

Aus der Medizinischen Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Potenziell inadäquate Medikation bei älteren Menschen: Prävalenz,
Patientencharakteristika & Assoziation mit funktioneller Kapazität - Analyse
von Verlaufsdaten der Berliner Altersstudie II

*Potentially inappropriate medication in older people: prevalence, patient
characteristics & association with functional capacity - analysis of follow-up
data from the Berlin Aging Study II*

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sarah Toepfer

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Tabellenverzeichnis	v
Zusammenfassung	1
Abstract	3
1 Einleitung	5
1.1 Herausforderungen in der Pharmakotherapie geriatrischer Patienten	5
1.2 Definition von PIM und Entwicklung verschiedener Listen zur Klassifikation	6
1.3 PRISCUS-Liste und EU(7)-PIM Liste als Grundlage der vorliegenden Auswertung	7
1.4 Assoziationen mit PIM-Anwendung und Ziele der vorliegenden Auswertung	9
2 Methodik	11
2.1 BASE-II-Studienpopulation	11
2.2 Definition von PIM-Gebrauch und Polypharmazie	12
2.3 Probandenmerkmale im Zusammenhang mit PIM-Anwendung	12
2.4 Funktionelle Kapazitäten und Assoziationen mit der PIM-Nutzung	13
2.5 Statistiken	13
3 Ergebnisse	15
3.1 Prävalenzen der PIM-Nutzung und geschlechtsspezifische Unterschiede	15
3.2 Altersspezifische Unterschiede in der PIM-Nutzung	16
3.3 Prävalenz von Polypharmazie und geschlechtsspezifische Unterschiede	18
3.4 Assoziationen der PIM-Nutzung mit der Anzahl regelmäßig verwendeter Medikamente	20
3.5 Querschnittsanalyse von Probandenmerkmale und PIM-Nutzung nach EU(7)-PIM- Liste in der Gesamtstudienpopulation und stratifiziert nach Geschlecht	21
3.6 Querschnittsanalyse der Assoziationen von PIM-Nutzung nach EU(7)-PIM-Liste mit funktionellen Kapazitäten in der Gesamtstudienpopulation und stratifiziert nach Geschlecht	23
3.7 Meist verwendete PIMs und Geschlechtsunterschiede beim PIM-Einsatz	26
4 Diskussion	29
4.1 Prävalenzen der PIM-Nutzung	29

4.2 Geschlechts- und altersspezifische Unterschiede bei der PIM-Nutzung	30
4.3 Prävalenz von Polypharmazie und Assoziationen von PIM-Nutzung mit der Anzahl regelmäßig eingenommener Medikamente	31
4.4 Geschlechtsunterschiede in den Assoziationen von Probandenmerkmalen mit PIM-Nutzung nach EU(7)-PIM-Liste in Querschnittsanalyse der Ersterhebungsdaten	32
4.5 Geschlechtsunterschiede in den Assoziationen funktioneller Kapazitäten mit PIM- Nutzung nach EU(7)-PIM-Liste in Querschnittsanalyse der Ersterhebungsdaten.....	34
4.6 Meist verwendete PIMs und Entwicklungen beim PIM-Einsatz	37
4.7 Stärken und Einschränkungen.....	39
5 Schlussfolgerungen	41
Literaturverzeichnis.....	43
Eidesstattliche Versicherung	49
Anteilerklärung	51
Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM).....	53
Publikation	55
Lebenslauf	65
Publikationsliste	66
Danksagung	67

Abkürzungsverzeichnis

UAE	unerwünschte Arzneimittelereignisse
PIM	potenziell inadäquate Medikation
IQR	Interquartilsabstand
BASE-II	Berliner Altersstudie II
OR	Odds Ratio
KI	Konfidenzintervall
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
BMI	Body-Mass-Index
TUG-Test	Timed Up & Go-Test
MNA	Mini-Nutritional Assessment
MMSE	Mini-Mental State Examination
DSST	Digit-Symbol Substitution-Test
CES-D Scale	Center for Epidemiological Studies Depression Scale
DOAK	direktes orales Antikoagulanz
ESTHER-Studie	Epidemiologische Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer Erkrankungen in der jüngeren Bevölkerung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Polypharmazie und Anzahl regelmäßig angewendeter Medikamente in der Erst- und Zweiterhebung, im Mittel 7,4 Jahr später.....19

Abbildung 2: Anzahl regelmäßig angewendeter Medikamente nach EU(7)-PIM-Liste in der Erst- und Zweiterhebung, im Mittel 7,4 Jahre später.....20

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prävalenzen der PIM-Nutzung und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Erst- und Zweiterhebung, im Mittel 7,4 Jahre später.....	16
Tabelle 2: Altersspezifische Unterschiede in der PIM-Nutzung in der Erst- und Zweiterhebung, im Mittel 7,4 Jahre später.....	17
Tabelle 3: Anzahl regelmäßig angewendeter Medikamente in der Erst- und Zweiterhebung, im Mittel 7,4 Jahre später.....	19
Tabelle 4: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse von Probandenmerkmalen und PIM-Nutzung nach EU(7)-PIM-Liste in der Gesamtstudienpopulation.....	22
Tabelle 5: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse von Probandenmerkmalen und PIM-Nutzung nach EU(7)-PIM-Liste stratifiziert nach Geschlecht.....	22
Tabelle 6: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalysen der Assoziationen von PIM-Nutzung nach EU(7)-PIM-Liste mit funktionellen Kapazitäten in der Gesamtstudienpopulation.....	24
Tabelle 7: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalysen der Assoziationen von PIM-Nutzung nach EU(7)-PIM-Liste mit funktionellen Kapazitäten stratifiziert nach Geschlecht.....	25
Tabelle 8: PIM-Nutzung nach EU(7)-PIM-Liste stratifiziert nach ATC-Gruppen in der Erst- und Zweiterhebung, im Mittel 7,4 Jahre später.....	27

Zusammenfassung

Einleitung: Zunehmende Morbidität und altersabhängige Veränderungen stellen die Pharmakotherapie geriatrischer Patienten vor besondere Herausforderungen. Das Vermeiden potenziell inadäquater Medikation (PIM), unnötiger Polypharmazie und Verschreibungsauslassungen indizierter Medikamente sind Ansatzpunkte die Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Erwachsener zu erhöhen und unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAEs) zu minimieren. Ziele dieser Studie waren es, PIM-Nutzer in einer Kohorte älterer, überwiegend gesunder Erwachsener zu identifizieren, sowie Verlaufstendenzen der PIM-Nutzung, Geschlechterunterschiede und Assoziationen mit Polypharmazie zu beschreiben. In Querschnittsanalyse sollte geprüft werden, ob Probandenmerkmale und funktionelle Kapazitäten mit PIM-Nutzung zusammenhängen. Methoden: Ersterhebungsdaten von 1.382 Teilnehmenden (Medianalter 69 Jahre, Interquartilsabstand (IQR) 67–71, 51,3% weiblich) der Berliner Altersstudie II (BASE-II) wurden ausgewertet. Zusätzlich wurden Daten der Folgeuntersuchung, die durchschnittlich 7,4 Jahre später stattfand, von 1.100 Teilnehmenden berücksichtigt (Medianalter 76 Jahre, IQR 73-78, 52,1% weiblich). PIM wurde gemäß PRISCUS- und EU(7)-PIM-Liste klassifiziert und Polypharmazie als gleichzeitige Anwendung von fünf oder mehr Arzneimitteln definiert.

