von Multimorbidität und resultierender Polypharmazie (Steinhagen-Thiessen und Borchelt, 1996; Wehling und Burkhardt, 2019), die Verordnung potentiell ungeeigneter Medikamente (Potentially Inappropriate Medication, PIM; Vgl. Kapitel 1.6) (Fick et al., 2008; Heider et al., 2017; O'Connor et al., 2012b), eine geringere Substanzclearance, die zu höheren Blutkonzentrationen als bei jungen Menschen führt (Mangoni und Jackson, 2004; Rochon et al., 2021), aber auch ein Zusammenspiel aus veränderter Physiologie und funktionellen Defiziten (Wehling und Burkhardt, 2019) angeführt. Die Einnahme mehrerer Medikamente gleichzeitig erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten medikationsassoziierter Probleme auch, weil Arzneimittelinteraktionen wahrscheinlicher werden (Hofer-Dückelmann et al., 2011; Krähenbühl, 2015; Wehling und Burkhardt, 2019). Wie bereits unter 1.4 angesprochen, weisen ältere Menschen außerdem eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Medikamenten, insbesondere aus dem Bereich der zentralnervös wirkenden Substanzen auf (Mangoni und Jackson, 2004; Wehling und Burkhardt, 2019). Neben der Wechselwirkung verschiedener Medikamente miteinander, interagieren sie dementsprechend auch mit bestehenden Erkrankungen als Pharmakon-Krankheit-Interaktion (im Englischen *Drug-disease interaction*) (Wehling und Burkhardt, 2019). So können Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) eine bestehende Nierenfunktionseinschränkung weiter verschlechtern und einen Hypertonus verstärken, Betablocker oder Glucocorticoide depressive Symptome sowie einen Diabetes mellitus aggravieren und zentral wirksame Substanzen bei dementen Patient*innen Verwirrtheit oder ein Delir auslösen (Wehling und Burkhardt, 2019).

In einer österreichischen Studie bestanden ADR/ADE bei 7,6 % der neu auf internistische Stationen aufgenommenen Patient*innen und waren bei 4,6 % führende Ursache für die Krankenhausaufnahme (Hofer-Dückelmann et al., 2011). Der Anteil der Frauen

mit ADR war dabei höher als unter den Männern (10 vs. 6 %) (Hofer-Dückelmann et al., 2011). Auch andere Studien konnten weibliches Geschlecht als Risikofaktor für ADE, welche zu einer Vorstellung in der Notaufnahme geführt haben, ausmachen (Budnitz et al., 2007). Auslöser dieser ADE waren häufiger „gute Medikamente [...], die auf ungeeignete Weise genutzt wurden“ [S. 294 in (Rochon et al., 2021)], so beispielsweise Antikoagulantien oder Insulin, als PIM nach Beers-Kriterien (Budnitz et al., 2007; Rochon et al., 2021).

Für die erhöhte Prävalenz medikationsassoziierter Probleme bei Frauen werden unter anderem Unterschiede in Pharmakokinetik und -dynamik als mögliche Einflussfaktoren angeführt (Hofer-Dückelmann et al., 2011; Rochon et al., 2021) (Vgl. Kapitel 1.2.4). Als bedeutender Risikofaktor für das Auftreten von ADR bei Frauen, beispielsweise einer stärkeren Blutungsneigung unter Gerinnungshemmern, wird eine fehlende Dosisanpassung an ihr im Mittel geringeres Körpergewicht und die häufig stärker eingeschränkte Nierenfunktion diskutiert (Franconi et al., 2007; Schwartz, 2003b, 2007), wobei andererseits auch bezweifelt wird, dass die Geschlechtsunterschiede alleine dadurch vollständig verschwinden würden (Franconi et al., 2007). Darüber hinaus wurden, wie bereits unter 1.1.2 ausgeführt, viele Medikamente, welche heute standardmäßig eingesetzt werden, überwiegend an Männern erprobt, wodurch mit ihrer Einnahme einhergehende Gesundheitsrisiken für Frauen teilweise erst nach Markteinführung auffällig werden (Carey et al., 2017; Franconi et al., 2007; Heinrich et al., 2001; Kim und Menon, 2009; Rochon et al., 2021; Vitale et al., 2017). Beispiele für ADR, welche Frauen häufiger widerfahren, sind Reizhusten unter ACE-Hemmern (Regitz-Zagrosek, 2006, 2017; Schwartz, 2003a; Spoletini et al., 2012; Thürmann, 2005), QT-Zeit-Verlängerung und Torsade-des-pointes-Tachykardien unter anderem durch neuropsychiatrische Medikamente, Antibiotika oder Antiarrhythmika (Franconi et al., 2007; Regitz-Zagrosek, 2006, 2017; Schwartz, 2003a; Spoletini et al., 2012; Thürmann, 2005; Vitale et al., 2017), Blutungskomplikationen unter gerinnungshemmenden Substanzen (Franconi et al., 2007; Hofer-Dückelmann et al., 2011; Schwartz, 2003a, 2007; Spoletini et al., 2012), allergische (Haut-)Reaktionen, beispielsweise durch Antibiotikaeinnahme (Blumenthal et al., 2019; Franconi et al., 2007) oder Elektrolytverschiebungen durch Diuretika (Franconi et al., 2007; Spoletini et al., 2012). Zopf et al. (2008) identifizierten Dosierungsfehler als häufigsten Auslöser von ADR bei Frauen.

Die Medikationsoptimierung im Sinne einer angemessenen und sicheren Therapie gilt daher insbesondere bei Frauen als ausgesprochen wichtig (Rochon et al., 2021). Inwieweit (ältere) Frauen häufiger von Polypharmazie, die wiederum als Risikofaktor für die Verschreibung von PIM (Nothelle et al., 2019; Toepfer et al., 2019; Tommelein et al., 2015; Wauters et al., 2016), sowie das Auftreten von ADR/ADE gilt (Krähenbühl-Melcher et al., 2007; O'Connor et al., 2012a; Zhou und Rupa, 2018; Zopf et al., 2008), betroffen sind, ist in der Literatur umstritten: Während manche Autoren von einer höheren Prävalenz von Polypharmazie bei Frauen ausgehen (Hellemans et al., 2021; Schwartz, 2007), findet sich dieser Unterschied zwischen den Geschlechtern in anderen Erhebungen nicht (Midao et al., 2018; Pazan und Wehling, 2021). Frauen werden in der Literatur dennoch häufiger PIM verordnet (Nothelle et al., 2019; Rochon et al., 2021; Toepfer et al., 2019), die dadurch definiert sind, dass ihre Verordnung mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung von ADR/ADE einhergeht (Fick et al., 2008) (Vgl. hierzu Kapitel 1.6).

Eine Verzerrung der tatsächlichen Prävalenzen könnte jedoch auch dadurch entstehen, dass Frauen erwiesenermaßen eher bereit sind, ihren Behandler*innen von im Zusammenhang mit der Einnahme neuer Medikamente aufgetretenen Veränderungen oder Symptomen zu berichten (Barsky et al., 2001; Thürmann, 2005; Watson et al., 2019). Dafür spricht, dass die Rate schwerwiegender ADR bei Männern höher ist als bei Frauen (Watson et al., 2019).

1.6 Die Problematik des *Potentially Inappropriate Prescribing*

Wie oben beschrieben, stellen die Polypharmazie und besonders die Verordnung von PIM einen wichtigen Risikofaktor für das Auftreten von ADR und ADE dar (Fick et al., 2008; Heider et al., 2017; Hofer-Dückelmann et al., 2011; Krähenbühl-Melcher et al., 2007; O'Connor et al., 2012a; Tommelein et al., 2015; Wehling und Burkhardt, 2019; Zhou und Rupa, 2018; Zopf et al., 2008). Das in diesem Zusammenhang relevante Phänomen des *Potential Inappropriate Prescribing* (PIP) umfasst sowohl die Verordnung von PIM, also die (Über-)Therapie mit einem für ältere Patient*innen ungeeigneten Medikament (Fick et al., 2008; O'Mahony et al., 2015), als auch *Potential Prescribing Omissions* (PPO), entsprechend einer Untertherapie bei bestehender Indikation (O'Connor et al., 2012b; O'Mahony et al., 2015; Tommelein et al., 2015). *PIP* oder *Misprescribing* umfasst allgemein die „Verschreibung eines Medikaments mit

erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines ADE“ [S. 438 (O'Connor et al., 2012b)], „insbesondere wenn eine gleichwertige oder effektivere Alternative mit geringerem Risiko verfügbar wäre“ [S. 1416 (Tommelein et al., 2015)]. Problematische Polypharmazie entsteht darüber hinaus vor allem dann, wenn die gleichzeitige Verordnung mehrerer Medikamente zu wechselwirkungsträchtigen Kombinationen, Adhärenzproblemen oder einer großen Anzahl einzunehmender Tabletten führt, oder aber die Verordnung infolge einer Fehlinterpretation von Nebenwirkungen als zusätzliche Erkrankung, als sogenannte Verschreibungskaskade erfolgt (Burkhardt, 2019b; Rochon et al., 2021).

Die Prävalenz von PIP in verschiedenen Bevölkerungsgruppen hängt stark davon ab, welches Messinstrument der Erhebung zugrunde gelegt ist (Toepfer et al., 2019; Tommelein et al., 2015). So wurde an den über 65 Jahre alten, zuhause lebenden Teilnehmenden an BASE II eine Prävalenz von mindestens einem PIM in der Dauermedikation von 4,5 % der betrachteten Männer und 6,9 % der Frauen (insgesamt 5,9 %) bei Anwendung der PRISCUS-Liste (Holt et al., 2010) identifiziert, während in der selben Kohorte eine Prävalenz von 22,6 % (19,6 % der Männer, 25,5 % der Frauen) nach EU(7)-PIM (Renom-Guiteras et al., 2015) ausgemacht wurde (Toepfer et al., 2019). Gallagher et al. (2011) identifizierten STOPP-PIM bei knapp 20 % der älteren Krankenhaus-Patient*innen. Eine europäische Metaanalyse zeigte eine mittlere Prävalenz der Einnahme von PIM von 22,6 % (Tommelein et al., 2015), in BASE wurde „eine Prävalenz von 28 % für insgesamt unangebrachte Medikationen im hohen Alter“ [S. 164 in (Steinhagen-Thiessen und Borchelt, 1996)] erhoben.

Als Risikofaktor für PIP bzw. die Verschreibung von PIM konnten neben Polypharmazie respektive der Einnahme von mehreren Medikamenten (Nothelle et al., 2019; Toepfer et al., 2019; Tommelein et al., 2015; Wauters et al., 2016), ein reduziertes Funktionsniveau (Tommelein et al., 2015), das Vorliegen einer Depression (Toepfer et al., 2021; Tommelein et al., 2015), häufige Arztkontakten im Sinne einer *fragmented care*³ (Nothelle et al., 2019) sowie in manchen Analysen auch weibliches Geschlecht

³ „**fragmented care**“ beschreibt die Behandlung (multimorbider) Patient*innen durch unterschiedliche Spezialist*innen im Gesundheitswesen, bei welcher es u.a. infolge unzureichender Kommunikation der Akteur*innen untereinander sowie mit den Patient*innen zu negativen Auswirkungen auf die Qualität der medizinischen Behandlung und die Patient*innenzufriedenheit kommt – eine Folge davon kann auch Polypharmazie sein (Akintayo-Uzman, 2021). Als eine Strategie, diesem Problem zu begegnen, wurde in Deutschland vor einigen Jahren das System der hausarztzentrierten Versorgung eingeführt (Grebe und Hector, 2022). Als „Gesundheitslosen“ oder „gatekeeper“ sollen Hausärzt*innen als primäre Ansprechpartner*innen aller Beteiligten die Behandlungscoordination und -kontinuität ihrer Patient*innen sicherstellen (Grebe und Hector, 2022).

(Nothelle et al., 2019; Rochon et al., 2021; Toepfer et al., 2019) identifiziert werden. Andere Studien und Metaanalysen untersuchten weibliches Geschlecht als möglichen Risikofaktor nicht (Heider et al., 2017) oder machten diesbezüglich eine gemischte Datenlage aus (Tommelein et al., 2015). Als geschlechtsspezifische Risikofaktoren für den Gebrauch von PIM machten Toepfer et al. (2021) in der BASE II-Kohorte für Männer das Bestehen einer Frailty/Prefrailty sowie für Frauen einen Sturz im vergangenen Jahr aus. Bei Männern, nicht aber bei Frauen waren ein höheres Bildungsniveau sowie ein besserer Ernährungszustand mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für die Verschreibung von PIM assoziiert (Toepfer et al., 2021).

Neben dem erhöhten Risiko für das Auftreten unerwünschter Ereignisse (s.o.) ist die Verordnung von PIM auch mit höheren Therapiekosten (Heider et al., 2017), einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Cahir et al., 2013) sowie einer erhöhten Morbidität (Heider et al., 2017) und Mortalität (Heider et al., 2017; Thomas und Nguyen, 2020) assoziiert. In BASE II konnten Toepfer et al. (2019) den Zusammenhang zwischen der Einnahme von PIM und einer erhöhten Morbiditätsindex lediglich für Männer, nicht jedoch für Frauen nachweisen. Bezüglich eines erhöhten Risikos für eine erneute stationäre Aufnahme innerhalb von 6 Monaten oder häufigeren Vorstellungen in der Notaufnahme konnten manche Studien (Cahir et al., 2013; Thomas und Nguyen, 2020) einen Zusammenhang mit PIP nachweisen, während eine andere Studie diese Assoziation nicht aufzeigen konnte (Komagamine et al., 2019).

PIM, welche am häufigsten verordnet werden, gehören zu den Substanzgruppen der Anxiolytika (Heider et al., 2017; Tommelein et al., 2015), der Antidepressiva (Heider et al., 2017; Tommelein et al., 2015) und der NSAR (Heider et al., 2017; Toepfer et al., 2019; Tommelein et al., 2015). Toepfer et al. (2019) führen an, dass hierin eine mögliche Ursache für eine vermehrte PIM-Verordnung bei Frauen besteht, da diesen bei höherer Prävalenz häufiger Medikamente gegen Angststörungen, Depressionen und Schlafstörungen verschrieben würden (Toepfer et al., 2019). In der BASE II-Kohorte (Toepfer et al., 2021) waren Männer und Frauen gleich häufig von der Einnahme von Medikamenten mit anticholinergischer Wirkung betroffen, wobei Männer eher PIM zur Therapie einer kardiovaskulären Erkrankung und Frauen häufiger PIM mit Ansatzpunkt am Urogenitaltrakt und Geschlechtshormone vorordnet bekommen hatten.

Um die Verordnung von PIM zu vermeiden und die Medikationsqualität älterer Patienten allgemein zu verbessern, wurden in den vergangenen Jahren und Jahrzehnten

eine Reihe an Werkzeugen entwickelt, welche Behandler*innen und medizinisch-pharmazeutisches Personal bei der Medikationsoptimierung unterstützen sollen (Beers et al., 1991; Fick et al., 2003; Holt et al., 2010; O'Mahony et al., 2015; Pazan et al., 2019b; Wehling, 2008). Nach Pazan et al. (2019b) kann eine Einteilung dieser Werkzeuge in substanz-bezogene Listenwerkzeuge (drug-oriented listing approach, DOLA) und patienten-bezogene Listenwerkzeuge (patient-in-focus listing approach, PILA) erfolgen. Ein PILA ist dabei nach Aussage der Autoren dadurch gekennzeichnet, dass „sowohl positive als auch negative Empfehlungen für die wichtigsten Erkrankungen bei älteren Menschen“ [S. 623 in (Pazan et al., 2019b)] enthalten sind und ihre Anwendung eine umfassende Kenntnis der Patient*innen und deren Krankheitsgeschichte voraussetzt (Pazan et al., 2019b). Als PILA wurden dementsprechend beispielsweise die START/STOPP-Klassifikation (O'Mahony et al., 2015) und die FORTA-Klassifikation (Wehling, 2008) identifiziert (Pazan et al., 2019b). Dahingegen erfordert eine DOLA „nicht notwendigerweise komplexe Kenntnisse zum Patienten“ [S. 621 in (Pazan et al., 2019b)], was beispielsweise auf die Originalversion der Beers-Kriterien (Beers et al., 1991) oder die PRISCUS-Liste (Holt et al., 2010) zutrifft (Pazan et al., 2019b). Auf die FORTA-Klassifikation, aus deren Validationsstudie die Daten der vorliegenden Arbeit entstammen, wird unter Kapitel 1.7 nochmals genauer eingegangen.

Eine sinnvolle Gelegenheit zur Überarbeitung eines individuellen Medikationsplans kann ein stationärer Krankenhausaufenthalt darstellen, bei dem die nötigen Maßnahmen mit (möglicherweise neu aufgetretenen) Erkrankungsbildern und (adaptierten) Behandlungszeilen der Patient*innen abgestimmt werden können (Thillainadesan et al., 2018). Hier ist eine Reduktion von PIM häufig möglich (Thillainadesan et al., 2018), wobei die Studienlage zum klinischen Nutzen derart optimierter Medikationspläne bislang eher dünn ist (Pazan et al., 2019b; Thillainadesan et al., 2018). Auch besteht dementsprechend kaum Kenntnis dazu, ob sich die Effekte von Deprescribingmaßnahmen zwischen Männern und Frauen unterscheiden (Rochon et al., 2021; Schmitt et al., 2022). Keines der gängigen Listenwerkzeuge wurde unter Berücksichtigung von Geschlechtsunterschieden konzipiert (Rochon et al., 2021).

Wie zu Eingang dieses Kapitels erwähnt, stellen sowohl Über- als auch Untertherapie bei älteren Menschen bedeutende Fehlbehandlungen und PIP dar (s.o.). Im Folgenden soll auf beide Phänomene nochmals genauer eingegangen werden.

1.6.1 Problem der Übertherapie im Alter

Als Übertherapie wird im allgemeinen die „Verschreibung von Medikamenten, für die keine klare klinische Indikation besteht“ [S. 439 (O'Connor et al., 2012b)] verstanden.

Wie in den vorangegangenen Kapiteln bereits ausgeführt, muss aufgrund der erhöhten Vulnerabilität gegenüber medikationsassoziierter Probleme und der negativen Folgen von Polypharmazie „besonders beim geriatrischen Patienten [...] abgewogen werden, inwieweit er von einer möglichen Therapie profitieren kann“ [S.33 in (Wehling und Burkhardt, 2019)]. Beachtet werden muss dabei auch, dass nicht alle Erkrankungen pharmakologisch erfolgreich therapierbar sind und nicht-medikamentöse Maßnahmen oft nur unzureichend ausgeschöpft werden, während jedes zusätzliche Medikament das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen erhöht (Rochon et al., 2021; Wehling und Burkhardt, 2019). Daneben erfolgt die Verordnung von Medikamenten in aller Regel auf Grundlage von Leitlinien, welche die optimale Therapie einer einzelnen Krankheit, nicht jedoch das parallele Bestehen mehrerer behandlungsbedürftiger Erkrankungen vorsehen, wodurch es zu Wechselwirkungen und ADE kommen kann (Burkhardt, 2019b; Rochon et al., 2021). Häufig würden mit zunehmendem Alter der Patient*innen neue Arzneimittel hinzugefügt, ohne bereits bestehenden Maßnahmen zu hinterfragen oder erfolglose Therapien zu beenden (Leitliniengruppe Hessen, 2021). Infolge all dieser Faktoren kommt es zu Polypharmazie und damit verbunden häufig auch zur Verschreibung von Substanzen, welche als PIM bei alten Menschen angesehen werden.

Ein gängiges Beispiel für eine häufige Therapie ohne echte Indikation stellt im klinischen Alltag die Verschreibung von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) dar: In einer französischen Studie konnte gezeigt werden, dass 33 % der geriatrischen Patient*innen einen PPI verordnet hatten, wobei nur 20 % dieser Patient*innen eine entsprechende Indikation aufwiesen und die richtige Dosierung einnahmen (Michelon et al., 2019). Demnach waren 80 % der Verschreibungen als Übertherapie zu bewerten und betreffen in dieser Erhebung etwa 26 % der geriatrischen Patient*innen (Michelon et al., 2019). Weitere Analysen kommen zu ähnlichen Prävalenzen der Übertherapie mit PPI (Delcher et al., 2015; Fournier et al., 2020). Die Indikationen für den Einsatz von PPI sind in den Leitlinien klar definiert (Fischbach et al., 2022; Madisch et al., 2023; Rosien, 2019), eine Dauertherapie mit PPI ist nur für spezielle Risikokonstellationen vorgesehen (Rosien, 2019).

Die Einnahme von PPI ist unter anderem assoziiert mit einer erhöhten Prävalenz osteoporotischer Frakturen, ambulant erworbener Pneumonien und Infektionen mit *Clostridioides difficile* (Abramowitz et al., 2016; Maes et al., 2017). Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von PPI und dem Auftreten oder dem Progress einer Nierenfunktionseinschränkung bzw. einer CKD gezeigt werden (Maes et al., 2017; Xie et al., 2016). Das Risiko für eine Verschlechterung der untersuchten Nierenfunktionsparameter war in einer Studie umso höher, je länger die Einnahme innerhalb eines Zeitraums von zwei Jahren im Vergleich zu einer Einnahme < 31 Tagen erfolgte (Xie et al., 2016).

1.6.2 Problem der Untertherapie im Alter

Wie bereits in vorangegangenen Kapiteln ausgeführt, sollten das kalendarische Alter oder die Herausforderungen und Risiken, die mit dem Einsatz von Medikamenten bei alten und hochaltrigen Patienten verbunden sind, nicht dazu führen, ihnen „hoffnungsvolle medikamentöse Therapieansätze vorzuenthalten“ [S. 33, (Wehling und Burkhardt, 2019)]. Die Untertherapie (UT) im Sinne des fehlenden Einsatzes „potentiell vorteilhafter und indizierter Medikamente zur Therapie oder Prävention einer Erkrankung“ [S. 439 in (O'Connor et al., 2012b)] ist assoziiert mit einer erhöhten Mortalität und Hospitalisierungsrate (Wauters et al., 2016). Konkret fanden Wauters et al. (2016) für jede zusätzliche Untertherapie ein um 39 % erhöhtes Mortalitätsrisiko und eine 26 % höhere Wahrscheinlichkeit für eine Krankenhausaufnahme in den folgenden 18 Monaten. Bereits die Autoren der BASE (Steinhagen-Thiessen und Borchelt, 1996) stellten fest, dass die Prävalenz von Untertherapien mit dem Alter zunimmt, was sie auf die „mit dem Alter zunehmende Unterdiagnostizierung von körperlichen Krankheiten“ [S. 165 in (Steinhagen-Thiessen und Borchelt, 1996)] zurückführen.

Eine im Alter besonders häufig bestehende Untertherapie betrifft den Bereich der Osteoporose (Ayub et al., 2021; Compston et al., 2019; Hadji et al., 2013; Wauters et al., 2016). Diese Erkrankung ist im Alter besonders häufig und betrifft den Abrechnungsdaten einer deutschen Krankenversicherung zufolge 48 % der Frauen und 15 % der Männer über 75 Jahren (Hadji et al., 2013). Die Bone Evaluation Study erkannte in 2013 eine adäquate Therapie nur bei 21 % der betroffenen Patient*innen (Hadji et al., 2013). Unter über 80 Jährigen, die selbstständig lebten - und damit den fittesten und aktivsten Teil der hochaltrigen Bevölkerung repräsentieren - ermittelten Wauters et al.

(2016) bei 9,1 % eine unzureichende Versorgung einer bestehenden Osteoporose. Die Autor*innen geben zu bedenken, dass von diesen Ergebnisse nicht automatisch auf die Lücken bei in dieser Studie ausgeschlossenen Patient*innengruppen (Heimbewohner*innen, demente Patient*innen, Patient*innen in Krankenhäusern oder palliativmedizinischer Behandlung) - also bei gesundheitlich stärker eingeschränkten Personen – geschlossen werden könne (Wauters et al., 2016). Als mögliche Gründe für diese ausgeprägte Unterversorgung werden die „Angst vor Nebenwirkungen, mangelndes Problembewusstsein, sowohl bei Angehörigen der Gesundheitsberufe als auch bei Betroffenen, Schwierigkeiten bei der Kostenübernahme“ [S. 369 in (Compston et al., 2019)] durch die Krankenversicherungen und Complianceprobleme angeführt (Ayub et al., 2021; Compston et al., 2019). Weil Osteoporose im Alter so häufig, gleichzeitig aber auch so unterdiagnostiziert und untertherapiert ist (Compston et al., 2019; Hadji et al., 2013) – die Literatur spricht hier vom „Osteoporosis treatment gap“ (Ayub et al., 2021), wurde dieses Problemfeld 2016 als Positiv-Empfehlung in der „Klug entscheiden in der Geriatrie“-Kampagne der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie aufgegriffen (Gogol, 2016). Bei diagnostizierter Osteoporose erleidet mehr als die Hälfte der Patient*innen innerhalb von vier Jahren eine Fraktur und fast 90 % aller Femurfrakturen bei Frauen über 75 Jahren gelten als osteoporosebedingt (Hadji et al., 2013). Schätzungen zufolge, könnten durch eine adäquate medikamentöse Osteoporosetherapie bis zu 50 % aller Hüftfrakturen vermieden oder verschoben werden (Compston et al., 2019; Gosch, 2019; Oden et al., 2013), was sich im Erhalt von Autonomie und Lebensqualität der älteren Patient*innen ausdrücken könnte (Ayub et al., 2021; Gosch, 2019). Der protektive Therapieeffekt auf Wirbelkörperfrakturen könnte sogar noch stärker ausgeprägt sein (Ayub et al., 2021; Barrionuevo et al., 2019). Gesamtgesellschaftlich sind neben der Reduktion von Morbidität sowie vermeintlich auch der Mortalität, ferner die hohen Kosten, die mit der medizinischen Versorgung von Frakturen und anhaltendem Pflegebedarf assoziiert sind, ein Faktor, welcher nicht außer Acht gelassen werden sollte (Ayub et al., 2021; Compston et al., 2019). Die Hüftfrakturen, welche als präventabel eingeschätzt wurden, traten überwiegend (83 %) bei Personen über 70 Jahren und bei Frauen (4:1) auf (Compston et al., 2019; Oden et al., 2013).

In der BASE schätzten die Autoren die Prävalenz von Untertherapien bei klinisch relevanten Behandlungsindikationen bei älteren Patient*innen auf etwa 24 %, wobei der größte Anteil die Untertherapie einer bestehenden Hypertonie betraf (Steinhagen-

Thiessen und Borchelt, 1996). Wie bereits unter 1.3.5.1 ausgeführt, liegt auch zwei Jahrzehnte später ein hoher Anteil von Hochdruckpatient*innen ohne kontrollierte Blutdruckwerte vor (König et al., 2018; Robert Koch-Institut, 2015; Wehling et al., 2019): In BASE II erhielten von den 76 % Hypertoniker*innen unter den Teilnehmenden weniger als 60 % eine antihypertensive Therapie, wobei weniger als die Hälfte der therapierten Patient*innen ein Blutdruckziel von $<140/90$ mmHg erreichten (König et al., 2018). Darüber hinaus entsprachen viele Therapieschemata nicht den aktuellen Leitlinienempfehlungen und 7,5 % der therapierten Patient*innen erhielten Antihypertensiva, die von PRISCUS und FORTA-Liste als ungeeignet für den Einsatz bei älteren Patient*innen klassifiziert worden waren (König et al., 2018). In diesen Fällen besteht dann sogar eine doppelte Fehltherapie: eine Übertherapie mit einem ungeeigneten sowie eine Untertherapie mit dem richtigen Medikament (Wehling et al., 2016). Garcia et al. (2016) zufolge, sind besonders ältere Frauen von einer unzureichenden Hypertoniekontrolle betroffen. Diese ist besonders deshalb bedenklich, da es sich bei der Hypertonie Wehling et al. (2019) zufolge um „wahrscheinlich diejenige Erkrankung [handelt], mit deren suffizienter Therapie sich die größten Gewinne an QALYs („quality adjusted life years“) und verhinderten Todesfällen erzielen lassen“ [S. 50 in (Wehling et al., 2019)]. Ein großes Problem stellt neben dem fehlenden Wissen um das Vorliegen der Erkrankung, die Noncompliance bei älteren Menschen dar, welche mit steigender Anzahl verordneter Medikamente noch zunimmt (Burkhardt, 2019b; Wehling et al., 2019). Die Bedeutung der kardiovaskulären Risiken verschiebt sich mit zunehmendem Alter: Während die unkontrollierte Hypertonie, insbesondere auch für das Auftreten von Schlaganfällen, weiterhin einen bedeutenden Risikofaktor darstellt, scheinen eine Dyslipidämie oder anhaltender Nikotinkonsum bei älteren Patient*innen womöglich weniger gravierend zu sein (Wehling et al., 2019). Bei Wauters et al. (2016) machten die unzureichenden Therapien bestehender kardiovaskulärer Erkrankungen, darunter ischämische Herzerkrankungen und Herzinsuffizienz, 65 % der Fälle von Untertherapie aus. Herz-Kreislaufferkrankungen stellen bei beiden Geschlechtern die häufigste Todesursache dar (Robert Koch-Institut, 2015). Eine mathematische Modellierung von Meid und Haefeli (2016) ergab, dass die Beendigung einer Untertherapie in der Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse sich auch in hohen Altersstufen noch positiv auf lebensqualitätbezogene Endpunkte auswirkt. So kann eine Beendigung von Untertherapie auch im Alter von 85 Jahren noch zum Gewinn eines zusätzlichen QALY führen (Meid und Haefeli, 2016). Von Untertherapie einer

bestehenden ischämischen Herzerkrankung scheinen Frauen noch stärker betroffen zu sein als Männer, auch weil die Prävalenz unter Frauen vermutlich unterschätzt wird (Garcia et al., 2016; Healy, 1991; Mauvais-Jarvis et al., 2020). Weiterführende Betrachtungen hierzu finden sich im Kapitel 1.2.1.

1.7 Die FORTA-Klassifikation

Wie bereits im vorangegangenen Kapitel geschildert, wurden in den vergangenen Jahrzehnten einige Anstrengungen unternommen, um die Verordnungsqualität der medikamentösen Therapie älterer Patient*innen durch die Entwicklung von Listenwerkzeugen und Klassifikationsschemata zu verbessern. Ein solches Werkzeug ist die FORTA-Klassifikation, auf welche in diesem Kapitel genauer eingegangen wird.

Die FORTA-Liste von Wehling et al. (2008) ist ein System zur Kategorisierung von Medikamenten hinsichtlich ihrer Verträglichkeit und Eignung für ältere Menschen. Sie bietet Ärzt*innen und klinisch tätigen Pharmazeut*innen im Hinblick auf die komplexe Situation im Zusammenhang mit Multimorbidität und Polypharmazie eine Unterstützung zur Verbesserung der Arzneitherapie bei älteren Patienten (Wehling, 2016). Neben der START/STOPP-Klassifikation von Gallagher et al. (O'Mahony et al., 2015), ist sie die erste Positiv-/Negativ-Liste für die Verordnung von Arzneimitteln bei geriatrischen Patienten, indem durch sie nicht nur „Verbote“ von ungeeigneten Medikamenten sondern auch Empfehlungen für erprobte Medikamente mit positivem Nutzen-Risiko-Verhältnis bei älteren Menschen ausgesprochen werden (Wehling, 2016). Es werden von Wehling (2008) vier Kategorien (A-D) definiert, in welche die gängigsten Substanzgruppen eingeordnet sind:

- Kategorie A: der eindeutige Nutzen wurde in klinischen Studien direkt an älteren Patienten aufgezeigt
- Kategorie B: der Nutzen bei älteren Patienten wurde nachgewiesen, allerdings bestehen geringe Einschränkungen insbesondere hinsichtlich der Sicherheit
- Kategorie C: fragwürdige Nutzen-Risiko-Bewertungen bei älteren Patienten; sollten idealerweise weggelassen bzw. durch A/B-Medikamente ersetzt werden
- Kategorie D: bei älteren Patienten generell vermeiden

Bei den einsortierten Substanzen handelt es sich um Medikamente, die zur Langzeittherapie vorgesehen sind (Wehling, 2016). Ziel ist es, die Suche nach therapeutischen Lücken (Untertherapie), Übertherapie und ungeeigneten Substanzen im Medikamentenplan eines geriatrischen Patienten zu erleichtern (Wehling et al., 2016). Bei umfassender Kenntnis des Patienten kann eine strukturierte Anwendung von FORTA ein Werkzeug im klinischen Entscheidungsprozess der Wahl eines individuellen Therapieansatzes sein, allerdings keine eingehende Anamnese, körperliche Untersuchung und weiterführende Diagnostik ersetzen (Wehling, 2016). Damit unterscheidet sie sich von expliziten Negativlisten wie der Originalversion der Beers-Liste, die keine Auseinandersetzung mit Diagnosen und Komorbiditäten des Patienten voraussetzen (Beers et al., 1991; Pazan et al., 2019b; Wehling, 2016). Die FORTA-Liste gibt keine Hinweise zu Applikationswegen, Kontraindikationen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, wobei Substanzen mit ausgeprägtem Wechselwirkungsprofil aufgrund ihrer eingeschränkten Sicherheit in der FORTA-Klassifikation eher negativ kategorisiert werden (Wehling, 2016). Ebenso gibt die FORTA-Liste keine Instruktionen zu Dosierungen aus, insbesondere für Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion müssen diese also nach Auswahl der Substanz sorgfältig angepasst werden (Wehling, 2016). Wie bei jeder Medikamentenanwendung erfordert auch die Verordnung der von FORTA vorgeschlagenen Substanzen ein anschließendes klinisches Monitoring der Arzneimittelwirkung und des möglichen Auftretens von Unverträglichkeiten und ADR/ADE (Wehling, 2016).

Die Einordnung der Substanzklassen in die verschiedenen Kategorien erfolgt auf Grundlage bestehender Evidenz und wird regelmäßig aktualisiert und erweitert (Pazan und Wehling, 2020; Pazan et al., 2021; Pazan et al., 2018b, 2019c). Da für viele Medikamente keine studienbasierte Evidenz zur Verwendung bei alten Patienten vorliegt, leitet sie sich zudem aus Vorschlägen des Autors ab, die durch Fachkolleg*innen bestätigt wurden (Wehling, 2016). Hierfür werden zweistufige Delphi-Prozesse angesetzt, an denen Experten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz teilnehmen. So wurde zuletzt 2021 eine aktualisierte Version der FORTA-Liste veröffentlicht (Pazan et al., 2021).

Die Einordnung von Medikamenten in die A- oder B-Kategorie soll nach Aussage von Wehling (2016) jedoch nicht als Aufforderung verstanden werden, etablierte

geriatrische Therapieprinzipien zu übergehen, wie etwa den Verzicht auf eine Statintherapie bei sehr alten Patienten mit geringer erwarteter Restlebenszeit.

Im Rahmen von Pilotprojekten und der klinischen Validierungsstudie wurde die absolute Anzahl der verordneten Arzneimittel pro Patient*in nicht verringert, die FORTA-Liste stellt somit eher keine Maßnahme gegen Polypharmazie dar (Wehling, 2016; Wehling et al., 2016). Im Folgenden sollen die Ergebnisse und Endpunkte der VALFORTA-Studie genauer erläutert werden.

1.7.1 Ergebnisse der VALFORTA-Studie⁴

Im Rahmen der ab 2013 durchgeführten Validierungsstudie der FORTA-Klassifikation (VALFORTA), konnte der positive Einfluss der Anwendung von FORTA auf die Medikationsqualität (primärer Endpunkt) sowie auf sekundäre Endpunkte wie Funktionalität und die Verhütung von Ereignissen nachgewiesen werden (Wehling et al., 2016).

Patient*innen der Interventionsgruppe, deren Medikationsplan strukturiert anhand des FORTA-Prinzips überarbeitet wurde, wiesen bei Entlassung einen 2,7-fach so stark reduzierten FORTA-Score auf als in der Kontrollgruppe, welche eine geriatrische Standardbehandlung erhielt (Wehling et al., 2016). Eine strukturierte Anwendung des FORTA-Verfahrens hat in der Interventionsgruppe etwa 15 Minuten pro Patient*in benötigt (Wehling et al., 2016). Die Zahl der Medikamente, die als A („unverzichtbar“ [S. 58 in (Wehling, 2016)]) klassifiziert waren, wurde in der Interventionsgruppe signifikant stärker erhöht, D-Medikamente („vermeiden“ [S. 58 in (Wehling, 2016)]) wurden gegenüber der Kontrollgruppe signifikant stärker reduziert, wobei die absolute Anzahl verordneter Medikamente in keiner der Gruppen gesenkt wurde (Wehling et al., 2016). Über- und Untertherapien konnten bei den Patienten der Interventionsgruppe signifikant häufiger beendet werden, insbesondere im Gebiet der Herz-Kreislaferkrankungen (Wehling et al., 2016). Darüber hinaus wurden insbesondere die Übertherapie mit Protonenpumpeninhibitoren und die Untertherapie von Osteoporose in der Interventionsgruppe verringert (Wehling et al., 2016). Durch die angewendeten geriatrischen Assessments konnte gezeigt werden, dass die Patienten der Interventionsgruppe eine Verbesserung der ADL aufwiesen (Wehling et al., 2016). Des Weiteren traten in der

⁴ Informationen zum Studiendesign, sowie der Konzeption des FORTA-Scores finden sich unter Kapitel 2.1.3 im Methodenteil.

Interventionsgruppe weniger geriatrisch relevante Ereignisse bzw. unerwünschte Arzneimittelwirkungen pro Kopf auf (Wehling et al., 2016). Die Number Needed to Treat (NNT), um ein unerwünschtes Ereignis während des Krankenhausaufenthalts durch die Anwendung von FORTA zu vermeiden, lag bei 5 (Wehling et al., 2016). Bei der Betrachtung der Einzelereignisse konnte das Auftreten von Nierenversagen in der Interventionsgruppe signifikant gesenkt werden (Wehling et al., 2016).

Verschiedene Beschränkungen des Studiendesigns und der Durchführung bedingen bislang eine nicht uneingeschränkt beweisbare Nützlichkeit des FORTA-Prinzips in der Behandlung geriatrischer Patient*innen: So ist die nachgewiesene Zweckmäßigkeit im stationären Setting der Studie beispielsweise nicht generalisierbar für den Nutzen im Rahmen der hausärztlichen Versorgung (Wehling et al., 2016). Eine weitere Schwäche könnten Heterogenitäten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe darstellen, die als Effekt der eher geringen Zahl der Studienteilnehmenden ($n = 409$) und der teilweise eingeschränkten Möglichkeit der Randomisierung durch Mangel verfügbarer Betten erachtet werden können (Wehling et al., 2016). Allerdings fiel die Heterogenität stets „zum Nachteil“ der Interventionsgruppe aus, deren Patient*innen im Durchschnitt älter, mit mehr Diagnosen und schlechterem Barthel-Index auffällig waren, weshalb sie einen bestehenden Unterschied zwischen den Gruppen vermeintlich eher verschleiern als überschätzen würden (Wehling et al., 2016). Eine weitere Verlängerung des Studienzeitraums mit größerer Anzahl beobachteter Patient*innen war nicht möglich, da sich die Ärzt*innen der beteiligten Stationen zunehmend untereinander austauschten und die Kontrollgruppe so durch Wissen ihrer behandelnden Ärzt*innen zur Verwendung von nach FORTA geeigneten Medikamenten „kontaminiert“ worden wäre (Wehling et al., 2016).

1.7.2 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Das zunehmende Bewusstsein für bestehende Unterschiede in der Physiologie, im Verhalten und auch in der Behandlung von Männern und Frauen, welche in den vorangehenden Kapiteln thematisiert wurden, hat in der jüngeren Vergangenheit verstärkt zur Forderung nach geschlechtsspezifischer Medizin, auch Gendermedizin genannt, beigetragen (Cassese und Zuber, 2011; Lohff und Rieder, 2008; Regitz-Zagrosek, 2017; Regitz-Zagrosek und Seeland, 2012; Rochon et al., 2020). Wie ebenfalls zuvor ausgeführt, trifft diese Forderung auf eine wissenschaftliche Praxis, welche

über viele Jahrzehnte ganz überwiegend an männlichen Organismen und Probanden stattfand (Carey et al., 2017; Cassese und Zuber, 2011; Jagsi et al., 2009; Kim und Menon, 2009; Lee et al., 2001; Pollitzer, 2013; Vitale et al., 2017; Yoon et al., 2014; Zucker und Beery, 2010). Beobachtungen, wonach Frauen beispielsweise häufiger von ADR betroffen sind, werden unter anderem auf diesen ungleichen Einschluss der Geschlechter in Studien zurückgeführt und lassen Bedenken an der Sicherheit bestehender Therapieprinzipien für Frauen aufkommen (Carey et al., 2017; Franconi et al., 2007; Kim und Menon, 2009; Vitale et al., 2017). Weil die FORTA-Klassifikation, wie in VALFORTA nachgewiesen, eine Verbesserung der Medikationsqualität und Therapiesicherheit bei älteren Menschen bewirkt (Pazan et al., 2018a; Wehling et al., 2016), erscheint die Fragestellung, ob ältere Frauen und Männer in unterschiedlicher Weise von der Anwendung von FORTA profitieren können, ausgesprochen spannend. Für die vorliegende Arbeit wurden die im Rahmen der VALFORTA-Studie (2016) erhobenen Daten erneut analysiert und eine geschlechtergetrennte Auswertung der Ergebnisse vorgenommen. Ziel dieser Arbeit ist es, die Effekte der Anwendung von FORTA auf den FORTA-Score und die häufigsten Fehltherapien als primären Endpunkt sowie auf sekundäre Endpunkte wie Funktionsparameter, Blutdruck und UAE bei Männern und Frauen zu vergleichen. Auch soll überprüft werden, ob sich die Art der Fehltherapien zwischen männlichen und weiblichen Patient*innen unterscheiden. Darüber hinaus können anhand der bereits erhobenen Daten auch Informationen über Unterschiede zwischen den eingeschlossenen weiblichen und männlichen Geriatriepatient*innen bezüglich der Prävalenzen der häufigsten Erkrankungen, ihrem Alter, der Diagnosen- und Verordnungsanzahl, ihrem BMI oder der Aufnahme- und Entlassungsorte gewonnen werden. So sollen einerseits zusätzliche Informationen zur Kohorte der älteren Frauen gewonnen werden, andererseits soll überprüft werden, ob und inwieweit FORTA möglicherweise ein Instrument zur Verbesserung von Frauengesundheit sein kann. Ein Teil der im Folgenden beschriebenen Ergebnisse, Abbildungen und Überlegungen wurde bereits veröffentlicht (Schmitt et al., 2022).

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Datenerhebung

Die Daten, welche die Grundlage dieser Arbeit bilden, wurden im Rahmen der VALFORTA-Studie (Wehling et al., 2016) zwischen März 2013 und August 2014 erhoben und nun neu auf Geschlechtsunterschiede untersucht.

2.1.1 Studienverlauf

Wie oben bereits ausgeführt, war die 2016 publizierte VALFORTA-Studie (Wehling et al., 2016) die erste klinische Studie, um den Nutzen der Anwendung des FORTA-Prinzips im Krankenhausalltag nachzuweisen. Primäres Ziel der Studie war es, darzulegen, inwieweit die Medikamentenverordnung unter Berücksichtigung der FORTA-Kategorien Einfluss auf die Qualität der verordneten Medikation sowie auf relevante klinische Endpunkte nimmt (Wehling et al., 2016). Darüber hinaus sollte der Nachweis der klinisch-praktischen Anwendbarkeit von FORTA im Sinne einer „Lehrbarkeit, Umsetzbarkeit und Zweckmäßigkeit im klinischen Alltag“ [S. 265-266 in (Wehling et al., 2016)] erbracht werden (Wehling et al., 2016).

In Form einer bizenrischen, randomisiert kontrollierten Studie wurde die FORTA-gestützte Behandlung mit einer geriatrischen Standardbehandlung älterer Patient*innen verglichen (Wehling et al., 2016). Sowohl in der IV. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim, als auch im Zentrum für Altersmedizin des Klinikum Essen Mitte (Knappschaftsklinikum) wurden hierfür zwei Stationen ausgewählt (Wehling et al., 2016). Auf je einer ausgewählten Interventionsstation wurden die betreuenden Ärzt*innen durch die Studienärzt*innen (das „FORTA-Team“) mit der Anwendung des FORTA-Prinzips vertraut gemacht und unter anderem mit der aktuellen FORTA-Liste ausgestattet (Wehling et al., 2016). Auf den Kontrollstationen fand keine derartige Fortbildung statt (Wehling et al., 2016).

Von März 2013 bis August 2014 wurden Patient*innen, welche in die geriatrischen Abteilungen der beiden teilnehmenden Kliniken eingewiesen wurden und die Einschlusskriterien erfüllten in die Studie aufgenommen (Wehling et al., 2016). Die Einschlusskriterien wurden von Wehling et. al (2016) wie folgt definiert:

- „Klinikaufenthalt von mindestens fünf Tagen“
- Mindestens drei „klinisch relevante Diagnosen“
- „Alter über 65 Jahre plus mindestens drei Medikamente ODER Alter über 60 Jahre plus mindestens sechs Medikamente“
- „Schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme durch die Patient*innen oder deren Angehörige“ [alles S. 2 des Supplementary Material 1 zu (Wehling et al., 2016)]

Insgesamt nahmen im genannten Zeitraum 409 Patient*innen an der Studie teil, 207 Patient*innen (davon 73 Männer und 134 Frauen) wurden der Kontrollgruppe zugewiesen, 202 Patient*innen (74 Männer und 128 Frauen) gehörten der Interventionsgruppe an (Wehling et al., 2016). Die Zuteilung zu den beiden Gruppen erfolgte primär randomisiert, war allerdings auch davon abhängig, auf welcher der Stationen zum Aufnahmezeitpunkt ein Bett verfügbar war, was konkret bei 47 % der Gruppenzuteilungen der Fall gewesen war (Wehling et al., 2016).

Alle Studienteilnehmenden „wurden nach etablierten medizinischen Standards und den Prinzipien der guten medizinischen Praxis behandelt“ [S. 2 des Supplementary Material 1 zu (Wehling et al., 2016)]. Die Ärzt*innen auf den Interventionsstationen nahmen zusätzlich zur Unterweisung im FORTA-Prinzip an einer wöchentlichen Besprechung (sog. *PharmaBoard*) teil, „um Informationen und Daten der Patient*innen zu sammeln und gemeinsam mit dem FORTA-Team die Medikamentenpläne unter Berücksichtigung des FORTA-Prinzips zu diskutieren“ [S. 2 des Supplementary Material 1 zu (Wehling et al., 2016)]. Die Studienleitung gab hierbei jedoch lediglich Empfehlungen ab, auf deren Basis die Stationsärzt*innen frei über deren Umsetzung entscheiden konnten (Wehling et al., 2016). Betrachtet wurden im Rahmen der Studie nur Medikamente der Langzeitanwendung (Dauermedikation), nicht solche der Akuttherapie oder der topischen Anwendung (z. B. Heparine, Antibiotika oder Augentropfen) (Wehling et al., 2016).

Als primärer Endpunkt der Studie war der FORTA-Score definiert (Wehling et al., 2016). Dieses Bewertungsinstrument wurde eigens entwickelt, um einen FORTA-bezogenen klinischen Endpunkt zu definieren und wurde im Rahmen der VALFORTA-Studie erstmalig angewendet (Wehling et al., 2016). Eine detaillierte Beschreibung des FORTA-Scores findet sich unter 2.1.3.

Als sekundäre Endpunkte waren klinische Outcomes vorgesehen, beispielsweise die Zahl unerwünschter Ereignisse, die Ergebnisse geriatrischer Assessments (z. B. Barthel-Index, Tinetti-Test, Timed up and go-Test) sowie der Blutdruck (Wehling et al., 2016). Zur Erfassung der ADE wurden die Teams beider Stationen aufgefordert, geriatrisch bedeutsame Ereignisse zu dokumentieren (Wehling et al., 2016). Zusätzlich wurden die teilnehmenden „Patient*innen zu aufgetretenen Ereignissen befragt und ihre Krankenakten auf entsprechende Eintragungen geprüft“ [S. 1 des Supplementary Material 1 zu (Wehling et al., 2016)].

„Die Bewertung der Qualität der verordneten Medikamente sowie die Einordnung von ADE und klinischen Endpunkten erfolgte durch im Umgang mit FORTA routinierte Ärzte, die nicht an der Patientenrekrutierung, der Unterweisung der Stationsärzte, der Studienführung oder der Patientenbefragungen beteiligt waren“ [S. 1 des Supplementary Material 1 zu (Wehling et al., 2016)]. Auch erfolgte sie erst „nach Entlassung der Patienten auf Basis der erhobenen Daten, um Bias zu vermeiden“ [S. 1 des Supplementary Material 1 zu (Wehling et al., 2016)] und eine Verblindung gewährleisten zu können (Wehling et al., 2016).

2.1.2 Geriatrisches Assessment durch den Barthel-Index

Im Verlauf der Studie wurden verschiedene Funktionsparameter erhoben, manche davon nur zu Beginn des stationären Aufenthalts, andere auch bei Entlassung (Wehling et al., 2016).

Ein in der Geriatrie häufig verwendetes Messinstrument zur Einschätzung der Selbstständigkeit im Alltag ist der Barthel-Index (Berthold und Weiss-Trachsel, 2020; Mahoney und Barthel, 1965; Neubart, 2015). Hierbei werden für verschiedene Bereiche des Alltags (ADL), wie beispielsweise Essen, An- und Auskleiden oder Kontinenzkontrolle Punkte vergeben in Abhängigkeit davon, ob diese selbstständig (höchste Punktzahl), mit Hilfe (mittlere Punktzahl) oder gar nicht (0 Punkte) durchgeführt werden können (Berthold und Weiss-Trachsel, 2020). Über zehn ADL hinweg können so minimal 0 bis maximal 100 Punkte erreicht werden, wodurch die Hilfsbedürftigkeit einer Person grob abgeschätzt werden kann (Berthold und Weiss-Trachsel, 2020). Der Barthel-Index wurde darüber hinaus explizit auch für die Objektivierbarkeit einer Funktionalitätsverbesserung, beispielsweise durch eine Rehabilitationsmaßnahme, entwickelt

(Mahoney und Barthel, 1965). Die Veränderung des Barthel-Score-Werts, die von Patient*innen subjektiv als Verbesserung der eigenen Lebensqualität wahrgenommen wird (sog. Minimal clinically important difference, MCID (Jaeschke et al., 1989)), wurde in einer Studie als Zuwachs von 11,4 Punkten ermittelt (de Morton et al., 2010). Bezüglich der Aussagekraft des Barthel-Index führen Berthold und Weiss-Trachsel (2020) einige gängige Kritikpunkte an: So bedeutet ein sehr hoher Punktwert nicht automatisch, dass ein*e Patient*in den Alltag auch vollkommen selbstständig und ohne Hilfe bewältigen kann, da hierbei auch weitere Kontextfaktoren, wie kognitive Fähigkeiten oder die baulichen Gegebenheiten im häuslichen Umfeld eine Rolle spielen (Berthold und Weiss-Trachsel, 2020). Darüber hinaus könnten zwei Patient*innen mit demselben Barthel-Score in vollkommen unterschiedlichen Bereichen auf Unterstützung angewiesen sein, wodurch sich auch die Hilfsbedürftigkeit stark unterscheiden kann (Berthold und Weiss-Trachsel, 2020).

2.1.3 Der FORTA-Score als Instrument zur Bewertung der Medikationsqualität

Wie bereits unter 2.1.1 ausgeführt, wurde der FORTA-Score eigens für die VAL-FORTA-Studie entwickelt, um einen messbaren primären Endpunkt zu definieren (Wehling et al., 2016). Er bildet die Summe aus Unter-, Über- und Fehlbehandlung im Sinne des FORTA-Prinzips ab und bildet sich wie folgt (Wehling et al., 2016):

- Ein Punkt für Untertherapie, wenn eine Behandlung unterbleibt, obwohl eine geeignete Substanz (A/B-Medikament) verfügbar wäre (Wehling et al., 2016).
*Beispiel: Eine bestehende Osteoporose wird nicht behandelt, obwohl die Behandlung mit Calcium und Vitamin D als Basistherapeutika (FORTA A) oder oralen Bisphosphonaten (FORTA B) nach dem FORTA-System für ältere Patient*innen geeignet wäre.*
- Ein Punkt für Übertherapie, wenn eine „Verordnung ohne klinische Notwendigkeit/Indikation“ (Wehling et al., 2016) erfolgt.
Beispiel: Die Verordnung eines Protonenpumpeninhibitors ohne den klinischen Nachweis einer entsprechenden Indikation (Fischbach et al., 2022; Madisch et al., 2023; Rosien, 2019)
- Zwei Punkte für Fehltherapie, wenn eine „bestehende Indikation zwar behandelt wird, aber nicht mit dem nach FORTA geeignetsten Medikament“ (Wehling et al., 2016).

Beispiel: Ein bestehendes Vorhofflimmern wird mit ASS behandelt, welches FORTA D-klassifiziert ist (entspricht einer Übertherapie mit dem falschen), obwohl mit Apixaban ein FORTA A-Medikament mit besonderer Eignung für geriatrische Patienten verfügbar wäre (entspricht einer Untertherapie mit dem richtigen Medikament).

Die Bewertung dessen, ob Über-, Unter- oder Fehltherapien vorliegen, ergibt sich aus einem Abgleich der Diagnosen- mit der Medikationsliste, darüber hinaus fließen Erwägungen zur (potentiellen) Beeinträchtigung durch eine Erkrankung und zu individuellen Therapiezielen mit ein (Wehling und Throm, 2015). Wird in der Folge die Indikation für eine Therapie gestellt, kann FORTA helfen, die geeignetste Substanz auszuwählen, wobei diese dennoch spezifisch für die Patientin oder den Patienten angepasst werden muss, beispielsweise hinsichtlich der Dosierung oder bei Vorliegen von Kontraindikationen (Wehling und Throm, 2015).

2.2 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit der Hilfe von Frau Prof. Dr. Christel Weiß aus der Abteilung für Medizinische Statistik und Biomathematik der Universitätsmedizin Mannheim durchgeführt. Hierfür wurde das Programm SAS Release 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) verwendet. Ferner wurden die Analysen zur Veränderung des mittleren Barthel-Index in den vier Gruppen mit IBM SPSS Statistics Version 25 vorgenommen.

Die Erläuterungen zu den verwendeten Tests, welche im Folgenden aufgeführt sind, wurden – sofern nicht anders gekennzeichnet - aus der 6. Auflage von *Basiswissen Medizinische Statistik* von Prof. Dr. Christel Weiß, Springer (2013) sowie aus der schriftlichen Kommunikation mit Frau Prof. Weiß übernommen.

Für den akzeptierten α -Fehler wurde $p < 0,05$ festgelegt. Der p-Wert gibt damit wie üblich die *Glaubwürdigkeit der Nullhypothese* (= Es gibt keinen Unterschied hinsichtlich des Merkmals „X“ in den zu vergleichenden Gruppen) oder anders ausgedrückt „ein Maß für die Stärke der Evidenz gegen die Nullhypothese“ [S. 194 in (Walker und Nowacki, 2011)] an.

2.2.1 Gruppenvergleiche

Insgesamt wurden 409 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, davon waren 147 männlich und 262 weiblich (Wehling et al., 2016). In den im Rahmen dieser Arbeit neu durchgeführten Analysen wurden vier Gruppen verglichen: Kontroll-Männer (n = 73), FORTA-Männer (n = 74), Kontroll-Frauen (n = 134) und FORTA-Frauen (n = 128).

2.2.1.1 Chi²-Vierfeldertest

Für den Vergleich zweier Gruppen hinsichtlich der Häufigkeiten von Ausprägungen eines binären Merkmals wurde der Chi²-Vierfeldertest angewandt (Weiß, 2013, 2020b), siehe als Beispiel Abbildung 3.

Geschlecht		Vorhofflimmern		
Frequency		0	1	Total
Row Pct				
männlich	81 55.10	66 44.90	147	
weiblich	178 68.20	83 31.80	261	
Total	259	149	408	

Frequency Missing = 1

Statistics for Table of Geschlecht by Vorhofflimmern

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	6.9581	0.0083

Abbildung 3: Beispiel für die Anwendung des Chi²-Vierfeldertests

Vergleich der Häufigkeit des Vorliegens von Vorhofflimmern bei Männern und Frauen. Interpretation: 44,9 % der Männer und 31,8 % der Frauen waren von Vorhofflimmern betroffen (= 1), dementsprechend hatten 55,1 % der Männer und 68,2 % der Frauen kein Vorhofflimmern (= 0). Von einer weiblichen Teilnehmenden fehlt im Datensatz der Hinweis, ob sie von Vorhofflimmern betroffen war (= Frequency Missing). Der ermittelte Chi²-Wert beträgt 6,9581 (= Value), welcher im Falle von n= 1 Freiheitsgraden (= degrees of freedom, DF) entsprechend der Chi²-Verteilungstabelle mit p < 0,05 signifikant ist, wobei der exakte p-Wert 0,0083 (= probability of the null hypothesis, Prob) beträgt. Dementsprechend lässt sich folgende Aussage ableiten: „Männer waren signifikant häufiger als Frauen von Vorhofflimmern betroffen (p= 0,0083)“. Analog dazu wurde verfahren, um die Häufigkeiten in Kontroll- und FORTA-Gruppe zu vergleichen.

Die Abbildung wurde dem SAS-Output-Datensatz mit freundlicher Genehmigung von Frau Prof. Dr. Weiß entnommen.

In dieser Arbeit traf dies auf die Prävalenzen der abgefragten (geriatrischen) Erkrankungen, der Ereignisse während des Klinikaufenthalts, den Anteil der Patienten mit einer GFR <60 ml/min und die Verteilung der Teilnehmenden auf die verschiedenen Entlassungsorte zu. Sofern die Voraussetzungen des Chi²-Vierfeldertests durch zu

kleine Subgruppen nicht erfüllt waren, wurde stattdessen Fischers Exakter Test verwendet (Weiß, 2013, 2020b).

Eine Form des Chi^2 -Vierfeldertest, der Wald- Chi^2 -Test wurde auch zur Berechnung der absoluten Risikoreduktion (ARR) zwischen Männern und Frauen bei der Risikoreduktionsanalyse verwendet, mehr hierzu findet sich in Kapitel 2.2.2.

2.2.1.2 Wilcoxon-Test für eine Stichprobe

Für den Vergleich des Anteils von Über- und Untertherapie an den Behandlungsfehlern wurde der Wilcoxon-Test für eine Stichprobe verwendet, der untersucht, ob sich die Anteile signifikant vom vorgegebenen Sollwert 0,5 unterscheiden, welcher der Nullhypothese *„Unter- und Übertherapien sind gleich häufig“* entspricht (Weiß, 2013). Hierfür wird zunächst die Differenz der Anteile der Untertherapien an allen Fehltherapien von den Sollwerten ermittelt, wobei Anteile, die dem Sollwert entsprechen (Differenz = 0) von der Analyse ausgeschlossen werden (Weiß, 2013). Anschließend werden die Differenzen entsprechend ihres Betrages sortiert und mit Rangzahlen versehen, wobei der kleinste Differenzbetrag mit 1 versehen wird, der größte mit n (Weiß, 2013). Es folgt die Addition der positiven und der negativen Rangzahlen, woraus sich die Rangsummen R^+ und R^- ergeben (Weiß, 2013). Die kleinere der Rangsummen stellt die Prüfgröße R dar (Weiß, 2013). R kann Werte zwischen 0 und $n \frac{(n+1)}{4}$ annehmen, wobei der Extremfall $R = 0$ aussagt, dass alle Stichprobenwerte größer oder alle kleiner als der Sollwert sind (Weiß, 2013). Je kleiner die Prüfgröße, desto größer der Unterschied – das heißt in unserem Fall, desto mehr unterschieden sich die Anteile von Über- und Untertherapie an der Gesamtzahl der Fehltherapien (Weiß, 2013). In Abhängigkeit von Stichprobengröße n und angenommenem α -Fehler ergibt sich der kritische Wert (Weiß, 2013). Die Nullhypothese (= *„Unter- und Übertherapien sind gleich häufig“*) wird abgelehnt, wenn die Prüfgröße kleiner oder gleich dem kritischen Wert ist (Weiß, 2013).

2.2.1.3 Rangsummentests bei zwei Stichproben

Für den Vergleich der FORTA-Scores bei Aufnahme und Entlassung wurde der Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben verwendet, da dieser flexibel auf alle quantitativ und ordinal-skalierten Daten angewandt werden kann, ohne dass eine bestimmte Verteilung der Daten gewährleistet sein muss (Weiß, 2013, 2020b). Von

verbundenen Stichproben (auch abhängige oder paarige Stichproben genannt) spricht man, wenn beide Stichproben den selben Umfang haben, was in der Regel dadurch zustande kommt, dass sie an den gleichen Beobachtungseinheiten (in unserem Fall Patient*innen) zu verschiedenen Zeitpunkten im Studienverlauf erhoben werden, beispielsweise das Gewicht von Proband*innen vor und nach einer Diät (Weiß, 2013) oder in unserem Fall der FORTA-Score, die Anzahl der Medikamente in den FORTA-Klassen A-D und der Barthel-Index bei Aufnahme und Entlassung innerhalb der einzelnen Gruppen. Bei FORTA-Score und Barthel-Index entspricht dieser Intragruppenvergleich zwischen Aufnahme und Entlassung der sogenannten *d1-Differenz* (s. a. Kapitel 3.1.4 und 3.1.8). Da hier Mittelwerte und Mediane häufig weit auseinander lagen, konnte nicht von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen werden (Weiß, 2020b), welche die Voraussetzung für die Durchführung eines t-Test wäre (Weiß, 2013). Beim Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben wird im Falle der Berechnungen zu den Veränderungen des FORTA-Scores der Teilnehmenden zunächst die Differenz des Scorewerts bei Aufnahme und Entlassung ermittelt (Weiß, 2013). Für die Differenzen werden Rangwerte vergeben, wobei der geringsten Veränderung des FORTA-Scores der niedrigste Rang zugeordnet wird (Weiß, 2013). Anschließend werden die Rangzahlen aller positiven und die aller negativen Differenzen addiert, wobei die kleinere Summe die Prüfgröße *R* darstellt (Weiß, 2013). Sofern diese Prüfgröße *R* nicht größer als ein für die Fragestellung und den Stichprobenumfang ermittelter kritischer Wert ist, wird die Alternativhypothese („Der FORTA-Score unterscheidet sich zwischen Aufnahme und Entlassung“) angenommen (Weiß, 2013).

Von unverbundenen Stichproben spricht man, wenn die zu vergleichenden Merkmale an unterschiedlichen Gruppen erhoben werden (Weiß, 2013). Um diese zu vergleichen eignet sich der Mann-Whitney-U-Test, welcher auch als Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben bezeichnet wird (Weiß, 2013). Die Anzahl der zu vergleichenden Merkmalsträger in den beiden Gruppen (= Stichprobenumfänge) müssen hier nicht gleich groß sein (Weiß, 2013). So könnte beispielsweise im Rahmen einer Studie überprüft werden, ob die Symptomintensität sich bei zwei Gruppen unterscheidet, von denen eine Medikament und die andere ein Placebo erhalten hat (Weiß, 2013). In dieser Arbeit wurde der Mann-Whitney-U-Test genutzt, um die Veränderung der FORTA-Scores und des Barthel-Index, die Anzahl der Diagnosen, die Liegedauer sowie die Anzahl der Medikamente und die Verschreibung der A-D Medikamente bei Aufnahme und Entlassung zwischen Kontroll- und FORTA-Gruppe sowie zwischen Männern und

Frauen zu vergleichen. Auch für den Vergleich des Beitrags der Untertherapien an der Gesamtzahl der Fehltherapien bei Männern und Frauen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Für FORTA-Score und Barthel-Index entspricht dies dem Vergleich der sog. *d2-Differenzen* (s. a. Kapitel 3.1.4 und 3.1.8).

2.2.1.4 Trendtest nach Cochran-Armitage

Für die Untersuchung der Häufigkeit von ADE in den Gruppen wurde mittels Cochran Armitage-Test geprüft, ob sich die Anteile der Teilnehmenden mit zunehmender Anzahl von Ereignissen unterscheiden und ob es demnach Unterschiede im Trend zwischen den zu vergleichenden Gruppen gibt (Abbildung 4) (Weiß, 2013, 2020a). Bei geringerer Anzahl von zu untersuchenden Merkmalen (hier Anzahl der Ereignisse der Teilnehmenden) weist diese Testart eine stärkere Power auf als der Mann-Whitney-U Test (Weiß, 2013, 2020a).

Table of Geschlecht by Ereignisse_ges							
Geschlecht		Ereignisse_ges					
Frequency	Row Pct	0	1	2	3	4	5
männlich		57 40.14	36 25.35	27 19.01	15 10.56	5 3.52	2 1.41
weiblich		129 50.59	71 27.84	37 14.51	10 3.92	8 3.14	0 0.00
Total		186	107	64	25	13	2
Frequency Missing = 12							
Statistics for Table of Geschlecht by Ereignisse_ges							
Cochran-Armitage Trend Test							
Statistic (Z)		2.9880					
One-sided Pr > Z		0.0014					
Two-sided Pr > Z		0.0028					
Effective Sample Size =		397					
Frequency Missing =		12					

Abbildung 4: Beispiel für die Anwendung des Cochran Armitage-Trendtest

Die Teilnehmenden wiesen null bis fünf Ereignisse während des Beobachtungszeitraums auf. Mithilfe des Trendtests wurde im vorliegenden Beispiel überprüft, ob sich die Ereignisanzahlen bei Männern und Frauen im Durchschnitt unterscheiden. Die Hälfte der Frauen beklagte kein Ereignis ("Frequency Row Pct" = 0), mehr als ein weiteres Viertel lediglich eines ("Frequency Row Pct" = 1). Nur wenige Frauen wiesen drei oder vier Ereignisse auf, keine mehr als vier. Bei den Männern waren die Anteile an höheren Ereignishäufigkeiten größer. Der p-Wert von 0,0028 („two sided Pr“) gibt an, dass diese Trends sich signifikant unterscheiden und demnach die Männer mehr Ereignisse aufwiesen.

Die Abbildung wurde dem SAS-Output-Datensatz mit freundlicher Genehmigung von Frau Prof. Dr. Weiß entnommen.

2.2.1.5 t-Test

Voraussetzung für die Anwendung eines t-Tests ist die annähernde Normalverteilung der Merkmale (Weiß, 2013). Diese konnte angenommen werden für den systolischen Blutdruck, den durchschnittlichen BMI und das Alter, wodurch die Gruppenvergleiche hierzu mittels t-Test erfolgen konnten. Für Intragruppen-Vergleiche (z. B. systolischer Blutdruck der FORTA-Frauen bei Aufnahme vs. bei Entlassung) wurde der t-Test für zwei verbundene Stichproben verwandt, für Vergleiche zwischen den verschiedenen Gruppen eignet sich der t-Test für zwei unverbundene Stichproben (Weiß, 2013).

2.2.1.6 Poisson-Regression

Zur Bewertung der Einflussfaktoren auf die Anzahl der Ereignisse bei den Teilnehmenden wurde eine Poisson-Regressionsanalyse verwendet, ebenso für die Bewertung des Unterschieds der Verbesserung von FORTA-Score und Barthel-Index durch die Intervention zwischen Männern und Frauen (Weiß, 2020c). Analysiert wurden separat der Einfluss der Zeit (Aufnahme bis Entlassung, zeigt Veränderungen innerhalb einer Gruppe an, entspricht damit der *d1-Differenz* (s.a. Kapitel 3.1.4 und 3.1.8)), der Einfluss der Gruppe (Kontrollgruppe vs. FORTA-Gruppe) sowie der kombinierte Einfluss der Gruppe und der Zeit (Veränderung zwischen Aufnahme und Entlassung in Kontrollgruppe vs. FORTA-Gruppe, entspricht der *d2-Differenz* (s.a. Kapitel 3.1.4 und 3.1.8)) und der Einfluss des Geschlechts auf die *d2-Differenz* (entspricht der *d3-Differenz*, (s.a. Kapitel 3.1.4 und 3.1.8)). Auch die Veränderung des Tinetti-Scores wurde mittels Poisson-Regression analysiert.

2.2.1.7 Spearman-Rangkorrelation

Die Korrelation des FORTA-Scores bei Entlassung mit der Anzahl der Ereignisse während des Studienzeitraums wurde durch die Korrelationsanalyse nach Spearman ermittelt, die geeignet war, da keine der Variablen stetig ist (Weiß, 2013, 2020b). Der Spearman-Koeffizient misst die Stärke eines Zusammenhangs und wird über eine Rangkorrelation ermittelt (Weiß, 2013). Für beide Merkmale – in unserem Fall für FORTA-Score bei Entlassung und Anzahl der Ereignisse – wird jeweils ein Rang vergeben (Weiß, 2013). Anschließend wird aus beiden Rängen eines Teilnehmenden die Rangdifferenz (d_1) ermittelt. Diese ist geringer, je stärker die Assoziation zwischen beiden Merkmalen ist (Weiß, 2013). Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten (r_s) erfolgt mittels dieser Formel (Weiß, 2013):

$$r_s = 1 - \frac{6 \times \sum_{i=1}^n d_i^2}{n \times (n^2 - 1)}$$

Der Korrelationskoeffizient r_s kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen, wobei ein positives Vorzeichen einen gleichsinnigen Zusammenhang anzeigt (Weiß, 2013). Je größer der Betrag von r_s , desto stärker der Zusammenhang, wobei ein $r_s = 0$ anzeigt, dass die betrachteten Merkmale in keinem monotonen Zusammenhang stehen (Weiß, 2013).

In gleicher Weise wurde überprüft, ob die Zahl der Ereignisse mit dem Ausmaß der Blutdrucksenkung korreliert.

Bezüglich der Interpretation der Stärke des Korrelationskoeffizienten werden in der Medizin die Definitionen n. Chan (2003) verwendet (Akoglu, 2018; Chan, 2003) (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Interpretation der Stärke der Korrelationskoeffizienten
Eigene Darstellung nach (Chan, 2003).

Korrelationskoeffizient r_s	Stärke des linearen Zusammenhangs (original)	Im Deutschen
>0,8	„very strong“	Sehr stark
0,6-0,8	„moderately strong“	mittelmäßig
0,3-0,5	„fair“	ausreichend
< 0,3	„poor“	schwach

2.2.2 Risiko-Reduktions-Analysen

Für verschiedene erhobene Parameter wurden jeweils *Erfolge* und *Misserfolge* für die Entwicklung über den Krankenhausaufenthalt hinweg definiert (Tabelle 4).

Die absolute Zahl der Erfolge und Misserfolge von Interventions- und Kontrollgruppe wurden dann mittels einer Risiko-Reduktions-Analyse verglichen. Dabei ergaben sich Werte für die ARR bezüglich des Eintritts eines Misserfolgs in der Interventionsgruppe, also durch die strukturierte Anwendung des FORTA-Prinzips, sowie eine NNT, um einen Misserfolg zu vermeiden.

Tabelle 4: Definition von „Erfolg“ und „Misserfolg“ für verschiedene klinische Endpunkte und Therapieziele

OT: Übertherapie, UT: Untertherapie, PPI: Protonenpumpen-Inhibitoren, KHK: Koronare Herzkrankheit,

*MCID: Minimally Clinically Important Difference nach (de Morton et al., 2010)

Parameter	Erfolg	Misserfolg	Ausschluss
1. FORTA-Score ohne Ausschluss	Senkung des FORTA-Scores > 1 Punkt	Senkung des FORTA-Scores um ≤ 1 Punkt	keiner
2. FORTA-Score mit Ausschluss	Senkung des FORTA-Scores > 1 Punkt	Senkung des FORTA-Scores um ≤ 1 Punkt oder Anstieg des FORTA-Scores	Personen mit FORTA-Score < 2 bei Aufnahme
3. Übertherapie-Score ohne Ausschluss	Senkung der Zahl der Übertherapien	keine Senkung oder Erhöhung	keiner
4. Übertherapie-Score mit Ausschluss	Senkung der Zahl der Übertherapien	keine Senkung oder Erhöhung	Personen mit Übertherapie-Score < 1 bei Aufnahme
5. Untertherapie-Score ohne Ausschluss	Senkung der Zahl der Untertherapien	keine Senkung oder Erhöhung	keiner
6. Untertherapie-Score mit Ausschluss	Senkung der Zahl der Untertherapien	keine Senkung oder Erhöhung	Personen mit Untertherapie-Score < 1 bei Aufnahme
7. Ereignisse	kein Ereignis	mind. 1 Ereignis	unvollständige Angabe zur Zahl der Gesamtereignisse
8. Barthel-Index ohne Ausschluss	Erhöhung des Barthel-Index > 11,4 Punkte (= MCID*)	keine Erhöhung > 11,4 Punkte oder Senkung	unvollständige Angaben zum Barthel-Index
9. Barthel-Index mit Ausschluss	Erhöhung des Barthel-Index > 11,4 Punkte (= MCID*)	keine Erhöhung > 11,4 Punkte oder Senkung	unvollständige Angaben zum Barthel-Index und/oder Barthel-Index bei Aufnahme > 85 Punkte
10. Barthel-Index mit veränderter Erfolgsdefinition	Erhöhung des Barthel-Index > 11,4 Punkte (= MCID*) und/oder Barthel-Index > 85 bei Entlassung	keine Erhöhung > 11,4 Punkte oder Senkung	unvollständige Angaben zum Barthel-Index
11. Übertherapie (OT) mit PPI	OT beendet	OT beibehalten/ begonnen	keine OT mit PPI
12. Untertherapie (UT) Osteoporose	UT beendet	UT beibehalten/ begonnen	keine Osteoporose-UT
13. Untertherapie KHK	UT beendet	UT beibehalten/ begonnen	keine KHK-UT

In einem weiteren Schritt wurden dann die ARR durch die Intervention mittels FORTA bei Männern und Frauen via Wald- χ^2 -Test verglichen, wobei ein $p < 0,05$ einen signifikanten Unterschied im Effekt der Anwendung von FORTA zwischen den Geschlechtern anzeigt. Folgende hypothetische Beispielrechnung soll das Prinzip der Risikoreduktionsanalyse verdeutlichen:

Erfolg: Testergebnis von Test XY bei Entlassung 30/30
Misserfolg: Testergebnis bei Entlassung $< 30/30$

Einen derartigen Erfolg hätten 80 % der FORTA-Frauen und 40 % der Kontroll-Frauen erzielt. Dementsprechend ergäbe sich für 20 % der FORTA-Frauen und 60 % der Kontroll-Frauen ein Misserfolg. Dieser Unterschied sei mit einem p -Wert $< 0,05$ signifikant. Die ARR, einen Misserfolg zu erzielen betrüge durch die Intervention demnach $60 \% - 20 \% = 40 \%$.

Bei den Männern hätten 60 % der FORTA-Männer sowie 30 % der Kontroll-Männer einen Erfolg erzielt. Die ARR durch FORTA bei den Männern ergäbe sich somit als $70 \% (\text{Misserfolg Kontroll-Männer}) - 40 \% (\text{Misserfolg FORTA-Männer}) = 30 \%$. Auch dieser Unterschied sei signifikant ($p < 0,05$).

Die Analyse mittels Wald- χ^2 -Test ergäbe einen p -Wert von $> 0,05$ für den Unterschied der ARR von 40% bei den Frauen und 30% bei den Männern, welcher damit nicht signifikant sei. Der Einfluss von FORTA auf die ARR zur Vermeidung eines Misserfolgs in Bezug auf das Testergebnis im Test XY unterscheide sich demnach nicht signifikant zwischen Männern und Frauen.

Weil unter manchen der ursprünglichen Kriterien (in der Tabelle 1., 3., 5., 8.) manche der Teilnehmenden keine Möglichkeit hatten, einen Erfolg in dieser Kategorie zu erzielen, wurden dazu weitere Analysen mit angepassten Ausschlusskriterien durchgeführt. So können Personen mit initial sehr niedrigem FORTA-Score (0 oder 1) unter den Kriterien, wie sie unter dem ersten Punkt („**1. FORTA-Score ohne Ausschluss**“) definiert sind, gar keinen Erfolg erzielen und werden zwangsläufig als Misserfolg eingeschätzt, obwohl beispielsweise die Beibehaltung eines FORTA-Scores von 0 eindeutig erstrebenswert ist. Die Anzahl der Misserfolge wird demnach unter diesen Gesichtspunkten überschätzt und die Kohorte der als „Misserfolg“ klassifizierten Teilnehmenden ist besonders inhomogen, da sie sowohl Proband*innen mit anhaltend hohen wie auch Proband*innen ohne jegliche Fehltherapien umfasst. In einer zweiten Analyse wurden alle diejenigen ausgeschlossen, die bereits bei Aufnahme einen FORTA-Score < 2 aufwiesen und demnach keinen „Erfolg“ in dieser Kategorie mehr erzielen konnten („2.“ in der Tabelle). 22,7 % der Teilnehmenden waren vom Ausschluss betroffen. Dasselbe gilt für Über- und Untertherapie-Scores als Teilkomponenten des FORTA-Scores („3.“ Und „5.“). Auch hier wurden für eine zweite Analyse („4.“ und „6.“) diejenigen ausgeschlossen, die bei Aufnahme nicht von Über- oder Untertherapie betroffen waren und diese demnach auch nicht beenden konnten. Von der zweiten

Analyse der Übertherapie wurden 43,5 % der Teilnehmenden ausgeschlossen, bei der Untertherapie waren es 15,7 %.

Beim Barthel-Score wie unter „8.“ können wiederum diejenigen mit initialem BI > 88,6 Punkten keinen Erfolg erzielen und wurden daher für eine Folgeanalyse ausgeschlossen („9.“), wovon 14,2 % der Teilnehmenden betroffen waren. Weil hier abermals Misserfolge von Patient*innen, die sich bei einem initial sehr hohen Barthel-Index während des Aufenthalts diesbezüglich verschlechtern, verpasst werden, wurde sich zuletzt noch für eine dritte Form der Berechnung entschieden, bei der keine/kein Teilnehmende/Teilnehmender initial ausgeschlossen wird, dafür aber die Definition eines „Erfolgs“ angepasst wurde („10.“). Bezüglich 8.-10. ist zu beachten, dass der Barthel-Index nur in 5er-Schritten ansteigen und absinken kann, sodass Patient*innen mit einem BI von 85 Punkten demnach diejenigen mit den besten Ausgangswerten sind, welche gerade noch einen entsprechenden „Erfolg“ erzielen können. Die Ergebnisse sind im entsprechenden Ergebnisteil getrennt aufgeführt.

2.2.3 Äquivalenztestungen

Zur Interpretation nichtsignifikanter Testergebnisse führt Weiß (2013) zwei mögliche Erklärungen an: Entweder läge kein relevanter Unterschied vor oder aber ein bedeutender Unterschied bestünde, der sich aufgrund zu kleiner Fallzahlen nicht verifizieren ließe.

Neben dem Testen auf (signifikante) Unterschiedlichkeit besteht auch die Möglichkeit, auf (signifikante) Gleichheit zu testen (Weiß, 2013). Diese sogenannten Tests auf Äquivalenz werden insbesondere in Studien zur Bioverfügbarkeit von Generika angewandt, um die Gleichwertigkeit zweier Therapien zu prüfen (Schuirmann, 1999; Weiß, 2013). Auch zum Vergleich neuer Therapien mit dem Goldstandard bieten sich Äquivalenztests oder aber Tests auf Nicht-Unterlegenheit (noninferiority tests) an (Walker und Nowacki, 2011). Hierbei geht es meist darum, eine neue Therapiealternative mit gleicher Effektivität bei geringeren Nebenwirkungen oder Kosten zu etablieren (Walker und Nowacki, 2011). Die Testung auf Nicht-Unterlegenheit ist dabei weniger streng als die Äquivalenzanalyse, da die zu untersuchende Therapie entweder gleichwertig (= äquivalent) oder besser sein kann (Walker und Nowacki, 2011), es sich demnach nur um eine einseitige Äquivalenz-Testung handelt (Weiß, 2013) und das Konfidenzintervall die Äquivalenzschranke in einer Richtung schneiden kann. Kommt das

Konfidenzintervall eines ermittelten Unterschieds innerhalb zuvor festgelegter Äquivalenzschranken zu liegen, gilt eine Äquivalenz als erwiesen (Walker und Nowacki, 2011). Abbildung 5 soll das allgemeine Prinzip von Testungen auf Nicht-Unterlegenheit und Äquivalenz nochmals verdeutlichen.

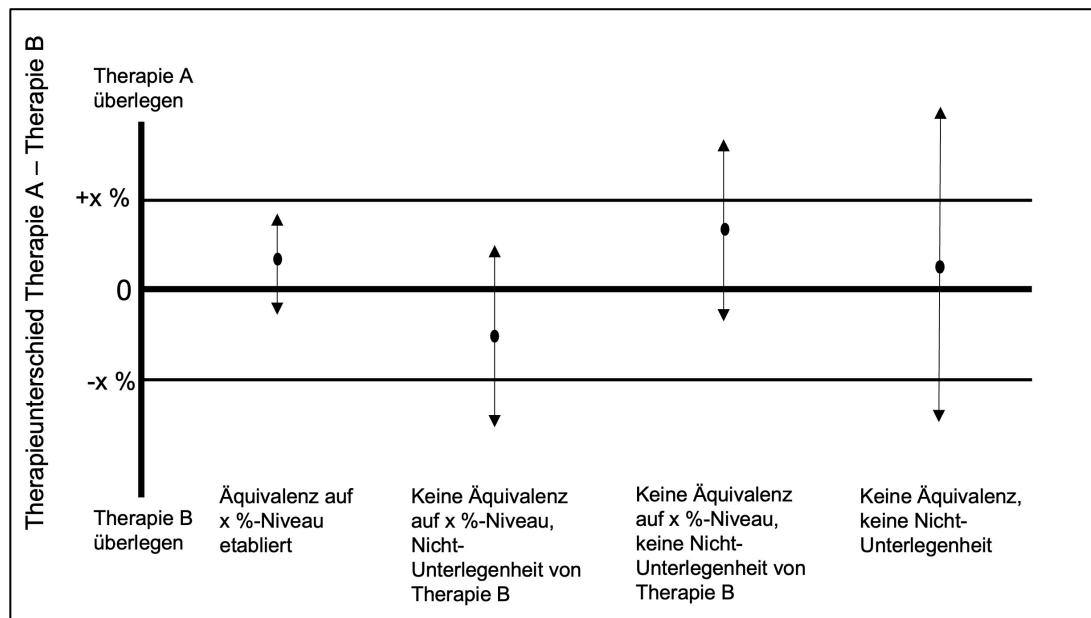


Abbildung 5: Prinzip der Äquivalenztestung für das Äquivalenzniveau x %

Die schwarzen Pfeile stellen das Konfidenzintervall der Differenz des Therapieunterschieds (Therapie A minus Therapie B, hier dargestellt als schwarzer Punkt) dar. Kommt es vollständig innerhalb der zuvor festgelegten Äquivalenzschranken zu liegen, kann man von Äquivalenz auf diesem Niveau ausgehen. Schneidet das Konfidenzintervall eine Schranke, so spricht man von Nicht-Unterlegenheit der Gruppe, deren Schranke geschnitten wird gegenüber der anderen, da die Therapie dann mindestens äquivalent ist (Teil des Konfidenzintervalls innerhalb der Äquivalenzschranken) oder besser sein kann (Konfidenzintervall über die Schranke hinaus in den Bereich, in dem die Gruppe überlegen ist). Werden beide Schranken geschnitten, besteht weder Äquivalenz auf diesem Niveau, noch kann von einer Nicht-Unterlegenheit einer der Gruppen gesprochen werden. Eigene Darstellung nach (Walker und Nowacki, 2011)

Für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit wurde überprüft, ob der Effekt der FORTA-Intervention bei einem der Geschlechter

- a) stärker ausgeprägt,
- b) unterlegen oder
- c) für beide Geschlechter äquivalent wirksam ist.

Für die Beantwortung von a) konnten die Testungen unter 3.1 und 3.2 auf signifikante Unterschiede angewandt werden.

Für die Äquivalenztestung auf 5 %-Signifikanzniveau bestimmten wir die Differenz der ARR von Männern und Frauen in Bezug auf das Erreichen der „Erfolge“ bei den Risiko-Reduktions-Analysen und deren 90 %-Konfidenzintervalle (Schuirmann, 1999; Walker und Nowacki, 2011). Liegen beide Grenzen innerhalb zuvor festgelegter

Äquivalenzschranken, kann man vom Vorliegen einer Äquivalenz auf diesem Niveau ausgehen (Walker und Nowacki, 2011).

Für obere und untere Grenze berechnet man jeweils einen p-Wert, wobei der größere als p-Wert des gesamten Äquivalenztests angenommen wird (Weiß, 2021).

Die Ergebnisse wurden auf Äquivalenz für zwei verschiedene Äquivalenzniveaus geprüft: $\pm 10\%$ ($-0,1$; $+0,1$) und $\pm 20\%$ ($-0,2$; $+0,2$) (Vgl. Abbildung 6).

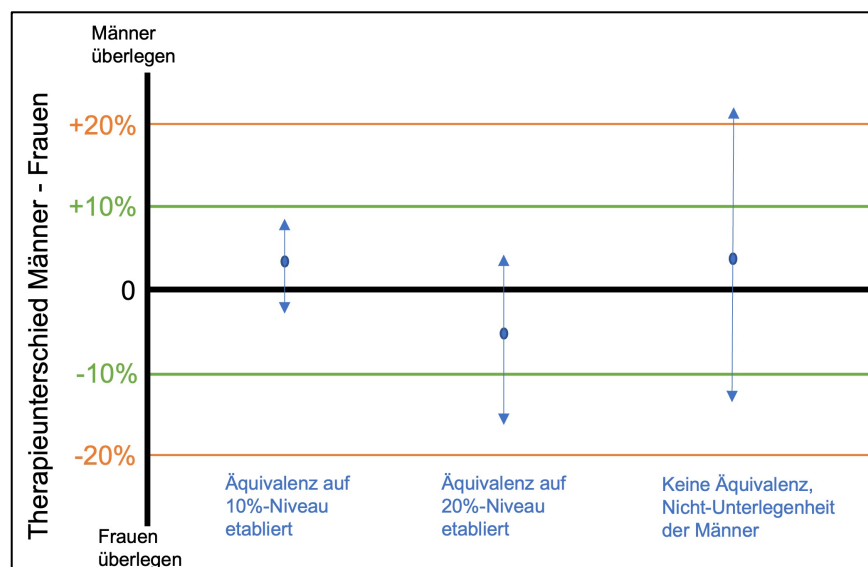


Abbildung 6: Prinzip der Äquivalenztestung in der vorliegenden Arbeit

Hier mit den Äquivalenzschranken $\pm 10\%$ und $\pm 20\%$. Die blauen Pfeile stellen das Konfidenzintervall der Differenz des Therapieunterschieds (Männer minus Frauen, hier dargestellt als blauer Punkt) dar. Kommt es vollständig innerhalb der zuvor festgelegten Äquivalenzschranken zu liegen, kann man von Äquivalenz auf diesem Niveau ausgehen. Schneidet das Konfidenzintervall eine Schranke, so spricht man von Nicht-Unterlegenheit der Gruppe, deren Schranke geschnitten wird gegenüber der anderen. Werden beide Schranken geschnitten, besteht weder Äquivalenz auf diesem Niveau, noch kann von einer Nicht-Unterlegenheit einer der Gruppen gesprochen werden. Eigene Darstellung nach (Walker und Nowacki, 2011).

Hier kann das hypothetische Beispiel aus Abschnitt 2.2.2 nochmals aufgegriffen werden:

Der Unterschied der ARR der Frauen und der Männer betrage demnach 30 % (ARR Männer) - 40 % (ARR Frauen) = **-10 %**. Das 90 %-Konfidenzintervall dieses Unterschieds betrage $\pm 9\%$ [-1 %; -19 %]. Damit würde es außerhalb der Äquivalenzschranke $\pm 10\%$, aber innerhalb der Äquivalenzschranke $\pm 20\%$ liegen. Es bestünde demnach eine Äquivalenz auf 20 %-Niveau.

3 ERGEBNISSE

3.1 Gruppenvergleiche

3.1.1 Baseline-Daten

Bei Aufnahme waren die eingeschlossenen Frauen durchschnittlich signifikant älter (F: 82,73 Jahre, n= 262 vs. M: 79,39 Jahre, n= 147; $p < 0,0001$) und hatten einen geringeren durchschnittlichen BMI (F: 24,9 kg/m², n= 241 vs. M: 26,41 kg/m², n= 130; $p = 0,0136$) als die teilnehmenden Männer. Diese hatten wiederum eine höhere durchschnittliche Zahl von Diagnosen pro Kopf (M: 10,67, n= 147 vs. F: 9,35, n= 262; $p = 0,0038$) als die Frauen. Kein signifikanter Unterschied (= nicht signifikant, ns) zeigte sich in der durchschnittlichen Anzahl von Medikamenten (M: 8,78 vs. F: 8,16; ns) oder der mittleren Liegedauer im Krankenhaus (M: 17,34 Tage vs. F: 17,66 Tage; ns). Auch der Anteil der Patienten mit einer GFR von weniger als 60 ml/min unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (M: 49,66 % vs. F: 54,55 %; ns).

Im Vergleich von Interventions- und Kontrollgruppe der Frauen zeigte sich die Interventionsgruppe signifikant älter (FI: 83,99 Jahre, n= 128 vs. FK: 81,53 Jahre, n= 134; $p = 0,0014$), mit geringerem BMI (FI: 24,13 kg/m², n=119 vs. FK: 25,65 kg/m², n= 122; $p = 0,0327$) und mit durchschnittlich mehr Diagnosen pro Kopf (FI: 9,90, n= 128 vs. FK: 8,84, n= 134; $p = 0,0038$). Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Zahl der Medikamente bei Aufnahme (FI: 8,06 vs. FK: 8,25; ns) und der Gesamtliegedauer (FI: 19,29 Tage vs. FK: 16,1 Tage; $p = 0,0636$). Der Anteil der Patientinnen mit einer GFR < 60ml/min unterschied sich nicht signifikant (FI: 58,4 % vs. FK: 50,78 %; ns).

Bei den Frauen war in der Interventionsgruppe die Prävalenz von Vorhofflimmern (FI: 39,06 %, n= 128 vs. FK: 24,81 %, n= 133; $p = 0,0135$) und für Depression (FI: 39,06 %, n= 128 vs. FK: 23,13 %, n= 134; $p = 0,0053$) höher, in der Kontrollgruppe hatten signifikant mehr Frauen einen Typ 2 Diabetes (FK: 32,84 %, n= 134 vs. FI: 20,31 %, n= 128; $p = 0,0220$).

Die Männer in der Interventionsgruppe waren signifikant älter als die der Kontrollgruppe (MI: 80,88 Jahre, n= 74 vs. MK: 77,89 Jahre, n= 73; $p = 0,0206$) und stellten sich mit einem geringeren durchschnittlichen BMI vor (MI: 25,30 kg/m², n= 63 vs. MK:

27,44 kg/m², n= 67; p= 0,0317). In der Anzahl der Diagnosen (MI: 11,15 vs. MK: 10,19; ns), der verordneten Medikamente bei Aufnahme (MI: 8,69 vs. MK: 8,88; ns) und der durchschnittlichen Liegedauer (MI: 18,15 Tage vs. MK: 16,53 Tage; ns) unterschieden sich die Männergruppen nicht.

Hinsichtlich der bestehenden Erkrankungen war lediglich die Prävalenz von Anämie signifikant unterschiedlich, von der mehr Patienten in der Interventionsgruppe als in der Kontrollgruppe betroffen waren (MI: 45,95 %, n= 74 vs. MK: 28,77 %, n= 73; p= 0,0314). Die Prävalenz der anderen Diagnosen sowie auch der Anteil der Patienten mit einer GFR <60ml/min (MI: 50,68 % vs. MK: 48,61 %; ns) unterschied sich zwischen den beiden Männergruppen nicht. Eine Zusammenfassung dieser Aussagen gibt Tabelle 5 wieder.

Tabelle 5: Basis-Parameter von Männern und Frauen allgemein sowie in den vier verglichenen Gruppen

Darstellung wie in (Schmitt et al., 2022).