Ergebnisse: Der Anteil der Teilnehmenden, die fünf oder mehr Medikamente nutzten, stieg von 24,1% auf 30,4% an ($p < 0,001$). Laut PRISCUS- und EU(7)-PIM-Liste nahmen 5,9% bzw. 22,6% der Teilnehmenden bei der Ersterhebung mindestens ein PIM ein, während der Anteil der Frauen signifikant höher war als der Anteil der Männer (25,5% gegenüber 19,6%, $p = 0,01$, EU(7)-PIM-Liste). Bei der Zweiterhebung erhielten 5,6% bzw. 21,8% der Teilnehmenden mindestens ein PIM laut PRISCUS- und EU(7)-PIM-Liste, wobei kein Geschlechterunterschied bestand. Zu beiden Erhebungszeitpunkten war die Anzahl regelmäßig verwendeter Medikamente in Teilnehmenden, die PIM nutzten, höher als in Teilnehmenden, die keine PIM nutzten. Durch Querschnittsanalyse der Ersterhebungsdaten konnten auf Basis der EU(7)-PIM-Liste folgende Assoziationen identifiziert werden: PIM-Gebrauch war bei Männern mit höherer Morbidität, Gebrechlichkeit, geringerer Bildung und einem schlechteren Ernährungszustand verbunden. Bei Frauen waren Stürze mit PIM-Anwendung assoziiert.

Depressive Symptomatik war in beiden Geschlechtern mit PIM-Anwendung verbunden. Anticholinerge Wirkstoffe wurden in beiden Geschlechtern ähnlich häufig genutzt. Die Anwendung direkter oraler Antikoagulanzen (DOAKs) als PIMs laut EU(7)-PIM Liste hat zur Folgeuntersuchung stark zugenommen, wobei die Einstufung als PIMs vor dem Hintergrund aktueller Studien kritisch zu sehen ist. Änderungen der Nutzen-Risiko-Bewertung können Ursache für veränderte Einnahmehäufigkeiten einzelner Arzneistoffe in der untersuchten Kohorte sein und unterstreichen die Notwendigkeit regelmäßiger Aktualisierungen von Instrumenten zur Optimierung der Pharmakotherapie.

Abstract

Introduction: Increasing morbidity and age-related changes makes pharmacotherapy in geriatric patients challenging. To avoid PIM, unnecessary polypharmacy, and prescribing omissions of indicated drugs are approaches to increase safety in drug therapy of older adults and to minimize adverse drug events. Objectives of this study were to identify PIM users in a cohort of older adults and to describe trends in PIM use as well as sex differences and associations of PIM use with polypharmacy. Cross-sectional analysis should identify subjects' characteristics and capacities associated with PIM use.

Methods: Data from 1,382 participants (median age 69 years, IQR 67-71, 51.3% female) of the Berlin Aging Study II were used at baseline. For follow-up assessments, data from 1,100 participants (median age 76 years, IQR 73-78, 52.1% female) were analysed. On average, follow-up assessments were 7.4 years after baseline assessments. PIM was classified by the PRISCUS list and the EU(7)-PIM list. The regular use of five or more medications was defined as polypharmacy.

Results: The proportion of subjects with polypharmacy increased significantly from 24.1% to 30.4% ($p < 0.001$). Based on the PRISCUS list and the EU(7)-PIM lists, 5.9% and 22.6% of the participants used at least one PIM at baseline, while the proportion of women using PIM was higher compared to the proportion of men using PIM (25.5% vs. 19.6%, $p = 0.01$, EU(7)-PIM list). In the follow-up examination 5.6% and 21.8% of the participants received at least one PIM according to the PRISCUS and the EU(7)-PIM list, while no sex differences were identified. Both at baseline and at follow-up examinations PIM users generally used more drugs compared to non-PIM users. The following associations were identified by cross-sectional analysis of the baseline data according to the EU(7)-PIM list: PIM use was related to higher morbidity, frailty, lower education, and poorer nutritional status in men. In women, falls were associated with PIM use. Depressive symptoms were associated with PIM use in both men and women. Anticholinergic drugs were used with similar frequency in both sexes. The use of direct oral anticoagulants as PIMs by EU(7)-PIM has increased from baseline assessments to follow-up assessments, but rating them as inappropriate can be seen critically now. Studies constantly change the evaluation of risks and benefits of drugs, which is shown in changing frequencies of individual drugs used in this cohort. Our findings confirm the need for regular updates of tools that should help to optimize pharmacotherapy.

1 Einleitung

1.1 Herausforderungen in der Pharmakotherapie geriatrischer Patienten

Um die Qualität der Pharmakotherapie bei älteren Erwachsenen zu verbessern, müssen Bewertungskriterien etabliert und kontinuierlich validiert werden (Wallerstedt et al., 2015). Die Umsetzung von Leitlinienempfehlungen erscheint vor dem Hintergrund zunehmender Morbidität geriatrischer Patientinnen und Patienten und dem daraus resultierenden erhöhten Bedarf an medikamentöser Behandlung als besondere Herausforderung und kann nicht uneingeschränkt als Qualitätsmaßstab dienen. Polypharmazie zu identifizieren, ungeeignete Arzneimitteldosen anzupassen und PIM, Verschreibungskaskaden sowie Arzneimittelinteraktionen zu vermeiden werden als klassische Aufgaben in der Pharmakotherapie älterer Erwachsener beschrieben (Alagiakrishnan et al., 2018). Herausfordernd ist in dieser besonders vulnerablen Patientengruppe eine hohe Arzneimitteltherapiesicherheit bei zugleich effektiver Pharmakotherapie zu gewährleisten. Eine unzureichend angepasste Arzneimitteltherapie ergibt sich insbesondere aus dem häufigen Ausschluss von multimorbiden geriatrischen Patientinnen und Patienten aus klinischen Studien. Die resultierende Lücke in der Evidenzlage kann zu unnötiger Anwendung von Medikamenten mit zweifelhafter Wirksamkeit und zu unnötiger Polypharmazie führen (Fialova et al., 2019).

Altersabhängige Veränderungen beeinflussen sowohl die Pharmakokinetik als auch die Pharmakodynamik von Arzneistoffen. Die Pharmakokinetik umfasst die Vorgänge der Absorption, der Verteilung, des Metabolismus und der Ausscheidung, die prinzipiell aufeinander folgen, sich im Körper aber zeitlich überschneiden können. Da ältere Erwachsene mehr Körperfett und weniger wasserhaltige Körperanteile wie Muskeln im Vergleich zur jüngeren Bevölkerung aufweisen, besteht in älteren Menschen eher die Gefahr der Anreicherung lipophiler Arzneistoffe. Auch eine zunehmende Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke wurde in älteren Erwachsenen beschrieben und kommt als ein Grund für vermehrte neurologische UAs infrage (Erickson and Banks, 2013). Klassische Veränderungen, die den Mechanismus der Ausscheidung bzw. die Ausscheidung und den Metabolismus betreffen, sind die Abnahme der Nieren- und Leberfunktion mit zunehmendem Lebensalter. Wohingegen die Nierenfunktion durch

die Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate über die Plasmakreatininkonzentration noch relativ einfach zu ermitteln ist, ist die Einschätzung der metabolischen Leistung der Leber komplexer. Neben der Abnahme von Lebermasse und Leberdurchblutung mit dem Alter, beeinflussen Polymorphismen in den Stoffwechsellenzymen der Cytochrom P450 Familie vor allem den Phase-I-Metabolismus und die Ausscheidung von Arzneistoffen (Alagiakrishnan et al., 2018). Die Begriffe Pharmakogenetik und Pharmakogenomik beschreiben Einflüsse der genetischen Ausstattung auf die Arzneimittelwirkung. Die Berücksichtigung der individuellen Enzym- und Rezeptorausstattung ist ein vielversprechender Ansatz, gezielt für das jeweilige Individuum effektive Wirkstoffe und therapeutische Dosen zu identifizieren. Pharmakogenetische Aspekte werden aber bisher nicht routinemäßig analysiert, da die Zusammenhänge zwischen genetischer Ausstattung und Arzneimittelwirkungen noch unzureichend untersucht sind und der Beweis über eine kosteneffektive Nutzung entsprechender Analysen noch aussteht (Alagiakrishnan et al., 2018). Vor allem, um den Anteil an Polypharmazie und inadäquater Medikation zu reduzieren, wurde „Deprescribing“ als Prozess definiert, bei dem Arzneimittel identifiziert und abgesetzt werden, bei denen Risiken den erwarteten Nutzen übersteigen. Das Vorgehen beschreibt somit die regelmäßige, interdisziplinäre Nutzen-Risiko-Abwägung einer bestehenden Arzneimitteltherapie. Wichtige Faktoren, die auch bei länger bestehender Arzneimitteltherapie zum „Deprescribing“ führen können, sind Änderungen der Prognose des Patienten mit veränderten Therapiezielen sowie die Umsetzung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Bloomfield et al., 2020).

1.2 Definition von PIM und Entwicklung verschiedener Listen zur Klassifikation

Medikamente werden als inadäquat für ältere Erwachsene bezeichnet, wenn ihre Anwendungsrisiken den erwarteten therapeutischen Nutzen überwiegen (Renom-Guiteras et al., 2015). Die Indikation des jeweiligen Arzneimittels muss hierbei berücksichtigt werden sowie die Verfügbarkeit sicherer und zugleich effektiver Alternativen. Arzneimittel mit vitaler Indikation wie beispielsweise Antibiotika sind daher in PIM-Listen seltener zu finden, auch wenn ihre Anwendungsrisiken hoch sind. Die Nutzung von PIM sollte so sparsam wie möglich erfolgen, da sie mit vermeidbaren unerwünschten Ereignissen wie Stürzen, Frakturen, Krankenhausaufenthalten und erhöhter Mortalität verbunden ist (Motter et al., 2018).

Die erste systematische Zusammenfassung inadäquater Medikation für ältere Erwachsene über 65 Jahre war die 1991 publizierte Beers Liste. Darin wurden ursprünglich Substanzen beschrieben, die in der Arzneimitteltherapie von Pflegeheimbewohnern vermieden werden sollten (Beers et al., 1991). Die Beers Liste, inzwischen herausgegeben von der American Geriatrics Society, wurde regelmäßig, zuletzt 2019, aktualisiert und beschreibt in der aktuellen Version differenziert, welche Arzneimittel ab welchem Alter generell, unter Berücksichtigung der Nierenfunktion oder bei Vorliegen bestimmter Begleiterkrankungen vermieden werden sollten (Beers, 1997, Fick et al., 2003, By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert, 2015, Almeida et al., 2019). Ein Nachteil der Beers Liste ist die fehlende Angabe therapeutischer Alternativen. Auf dieser Grundlage entstanden länderspezifische Listen ungeeigneter Medikamente sowie die EU(7)-PIM Liste für den europäischen Raum, die therapeutische Alternativen vorschlagen (Renom-Guiteras et al., 2015, Holt et al., 2010, Laroche et al., 2007, McLeod et al., 1997). All diesen Listen ist gemeinsam, dass sie unter Berücksichtigung bereits publizierter Listen inadäquater Medikation und Literaturrecherche in einem modifizierten Delphi-Verfahren erstellt wurden (Motter et al., 2018). Da hierbei der Expertenkonsens darüber entscheidet, welche Wirkstoffe als PIM zu definieren sind, steht nach Erstellung dieser Listen folglich der Nachweis darüber aus, ob die Anwendung von PIM tatsächlich mit negativen Effekten verbunden ist, um die entsprechenden Listen zu validieren. Mit der folgenden Auswertung soll ein Beitrag dazu geleistet werden.

Daneben wurden Konzepte entwickelt, die sowohl den Aspekt der unangemessenen als auch den Aspekt der fehlenden, aber indizierten Medikation in die Bewertung der Pharmakotherapie einschließen, wie die erstmals 2008 publizierten STOPP/START-Kriterien und die FORTA-Liste (Gallagher et al., 2008, O'Mahony et al., 2015, Wehling, 2008, Wehling, 2009).

1.3 PRISCUS-Liste und EU(7)-PIM Liste als Grundlage der vorliegenden Auswertung

Ebenso wie für labormedizinische Tests oder für Screeningverfahren zum Ziel der Früherkennung von Erkrankungen ist eine hohe Spezifität von PIM-Listen wünschenswert. Es sollten also möglichst die Arzneimittel gelistet sein, die nachweislich mit negativen Ergebnissen verbunden sind und deren Vermeidung das Risiko für UAEs

sinken lässt. Der kurz gehaltenen PRISCUS-Liste wurde zum Nachweis inadäquater Pharmakotherapie eine hohe Spezifität zugeschrieben (Wallerstedt et al., 2015). Im Gegensatz dazu wurde die umfassendere EU(7)-PIM-Liste bereits als weniger spezifisch für die Vorhersage unerwünschter Ereignisse wie Stürze, Krankenhausaufenthalte und kognitive Einschränkungen beschrieben (Novaes et al., 2017). Beide Listen können als Screening-Instrumente genutzt werden, ohne dass zwingend klinische Informationen zu den Patientinnen und Patienten benötigt werden. In der folgenden Analyse soll für die hier untersuchte deutsche Kohorte die PIM-Anwendung nach nationaler PRISCUS-Liste im Vergleich zum europäischen Screening-Instrument dargestellt werden und ein Beitrag zur Validierung beider Listen erbracht werden.

Da beide Übersichten explizit sind, kann PIM unabhängig von klinischen Parametern wie Begleiterkrankungen oder Indikationen verwendeter Arzneimittel definiert werden. Sowohl die PRISCUS- als auch die EU(7)-PIM-Liste charakterisiert ältere Menschen als Personen über 65 Jahre und schlägt alternative Substanzen vor. Die PRISCUS-gelisteten Arzneimittel finden sich vollständig in der EU(7)-PIM-Liste wieder (Holt et al., 2010, Selke Krulichova et al., 2021).