GFR: glomeruläre Filtrationsrate, n: Anzahl der in die Betrachtung eingeschlossenen Patient*innen

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,0025, ****p < 0,0001, ^p= 0,0636

	Männer			Frauen		
	Kontrolle	gesamt	FORTA	Kontrolle	gesamt	FORTA
	Durchschnitt/ Range/n	Durchschnitt/ Range/n	Durchschnitt/ Range/n	Durchschnitt/ Range/n	Durchschnitt/ Range/n	Durchschnitt/ Range/n
Alter (Jahre)	77,89/ 60-91/73	79,39/ 59-92/147	80,88/ 59-92/74*	81,53/ 62-97/134	82,73/ 62-97/262****	83,99/ 70-96/128***
Liegedauer (Tage)	16,53/ 4-43/73	17,34/ 4-65/146	18,15/ 4-65/73	16,1/ 2-75/134	17,66/ 2-76/262	19,29/ 3-76/128^
Anzahl der Dauerdiagno- sen	10,19/ 3-25/73	10,67/ 3-25/147	11,15/ 4-25/73	8,84/ 3-21/134	9,35/ 3-21/262**	9,9/ 4-20/128**
Anzahl der Dauermedika- mente bei Aufnahme	8,88/ 3-21/73	8,78/ 3-21/147	8,69/ 3-19/73	8,25/ 3-15/134	8,16/ 3-26/262	8,06/ 3-26/128
Body Mass In- dex (kg/m ²)	27,44/10,23- 42,52/67	26,41/10,23- 42,52/130	25,3/15,24- 40,48/63*	25,65/13,22- 48,89/122	24,9/13,22- 48,89/241*	24,13/16,05- 40,56/119*
GFR <60ml/min (Anzahl/n/%)	35/72/48,61	72/145/49,66	37/73/50,68	65/128/50,78	138/253/54,55	73/125/58,4

3.1.2 Lebenssituation

Abbildung 7 zeigt den Anteil der Patientinnen und Patienten an, die von zuhause oder aus dem Pflegeheim ins Krankenhaus eingewiesen wurden, sowie den Anteil der Entlassungseinrichtungen. Der Anteil der Männer, die von zuhause kommen war deutlich größer als der der noch zuhause lebenden Frauen. Gleichzeitig war der Krankenhausaufenthalt offenbar für mehr Männer ein Anlass, nach dem Krankenhausaufenthalt neu in ein Pflegeheim zu ziehen. Von Patienten die ursprünglich von zuhause kamen, wurden signifikant mehr Männer als Frauen (neu) ins Pflegeheim entlassen (51 % der Männer und 39 % der Frauen, die ursprünglich von zuhause kamen, $p = 0,0199$).

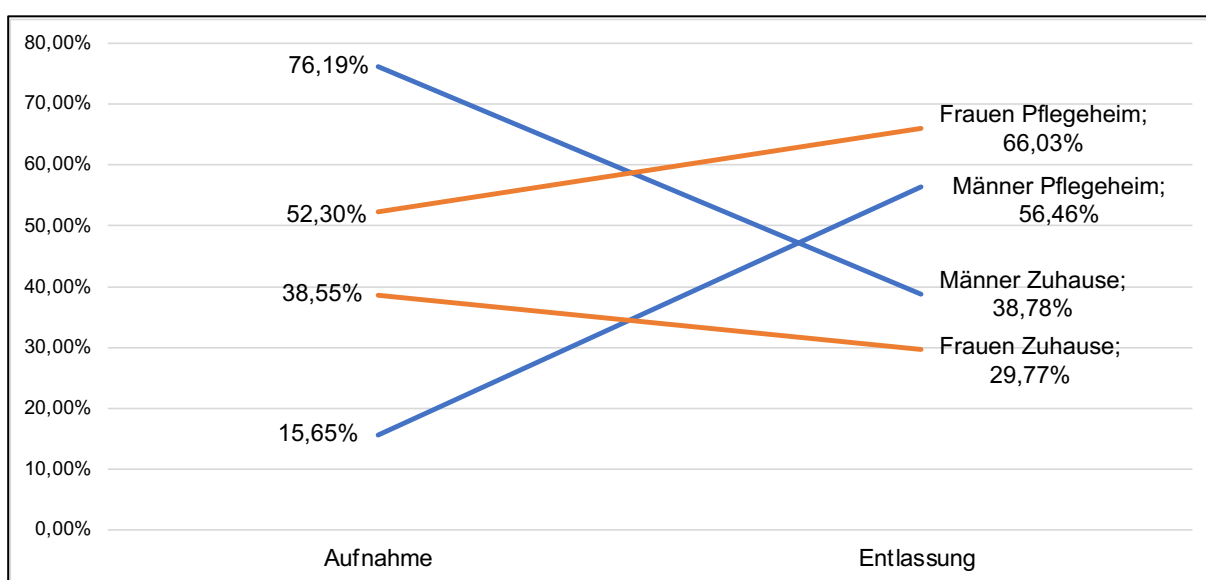


Abbildung 7: Dynamik der Entlassungsinstitutionen durch den Krankenhausaufenthalt

Die Differenz zu 100 % bei Addition des Anteils der Patient*innen, welche Zuhause und im Pflegeheim wohnhaft sind, beschreibt diejenigen Patient*innen, welche aus einem anderen Krankenhaus zuverlegt oder dorthin entlassen wurden sowie die Teilnehmenden, welche im Verlauf der Studie verstarben.

Während des Beobachtungszeitraums verstarben zwei Männer der Kontrollgruppe, ein Mann aus der Interventionsgruppe sowie zwei Frauen der Kontrollgruppe, was 1,2 % der Teilnehmenden entspricht.

3.1.3 Prävalenzen

Die Prävalenzen verschiedener, alterstypischer Erkrankungen bei Männern und Frauen wurden mittels Chi-Quadrattest verglichen.

Tabelle 6: Prävalenzen verschiedener typisch geriatrischer Diagnosen in den beiden Geschlechterkohorten

Mit „*“ markierte Diagnosen zeigen diejenigen an, bei denen der Unterschied der Prävalenz bei Männern und Frauen signifikant ist. Die Prävalenz des häufiger betroffenen Geschlechts ist dann fett gedruckt.

KHK = Koronare Herzerkrankung, Z.n. = Zustand nach, COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Diagnose	Männer	Frauen
Hypertonie*	84,25 % (n= 146)	91,60 % (n= 262)
Herzinsuffizienz*	48,98 % (n= 147)	35,50 % (n= 262)
KHK/ Z.n. Herzinfarkt*	50,34 % (n= 147)	31,42 % (n= 261)
Apoplex	16,33 % (n= 147)	12,98 % (n= 262)
Vorhofflimmern*	44,90 % (n= 147)	31,80 % (n= 261)
COPD	25,85 % (n= 147)	20,23 % (n= 262)
Osteoporose*	45,58 % (n= 147)	69,73 % (n= 261)
Typ 2 Diabetes*	37,41 % (n= 147)	26,72 % (n= 262)
Demenz*	8,84 % (n= 147)	16,03 % (n= 262)
Depression*	18,49 % (n= 146)	30,92 % (n= 262)
Chronischer Schmerz	39,73 % (n= 146)	41,60 % (n= 262)
Epilepsie*	7,48 % (n= 147)	2,29 % (n= 262)
Morbus Parkinson	8,16 % (n= 147)	6,11 % (n= 262)
Onkologische Erkrankung	21,92 % (n= 146)	15,00 % (n= 260)
Hypothyreose	18,37 % (n= 147)	23,75 % (n= 261)
Obstipation*	23,13 % (n= 147)	32,44 % (n= 262)
Anämie	37,41 % (n= 147)	36,4 % (n= 261)

Während Frauen signifikant häufiger von Hypertonie (F: 91,6 %, n= 262 vs. M: 84,25 %, n= 146; p= 0,023), Osteoporose (F: 69,73 %, n= 261 vs. M: 45,58 %, n= 147; p < 0,0001), Demenz (F: 16,03 %, n= 262 vs. M: 8,84 %, n= 147; p= 0,0409), Depression (F: 30,92 %, n= 262 vs. M: 18,49 %, n= 146; p= 0,0064) und Obstipation (F: 32,44 %, n= 262 vs. M: 23,13 %, n= 147; p= 0,0466) betroffen waren, fanden sich bei den Männern eine höhere Prävalenz von Herzinsuffizienz (M: 48,98 %, n= 147 vs. F: 35,5 %, n= 262; p= 0,0077), KHK bzw. einem Herzinfarkt in der Anamnese (M: 50,34 %, n= 147 vs. F: 31,42 %, n= 261; p= 0,0002), Vorhofflimmern (M: 44,9 %, n= 147 vs. F: 31,8 %, n= 261; p= 0,0083), Diabetes mellitus Typ 2 (M: 37,41 %, n= 147 vs. F: 26,72 %, n= 262; p= 0,0242) und Epilepsie (M: 7,48 %, n= 147 vs. F: 2,29 %, n= 262; p= 0,0116). Kein signifikanter Unterschied konnte hinsichtlich der Prävalenz eines Schlaganfalls in

der Anamnese, COPD, chronischer Schmerzen, Morbus Parkinson, Onkologischen Erkrankungen, Hypothyreose und Anämie festgestellt werden. Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die Prävalenzen der Erkrankungen bei beiden Geschlechtern.

Einen BMI $< 22 \text{ kg/m}^2$ wiesen signifikant mehr Frauen (32,4 %) als Männer (15,4 %) auf ($p = 0,0004$).

3.1.4 FORTA-Score

Bei der Aufnahme wiesen Männer und Frauen insgesamt (M: 3,44 Punkte vs. F: 3,47 Punkte; ns) sowie die Kontroll- und die Interventionsgruppen bei Männern (MK: 3,36 Punkte vs. MI: 3,53 Punkte; ns) und Frauen (FK: 3,43 Punkte vs. FI: 3,51 Punkte; ns) keine signifikant unterschiedlichen FORTA-Scores auf. Der Median in allen vier Gruppen lag bei drei Punkten.

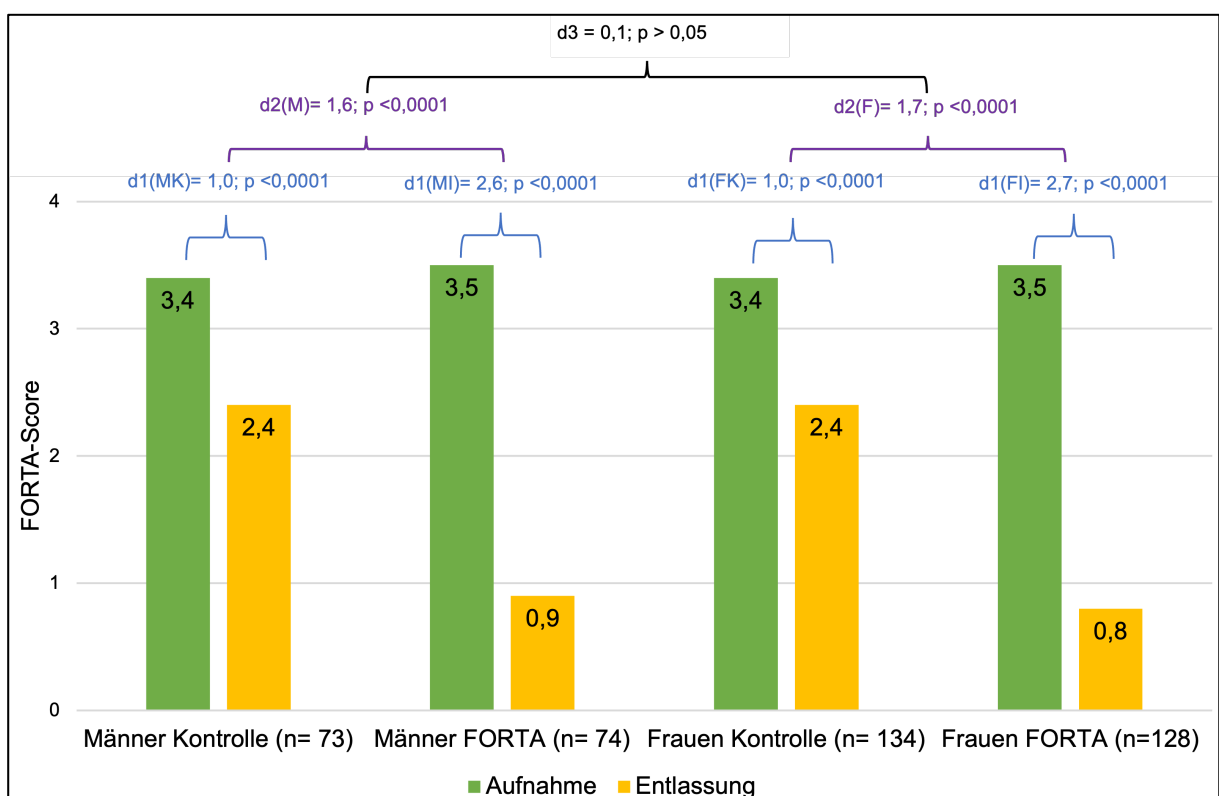


Abbildung 8: Veränderung des FORTA-Scores zwischen Aufnahme und Entlassung

Darstellung wie in (Schmitt et al., 2022). Abgebildet sind die Verbesserungen der FORTA-Scores von Aufnahme zur Entlassung in den verschiedenen Gruppen und deren Vergleich mit entsprechenden p-Werten.

d1: Intragruppen-Veränderung zwischen Aufnahme und Entlassung

d2: Differenz der Intragruppen-Veränderung (d1) zwischen Kontrolle und FORTA

d3: Unterschied in der Differenz (d2) zwischen Männern und Frauen

KM: Kontroll-Männer, FM: FORTA-Männer, KF: Kontroll-Frauen, FF: FORTA-Frauen

n: Anzahl der betrachteten Patient*innen

Der FORTA-Score wurde in allen vier Gruppen im Verlauf des stationären Aufenthalts signifikant gesenkt (p jeweils $<0,0001$, entspricht der „d1“-Differenz in Abbildung 8). Sowohl bei Männern (MK: -0,97 Punkte vs. MI: -2,65 Punkte; $p < 0,0001$) als auch bei Frauen (FK: -1,01 Punkte vs. FI: -2,73 Punkte; $p < 0,0001$) konnte während des Krankenhausaufenthalts in der Interventionsgruppe eine signifikant stärkere Senkung des FORTA-Scores beobachtet werden als in der Kontrollgruppe (entspricht der „d2“-Differenz in Abbildung 8). Die Senkung des FORTA-Scores zwischen den Interventions- (MI vs. FI) und Kontrollgruppen (MK vs. FK) unterschied sich nicht. Auch bezüglich des Vorteils bei der Senkung des FORTA-Scores durch die Intervention bestand zwischen Männern und Frauen (entspricht der „d3“-Differenz in Abbildung 8) kein signifikanter Unterschied ($p = 0,6458$).

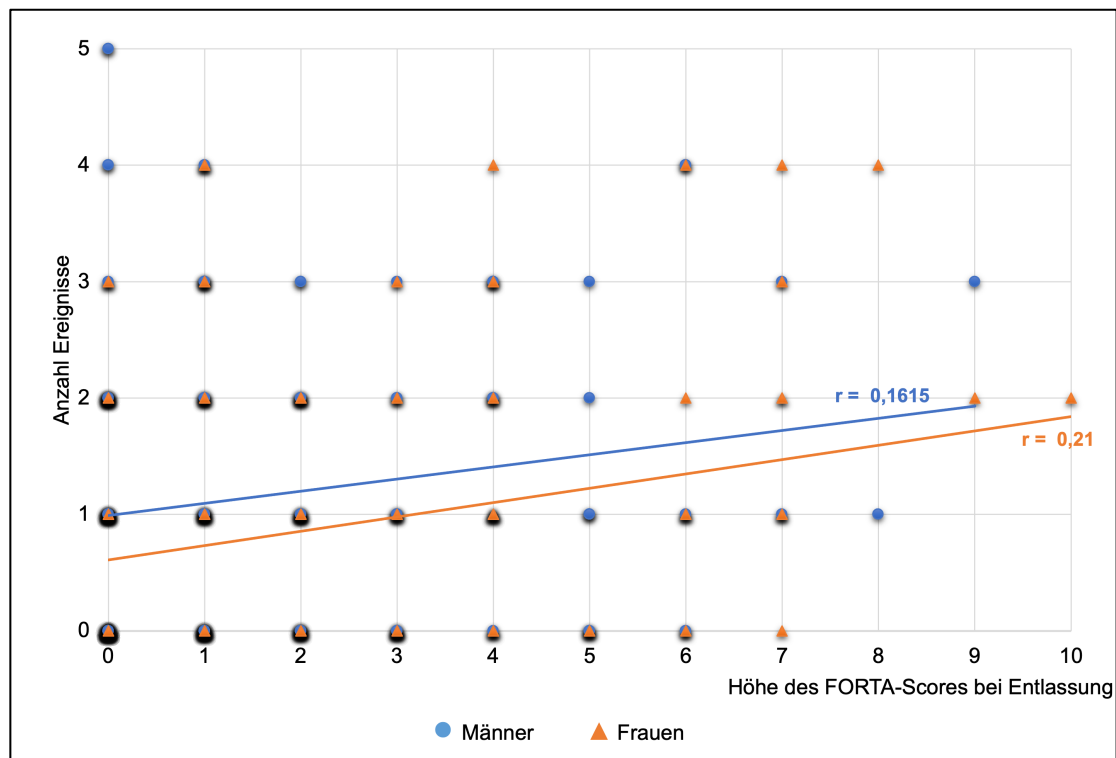


Abbildung 9: Korrelationsanalyse des FORTA Score bei Entlassung mit der Anzahl eingetretener Ereignisse

Zwischen der Höhe des FORTA-Scores bei Entlassung und der Anzahl der eingetretenen Ereignisse während des Beobachtungszeitraums bestand ein positiver Zusammenhang. In der Korrelationsanalyse nach Spearman ergab sich ein Korrelationskoeffizient $r = 0,21$ ($p = 0,0007$) bei den Frauen ($n = 255$) und $r = 0,1615$ ($p = 0,0548$) bei den Männern ($n = 142$). Die durchgezogenen Linien stellen die linearen Trendlinien der Datenpunkte dar. Die dunkler gefärbten Markierungen stehen für eine Kumulation von Individuen mit der selben Anzahl von Ereignissen bei gleichem FORTA-Score. Ausgeschlossen wurden Patient*innen mit unvollständigen Angaben zu Ereignissen.

In der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman ergab sich ein gleichsinniger Zusammenhang zwischen der Höhe des FORTA-Scores bei Entlassung und der Zahl eingetretener Ereignisse in der Frauengruppe ($n = 255$, $r = 0,21$; $p = 0,0007$), welcher nach

Chan als schwache Korrelation („poor“ [S. 614 in (Chan, 2003)]) interpretiert werden kann. Bei den Männern zeigte sich ein Trend zur Signifikanz ($n = 142$, $r = 0,1615$; $p = 0,0548$) (Vgl. Abbildung 9). In den Untergruppen zeigte sich dieser positive Zusammenhang nur noch in der Männer-Kontrollgruppe ($n = 69$, $r = 0,3066$; $p = 0,0104$) und in der Interventionsgruppe der Frauen ($n = 124$, $r = 0,1878$; $p = 0,0367$). Bei den Frauen der Kontrollgruppe zeigte sich wiederum ein Trend zur Signifikanz ($n = 131$, $r = 0,1697$; $p = 0,0527$).

3.1.5 Untertherapie

Sowohl bei Männern ($p = 0,0005$), als auch bei Frauen ($p < 0,0001$) entstanden Behandlungsfehler bei der Aufnahme signifikant häufiger durch Untertherapie als durch Übertherapie: Untertherapie war bei den Frauen für 68,33 %, bei den Männern für 60,1 % der Gesamtbehandlungsfehler verantwortlich (Vgl. Abbildung 10). Damit waren Frauen zudem signifikant stärker von Untertherapie betroffen als Männer ($p = 0,0224$).

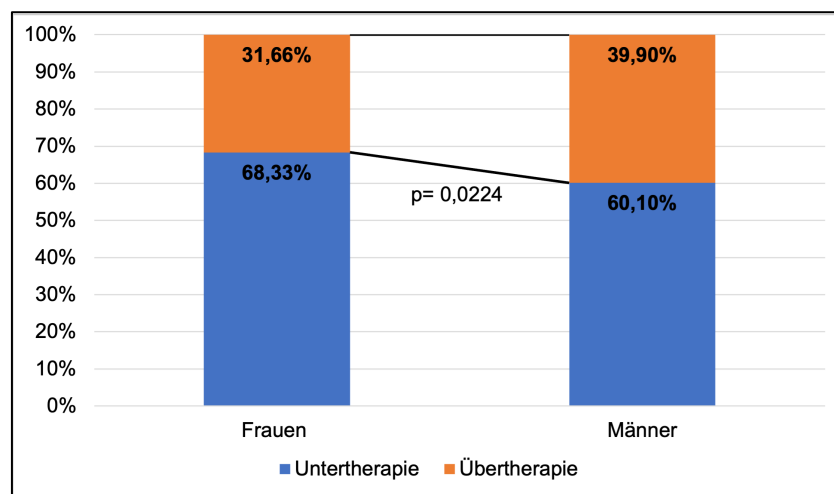


Abbildung 10: Anteile von Über- und Untertherapie an den Gesamtbehandlungsfehlern bei Männern und Frauen im Vergleich

3.1.6 Medikamentenverordnungen

Bei Aufnahme unterschieden sich die Anzahl der A-Medikamente sowie der Anteil der A-Medikamente an der Gesamtmedikation zwischen Männern und Frauen nicht. Während des Krankenhausaufenthalts wurde in allen vier beobachteten Gruppen die Anzahl der verschriebenen A-Medikamente signifikant erhöht (MI: + 1,12, FI: + 0,99, FK: + 0,56; jeweils $p < 0,0001$, MK: + 0,49; $p = 0,0076$), dadurch ist der Anteil der verschriebenen A-Medikamente an den Gesamtmedikamenten in der Interventionsgruppe der

Männer (+ 13,5 %; $p < 0,0001$) und in beiden Frauengruppen (FI: + 10,3 %; $p < 0,0001$, FK: + 3,8 %; $p = 0,0026$), nicht aber in der Kontrollgruppe der Männer (+ 2,24 % $p = 0,0899$) signifikant angestiegen.

Tabelle 7: Mittlere Anzahl der Medikamente in den verschiedenen Kategorien pro Kopf bei Aufnahme und Entlassung

Signifikante Veränderungen innerhalb der Gruppe über den Studienzeitraum hinweg sind über entsprechende Markierungen am Eintrag der Entlassanzahl gekennzeichnet: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,0025$, **** $p < 0,0001$. Nicht aufgeführt sind die Medikamente ohne FORTA-Klassifikation.

Anzahl/Kopf	Männer-Kontrolle	Männer-FORTA	Frauen-Kontrolle	Frauen-FORTA
A Aufnahme	3,44	3,03	3,3	3,14
A Entlassung	3,93**	4,15****	3,86****	4,13****
B Aufnahme	3,29	3,26	2,87	2,92
B Entlassung	3,44	3,24	2,99	3,05
C Aufnahme	1,23	1,15	0,93	1,09
C Entlassung	1,27	0,96	0,97	0,99
D Aufnahme	0,36	0,51	0,45	0,52
D Entlassung	0,26	0,15****	0,29***	0,16****

Der Anteil der verschriebenen A-Medikamente bei Entlassung ist in der Interventionsgruppe der Frauen (FI: 0,49 vs. FK: 0,44; $p = 0,0188$) und in der Interventionsgruppe der Männer (MI: 0,49 vs. MK: 0,41; $p = 0,0129$) jeweils signifikant höher als in der zugehörigen Kontrollgruppe. Anzahl und Anteile von B- und C-Medikamenten wurden in keiner der vier Gruppen über den Krankenhausaufenthalt signifikant verändert. Der Anteil der verordneten C-Medikamente an der Gesamtmedikation unterschied sich zwischen den Männergruppen zum Entlasszeitpunkt insofern, als dass dieser bei den Männern der Interventionsgruppe signifikant geringer war als bei den Männern der Kontrollgruppe (MI: 9,63 % vs. MK: 13,22 %; $p = 0,0395$). Zwischen den Frauengruppen unterschied sich der Anteil der C-Medikamente bei Entlassung nicht. Sowohl Anzahl der verschriebenen D-Medikamente (FI: $p < 0,0001$, FK: $p = 0,0022$, MI: $p < 0,0001$), als auch ihre Anteile an der Gesamtmedikation (FI: $p < 0,0001$, FK: $p = 0,0011$, MI: $p < 0,0001$) wurden im Zuge des Krankenhausaufenthalts in beiden Frauengruppen sowie in der Interventionsgruppe der Männer signifikant reduziert, nicht aber in der Kontrollgruppe der Männer ($p = 0,2296$ bzw. $p = 0,0748$). Die Frauen der Interventionsgruppe wiesen zum Entlasszeitpunkt einen signifikant geringeren Anteil von D-Medikamenten an der Gesamtmedikation auf als die Frauen der Kontrollgruppe (FI: 1,69% vs. FK: 3,2%; $p = 0,0178$), bei den Männergruppen war der Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe nicht signifikant ($p = 0,1677$). In den Interventionsgruppen nahm bei Entlassung etwa jede*r Siebte ein D-Medikament ein, in den

Kontrollgruppen war es etwa jede*r Vierte. Abbildung 11 gibt die mittlere Anzahl, Tabelle 7 die gemittelten Anteile der verschiedenen Medikamentenkategorien bei allen vier Gruppen bei Aufnahme und Entlassung wieder und zeigen jeweils, welche der Veränderungen signifikant waren.

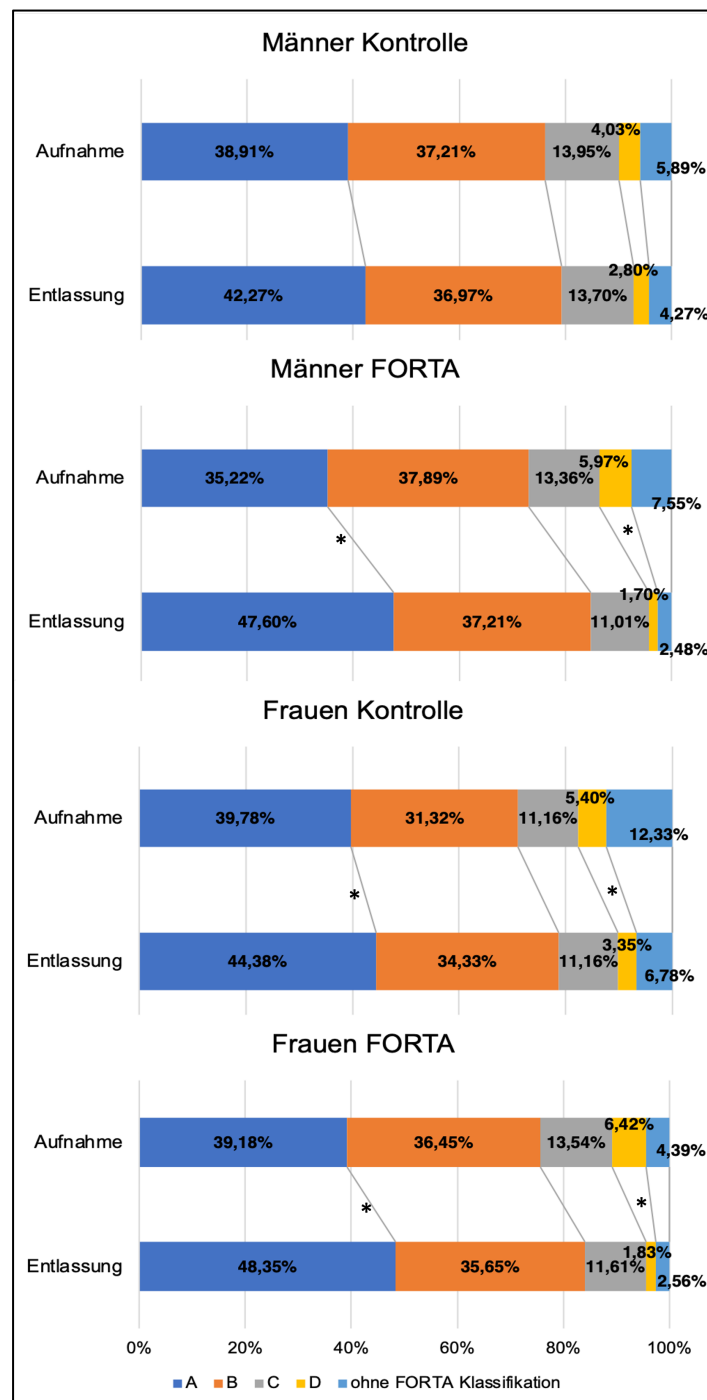


Abbildung 11: Vergleich der Anteile der verordneten Medikamente an den FORTA-Kategorien A-D in den verschiedenen Gruppen sowie deren Entwicklung über den Beobachtungszeitraum hinweg. Die * links neben den Verbindungslinien stehen für Veränderungen der Anteile, welche signifikant waren.

Während des Beobachtungszeitraums konnte die durchschnittliche Medikamentenanzahl pro Kopf im Vergleich zur Aufnahme in keiner der Gruppen reduziert werden, sondern stieg in allen Gruppen leicht an, wobei die durchschnittliche Zunahme nur in den Frauengruppen signifikant war (FI: +0,44 Medikamente/Kopf; $p = 0,0222$, FK: +0,49 Medikamente/Kopf; $p = 0,015$).

3.1.7 Ereignisse

Männer waren signifikant häufiger gestürzt ($p = 0,0163$) und signifikant häufiger von Schwindel ($p = 0,0204$), Dyspnoe ($p = 0,0096$) und akutem Nierenversagen ($p = 0,0135$) betroffen, während Frauen signifikant häufiger Übelkeit ($p = 0,0159$) angegeben haben (Vgl. Tabelle 8). Für die Inzidenz von Verwirrtheit, Obstipation, Diarrhoe, kardialer Dekompensation und pektanginöser Beschwerden wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen ausgemacht.

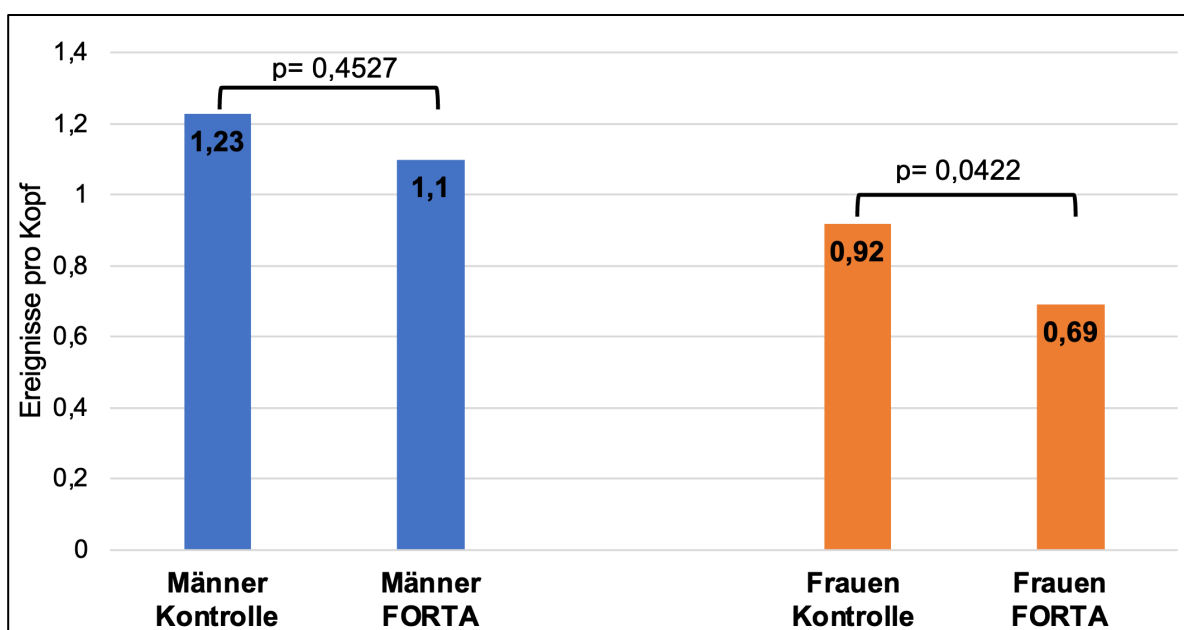


Abbildung 12: Vergleich der Ereignisse pro Kopf in den Gruppen

Die p-Werte wurden hierbei durch eine Poisson-Regression ermittelt. Bei Frauen, nicht aber bei Männern, zeigt die Zugehörigkeit zur FORTA-Gruppe einen protektiven Effekt auf die Anzahl der durchschnittlich pro Kopf eingetretenen Ereignisse.

Insgesamt traten bei den Männern mehr ADE auf als bei den Frauen ($p = 0,0028$). Tatsächlich zeigten auch die Frauen der Kontrollgruppe eine geringere mittlere Anzahl von Ereignissen als die Männer der Interventionsgruppe. Frauen der Interventionsgruppe waren seltener von Ereignissen betroffen als Frauen in der Kontrollgruppe ($p = 0,0775$), für Männer bestand kein signifikanter Vorteil der FORTA-Gruppe ($p = 0,5126$).

In der Regressionsanalyse nach Poisson ergab sich für die Anzahl der Ereignisse bei den Frauen die Zugehörigkeit zur FORTA-Kohorte als signifikanter Einflussfaktor ($p=0,0422$). Diese Beeinflussbarkeit war bei den Männern nicht gegeben ($p=0,4527$) (Vgl. Abbildung 12). Weibliches Geschlecht war darüber hinaus ebenfalls ein signifikanter Einflussfaktor für die Anzahl der Ereignisse ($p=0,0419$).

Tabelle 8: Häufigkeit des Auftretens verschiedener unerwünschter Ereignisse über den Beobachtungszeitraum hinweg

Darstellung wie in (Schmitt et al., 2022).

AE: Anzahl Ereignisse, n: Anzahl der betrachteten Patient*innen

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, ° $p = 0,0534$, ^ $p = 0,0775$

Unerwünschte Ereignisse	Männer			Frauen		
	Kontrolle AE/n/%	gesamt AE/n/%	FORTA AE/n/%	Kontrolle AE/n/%	gesamt AE/n/%	FORTA AE/n/%
Stürze	20/73/27,4	38/147/25,85	18/74/24,32	19/134/14,18	42/262/16,03*	23/128/17,97
Verwirrung	7/69/10,14	14/143/9,79	7/74/9,46	15/131/11,45	23/257/8,95	8/126/6,35
Schwindel	10/70/14,29	24/144/16,67	14/74/18,92	15/131/11,45	23/258/8,91*	8/127/6,3
Übelkeit	2/70/2,86	6/144/4,17	4/74/5,41	18/131/13,74	29/258/11,24*	11/127/8,66
Obstipation	1/69/1,45	4/143/2,8	3/74/4,05	5/131/3,82	11/258/4,26	6/127/4,72
Diarrhoe	5/70/7,14	7/144/4,86	2/74/2,7	2/131/1,53	8/258/3,1	6/127/4,72
Dyspnoe	11/70/15,71	20/144/13,89	9/74/12,16	11/131/8,4	16/258/6,2**	5/127/3,94
Kardiale Dekompensation	8/70/11,43	12/144/8,33	4/74/5,41	9/131/6,87	14/258/5,43	5/127/3,94
Angina pectoris	1/70/1,43	4/143/2,8	3/73/4,11	2/131/1,53	3/257/1,17	1/126/0,79
Nierenversagen	21/70/30,0	37/144/25,69	16/74/21,62	26/131/19,85	40/257/15,56*	14/126/11,11°
Gesamt (AE/n/Range/ pro Kopf)	85/69/0-4/ 1,23	165/142/0-5/ 1,16	80/73/0-5/ 1,1	121/131/0-4/ 0,92	207/255/ 0-4/0,82**	96/124/0-4/ 0,69^

Für die einzelnen Ereignisse konnte kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit zwischen FORTA und Kontrollgruppe ausgemacht werden. Lediglich die FORTA-Frauen hatten eine niedrigere Inzidenz von akutem Nierenversagen als die Frauen der

Kontrollgruppe (FI: 11,1 % vs. FK: 19,9 %), welche mit $p = 0,0534$ als Trend zur Signifikanz eingeschätzt werden kann (Vgl. Tabelle 8).

Insgesamt wurden ein Viertel der Ereignisse (ADE pro Kopf bei FI/ ADE pro Kopf bei FK = $0,69/0,92 = 0,75$) bei Frauen durch die Anwendung des FORTA-Prinzips verhindert.

Weitere Vergleiche zu den Ereignissen in den verschiedenen Gruppen finden sich bei den Risikoreduktionsanalysen im Kapitel 3.2.3.

3.1.8 Barthel-Index und Tinnetti-Test

Der Barthel-Index wurde bei 396 der Patienten vollständig bei Aufnahme und Entlassung erhoben. Dabei wurde in allen vier Gruppen durchschnittlich eine signifikante Verbesserung des Barthel-Index über den Klinikaufenthalt hinweg beobachtet (entspricht „d1“ in Abbildung 13).

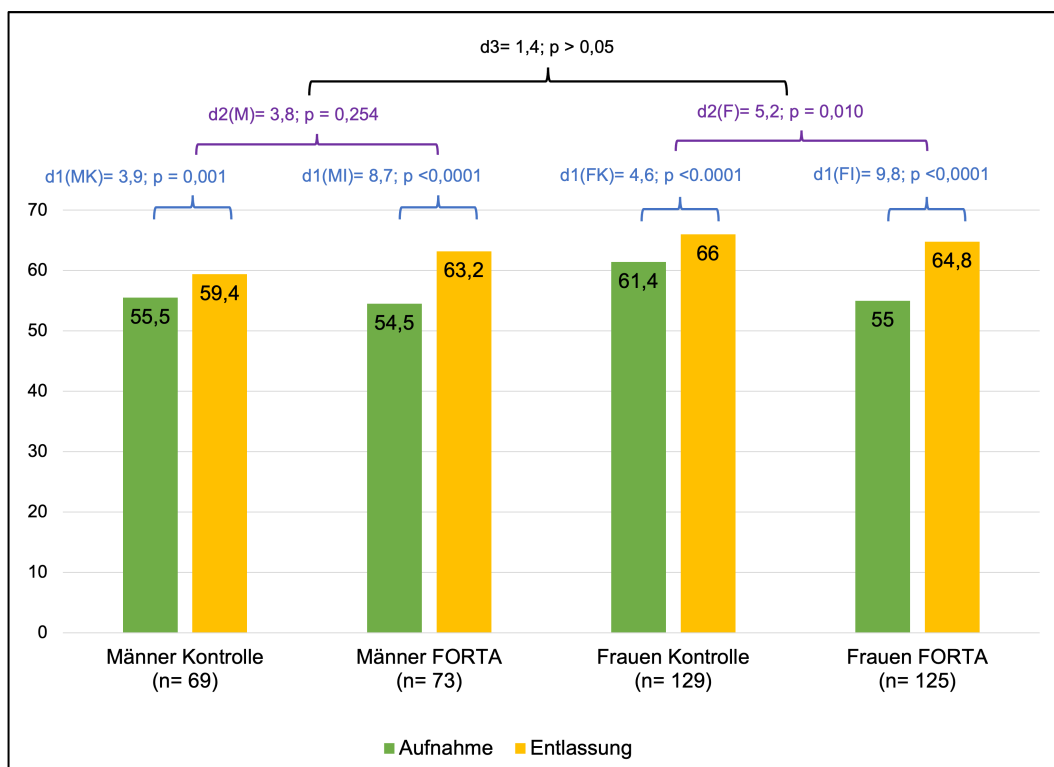


Abbildung 13: Veränderungen der Barthel-Indices zwischen Aufnahme und Entlassung

Vergleich der verschiedenen Gruppen mit entsprechenden p-Werten:

d1: Intragruppen-Veränderung zwischen Aufnahme und Entlassung

d2: Differenz der Intragruppen-Veränderung (d1) zwischen Kontrolle und FORTA

d3: Unterschied in der Differenz (d2) zwischen Männern und Frauen

MK: Kontroll-Männer, MI: FORTA-Männer, FK: Kontroll-Frauen, FI: FORTA-Frauen

n: Anzahl der betrachteten Patient*innen

FORTA-Frauen, die bei Aufnahme einen signifikant niedrigeren mittleren Barthel-Index aufwiesen als die Frauen in der Kontrollgruppe ($p = 0,03$), konnten darüber hinaus eine signifikant größere Verbesserung erreichen (Abbildung 13 „d2(W)“, $p = 0,010$) – bei Entlassung bestand dann kein signifikanter Unterschied zwischen den Barthel-Indices der Kontroll- und FORTA-Gruppe mehr ($p = 0,534$). Bei den Männern war der Vorteil hinsichtlich einer größeren Verbesserung des Bartel-Index in der Interventionsgruppe über den Beobachtungszeitraum hinweg nicht signifikant (Abbildung 13 „d2(M)“, $p = 0,254$). Insgesamt unterschied sich der Vorteil der FORTA-Frauen nicht signifikant von dem der FORTA-Männer (Abbildung 13 „d3“, $p > 0,05$). Weitergehende Betrachtungen der Entwicklung des Barthel-Index sind in Kapitel 3.2.4 dargestellt.

Das Ergebnis im Tinnetti-Test verbesserte sich durchschnittlich während des stationären Aufenthalts bei den Teilnehmenden ($p < 0,0001$). Bezüglich der Veränderung konnten keine Unterschiede zwischen FORTA- und Kontrollgruppe oder zwischen Männern und Frauen nachgewiesen werden.

3.1.9 Blutdruck

Der durchschnittliche systolische Blutdruck bei Aufnahme zeigte sich bei den Frauen signifikant höher als bei den Männern (F: 136,54 mmHg vs. M: 131,73 mmHg; $p = 0,0345$). Zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe bei Männern und Frauen gab es bei Aufnahme jeweils keinen signifikanten Unterschied. Bei Frauen in der Kontrollgruppe wurde der Blutdruck während des Krankenhausaufenthalts stärker gesenkt als in der Interventionsgruppe, allerdings war hier nur ein Trend zur Signifikanz auszumachen (FK: -8,78 mmHg, $n = 114$ vs. FI: -1,43 mmHg, $n = 105$; $p = 0,0501$). Zwischen den Männergruppen ergab sich kein solcher Unterschied, in beiden Gruppen stieg der durchschnittliche Blutdruck während des Klinikaufenthalts sogar leicht an. Die Senkung des Blutdrucks während des Klinikaufenthalts war in der Frauenkohorte dadurch insgesamt stärker ausgeprägt als in der der Männer (F: -5,26 mmHg, $n = 219$ vs. M: +1,88 mmHg, $n = 101$; $p = 0,0309$) (Vgl. Abbildung 14).

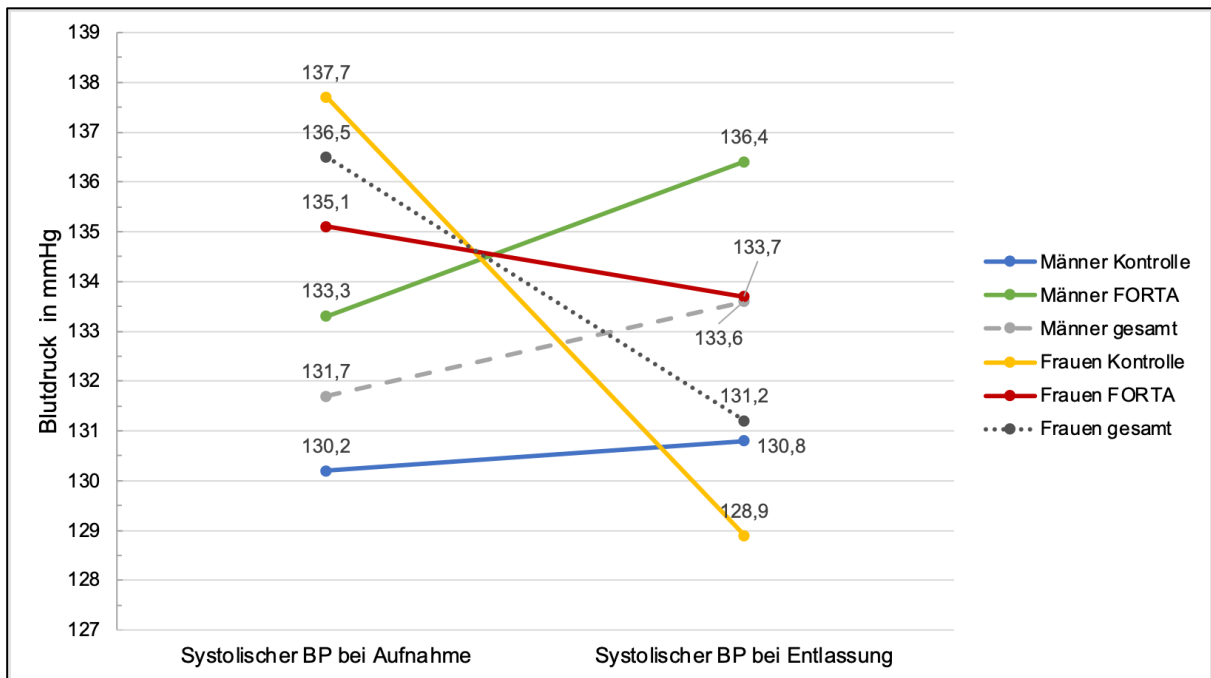


Abbildung 14: Entwicklung des durchschnittlichen systolischen Blutdrucks der betrachteten Gruppen zwischen Aufnahme und Entlassung

BP: Blutdruck

Eine positive Korrelation des Ausmaßes der Blutdrucksenkung mit dem Auftreten von Ereignissen im Allgemeinen konnte nicht gezeigt werden, ebenso fand sich in keiner Gruppe eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Blutdrucksenkung und dem Auftreten von Stürzen.

3.2 Risiko Reduktions-Analysen

3.2.1 FORTA-Score

Als wünschenswerte Entwicklung des FORTA-Scores über den Klinikaufenthalt hinweg wurde die Senkung um mehr als einen Punkt definiert. Bei den Männern erreichen dieses Ziel 28,8 % der Teilnehmer in der Kontrollgruppe und 64,9 % der FORTA-Männer ($p < 0,0001$). In der FORTA-Gruppe konnten demnach 36,1 % mehr Männer als „Erfolg“ eingestuft werden und entsprechend weniger als „Misserfolg“. Die ARR einen Misserfolg zu erzielen, beträgt durch die FORTA-Intervention bei den Männern demnach 36,1 %. Auch bei den Frauen wurden signifikant mehr FORTA-Frauen als „Erfolg“ klassifiziert (68 %) als in der Kontrollgruppe (31,3 %, $p < 0,0001$). Die ARR für Misserfolg bei den FORTA-Frauen betrug entsprechend 36,6 % (Tabelle 9).

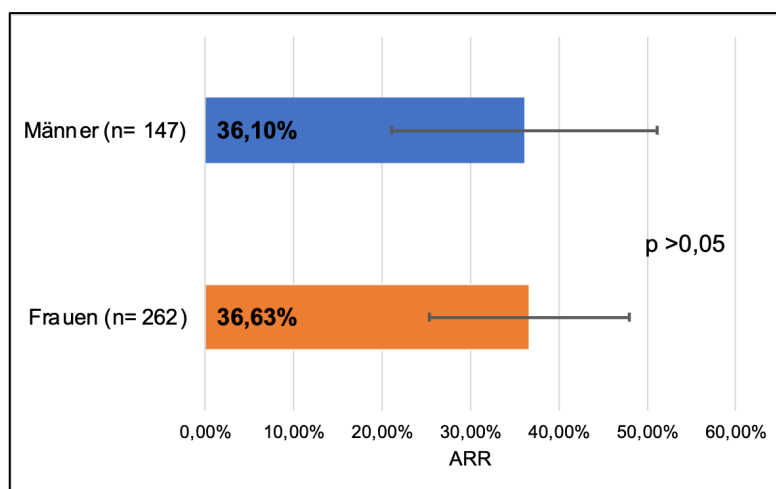
Tabelle 9: Erfolgreiche Reduktion des FORTA-Scores ohne Ausschluss

Als „Erfolg“ wurden alle Patient*innen klassifiziert, bei welchen über den Klinikaufenthalt hinweg der FORTA-Score um > 1 Punkt gesenkt werden konnte. Alle anderen (= FORTA-Score unverändert, Veränderung ≤ 1 Punkt oder Erhöhung des FORTA-Scores) wurden als „Misserfolg“ definiert. Bei Männern wie bei Frauen war die Prävalenz für Misserfolge in den Interventionsgruppen signifikant kleiner als in den Kontrollgruppen. Umgekehrt konnte demnach ein „Erfolg“ im Sinne einer Reduktion des FORTA-Scores in den Interventionsgruppen signifikant häufiger erzielt werden.

n: Anzahl der in die Betrachtung eingeschlossenen Patient*innen, ARR: absolute Risikoreduktion.

FORTA-Score ohne Ausschluss	n	Erfolg	Misserfolg
Männer Kontrolle	73	28,77 %	71,23 %
Männer FORTA	74	64,86 %	35,14 %
ARR für Misserfolg		36,10 %	
Frauen Kontrolle	134	31,34 %	68,66 %
Frauen FORTA	128	67,97 %	32,03 %
ARR für Misserfolg		36,63 %	

Die NNT ergibt sich aus dem Kehrwert der ARR (Weiß, 2013): Um eine erfolgreiche Senkung des FORTA-Scores zu erreichen, müssen 2,8 Männer oder 2,7 Frauen behandelt werden. Zwischen der ARR durch FORTA von Männern und Frauen besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,5541$) (Vgl. Abbildung 15).

**Abbildung 15: Vorteil der Interventionsgruppen in Bezug auf die erfolgreiche Reduktion des FORTA-Scores ohne Ausschluss**

Absolute Risikoreduktion (ARR) in den Interventionsgruppen, keine „erfolgreiche“ Verbesserung des FORTA-Scores zu erzielen (= Misserfolg) ohne Ausschluss, verglichen mit den Kontrollgruppen. Als „Erfolg“ wurden alle Patient*innen klassifiziert, bei welchen über den Klinikaufenthalt hinweg der FORTA-Score um > 1 Punkt gesenkt werden konnte. Alle anderen (= FORTA-Score unverändert, Veränderung ≤ 1 Punkt oder Erhöhung des FORTA-Scores) wurden als „Misserfolg“ definiert. Dargestellt sind auch die 95 %-Konfidenzintervalle der ARR: Männer 21,1-51,1 %, Frauen 25,4-47,9 %. Aus den Kehrwerten der ARR ergibt sich die Number Needed to Treat (NNT), um eine erfolgreiche Entwicklung zu erzielen: Für Frauen 2,7 und für Männer 2,8. Die ARR unterschieden sich nicht signifikant zwischen Männern und Frauen ($p > 0,05$).

n: Anzahl der in die Betrachtung eingeschlossenen Patient*innen.

Weil unter den o.g. Kriterien Personen mit initial sehr niedrigem FORTA-Score (0 oder 1) gar keinen Erfolg erzielen können, werden diese zwangsläufig als Misserfolg eingeschätzt, obwohl beispielsweise die Beibehaltung eines FORTA-Scores von 0 und

damit der Freiheit von Fehltherapien offenkundig erstrebenswert ist. Die Anzahl der Misserfolge wird demnach unter diesen Gesichtspunkten überschätzt und die Kohorte der als „Misserfolg“ klassifizierten Teilnehmenden ist besonders inhomogen, da sie sowohl Probanden mit persistent hohen wie auch Probanden ohne jegliche Fehltherapien umfasst. Daher wurden in einer zweiten Analyse alle diejenigen ausgeschlossen, die bereits bei Aufnahme einen FORTA-Score < 2 aufwiesen und demnach keinen „Erfolg“ in dieser Kategorie mehr erzielen können. Unter diesen Bedingungen waren 22,7 % der Teilnehmenden vom Ausschluss betroffen. Unter den Verbliebenen traten die Vorteile in den Interventionsgruppen noch deutlicher hervor (Vgl. Tabelle 10): 87,3 % der Männer und 93,6 % der Frauen in den FORTA-Gruppen konnten eine entsprechende Senkung ihres FORTA-Scores erzielen – jeweils mehr als doppelt so viele Teilnehmende wie in den Interventionsgruppen ($p < 0,0001$).

Tabelle 10: Erfolgreiche Reduktion des FORTA-Scores mit Ausschluss bestimmter Patient*innen

Als „Erfolg“ wurden alle Patient*innen klassifiziert, bei welchen über den Klinikaufenthalt hinweg der FORTA-Score um > 1 Punkt gesenkt werden konnte. Alle anderen (= FORTA-Score unverändert, Veränderung ≤ 1 Punkt oder Erhöhung des FORTA-Scores) wurden als „Misserfolg“ definiert. Ausgeschlossen wurden in dieser Betrachtung diejenigen Patient*innen, welche bei der stationären Aufnahme einen FORTA-Score von 1 oder 0 aufwiesen, dementsprechend im Sinne der FORTA-Klassifikation als optimal versorgt gelten und dennoch bei Betrachtung wie unter Tabelle 9 als „Misserfolg“ gezählt werden, da sie nicht in der Lage sind, ihren FORTA-Score um die geforderten > 1 Punkte zu senken. Auch unter dieser Anpassung waren bei Männern wie bei Frauen die Prävalenzen für Misserfolge in den Interventionsgruppen signifikant kleiner als in den Kontrollgruppen.

n: Anzahl der in die Betrachtung eingeschlossenen Patient*innen, ARR: absolute Risikoreduktion.

FORTA-Score mit Ausschluss	n	Erfolg	Misserfolg
Männer Kontrolle	58	36,21 %	63,79 %
Männer FORTA	55	87,27 %	12,73 %
ARR für Misserfolg		51,07 %	
Frauen Kontrolle	110	38,18 %	61,82 %
Frauen FORTA	93	93,55 %	6,45 %
ARR für Misserfolg		55,37 %	

Die NNT unter Probanden mit initialem FORTA-Score > 1 ist dementsprechend noch niedriger (Männer: 2,0, Frauen 1,8). Zwischen der ARR durch FORTA von Männern und Frauen besteht auch unter diesen angepassten Bedingungen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,3934$) (Vgl. Abbildung 16).

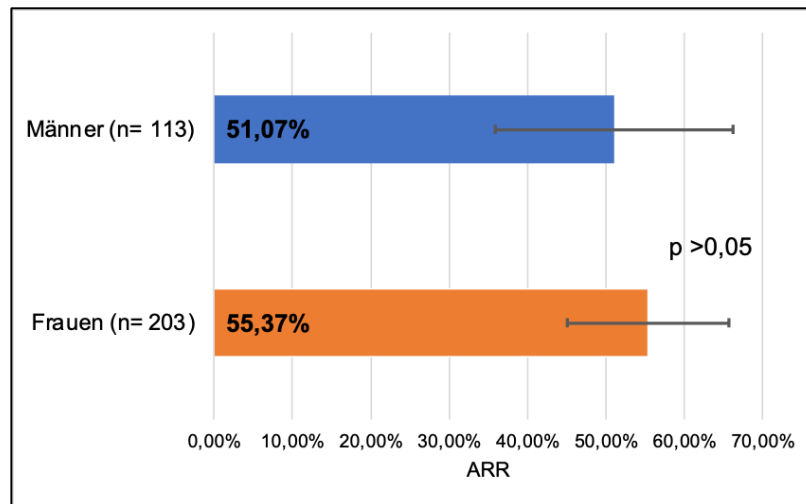


Abbildung 16: Vorteil der Interventionsgruppen in Bezug auf die erfolgreiche Reduktion des FORTA-Scores mit Ausschluss bestimmter Patient*innen

Absolute Risikoreduktion (ARR) in den Interventionsgruppen, keine „erfolgreiche“ Verbesserung des FORTA-Scores zu erzielen (= Misserfolg) mit Ausschluss, verglichen mit den Kontrollgruppen. Als „Erfolg“ wurden alle Patient*innen klassifiziert, bei welchen über den Klinikaufenthalt hinweg der FORTA-Score um > 1 Punkt gesenkt werden konnte. Alle anderen (= FORTA-Score unverändert, Veränderung ≤ 1 Punkt oder Erhöhung des FORTA-Scores) wurden als „Misserfolg“ definiert. Ausgeschlossen wurden in dieser Betrachtung diejenigen Patient*innen, welche bei der stationären Aufnahme einen FORTA-Score von 1 oder 0 aufwiesen. Dargestellt sind auch die 95 %-Konfidenzintervalle der ARR: Männer 35,9-65,3 %, Frauen 45-65,7 %. Aus den Kehrwerten der ARR ergibt sich die Number Needed to Treat (NNT), um eine erfolgreiche Entwicklung zu erzielen: Für Frauen 1,8 und für Männer 2. Die ARR unterschieden sich nicht signifikant zwischen Männern und Frauen ($p > 0,05$).

n: Anzahl der in die Betrachtung eingeschlossenen Patient*innen

3.2.2 Übertherapie- und Untertherapie-Score

Auch für die Teilkomponenten des FORTA-Scores, den Über- und den Untertherapie-Score, lassen sich die ARR der Misserfolgsprävalenzen vergleichen. Als Misserfolg wurde hier klassifiziert, bei wem der Übertherapie- bzw. Untertherapie-Score nicht um mindestens einen Punkt reduziert werden konnte. Bei 55,4 % der Männer in der Interventionsgruppe und 32,9 % der Männer in der Kontrollgruppe konnte der Übertherapie-Score „erfolgreich“ gesenkt werden ($p = 0,006$) – die ARR für einen Misserfolg betrug durch die Intervention 22,5 %, was sich in einer NNT von 4,4 ausdrückt. Bei den Frauen konnten 41,4 % der FORTA-Frauen und 26,9 % der Frauen in der Kontrollgruppe als Erfolg klassifiziert werden ($p = 0,013$), was einer ARR von 14,5 % bzw. einer NNT von 6,9 entspricht (Abbildung 17). Hier besteht ein Unterschied im Erfolg zwischen den Geschlechtern zugunsten höherer ARR ($p = 0,0426$) und häufigerer Erfolge ($p = 0,0401$) bei den Männern.

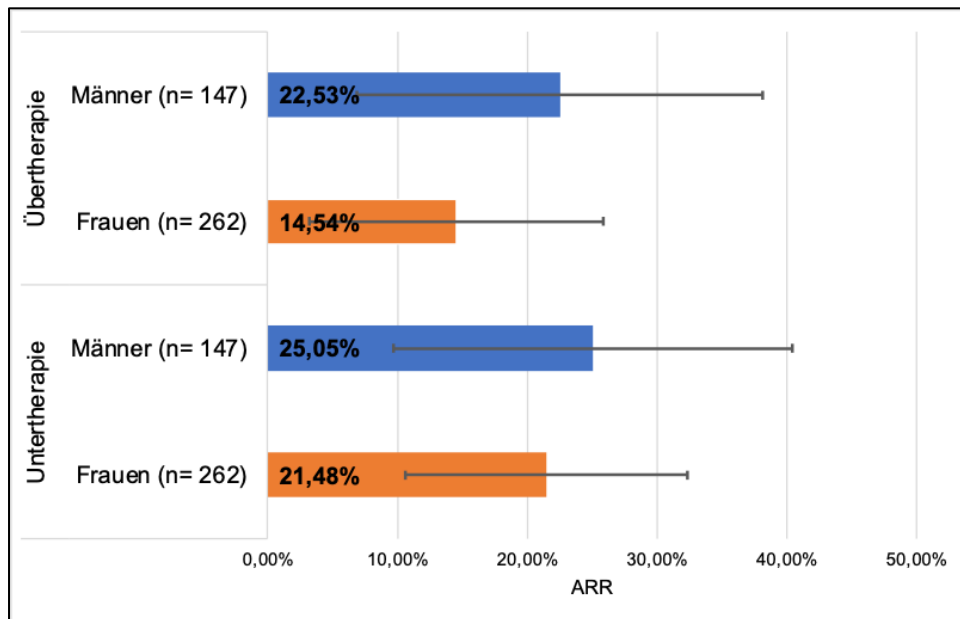


Abbildung 17: Vorteil der Interventionsgruppen in Bezug auf die erfolgreiche Reduktion von Über- bzw. Untertherapiescore ohne Ausschluss

Absolute Risikoreduktion (ARR) in den Interventionsgruppen, keine „erfolgreiche“ Verbesserung des Über- bzw. Untertherapie-Scores zu erzielen (= Misserfolg) ohne Ausschluss, verglichen mit den Kontrollgruppen. Als „Erfolg“ wurden alle Patient*innen klassifiziert, bei welchen über den Klinikaufenthalt hinweg der Über- bzw. Untertherapie-Score um mindestens 1 Punkt gesenkt werden konnte. Alle anderen (= Über- bzw. Untertherapie-Score unverändert oder erhöht) wurden als „Misserfolg“ definiert. Dargestellt sind auch die 95 %-Konfidenzintervalle der ARR, aus den Kehrwerten der ARR ergibt sich die Number Needed to Treat (NNT), um eine erfolgreiche Entwicklung zu erzielen:

Übertherapie-Score: Männer 6,9-38,2 % (NNT 4,4), Frauen 3,2-25,9 % (NNT 6,9), $p = 0,0426$

Untertherapie-Score: Männer 9,7-40,4 % (NNT 4), Frauen 10,6-32,4 % (NNT 4,7), $p = 0,0391$

Alternativ: Die ARR unterschieden sich signifikant zwischen Männern und Frauen ($p = 0,0426$ bzw. $0,0391$).

n: Anzahl der in die Betrachtung eingeschlossenen Patient*innen

Der Untertherapie-Score wurde bei 71,6 % der FORTA-Männer und 46,6 % der Männer in der Kontrollgruppe um mindestens einen Punkt gesenkt ($p = 0,002$, ARR 25,1 %, NNT 4). Bei den FORTA-Frauen wurden 79,7 %, bei den Kontrollfrauen 58,2 % als Erfolg klassifiziert ($p = 0,0002$, ARR 21,5 %, NNT 4,7) (VgTabelle 11).

Insgesamt besteht ein Trend zugunsten der Frauen, welche häufiger einen Erfolg in der Beendigung von Untertherapien erzielten als Männer (M: 59,18 % vs. F: 68,70 %; $p = 0,0524$), wobei die ARR der Männer dennoch stärker ausgeprägt war ($p = 0,0391$).

Tabelle 11: Erfolgreiche Reduktion der Über- und Untertherapie-Scores ohne Ausschluss

Als „Erfolg“ wurden alle Patient*innen klassifiziert, bei welchen über den Klinikaufenthalt hinweg der Über- bzw. Untertherapie-Score um mind. 1 Punkt gesenkt werden konnte. Alle anderen (= Über- bzw. Untertherapie-Score unverändert oder erhöht) wurden als „Misserfolg“ definiert. Bei Männern wie bei Frauen war die Prävalenz für Misserfolge in den Interventionsgruppen signifikant kleiner als in den Kontrollgruppen. Umgekehrt konnte demnach ein „Erfolg“ im Sinne einer Reduktion des Über- bzw. Untertherapie-Scores konnte in den Interventionsgruppen signifikant häufiger erzielt werden.

n: Anzahl der in die Betrachtung eingeschlossenen Patient*innen, ARR: absolute Risikoreduktion.

Übertherapie-Score ohne Ausschluss	n	Erfolg	Misserfolg
Männer Kontrolle	73	32,88 %	67,12 %
Männer FORTA	74	55,41 %	44,59 %
ARR für Misserfolg	22,53 %		
Frauen Kontrolle	134	26,87 %	73,13 %
Frauen FORTA	128	41,41 %	58,59 %
ARR für Misserfolg	14,54 %		
Untertherapie-Score ohne Ausschluss	n	Erfolg	Misserfolg
Männer Kontrolle	73	46,58 %	53,42 %
Männer FORTA	74	71,62 %	28,38 %
ARR für Misserfolg	25,05 %		
Frauen Kontrolle	134	58,21 %	41,79 %
Frauen FORTA	128	79,69 %	20,31 %
ARR für Misserfolg	21,48 %		

Wenn wiederum nur die Personen mit einbezogen wurden, die auch von Über- bzw. Untertherapie, angezeigt durch Werte > 0 in den entsprechenden Kategorien, betroffen waren und die dementsprechend überhaupt nur in der Lage waren, einen „Erfolg“ zu erzielen, ergeben sich für die ARR Werte wie in Abbildung 18 dargestellt: FORTA-Männer (91,1 % erfolgreiche Senkung Übertherapie-Score) können gegenüber den Männern in der Kontrollgruppe (52,2 %) eine ARR von 38,9 % erzielen ($p < 0,0001$, NTT 2,6). Bei den Frauen beträgt der Vorteil der Interventionsgruppe (89,8 %) gegenüber der Kontrollgruppe (44,4 %) 45,4 % ($p < 0,0001$), die NTT ist hier 2,2. Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern im Erzielen von Erfolgen ($p = 0,2158$) oder der ARR durch die Intervention besteht hier nicht mehr ($p = 0,4012$).

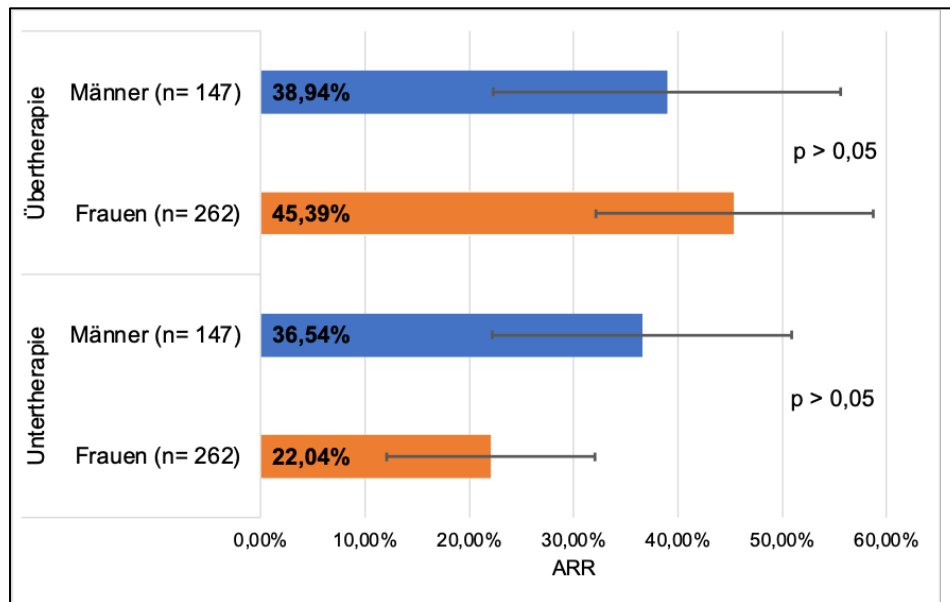


Abbildung 18: Vorteil der Interventionsgruppen in Bezug auf die erfolgreiche Reduktion von Über- bzw. Untertherapiescore mit Ausschluss bestimmter Patient*innen

Interventionsgruppen, keine „erfolgreiche“ Verbesserung des Über- bzw. Untertherapie-Scores zu erzielen (= Misserfolg) mit Ausschluss, verglichen mit den Kontrollgruppen. Als „Erfolg“ wurden alle Patient*innen klassifiziert, bei welchen über den Klinikaufenthalt hinweg der Über- bzw. Untertherapie-Score um mindestens 1 Punkt gesenkt werden konnte. Alle anderen (= Über- bzw. Untertherapie-Score unverändert oder erhöht) wurden als „Misserfolg“ definiert. Ausgeschlossen wurden Teilnehmende, die zum Beobachtungsbeginn nicht von Über- bzw. Untertherapie betroffen waren.

Dargestellt sind auch die 95 %-Konfidenzintervalle der ARR, aus den Kehrwerten der ARR ergibt sich die Number Needed to Treat (NNT), um eine erfolgreiche Entwicklung zu erzielen:

Übertherapie-Score: Männer 22,3-55,6 % (NNT 2,6), Frauen 32,1-58,7 % (NNT 2,2), $p = 0,4012$

Untertherapie-Score: Männer 22,2-50,9 % (NNT 2,7), Frauen 12-32,1 % (NNT 4,5), $p = 0,1140$

Alternativ: Die ARR unterschieden sich signifikant zwischen Männern und Frauen ($p = 0,4012$ bzw. $0,1140$).

n: Anzahl der in die Betrachtung eingeschlossenen Patient*innen

Der Untertherapie-Score wurde von 91,4 % der FORTA-Männer gesenkt, die damit um 36,5 % (NNT 2,7) gegenüber den Männern der Kontrollgruppe mit einer Erfolgsprävalenz von 54,8 % im Vorteil waren ($p < 0,0001$). Von den FORTA-Frauen konnte bei 91,1 % der Übertherapie-Score gesenkt werden, während dies in der Kontrollgruppe nur bei 69 % der Patientinnen der Fall war ($p < 0,0001$) (Tabelle 12). Mit einer ARR von 22 % entspricht das einer NNT von 4,5. In der Erfolgsprävalenz zwischen Männern und Frauen insgesamt bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,1127$), ebenso wenig wie bei der ARR durch FORTA ($p = 0,1140$).

Tabelle 12: Erfolgreiche Reduktion der Über- und Untertherapie-Scores mit Ausschluss bestimmter Patient*innen

Als „Erfolg“ wurden alle Patient*innen klassifiziert, bei welchen über den Klinikaufenthalt hinweg der Über- bzw. Untertherapie-Score um mind. 1 Punkt gesenkt werden konnte. Alle anderen (= Über- bzw. Untertherapie-Score unverändert oder erhöht) wurden als „Misserfolg“ definiert. Ausgeschlossen wurden Teilnehmende, die zum Beobachtungsbeginn nicht von Über- bzw. Untertherapie betroffen waren und demnach keinen „Erfolg“ erzielen konnten.

Bei Männern wie bei Frauen war die Prävalenz für Misserfolge in den Interventionsgruppen signifikant kleiner als in den Kontrollgruppen. Umgekehrt konnte demnach ein „Erfolg“ im Sinne einer Reduktion des Über- bzw. Untertherapie-Scores in den Interventionsgruppen signifikant häufiger erzielt werden.

n: Anzahl der in die Betrachtung eingeschlossenen Patient*innen, ARR: absolute Risikoreduktion.

Übertherapie-Score mit Ausschluss	n	Erfolg	Misserfolg
Männer Kontrolle	46	52,17 %	47,83 %
Männer FORTA	45	91,11 %	8,89 %
ARR für Misserfolg	38,94 %		
Frauen Kontrolle	81	44,44 %	55,56 %
Frauen FORTA	59	89,83 %	10,17 %
ARR für Misserfolg	45,39 %		
Untertherapie-Score mit Ausschluss	n	Erfolg	Misserfolg
Männer Kontrolle	62	54,84 %	45,16 %
Männer FORTA	58	91,38 %	8,62 %
ARR für Misserfolg	36,54 %		
Frauen Kontrolle	113	69,03 %	30,97 %
Frauen FORTA	112	91,07 %	8,93 %
ARR für Misserfolg	22,04 %		

3.2.3 Ereignisse

Als „Erfolg“ wurden diejenigen Teilnehmenden kategorisiert, welche während des Beobachtungszeitraums keine Symptome entwickelten, die als ADE eingeschätzt werden können. Eine Auflistung der registrierten Ereignisse findet sich in Kapitel 3.1.7. Von den Personen in der Interventionsgruppen erlebten 53,3 % während des Studienzeitraums kein Ereignis, gegenüber 40,5 % in den Kontrollgruppen ($p=0,0106$). Unter den Männern erlebten in der FORTA-Gruppe 43,8 % kein Ereignis („Erfolg“), während 56,2 % von mindestens einem entsprechenden Symptom betroffen waren („Misserfolg“). In der Kontrollgruppe wiesen 36,2 % der Männer bis zur Entlassung keines der erfassten Ereignisse auf. Die ARR in der FORTA-Gruppe mindestens ein Ereignis zu erleben betrug 7,6 % und war nicht signifikant ($p=0,3556$). Von den Frauen der FORTA-Gruppe erlebten mit 58,9 % mehr als die Hälfte kein Ereignis, in der Interventionsgruppe waren es 42,8 % (Tabelle 13).

Tabelle 13: Erfolgreiche Vermeidung von unerwünschten Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts

Als „Erfolg“ wurden alle Patient*innen klassifiziert, bei welchen über den Klinikaufenthalt hinweg kein Ereignis aufgetreten war (Misserfolg = mind. 1 Ereignis).

Bei den Männern war der Vorteil der Interventionsgruppe nicht signifikant ($p = 0,3556$), bei den Frauen war die Prävalenz für Misserfolge in den Interventionsgruppen signifikant kleiner als in den Kontrollgruppen ($p = 0,0101$). n: Anzahl der in die Betrachtung eingeschlossenen Patient*innen, ARR: absolute Risikoreduktion.

Unerwünschte Ereignisse	n	Erfolg	Misserfolg
Männer Kontrolle	69	36,23 %	63,78 %
Männer FORTA	73	43,84 %	56,16 %
ARR für Misserfolg		7,60 %	
Frauen Kontrolle	131	42,75 %	57,25 %
Frauen FORTA	124	58,87 %	41,13 %
ARR für Misserfolg		16,12 %	

Bei den Frauen ist die ARR von 16,1 % signifikant ($p = 0,0101$): Von 6,2 Frauen, deren Medikation mit FORTA angepasst wurde, erlebt eine zusätzlich kein ADE während ihres Krankenhausaufenthalts (= NNT). Die ARR durch FORTA war bei den Frauen signifikant größer als bei den Männern ($p = 0,0376$) (Vgl. Abbildung 19). Insgesamt erlebten mehr Frauen als Männer kein Ereignis während des Krankenhausaufenthalts (M: 40,14 % vs. F: 50,59 %; $p = 0,0456$).

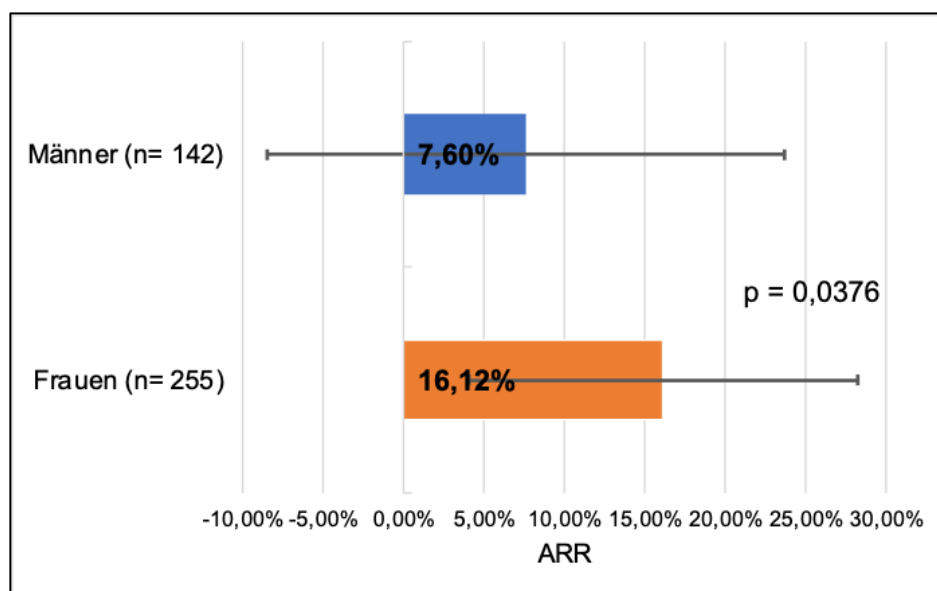


Abbildung 19: Vorteil der Interventionsgruppen in Bezug auf die erfolgreiche Vermeidung von Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts

Vergleich der absoluten Risikoreduktion (ARR) für einen Misserfolg in Bezug auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse durch FORTA bei Männern und Frauen. Als zu vermeidender „Misserfolg“ wurde das Auftreten mindestens eines unerwünschten Ereignisses während des Beobachtungszeitraums definiert.

Dargestellt sind auch die 95 %-Konfidenzintervalle der ARR: Männer -8,5-23 % ($p = 0,3556$), Frauen 4-28,2 % ($p = 0,0101$, NNT 6,2). Die ARR, welche durch FORTA erzielt werden konnte, ist bei den Frauen signifikant größer als bei den Männern ($p = 0,0376$).

n: Anzahl der in die Betrachtung eingeschlossenen Patient*innen, NNT: number needed to treat

Ausgeschlossen von der Analyse wurden Patient*innen, bei welchen die Angaben zu den Ereignissen unvollständig waren.

3.2.4 Barthel-Index

Die absoluten Änderungen des Barthel-Index in den verschiedenen Gruppen wurden bereits unter 3.1.8 beschrieben. Darüber hinaus wurde auch für die Entwicklungen des Barthel-Index eine binäre Klassifikation als Erfolg und Misserfolg für jeden Teilnehmenden vorgenommen. Als ein primäres Entwicklungsziel im Sinne eines „Erfolgs“ wurde eine Verbesserung um mindestens 11,4 Punkte definiert, da dieser Unterschied der MCID des Barthel-Index entspricht (de Morton et al., 2010). Diesen Erfolg konnten 38,4 % der Männer in der FORTA-Gruppe und 23,2 % der Kontrollgruppe erreichen, die entsprechende ARR für einen Misserfolg von 15,17 % in der Interventionsgruppe ist mit $p = 0,0508$ schwach signifikant (NNT 6,4). Bei den Frauen hingegen besteht mit einer ARR von 19,7 % (NNT 5,1, $p = 0,0003$) ein signifikanter Unterschied zwischen den FORTA-Frauen (36 % mit „erfolgreicher“ Erhöhung des Barthel-Index) und den Frauen der Kontrollgruppe (16,3 %) (Tabelle 14). Die ARR durch FORTA bei Männern und Frauen unterscheidet sich nicht signifikant ($p = 0,3176$) (Vgl. Abbildung 20).

Tabelle 14: Erfolgreiche Verbesserung des Barthel-Index während des Krankenhausaufenthalts

Als „Erfolg“ wurden alle Patient*innen klassifiziert, bei welchen über den Klinikaufenthalt der Barthel-Index um mindestens 11,4 Punkte (= MCID (de Morton et al., 2010)) erhöht werden konnte. Demnach wird als „Misserfolg“ kategorisiert, wenn der Barthel-Index gleich bleibt, sich verschlechtert oder die Verbesserung $\leq 11,4$ Punkte beträgt. Bei den Männern wies der Vorteil der Interventionsgruppe einen Trend zur Signifikanz auf ($p = 0,0508$), bei den Frauen war die Prävalenz für Misserfolge in den Interventionsgruppen signifikant kleiner als in den Kontrollgruppen ($p = 0,0003$).

Ausgeschlossen waren Patient*innen mit unvollständigen Angaben zum Barthel-Index.

n: Anzahl der in die Betrachtung eingeschlossenen Patient*innen, ARR: absolute Risikoreduktion, MCID: minimal clinically important difference.

Barthel-Index ohne Ausschluss	n	Erfolg	Misserfolg
Männer Kontrolle	69	23,19 %	76,81 %
Männer FORTA	73	38,36 %	61,64 %
ARR für Misserfolg			15,17 %
Frauen Kontrolle	129	16,28 %	83,72 %
Frauen FORTA	125	36,00 %	64,00 %
ARR für Misserfolg			19,72 %

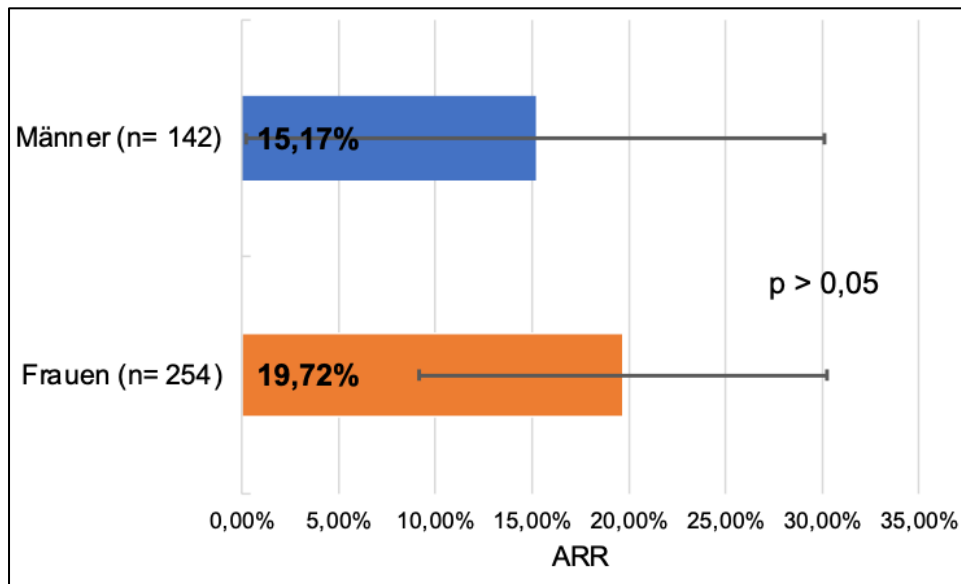


Abbildung 20: Vorteil der Interventionsgruppen in Bezug auf die erfolgreiche Verbesserung des Barthel-Index ohne Ausschluss

Vergleich der absoluten Risikoreduktion (ARR) für einen Misserfolg in Bezug auf die Entwicklung des Barthel-Scores über den Beobachtungszeitraum hinweg. Darstellung wie in (Schmitt et al., 2022). Als zu vermeinder „Misserfolg“ wurde definiert, dass sich der individuelle Barthel-Index während des Beobachtungszeitraums nicht verändert, um $\leq 11,4$ Punkte (= MCID (de Morton et al., 2010)) verbessert oder der Barthel-Index sinkt. Dargestellt sind auch die 95%-Konfidenzintervalle der ARR: Männer 0,2-30,1 % ($p = 0,0508$, NNT 6,6), Frauen 9,2-30,3 % ($p = 0,0003$, NNT 5,1).

Die ARR, welche durch FORTA erzielt werden konnte, unterscheidet sich zwischen Männern und Frauen nicht ($p = 0,3176$).

n: Anzahl der in die Betrachtung eingeschlossenen Patient*innen, MCID: minimal clinically important difference

Wieder muss hier aufgeführt werden, dass Teilnehmende mit initial hervorragenden Barthel-Werten $> 88,6$ Punkten unter diesen Beobachtungskriterien auch bei Beibehaltung dieses Funktionsniveaus keine Möglichkeit haben, als „Erfolg“ klassifiziert zu werden. Daher wurden sie wiederum in einem zweiten Schritt von der Analyse ausgeschlossen (Vgl. Kapitel 2.2.2). Von den Patienten mit initialem Barthel-Index < 90 Punkten⁵ konnten 45,9 % der Männer, die der FORTA-Gruppe angehörten und 28,1% der Männer in der Kontrollgruppe ihren Barthel-Index um die MCID von 11,4 Punkten verbessern. Der Vorteil der Intervention gegenüber der geriatrischen Standardversorgung betrug 17,8 %, was einer NNT von 5,6 entspricht ($p = 0,0453$). Von den Frauen der FORTA-Gruppe konnten 40,2 % als „Erfolg“ klassifiziert werden, in der Kontrollgruppe waren es 19,4 % (Tabelle 15).

⁵ Weil der Barthel-Index nur in 5er-Schritten ansteigen und absinken kann, entspricht ein Barthel-Index < 90 Punkten einem BI von maximal 85 Punkten. Patient*innen mit einem BI von 85 Punkten sind demnach die „besten“, welche „noch“ einen entsprechenden „Erfolg“ erzielen können.

Tabelle 15: Erfolgreiche Verbesserung des Barthel-Index mit Ausschluss während des Krankenhausaufenthalts

Als „Erfolg“ wurden alle Patient*innen klassifiziert, bei welchen über den Klinikaufenthalt der Barthel-Index um mindestens 11,4 Punkte (= MCID (de Morton et al., 2010)) erhöht werden konnte. Demnach wird als „Misserfolg“ kategorisiert, wenn der Barthel-Index gleich bleibt, sich verschlechtert oder die Verbesserung $\leq 11,4$ Punkte beträgt. Ausgeschlossen wurden Patient*innen mit einem Barthel-Index $\geq 88,6$ bei Krankenhausaufnahme sowie Patient*innen mit unvollständigen Angaben zum Barthel-Index.

Bei den Männern wie auch bei den Frauen war der Vorteil der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrolle signifikant ($p = 0,0453$ bzw. $p = 0,0008$).

n: Anzahl der in die Betrachtung eingeschlossenen Patient*innen, ARR: absolute Risikoreduktion, MCID: minimal clinically important difference.

Barthel-Index mit Ausschluss	n	Erfolg	Misserfolg
Männer Kontrolle	57	28,07 %	71,93 %
Männer FORTA	61	45,90 %	54,10 %
ARR für Misserfolg		17,83 %	
Frauen Kontrolle	108	19,44 %	80,56 %
Frauen FORTA	112	40,18 %	59,82 %
ARR für Misserfolg		20,73 %	

Die ARR von 20,7 % entspricht einer NNT von 4,8 ($p = 0,0008$). Ein signifikanter Unterschied zwischen den ARR durch FORTA bei Männern und Frauen besteht hierbei nicht ($p = 0,1732$) (Vgl. Abbildung 21).

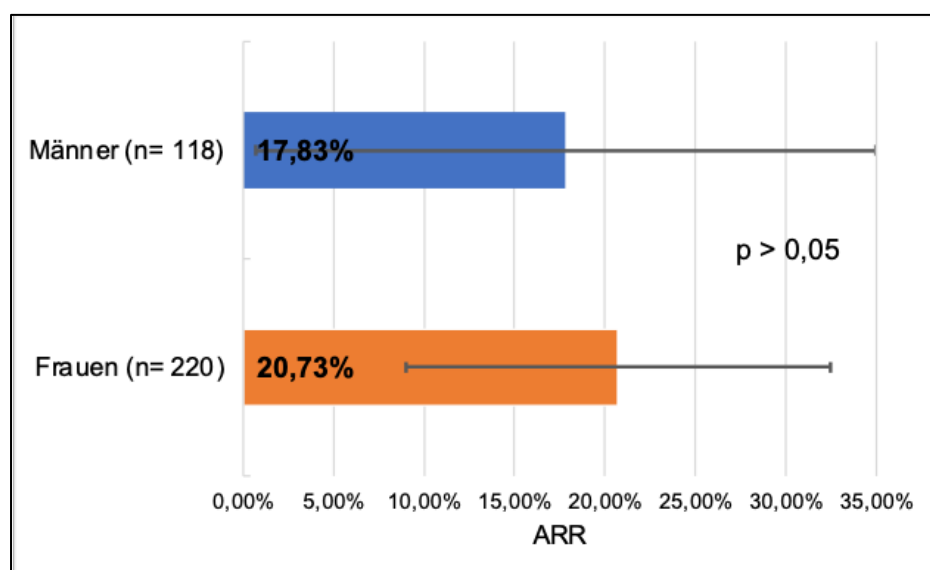


Abbildung 21: Vorteil der Interventionsgruppen in Bezug auf die erfolgreiche Verbesserung des Barthel-Index mit Ausschluss bestimmter Patient*innen

Vergleich der absoluten Risikoreduktion (ARR) für einen Misserfolg in Bezug auf die Entwicklung des Barthel-Scores über den Beobachtungszeitraum hinweg mit Ausschluss. Als zu vermeidender „Misserfolg“ wurde definiert, dass sich der individuelle Barthel-Index während des Beobachtungszeitraums nicht verändert, um $\leq 11,4$ Punkte (= MCID (de Morton et al., 2010)) verbessert oder der Barthel-Index sinkt. Ausgeschlossen wurden Patient*innen mit einem Barthel-Index $\geq 88,6$ bei Krankenhausaufnahme.

Dargestellt sind auch die 95 %-Konfidenzintervalle der ARR: Männer 0,7-34, 9% ($p = 0,0453$, NNT 5,6), Frauen 8,9-32,5 % ($p = 0,0003$, NNT 4,8).

Die ARR, welche durch FORTA erzielt werden konnte, unterscheidet sich zwischen Männern und Frauen nicht ($p = 0,1732$).

n: Anzahl der in die Betrachtung eingeschlossenen Patient*innen, MCID: minimal clinically important difference, NNT: number needed to treat

Für eine dritte Analyse wurde als Erfolg jeder Patient und jede Patientin definiert, die sich über den Klinikaufenthalt hinweg um mindestens 11,4 Punkte verbessert hat und/oder bei Entlassung einen Barthel-Index >85 ausweisen konnte (Tabelle 16).

Tabelle 16: Erfolgreiche Verbesserung des Barthel-Index mit veränderten Erfolgskriterien während des Krankenhausaufenthalts

Als „Erfolg“ wurden alle Patient*innen klassifiziert, bei welchen über den Klinikaufenthalt der Barthel-Index um mindestens 11,4 Punkte (= MCID (de Morton et al., 2010)) erhöht werden konnte und/oder die bei Entlassung einen Barthel-Index > 85 Punkte aufwiesen. Ausgeschlossen wurden Patient*innen mit unvollständigen Angaben zum Barthel-Index.

Bei den Männern war der Vorteil der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrolle signifikant ($p=0,0283$), bei den Frauen nur schwach signifikant ($p=0,0616$).

n: Anzahl der in die Betrachtung eingeschlossenen Patient*innen, ARR: absolute Risikoreduktion, MCID: minimal clinically important difference.

Barthel-Index mit angepasster Erfolgsdefinition	n	Erfolg	Misserfolg
Männer Kontrolle	69	39,13 %	60,87 %
Männer FORTA	73	57,53 %	42,47 %
ARR für Misserfolg	18,40 %		
Frauen Kontrolle	129	34,88 %	65,12 %
Frauen FORTA	125	46,40 %	53,60 %
ARR für Misserfolg	20,73 %		

Damit konnte die Gruppe der Teilnehmenden, deren Entwicklung als „Misserfolg“ klassifiziert wurden homogener gestaltet werden und alle Patienten, die eine merkliche Verbesserung (MCID) erreicht haben oder ein sehr gutes Funktionsniveau halten konnten richtigerweise als „Erfolg“ deklariert (Vgl. Kapitel 2.2.2).

Unter diesen veränderten Kriterien konnten 57,5 % der Männer in der FORTA-Gruppe einen Erfolg erzielen, in der Kontrollgruppe waren es 39,1 % (ARR 18,4 %, NNT 5,4, $p=0,0283$). 46,4 % der FORTA-Frauen und 34,9 % der Frauen in der Kontrollgruppe wurden als „Erfolg“ eingestuft, die ARR für die Frauen der Interventionsgruppe war mit 11,5 % (NNT 8,7) nur noch schwach signifikant ($p=0,0616$). Die ARR durch FORTA bei Männern und Frauen unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,1332$) (Vgl. Abbildung 22).

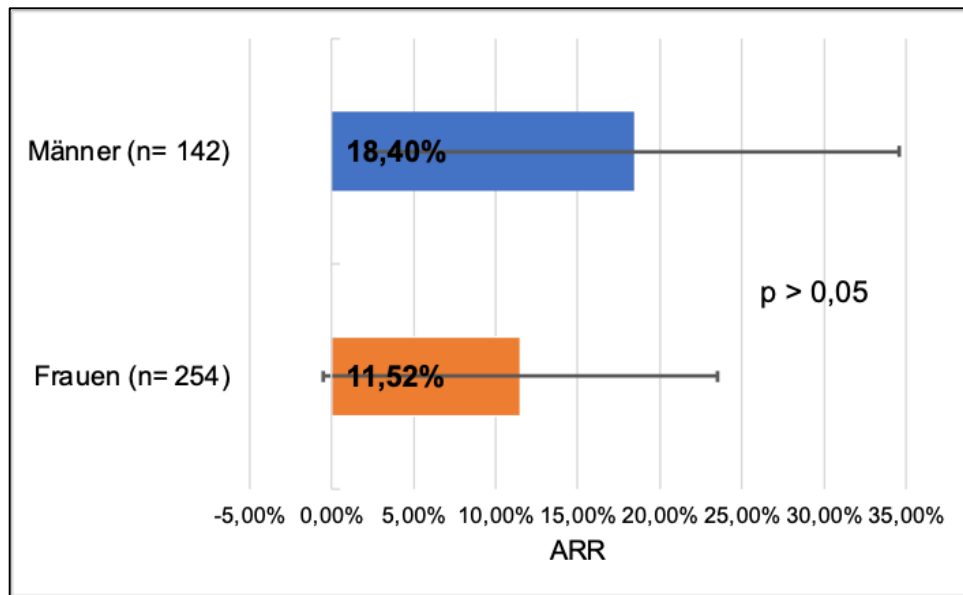


Abbildung 22: Vorteil der Interventionsgruppen in Bezug auf die erfolgreiche Verbesserung des Barthel-Index mit veränderten Erfolgskriterien

Vergleich der absoluten Risikoreduktion (ARR) für einen Misserfolg in Bezug auf die Entwicklung des Barthel-Scores über den Beobachtungszeitraum hinweg mit veränderten Erfolgskriterien. Als „Erfolg“ zählen alle Teilnehmenden, welche sich um mindestens 11,4 Punkte (= MCID (de Morton et al., 2010)) verbesserten oder bei Entlassung einen Barthel-Index > 85 Punkten aufwiesen.