Die deutsche PRISCUS-Liste wurde 2010 veröffentlicht, beschreibt 83 Wirkstoffe aus 15 Arzneimittelklassen als potenziell ungeeignet für ältere Menschen und wird derzeit aktualisiert. Der Aufbau ist an das Anatomisch-therapeutisch-chemischen-Klassifikationssystem (ATC-Klassifikationssystem) angelehnt, die entsprechend geltende Kodierung wird aber in der aktuellen Version der PRISCUS-Liste nicht genutzt. Tageshöchst Dosen wurden für neun Medikamente festgelegt (Holt et al., 2010). Die umfangreichere, 2015 veröffentlichte EU(7)-PIM-Liste wurde wie die PRISCUS-Liste in einem modifizierten Delphi-Verfahren erstellt, wobei die bis dahin veröffentlichten PIM-Listen europäischer Länder wie Deutschland und Frankreich, als auch die amerikanische Beers-Liste und eine kanadische Liste für potenziell ungeeignete Medikamente berücksichtigt wurden (Holt et al., 2010, Laroche et al., 2007, Beers, 1997, Beers et al., 1991, Fick et al., 2003, McLeod et al., 1997). Daraus entstand eine Übersicht aus 282 Wirkstoffen, zum Teil mit Angabe von maximalen Tagesdosen oder Anwendungsdauer, aus 34 Arzneimittelklassen nach ATC-Klassifikationssystem Level 2.

1.4 Assoziationen mit PIM-Anwendung und Ziele der vorliegenden Auswertung

Sowohl Polypharmazie als auch PIM-Nutzung sind häufig und gelten als Schlüsselemente inadäquater Arzneimittelanwendung in älteren multimorbiden Patientinnen und Patienten (Curtin et al., 2019). Nicht in jedem Fall ist Polypharmazie als unangebracht zu werten, sondern dann, wenn sie sich aus der unkritischen Anwendung von Leitlinienempfehlungen zur Therapie einzelner Erkrankungen in multimorbiden Patientinnen und Patienten ergibt und damit ein hohes Risiko für Arzneimittelinteraktionen und UAEs darstellt. PIM-Listen können an dieser Stelle helfen, verschreibende Ärztinnen und Ärzte für die Arzneimittel zu sensibilisieren, die ein hohes Risiko für UAEs in älteren Erwachsenen aufweisen (Curtin et al., 2019). Polypharmazie, weibliches Geschlecht und die häufige Inanspruchnahme medizinischer Versorgung wurden in einem systematischen Review aus dem Jahr 2019 als die häufigsten Faktoren im Zusammenhang mit der Verwendung von PIM beschrieben (Nothelle et al., 2019).

Faktoren, die möglicherweise mit der PIM-Nutzung zusammenhängen, lassen sich prinzipiell entweder den Patientinnen und Patienten zuordnen oder der Versorgungsstruktur einschließlich verschreibender Ärztinnen und Ärzte. Auf der Patientenseite können Geschlecht, Alter und Morbidität als nicht beeinflussbare Faktoren und Bildung, Body-Mass-Index (BMI), Alkoholkonsum, Rauchen und Alleinleben als zumindest modifizierbare Faktoren die PIM-Anwendung potenziell beeinflussen. Auf Seiten der Versorgung können Hürden bei der Inanspruchnahme medizinischer Dienstleistungen sowie die Kenntnis verschreibender Ärztinnen und Ärzte über mögliche negative PIM-Effekte sowie deren Kommunikation eine Rolle spielen (Xu et al., 2021). In einer narrativen Literaturrecherche wurde beschrieben, dass die Verwendung von PIM mit einem eher niedrigen sozioökonomischen Status der Anwender verbunden ist und im Zusammenhang mit komplexer medizinischer Versorgung durch viele verschreibende Ärztinnen und Ärzte, häufigen Arztbesuchen und längeren Aufenthalten in Pflegeeinrichtungen oder Krankenhäusern verbunden ist (Fialova et al., 2019).

Ziele der vorliegenden Auswertung sind es, zunächst den Anteil der PIM-Anwender nach PRISCUS- und EU(7)-PIM-Liste zu bestimmen, sowie Geschlechtsunterschiede und mögliche Assoziationen mit Polypharmazie zu betrachten. Darüber hinaus sollen

Verlaufstendenzen in der Prävalenz der PIM-Einnahme sowie die Verteilung zwischen Wirkstoffklassen beschrieben werden. Bezüglich der Identifikation potenzieller Assoziationen mit PIM-Nutzung soll der Fokus zunächst auf Merkmale gelegt werden, die mit den Patientinnen und Patienten verbunden sind. Im Anschluss sollen Zusammenhänge zwischen PIM-Nutzung und funktionellen Kapazitäten analysiert werden. Über Geschlechtsunterschiede bezüglich der Assoziationen des PIM-Gebrauchs mit Lebensstilfaktoren, soziodemografischen Faktoren und funktionellen Kapazitäten ist wenig bekannt, um diese Lücke zu schließen, sollen nach Querschnittsanalyse der gesamten Kohorte geschlechtsstratifizierte Analysen durchgeführt werden.

2 Methodik

2.1 BASE-II-Studienpopulation

In die vorliegende Auswertung gingen Daten der Berliner Altersstudie II (BASE-II, medizinischer Teil) sowie Daten der Zweiterhebung im Rahmen der GendAge-Studie ein (Bertram et al., 2014, Gerstorf et al., 2016, Demuth et al., 2021). Alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin genehmigte sowohl die BASE-II-Studie (Zulassungsnummer EA2/029/09) als auch die GendAge-Studie (Zulassungsnummer EA2/144/16). Beide Studien sind im Deutschen Register Klinischer Studien registriert (Studien-IDs: DRKS00009277 und DRKS00016157). Das Studienprotokoll enthielt jeweils ein strukturiertes von Ärztinnen und Ärzten durchgeführtes Interview, einschließlich einer umfassenden Arzneimittelanamnese unter Berücksichtigung verschriebener Medikamente, nicht verschreibungspflichtiger Medikamente und Nahrungsergänzungsmitteln.

Während der Ersterhebung im Rahmen von BASE-II wurden zwischen 2009 und 2014 2.171 Teilnehmende umfassend untersucht. Circa 75% der Studienpopulation bestand aus älteren, selbstständig lebenden Menschen (60–84 Jahre) und circa 25% der Kohorte bildete eine Kontrollgruppe jüngerer Probandinnen und Probanden (20–36 Jahre). Für die vorliegende Auswertung wurden 1.382 BASE-II-Teilnehmende einbezogen, die zum Zeitpunkt der Ersterhebung mindestens 65 Jahre alt waren (Medianalter 69 Jahre, IQR 67–71, 51,3% Frauen), da die hier verwendeten PIM-Listen diese Altersgrenze festlegen.