Dargestellt sind auch die 95 %-Konfidenzintervalle der ARR: Männer 2,24-34,56 % (p= 0,0283, NNT 5,4), Frauen -0,5-23,5 % (p= 0,0616, NNT 8,6).

Die ARR, welche durch FORTA erzielt werden konnte, unterscheidet sich zwischen Männern und Frauen nicht signifikant (p = 0,1332).

n: Anzahl der in die Betrachtung eingeschlossenen Patient*innen, MCID: minimal clinically important difference, NNT: number needed to treat

3.2.5 Beendigung spezieller Behandlungsfehler

Neben Über- und Untertherapie-Score wurden bereits in der Originalpublikation auch häufige Behandlungsfehler für spezifische Indikationen betrachtet. Weil diese teilweise nicht so häufig waren, als dass man die weitere Unterteilung in Männergruppen vs. Frauengruppen hätte durchführen können, wurde die Geschlechtsanalyse nur für diejenigen Behandlungsfehler ausgesucht, die in mindestens 100 Fällen bei mindestens 80 Teilnehmenden aufgetreten sind. Dies war der Fall für die Übertherapie mit PPI sowie die Untertherapie einer bestehenden Osteoporose und KHK. In die Analysen wurden alle Teilnehmenden mit einbezogen, die mindestens zu einem der beiden Zeitpunkte von der entsprechenden Über- bzw. Untertherapie betroffen waren.

Für die Untertherapie von Osteoporose und KHK besteht zudem die Besonderheit, dass die Teilnehmenden bezüglich dieser Erkrankungen auch doppelt oder dreifach von Untertherapie mit indizierten Arzneimitteln betroffen sein können, weshalb es hierbei auch mehr Fälle von Untertherapie als betroffene Patient*innen gibt. Als Erfolg wird eine Fehltherapie angesehen, die bei der stationären Aufnahme bestanden hatte und

dann beendet wurde. Als Misserfolg werden Fehltherapien eingeschätzt, die beibehalten oder neu begonnen wurden. Unterschätzt werden kann hier wiederum der Anteil an Fehltherapien, die – beispielsweise durch die Intervention – **nicht** neu begonnen und dadurch in dieser Betrachtung auch nicht erfasst wurden.

Von der Übertherapie mit PPI war bei Aufnahme jede*r vierte geriatrische Patient*in betroffen. Bei den Männern der FORTA-Gruppe wurden 66,7 % der Übertherapien mit PPI beendet, in der Kontrollgruppe waren es 28 % (ARR 38,7 %, $p=0,0118$). Von 2,6 Männern, die der Anwendung von FORTA unterzogen werden, wird bei einem die Übertherapie mit dem PPI beendet werden. Bei 50 % der FORTA-Frauen und bei 17,7 % der Frauen in der Kontrollgruppe wurde die Übertherapie mit PPI beendet, was einer ARR von 32,4 % und einer NNT von 3,1 initial übertherapierten Frauen entspricht ($p=0,0021$). Die ARR von Männern und Frauen durch FORTA unterschieden sich nicht signifikant ($p=0,1280$).

Eine Untertherapie der KHK bestand bei Aufnahme in 27 % der männlichen und 18 % der weiblichen Patienten in insgesamt 114 Fällen. Ein Erfolg im Sinne einer Beendigung der Untertherapie konnte bei den Männern in 78,3 % der Fälle in der FORTA-Gruppe und 21,2 % der Fälle in der Kontrollgruppe beobachtet werden. Die ARR von 57,1 % entspricht einer NNT von 1,7 Männern ($p<0,0001$). Bei den FORTA-Frauen wurden 51,9 % der Untertherapiefälle beendet, in der Kontrollgruppe waren es 15,6 % (ARR 36,3 %, NNT 2,8, $p=0,0010$). Der Vorteil der Männer in Bezug auf die ARR durch die FORTA-Intervention zeigt einen Trend zur Signifikanz ($p=0,0702$).

Bezüglich einer bestehenden Osteoporose waren bei stationärer Aufnahme 33 % der Männer und 47 % der Frauen in insgesamt 201 Fällen als untertherapiert eingestuft worden. In der FORTA-Gruppe der Männer wurden 92 % der Fälle von Untertherapie beendet, bei den Männer der Kontrollgruppe 60,7 % (ARR 31,3 %, NNT 3,2, $p=0,0082$). Unter den Frauen der Interventionsgruppe wurden 90,1 % der Untertherapiefälle beendet, in der Kontrollgruppe waren es 51,2 %. Die ARR hier betrug 39 %, was einer NNT von 2,6 Frauen entspricht ($p<0,0001$). Die ARR von Männern und Frauen durch die Anwendung von FORTA unterschieden sich nicht signifikant ($p=0,3697$). Abbildung 23 und Tabelle 17 bieten eine zusammenfassende Übersicht zur Beendigung der häufigsten Fehltherapien bei Männern und Frauen.

Tabelle 17: Erfolgreiche Beendigung häufiger Über- und Untertherapien

Als „Erfolg“ wurde jeweils die Beendigung einer Über- oder Untertherapie definiert, während die Beibehaltung oder die Neueinführung eines solchen Behandlungsfehlers als „Misserfolg“ klassifiziert wurde. Ausgeschlossen wurden die Patient*innen ohne entsprechende Über- bzw. Untertherapien bei Aufnahme oder Entlassung. Bei allen drei Fehltherapien war der Vorteil der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrolle bei Männern wie bei Frauen signifikant ($p < 0,05$).

n: Anzahl der in die Betrachtung eingeschlossenen Fälle von Über-/Untertherapie, PPI: Protonenpumpen-Inhibitoren, KHK: Koronare Herzerkrankung, ARR: absolute Risikoreduktion.

Übertherapie mit PPI	n	Erfolg	Misserfolg
Männer Kontrolle	25	28,00 %	72,00 %
Männer FORTA	18	66,67 %	33,33 %
ARR für Misserfolg	38,67 %		
Frauen Kontrolle	51	17,65 %	82,35 %
Frauen FORTA	30	50,00 %	50,00 %
ARR für Misserfolg	32,35 %		
Untertherapie von KHK	n	Erfolg	Misserfolg
Männer Kontrolle	33	21,21 %	78,79 %
Männer FORTA	23	78,26 %	21,74 %
ARR für Misserfolg	57,05 %		
Frauen Kontrolle	45	15,56 %	84,44 %
Frauen FORTA	27	51,85 %	48,15 %
ARR für Misserfolg	36,30 %		
Untertherapie von Osteoporose	n	Erfolg	Misserfolg
Männer Kontrolle	28	60,71 %	39,29 %
Männer FORTA	25	92,00 %	8,00 %
ARR für Misserfolg	31,29 %		
Frauen Kontrolle	84	51,19 %	48,81 %
Frauen FORTA	71	90,14 %	9,86 %
ARR für Misserfolg	38,95 %		

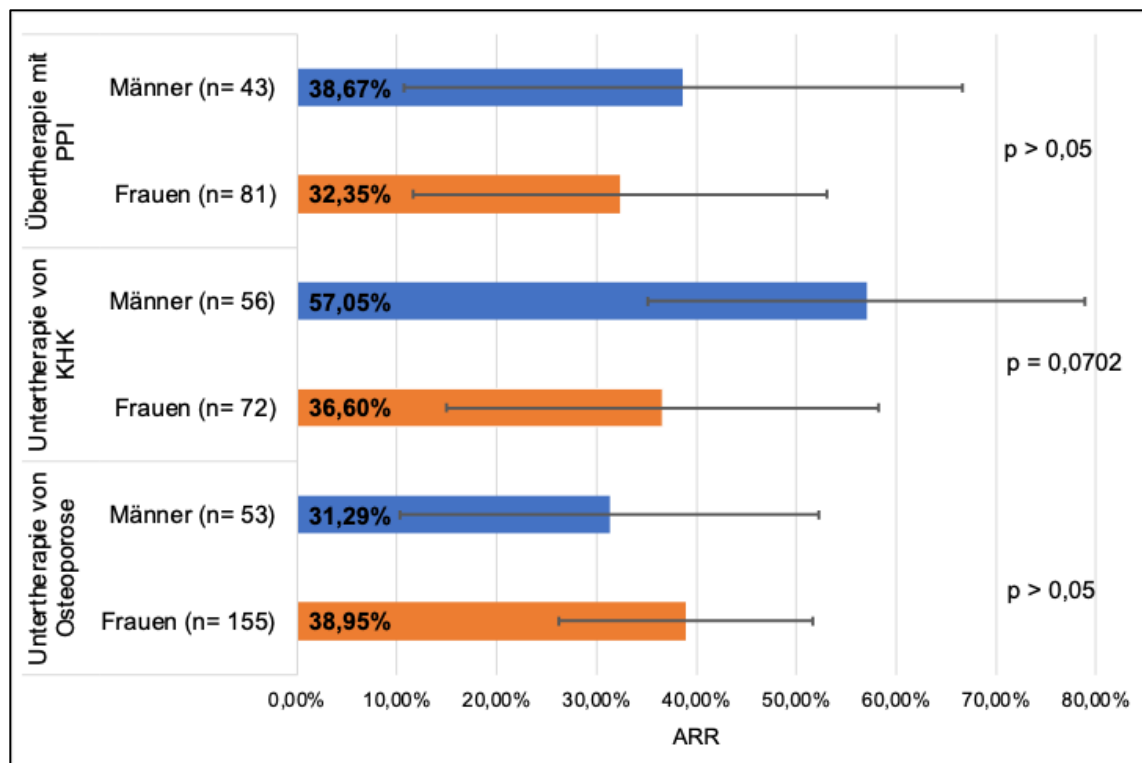


Abbildung 23: Vorteil der Interventionsgruppen in Bezug auf die erfolgreiche Beendigung von Fehltherapien

Vergleich der absoluten Risikoreduktion (ARR) für einen Misserfolg in Bezug auf die Beendigung von Fehltherapien. Als zu vermeidender „Misserfolg“ wurde die Beibehaltung eines bestehenden und/oder das Hinzukommen eines neuen Behandlungsfehlers definiert.

Dargestellt sind auch die 95 %-Konfidenzintervalle der ARR sowie die NNT als Kehrwert der ARR für die verschiedenen Über- und Untertherapien:

Übertherapie mit PPI: Männer 10,7-66,7 % ($p = 0,0118$, NNT 2,6), Frauen 11,6-53,1 % ($p = 0,0021$, NNT 3,1)

Untertherapie einer bestehenden KHK: Männer 35,2-78,9 % ($p < 0,0001$, NNT 1,8), Frauen 14,7-57,9 % ($p = 0,0010$, NNT 2,8)

Untertherapie einer bestehenden Osteoporose: : Männer 10,3-52,2 % ($p = 0,0082$, NNT 3,2), Frauen 26,2-51,7 % ($p < 0,0001$, NNT 2,6)

Die ARR, welche durch FORTA erzielt werden konnten, unterscheidet sich für die Untertherapie von Osteoporose und die Übertherapie mit PPI zwischen Männern und Frauen nicht signifikant ($p = 0,3697$ bzw. $p = 0,1280$), bei der Untertherapie der KHK bestand ein Trend zur Signifikanz ($p = 0,0702$).

n: Anzahl der in die Betrachtung eingeschlossenen Fälle von Über-/Untertherapie, PPI: Protonenpumpen-Inhibitoren, KHK: Koronare Herzerkrankung, NNT: number needed to treat

3.3 Äquivalenz-Testung

Die Ergebnisse der Äquivalenztestung sind in Abbildung 24 dargestellt. Hierbei stellen negative Werte eine stärkere ARR bei den Frauen dar.

Für keinen der untersuchten Endpunkte konnte eine Äquivalenz auf 10 %-Niveau nachgewiesen werden.

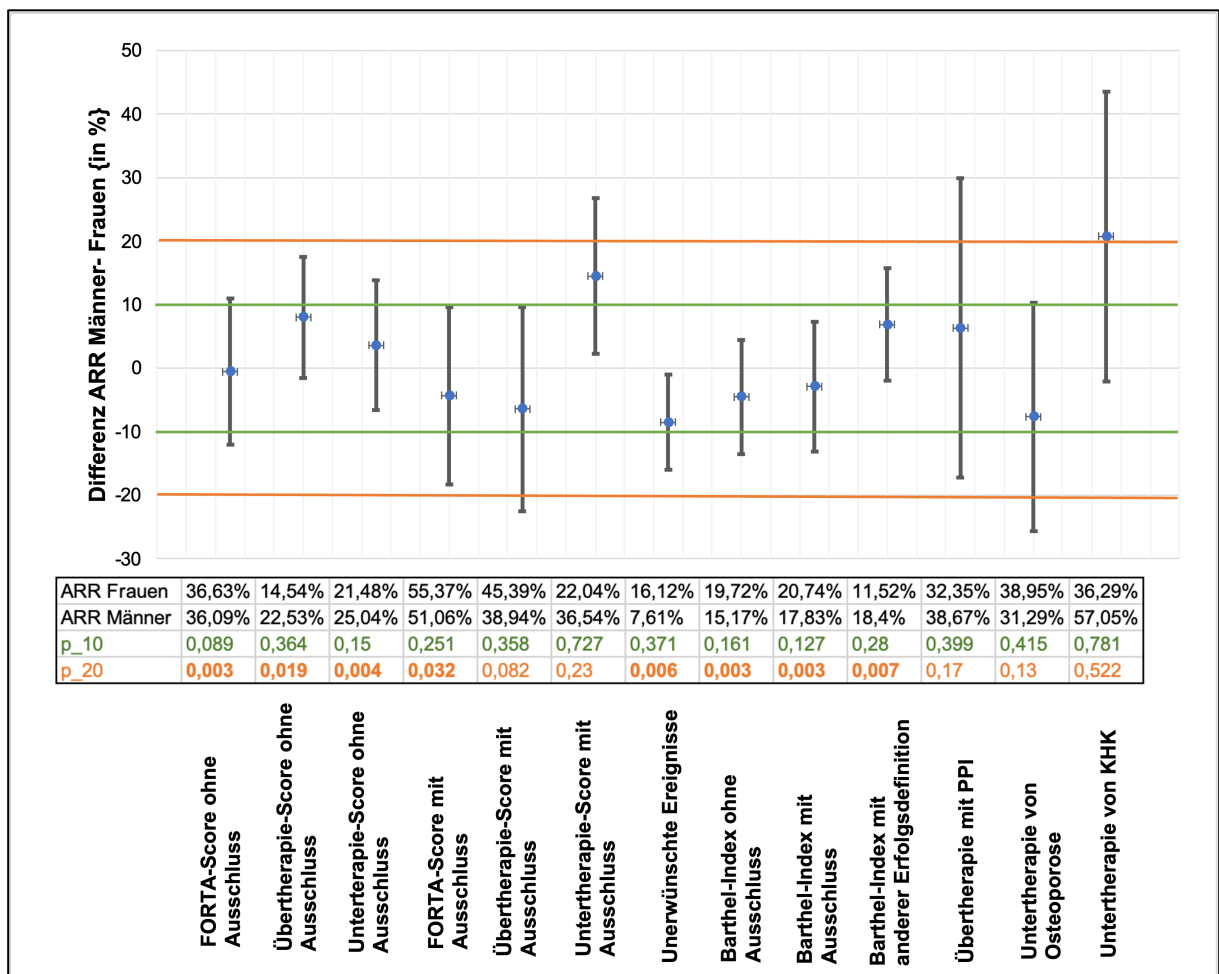


Abbildung 24: Testung der ARR von Männern und Frauen durch FORTA auf Äquivalenz

Darstellung wie in (Schmitt et al., 2022). Hier stehen negative Werte für höhere ARR bei Frauen als bei Männern. Getestet wurde die Äquivalenz für zwei unterschiedliche Äquivalenzschranken: $\pm 10\%$ (grüne Linien) und $\pm 20\%$ (orange Linien). Sofern das 90%-Konfidenzintervall der Differenz der ARR innerhalb dieser Äquivalenzschranken liegt, kann von Äquivalenz auf diesem Niveau ausgegangen werden (Schuirmann, 1999). Die betrachteten ARR von Männern und Frauen sowie die entsprechenden p-Werte für beide Äquivalenzschranken sind in der Tabelle unterhalb des Diagrammbereichs aufgeführt.

ARR: absolute Risikoreduktion, PPI: Protonenpumpen-Inhibitoren, KHK: Koronare Herzkrankheit

Äquivalenz auf einem 20 %-Niveau konnte hingegen nachgewiesen werden für die Senkung des FORTA-Scores ohne ($p = 0,003$) und mit Ausschluss ($p = 0,032$), die Senkung von Über- ($p = 0,019$) und Untertherapiescore ($p = 0,004$) ohne Ausschluss, die Verhütung von ADE ($p = 0,006$) und die Verbesserung der funktionellen Fähigkeiten, gemessen am Barthel-Index unter allen drei untersuchten Aspekten ($p = 0,003$, $p = 0,003$, $p = 0,007$).

Keine Äquivalenz auf 20 %-Niveau konnte nachgewiesen werden für die Senkung des Über- und Untertherapiescores, wenn Probanden ohne initiale Über-/Untertherapie ausgeschlossen waren sowie für die Beendigung der spezifischen Fehltherapien.

4 DISKUSSION

4.1 Die VALFORTA-Kohorte

Der Diskussion der Ergebnisse sollen einige allgemeine Überlegungen zur VALFORTA-Kohorte vorangestellt werden. Bei der Bewertung der Beobachtungen muss beachtet werden, dass die Teilnehmenden insofern nicht die Grundgesamtheit der älteren Bevölkerung widerspiegeln, als dass es sich um Patient*innen mit akutgeriatrischem Behandlungsbedarf von mindestens fünf Tagen handelt (Wehling et al., 2016), bei welchen vermeintlich eine (sub)akute Verschlechterung ihres Gesundheitszustands in den letzten Tagen oder Wochen eingetreten war. Zum anderen sorgt die Auswahl der Teilnehmenden anhand der Einschlusskriterien (Wehling et al., 2016) weiter dafür, dass lediglich besonders morbide und polypharmazierte Patient*innen an der Studie teilgenommen haben. So wurden von 780 initial gescreenten Patient*innen 371 (47,6 %) von der Teilnahme an der VALFORTA-Studie ausgeschlossen, weil sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten ($n = 259$, 33,2 %), mit der Teilnahme nicht einverstanden waren ($n = 47$, 6 %) oder „nicht den geriatrischen Assessments unterzogen werden konnten“ [S. 1 in Supplementary Material 3 zu (Wehling et al., 2016)] ($n = 65$, 8,3 %) (Wehling et al., 2016). Diese doppelte Selektion ergibt eine Studienkohorte, bei der das Potential einer Medikationsoptimierung durch FORTA besonders vielversprechend ist, da eine Polypharmazie per definitionem bereits gegeben ist.

Bei den unter 4.2 beschriebenen Beobachtungen handelt es sich überwiegend um Daten, welche die Patient*innen bei der Aufnahme beschreiben. Unter Beachtung der beschriebenen Patient*innenselektion ist anzunehmen, dass die Teilnehmenden eine höhere Morbidität und geringere Funktionalität als die Grundgesamtheit der älteren Menschen, wie sie beispielsweise in BASE und BASE II (Baltes et al., 1996b; Bertram et al., 2014; Demuth et al., 2021) oder Veröffentlichungen von (staatlichen) Organisationen (z. B. (Bundesverband Geriatrie, 2022; Robert Koch-Institut, 2015; Schröder und Telschow, 2017; Statistisches Bundesamt, 2015, 2016, 2020)) beschrieben werden, aufweisen. Die Gegenüberstellung mit dieser angenommenen Grundgesamtheit mit dem Verweis auf eine eingeschränkte Vergleichbarkeit findet an entsprechender Stelle dennoch statt.

4.2 Geschlechtsunterschiede der Teilnehmenden

Unter den 409 Teilnehmenden der Studie war der Anteil der Frauen mit 64 % (n= 262) höher als der Männeranteil (n= 147).

Von den 8,3 Millionen stationären Behandlungsfällen bei Personen über 65 Jahren in 2013 entfielen rund 54 % auf Frauen (Robert Koch-Institut, 2015; Statistisches Bundesamt, 2015). Daten einer Befragung von geriatrischen Akutkliniken in Bayern zufolge betrug der Frauenanteil an den Behandelten in 2013 66,8 % mit einem durchschnittlichen Alter der Frauen von 83,1 Jahren und der Männer von 80,4 Jahren (Tümena et al., 2014), in der Gemidas® Pro Jahresauswertung aus 2021 betrug das mittlere Alter auf geriatrischen Akutstationen in Deutschland 83 Jahre, der Frauenanteil 65 % (Bundesverband Geriatrie, 2022). Damit stellen die Patient*innen der VALFORTA-Kohorte diesbezüglich ein gutes Abbild akutgeriatrisch behandelter Patient*innen in Deutschland dar.

In den folgenden Unterkapiteln werden Geschlechtsunterschiede in den verschiedensten im Rahmen dieser Arbeit überprüften Bereiche aufgezeigt.

4.2.1 Lebensumstände

Doppelt so viele Männer wie Frauen wurden von zuhause aufgenommen, während mehr als die Hälfte der Frauen aus dem Pflegeheim zugewiesen wurden. Damit reiht sich die VALFORTA-Kohorte in die verbreitete Beobachtung ein, nach der hochaltrige Männer häufiger zuhause versorgt werden als Frauen (Baltes et al., 1996a; Luppä et al., 2011; Mayer et al., 1996; Robert Koch-Institut, 2015; Statistisches Bundesamt, 2016, 2020). Mögliche Gründe hierfür wurden im Kapitel 1.3.1 bereits ausführlich beschrieben.

Dass der Krankenhausaufenthalt eher für Männer ein Anlass war, nach der stationären Behandlung neu in ein Pflegeheim zu ziehen, deckt sich ebenfalls mit den Beobachtungen in LEILA 75+, die vorangegangene Krankenhausaufenthalte als starke Prädiktoren für die Institutionalisierung von Männern ausgemacht haben (Luppä et al., 2011). Für Frauen wurden in der gleichen Studie kognitive Einschränkungen als Risikofaktor für die Aufnahme in ein Pflegeheim nachgewiesen (Luppä et al., 2011). In der VALFORTA-Kohorte wie auch in der Literatur (Almagro et al., 2020; Mauvais-Jarvis et

al., 2020; Robert Koch-Institut, 2015; Walter et al., 2008) waren Frauen häufiger von Demenz betroffen (s.u.).

4.2.2 Erkrankungsprävalenzen und Behandlungsindikationen

Bei Aufnahme wiesen die Männer signifikant mehr Dauerdiagnosen pro Kopf auf als die Frauen (M: 10,67 vs. F: 9,35), während die mittlere Anzahl der Dauermedikamente sich nicht unterschied. Die Beobachtung, wonach die Frauen in VALFORTA bei geringerer Anzahl diagnostizierter Erkrankungen dennoch gleich viele Medikamente dauerhaft einnahmen, kann einerseits möglicherweise das Phänomen der von Dierks (2008) kritisierten „Verlegenheitsverordnung“ [S. 63 in (Dierks, 2008)] bei Bagatellbeschwerden stützen, andererseits waren sie sogar häufiger von Untertherapien betroffen als die männlichen Probanden, worauf in Kapitel 4.2.4 weiter eingegangen werden soll.

Die Anzahl der Dauermedikamente, welche von den Studienteilnehmenden bei der stationären Aufnahme im Durchschnitt eingenommen wurden (Männer 8,78, Frauen 8,16 Medikamente pro Kopf) liegen deutlich über der durch den Arzneimittelverordnungsreport ermittelten allgemeinen Verordnungsmenge für ältere Patient*innen in 2017, die im Schnitt 3,9 DDD (Personen über 65 Jahren) bzw. 4,6 DDD (Personen über 80 Jahren) einnahmen (Schröder und Telschow, 2017). Hier muss erneut auf die Einschlusskriterien der VALFORTA-Studie (Wehling et al., 2016) (s.a. Kapitel 2.1 und 4.1) sowie das Patientenklientel einer akutgeriatrischen Station verwiesen werden, welche beide besonders morbid Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung und auch in der Altersgruppe der Hochaltrigen selektioniert haben.

Der Unterschied in der Häufigkeit der Dauerdiagnosen zuungunsten der Männer steht dem vielzitierten Sex-Frailty- bzw. Male-Female Health-Survival-Paradox (Baltes et al., 1996a; Gordon und Hubbard, 2019; Gordon et al., 2017; Oksuzyan et al., 2008; Verbrugge, 1985) entgegen, wonach Frauen mit einer höheren Anzahl (Robert Koch-Institut, 2015) und überwiegend chronischer, nicht-lebensbedrohlicher Diagnosen gegenüber den Männern, die häufiger von lebensbedrohlichen Akuterkrankungen betroffen sind, eine höhere Morbidität bei geringerer Mortalität und höherer Lebenserwartung aufweisen. Auch in der VALFORTA-Gruppe zeichnete sich bezüglich der Prävalenzen dieser Trend ab: Männer waren signifikant häufiger von Herzinsuffizienz, KHK bzw. stattgehabtem Myokardinfarkt, Vorhofflimmern und Diabetes mellitus Typ 2 betroffen, während bei Frauen unter anderem die Diagnosen Osteoporose, Demenz,

Depression und Obstipation häufiger waren. Darüber hinaus waren Frauen signifikant häufiger an Hypertonie, Männer an Epilepsie erkrankt. Eine spanische Studie an einem Patient*innenklientel, das dem der VALFORTA-Studie ähnelt (stationäre Behandlung auf einer Station für multimorbide Patient*innen, ähnliche Einschlusskriterien, ähnliches Altersspektrum), waren Männer ebenfalls von einer höheren Morbidität, hier gemessen am Charlson-Morbiditätsindex (Charlson et al., 1987), betroffen, während Frauen stärker in ihrer Funktionalität eingeschränkt waren (Almagro et al., 2020). Unterschiede in der Prognose der männlichen und weiblichen Behandelten bestanden dennoch keine (Almagro et al., 2020). Demuth et al. (2021) konnten in der GendAge-Kohorte wiederum keinen Unterschied im Morbiditätsindex von Männern und Frauen ausmachen. Auch diesbezüglich könnte ein Effekt der Einschlusskriterien bei der Mitteinbeziehung besonders morbidier Männer in die VALFORTA-Kohorte mit zum Tragen gekommen sein. Ob mehr Männer oder Frauen aufgrund des Nichtentsprechens der Einschlusskriterien von der Teilnahme an VALFORTA ausgeschlossen wurden, geht aus den Online-Ergänzungsdaten (Supplementary Material 1 und 3 zu (Wehling et al., 2016)) leider nicht hervor. Im Folgenden sollen lediglich die Erkrankungen diskutiert werden, für die geschlechtsabhängige Unterschiede gefunden wurden.

Unter Teilnehmenden der GendAge-Subgruppe von BASE II gaben Frauen ebenfalls häufiger an, aktuell oder zu einem früheren Zeitpunkt von Depression betroffen (gewesen) zu sein (F: 21,3 % vs. M: 12 %; $p < 0,0001$), während Männer ebenfalls häufiger einen Myokardinfarkt erlitten hatten (M: 4,6% vs. F: 1,9%; $p < 0,05$) und an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt waren (M: 20,7%, F: 13,3%; $p < 0,01$) (Demuth et al., 2021). Ein Unterschied findet sich hingegen in der Prävalenz der Hypertonie, von der mit 59,2 % der Männer und 51,7 % der Frauen (Demuth et al., 2021) zum einen insgesamt weniger Teilnehmende betroffen waren und zum anderen der in der VALFORTA-Gruppe beobachtete Geschlechtsunterschied in Gestalt einer höheren Hypertonieprävalenz bei Frauen nicht bestätigt werden konnte. Hier muss beachtet werden, dass das Durchschnittsalter der GendAge-Kohorte (M: 75,5 Jahre, F: 75,7 Jahre) unter dem der VALFORTA-Kohorte lag (Demuth et al., 2021), die Probanden von BASE II außerdem nicht im Zusammenhang mit einem geriatrischen Krankenhausaufenthalt rekrutiert wurden und keine Einschlusskriterien in Bezug auf Anzahl der Diagnosen und Dauermedikation bestanden (Bertram et al., 2014). Die GendAge-Teilnehmenden können dementsprechend wie bereits unter Kapitel 4.1 ausgeführt vermeintlich als „gesünder“ als die VALFORTA-Kohorte angesehen werden. Vielmehr wurden wie bereits

im Rahmen der ersten BASE und in Kapitel 1.3 beschrieben, aus einer Reihe von Freiwilligen für verschiedene Altersstufen gleich viele Männer und Frauen ausgewählt, wodurch die Zusammensetzung der Kohorte nicht die tatsächlichen Gegebenheiten in der Gesellschaft widerspiegelt (Bertram et al., 2014; Demuth et al., 2021). Die höhere Prävalenz der Hypertonie bei den Frauen in VALFORTA deckt sich mit der Literatur (EUGenMed et al., 2016; Regitz-Zagrosek, 2006; Robert Koch-Institut, 2015).

Mit der höheren Prävalenz von Osteoporose bei Frauen und der KHK bei Männern waren die Teilnehmenden der VALFORTA-Studie von der typischen *Frauen-* bzw. *Männerkrankheit* in klassischer Verteilung betroffen (Hadji et al., 2013; Healy, 1991; Walter et al., 2008).

Wie bereits in Kapitel 1.2 ausgeführt, trifft diese weitverbreitete Ansicht in Bezug auf die KHK bei älteren Patient*innen nicht (mehr) zu: In der Altersgruppe der über 75-Jährigen ist die Mehrzahl der ACS-Patient*innen weiblich (EUGenMed et al., 2016), Frauen sterben häufiger als Männer infolge kardiovaskulärer Erkrankungen (Dierks, 2008; Robert Koch-Institut, 2015) und ischämische Herzerkrankungen gelten als bei Frauen vermutlich unterdiagnostiziert (Mauvais-Jarvis et al., 2020). Weil Frauen deutlich häufiger von Osteoporose betroffen sind (Vgl. Kapitel 1.2.3), wurden diagnostische Grenzwerte und Therapieansätze überwiegend an postmenopausalen Frauen entwickelt und erprobt (Compston et al., 2019; Mauvais-Jarvis et al., 2020) – damit stellt diese Entität eine Besonderheit in der ansonsten ganz überwiegend männerbasierten Forschung dar (Vgl. Kapitel 1.1.2). In der Folge scheint jedoch die Osteoporose bei Männern „unterschätzt, unterdiagnostiziert und untertherapiert“ [S. 575 in (Mauvais-Jarvis et al., 2020)] zu sein. Für diese beiden *klassischen Männer- bzw. Frauenkrankheiten* bestand bei Aufnahme eine hohe Anzahl von Fehltherapien bei beiden Geschlechtern, welchen durch die Anwendung von FORTA begegnet wurde, wie unter 3.2.5 beschrieben und in 4.5.2 weiter diskutiert.

Der signifikante Unterschied in der Prävalenz einer Demenzerkrankung bei den Geschlechtern in der VALFORTA-Kohorte (16,03 % der Frauen vs. 8,84 % der Männer) findet sich in der Literatur ebenfalls mit verschiedenen Erklärungen (Almagro et al., 2020; Mauvais-Jarvis et al., 2020; Robert Koch-Institut, 2015; Walter et al., 2008). Wie bereits unter 1.2.3 aufgeführt, zeigten Frauen bezüglich der mit 70-80 % häufigsten Alzheimer Demenz, welche stark altersabhängig auftritt, unabhängig ihres Alters eine etwa 20 bis 30 % höhere Inzidenz als gleichaltrige Männer (Walter et al., 2008). Da

die Frauen der VALFORTA-Studie im Durchschnitt 3,3 Jahre älter waren als die Männer, kann zudem allein des höheren Alters wegen eine höhere Prävalenz der (Alzheimer) Demenz angenommen werden. Kognitive Einschränkungen konnten bei Frauen, nicht aber bei Männern als Risikofaktor für die Aufnahme in ein Pflegeheim nachgewiesen werden (Luppa et al., 2011).

Die Prävalenz einer GFR < 60ml/min und damit eine Nierenfunktionseinschränkung, welche pharmakologische Anpassungen notwendig macht (Schwartz, 2007; Wehling und Burkhardt, 2019) und unerwünschte Arzneimittelreaktionen begünstigt (Mangoni und Jackson, 2004; Schwartz, 2007), unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Geschlechtern. Mit 49,66 % der Männer und 54,55 % der Frauen war ein größerer Anteil der Teilnehmenden betroffen als in der BASE II-Kohorte (31,8 %) (König et al., 2017). Viele Erhebungen in der Literatur untersuchen eher die Assoziation einer CKD mit unterschiedlichen Einflussfaktoren als die für die Betrachtungen der vorliegenden Arbeit verwendete GFR allein, was bei der Einordnung der Ergebnisse berücksichtigt werden sollte. So konnten König et al. (2017) in BASE II als unabhängige Risikofaktoren für das Vorliegen einer CKD unter anderem sowohl Polypharmazie und höheres Alter, als auch weibliches Geschlecht ausmachen. Für die absolute Anzahl verordneter Medikamente konnte eine lineare Korrelation mit der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer CKD ausgemacht werden, weshalb die Autoren die Hypothese aufstellen, dass sich nicht spezifische Medikamente, sondern vielmehr die Menge der Medikamente das Auftreten einer CKD begünstigen (König et al., 2017). Dieser Hypothese folgend, hätte die Anwendung von FORTA oder anderer Listenwerkzeuge zur Reduktion von PIM diesbezüglich keinen protektiven Effekt, sofern sie nicht die absolute Anzahl der verordneten Medikamente reduzieren würden.

4.2.3 Ernährungszustand

In VALFORTA waren insbesondere Frauen von Untergewicht bzw. dem Risiko für Mangelernährung, in Form eines BMI < 22 kg/m² (Jeske et al., 2006), betroffen (32,4 % vs. 15,4 % der Männer). Schätzungen zufolge besteht bei fast der Hälfte der älteren Bevölkerung ein Risiko für Mangelernährung (Kaiser et al., 2010; Volkert et al., 2013). Ein BMI < 22 kg/m² war bei hochaltrigen Personen als Risikofaktor für das Auftreten von Hüftfrakturen ausgemacht worden (Malafarina et al., 2018; Wiklund et al., 2016). Im Falle einer Hüftfraktur war eine Malnutrition mit schlechterer Heilung und einem

eingeschränkten Wiedererlangen körperlicher Funktionalität assoziiert, während ein BMI $< 22 \text{ kg/m}^2$ mit einer beinahe siebenfachen 1-Jahres-Mortalität im Vergleich zu Patient*innen mit einem BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ einherging (Malafarina et al., 2018). Die Autoren einer chinesischen Kohortenstudie (Lv et al., 2018), welche einen höheren BMI als protektiven Faktor für die Erhaltung von Alltagsfertigkeiten und Selbstständigkeit älterer Patient*innen ausmachen konnten, führen an, dass diese Erkenntnisse Anlass geben sollten, den Problemfokus in Bezug auf das Körpergewicht von der Vermeidung von Übergewicht und Adipositas bei jüngeren Patient*innen mit zunehmendem Alter auf die Prävention von Untergewicht und Malnutrition zu verschieben (Lv et al., 2018). Als BMI-Zielbereich, der bei älteren Patient*innen mit der geringsten Gesamtsterblichkeit assoziiert ist, geben Studien 23 bis 29 kg/m^2 an (Ben-Yacov et al., 2017; Malafarina et al., 2018). In der BASE II-Kohorte war ein schlechterer Ernährungszustand mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit für die Verordnung von PIM bei Männern, nicht aber bei Frauen assoziiert (Toepfer et al., 2021). Ein niedriger BMI konnte bislang nicht explizit als Faktor für die erhöhte Vulnerabilität von Frauen gegenüber ADE nachgewiesen werden (Hofer-Dückelmann et al., 2011; Zopf et al., 2008). Die meisten Studien, die sich mit dem Zusammenhang eines reduzierten Ernährungszustands mit klinischen Endpunkten befassen bzw. diesen nachweisen, nutzen den MNA-Wert als Parameter zur Einschätzung einer möglichen Malnutrition (Wojzischke et al., 2020). Bei künftigen Studien sollte daher zur besseren Bewertung der Ergebnisse die Erhebung des MNA anstelle des BMI priorisiert werden. Weil Frauen in der vorliegenden Arbeit nachgewiesenermaßen häufiger von einem niedrigen BMI ($< 22 \text{ kg/m}^2$) betroffen waren, könnten diese womöglich in Bezug auf ADL und Verhütung von Frakturen bzw. deren Outcome besonders von Maßnahmen zur Verbesserung ihres Ernährungszustands oder zur Vermeidung von Stürzen und weiteren Funktionseinbußen profitieren.

4.2.4 Untertherapien

Fehltherapien entstanden bei beiden Geschlechtern häufiger durch Unter- als durch Übertherapien, wobei Frauen noch signifikant stärker von Untertherapien betroffen waren als Männer. Auch bei Wauters (2016) war PIP in Form von Untertherapie nach START-Kriterien häufiger als durch Übertherapie entstandene Behandlungsfehler. Diese Beobachtung macht deutlich, dass Negativlisten, die ausschließlich zu vermeidende PIM enthalten (= DOLA (Pazan et al., 2019b; Pazan und Wehling, 2020)), im

Gegensatz zur FORTA-Liste (= PILA (Pazan et al., 2019b; Pazan und Wehling, 2020)) nur den kleineren Anteil der Medikationsfehler beim geriatrischen Patienten adressieren (Pazan et al., 2018a; Pazan und Wehling, 2020). Sie erklärt aber auch, dass die Anwendung von FORTA nicht zwangsläufig zu einer Reduktion der absoluten Medikamentenanzahl führt, was unter 4.4 weiter diskutiert werden wird.

Dass Frauen häufig nicht die Therapie erhalten, welche sie benötigen würden, ist beispielsweise für ischämische Herzerkrankungen, einen akuten Myokardinfarkt oder Schlaganfall, Hypertonie sowie für Diabetes mellitus Typ 2 beschrieben (Garcia et al., 2016; Mauvais-Jarvis et al., 2020; Regitz-Zagrosek, 2020; Regitz-Zagrosek und Seeland, 2012), daneben aber auch für eine Sekundärprophylaxe nach kardiovaskulären Ereignissen (Rochon et al., 2021). Die Anwendung von FORTA könnte helfen, diese Therapielücken bei älteren Frauen zu schließen - mehr zur Beendigung von Fehltherapien bei Männern und Frauen wird unter 4.5.2 diskutiert.

4.2.5 Liegedauer

Die Gesamtliegedauer von Frauen und Männern unterschied sich nicht signifikant, wobei die Teilnehmenden der Interventionsgruppen jeweils durchschnittlich längere Liegedauern hatten, die bei den Frauen allerdings nur einen Trend zur Signifikanz zeigten ($p = 0,0636$) und bei den Männern nicht signifikant waren ($p = 0,6480$). Daten des statistischen Bundesamts belegen eine im Schnitt um einen halben Tag längeren Krankenhausaufenthalt bei Frauen als bei Männern in der Altersgruppe der über 65-Jährigen (Männer 8,4 Tage, Frauen 8,9 Tage) (Statistisches Bundesamt, 2016). Mit einer durchschnittlichen Liegedauer von etwa 15 Tagen war diese in geriatrischen Abteilungen hingegen deutlich höher (Bundesverband Geriatrie, 2022). Geriatrischen Stationen sehen im Allgemeinen eine längere stationäre Behandlung vor, da häufig Frühkomplexbehandlungen mit standardisierten Inhalten und Liegedauern erfolgen (Augurzky et al., 2017). Die längere Liegedauer der FORTA-Frauen könnte möglicherweise mit deren erhöhter Morbidität (signifikant mehr Diagnosen bei Aufnahme) und deren signifikant höherem Alter assoziiert sein. Eine wie bei den FORTA-Frauen knapp 20 % längere mittlere Liege- und damit auch längere Beobachtungsdauer könnte eine häufigere Registrierung von ADE bewirken und damit den Effekt der FORTA-Intervention unterschätzen. So war eine längere Liegedauer in Studien als Risikoprädiktor für das Auftreten von ADR ausgemacht worden (Dequito et al., 2011; Tangiisuran et al.,

2014). Gleichzeitig können ADE, beispielsweise ein intrahospitaler Sturz, selbst eine Verlängerung der Liegedauer bewirken (Krähenbühl-Melcher et al., 2007; von Renteln-Kruse und Krause, 2004). Weil die Stürze in einer Studie eher zu Beginn des stationären Aufenthalts auftraten (von Renteln-Kruse und Krause, 2004), würde eine etwas längere Liegedauer wiederum weniger stark ins Gewicht fallen.

4.2.6 Unerwünschte Ereignisse

Entgegen der gängigen Auffassung in der Literatur (Vgl. Kapitel 1.5) (Dequito et al., 2011; Franconi et al., 2007; Hofer-Dückelmann et al., 2011; Krähenbühl, 2015; Krähenbühl-Melcher et al., 2007; Martin et al., 1998; Rochon et al., 2021; Schwartz, 2007; Thürmann, 2005; Vitale et al., 2017; Zopf et al., 2008), wiesen die Frauen beider Gruppen in VALFORTA weniger Ereignisse auf als die Männer. Dieser Umstand wird unter 4.3 noch weiter diskutiert.

4.2.7 Geschlechtsbegriff

In der vorliegenden Arbeit wurde die Unterscheidung von Männern und Frauen auf Grundlage des in VALFORTA erfassten Geschlechts getroffen. Wie unter 1.2 ausgeführt, beinhaltet das Geschlecht einer Person jedoch verschiedene Aspekte, welche bei binärer Betrachtung nur eingeschränkt einbezogen werden (Mauvais-Jarvis et al., 2020; Pohrt et al., 2022). Für die Kohorte der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie von hochaltrigen, vor knapp zehn Jahren akutergeriatrisch behandelten Patient*innen kann jedoch angenommen werden, dass wahrscheinlich überwiegend klassische westliche Geschlechtsrollen vertreten waren, sodass biologische und soziale Geschlechtszugehörigkeit demnach weitestgehend übereinstimmten (Pohrt et al., 2022; Wehling et al., 2016). Der durch das GendAge-Team entwickelte Gender-Score wurde in BASE II angewendet, um Geschlechtsunterschiede zwischen den Teilnehmenden unter Ausschluss von Einflüssen des sozialen Geschlechts zu untersuchen, um so auf biologische Unterschiede schließen zu können (Pohrt et al., 2022). Diese Art der Betrachtung scheint einerseits reizvoll, um die zugrundeliegenden Faktoren nachgewiesener Geschlechtsunterschiede besser differenzieren und quantifizieren zu können (Pohrt et al., 2022), andererseits für die unmittelbare klinische Praxis zunächst wenig aussagekräftig.

4.3 Unerwünschte Arzneimittelereignisse – Geschlechterunterschiede in VALFORTA

Wie bereits ausgeführt, konnte in VALFORTA eine signifikant geringere Zahl von Ereignissen bei Frauen als bei Männern beobachtet werden. Mögliche Erklärungen für diesen Unterschied können auf den verschiedenen Ebenen, die bislang als ursächlich für die erhöhte Prävalenz bei Frauen angesehen wurden, ausgemacht werden. Dem Argument, dass Frauen eher bereit sind, ihrem Arzt von neu aufgetretenen Symptomen im Zusammenhang mit der Einnahme von Medikamenten zu erzählen (Barsky et al., 2001; Thürmann, 2005; Watson et al., 2019), wurde in VALFORTA damit begegnet, dass Patienten explizit zu Erscheinungen befragt und die Patientenakten nach entsprechenden Einträgen durchgesehen wurden. Krähenbühl-Melcher et al. (2007) konnten zeigen, dass auf diese Weise signifikant mehr ADE erfasst werden können. Des Weiteren erfassen unterschiedliche Studien teilweise unterschiedliche Erscheinungen als Ereignisse (Edwards und Aronson, 2000; Hofer-Dückelmann et al., 2011; Krähenbühl-Melcher et al., 2007): Weil die in VALFORTA erfassten Ereignisse größtenteils nicht sicher auf ein Medikament als auslösenden Faktor zurückzuführen sind, sollte man sie eher als UAE/ADE denn als UAW/ADR bezeichnen (Krähenbühl, 2015). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die bei Frauen bekanntermaßen häufiger auftreten wie Husten im Zusammenhang mit ACE-Inhibitoren (Regitz-Zagrosek, 2006, 2017; Schwartz, 2003a; Spoletini et al., 2012; Thürmann, 2005), QT-Verlängerung und assoziierte Torsade-des-pointes-Tachykardien beispielsweise durch Neuroleptika (Franconi et al., 2007; Regitz-Zagrosek, 2006, 2017; Schwartz, 2003a; Spoletini et al., 2012; Thürmann, 2005; Vitale et al., 2017), Blutungskomplikationen (Franconi et al., 2007; Hofer-Dückelmann et al., 2011; Schwartz, 2003a, 2007; Spoletini et al., 2012), allergische (Haut-)Reaktionen (Blumenthal et al., 2019; Franconi et al., 2007) oder Elektrolytverschiebungen (Franconi et al., 2007; Spoletini et al., 2012) wurden in der VALFORTA-Studie nicht als Ereignis erfasst (Schmitt et al., 2022). Generell wird bereits in der Originalpublikation darauf verwiesen, dass die Auswahl der als Ereignis erfassten Symptome wie beispielsweise Verwirrung oder Dyspnoe schwierig zu objektivieren sind (Wehling et al., 2016). Wie unter 1.3.3 ausgeführt, berichten Frauen häufiger über trivial scheinende Symptome, bei denen vielfach kein organisches Korrelat ausgemacht werden kann (Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, allgemeines Unwohlsein etc.) (Barsky et al., 2001; Caroli und Weber-Baghdiguian, 2016; Gijsbers van Wjik und Kolk, 1997; Kroenke und Price, 1993;

Oksuzyan et al., 2008; Sieverding und Kendel, 2012). Auch Übelkeit wird in der Reihe derartiger, bei Frauen häufiger berichteter Befindlichkeitsstörungen angeführt (Barsky et al., 2001; Kroenke und Price, 1993) und stellt die einzige ADE dar, welche in der vorliegenden Arbeit häufiger unter den Frauen, unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit, beobachtet wurde als bei den Männern.

Insbesondere bei älteren Menschen betrifft der größere Anteil von Meldungen schwerer und tödlicher ADR Männer (Watson et al., 2019). Es wird vermutet, dass bei Frauen, welche enger medizinisch angebunden sind als Männer (Dierks, 2008; Robert Koch-Institut, 2015; Rochon et al., 2021) und wie oben ausgeführt eher über vermutete Nebenwirkungen sprechen (s.o.), möglicherweise früher auf ADR reagiert werden kann (Watson et al., 2019).

Dass Frauen häufiger ADR zeigen wird häufig auch damit in Verbindung gebracht, dass sie häufiger von Polypharmazie (Hellemans et al., 2021; Rochon et al., 2021; Schwartz, 2007) und der Verordnung von PIM (Nothelle et al., 2019; Rochon et al., 2021; Toepfer et al., 2019) betroffen seien, was wiederum als Risikofaktor für das Auftreten der unerwünschten Ereignisse gilt (Heider et al., 2017; Krähenbühl-Melcher et al., 2007; Zopf et al., 2008). Andere Quellen fanden hingegen keinen Unterschied in der Prävalenz von Polypharmazie zwischen hochaltrigen Männern und Frauen (Midao et al., 2018; Pazan und Wehling, 2021; Robert Koch-Institut, 2015). Die Einnahme von mindestens drei Dauermedikamenten bei mindestens drei klinisch relevanten Diagnosen war ein Einschlusskriterium für die VALFORTA-Studie (Wehling et al., 2016), 87,5 % der Teilnehmenden nahmen beim Studienbeginn mindestens fünf Medikamente ein und entsprachen damit einer gängigen Definition eines polypharmazierten Patienten (Pazan und Wehling, 2021). Die mittlere Anzahl eingenommener Medikamente unterschied sich mit 8,16 bei Frauen und 8,78 bei Männern nicht signifikant. Dementsprechend waren (infolge der Einschlusskriterien) beide Geschlechter gleichsam von Polypharmazie betroffen. Des Weiteren unterschied sich auch der FORTA-Score als Maß für Fehlmedikationen, darunter auch Übertherapie mit Medikamenten, die bei alten Menschen vermieden werden sollten (und am ehesten PIM entsprächen (Wehling, 2016)), bei Aufnahme zwischen Männern und Frauen nicht.

Eine umfassende Erklärung für den Unterschied in der Ereignisprävalenz zwischen Männern und Frauen in der VALFORTA-Kohorte kann nicht abschließend gegeben werden (Schmitt et al., 2022).

Nichtsdestotrotz konnte gezeigt werden, dass eine äquivalente Verbesserung des FORTA-Scores mit einer geringeren Ereignishäufigkeit bei Frauen assoziiert ist (Schmitt et al., 2022). Dieser Umstand soll unter 4.5.1 noch weiter diskutiert werden.

Stürze zählen zu den häufigsten bzw. klinisch bedeutsamsten unerwünschten Ereignissen bei der stationären Behandlung älterer Patient*innen (Peel, 2011; von Renteln-Kruse und Krause, 2004; Wehling und Burkhardt, 2019). Sie können bei älteren Menschen zu erheblichen Funktionseinschränkungen, welche mit dem Verlust von Selbstständigkeit assoziiert sind, einhergehen (Burkhardt, 2019a; Peel, 2011; Robert Koch-Institut, 2015). Auch ist die Mortalität im Zusammenhang mit Stürzen erhöht (Burkhardt, 2019a; Robert Koch-Institut, 2015). Der geriatritypische Merkmalskomplex von Sturzneigung und Schwindel war in einer Studie assoziiert mit einem 1,5-fachen relativen Risiko für eine Krankenhausbehandlung, einem 2,7-fachen Risiko für eine Erhöhung des Pflegebedarfs, einer 3,4-fachen Risikoerhöhung für einen Heimübertritt und 2,2-fachen Mortalitätsrisiko im Folgejahr (Meinck und Lübke, 2013). In der VALFORTA-Studie waren von Stürzen und Schwindel überwiegend männliche Patienten betroffen. Während des Krankenhausaufenthalts hatten Männer, ungeachtet ihrer Zugehörigkeit zur Kontroll- oder Interventionsgruppe, gegenüber Frauen ein 1,6-fach erhöhtes Sturzrisiko (M: 25,9 % vs. F: 16 %). Bezüglich des Auftretens von Stürzen bestehen in der Literatur widersprüchliche Aussagen zu Geschlecht als Risikofaktor: Die meisten Analysen identifizieren weibliches Geschlecht als Risikofaktor für das Auftreten von Stürzen bei älteren Menschen (Ambrose et al., 2013; Peel, 2011; Rapp et al., 2014; Robert Koch-Institut, 2015; Toepfer et al., 2021), andere prospektive Studien an hospitalisierten Geriatriepatient*innen (Dauphinot et al., 2014; von Renteln-Kruse und Krause, 2004) oder Bewohner*innen von Langzeitpflegeeinrichtungen (Cameron et al., 2018) erfassen mehr Stürze bei Männern. Bei Männern, nicht aber bei Frauen, konnten Rapp et al. (2014) eine steigende Sturzinzidenz mit zunehmendem Alter ausmachen. Im Falle einer retrospektiven Erfassung von Sturzereignissen besteht die Gefahr der Informationsverzerrung durch Vergessen oder aktives Verschweigen stattgehabter Stürze, beispielsweise aufgrund von Scham oder Angst vor Verlust der Selbstbestimmung (Peel, 2011). Erwiesenermaßen berichten Frauen Symptome und Ereignisse, welche einige Zeit zurückliegen zuverlässiger als Männer (Barsky et al., 2001; Gijsbers van Wijk und Kolk, 1997). Auch werden die Stürze eher berichtet, welche zu Verletzungen und Behandlungsbedarf geführt haben (Peel, 2011). Die gesteigerte Aufmerksamkeit während eines Krankenhausaufenthaltes

beziehungsweise anderweitiger engmaschiger Betreuung wie in den Studien mit höherer Sturzinzidenz bei Männern (Cameron et al., 2018; Dauphinot et al., 2014; von Renteln-Kruse und Krause, 2004) könnte zu einer geringeren Dunkelziffer von Stürzen bei Männern beitragen (Cameron et al., 2018). Schwere Stürze treten in allen Altersgruppen häufiger bei Männern auf (Ambrose et al., 2013; Peel, 2011). Die Einnahme von PIM konnte als Risikofaktor für das Auftreten von Stürzen ausgemacht werden (Manias et al., 2021; Mekonnen et al., 2021), dabei sind insbesondere Benzodiazepine (FORTA C/D je nach Substanz und Indikation (Pazan et al., 2022b)), Antipsychotika (FORTA C/D je nach Substanz (Pazan et al., 2022b)) und Opioide (FORTA B/C je nach Substanz (Pazan et al., 2022b)) relevant (Dauphinot et al., 2014; Mekonnen et al., 2021; Sommeregger et al., 2010). Toepfer et al. (2021) fanden in der BASE II-Kohorte bei gleicher Prävalenz von anticholinerg wirksamen - und damit potentiell sturzfördernden (Dauphinot et al., 2014; Sommeregger et al., 2010) - PIM, eine höhere Inzidenz von Stürzen bei Frauen, wobei sie anmerken, dass hier auch eine geringere Mitteilung stattgehabter Stürzen bei den Männern vorliegen könnte.

4.4 Geschlechts-Effekte von FORTA und anderen Deprescribing-Maßnahmen

Der FORTA-Score, welcher zur Objektivierung der nach FORTA-Klassifikation bestehenden Medikationsfehler für die VALFORTA-Studie konstruiert und erstmals verwendet wurde (Wehling et al., 2016), wies bei Aufnahme keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen und den einzelnen Gruppen auf. Männer wie Frauen waren demnach in gleichem Maß von Medikationsfehlern betroffen und wiesen demnach das gleiche Potential auf, die Verordnungsqualität verbessert bekommen zu können. In den Kontrollgruppen beider Geschlechter wurde der FORTA-Score durch die Standardtherapie um etwa einen Punkt gesenkt, ohne dass ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen bestand. Bei Männern wie bei Frauen war die Senkung des FORTA-Scores in der Interventionsgruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe ohne Anwendung des FORTA-Prinzips. Das in dieser Arbeit definierte Ziel einer Reduktion des FORTA-Scores um mehr als einen Punkt konnten die Teilnehmenden, die der Interventionsgruppe angehörten, signifikant häufiger erreichen. Der FORTA-Score wurde durch die Intervention bei beiden Geschlechtern in äquivalentem (20 %-Niveau) Ausmaß gesenkt. Bei gleichen Ausgangsbedingungen konnte FORTA als Werkzeug objektiv den gleichen Effekt bei Männern wie bei Frauen

erzielen. Die These, die sich daraus ableiten lässt, ist diese: Unterschiede in den klinischen Endpunkten zwischen den Geschlechtern sind nicht auf ein unterschiedliches Ausmaß der Senkung des FORTA-Scores, sondern vielmehr auf intrinsische Unterschiede der teilnehmenden Männer und Frauen, welche das Ansprechen auf die gleiche objektive Veränderung beeinflussen, zurückzuführen.

Isolierter Über- und Untertherapiescore konnte ebenfalls signifikant häufiger erfolgreich bei den Teilnehmenden der Interventionsgruppen gesenkt werden, wobei Männer in Hinsicht auf die erfolgreiche Senkung des Übertherapie-Scores mit einer signifikant höheren ARR und höherer Erfolgsprävalenzen im Vorteil waren. Dieser Vorteil verschwand, wenn Personen, die bei Aufnahme nicht von Übertherapie betroffen waren aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Da Frauen signifikant häufiger als Männer von Untertherapie betroffen waren, scheinen ihre Chancen, Übertherapie erfolgreich zu reduzieren a priori geringer und die Analyse nur derjenigen, die auch tatsächlich von Übertherapie betroffen sind, wie im zweiten Schritt erfolgt, sinnvoller.

Dass die Einnahme von PIM mit schlechteren Ergebnissen bezogen auf Funktionalität und ADE wie unter anderem Stürzen assoziiert ist, konnte vielfach nachgewiesen werden (Fick et al., 2008; Heider et al., 2017; Hofer-Dückelmann et al., 2011; Manias et al., 2021; Mekonnen et al., 2021; O'Connor et al., 2012a; Tommelein et al., 2015; Wehling und Burkhardt, 2019). Auch wurde eine Assoziation mit einer (ADE-bedingten) Krankenhausaufnahme ausgemacht (Mekonnen et al., 2021; Thomas und Nguyen, 2020). Daneben sind aber auch Untertherapien bestehender Indikationen (PPO), wie beispielsweise die unzureichende Therapie einer bestehenden Osteoporose, bei älteren Menschen ein möglicher Risikofaktor für stationäre Aufnahmen und könnten auch die Funktionalität negativ beeinflussen (Manias et al., 2021; Thomas und Nguyen, 2020; Wauters et al., 2016), wobei diese Zusammenhänge bislang weniger intensiv erforscht sind als bei PIM (Manias et al., 2021) und eine andere Metaanalyse keinen signifikanten Zusammenhang zwischen PPO und ADR/ADE ausmachen konnte (Mekonnen et al., 2021).

Der Begriff des Deprescribing beschreibt nach Rosien (2019) „einen Prozess einer strukturierten Dosisreduktion und Beendigung einer Medikation, für die keine Indikation mehr besteht oder der potenzielle Schaden den Nutzen überwiegt.“ [S. 1, (Rosien, 2019)]. Viele Autor*innen und Anwender*innen der bestehenden Negativlistentools (Vgl. Kapitel 1.6) und weiterer Deprescribingprotokolle (Rochon et al., 2021) haben

sich in der Vergangenheit die Reduktion von Übertherapien in Form von PIM zur Aufgabe gemacht. Die Beendigung von Übertherapien allein scheint allerdings angesichts der hohen Prävalenz von Untertherapien – in der vorliegenden Arbeit haben Untertherapien bei beiden Geschlechtern und insbesondere Frauen den größeren Teil der Fehltherapien ausgemacht – und deren klinischen Auswirkungen (s.o.) zu kurz zu greifen (Pazan et al., 2018a). Wehling und Burkhardt (2019) präsumieren sogar, dass die Beendigung von Untertherapien der relevantere Ansatz in der Medikationsoptimierung bei älteren Menschen zu sein scheint, „da eigentlich nur für ihn Evidenz vorliegt“ [S. 41 in (Wehling und Burkhardt, 2019)].

Medikamente, welche die FORTA-Klassifikation „D“ erhalten, entsprechen weitestgehend den als PIM klassifizierten Substanzen anderer Listenwerkzeuge (Wehling, 2008). Im Rahmen der Studie konnten bei beiden Interventionsgruppen sowohl absolute Anzahl von D-Medikamenten als auch deren Anteil an der Gesamtmedikation signifikant reduziert werden. Diese Verbesserung konnte darüber hinaus auch bei der Kontrollgruppe der Frauen beobachtet werden, nicht jedoch bei den Männern der Kontrollgruppe. Beachtet werden muss hierbei, dass die Männer der Kontrollgruppe bei Aufnahme von allen Gruppen die geringste mittlere Anzahl von D-Medikamenten pro Kopf - und demnach auch das geringste Verbesserungspotential – aufwiesen. Auch nach geriatrischer Standardbehandlung nahm der größere Anteil der Patient*innen aller Gruppen kein D-Medikament mehr ein.

Pazan et al. (2019b) untersuchten mit einem systematischen Review randomisiert-kontrollierte Studien, die vor Januar 2018 publiziert wurden und den Einfluss einer durch die Anwendung von „listing tools“ verbesserten Therapiequalität auf klinische Endpunkte prüften. Die 12 eingeschlossenen Studien (Pazan et al., 2019b) wurden zwar meistens an mehr Frauen als Männern durchgeführt (9/12: mehr Frauen als Männer, 1/12: mehr Männer als Frauen, 2/12: keine Angaben über das Geschlecht der Teilnehmenden), eine Auswertung hinsichtlich Gender-Aspekten wurde aber in keiner der Studien vorgenommen. Eine für die vorliegende Arbeit erneute Recherche zu entsprechenden Studien, welche nach Januar 2018 und bis Februar 2021 publiziert wurden, lieferte ebenfalls kein Ergebnis. Wie bereits unter 1.6 erwähnt, sind die Erkenntnisse zum geschlechtsspezifischen Nutzen von Deprescribing-Werkzeugen ausgesprochen gering (Rochon et al., 2021).

Im Rahmen der D-PRESCRIBE-Studie untersuchten Martin et al. (2018) den Einfluss einer Überarbeitung der Medikationsverordnung von Menschen älter als 65 Jahren durch eine*n Pharmazeut*in auf den Anteil der PIM nach Beers. Die Intervention zeigte hierbei keinen Unterschied in der Reduktion von PIM zwischen Männern und Frauen (Martin et al., 2018), allerdings wurden in dieser Studie keine klinischen Endpunkte in Zusammenhang mit der Intervention erfasst (Martin et al., 2018; Schmitt et al., 2022). Bei der FIMA-Studie (Finnish Interprofessional Medication Assessment) bestand die Intervention in einer interdisziplinären Überarbeitung des Medikamentenplans der eingeschlossenen Patient*innen (Einschlusskriterien: mindestens 65 Jahre alt, Registrierung bei einem öffentlichen ambulanten Pflegedienst plus Erfüllung von mind. einem weiteren Kriterium: aktuell tägliche Einnahme von mindestens sechs Medikamenten, aktuell Schwindel oder orthostatische Hypotonie oder ein Sturzereignis in den vergangenen zwölf Monaten) (Auvinen et al., 2019). Grundlage der Entscheidung über Veränderungen am bestehenden Medikationsplan der Teilnehmenden waren zum einen onlinebasierte Werkzeuge, unter anderem zur Detektion von Medikamenten-Interaktionen oder der Notwendigkeit für nierenfunktionsadaptierte Dosisanpassungen, die Meds75+-Datenbank (Fimea, 2020) für die Identifikation von PIM sowie eine Diskussion im interprofessionellen Team (Ärzt*in, Pharmazeut*in und ambulant tätige Pflegekraft) mit Bezug auf aktuelle Befunde, Gesundheitsstatus und klinisch bedeutsame Aspekte der Patient*innen (Auvinen et al., 2019; Auvinen et al., 2021). Ein explizites und patientenzentriertes Positiv-Negativ-Listen-Werkzeug im Sinne einer PILA nach Pazan et al. (2019b) wurde hier nicht angewendet. Auvinen et al. (2021) konnten zeigen, dass die Anwendung der o.g. Werkzeuge im Follow-up nach 6 Monaten das kalkulierte Risiko für medikamenteninduzierte Nierenfunktionseinschränkung, Blutungsereignisse, anticholinerge Effekte und Obstipation sowie die Anzahl der verordneten PIM nach Med75+ senkt. Eine separate Auswertung der Geschlechter war jedoch nicht erfolgt (Auvinen et al., 2021). Im Hinblick auf Veränderungen von funktionellen Parametern fanden sich entgegen der Erwartung der Autor*innen signifikant stärkere Abnahmen der ADL in den Interventionsgruppen, am deutlichsten bei den Frauen der FIMA-Gruppe (Auvinen et al., 2020). Keine Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe zeigten sich unter anderem in der Veränderung von IADL, Timed up and Go-Test, MMSE und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Teilnehmenden (Auvinen et al., 2020). Ein positiver Effekt der Intervention und der verbesserten Medikationsqualität auf funktionelle Endpunkte konnte demnach –

anders als in der VALFORTA-Originalpublikation (Wehling et al., 2016) und dieser Arbeit (Schmitt et al., 2022) – hier nicht ausgemacht werden (Auvinen et al., 2020).

In der Pilot-Studie zur SENATOR-Studie konnten O'Connor et al. (2016) an 732 Teilnehmenden über 65 Jahren, eine signifikant geringere Inzidenz von ADR in der Interventionsgruppe ausmachen (ARR 9,3 %, NNT 11), wenn während des stationären Aufenthalts eine einmalige Überarbeitung des Medikationsplans mittels START/STOPP-Schema durch einen Spezialisten erfolgt war. Die Interventionsgruppe mit dem signifikant geringeren absoluten Risiko für das Auftreten von ADR bestand aus signifikant mehr Frauen (63,9 %) als Männern (O'Connor et al., 2016). In der anschließenden SENATOR-Studie konnten die Ergebnisse nicht reproduziert werden, wobei die Autoren darauf hinweisen, dass die Empfehlungen zur Medikationsoptimierung basierend auf den START/STOPP-Kriterien, welche nun, anders als in der Pilotstudie, von einem onlinebasierten Programm ausgesprochen wurden, nur in 15 % der Fälle durch die Behandler*innen umgesetzt wurden (O'Mahony et al., 2020).

Rochon et al. (2021) fanden im Rahmen eines Reviews lediglich eine Studie, welche sich mit Geschlechtsunterschieden im Deprescribing-Prozess auseinandersetzt: Bei der telefonischen Befragung von 2 665 Personen über 65 Jahren durch Turner und Tannenbaum (2017) gaben signifikant mehr Frauen als Männer an, ein Bewusstsein für das Gefahrenpotential von Medikamenten zu haben, darüber Informationen zu suchen und ihre Behandler*innen auf ein mögliches Deprescribing anzusprechen.

Zur systematischen Überarbeitung einer bestehenden Medikation bei älteren Patient*innen schlagen Rochon et al. (2021) ein von ihnen erarbeitetes Konzept zur Verbesserung der Therapiesicherheit vor (DRUGS-Konzept). Dieser Ansatz ähnelt in seiner Patientenzentriertheit dem Vorgehen stark, welches von den Autoren für die Anwendung von FORTA vorgesehen ist (Wehling, 2016), jedoch mit dem wichtigen Unterschied, dass Untertherapien von Rochon et al. (2021) nicht erwähnt und angesprochen werden. Auf Grundlage der bekannten pharmakotherapieassoziierten Unterschiede zwischen Männern und Frauen enthält dabei jede Stufe sogenannte „sex and gender considerations“ [S. 296 in (Rochon et al., 2021)], welche im Folgenden aufgeführt sind:

- „Frauen pflegen häufiger ihre Zugehörigen, haben jedoch oft selbst keine Betreuungsperson, die sich für ihre Belange stark macht

- Frauen nehmen mehr verschreibungspflichtige und frei verkäufliche Medikamente ein
- [...] Frauen könnten ggf. eine geringere Dosis des Medikaments benötigen [...]
- Frauen haben häufiger als Männer Probleme mit ihrer Medikation, leiden unter Frailty und unerwünschten Arzneimittelereignissen; Männer zeigen eine höhere Therapieadhärenz, [...]
- Frauen sind eher bereit, eine Medikamentenanpassung bei ihren Behandlern anzusprechen“ [S. 296 in (Rochon et al., 2021)]

Diese Aspekte umfassen einige der relevanten geschlechtsspezifischen und geschlechtstypischen Unterschiede in der Pharmakotherapie älterer Patient*innen (Vgl. insbesondere Kapitel 1.2.4 und 1.3) und stellen damit eine gute Orientierung für die Implementierung von Geschlechtsperspektiven in bestehende Listenwerkzeuge dar.

In der vorliegenden Arbeit wurde in keiner der Gruppen die absolute Anzahl der verordneten Dauermedikamente im Rahmen des stationären Aufenthalts gesenkt. Vielmehr stieg sie in allen Gruppen leicht an, mit einem signifikanten Anstieg in beiden Frauengruppen (FI + 0,44 Medikamente mehr pro Kopf, FK + 0,49). Wie oben bereits beschrieben, waren die Therapiefehler bei Aufnahme bei beiden Geschlechtern überwiegend durch Untertherapien bedingt, weshalb – sofern die bestehende Indikation nicht gleichzeitig durch eine Übertherapie mit einem ungeeigneteren Medikament adressiert wird (FORTA C/D, wenn auch ein A/B-Medikament verfügbar wäre (Wehling et al., 2016)) – zur Beendigung der Untertherapie zwangsläufig die Hinzunahme eines oder mehrerer geeigneter Medikamente notwendig ist. Tatsächlich wies die bei Frauen häufigere erfolgreiche Beendigung von Untertherapien einen Trend zur Signifikanz auf, wobei die ARR bei Männern dennoch signifikant größer war. Demnach wurde auch ohne Intervention der Untertherapiescore bei den Frauen häufiger erfolgreich gesenkt als bei den Männern, ohne dass es hierfür einfach erkennbare Gründe gibt.

Bei Auvinen et al. (2021) konnte die oben beschriebene Intervention zwar die Verordnung von PIM auch im Follow-up nach sechs Monaten deutlich reduzieren, eine Reduktion der Gesamtmedikation fand jedoch ebenfalls nicht statt. Auch bei Gallagher et al. (2011) konnte die Anwendung des START/STOPP-Prinzips die absolute Medikamentenanzahl pro Kopf nicht senken, was die Autoren auf die Korrektur der Untertherapien durch ihr Werkzeug zurückführen. Dieser Umstand wurde durch die BASE-Autoren bereits vor über zwei Jahrzehnten vorweggenommen: „die geriatrisch-qualitative

Optimierung im Alter [stellt] ein vordringlich zu lösendes Problem dar[...], um Über-, Unter- und Fehlmedikation zu vermeiden, auch wenn voraussichtlich die rein quantitative medikamentöse Behandlungsintensität dadurch nicht wesentlich zu ändern sein wird.“ [S. 608 in (Mayer et al., 1996)]. Gallagher et al. (2011) leiten weiter ab, dass Polypharmazie respektive eine hohe Anzahl verordneter Medikamente alleine „nicht als direkter Maßstab für die Angemessenheit der Verordnungen älterer Menschen angewandt werden sollte“ [S. 850 in (Gallagher et al., 2011)], sondern vielmehr jede Substanz einzeln bezüglich zu erwartender Effekte und Wechselwirkungen beurteilt werden sollte (Gallagher et al., 2011).

In allen vier Gruppen wurde während des stationären Aufenthalts die Anzahl der FORTA „A“-klassifizierten Medikamente erhöht, wobei der Anteil der „A“-Medikamente bei Entlassung in beiden Interventionsgruppen signifikant höher war als in den Kontrollgruppen. Die Anzahl der FORTA „D“-Medikamente und deren Anteil an der Gesamtmedikation wurde in beiden Interventionsgruppen sowie in der Kontrollgruppe der Frauen, nicht aber in der Kontrollgruppe der Männer, signifikant gesenkt. Im Mittel wurde in den Interventionsgruppen bei einem/einer von drei Patient*innen ein FORTA D-Medikament entfernt. Medikamente, die nach FORTA als „D“ klassifiziert werden, entsprechen am ehesten der Definition eines PIM, wie sie DOLA wie die Beers-Liste (Beers et al., 1991) anführen (Wehling, 2008). Weil insbesondere Frauen für die Entwicklung von ADE durch die Verordnung von PIM gefährdet zu sein scheinen (Rochon et al., 2021), sollte eine Reduktion der äquivalenten D-Medikamente beim weiblichen Geschlecht besonders erfolgsversprechend in Bezug auf die Verhütung medikationsassoziiierter Probleme sein.

Parallel zur auch unter geriatrischer Standardbehandlung in der Kontrollgruppe der Frauen gesenkter Anzahl von D-Medikamenten, konnte in einer japanischen Studie ebenfalls eine Reduktion von PIM durch eine obligatorische Überarbeitung der Medikationspläne im Rahmen stationärer Aufenthalte auf internistischen Stationen ausgemacht werden (Komagamine et al., 2019).

4.5 Effekte einer verbesserten Therapiequalität

Der kurze Beobachtungszeitraum, der lediglich die Zeit des stationären Aufenthalts umfasste, ist sicherlich eine der stärksten Limitationen hinsichtlich der Aussagekraft

zu langfristig protektiven Effekten einer optimierten Medikation (Pazan et al., 2018a). Viele Medikationsfehler, denen durch die Anwendung von FORTA begegnet werden kann, manifestieren sich beispielsweise in Form von Stürzen, pathologischen Frakturen oder kardiovaskulären Ereignissen (Pazan et al., 2018a), die bei jahrelanger Einnahme ja nicht zwingend während eines Krankenhausaufenthalts auftreten müssen. Der individuelle, längerfristige Benefit eines Patienten beispielsweise durch einen reduzierten FORTA-Score scheint daher nur ausgesprochen schwierig auszumachen. Hierfür bedarf es weiterer Forschung und insbesondere prospektiver Untersuchungen und Follow-Ups, die dann ggf. auch aufzeigen würden, inwieweit Männer und Frauen möglicherweise langfristig unterschiedlich von der verbesserten Therapiequalität profitieren.

Aber auch während des Beobachtungszeitraums konnte eine Verbesserung diverser klinischer Endpunkte durch FORTA festgestellt werden, beispielsweise bei der Verhütung von ADE bei Frauen sowie beim Erreichen barthelindexbezogener Therapieziele bei beiden Geschlechtern.

4.5.1 Unerwünschte Ereignisse

Wie unter 3.1.7 beschrieben und bereits unter 4.3 diskutiert, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit - anders als in der Literatur (Vgl. Kapitel 1.5) - bei Frauen eine geringere Anzahl unerwünschter Ereignisse beobachtet als bei Männern. Darüber hinaus konnten durch die Anwendung von FORTA signifikant mehr Frauen in der Interventionsgruppe als Frauen der Kontrollgruppe insofern profitieren, als dass sie kein Ereignis während ihres stationären Aufenthalts erlebten (NNT 6,2). Bei den Männern wurde kein solcher Effekt beobachtet. Zudem war durch die Anwendung von FORTA bei den Frauen das Risiko, mindestens ein Ereignis zu erleben signifikant geringer als bei den Männern.

Es konnte gezeigt werden, dass eine äquivalente Verbesserung des FORTA-Scores mit einer geringeren Ereignishäufigkeit bei Frauen assoziiert ist (Schmitt et al., 2022). Die Beobachtungen, die O'Connor et al. (2016) in ihrer Studie machen konnten, in der ein erfahrener Arzt dabei geholfen hat, die individuellen Medikationsverordnungen entsprechend der START/STOPP-Kriterien zu optimieren, zeigen dabei interessante Parallelen zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit: Obwohl in der Interventionsgruppe signifikant mehr Frauen eingeschlossen waren - 63,9 % vs. 49,7 % in der

Kontrollgruppe ohne entsprechende Beratung – konnte die Zahl der ADR während des Klinikaufenthalts für Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe signifikant gesenkt werden (O'Connor et al., 2016). Die NNT zur Vermeidung eines ADE betrug in dieser Studie elf Patient*innen (O'Connor et al., 2016) und ist damit höher als in der VALFORTA-Studie (Wehling et al., 2016) sowie bei den Frauen der vorliegenden Arbeit (Schmitt et al., 2022). In Hinsicht auf Komorbiditäten waren beide Gruppen ausgeglichen, sodass die Autoren schlussfolgern, das Geschlecht der Individuen habe keinen Einfluss auf den positiven Effekt der Intervention (O'Connor et al., 2016; Schmitt et al., 2022). Eine explizite geschlechtsspezifische Analyse der aufgetretenen ADR fand jedoch nicht statt (O'Connor et al., 2016; Schmitt et al., 2022). Mit den Daten von 64 446 Patienten nahmen Sikdar et al. (2012) eine retrospektive Multivarianzanalyse vor, die als prädisponierende Faktoren für das Auftreten von ADR bei Patienten über 65 Jahren bestimmte chronische Erkrankungen, einen erhöhten Charlson-Komorbiditätsindex (Charlson et al., 1987) sowie die individuelle Krankheitsschwere identifizierte, während ein höheres Alter und weibliches Geschlecht allein innerhalb der Kohorte nicht mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit von ADR assoziiert waren.

Um die Bedeutung einer Medikationsoptimierung für die Verhütung von ADR/ADE zu unterstreichen, geben mehrere Autoren zu bedenken, dass im Unterschied zu den unveränderlichen Risikofaktoren wie höherem Alter, Multimorbidität oder Nierenfunktioneinschränkung, die Verordnung von PIM ein beeinflussbares Risiko darstellt (Hofer-Dückelmann et al., 2011; O'Connor et al., 2012a). In einer Studie von Fick et al. (2008) erlebten 14,3 % der Patient*innen mit mindestens einer PIM-Verordnung in den folgenden 30 Tagen ein medikamentenassoziiertes Problem. Auch das (weibliche) Geschlecht als Risikofaktor für ADR/ADE ist nicht beeinflussbar, sodass die Modifikation der übrigen Einflussfaktoren umso wichtiger zu sein scheint. Dies legt die These nahe, dass Frauen möglicherweise noch stärker von der Verschreibung geeigneterer und sicherer Medikamente profitieren würden.

Unterschiede in der Häufigkeit der einzelnen Ereignisse zwischen Kontroll- und Interventionsgruppen waren nicht signifikant, was vermutlich vor allem infolge der kleinen Vergleichsgruppen interpretiert werden muss. Die unterschiedliche Inzidenz für akutes Nierenversagen zwischen Kontroll- und FORTA-Frauen zeigte einen Trend zur Signifikanz, ebenso die Zahl der Ereignisse pro Kopf zwischen den Frauengruppen. In der

Originalpublikation unterschied sich die Gesamtzahl der ADE sowie die Inzidenz des akuten Nierenversagens zwischen FORTA- und Kontrollgruppe (Wehling et al., 2016).

Der leichte Unterschied in der Sturzhäufigkeit zwischen Männern der Kontroll- (27,4 % der Patienten) und der FORTA-Gruppe (24,32 % der Patienten) zugunsten der FORTA-Männer war nicht signifikant, ebenso der leichte Vorteil der Kontroll-Gruppe in Bezug auf Schwindel (Kontrolle: 14,29 % vs. FORTA: 18,92 %). Die Gruppenunterschiede bei den Frauen in Bezug auf Schwindel und Stürze waren ebenfalls nicht signifikant. Eine israelische Studie konnte zeigen, dass im Verlauf eines Jahres nach der Optimierung des Medikationsplans durch Anwendung des START/STOPP-Konzepts die Anzahl der Stürze in der Interventionsgruppe signifikant gesenkt werden konnte, eine geschlechtergetrennte Auswertung fand nicht statt (Frankenthal et al., 2014).

Fast doppelt so viele Frauen der Kontroll-Gruppe waren von akutem Nierenversagen betroffen wie in der FORTA-Gruppe ($p=0,0534$). Ein akutes Nierenversagen kann in schweren Fällen eine intensivmedizinische Behandlung oder Akutdialyse notwendig machen und ist mit einer erhöhten (Krankenhaus-)Mortalität assoziiert (Berthold, 2020a; Boss und Kribben, 2022). Meist entsteht es bei älteren Patient*innen infolge einer Kombination verschiedener Ursachen, wie vorbestehender Nierenerkrankungen oder einer Exsikkose, wobei aber insbesondere auch nephrotoxische Medikamente eine Rolle spielen können (Berthold, 2020a; Boss und Kribben, 2022). Da das akute Nierenversagen eine so bedeutende Komplikation darstellt und häufig durch nephrotoxische Medikamente (mit)ausgelöst wird, wurde zuletzt die Einführung von Nephrotoxin-Stewardship-Programme analog zu Programmen zum rationalen Einsatz von Antibiotika (Antibiotic-Stewardship) besprochen (Boss und Kribben, 2022). Offenbar kann aber auch die systematische Anwendung von FORTA bereits zur Verhütung von ANV bei älteren Patient*innen beitragen (Wehling et al., 2016) – in der vorliegenden Arbeit insbesondere bei Frauen.

Bei den Frauen zeigte sich eine Korrelation zwischen der Höhe der FORTA-Scores bei Entlassung und der Anzahl aufgetretener Ereignisse ($r=0,21$; $p=0,0007$), bei den Männern zeigte dieser Zusammenhang lediglich einen Trend zur Signifikanz ($r=0,1615$; $p=0,0548$). In den Untergruppen zeigte sich dieser Zusammenhang signifikant in der Kontrollgruppe der Männer und bei den FORTA-Frauen, während sich in der Kontrollgruppe der Frauen ein Trend zur Signifikanz abzeichnete. Dies zeigt zum einen, dass die Reduktion des FORTA-Scores bereits unmittelbar Effekte zeigt (Pazan

et al., 2018a), zum anderen ist ein höherer FORTA-Score bereits in einer anderen Studie als Prädiktor für den Eintritt unerwünschter Ereignisse identifiziert worden (Pazan et al., 2022a). Verschiedene Arbeitsgruppen bemühten sich in der Vergangenheit darum, ein Werkzeug zu entwickeln, welches das Risiko für das Auftreten von medikamentenassoziierten Problemen eines individuellen Patienten vorhersagen kann (Ambrose et al., 2013; Jennings et al., 2020; O'Connor et al., 2012a; Tangiisuran et al., 2014). In bestehende Risiko-Scores gehen bereits bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung von ADR während eines Krankenhausaufenthalts wie höheres Alter, eine höhere Anzahl von Medikamenten sowie von PIM/STOPP-Medikamenten ein (O'Connor et al., 2012a). Womöglich könnte auch der FORTA-Score hier ein nützlicher Baustein sein.

Bezüglich der Bewertung möglicher Geschlechtsunterschiede in der Korrelation des FORTA-Scores bei Entlassung mit der Anzahl der Ereignisse während der Hospitalisierung sollte eine erneute Analyse mit größerer Teilnehmendenzahl durchgeführt werden.

4.5.2 Beendigung spezifischer Fehltherapien

Eine Übertherapie mit PPI, von der in VALFORTA 124 Patienten (30,3 %) betroffen waren, ist wie bereits unter 1.6.1 ausgeführt im klinischen Alltag ein häufiges Phänomen (Delcher et al., 2015; Fournier et al., 2020; Michelon et al., 2019; Rosien, 2019). Durch die Anwendung von FORTA konnten Übertherapien mit PPI mit einer NNT von 2,6 bei Männern und 3,1 bei Frauen signifikant häufiger beendet werden, wobei kein signifikanter Unterschied im Effekt zwischen den Geschlechtern nachgewiesen werden konnte. Die längerfristige Einnahme von PPI ist mit verschiedenen ADE assoziiert, darunter unter anderem auch das Auftreten (osteoporotischer) Frakturen (Abramowitz et al., 2016; Maes et al., 2017), welche wiederum insbesondere für Frauen eine bedeutende Gefahr darstellen (Compston et al., 2019). Weitere potenzielle Nebenwirkungen, wie ein Vitamin B12-Mangel, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko oder die Begünstigung einer dementiellen Entwicklung sind bislang weniger ausgiebig erforscht (John, 2017; Maes et al., 2017). Auch sind wie unter 1.6.1 ausgeführt negative Effekte der Einnahme von PPI auf die Nierenfunktion beschrieben (Maes et al., 2017; Xie et al., 2016). Daneben besteht auch ein Wechselwirkungspotential mit anderen im Alter häufig eingesetzten Medikamenten (John, 2017). Die Indikationen für eine

Dauertherapie mit PPI sind auch bei älteren Patient*innen klar umrissen (Fischbach et al., 2022; Madisch et al., 2023; Rosien, 2019), dennoch wird eine indizierte Akuttherapie häufig einfach dauerhaft fortgeführt oder eine prophylaktische Therapie begonnen, ohne dass eine echte Indikation besteht (John, 2017; Michelin et al., 2019). Bemerkenswert in der Diskussion zur Beendigung von Übertherapien ist jedoch, dass selbst unter den Studienbedingungen in VALFORTA, die eine Beendigung von Übertherapien als Bestandteil des FORTA-Scores zum primären Endpunkt hat (Wehling et al., 2016), PPI ohne klare Indikation nur bei der Hälfte der Frauen und zwei Dritteln der Männer abgesetzt wurden. Ein möglicher Grund hierfür könnte eine begrenzte oder ungenaue Kenntnis zu stattgehabten Erkrankungen oder Risikofaktoren, die eine Dauertherapie rechtfertigen (Fischbach et al., 2022; Madisch et al., 2023; Rosien, 2019), bei stationären Patient*innen sein, welche die tatsächliche Prävalenz „echter“ Übertherapien mit PPI überschätzt (Delcher et al., 2015) und andererseits bei unklarer Indikation womöglich eher zur Beibehaltung einer PPI-Therapie führt, um beispielsweise das Auftreten einer Blutung unter gerinnungshemmender Medikation zu vermeiden (Michelin et al., 2019). Auch in einer anderen Studie zum Einfluss von Deprescribingmaßnahmen auf die Verordnungshäufigkeit von PIM wurde lediglich eine Reduktion, nicht jedoch eine vollständige Elimination von PPI aus den Medikationsplänen von Pflegeheimbewohner*innen erreicht, wobei hier nicht zwischen Verordnungen mit und ohne Indikation unterschieden wurde (Fournier et al., 2020).

Bezüglich einer bestehenden KHK waren bei Aufnahme 27 % der Männer und 18 % der Frauen untertherapiert, was jeweils knapp mehr als der Hälfte der erkrankten Patient*innen entspricht. FORTA konnte mit einer NNT von 1,7 (Männer) bzw. 2,8 (Frauen) zu einer signifikant häufigeren Beendigung der Untertherapie beitragen, wobei der Vorteil der Männer gegenüber den Frauen einen Trend zur Signifikanz zeigte ($p=0,0702$). Auch eine Nicht-Unterlegenheit der Frauen in Bezug auf die Beendigung der Untertherapie einer bestehenden KHK durch FORTA wurde nicht nachgewiesen. Aus dieser Feststellung lassen sich hinsichtlich der häufig kritisierten Unterversorgung von Frauen mit kardiovaskulären Erkrankungen (Healy, 1991; Mauvais-Jarvis et al., 2020; Regitz-Zagrosek, 2020; Rochon et al., 2021) (Vgl. Kapitel 1.2.1 und 4.2) zwei Punkte ableiten: Zum einen bewirkt die Anwendung von FORTA, dass die Untertherapie von Frauen mit KHK signifikant häufiger beendet wird als unter geriatrischer Standardbehandlung allein. Zum anderen bleibt die Unterlegenheit der Frauen bezüglich der Therapie einer KHK auch in einem Studiensetting, welches die Beendigung von

Therapiefehlern als primären Endpunkt definiert hat, bestehen. Als Grund hierfür wäre denkbar, dass das kardiovaskuläre Risikoprofil bei Frauen möglicherweise auch im Studiensetting weiterhin unterschätzt wurde, was sich im Rahmen der AURORA-Versorgungsstudie darin ausgedrückt hat, dass Hausärzt*innen nach Schilderung ihrer Symptome Männer rechtzeitiger als Frauen mit dem Verdacht auf das Bestehen einer KHK in einer kardiologischen Behandlung überwiesen (Regitz-Zagrosek, 2020). Daneben sind auch Bedenken zur Verträglichkeit kardiovaskulärer Medikamente als Begründung für mehr Zurückhaltung bei Frauen denkbar, da diese häufiger von ADR unter diesen Substanzen betroffen sind (Regitz-Zagrosek, 2006; Schwartz, 2003a; Thürmann, 2005; Zopf et al., 2008) (Vgl. Kapitel 1.2.1). Bei Aufnahme wiesen Frauen in VALFORTA durchschnittlich höhere systolische Blutdruckwerte auf als Männer, was ebenfalls als Zeichen einer unzureichenden Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen und Risikofaktoren bei älteren Frauen gedeutet werden kann – eine weiterführende Diskussion hierzu findet sich im folgenden Kapitel 4.5.3. In der Originalpublikation war auch ein Vergleich für die Reduktion von Untertherapien erfolgt, wobei die Anwendung von FORTA einen signifikanten Vorteil erbrachte (Wehling et al., 2016), insbesondere beim Ausbau der Versorgung hypertensiver Patient*innen mit ACE-Inhibitoren (Pazan et al., 2018a). Ein entsprechender Geschlechter-Vergleich war infolge zu niedriger Subgruppengrößen für die vorliegende Arbeit leider nicht sinnvoll möglich.

Männer wie Frauen in den FORTA-Gruppen wurden hinsichtlich einer diagnostizierten Osteoporose signifikant häufiger einer Therapieverbesserung im Sinne einer Beendigung bestehender Untertherapien zugeführt als in den Kontrollgruppen. Eine Nicht-Unterlegenheit der Männer bei der Therapieoptimierung dieser „klassischen Frauenkrankheit“ durch FORTA konnte nicht nachgewiesen werden. Durch eine adäquate Osteoporosetherapie könnten Schätzungen zufolge bis zu 50 % aller Hüftfrakturen bei älteren Menschen vermieden werden (Compston et al., 2019; Gosch, 2019; Oden et al., 2013), davon der überwiegende Teil bei Frauen (Compston et al., 2019). Knochenbrüche bei älteren Patienten gehen häufig mit „eingeschränkte[r] Mobilität, höhere[r] Mortalität und Institutionalisiertensrate, Einschränkungen der Selbsthilfefähigkeit und der gesellschaftlichen Partizipation“ [S. 1758 in (Gogol, 2016)] einher. Dabei bewirken insbesondere hüftnahe Frakturen bei älteren Patient*innen Funktionalitätseinbußen und Einschränkungen der Lebensqualität und müssen in den meisten Fällen operativ versorgt werden (Ayub et al., 2021; Compston et al., 2019). Die durch FORTA beim Vorliegen von Osteoporose vorgeschlagenen (= A/B-klassifizierten) Medikamente

zeigten in einer Metaanalyse bei postmenopausalen Frauen (Barrionuevo et al., 2019) eine signifikante Risikoreduktion um bis zu 44 % für Hüftfrakturen und bis zu 68 % für Wirbelfrakturen (jeweils durch Denosumab, FORTA A (Pazan et al., 2022b)). Die 1-Jahres-Mortalität für hüftnahe Frakturen wird mit bis zu 30 % angegeben (Cenzer et al., 2016; Malafarina et al., 2018), wobei das Mortalitätsrisiko bei Männern größer ist und mit zunehmendem Alter steigt (Cenzer et al., 2016; Xu et al., 2019). Beim parallelen Vorliegen mehrerer Risikofaktoren stieg die 1-Jahres Mortalität in einer amerikanischen Studie bis auf 66 % an (Cenzer et al., 2016). Wie bereits unter 4.2 ausgeführt, wird davon ausgegangen, dass Osteoporose bei Männern infolge der Fokussierung der Forschung und pharmazeutisch tätiger Unternehmen auf (postmenopausale) Frauen (Compston et al., 2019; Mauvais-Jarvis et al., 2020) häufig unterschätzt und damit auch nicht ausreichend therapiert wird (Mauvais-Jarvis et al., 2020). Diese Umstände sollten die unbedingte Notwendigkeit einer als sicher und nützlich für den Einsatz bei älteren Patient*innen bewerteten Osteoporosetherapie bei Frauen, die häufiger von Osteoporose und assoziierten Frakturen betroffen sind (Ayub et al., 2021; Compston et al., 2019; Hadji et al., 2013), genauso wie bei Männern, die häufiger infolge dieser versterben (Cenzer et al., 2016; Xu et al., 2019), aufzeigen. Hier kann die Anwendung von FORTA mit einer NNT von 3,2 bei Männern und 2,6 bei Frauen sicherlich einen wertvollen Beitrag leisten.

4.5.3 Hypertonie

Inwieweit die Einnahme von Antihypertensiva einen Risikofaktor für Stürze und möglichen Verletzungsfolgen darstellt, ist in der Literatur umstritten (Butt et al., 2013; Zang, 2013). Eine kanadische Studie an 543 572 Patient*innen über 65 Jahren, welche erstmals ein gängiges Antihypertensivum (Thiaziddiuretikum, ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Calciumkanalblocker oder Betablocker) verordnet bekommen hatten, konnte ein um 69% erhöhtes Risiko für einen Sturz in den ersten 45 Tagen nach Therapiebeginn ausmachen, wobei insbesondere die ersten 14 Tage ein erhöhtes Risiko aufwiesen (Butt et al., 2013). Ein Unterschied in der Sturzhäufigkeit nach Beginn einer antihypertensiven Therapie zwischen Männern und Frauen zeigte sich nicht, ebenso wenig ein Unterschied zwischen jüngeren Teilnehmenden und denjenigen über 80 Jahren (Butt et al., 2013). Stattdessen konnte eine positive Sturzanamnese im vorangegangenen Jahr als deutlicher Risikofaktor für das Auftreten von Stürzen im Zusammenhang mit dem Therapiebeginn mit Antihypertensiva ausgemacht werden (Butt et al., 2013). Bei

den Frauen der Kontrollgruppe, bei denen der Blutdruck stärker gesenkt wurde als in der FORTA-Gruppe traten durchschnittlich sogar etwas weniger Stürze auf als in der FORTA-Gruppe, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war. Die Autor*innen einer Metaanalyse führen an, dass eine engmaschige Überwachung in der Phase unmittelbar nach dem Beginn einer antihypertensiven Therapie, welche auftretende Hypotonien rasch registrieren und mittels Therapieanpassungen abfangen könnte, bevor es zu Stürzen oder anderen ADE kommt, vorteilhaft sein könnte (Zang, 2013). Bei einer Neuverordnung von Antihypertensiva oder anderen (potentiell sturzfördernden) Medikamenten im Rahmen eines stationären (geriatrischen) Aufenthalts wie im Studiensetting gegeben, könnte die Inzidenz von Stürzen und anderen ADE dementsprechend möglicherweise geringer ausfallen.