Die Zweiterhebung im Rahmen der GendAge-Studie fand zwischen 2018 und 2020 statt. Hierbei wurden 1.100 Teilnehmende (Medianalter 76 Jahre, IQR 73-78, 52,1% Frauen) untersucht und in die vorliegende Auswertung einbezogen. Im Durchschnitt vergingen 7,4 Jahre zwischen Erst- und Zweiterhebung der Probandendaten. Von den 1.100 Probanden, die bei der Zweiterhebung eingeschlossen wurden, wurden 863 Teilnehmer (78,5%) bereits im Rahmen der Ersterhebung für die vorliegende Auswertung berücksichtigt. Weitere 237 (21,5%) Teilnehmer kamen hinzu, da diese

Teilnehmer erst zum Zeitpunkt der Zweiterhebung 65 Jahre oder älter waren oder im Rahmen der Folgeuntersuchung das erste Mal untersucht und befragt wurden.

2.2 Definition von PIM-Gebrauch und Polypharmazie

Gemäß der PRISCUS-Liste und der EU(7)-PIM-Liste wurden die verwendeten Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel als potenziell unangemessen eingestuft (Holt et al., 2010, Renom-Guiteras et al., 2015), wobei Angaben zu anticholinergen Effekten der EU(7)-PIM-Liste entnommen wurden. Nach ATC-Klassifikationssystem Level 1 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics) wurden PIMs in verschiedene Arzneimittelklassen eingeteilt ((DIMDI), 2020).

Die gleichzeitige, regelmäßige Anwendung von fünf oder mehr Arzneimitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln wurde als Polypharmazie definiert und die von zehn oder mehr Arzneimitteln als exzessive Polypharmazie (Masnoon et al., 2017). Bedarfsmedikation wurde hierbei nicht berücksichtigt.

2.3 Probandenmerkmale im Zusammenhang mit PIM-Anwendung

Folgende Merkmale, die den Teilnehmenden zuzuordnen sind, wurden auf potenzielle Zusammenhänge mit der PIM-Nutzung geprüft: Anzahl regelmäßig verwendeter Medikamente, Morbidität, BMI (kg/m^2), Rauchen (ja/nein), Alkoholkonsum (ja/nein), Anzahl der Bildungsjahre und Alleinleben (ja/nein).

Um die Morbidität der Probandinnen und Probanden in einem Zahlenwert zu repräsentieren, wurde ein Morbiditätsindex berechnet, der weitgehend auf dem Charlson-Index basiert (Charlson et al., 1987). Diagnosen der Teilnehmenden wurden durch eigene Angaben im Interview durch Ärztinnen und Ärzte erfasst. Ausgewählte Diagnosen (z. B. Diabetes mellitus) wurden zusätzlich durch Blutlabor verifiziert (Bertram et al., 2014). Anhand der Diagnosen wurde ein Morbiditätsindex nach den Kategorien des Charlson-Index berechnet, der mittelschwere bis schwere, vor allem chronische körperliche Erkrankungen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebs und Stoffwechselerkrankungen gewichtet und summiert (Meyer et al., 2016). Aufgrund fehlender Daten konnte der Morbiditätsindex für 616 (von insgesamt 673) Männern und für 642 (von insgesamt 709) Frauen erstellt werden.

Aus der im Rahmen der Studie gemessenen Größe (m) und dem gemessenen Gewicht (kg) der Teilnehmenden wurde der BMI berechnet. Rauchen, Alkoholkonsum und das Alleinleben wurden als Antworten auf die Fragen „Rauchen Sie derzeit?“, „Trinken Sie manchmal Alkohol?“ und „Leben Sie allein?“ im Interview erfasst. Rauchen und Alkoholkonsum wurden als binäre Variablen in die Analysen einbezogen. Bildungsjahre geben die selbstberichtete Anzahl an Jahren wieder, die im Schulsystem und gegebenenfalls mit der Ausbildung oder mit dem Studium verbracht wurden.

2.4 Funktionelle Kapazitäten und Assoziationen mit der PIM-Nutzung

Die untersuchten Tests auf funktionelle Kapazitäten lassen sich in verschiedene Kategorien einteilen. Der Timed Up & Go-Test (TUG-Test), der Gehgeschwindigkeitstest (4m), die maximale Handgreifkraft und die Anzahl selbstberichteter Stürze in den letzten 12 Monaten geben Hinweise auf die physische Leistungsfähigkeit der Teilnehmenden. Als kombinierter Score zur Bewertung des physischen Status wurde der Gebrechlichkeitsscore nach Fried genutzt. Gebrechlichkeit und seine Vorstufe, die im Englischen als „prefrailty“ bezeichnet wird, wurden für die vorliegende Analyse zusammengefasst. Somit wurden hier alle Probanden, für die beim Gebrechlichkeitsscore nach Fried mindestens eins der Kriterien unbeabsichtigter Gewichtsverlust, Schwäche, erhöhte Ermüdbarkeit, Langsamkeit und geringes körperliches Aktivitätsniveau zutraf, als gebrechlich eingestuft. Das Mini-Nutritional Assessment (MNA) spiegelt den Ernährungszustand wider. Die Mini-Mental State Examination (MMSE), der Digit-Symbol Substitution-Test (DSST) und der Uhrzeigentest nach Shulman geben Hinweise auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Teilnehmenden. Depressive Symptomatik wurde nach Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D Scale) erfasst (Fried et al., 2001, Spira et al., 2015, Vellas et al., 1999, Folstein et al., 1975, Jaeger, 2018, Shulman, 2000, Radloff, 1977). Ergebnisse dieser funktionellen Kapazitätstests wurden jeweils hinsichtlich ihres Zusammenhangs mit der PIM-Nutzung untersucht.

2.5 Statistiken

Die Berechnungen wurden mit IBM SPSS Statistics, Version 27, durchgeführt. Der Mann-Whitney-U-Test wurde verwendet, um Zusammenhänge zwischen PIM-Nutzung und nicht normalverteilten, kontinuierlichen Variablen zu analysieren, wie der Anzahl

regelmäßig eingenommener Medikamente und dem Morbiditätsindex. Der χ^2 -Test wurde verwendet, um Gruppenunterschiede zu identifizieren, wie Unterschiede im Anteil der PIM-Nutzer zwischen Männern und Frauen. Um in längsschnittlicher Analyse auf einen Unterschied im Anteil der von Polypharmazie betroffenen Teilnehmer zu testen, wurde der McNemar-Test durchgeführt.