Die Hypertonie stellt wie unter 1.6.2 bereits ausgeführt eine bis ins hohe Alter ausgesprochen relevante Behandlungsindikation dar (Meid und Haefeli, 2016; Wehling et al., 2019). Der signifikant höhere durchschnittliche Blutdruck bei den Frauen könnte darauf hinweisen, dass vermeintlich mehr Frauen als Männer von einer Untertherapie ihres Hypertonus betroffen waren, was sich auch mit Angaben in der Literatur deckt (Garcia et al., 2016) – allerdings war auch die insgesamt Prävalenz von arterieller Hypertonie unter den Frauen der VALFORTA-Kohorte signifikant höher. Auch wurde der Blutdruck der Männer im Studienverlauf nicht gesenkt, sondern stieg im Mittel sogar leicht an. Bei den Frauen der Kontrollgruppe wurde der systolische Blutdruck bis zur Entlassung stärker gesenkt als bei den FORTA-Frauen. Überlegungen, inwieweit die Anwendung von FORTA bei den Frauen zu einer „sanfteren“ Reduktion des systolischen Blutdruckwerts beigetragen haben könnte, würde allein anhand dieser Beobachtungen allerdings auf reiner Spekulation beruhen.

Wie bereits mehrfach erwähnt, sind viele der Medikamente, für die eine erhöhte Nebenwirkungsrate bei Frauen nachgewiesen ist, Substanzen mit Ansatzpunkt am Herzkreislaufsystem (Franconi et al., 2007; Hofer-Dückelmann et al., 2011; Regitz-Zagrosek, 2006; Schwartz, 2003a; Thürmann, 2005; Zopf et al., 2008), wobei diese speziellen ADR (Husten durch ACE-Hemmer, Elektrolytverschiebungen, Blutungen unter Antikoagulantien etc.) in der VALFORTA-Studie nicht abgefragt und demnach auch nicht zur höheren Prävalenz von ADE in der Frauen-Kontrollgruppe beigetragen haben können. Eine Korrelation des Ausmaßes der Blutdrucksenkung mit dem

Auftreten von Ereignissen im Allgemeinen und Stürzen im Speziellen konnte in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden.

4.5.4 Entwicklung des Barthel Index

Unabhängig vom Geschlecht konnten Almagro et al. (2020) den Barthel-Index als unabhängigen Prädiktor für die 1-Jahres Mortalität älterer, hospitalisierter Patienten ausmachen. Das Vorliegen des geriatritypischen Merkmalskomplexes der „herabgesetzten Belastbarkeit/Gebrechlichkeit“ war in einer Analyse von Krankenkassendaten in Deutschland mit einem mehr als fünffachen Risiko für Versterben im Folgejahr sowie einem achtfachen Risiko für Heimübertritt assoziiert (Meinck und Lübke, 2013).

In einer früheren Publikation der VALFORTA-Daten konnten Pazan et. al (2019a) bereits mit einer Multivarianzanalyse zeigen, dass ein erhöhter FORTA-Score bei Aufnahme mit schlechteren Ergebnissen im geriatrischen Assessment einhergeht. So korrelierte der FORTA-Score signifikant mit den Ergebnissen der Testung von IADL, des Tinetti-Tests und des Essener Fragenbogens zur Tagesschläfrigkeit bei älteren Menschen, auch wenn Einflussgrößen wie Alter, Geschlecht, Anzahl der Medikamente und Erkrankungen und BMI angepasst waren (Pazan et al., 2019a). In der univariaten Analyse korrelierte der FORTA-Score zusätzlich auch mit dem Ergebnis im MMSE und der Handkraft (Pazan et al., 2019a). Signifikante Geschlechtsunterschiede bezüglich der Funktionalität waren bei der multivariaten Auswertung nur in Bezug auf die Handkraft aufgefallen (Pazan et al., 2019a). Darüber hinaus konnte eine signifikante Verbesserung des Barthel-Index in der FORTA-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe bereits in der Originalpublikation nachgewiesen werden (Wehling et al., 2016). Auch weitere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von PIM und schlechteren Ergebnissen in Bezug auf die ADL und weitere geriatrisches Assessments ausmachen (Manias et al., 2021). Ob und inwieweit die Reduktion von PIM im Sinne eines Deprescribing die Funktionalität älterer Menschen jedoch (wieder) verbessern kann, ist bislang wenig erforscht, das systematische Review von Thillainadesan et al. (2018) fand eine entsprechende Überprüfung und Assoziation lediglich für die VALFORTA-Studie.

In der vorliegenden Arbeit konnte für alle vier Gruppen eine signifikante Verbesserung des mittleren Barthel-Index über den Klinikaufenthalt hinweg ausgemacht werden, wobei nur für die FORTA-Frauen, welche einen signifikant geringeren Barthel-Index bei

Aufnahme aufwiesen, ein Vorteil gegenüber den Frauen der Kontrollgruppe im Sinne einer signifikant stärkeren Verbesserung gezeigt werden konnte. Frauen der Interventionsgruppe, - die signifikant älter waren und mehr Vorerkrankungen aufwiesen, was möglicherweise ihren schlechteren funktionellen Status (mit)erklären könnte - hatten bei Entlassung keinen besseren Barthel-Index als die Kontrollfrauen, jedoch fand eine Angleichung statt. Laut einer aktuellen Erhebung zur Patient*innen in der Akutgeriatrie, verbessert sich der Barthel-Index bei 81 % der Behandelten zwischen Aufnahme und Entlassung und bleibt bei 11 % unverändert (Bundesverband Geriatrie, 2022). Es ist jedoch bekannt, dass eine Hospitalisierung generell ein Risiko für den Verlust funktionseller Kapazitäten darstellt (Loyd et al., 2020), wobei die Abnahme des Barthel-Index bei akutstationären Aufenthalten sowie auch in Langzeitpflegeeinrichtungen durch Maßnahmen wie Krafttraining, Physio- und Ergotherapie abgefangen werden soll (Kruse et al., 2019; Liu et al., 2020; Martinez-Velilla et al., 2019). Der Einfluss von FORTA auf die Entwicklung des durchschnittlichen Barthel-Index ist bei Betrachtung dieser Umstände möglicherweise fraglich. Anders ist die Situation hingegen bei der Untersuchung der Risikoreduktion für abzuwendende Verläufe wie in der vorliegenden Arbeit im Rahmen der Risikoreduktionsanalyse durchgeführt: Bei der Analyse der Misserfolgswahrscheinlichkeiten für das Erreichen definierter Therapieziele in Bezug auf den Barthel-Index ließen sich durchgehend (signifikante) Vorteile der Interventionsgruppen gegenüber den Kontrollgruppen nachweisen. Unter verschiedenen Betrachtungsweisen konnte kein signifikanter Unterschied in der absoluten Risikoreduktion durch FORTA zwischen Männern und Frauen ausgemacht werden, jedoch war die ARR bei den Frauen immer etwas größer, was aus der stets geringeren Erfolgswahrscheinlichkeit der Kontrollfrauen gegenüber den Männern der Kontrollgruppe resultierte, während die Erfolgswahrscheinlichkeiten beider Geschlechter in den Interventionsgruppen kaum unterschiedlich waren. Wie bereits unter 1.3.2 ausgeführt, wird bei Frauen tendenziell eine niedrigere Funktionalität im Alter beobachtet als bei Männern (Almagro et al., 2020; Baltes et al., 1996a; Liang et al., 2008; Walter et al., 2008). Möglicherweise können die Beobachtungen dieser Arbeit ein Hinweis darauf sein, dass Frauen stärker durch Fehltherapien in Bezug auf ihre Funktionalität beeinträchtigt sind (Schmitt et al., 2022).

Die Überlegungen, die den unterschiedlichen Betrachtungsweisen zugrunde lagen, wurden bereits in den Kapiteln 2.2.2 und 3.2.4 thematisiert. Durch verschiedene Anpassungen sollte vermieden werden, dass die Entwicklungen zu vieler Patient*innen

fälschlicherweise als „Misserfolg“ klassifiziert werden. Der Nachteil dieser Betrachtungsweisen wiederum ist, dass die ausgeschlossenen Teilnehmenden sich zwar beispielsweise nicht mehr im Sinne eines „Erfolgs“ hätten verbessern, wohl aber hätten verschlechtern können. Hier müssen demnach die Erfolge als überschätzt angesehen werden. Letztlich hat jede Betrachtungsweise in sich Schwächen, welche an entsprechender Stelle bereits angesprochen wurden. Dass dennoch alle Ansätze ähnliche Ergebnisse erbrachten, spricht für deren Konsistenz. Letztlich konnte trotz der oben angeführten möglichen Vorteile für Frauen eine Äquivalenz auf 20%-Niveau für den positiven Einfluss von FORTA auf das Erreichen der Therapieziele für den Barthel-Index unter allen Betrachtungsweisen bei Männern und Frauen nachgewiesen werden. Wie bereits im Kapitel 2.1.2 angesprochen, besteht Kritik ob der Aussagekraft des Barthel-Index hinsichtlich eines objektiven Therapieerfolgs (Berthold und Weiss-Trachsel, 2020). Dennoch stellt der Barthel-Index ein gängiges geriatrisches Assessmentwerkzeug dar (Neubart, 2015). Über die Implementierung der MCID für die Entwicklung des Barthel-Index (de Morton et al., 2010) in die Erfolgsdefinitionen für die Risiko-Reduktions-Analysen wurde versucht, diesen Kritikpunkten ein Stück weit entgegenzukommen, da durch die sogenannten minimal clinically important difference (MCID) ein patienten- und lebensqualitätbezogener Endpunkt in den Fokus genommen wird (Jaeschke et al., 1989): Die definierten Therapieziele waren jeweils mit der Verbesserung um 11,4 Punkte assoziiert, welche der MCID für den Barthel-Index entsprechen (de Morton et al., 2010; Jaeschke et al., 1989), deren Erreichen eine subjektive Beschwerdebesserung bei Patient*innen ermöglicht. Es konnte gezeigt werden, dass die FORTA-Intervention Männer wie Frauen mit einer NNT von maximal 8,6 bis minimal 4,8 darin unterstützt, die barthelindexbezogenen Therapieziele zu erreichen. Damit ist nachgewiesen, dass die Anwendung von FORTA den Medikationsplan der Patient*innen nicht nur unter akademischen Aspekten *verschönert*, sondern auch messbare Erfolge in Bezug auf die Lebensqualität der Patienten erreichen kann (Schmitt et al., 2022). Infolge einer verbesserten Funktionalität gemessen am Barthel-Index wird beispielsweise auch bei hochaltrigen Patient*innen ein Verbleib in der eigenen Wohnung wahrscheinlicher (Kwetkat et al., 2014). Die Optimierung des Medikationsplans durch die Anwendung von FORTA kann damit einen Baustein zu Förderung und Erhalt funktioneller Kapazitäten und Selbstständigkeit neben bereits etablierten Maßnahmen darstellen. Des Weiteren wurde nachgewiesen, dass Männer wie Frauen bei gleicher bzw.

äquivalenter Verbesserung des FORTA-Scores auch äquivalent in Bezug auf die Verbesserung des Barthel-Index profitieren können (Schmitt et al., 2022).

4.6 Chancen für Frauen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte verdeutlicht werden, welche besonderen Bedürfnisse und Herausforderungen bei der Behandlung älterer Menschen im Allgemeinen und älterer Frauen im Besonderen bestehen. Für derartige Betrachtungen stellen alte Frauen aus verschiedenen Gründen eine besonders beachtenswerte Bevölkerungsgruppe dar: Wie in vorangehenden Kapiteln ausgeführt wurde, sind Frauen mit zunehmendem Alter in ihrer Anzahl den Männern infolge der höheren weiblichen Lebenserwartung deutlich überlegen (Baltes et al., 1996a; Davidson et al., 2011; Luy, 2002; Statistisches Bundesamt, 2016; Walter et al., 2008; WHO, 2019). Sie weisen mehr chronische Erkrankungen auf (Baltes et al., 1996a; Davidson et al., 2011; Oksuzyan et al., 2008; Sieverding und Kendel, 2012; Verbrugge, 1985) und stellen die größte Zielgruppe für Pharmaka überhaupt dar (Rochon et al., 2020; Rochon et al., 2021; Schwartz, 2007). Körperliche Einschränkungen sind bei Frauen stärker ausgeprägt (Almagro et al., 2020; Baltes et al., 1996a; Liang et al., 2008; Oksuzyan et al., 2008; Walter et al., 2008) und sie haben ein höheres Risiko im Alter allein zu leben (Baltes et al., 1996a; Davidson et al., 2011; Statistisches Bundesamt, 2015, 2016). Damit verbunden besteht ein höherer (externer) Pflegebedarf als bei gleichaltrigen Männern (Davidson et al., 2011; Mayer et al., 1996; Statistisches Bundesamt, 2015, 2016, 2020). Frauen bewerten ihre Gesundheit und die damit verbundene Lebensqualität oftmals schlechter als Männer (Caroli und Weber-Baghdiguian, 2016; Ellert und Kurth, 2013; Mayer et al., 1996; Oksuzyan et al., 2008; Robert Koch-Institut, 2006, 2015; Statistisches Bundesamt, 2016), ihre höhere Lebenserwartung geht auch mit einer höheren Anzahl von Jahren bei eingeschränkter Gesundheit (UHL) einher (Healy, 1991; Robert Koch-Institut, 2006; Van Oyen et al., 2013). Außerdem leiden sie häufiger unter ADR/ADE (Dequito et al., 2011; Franconi et al., 2007; Hofer-Dückelmann et al., 2011; Krähenbühl, 2015; Krähenbühl-Melcher et al., 2007; Martin et al., 1998; Rochon et al., 2021; Schwartz, 2007; Thürmann, 2005; Vitale et al., 2017; Zopf et al., 2008). Dies wird unter anderem auch damit in Verbindung gebracht, dass sie lange Zeit in der medizinischen Forschung und der Erprobung neuer Medikamente unterrepräsentiert waren und sich erst langsam ein Bewusstsein für die damit einhergehenden Probleme entwickelt (Carey et al., 2017; Franconi et al., 2007). Auch wenn

Themen der Gendermedizin in der jüngeren Vergangenheit zunehmend Gehör finden (Cassese und Zuber, 2011; Lohff und Rieder, 2008; Regitz-Zagrosek, 2017; Regitz-Zagrosek und Seeland, 2012; Rochon et al., 2020), sind Geschlechtsunterschiede bei älteren Menschen als Personen mit sinkenden Geschlechtshormonspiegeln wenig erforscht (Rochon et al., 2020; Schwartz, 2007). Weil Frauen häufiger als Männer keinen Fürsprecher für ihre Bedürfnisse und Wünsche (mehr) haben (Regitz-Zagrosek, 2020; Rochon et al., 2021), scheint das Berücksichtigen dieser ärztlicherseits umso bedeutender.

In den folgenden Abschnitten soll deshalb nochmals tiefergehend betrachtet werden, welche Chancen einerseits die Anwendung von FORTA und andererseits die Durchführung sekundärer Analysen wie diese Arbeit für die Behandlung von älteren Menschen haben könnten und dabei aus den genannten Gründen insbesondere ältere Frauen in den Fokus genommen werden.

4.6.1 Chancen durch FORTA

Der FORTA-Score als neues Instrument zur Quantifizierung von Fehltherapien bei älteren Personen lag bei Aufnahme bei den Teilnehmenden aller vier Gruppen bei drei Punkten und damit höher als die in der Literatur ansonsten häufig angegebene Prävalenz von PIM, welche je nach Setting in aller Regel als < 1 PIM pro Person angegeben wird (Gallagher et al., 2011; Steinhagen-Thiessen und Borchelt, 1996; Toepfer et al., 2019; Tommelein et al., 2015). Hier muss beachtet werden, dass bei beiden Geschlechtern in VALFORTA bis zu zwei Dritteln der Fehltherapien durch Untertherapie entstand, die eigentliche „PIM-Prävalenz“ demnach allenfalls einen der Punkte ausmacht. Eine großangelegte retrospektive Studie an mehr als 80 000 stationär aufgenommenen Patient*innen über 65 Jahren in Kanada (Thomas und Nguyen, 2020) kam hinsichtlich der Prävalenz STOPP-PIM und START-PPO zu ähnlichen Ergebnissen wie in VALFORTA, wobei der Anteil von PPO an den Gesamtbehandlungsfehlern geringer war (3,55 STOPP-PIM/Patient*in und 0,72 START-PPO/Patient*in). Beachtet werden muss außerdem, dass eine Verordnung von PIM der FORTA-Kategorie C allein bei fehlenden (besser geeigneten) Alternativen und bestehender Therapieindikation keine Übertherapie im Sinne des FORTA-Scores darstellt, in der Kategorie D jedoch in jedem Fall (Wehling et al., 2016). Die STOPP-PIM Prävalenz bei Thomas und Nguyen (2020) ist demnach nicht mit der Prävalenz der Übertherapien in

VALFORTA gleichzusetzen. Daneben identifizierten Thomas und Nguyen (2020) noch 1,03 sogenannte STOPP PPO pro Patient*in, „bei denen eine neue Verschreibung das Versäumnis korrigiert“ [S. 10 in (Thomas und Nguyen, 2020)], was demnach im FORTA-Score den Fehltherapien entspricht, bei denen eine bestehende Erkrankung zwar behandelt wird, allerdings nicht mit dem nach FORTA tauglichsten Medikament (= Übertherapie mit dem falschen plus Untertherapie mit dem richtigen Medikament) (Wehling et al., 2016). Dies zeigt, dass die Anwendung von PILA (Pazan et al., 2019b) – hier des FORTA-Prinzips sowie der START/STOPP-Klassifikation – einen größeren Optimierungsbedarf aufdecken kann als die alleinige Identifizierung von PIM. Von einer Detektion der Untertherapien und entsprechender Vorteile, wie sie insbesondere unter Abschnitt 4.5.2 diskutiert wurden, könnten dabei Frauen noch stärker profitieren, da diese zu einem signifikant größeren Anteil von Untertherapien betroffen waren.

Wie die Berechnungen zur ARR für Misserfolge durch FORTA in Bezug auf die Entwicklung des FORTA-Scores sowie der isolierten Über- und Untertherapiescores zeigen konnten, waren die ARR bei Männern wie bei Frauen größer, wenn Patient*innen ohne entsprechende Fehltherapien von der Analyse ausgeschlossen wurden. Dies scheint einerseits einleuchtend – wo mehr „im Argen“ liegt, besteht größeres Verbesserungspotential –, andererseits unterstreicht es die Bedeutung des FORTA-Ansatzes für in der Literatur besonders bezüglich Fehltherapien bzw. PIM exponierte Patient*innengruppen: Patient*innen mit einer hohen Anzahl von Dauermedikamenten bzw. Polypharmazie (Nothelle et al., 2019; Tommelein et al., 2015; Wauters et al., 2016) – und Frauen (Nothelle et al., 2019; Rochon et al., 2021; Toepfer et al., 2019). Dass für die vorgenannten Analysen unter manchen Betrachtungsweisen Teilnehmende mit geringem FORTA-Score (0 oder 1 Punkt) bei Aufnahme ausgeschlossen wurden, welche sich nicht mehr im Sinne eines „Erfolgs“ hätten verbessern können, birgt jedoch das Risiko, zu verpassen, wenn sich speziell diese Patient*innen während des Studienzeitraums durch hinzukommende Fehltherapien verschlechtert hätten. Die Erfolge müssen hier dementsprechend als überschätzt angesehen werden.

ADR/ADE, wie sie auch in VALFORTA erfasst wurden, haben das Potential, Wohlbefinden, Genesung, Funktionalität und Compliance der betroffenen Patient*innen einzuschränken und die Mortalität zu erhöhen (Boss und Kribben, 2022; Burkhardt, 2019b; Krähenbühl-Melcher et al., 2007; Meinck und Lübke, 2013; Peel, 2011), weshalb ihre Verhütung, zu der die Medikationsoptimierung durch FORTA wie gezeigt

beitragen kann, als bedeutendes Ziel geriatrischer Behandlung angesehen werden muss (Fick et al., 2003; Schmitt et al., 2022). In dieser, wie auch in früheren Arbeiten mit den in VALFORTA erhobenen Daten (Wehling et al., 2016), konnte außerdem gezeigt werden, dass die Anwendung von FORTA Behandler*innen darin unterstützen kann, Medikationsfehler zu reduzieren (Pazan et al., 2018a; Schmitt et al., 2022; Wehling et al., 2016) und den Zugewinn von Funktionalität zu fördern (Schmitt et al., 2022; Wehling et al., 2016), wobei für diese Effekte die NNT in aller Regel kleiner zehn Patient*innen ist. Es ist daher davon auszugehen, dass FORTA zur merklichen Optimierung des Gesundheitszustandes älterer Personen beitragen und dabei insbesondere einen Weg zur Verbesserung von Frauengesundheit darstellen kann (Schmitt et al., 2022).

Im Fall von beendeten Untertherapien macht sich ein Effekt lediglich langfristig bemerkbar (Pazan et al., 2018a), bei der im Rahmen dieser Arbeit betrachteten Beendigung der Untertherapie von Osteoporose und KHK idealerweise durch das Verhindern pathologischer Frakturen oder kardiovaskulärer Ereignisse bzw. den verlangsamten Progress einer bestehenden Herzkreislauferkrankung (Barrionuevo et al., 2019; Compston et al., 2019; Meid und Haefeli, 2016; Wehling et al., 2019). Andererseits ist nicht sicher, ob ein/eine Patient*in, bei der/dem eine Übertherapie mit PPI beendet wurde, jemals eine ADR davon erfahren hätte oder ob er/sie wiederum in der Folge womöglich doch eine gastrointestinale Blutung entwickelt. Die kurzfristigen Effekte, die bereits während des Beobachtungszeitraums auftraten (weniger Ereignisse, stärkere Verbesserung des Barthel-Index) sind vermutlich eher als Folge der FORTA-bedingten Reduktion ungeeigneter Medikamente zu interpretieren (Pazan et al., 2018a). Zur Erforschung des längerfristigen protektiven Effekts von FORTA und möglichen Geschlechtsunterschieden wären Längsschnittstudien notwendig.

Kontroll- und Interventionsgruppe unterschieden sich bei Männern und Frauen dadurch, dass die Patient*innen der FORTA-Gruppen jeweils signifikant älter waren als die der Kontrollgruppen. Unter der Annahme, dass ein höheres Lebensalter auch mit einer erhöhten Morbidität assoziiert sei, könnten positive Effekte, die die Anwendung von FORTA bewirken könnte, durch diesen Gruppenunterschied unterschätzt werden und vermeintlich in einem in Bezug auf das Alter homogenen Gruppenvergleich stärker als bisher zutage treten. Darüber hinaus wiesen die Frauen der FORTA-Gruppe eine signifikant höhere Anzahl von Dauerdiagnosen als die Frauen der

Kontrollgruppe auf. Diese Beobachtung stützt die These, dass das höhere Durchschnittsalter der Frauen in der Interventionsgruppe auch mit einer höheren Morbidität einhergeht, welche die durch FORTA möglicherweise induzierbaren klinischen Endpunkteffekte abschwächen könnte. Die FORTA-Männer wiesen ebenfalls im Durchschnitt knapp eine Diagnose mehr auf als ihre jüngere Kontrollgruppe, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war ($p = 0,1513$).

Wie bereits unter 4.4 ausgeführt, scheint FORTA kein Werkzeug zur Reduktion von Polypharmazie zu sein (Wehling et al., 2016). Vielmehr eröffnet die Anwendung von FORTA das Potential, älteren Menschen einer für sie effektiven Therapie zuzuführen und somit längerfristig ihre Lebensqualität und Funktionalität zu erhalten – dass das kalendarische Alter alleine kein Anlass für „therapeutische[n] Nihilismus“ [S. 264 in (Wehling et al., 2019)] sein sollte, dürfte durch die Ausführungen dieser Arbeit, insbesondere zu Restlebenserwartung älterer Patient*innen (Vgl. Kapitel 1.3.4), deutlich geworden sein.

4.6.2 Chancen durch sekundäre Analysen

Wie bereits unter 1.1 aufgeführt, besteht eine bedeutende Wissenslücke im Hinblick auf die Verträglichkeit und Wirksamkeit zugelassener Therapien insbesondere bei älteren Frauen, auch weil viele Studien nicht im Hinblick auf Geschlechtsunterschiede ausgewertet wurden (Cassese und Zuber, 2011; Kim und Menon, 2009; Rochon et al., 2020; Vitale et al., 2017). Die sekundäre Analyse dieser Studien mit dem Fokus auf Unterschiede zwischen den Geschlechtern, wie sie in der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde, birgt diesbezüglich großes Potential, diese Wissenslücke zügig und ohne besonderen Aufwand zumindest in Teilen zu schließen.

Ein weiterer Vorteil dieser Art von Informationsgewinnung besteht darin, dass die Daten der VALFORTA-Studie (Wehling et al., 2016) nicht primär mit dem Fokus auf Geschlechtsunterschieden erhoben worden waren und sie dadurch vermeintlich weniger verzerrt (im Englischen *biased*) sind: Die Erwartungen, welche der Versuchsleitende bezüglich bestehender Geschlechtsunterschiede oder -effekte möglicherweise hat (Vgl. Sieverding und Kendel (2012)), könnten die erhobenen Daten und die Studienergebnisse verzerren – man spricht hier vom Rosenthal-Effekt (Faller, 2019). Insbesondere weil die Durchführung von Studien an älteren Personen und Frauen wie zu Anfang dieser Arbeit dargelegt, durchaus herausfordernd und schwierig sein kann,

sollten bereits erhobene Daten zu diesen Patient*innengruppen umso umfassender genutzt werden.

Ein Nachteil einer sekundären oder retrospektiven Datenanalyse ist jedoch, dass die erhobenen Merkmale nicht mehr beeinflusst und fehlende Informationen nicht ergänzt werden können (Weiß, 2013).

4.7 Limitationen

Wie bereits unter 4.1 ausgeführt, entspricht die VALFORTA-Kohorte keinesfalls der Grundgesamtheit der älteren Menschen, da die Patient*innen, welche auf einer akut-geriatrischen Station behandelt werden zum einen spezielle Problemfelder wie ein hohes Komplikationsrisiko, Immobilität oder Frailty im Sinne der GTMM (Berthold und Huhn, 2020; Gregersen et al., 2020; Meinck und Lübke, 2013), zum anderen akuten Behandlungsbedarf aufweisen (Vgl. Kapitel 1.3.5). Der Vergleich mit den BASE- und BASE II-Kohorten zeigte in den verschiedensten Bereichen Unterschiede zwischen den geriatrischen VALFORTA-Patient*innen und älteren Menschen in ihrem Alltagsumfeld. Hierbei spielt auch die Selektion besonders erkrankter Patient*innen mit ausgeprägter Medikation durch die Einschlusskriterien (Wehling et al., 2016) eine Rolle. Daraus ergibt sich eine Studienkohorte, die vermeintlich besonders von der Medikationsoptimierung durch FORTA profitieren kann. Andererseits kann ein möglicher präventiver Effekt von FORTA bei Patient*innen nahe ihres Lebensendes auch unterschätzt werden.

Obwohl die sekundäre Analyse möglicher Geschlechtsunterschiede bereits im Studiendesign zur VALFORTA-Studie (Wehling et al., 2016) vorgesehen war, waren die resultierenden vier Subgruppen (MK, MI, FK und FI) so klein, dass die Überprüfung von Parametern mit kleinen Fallzahlen nicht sinnvoll möglich war. Dies betraf beispielsweise den Vergleich weiterer spezifischer Fehltherapien, die lediglich in wenigen Teilnehmenden pro Subgruppe bestanden hatten, oder die Veränderung weiterer Funktionsparameter, die nicht bei allen Patient*innen bei Aufnahme und Entlassung erhoben wurden. Daneben waren bestehende Unterschiede – sowohl zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe, als auch zwischen dem FORTA-Effekt (ARR) bei Männern und Frauen - von dieser Problematik betroffen: Auch wenn viele ARR-Differenzen teilweise deutlich kleiner als 10 % waren, waren die Konfidenzintervalle infolge der kleinen

Stichprobengrößen zu breit, als dass sie innerhalb der $\pm 10\%$ -Grenzen zu liegen gekommen wären. Dies betraf insbesondere den Vergleich von Kontrolle und Intervention zwischen den Männergruppen, beispielsweise bei der Verhütung von Ereignissen oder der Verbesserung des Barthel-Index durch die Anwendung von FORTA. Dadurch kann nicht abschließend geklärt werden, ob FORTA diesbezüglich nur bei Frauen einen protektiven Effekt darstellen kann oder ob sich dieser Effekt auch bei Männern im Falle entsprechend größerer Stichprobenumfänge zeigen würde. Eine weiterführende, breiter angelegte Analyse ist hier sicherlich empfehlenswert.

Einige der erfassten Ereignisse sind nur schwierig objektivierbar, so beispielsweise Übelkeit oder Schwindel (Wehling et al., 2016). Deren Prävalenz ist damit stark vom Berichtsverhalten der Teilnehmenden abhängig, für das Geschlechtsunterschiede beschrieben sind (Barsky et al., 2001; Caroli und Weber-Baghdiguian, 2016; Gijssbers van Wjik und Kolk, 1997; Oksuzyan et al., 2008; Sieverding und Kendel, 2012). Andererseits stellen ADR und die Sorge davor einen wichtigen Aspekt für die Therapieadhärenz von Patient*innen dar (Burkhardt, 2019b) – inwieweit hierbei die Unterscheidung von objektivierbaren und rein subjektiven wahrgenommen ADR/ADE relevant ist, ist wahrscheinlich fraglich.

Die Beobachtungszeit umfasste lediglich die Zeit des stationären Aufenthalts, wodurch keine Aussage über mögliche Langzeiteffekte der Medikamentenoptimierung durch FORTA getroffen werden können. Weitere Überlegungen hierzu finden sich unter 4.6.1.

Durch die binäre Betrachtung des Geschlechts der Teilnehmenden ist, wie unter 1.2 ausgeführt eine Unterscheidung von geschlechts-spezifischen und geschlechts-typischen Eigenschaften und Unterschieden zwischen Männern und Frauen nicht möglich. Im Rahmen des GendAge-Projekts wurde aus diesem Grund ein Gender-Score angewandt (Pohrt et al., 2022), welcher gegebenenfalls auch in zukünftigen Studien zu Geschlechtsunterschieden im Effekt von Werkzeugen zur Medikationsoptimierung miteinbezogen werden könnte.

Bei der angewendeten Äquivalenzanalyse zeigt sich eine Schwäche dieser Betrachtungsweise: Äquivalenz auf 20 %-Niveau wurde auch nachgewiesen für die ARR von Männern und Frauen in Bezug auf das Auftreten von Ereignissen (Vgl. 3.3) – für diese ARR wurde jedoch im Voraus ein signifikanter Unterschied nachgewiesen (Vgl. 3.2.3).

Bei entsprechend großen Äquivalenzschranken können (signifikante) Unterschiede demnach auch verpasst werden (Schmitt et al., 2022), was in der Interpretation der Ergebnisse bedacht werden sollte.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Für viele der in den vergangenen Jahrzehnten entwickelten Werkzeuge zur Medikationsoptimierung bei älteren Patient*innen gibt es nur begrenzte Kenntnis zu ihrem Effekt auf klinische Endpunkte. Noch weniger Wissen besteht demnach dazu, ob und inwieweit der Effekt derartiger De-/Represcribing-Maßnahmen sich zwischen älteren Männern und Frauen unterscheidet. Obwohl in den vergangenen Jahren das Engagement der Forschung im Bereich der Gendermedizin deutlich zugenommen hat, wurden Geschlechtsunterschiede bei hochaltrigen Patient*innen bislang wenig betrachtet.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Daten der im Jahr 2016 publizierten Validierungsstudie der FORTA-Klassifikation (VALFORTA) erneut statistisch ausgewertet und auf Unterschiede in den Endpunkteffekten zwischen Männern und Frauen untersucht. Daneben bot der Datensatz auch Informationen zu Geschlechtsunterschieden der eingeschlossenen geriatrischen Patient*innen beispielsweise bezüglich des Alters, der Art der Fehltherapien, der Erkrankungsprävalenzen oder ihrer häuslichen Versorgung. Die eingeschlossenen Frauen waren älter und wiesen im Schnitt weniger Diagnosen auf, wobei kein Unterschied in der mittleren Anzahl der Dauermedikamente zwischen Männern und Frauen bestand. Auch waren Frauen häufiger im Pflegeheim versorgt, während Männer eher noch zuhause lebten. Während Männer häufiger von Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit, Vorhofflimmern und Diabetes mellitus Typ 2 betroffen waren, wiesen Frauen häufiger subakute Erkrankungen wie Osteoporose, Demenz oder Depressionen auf. Bei beiden Geschlechtern bestand die Mehrzahl der Therapiefehler aus Untertherapien bestehender Behandlungsindikationen, wobei Frauen noch häufiger von Untertherapie betroffen waren. Die Anwendung des FORTA-Prinzips konnte die Medikationsqualität gemessen am FORTA-Score bei beiden Geschlechtern im gleichen Ausmaß verbessern. Nur bei den Frauen trat bei den Teilnehmenden der Interventionsgruppe eine geringere Anzahl von Unerwünschten Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts auf und insgesamt waren Frauen seltener als Männer von derartigen Ereignissen betroffen. Diese Beobachtung steht der gängigen Auffassung der Literatur, wonach Frauen häufiger von unerwünschten Arzneimittelereignissen betroffen sind entgegen, mögliche Gründe hierfür werden im Rahmen der Arbeit ausführlich erörtert. Therapieziele wie die Verbesserung des Barthel-Index konnten Frauen und Männer der Interventionsgruppe signifikant häufiger erreichen, wobei kein Unterschied zwischen diesem Effekt bei den Geschlechtern

auszumachen war. Mit der Beendigung der Untertherapie von KHK und Osteoporose konnte die Anwendung von FORTA bei beiden Geschlechtern dazu beitragen, die Versorgung der geriatrischen Patient*innen bei einer jeweils vermeintlich typischen Männer- bzw. Frauenkrankheit zu verbessern (NNT jeweils <4). Daneben wurde bei Männern wie bei Frauen die bei geriatrischen Patient*innen hochprävalente Übertherapie mit Protonenpumpenhemmern durch FORTA häufiger beendet. Die Verbesserung des FORTA-Scores durch die Anwendung des FORTA-Prinzips war darüber hinaus auf 20%-Niveau bei Männern und bei Frauen äquivalent, ebenso für selektiven Über- und Untertherapiescore und die Verbesserung der Funktionalität gemessen am Barthel-Index.

Mit einer stetig wachsenden Patient*innenanzahl auf geriatrischen Stationen im Rahmen des demografischen Wandels und bei beiden Geschlechtern weiterhin steigender Lebenserwartung, stellt die bestmögliche Versorgung älterer Frauen - welche den überwiegenden Anteil dieser Kohorte ausmachen - eine bedeutende ärztliche Herausforderung für die Zukunft dar. Die vorliegende Arbeit sowie die im Rahmen dieser veröffentlichte Publikation konnten zeigen, dass die Anwendung von FORTA hierfür möglicherweise einen wertvollen Beitrag leisten kann, da sie nachgewiesenermaßen die Therapiequalität verbessert, was sich wiederum positiv auf klinische Outcomes wie die Verhütung unerwünschter Ereignisse oder die Verbesserung der Funktionalität und Lebensqualität älterer Patientinnen auswirkt.

Die geringe Stichprobengröße bedingt Limitationen der Übertragbarkeit auf ältere Männer und Frauen im klinischen Alltag.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Abramowitz, J., Thakkar, P., Isa, A., Truong, A., Park, C. und Rosenfeld, R.M. (2016). Adverse Event Reporting for Proton Pump Inhibitor Therapy: An Overview of Systematic Reviews. *Otolaryngol Head Neck Surg* 155, 547-554.
- Akintayo-Usman, N.O. (2021). Fragmentation of care: a major challenge for older people living with multimorbidity. *Geriatr Gerontol Aging* 15.
- Akoglu, H. (2018). User's guide to correlation coefficients. *Turk J Emerg Med* 18, 91-93.
- Almagro, P., Ponce, A., Komal, S., de la Asuncion Villaverde, M., Castrillo, C., Grau, G., Simon, L. und de la Sierra, A. (2020). Multimorbidity gender patterns in hospitalized elderly patients. *PLoS One* 15.
- Ambrose, A.F., Paul, G. und Hausdorff, J.M. (2013). Risk factors for falls among older adults: a review of the literature. *Maturitas* 75, 51-61.
- Augurzky, B., Hentschker, C., Pilny, A. und Wübker, A. (2017). Krankenhausreport 2017. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. (Berlin: BARMER), S. S.
- Auvinen, K., Raisanen, J., Merikoski, M., Mantyla, A., Kumpusalo-Vauhkonen, A., Enlund, H., Liukkonen, T., Jyrkka, J., Lonnroos, E. und Mantyselka, P. (2019). The Finnish Interprofessional Medication Assessment (FIMA): baseline findings from home care setting. *Aging Clin Exp Res* 31, 1471-1479.
- Auvinen, K., Raisanen, J., Voutilainen, A., Jyrkka, J., Mantyselka, P. und Lonnroos, E. (2021). Interprofessional Medication Assessment has Effects on the Quality of Medication Among Home Care Patients: Randomized Controlled Intervention Study. *J Am Med Dir Assoc* 22, 74-81.
- Auvinen, K., Voutilainen, A., Jyrkka, J., Lonnroos, E. und Mantyselka, P. (2020). Interprofessional medication assessment among home care patients: any impact on functioning? Results from a randomised controlled trial. *BMC Geriatr* 20.
- Ayub, N., Faraj, M., Ghatan, S., Reijers, J.A.A., Napoli, N. und Oei, L. (2021). The Treatment Gap in Osteoporosis. *J Clin Med* 10.
- Baltes, M.M., Horgas, A.L., Klingenspor, B., Freund, A.M. und Carstensen, L.L. (1996a). Geschlechtsunterschiede in der Berliner Altersstudie. In *Die Berliner Altersstudie* K.U. Meyer und P.B. Baltes, Hgg. (Berlin Akademie Verlag), S. 573-598.
- Baltes, P.B., Mayer, K.U., Helmchen, H. und Steinhagen-Thiessen, E. (1996b). Die Berliner Altersstudie (BASE): Überblick und Einführung In *Die Berliner Altersstudie*, K.U. Mayer und P.B. Baltes, Hgg. (Berlin: Akademie Verlag), S. 21-54.
- Barrionuevo, P., Kapoor, E., Asi, N., Alahdab, F., Mohammed, K., Benkhadra, K., Almasri, J., Farah, W., Sarigianni, M., Muthusamy, K., et al. (2019). Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 104, 1623-1630.

- Barsky, A.J., Peekna, H.M. und Borus, J.F. (2001). Somatic Symptom Reporting in Women and Men. *J Gen Intern Med* 16, 266-275.
- Beers, M.H., Ouslander, J.G., Rollinger, I., Reuben, D.B., Brooks, J. und Beck, J.C. (1991). Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 151, 1825-1832.
- Ben-Yacov, L., Ainembabazi, P. und Stark, A.H. (2017). Is it time to update body mass index standards in the elderly or embrace measurements of body composition? *Eur J Clin Nutr* 71, 1029-1032.
- Berthold, H.K. (2020a). Erkrankungen der Niere, Wasser- und Elektrolythaushalt In *Leitfaden Geriatrie Medizin*, H.K. Berthold, Hg. (München: Elsevier), S. 547-569.
- Berthold, H.K. (2020b). Frailty/Sarkopenie. In *Leitfaden Geriatrie Medizin*, H.K. Berthold, Hg. (München: Elsevier), S. 314-323.
- Berthold, H.K., Böhme, H., Franke, E., Huhn, S. und Kutschke, A. (2020). Veränderungen im Prozess des Alterns. In *Leitfaden Geriatrie Medizin*, H.K. Berthold, Hg. (München: Elsevier), S. 4-49.
- Berthold, H.K. und Huhn, S. (2020). Organisation der geriatrischen Versorgung. In *Leitfaden Geriatrie Medizin*, H.K. Berthold, Hg. (München: Elsevier), S. 137-178.
- Berthold, H.K. und Weiss-Trachsel, R. (2020). Geriatrische Assessments und Mobilitätsdiagnostik. In *Leitfaden Geriatrie Medizin*, H.K. Berthold, Hg. (München: Elsevier), S. 181-223.
- Bertram, L., Bockenhoff, A., Demuth, I., Duzel, S., Eckardt, R., Li, S.C., Lindenberger, U., Pawelec, G., Siedler, T., Wagner, G.G., *et al.* (2014). Cohort profile: The Berlin Aging Study II (BASE-II). *Int J Epidemiol* 43, 703-712.
- Blumenthal, K.G., Peter, J.G., Trubiano, J.A. und Phillips, E.J. (2019). Antibiotic allergy. *The Lancet* 393, 183-198.
- Boss, K. und Kribben, A. (2022). Behandlung und Progressionsbeeinflussung des akuten Nierenversagens. *Dtsch Med Wochenschr* 147, 246-252.
- Bourgeois, F.T., Olson, K.L., Tse, T., Ioannidis, J.P. und Mandl, K.D. (2016). Prevalence and Characteristics of Interventional Trials Conducted Exclusively in Elderly Persons: A Cross-Sectional Analysis of Registered Clinical Trials. *PLoS One* 11, e0155948.
- Budnitz, D.S., Shehab, N., Kegler, S.R. und Richards, C.L. (2007). Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med* 147, 755-765.
- Bundesverband Geriatrie (2022). Mitteilungen des BV Geriatrie. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 55, 436-442.
- Burkhardt, H. (2019a). Pharmakotherapie und geriatrische Syndrome. In *Arzneitherapie für Ältere*, M. Wehling und H. Burkhardt, Hgg. (Berlin: Springer), S. 281-326.

- Burkhardt, H. (2019b). Weitere Problemfelder der Gerontopharmakotherapie und pragmatische Empfehlungen. In *Arzneitherapie für Ältere*, M. Wehling und H. Burkhardt, Hgg. (Berlin: Springer), S. 327-352.
- Busch, M.A. und Kuhnert, R. (2017). 12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2, 64-69.
- Butt, D.A., Mamdani, M., Austin, P.C., Tu, K., Gomes, T. und Glazier, R.H. (2013). The risk of falls on initiation of antihypertensive drugs in the elderly. *Osteoporos Int* 24, 2649-2657.
- Cahir, C., Bennett, K., Teljeur, C. und Fahey, T. (2013). Potentially inappropriate prescribing and adverse health outcomes in community dwelling older patients. *Br J Clin Pharmacol* 77, 201-210.
- Cameron, E.J., Bowles, S.K., Marshall, E.G. und Andrew, M.K. (2018). Falls and long-term care: a report from the care by design observational cohort study. *BMC Fam Pract* 19, 73.
- Carey, J.L., Nader, N., Chai, P.R., Carreiro, S., Griswold, M.K. und Boyle, K.L. (2017). Drugs and Medical Devices: Adverse Events and the Impact on Women's Health. *Clin Ther* 39, 10-22.
- Caroli, E. und Weber-Baghdiguian, L. (2016). Self-reported health and gender: The role of social norms. *Soc Sci Med* 153, 220-229.
- Cassese, M. und Zuber, V. (2011). Clinical trials and gender medicine. *Ann Ist Super Sanita* 47, 100-103.
- Cenzer, I.S., Tang, V., Boscardin, W.J., Smith, A.K., Ritchie, C., Wallhagen, M.I., Espaldon, R. und Covinsky, K.E. (2016). One-Year Mortality After Hip Fracture: Development and Validation of a Prognostic Index. *J Am Geriatr Soc* 64, 1863-1868.
- Chan, Y. (2003). *Biostatistics 104: Correlational Analysis*. Singapore Med J 44, 614-619.
- Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L. und MacKenzie, C.R. (1987). A NEW METHOD OF CLASSIFYING PROGNOSTIC COMORBIDITY IN LONGITUDINAL STUDIES: DEVELOPMENT AND VALIDATION. *J Chron Dis* 40, 373-383.
- Compston, J.E., McClung, M.R. und Leslie, W.D. (2019). Osteoporosis. *The Lancet* 393, 364-376.
- Cummins, C.L., Wu, C.Y. und Benet, L.Z. (2002). Sex-related differences in the clearance of cytochrome P450 3A4 substrates may be caused by P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 72, 474-489.
- Dauphinot, V., Faure, R., Omrani, S., Goutelle, S., Bourguignon, L., Krolak-Salmon, P. und Mouchoux, C. (2014). Exposure to anticholinergic and sedative drugs, risk of falls, and mortality: an elderly inpatient, multicenter cohort. *J Clin Psychopharmacol* 34, 565-570.

Davidson, P.M., Digiacomio, M. und McGrath, S.J. (2011). The feminization of aging: how will this impact on health outcomes and services? *Health Care Women Int* 32, 1031-1045.

de Morton, N.A., Davidson, M. und Keating, J.L. (2010). Validity, responsiveness and the minimal clinically important difference for the de Morton Mobility Index (DEMMI) in an older acute medical population. *BMC Geriatrics* 10.

Delcher, A., Hily, S., Boureau, A.S., Chapelet, G., Berrut, G. und de Decker, L. (2015). Multimorbidities and Overprescription of Proton Pump Inhibitors in Older Patients. *PLoS One* 10, e0141779.

Demuth, I., Banszerus, V., Drewelies, J., Duzel, S., Seeland, U., Spira, D., Tse, E., Braun, J., Steinhagen-Thiessen, E., Bertram, L., *et al.* (2021). Cohort profile: follow-up of a Berlin Aging Study II (BASE-II) subsample as part of the GendAge study. *BMJ Open* 11, e045576.

Dequito, A.B., Mol, P.G.M., van Doormaal, J.E., Zaal, R.J., van den Bemt, P.M.L.A., Haaijer-Ruskamp, F.M. und Kosterink, J.G.W. (2011). Preventable and Non-Preventable Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. *Drug Safety* 34, 1089-1100.

Dierks, M.-L. (2008). Public Health in Deutschland und die Integration von Gender Fragen In *Gender Medizin Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis*, A. Rieder und B. Lohff, Hgg. (Wien: Springer-Verlag), S. 49-72.