Für die Querschnittsanalyse der Ersterhebungsdaten wurde die multivariable logistische Regression genutzt, um Wahrscheinlichkeiten der PIM-Nutzung bezüglich verschiedener Teilnehmermerkmale zu bestimmen. Dabei wurden Alter als demografische Variable, Anzahl regelmäßig genutzter Medikamente und Morbiditätsindex als Variablen mit bestätigtem Zusammenhang mit PIM-Nutzung, sowie BMI, Rauchen, Alkoholkonsum, Anzahl der Bildungsjahre und der Faktor Alleinleben als zu prüfende probandenbezogene Merkmale in die multivariable logistische Regressionsanalyse einbezogen. Im Anschluss wurden multivariable logistische Regressionsanalysen für die Tests funktioneller Kapazitäten durchgeführt. Die Wahrscheinlichkeit der PIM-Nutzung sollte hierbei in Abhängigkeit vom Ergebnis des jeweiligen funktionellen Tests bestimmt werden. Als Kovariaten wurden neben dem Probandenalter die Anzahl regelmäßig verwendeter Medikamente, Morbiditätsindex und Anzahl der Bildungsjahre als mit der PIM-Nutzung assoziierte Variablen einbezogen. Um Geschlechterunterschiede in den gefundenen Assoziationen zu erkennen, wurden die Daten nach Analyse des Gesamtdatensatzes nach Geschlecht stratifiziert. Statistische Signifikanz wurde für alle in der vorliegenden Auswertung durchgeführten statistischen Tests und Regressionsanalysen a priori bei $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Prävalenzen der PIM-Nutzung und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Ersterhebung lieferte Informationen zur Pharmakotherapie von 1.382 Probandinnen und Probanden, die 65 Jahre oder älter waren. Die Kohorte setzte sich aus 48,7% Männern (N = 673, Medianalter 69, IQR 67–72) und 51,3% Frauen (N = 709, Medianalter 69, IQR 67–71) zusammen. Laut PRISCUS-Liste nutzten 5,9% (N = 81) der Teilnehmenden mindestens ein PIM, wobei 4,8% (N = 32) der Frauen und 6,9% (N = 49) der Männer PIM verwendeten. Nach EU(7)-PIM-Liste verwendeten 22,6% (N = 313) der Probandinnen und Probanden ein oder mehr PIM, wobei 19,6% (N = 132) der Männer und 25,5% (N = 181) der Frauen PIM nutzten. Der Gebrauch war gemäß EU(7)-PIM-Liste bei Frauen signifikant häufiger ($p=0,01$) (Toepfer et al., 2019).

Die Folgeuntersuchung erbrachte Daten zur Arzneimitteltherapie von insgesamt 1.100 Probandinnen und Probanden. Die Kohorte bestand aus 47,9% Männern (N = 527, Medianalter 76, IQR 72-78) und 52,1% Frauen (N = 573, Medianalter 76, IQR 73-78). Laut PRISCUS-Liste nutzten 5,6% (N = 62) der Teilnehmenden mindestens ein PIM, wobei 4,7% (N = 25) der Männer und 6,4% (N = 37) der Frauen PIM verwendeten. Nach EU(7)-PIM-Liste verwendeten 21,8% (N = 240) der Probanden ein oder mehr PIM, wobei 20,6% (N = 109) der Männer und 22,9% (N = 131) der Frauen PIM nutzten. Ein signifikanter Geschlechterunterschied konnte bei der Folgeuntersuchung im Gegensatz zur Ersterhebung nicht festgestellt werden. Tabelle 1 zeigt die Prävalenzen der PIM-Nutzung und geschlechtsspezifische Unterschiede.

Tabelle 1: Prävalenzen der PIM-Nutzung und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Erst- und Zweiterhebung, im Mittel 7,4 Jahre später

Ersterhebung				
	Männer N = 673	Frauen N = 709	P-Wert	Gesamt N = 1382
PRISCUS-Liste	N = 32 (4,8%)	N = 49 (6,9%)	0,088	N = 81 (5,9%)
EU(7)-PIM-Liste	N = 132 (19,6%)	N = 181 (25,5%)	0,01*	N = 313 (22,6%)
Zweiterhebung				
	Männer N = 527	Frauen N = 573	P-Wert	Gesamt N = 1100
PRISCUS-Liste	N = 25 (4,7%)	N = 37 (6,4%)	0,218	N = 62 (5,6%)
EU(7)-PIM-Liste	N = 109 (20,6%)	N = 131 (22,9%)	0,382	N = 240 (21,8%)

Hinweise: Der χ^2 -Test wurde verwendet, um auf Geschlechterunterschiede zu testen. Ergebnisse der Ersterhebung wurden bereits publiziert (Toepfer et al., 2019).

3.2 Altersspezifische Unterschiede in der PIM-Nutzung

Um Altersgruppenunterschiede in der PIM-Anwendung zu identifizieren, wurde die Kohorte in sechs Gruppen unterteilt: 65 bis 69 Jahre (N = 780, Ersterhebung; N = 79, Zweiterhebung), 70 bis 74 Jahre (N = 533, Ersterhebung; N = 379, Zweiterhebung), 75 bis 79 Jahre (N = 58, Ersterhebung; N = 523, Zweiterhebung), 80 bis 84 Jahre (N = 11, Ersterhebung; N = 107, Zweiterhebung), 85 bis 89 Jahre (N = 0, Ersterhebung; N = 10, Zweiterhebung) und 90 bis 94 (N = 0, Ersterhebung; N = 2, Zweiterhebung). Tabelle 2 zeigt den Anteil der PIM-Nutzer in den beschriebenen Altersgruppen.

Der χ^2 -Test konnte für die Ersterhebung vergleichend für die Altersgruppen 65 bis 69 Jahre und 70 bis 74 Jahre durchgeführt werden, da die Mehrheit der Probandinnen und Probanden zu diesem Zeitpunkt 65 bis 74 Jahre alt war (95%, N = 1.313). Nach PRISCUS-Liste nutzten bei der Ersterhebung 5,5% (N = 43) der Teilnehmenden im Alter von 65 bis 69 Jahren und 6,4% (N = 34) der Teilnehmenden im Alter von 70 bis 74 Jahren mindestens ein PIM. Laut EU(7)-PIM-Liste verwendeten bei der Ersterhebung 21,5% (N = 168) der Teilnehmenden im Alter von 65 bis 69 Jahren und 24,4% (N = 130) der Teilnehmenden im Alter von 70 bis 74 Jahren ein oder mehr PIM.

Der anteilmäßige Gebrauch war in den untersuchten Altersgruppen nicht signifikant unterschiedlich (Toepfer et al., 2019).

Bei der Zweiterhebung war der Großteil der Probandinnen und Probanden 70 bis 84 Jahre alt (91,7%, N = 1.009), sodass statistische Tests vergleichend für die Altersgruppen 70 bis 74 Jahre, 75 bis 79 Jahre und 80 bis 84 Jahre durchgeführt wurden. Bezogen auf die PRISCUS-Liste nutzten bei der Zweiterhebung 6,5% (N = 23) der Teilnehmenden im Alter von 70 bis 74 Jahren, 5,4% (N = 28) der Teilnehmenden im Alter von 75 bis 79 Jahren und 7,5% (N = 8) der Probandinnen und Probanden im Alter von 80-84 Jahren mindestens ein PIM. Laut EU(7)-PIM-Liste nutzten bei der Zweiterhebung 20,3% (N = 77) der Teilnehmenden im Alter von 70 bis 74 Jahren, 22,9% (N = 120) der Teilnehmenden im Alter von 75 bis 79 Jahren und 25,2% (N = 27) der Teilnehmenden im Alter von 80 bis 84 Jahren mindestens ein PIM. Unterschiede in Bezug auf die angegebenen Altersgruppen waren auch in der Folgeuntersuchung statistisch nicht signifikant.

Tabelle 2: Altersspezifische Unterschiede in der PIM-Nutzung in der Erst- und Zweiterhebung, im Mittel 7,4 Jahre später

Ersterhebung							
	65-69 ¹	70-74 ¹	75-79	80-84	85-89	90-94	Gesamt
	N = 780	N = 533	N = 58	N = 11	N = 0	N = 0	N = 1382
PRISCUS-Liste	N = 43 (5,5%)	N = 34 (6,4%)	N = 3 (5,2%)	N = 1 (9%)	-	-	N = 81 (5,9%)
EU(7)-PIM-Liste	N = 168 (21,5%)	N = 130 (24,4%)	N = 11 (19,0%)	N = 4 (36%)	-	-	N = 313 (22,6%)

Zweiterhebung							
	65-69	70-74 ¹	75-79 ¹	80-84 ¹	85-89	90-94	Gesamt
	N = 79	N = 379	N = 523	N = 107	N = 10	N = 2	N = 1100
PRISCUS-Liste	N = 2 (2,5%)	N = 23 (6,5%)	N = 28 (5,4%)	N = 8 (7,5%)	N = 1 (10%)	N = 0 (0%)	N = 62 (5,6%)
EU(7)-PIM-Liste	N = 12 (15,2%)	N = 77 (20,3%)	N = 120 (22,9%)	N = 27 (25,2%)	N = 3 (30%)	N = 1 (50%)	N = 240 (21,8%)

Hinweise: ¹Der χ^2 -Test wurde verwendet, um auf Altersgruppenunterschiede zu testen, wobei keine signifikanten Unterschiede in der PIM-Nutzung festgestellt wurden. Ergebnisse der Ersterhebung wurden bereits publiziert (Toepfer et al., 2019).

3.3 Prävalenz von Polypharmazie und geschlechtsspezifische Unterschiede

Zum Zeitpunkt der Ersterhebung wendeten 24,1% (N = 333) der Probandinnen und Probanden regelmäßig mindestens fünf verschiedene Arzneimittel an und waren damit von Polypharmazie betroffen. Zehn oder mehr verschiedene Medikamente verwendeten 2,2% (N = 31) der Teilnehmenden regelmäßig (übermäßige Polypharmazie). Die Mehrheit (55,3%, N = 765) gab an, ein bis vier verschiedene Medikamente anzuwenden und 20,5% (N = 284) nutzten keine Medikamente regelmäßig. Der Median regelmäßig verwendeten Arzneimittel betrug bei Männern 2 (IQR 1–4) und bei Frauen 3 Medikamente (IQR 1–5) (Toepfer et al., 2019).

Bei der Folgeuntersuchung traf für 30,4% (N = 334) der Probandinnen und Probanden die Definition von Polypharmazie zu. 2,5% (N = 27) der Teilnehmenden wendeten regelmäßig zehn oder mehr verschiedene Medikamente an (übermäßige Polypharmazie). Die Mehrheit (57,4%, N = 631) nutzte weiterhin ein bis vier verschiedene Medikamente und 12,3% (N = 135) gaben an, regelmäßig keine Medikamente anzuwenden. Im Median verwendeten sowohl Männer als auch Frauen 3 Medikamente (IQR 1-5). Der Anteil an Teilnehmenden mit Polypharmazie stieg signifikant von 24,1% auf 30,4% an ($p < 0,001$). Abbildung 1 illustriert den Anteil an Teilnehmenden mit Polypharmazie. Tabelle 3 beschreibt den Anteil der Probandinnen und Probanden, die regelmäßig 0, 1–4, 5–9 und 10 oder mehr Medikamente nutzen.

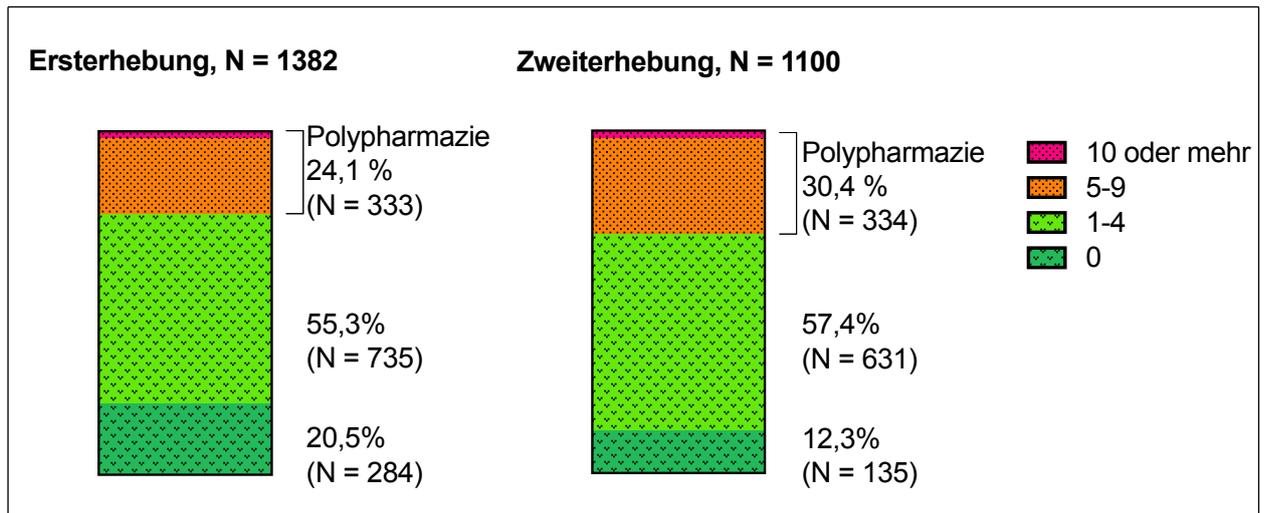


Abbildung 1: Polypharmazie und Anzahl regelmäßig angewandter Medikamente in der Erst- und Zweiterhebung, im Mittel 7,4 Jahre später.

Hinweise: N = Anzahl der Probandinnen und Probanden. Der Anteil an Teilnehmenden mit Polypharmazie war zum Zeitpunkt der Zweiterhebung signifikant höher als zum Zeitpunkt der Ersterhebung ($p < 0,001$). Die Abbildung wurde für den Manteltext erstellt.

Tabelle 3: Anzahl regelmäßig angewandter Medikamente in der Erst- und Zweiterhebung, im Mittel 7,4 Jahre später

Ersterhebung			
Anzahl regelmäßig angewandter Medikamente	Männer N = 673	Frauen N = 709	Gesamt N = 1382
0 / nur Bedarfsmedikation	N = 157 (23,3%)	N = 127 (17,9%)	N = 284 (20,5%)
1-4	N = 361 (53,6%)	N = 404 (57,0%)	N = 765 (55,3%)
5-9 (Polypharmazie)	N = 143 (21,2%)	N = 159 (22,4%)	N = 302 (21,9%)
≥ 10 (übermäßige Polypharmazie)	N = 12 (1,8%)	N = 19 (2,7%)	N = 31 (2,2%)
Zweiterhebung			
Anzahl regelmäßig angewandter Medikamente	Männer N = 527	Frauen N = 573	Gesamt N = 1100
0 / nur Bedarfsmedikation	N = 68 (12,9%)	N = 67 (11,7%)	N = 135 (12,3%)
1-4	N = 288 (54,6%)	N = 343 (59,9%)	N = 631 (57,4%)
5-9 (Polypharmazie)	N = 154 (29,2%)	N = 153 (26,7%)	N = 307 (27,9%)
≥ 10 (übermäßige Polypharmazie)	N = 17 (3,2%)	N = 10 (1,7%)	N = 27 (2,5%)

Hinweis: Ergebnisse der Ersterhebung wurden bereits publiziert (Toepfer et al., 2019).