Dorresteyn, J.A., Visseren, F.L., Ridker, P.M., Paynter, N.P., Wassink, A.M., Buring, J.E., van der Graaf, Y. und Cook, N.R. (2011). Aspirin for primary prevention of vascular events in women: individualized prediction of treatment effects. *Eur Heart J* 32, 2962-2969.

Edwards, I.R. und Aronson, J.K. (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 356, 1255-1259.

Ellert, U. und Kurth, B.M. (2013). Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56, 643-649.

EUGenMed, Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek, V., Oertelt-Prigione, S., Prescott, E., Franconi, F., Gerdts, E., Foryst-Ludwig, A., Maas, A.H., Kautzky-Willer, A., *et al.* (2016). Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J* 37, 24-34.

Faller, H. (2019). Methodische Grundlagen In *Medizinische Psychologie und Soziologie Springer-Lehrbuch*, H. Faller und H. Lang, Hgg. (Berlin Heidelberg: Springer), S. 59-108.

Fick, D.M., Cooper, J.W., Wade, W.E., Waller, J.L., Maclean, R. und Beers, M.H. (2003). Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. Results of a US Consensus Panel of Experts. *Arch Intern Med* 163, 2716-2724.

Fick, D.M., Mion, L.C., Beers, M.H. und J, L.W. (2008). Health outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Res Nurs Health* 31, 42-51.

Fimea (2020). Meds75+. Database of Medication for Older Persons, S. S.

Fischbach, W., Bornschein, J., Hoffmann, J.C., Koletzko, S., Link, A., Macke, L., Malfertheiner, P., Schütte, K., Selgrad, D.-M., Sebastian Suerbaum, S., *et al.* (2022). Aktualisierte S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuserkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Vol 4, Aufl. Aufl. (DGVS).

Fournier, A., Anrys, P., Beuscart, J.B., Dalleur, O., Henrard, S., Foulon, V. und Spinewine, A. (2020). Use and Deprescribing of Potentially Inappropriate Medications in Frail Nursing Home Residents. *Drugs Aging* 37, 917-924.

Franconi, F., Brunelleschi, S., Steardo, L. und Cuomo, V. (2007). Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res* 55, 81-95.

Frankenthal, D., Lerman, Y., Kalendaryev, E. und Lerman, Y. (2014). Intervention with the screening tool of older persons potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to right treatment criteria in elderly residents of a chronic geriatric facility: a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 62, 1658-1665.

Gallagher, P.F., O'Connor, M.N. und O'Mahony, D. (2011). Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clin Pharmacol Ther* 89, 845-854.

Garcia, M., Mulvagh, S.L., Merz, C.N., Buring, J.E. und Manson, J.E. (2016). Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ Res* 118, 1273-1293.

Gijsbers van Wijk, C.M.T. und Kolk, A.M. (1997). Sex Differences in Physical Symptoms: The Contribution of Symptom Perception Theory. *Soc Sci Med* 45, 231-246.

Gogol, M. (2016). Klug entschieden in der Geriatrie. *Deutsches Ärzteblatt* 113, 1756-1760.

Gordon, E.H. und Hubbard, R.E. (2019). Do sex differences in chronic disease underpin the sex-frailty paradox? *Mech Ageing Dev* 179, 44-50.

Gordon, E.H., Peel, N.M. und Hubbard, R.E. (2018). The male-female health-survival paradox in hospitalised older adults. *Maturitas* 107, 13-18.

Gordon, E.H., Peel, N.M., Samanta, M., Theou, O., Howlett, S.E. und Hubbard, R.E. (2017). Sex differences in frailty: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol* 89, 30-40.

Gosch, M. (2019). Osteoporose – aktueller denn je! *Z Gerontol Geriatr* 52, 407.

Gosch, M. (2020). Was ist bei 80+ evidenzbasiert? *MMW Fortschr Med* 162, 42-45.

Grebe, I.G. und Hector, R. (2022). Hausarztzentrierte Versorgung – ein Modell mit Verbesserungspotenzial? *Inn Med (Heidelb)* 63, 939-946.

Gregersen, M., Hansen, T.K., Jorgensen, B.B. und Damsgaard, E.M. (2020). Frailty is associated with hospital readmission in geriatric patients: a prognostic study. *Eur Geriatr Med* 11, 783-792.

Grobecker, C., Krack--Roberg, E., Pötzsch, O. und Sommer, B. (2021). Bevölkerung und Demografie. Bevölkerungs-stand und Bevölkerungs-entwicklung. In Datenreport 2021, S. Bundesamt, Hg. (Wiesbaden: Statistisches Bundesamt), S. S.

Guigoz, Y., Vellas, B. und Garry, P.J. (1996). Assessing the Nutritional Status of the Elderly: The Mini Nutritional Assessment as Part of the Geriatric Evaluation. *Nutrition Reviews* 54, S59-S65.

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, 52-57.

Healy, B. (1991). The Yentl Syndrome. *New Engl J Med* 325, 274-275.

Heider, D., Matschinger, H., Meid, A.D., Quinzler, R., Adler, J.B., Gunster, C., Haefeli, W.E. und König, H.H. (2017). Health Service Use, Costs, and Adverse Events Associated with Potentially Inappropriate Medication in Old Age in Germany: Retrospective Matched Cohort Study. *Drugs Aging* 34, 289-301.

Heinrich, J., Gahart, M.T., Rowe, E.J. und Bradley, L. (2001). Drug Safety: Most Drugs Withdrawn in Recent Years Had Greater Health Risks for Women, S. S.

Hellemans, L., Nuyts, S., Hias, J., van den Akker, M., Van Pottelbergh, G., Rygaert, X., Spriet, I., Vaes, B., Tournoy, J. und Van der Linden, L. (2021). Polypharmacy and excessive polypharmacy in community-dwelling middle aged and aged adults between 2011 and 2015. *Int J Clin Pract* 75, e13942.

Hofer-Dückelmann, C., Prinz, E., Beindl, W., Szymanski, J., Fellhofer, G., Pichler, M. und Schuler, J. (2011). Adverse drug reactions (ADRs) associated with hospital admissions - elderly female patients are at highest risk. *Int J Clin Pharmacol Ther* 49, 577-586.

Holt, S., Schmiedl, S. und Thürmann, P.A. (2010). Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste. *Dtsch Arztebl Int* 107, 543-551.

Jaeschke, R., Singer, J. und Guyatt, G.H. (1989). Measurement of Health Status. Ascertaining the Minimal Clinically Important Difference. *Controlled Clinical Trials* 10, 407-415.

Jagsi, R., Motomura, A.R., Amarnath, S., Jankovic, A., Sheets, N. und Ubel, P.A. (2009). Under-representation of women in high-impact published clinical cancer research. *Cancer* 115, 3293-3301.

- Jennings, E.L.M., Murphy, K.D., Gallagher, P. und O'Mahony, D. (2020). In-hospital adverse drug reactions in older adults; prevalence, presentation and associated drugs- a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 49, 948-958.
- Jeske, M., Galvan, O., Strauhal, I., Matteucci-Gothe, R. und Hackl, J.M. (2006). Prävalenz der Mangelernährung bei alten Menschen. *Journal für Ernährungsmedizin* 8, 13-20.
- John, C. (2017). Wenn PPI zu lange eingenommen werden. Protonenpumpeninhibitoren geraten immer mehr in die Kritik. *Deutsche Apotheker Zeitung* 7.
- Kaiser, M.J., Bauer, J.M., Ramsch, C., Uter, W., Guigoz, Y., Cederholm, T., Thomas, D.R., Anthony, P.S., Charlton, K.E., Maggio, M., *et al.* (2010). Frequency of malnutrition in older adults: a multinational perspective using the mini nutritional assessment. *J Am Geriatr Soc* 58, 1734-1738.
- Kim, E.S. und Menon, V. (2009). Status of women in cardiovascular clinical trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29, 279-283.
- Komagamine, J., Yabuki, T. und Kobayashi, M. (2019). Association between potentially inappropriate medications at discharge and unplanned readmissions among hospitalised elderly patients at a single centre in Japan: a prospective observational study. *BMJ Open* 9, e032574.
- König, M., Gollasch, M., Demuth, I. und Steinhagen-Thiessen, E. (2017). Prevalence of Impaired Kidney Function in the German Elderly: Results from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *Gerontology* 63, 201-209.
- König, M., Gollasch, M., Rosada, A., Demuth, I., Spira, D. und Steinhagen-Thiessen, E. (2018). Antihypertensive Treatment Patterns and Blood Pressure Control in Older Adults: Results from the Berlin Aging Study II. *Drugs Aging* 35, 993-1003.
- Krähenbühl, S. (2015). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen – Definitionen, Einteilung, Risikofaktoren und Pharmakovigilance. *Ther Umsch* 72, 669-671.
- Krähenbühl-Melcher, A., Schlienger, R., Lampert, M., Haschke, M., Drewe, J. und Krähenbühl, S. (2007). Drug-Related Problems in hospitals - A Review of the Recent Literature. *Drug Safety* 30, 379-407.
- Kroenke, K. und Price, R.K. (1993). Symptoms in the Community. *Arch Intern Med* 153, 2474-2480.
- Kruse, A., Becker, G., Remmers, H., Schmitt, E. und Wetzel, A. (2019). Selbstgestaltungs- und Präventionspotenziale hochaltriger Menschen in der stationären Langzeitversorgung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 62, 247-254.
- Kwetkat, A., Lehmann, T. und Wittrich, A. (2014). Geriatrische Frührehabilitation. Eine Chance für Hochbetagte. *Z Gerontol Geriatr* 47, 372-378.
- Laubach, W. und Brähler, E. (2001). Körperliche Symptome und Inanspruchnahme ärztlicher Versorgung *Dtsch Med Wschr* 126.

- Lee, P.Y., Alexander, K.P., Hammill, B.G., Pasquali, S.K. und Peterson, E.D. (2001). Representation of Elderly Persons and Women in Published Randomized Trials of Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American Medical Association* 286, 708-713.
- Leitliniengruppe Hessen (2021). DEGAM: Hausärztliche Leitlinie Multimedikation. Langfassung., Vol 2. Auflage, Aufl. Aufl. (DEGAM).
- Liang, J., Bennett, J.M., Shaw, B.A., Quinones, A.R., Ye, W., Xu, X. und Ofstedal, M.B. (2008). Gender Differences in Functional Status in Middle and Older Age: Are There Any Age Variations? *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 63B, 282-292.
- Linden, M., Gilberg, R., Horgas, A.L. und Steinhagen-Thiessen, E. (1996). Die Inanspruchnahme medizinischer und pflegerischer Hilfe im hohen Alter. In *Die Berliner Altersstudie*, K.U. Mayer und P.B. Baltes, Hgg. (Berlin: Akademie Verlag), S. 475-495.
- Liu, I.T., Lee, W.J., Lin, S.Y., Chang, S.T., Kao, C.L. und Cheng, Y.Y. (2020). Therapeutic Effects of Exercise Training on Elderly Patients With Dementia: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil* 101, 762-769.
- Lohff, B. und Rieder, A. (2008). Einleitung: Gender Medizin - eine neue Disziplin? In *Gender Medizin - Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis*, B. Lohff und A. Rieder, Hgg. (Wien: Springer-Verlag), S. 1-12.
- Loyd, C., Markland, A.D., Zhang, Y., Fowler, M., Harper, S., Wright, N.C., Carter, C.S., Buford, T.W., Smith, C.H., Kennedy, R., *et al.* (2020). Prevalence of Hospital-Associated Disability in Older Adults: A Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 21, 455-461 e455.
- Luppa, M., Gentzsch, K., Angermeyer, M.C., Weyerer, S., König, H.-H. und Riedel-Heller, S.G. (2011). Geschlechtsspezifische Prädiktoren von Institutionalisierung im Alter - Ergebnisse der Leipziger Längsschnittstudie in der Altenbevölkerung (LEILA 75+). *Psychiatrische Praxis* 38, 185-189.
- Luy, M. (2002). Die geschlechtsspezifischen Sterblichkeitsunterschiede – Zeit für eine Zwischenbilanz. *Z Gerontol Geriatr* 35, 412-429.
- Luy, M. und Gast, K. (2014). Do women live longer or do men die earlier? Reflections on the causes of sex differences in life expectancy. *Gerontology* 60, 143-153.
- Lv, Y.B., Yuan, J.Q., Mao, C., Gao, X., Yin, Z.X., Kraus, V.B., Luo, J.S., Chen, H.S., Zeng, Y., Wang, W.T., *et al.* (2018). Association of Body Mass Index With Disability in Activities of Daily Living Among Chinese Adults 80 Years of Age or Older. *JAMA Netw Open* 1, e181915.
- Madisch, A., Koop, H., Miehke, S., Leers, J., Lorenz, P., Lynen Jansen, P., Pech, O., Schilling, D. und Labenz, J. (2023). S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Vol 4, Aufl. Aufl. (DGVS).
- Maes, M.L., Fixen, D.R. und Linnebur, S.A. (2017). Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf* 8, 273-297.

Mahoney, F. und Barthel, D. (1965). Functional evaluation: The Barthel Index. Maryland State Medical Journal 14, 56-61.

Malafarina, V., Reginster, J.Y., Cabrerizo, S., Bruyere, O., Kanis, J.A., Martinez, J.A. und Zulet, M.A. (2018). Nutritional Status and Nutritional Treatment Are Related to Outcomes and Mortality in Older Adults with Hip Fracture. Nutrients 10.

Mangoni, A.A. und Jackson, S.H. (2004). Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. Br J Clin Pharmacol 57, 6-14.

Manias, E., Kabir, M.Z. und Maier, A.B. (2021). Inappropriate medications and physical function: a systematic review. Ther Adv Drug Saf 12, 20420986211030371.

Martin, P., Tamblyn, R., Benedetti, A., Ahmed, S. und Tannenbaum, C. (2018). Effect of a Pharmacist-Led Educational Intervention on Inappropriate Medication Prescriptions in Older Adults: The D-PRESCRIBE Randomized Clinical Trial. JAMA 320, 1889-1898.

Martin, R.M., Biswas, P.N., Freemantle, S.N., Pearce, G.L. und Mann, R.D. (1998). Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. Br J Clin Pharmacol 46, 505-511.

Martinez-Velilla, N., Casas-Herrero, A., Zambom-Ferraresi, F., Saez de Asteasu, M.L., Lucia, A., Galbete, A., Garcia-Baztan, A., Alonso-Renedo, J., Gonzalez-Glaria, B., Gonzalo-Lazaro, M., *et al.* (2019). Effect of Exercise Intervention on Functional Decline in Very Elderly Patients During Acute Hospitalization: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 179, 28-36.

Mauvais-Jarvis, F., Bairey Merz, N., Barnes, P.J., Brinton, R.D., Carrero, J.-J., DeMeo, D.L., De Vries, G.J., Epperson, C.N., Govindan, R., Klein, S.L., *et al.* (2020). Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. The Lancet 396, 565-582.

Mayer, K.U., Baltes, P.B., Baltes, M.M., Borchelt, M., Delius, J., Helmchen, H., Linden, M., Smith, J., Staudinger, U.M., Steinhagen-Thiessen, E., *et al.* (1996). Wissen über das Alter(n). In Die Berliner Altersstudie, K.U. Mayer und P.B. Baltes, Hgg. (Berlin: Akademie-Verlag), S. 599-634.

McGregor, A.J. (2017). The Effects of Sex and Gender on Pharmacologic Toxicity: Implications for Clinical Therapy. Clin Ther 39, 8-9.

Meid, A.D. und Haefeli, W.E. (2016). Age-Dependent Impact of Medication Underuse and Strategies for Improvement. Gerontology 62, 491-499.

Meinck, M. und Lübke, N. (2013). Geriatrietypische Multimorbidität im Spiegel von Routinedaten. Teil 3: Prävalenz und prädiktiver Wert geriatrietypischer Merkmalskomplexe in einer systematischen Altersstichprobe. Z Gerontol Geriatr 46, 645-657.

Mekonnen, A.B., Redley, B., de Courten, B. und Manias, E. (2021). Potentially inappropriate prescribing and its associations with health-related and system-related

outcomes in hospitalised older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 87, 4150-4172.

Michelon, H., Delahaye, A., Fellous, L., Davido, B., Dinh, A., Le Quintrec, J.L., Teillet, L. und Herr, M. (2019). Proton pump inhibitors: why this gap between guidelines and prescribing practices in geriatrics? *Eur J Clin Pharmacol* 75, 1327-1329.

Midao, L., Giardini, A., Menditto, E., Kardas, P. und Costa, E. (2018). Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Arch Gerontol Geriatr* 78, 213-220.

Nauman, A.T., Behloul, H., Alexander, N., Kendel, F., Drewelies, J., Mantantzis, K., Berger, N., Wagner, G.G., Gerstorf, D., Demuth, I., *et al.* (2021). Gender score development in the Berlin Aging Study II: a retrospective approach. *Biol Sex Differ* 12, 15.

Neubart, R. (2015). Der geriatrische Behandlungsprozess. In *Repetitorium Geriatrie*, R. Neubart, Hg. (Berlin Heidelberg: Springer-Verlag), S. 85-98.

Neubart, R., Linß, G., Lenzen-Großimlinghaus, R., Wulsche, H., Finger, K., Schulz, J., Abdulkirimova, N. und Jelkmann, R. (2015). Typische Erkrankungen des Alters In *Repetitorium Geriatrie*, R. Neubart, Hg. (Berlin Heidelberg: Springer-Verlag).

Nothelle, S.K., Sharma, R., Oakes, A., Jackson, M. und Segal, J.B. (2019). Factors associated with potentially inappropriate medication use in community-dwelling older adults in the United States: a systematic review. *Int J Pharm Pract* 27, 408-423.

Nuttall, F.Q. (2015). Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today* 50, 117-128.

O'Connor, M.N., Gallagher, P., Byrne, S. und O'Mahony, D. (2012a). Adverse drug reactions in older patients during hospitalisation: are they predictable? *Age Ageing* 41, 771-776.

O'Connor, M.N., Gallagher, P. und O'Mahony, D. (2012b). Inappropriate prescribing. Criteria, Detection and Prevention. *Drugs Aging* 29, 437-452.

O'Connor, M.N., O'Sullivan, D., Gallagher, P.F., Eustace, J., Byrne, S. und O'Mahony, D. (2016). Prevention of Hospital-Acquired Adverse Drug Reactions in Older People Using Screening Tool of Older Persons' Prescriptions and Screening Tool to Alert to Right Treatment Criteria: A Cluster Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc* 64, 1558-1566.

O'Mahony, D., Gudmundsson, A., Soiza, R.L., Petrovic, M., Jose Cruz-Jentoft, A., Cherubini, A., Fordham, R., Byrne, S., Dahly, D., Gallagher, P., *et al.* (2020). Prevention of adverse drug reactions in hospitalized older patients with multi-morbidity and polypharmacy: the SENATOR* randomized controlled clinical trial. *Age Ageing* 49, 605-614.

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, 213-218.

Oden, A., McCloskey, E.V., Johansson, H. und Kanis, J.A. (2013). Assessing the impact of osteoporosis on the burden of hip fractures. *Calcif Tissue Int* 92, 42-49.

Oksuzyan, A., Juel, K., Vaupel, J.W. und Christensen, K. (2008). Men: good health and high mortality. Sex differences in health and aging. *Aging Clin Exp Res* 20, 91-102.

Pazan, F., Breunig, H., Weiss, C., Rohr, S., Luppa, M., Pentzek, M., Bickel, H., Weeg, D., Weyerer, S., Wiese, B., *et al.* (2022a). Higher FORTA (Fit fOR The Aged) scores are associated with poor functional outcomes, dementia, and mortality in older people. *Eur J Clin Pharmacol* 78, 1851-1859.

Pazan, F., Burkhardt, H., Frohnhofen, H., Weiß, C., Throm, C., Kuhn-Thiel, A. und Wehling, M. (2018a). Changes in prescription patterns in older hospitalized patients: the impact of FORTA on disease-related over- and under-treatments. *Eur J Clin Pharmacol* 74, 339-347.

Pazan, F., Burkhardt, H., Frohnhofen, H., Weiß, C., Throm, C., Kuhn-Thiel, A. und Wehling, M. (2019a). Higher Fit-fOR-The-Aged (FORTA) Scores Comprising Medication Errors are Associated with Impaired Cognitive and Physical Function Tests in the VALFORTA Trial. *Drugs Aging* 36, 269-277.

Pazan, F., Kather, J. und Wehling, M. (2019b). A systematic review and novel classification of listing tools to improve medication in older people. *Eur J Clin Pharmacol* 75, 619-625.

Pazan, F. und Wehling, M. (2020). The Fit fOR The Aged (FORTA) project and its clinical implications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 16, 275-277.

Pazan, F. und Wehling, M. (2021). Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med*.

Pazan, F., Weiß, C. und Wehling, M. (2021). Die F O R T A - Liste. "Fit for The Aged". *Expert Consensus Validation* 2021, S. S.

Pazan, F., Weiß, C., Wehling, M. und Forta (2018b). The EURO-FORTA (Fit fOR The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs Aging* 35, 61-71.

Pazan, F., Weiß, C., Wehling, M. und Forta (2019c). The FORTA (Fit fOR The Aged) List 2018: Third Version of a Validated Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs Aging* 36, 481-484.

Pazan, F., Weiß, C., Wehling, M. und Forta (2022b). The FORTA (Fit fOR The Aged) List 2021: Fourth Version of a Validated Clinical Aid for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. *Drugs Aging* 39, 245-247.

Peel, N.M. (2011). Epidemiology of falls in older age. *Can J Aging* 30, 7-19.

Pelletier, R., Ditto, B. und Pilote, L. (2015). A composite measure of gender and its association with risk factors in patients with premature acute coronary syndrome. *Psychosom Med* 77, 517-526.

- Pohrt, A., Kendel, F., Demuth, I., Drewelies, J., Nauman, T., Behlouli, H., Stadler, G., Pilote, L., Regitz-Zagrosek, V. und Gerstorf, D. (2022). Differentiating Sex and Gender Among Older Men and Women. *Psychosom Med* 84, 339-346.
- Pollitzer, E. (2013). Cell sex matters. *Nature* 500, 23-24.
- Prütz, F. und Rommel, A. (2017a). Inanspruchnahme ambulanter ärztlicher Versorgung in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2, 88-94.
- Prütz, F. und Rommel, A. (2017b). Inanspruchnahme von Krankenhausbehandlungen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2, 95-100.
- Rapp, K., Freiberger, E., Todd, C., Klenk, J., Becker, C., Denking, M., Scheidt-Nave, C. und Fuchs, J. (2014). Fall incidence in Germany: results of two population-based studies, and comparison of retrospective and prospective falls data collection methods. *BMC Geriatrics* 14.
- Raz, L. und Miller, V.M. (2012). Considerations of Sex and Gender Differences in Preclinical and Clinical Trials. In *Sex and Gender Differences in Pharmacology*, V. Regitz-Zagrosek, Hg. (Heidelberg: Springer), S. 127-147.
- Regitz-Zagrosek, V. (2006). Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 5, 425-438.
- Regitz-Zagrosek, V. (2017). Geschlecht und Herz-Kreislauf- Erkrankungen. Warum wir Gendermedizin brauchen. *Internist (Berl)* 58, 336-343.
- Regitz-Zagrosek, V. (2020). Geschlechtsspezifische Aspekte bei chronischer koronarer Herzkrankheit im Praxisalltag. *MMW Fortschr Med* 162, 21-27.
- Regitz-Zagrosek, V. und Seeland, U. (2012). Sex and Gender Differences in Clinical Medicine. In *Sex and Gender Differences in Pharmacology*, V. Regitz-Zagrosek, Hg. (Heidelberg: Springer), S. 3-22.
- Renom-Guiteras, A., Meyer, G. und Thurmann, P.A. (2015). The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 71, 861-875.
- Robert Koch-Institut (2006). Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Aufl. Aufl. (Berlin: Robert Koch-Institut).
- Robert Koch-Institut, ed. (2015). Gesundheit in Deutschland - Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Aufl. Aufl. (Berlin: RKI).
- Rochon, P.A., Mason, R. und Gurwitz, J.H. (2020). Increasing the visibility of older women in clinical research. *The Lancet* 395, 1530-1532.
- Rochon, P.A., Petrovic, M., Cherubini, A., Onder, G., O'Mahony, D., Sternberg, S.A., Stall, N.M. und Gurwitz, J.H. (2021). Polypharmacy, inappropriate prescribing, and deprescribing in older people: through a sex and gender lens. *The Lancet Healthy Longevity* 2, e290-e300.

Rosien, U. (2019). Deprescribing PPI: Weniger Protonenpumpeninhibitoren-Verordnung ist möglich! Arzneiverordnung in der Praxis.

Schmitt, A.K., Weiss, C., Burkhardt, H., Frohnhofen, H., Wehling, M. und Pazan, F. (2022). The Sex-Specific Impact of the FORTA (Fit-fOR-The-Aged) List on Medication Quality and Clinical Endpoints in Older Hospitalized Patients: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Drugs Real World Outcomes* 9, 287-297.

Schröder, M. und Telschow, C. (2017). Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht. In *Arzneiverordnungs-Report 2017*, S. 783-792.

Schuirman, D.J. (1999). Confidence Interval Methods For Bioequivalence Testing With Binomial Endpoints. *Proceedings of the Biopharmaceutical Section, ASA*, 227-232.

Schwartz, J.B. (2003a). Gender-specific implications for cardiovascular medication use in the elderly optimizing therapy for older women. *Cardiol Rev* 11, 275-298.

Schwartz, J.B. (2003b). The Influence of Sex on Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics* 42, 107-121.

Schwartz, J.B. (2007). The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther* 82, 87-96.

Sieverding, M. und Kendel, F. (2012). Geschlechter(rollen)aspekte in der Arzt-Patient-Interaktion. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55, 1118-1124.

Sikdar, K.C., Dowden, J., Alaghebandan, R., MacDonald, D., Wang, P.P. und Gadag, V. (2012). Adverse Drug Reactions in Elderly Hospitalized Patients: A 12-Year Population-BAsed Retrospective Cohort Study. *Ann Pharmacother* 46, 960-971.

Soldin, O.P. und Mattison, D.R. (2009). Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clinical Pharmacokinetics* 48, 143-157.

Sommeregger, U., Iglseider, B., Bohmdorfer, B., Benvenuti-Falger, U., Dovjak, P., Lechleitner, M., Otto, R., Roller, R.E. und Gosch, M. (2010). Polypharmazie und Stürze im Alter. *Wien Med Wochenschr* 160, 293-296.

Spoletini, I., Vitale, C., Malorni, W. und Rosano, G.M.C. (2012). Sex Differences in Drug Effects: Interaction with Sex Hormones in Adult Life. In *Sex and Gender Differences in Pharmacology*, V. Regitz-Zagrosek, Hg. (Heidelberg: Springer), S. 91-105.

Statistisches Bundesamt (2015). *Die Generation 65+ in Deutschland (Wiesbaden)*, S. S.

Statistisches Bundesamt, ed. (2016). *Ältere Menschen in Deutschland und der EU*, Aufl. Aufl. (Wiesbaden: Statistisches Bundesamt).

Statistisches Bundesamt (2020). *Pflegestatistik. Pflege im Rahmen der Pflegeversicherung. Deutschlandergebnisse. (Statistisches Bundesamt)*, S. S.

Statistisches Bundesamt (2022). Durchschnittliche Lebenserwartung im Alter von ... Jahren je Person. Gliederungsmerkmale: Zeitraum, Region, Alter, Geschlecht. In Statistik der natürlichen Bevölkerungsbewegung (Wiesbaden: Statistisches Bundesamt), S. S.

Steinhagen-Thiessen, E. und Borchelt, M. (1996). Morbidität, Medikation und Funktionalität im Alter. In Die Berliner Altersstudie, K.U. Mayer und P.B. Baltes, Hgg. (Berlin: Akademie Verlag), S. 151-183.

Tangiisuran, B., Scutt, G., Stevenson, J., Wright, J., Onder, G., Petrovic, M., van der Cammen, T.J., Rajkumar, C. und Davies, G. (2014). Development and validation of a risk model for predicting adverse drug reactions in older people during hospital stay: Brighton Adverse Drug Reactions Risk (BADRI) model. PLoS One 9, e111254.

Terry, D.F., Pencina, M.J., Vasan, R.S., Murabito, J.M., Wolf, P.A., Hayes, M.K., Levy, D., D'Agostino, R.B. und Benjamin, E.J. (2005). Cardiovascular risk factors predictive for survival and morbidity-free survival in the oldest-old Framingham Heart Study participants. J Am Geriatr Soc 53, 1944-1950.

Thillainadesan, J., Gnjjidic, D., Green, S. und Hilmer, S.N. (2018). Impact of Deprescribing Interventions in Older Hospitalised Patients on Prescribing and Clinical Outcomes: A Systematic Review of Randomised Trials. Drugs Aging 35, 303-319.

Thom, J., Kuhnert, R., Born, S. und Hapke, U. (2017). 12-Monats-Prävalenz der selbstberichteten ärztlich diagnostizierten Depression in Deutschland. Journal of Health Monitoring 2, 72-80.

Thomas, R.E. und Nguyen, L.T. (2020). Assessing Potentially Inappropriate Medications in Seniors: Differences between American Geriatrics Society and STOPP Criteria, and Preventing Adverse Drug Reactions. Geriatrics (Basel) 5.

Thürmann, P.A. (2005). Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik und -dynamik von Arzneimitteln. Bundesgesundheitsbl 48, 536-540.

Thürmann, P.A. (2006). Geschlechtsspezifische Aspekte in der Pharmakotherapie - was ist gesichert? ZFA - Zeitschrift für Allgemeinmedizin 82, 380-384.

Toepfer, S., Bolbrinker, J., König, M., Steinhagen-Thiessen, E., Kreutz, R. und Demuth, I. (2019). Potentially inappropriate medication in older participants of the Berlin Aging Study II (BASE-II) - Sex differences and associations with morbidity and medication use. PLoS One 14, e0226511.

Toepfer, S., König, M., Spira, D., Drewelies, J., Kreutz, R., Bolbrinker, J. und Demuth, I. (2021). Sex Differences in Characteristics Associated with Potentially Inappropriate Medication Use and Associations with Functional Capacity in Older Participants of the Berlin Aging Study II. Gerontology, 1-9.

Tommelein, E., Mehuys, E., Petrovic, M., Somers, A., Colin, P. und Boussery, K. (2015). Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. Eur J Clin Pharmacol 71, 1415-1427.

Tümena, T., Swoboda, W., Gaßmann, K.G. und GiB-DAT-Studiengruppe (2014). Auswirkungen des Fachprogramms Akutgeriatrie auf die geriatrische Rehabilitation in

Bayern. Ergebnisse der dritten Befragung und Schlussbericht (Ärztlichen Arbeitsgemeinschaft zur Förderung der Geriatrie in Bayern e. V.), S. S.

Turner, J.P. und Tannenbaum, C. (2017). Older Adults' Awareness of Deprescribing: A Population-Based Survey. *J Am Geriatr Soc* 65, 2691-2696.

van Kruijsdijk, R.C., Visseren, F.L., Ridker, P.M., Dorresteijn, J.A., Buring, J.E., van der Graaf, Y. und Cook, N.R. (2015). Individualised prediction of alternate-day aspirin treatment effects on the combined risk of cancer, cardiovascular disease and gastrointestinal bleeding in healthy women. *Heart* 101, 369-376.

Van Oyen, H., Nusselder, W., Jagger, C., Kolip, P., Cambois, E. und Robine, J.M. (2013). Gender differences in healthy life years within the EU: an exploration of the "health-survival" paradox. *Int J Public Health* 58, 143-155.

Verbrugge, L.M. (1985). Gender and Health: An Update on Hypotheses and Evidence. *Journal of Health and Social Behavior* 26, 156-182.

Vitale, C., Fini, M., Spoletini, I., Lainscak, M., Seferovic, P. und Rosano, G.M. (2017). Under-representation of elderly and women in clinical trials. *Int J Cardiol* 232, 216-221.

Volkert, D., Bauer, J., Frühwald, T., Gehrke, I., Lechleitner, M., Lenzen-Großimlinghaus, R., Wirth, R. und Sieber, C. (2013). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE und der DGG. *Aktuelle Ernährungsmedizin* 38, e1-e48.

von Renteln-Kruse, W. und Krause, T. (2004). Sturzereignisse stationärer geriatrischer Patienten – Ergebnisse einer 3-jährigen prospektiven Erfassung. *Z Gerontol Geriatr* 37, 9-14.

von Werder, A. und von Werder, K. (2018). Substitution mit Schilddrüsenhormonen im höheren Lebensalter. Ziele und Gefahren. *Internist (Berl)* 59, 1114-1118.

Walker, E. und Nowacki, A.S. (2011). Understanding equivalence and noninferiority testing. *J Gen Intern Med* 26, 192-196.

Walter, U., Hager, K. und Lux, R. (2008). Die alternde Bevölkerung: Demographie, gesundheitliche Einschränkungen, Krankheiten und Prävention unter Sex- und Gender-Fokus. In *Gender Medizin Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis*, A. Rieder und B. Lohff, Hgg. (Wien: Springer-Verlag), S. 467-506.

Watson, S., Caster, O., Rochon, P.A. und den Ruijter, H. (2019). Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. *EClinicalMedicine* 17, 100188.

Wauters, M., Elseviers, M., Vaes, B., Degryse, J., Dalleur, O., Vander Stichele, R., Christiaens, T. und Azermay, M. (2016). Too many, too few, or too unsafe? Impact of inappropriate prescribing on mortality, and hospitalization in a cohort of community-dwelling oldest old. *Br J Clin Pharmacol* 82, 1382-1392.

Waxman, D.J. und Holloway, M.G. (2009). Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. *Mol Pharmacol* 76, 215-228.

- Wehling, M. (2008). Arzneimitteltherapie im Alter: Zu viel und zu wenig, was tun? Ein neues Bewertungssystem: fit for the aged (FORTA). *Dtsch Med Wochenschr* 133, 2289-2291.
- Wehling, M. (2016). How to Use the FORTA ("Fit fOR The Aged") List to Improve Pharmacotherapy in the Elderly. *Drug Res (Stuttg)* 66, 57-62.
- Wehling, M. und Burkhardt, H. (2019). Allgemeine Aspekte. In *Arzneitherapie für Ältere*, M. Wehling und H. Burkhardt, Hgg. (Berlin: Springer), S. 1-44.
- Wehling, M., Burkhardt, H., Kuhn-Thiel, A., Pazan, F., Throm, C., Weiß, C. und Frohnhofer, H. (2016). VALFORTA: a randomised trial to validate the FORTA (Fit fOR The Aged) classification. *Age Ageing* 45, 262-267.
- Wehling, M., Burkhardt, H., Schwarz, S., Fröhlich, L. und Wedding, U. (2019). Spezielle Aspekte bezogen auf Organsysteme nach geriatrisch-klinischer Bedeutung. In *Arzneitherapie für Ältere*, M. Wehling und H. Burkhardt, Hgg. (Berlin: Springer), S. 45-280.
- Wehling, M. und Throm, C. (2015). Polypharmazie im Alter - Klug entscheiden mit dem FORTA-Prinzip. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 140, 1378-1382.
- Weiß, C. (2013). *Basiswissen Medizinische Statistik*, Aufl. Aufl. (Berlin: Springer).
- Weiß, C. (2020a). Analyse weiterer Daten - Ihre Mail vom 6. September 2020, A.K. Schmitt, Hg. (Brief), S. S.
- Weiß, C. (2020b). AW: FORTA-Projekt, A.K. Schmitt, Hg. (e-Mail), S. S.
- Weiß, C. (2020c). Key-Result-Analysen, A.K. Schmitt, Hg. (Brief), S. S.
- Weiß, C. (2021). AW: FORTA-Projekt II, A.K. Schmitt, Hg. (e-Mail), S. S.
- WHO (1995). Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. In *WHO Technical Report Series* (Genf: World Health Organisation), S. S.
- WHO (2000). Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. In *WHO Technical Report Series* (Genf: World Health Organization), S. S.
- WHO (2019). World health statistics 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. (Geneva: World Health Organisation), S. S.
- Wiklund, R., Toots, A., Conradsson, M., Olofsson, B., Holmberg, H., Rosendahl, E., Gustafson, Y. und Littbrand, H. (2016). Risk factors for hip fracture in very old people: a population-based study. *Osteoporos Int* 27, 923-931.
- Wojzischke, J., van Wijngaarden, J., van den Berg, C., Cetinyurek-Yavuz, A., Diekmann, R., Luiking, Y. und Bauer, J. (2020). Nutritional status and functionality in geriatric rehabilitation patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med* 11, 195-207.
- Wu, J., Gale, C.P., Hall, M., Dondo, T.B., Metcalfe, E., Oliver, G., Batin, P.D., Hemingway, H., Timmis, A. und West, R.M. (2018). Editor's Choice - Impact of initial

hospital diagnosis on mortality for acute myocardial infarction: A national cohort study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 7, 139-148.

Xie, Y., Bowe, B., Li, T., Xian, H., Balasubramanian, S. und Al-Aly, Z. (2016). Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 27, 3153-3163.

Xu, B.Y., Yan, S., Low, L.L., Vasanwala, F.F. und Low, S.G. (2019). Predictors of poor functional outcomes and mortality in patients with hip fracture: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 20, 568.

Yoon, D.Y., Mansukhani, N.A., Stubbs, V.C., Helenowski, I.B., Woodruff, T.K. und Kibbe, M.R. (2014). Sex bias exists in basic science and translational surgical research. *Surgery* 156, 508-516.

Zang, G. (2013). Antihypertensive drugs and the risk of fall injuries: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res* 41, 1408-1417.

Zhou, L. und Rupa, A.P. (2018). Categorization and association analysis of risk factors for adverse drug events. *Eur J Clin Pharmacol* 74, 389-404.

Zopf, Y., Rabe, C., Neubert, A., Gassmann, K.G., Rascher, W., Hahn, E.G., Brune, K. und Dormann, H. (2008). Women encounter ADRs more often than do men. *Eur J Clin Pharmacol* 64, 999-1004.

Zucker, I. und Beery, A.K. (2010). Males still dominate animal studies. *Nature* 465, 690.

7 TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Frauenanteil in verschiedenen Altersgruppen in Deutschland 2014 (bzw. 2019*)	27
Tabelle 2: Lebenserwartung und ferne Lebenserwartung im Alter von x Jahren in 2019.....	28
Tabelle 3: Interpretation der Stärke der Korrelationskoeffizienten	63
Tabelle 4: Definition von „Erfolg“ und „Misserfolg“ für verschiedene klinische Endpunkte und Therapieziele.....	64
Tabelle 5: Basis-Parameter von Männern und Frauen allgemein sowie in den vier verglichenen Gruppen	70
Tabelle 6: Prävalenzen verschiedener typisch geriatrischer Diagnosen in den beiden Geschlechterkohorten	72
Tabelle 7: Mittlere Anzahl der Medikamente in den verschiedenen Kategorien pro Kopf bei Aufnahme und Entlassung	76
Tabelle 8: Häufigkeit des Auftretens verschiedener unerwünschter Ereignisse über den Beobachtungszeitraum hinweg	79
Tabelle 9: Erfolgreiche Reduktion des FORTA-Scores ohne Ausschluss.....	83
Tabelle 10: Erfolgreiche Reduktion des FORTA-Scores mit Ausschluss bestimmter Patient*innen	84
Tabelle 11: Erfolgreiche Reduktion der Über- und Untertherapie-Scores ohne Ausschluss	87
Tabelle 12: Erfolgreiche Reduktion der Über- und Untertherapie-Scores mit Ausschluss bestimmter Patient*innen	89
Tabelle 13: Erfolgreiche Vermeidung von unerwünschten Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts.....	90
Tabelle 14: Erfolgreiche Verbesserung des Barthel-Index während des Krankenhausaufenthalts.....	91
Tabelle 15: Erfolgreiche Verbesserung des Barthel-Index mit Ausschluss während des Krankenhausaufenthalts	93
Tabelle 16: Erfolgreiche Verbesserung des Barthel-Index mit veränderten Erfolgskriterien während des Krankenhausaufenthalts	94
Tabelle 17: Erfolgreiche Beendigung häufiger Über- und Untertherapien.....	97

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pflegequote in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.....	19
Abbildung 2: Zusammenhang der medikationsassoziierten Probleme miteinander..	36
Abbildung 3: Beispiel für die Anwendung des Chi ² -Vierfeldertests	58
Abbildung 4: Beispiel für die Anwendung des Cochran Armitage-Trendtest.....	61
Abbildung 5: Prinzip der Äquivalenztestung für das Äquivalenzniveau x %.....	67
Abbildung 6: Prinzip der Äquivalenztestung in der vorliegenden Arbeit.....	68
Abbildung 7: Dynamik der Entlassungsinstitutionen durch den Krankenhausaufenthalt.....	71
Abbildung 8: Veränderung des FORTA-Scores zwischen Aufnahme und Entlassung	73
Abbildung 9: Korrelationsanalyse des FORTA Score bei Entlassung mit der Anzahl eingetretener Ereignisse.....	74
Abbildung 10: Anteile von Über- und Untertherapie an den Gesamtbehandlungsfehlern bei Männern und Frauen im Vergleich	75
Abbildung 11: Vergleich der Anteile der verordneten Medikamente an den FORTA- Kategorien A-D	77
Abbildung 12: Vergleich der Ereignisse pro Kopf in den Gruppen	78
Abbildung 13: Veränderungen der Barthel-Indices zwischen Aufnahme und Entlassung.....	80
Abbildung 14: Entwicklung des durchschnittlichen systolischen Blutdrucks der betrachteten Gruppen zwischen Aufnahme und Entlassung.....	82
Abbildung 15: Vorteil der Interventionsgruppen in Bezug auf die erfolgreiche Reduktion des FORTA-Scores ohne Ausschluss.....	83
Abbildung 16: Vorteil der Interventionsgruppen in Bezug auf die erfolgreiche Reduktion des FORTA-Scores mit Ausschluss bestimmter Patient*innen.....	85
Abbildung 17: Vorteil der Interventionsgruppen in Bezug auf die erfolgreiche Reduktion von Über- bzw. Untertherapiescore ohne Ausschluss	86
Abbildung 18: Vorteil der Interventionsgruppen in Bezug auf die erfolgreiche Reduktion von Über- bzw. Untertherapiescore mit Ausschluss bestimmter Patient*innen	88
Abbildung 19: Vorteil der Interventionsgruppen in Bezug auf die erfolgreiche Vermeidung von Ereignissen während des Krankenhausaufenthalts	90

Abbildung 20: Vorteil der Interventionsgruppen in Bezug auf die erfolgreiche Verbesserung des Barthel-Index ohne Ausschluss.....	92
Abbildung 21: Vorteil der Interventionsgruppen in Bezug auf die erfolgreiche Verbesserung des Barthel-Index mit Ausschluss bestimmter Patient*innen.....	93
Abbildung 22: Vorteil der Interventionsgruppen in Bezug auf die erfolgreiche Verbesserung des Barthel-Index mit veränderten Erfolgskriterien	95
Abbildung 23: Vorteil der Interventionsgruppen in Bezug auf die erfolgreiche Beendigung von Fehltherapien.....	98
Abbildung 24: Testung der ARR von Männern und Frauen durch FORTA auf Äquivalenz	99

8 LEBENSLAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname:	Schmitt, Ann-Kathrin
Geburtsdatum:	24. März 1997
Geburtsort:	Bad Mergentheim
Familienstand:	ledig
Vater:	Michael Xaver Schmitt
Mutter:	Andrea Knörzer-Schmitt

SCHULISCHER WERDEGANG

2007 – 2015	Deutschorden-Gymnasium Bad Mergentheim
19. Juni 2015	Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2016/17	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
11. September 2018	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
2018 – 2022	Hauptstudium
07. Oktober 2021	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)
2021-2022	Praktisches Jahr (PJ)
10. November 2022	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3), Gesamtnote: sehr gut

9 DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Martin Wehling herzlich danken für die Überlassung dieses ausgesprochen interessanten und hochaktuellen Themas sowie für seine Ansprechbarkeit und die wertvollen Hinweise, die ich im Rahmen der vorliegenden Arbeit und auch für die assoziierte Publikation von ihm bekommen habe. Sein großes Engagement für die Lehre der Klinischen Pharmakologie an der Medizinischen Fakultät Mannheim und hierbei insbesondere im Bereich der Gerontopharmakologie ist für mich, wie auch für viele meiner ehemaligen Kommiliton*innen in der täglichen Praxis mehr als wertvoll.

Ein großes „Dankeschön“ gilt auch meinem Betreuer Herrn Dr. Farhad Pazan, welcher mich während der ganzen Zeit produktiv unterstützte, nicht wenige Entwürfe für die Publikation und die vorliegende Arbeit durchsah und mir viele essenzielle Kenntnisse zum wissenschaftlichen Arbeiten vermittelte.

Frau Professor Dr. Christel Weiß aus der Abteilung für Medizinische Statistik und Biomathematik der Universitätsmedizin Mannheim danke ich ebenfalls sehr herzlich für ihre bedeutende und geduldige Unterstützung bei der Auswahl der richtigen Testverfahren, deren Durchführung sowie der wichtigen Hinweise zur Interpretation der Ergebnisse.

Auf dem Weg bis zur Vollendung dieser Arbeit wurde ich darüber hinaus von meiner Familie und lieben Freundinnen und Freunden unterstützt. Dass ich auf euch immer zählen kann, macht mich sehr dankbar und glücklich.

Zuletzt möchte ich mich bei allen denjenigen bedanken, welche die Bedeutung der geschlechtssensiblen Medizin als Pionier*innen bereits erkannt und diese in der Vergangenheit vorangebracht haben, auf deren Veröffentlichungen ich mich in der vorliegenden Arbeit beziehen konnte.

10 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema

**Gendermedizin in der Geriatrie:
Bestehen bei älteren Menschen Geschlechtsunterschiede im klinischen
Nutzen der Anwendung des FORTA-Prinzips?
- eine Sekundärdatenanalyse der VALFORTA-Studie**

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 wie folgt an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt:

Titel der Arbeit:
**Bestehen Unterschiede im klinischen Nutzen der Anwendung des
FORTA-Prinzips bei älteren Männern und Frauen?
- Vergleich anhand einer Risiko-Reduktions-Analyse**

Hochschule und Jahr:
Medizinische Fakultät Mannheim – Universitätsmedizin Heidelberg, 2021

Art der Prüfungs- oder Qualifikationsleistung:
Forschungsarbeit

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 erklärt und nichts verschwiegen habe.

Mannheim, 07. Juli 2023