3.4 Assoziationen der PIM-Nutzung mit der Anzahl regelmäßig verwendeter Medikamente

Zu beiden Erhebungszeitpunkten lag die Anzahl regelmäßig genutzter Medikamente zwischen 0 und 16 und war bei den Probandinnen und Probanden, die PIM erhielten signifikant höher als bei den Teilnehmenden ohne PIM-Anwendung. Bei der Ersterhebung verwendeten PIM-Nutzer im Median 4 verschiedene Arzneimittel (IQR 2–6 für beide Listen), wohingegen Teilnehmende ohne PIM-Anwendung im Median 2 verschiedene Medikamente nutzten (IQR 1–4 (PRISCUS), $p < 0,001$; IQR 0–4 (EU(7)-PIM), $p < 0,001$) (Toepfer et al., 2019). Bei der Zweiterhebung verwendeten PIM-Nutzer im Median 5 Arzneimittel (IQR 3–7,25 (PRISCUS); IQR 3–7 (EU(7)-PIM)) und Teilnehmende, die keine PIM erhielten im Median 3 Medikamente (IQR 1–5 (PRISCUS), $p < 0,001$; IQR 1–4 (EU(7)-PIM), $p < 0,001$). Abbildung 2 illustriert diesen Zusammenhang.

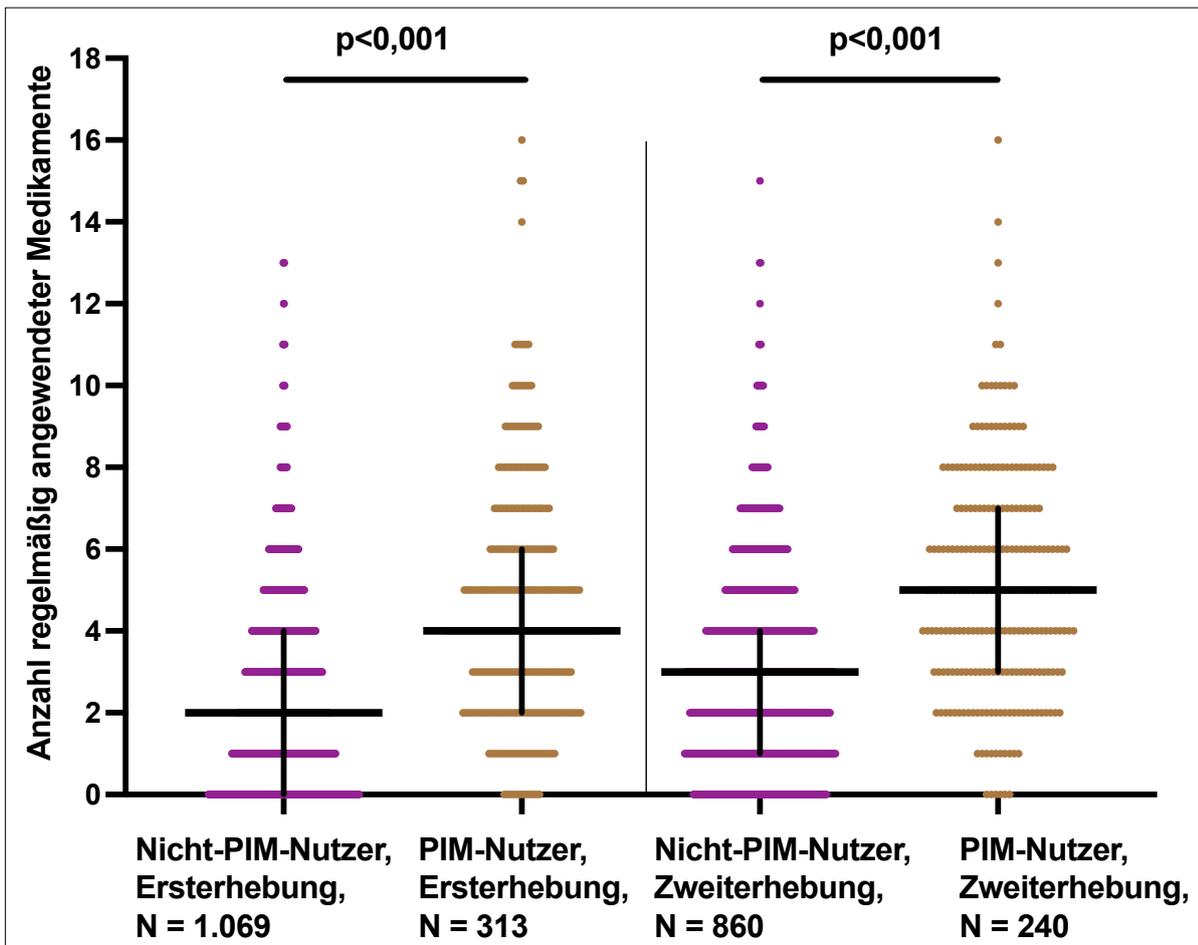


Abbildung 2: Anzahl regelmäßig angewandeter Medikamente nach EU(7)-PIM-Liste in der Erst- und Zweiterhebung, im Mittel 7,4 Jahre später.

Hinweise: Die Anzahl regelmäßig angewandeter Medikamente war jeweils in PIM-Nutzern signifikant höher (p jeweils $< 0,001$). Median und IQR sind schwarz unterlegt. Die Abbildung wurde für den Manteltext erstellt.

3.5 Querschnittsanalyse von Probandenmerkmale und PIM-Nutzung nach EU(7)-PIM-Liste in der Gesamtstudienpopulation und stratifiziert nach Geschlecht

Für die Ersterhebungsdaten wurden in Querschnittsanalyse verschiedene Probandencharakteristika auf Ihre Assoziationen mit der PIM-Nutzung geprüft.

Der Morbiditätsindex, der in der untersuchten Kohorte Werte zwischen 0 und 10 annahm, war unter männlichen Teilnehmern, die PIM nach EU(7)-PIM-Liste erhielten, signifikant höher (Median 1, IQR 1–3), als bei Männern ohne PIM-Anwendung (Median 1, IQR 0–2, $p < 0,001$). Dagegen unterschied sich der Morbiditätsindex der Frauen in Abhängigkeit von der PIM-Nutzung nicht signifikant.

Um weitere Probandenmerkmale auf ihren Zusammenhang mit PIM-Anwendung zu prüfen, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt (Tabelle 4). Aufgrund fehlender Daten zu einzelnen Merkmalen verringerte sich die im Regressionsmodell einbezogene Teilnehmeranzahl von 1.382 auf 865. Bezüglich der Verteilung von Geschlecht, Morbidität und Bildung unterschieden sich die eingeschlossenen Probandinnen und Probanden nicht von den ausgeschlossenen Teilnehmenden, jedoch waren die eingeschlossenen Probandinnen und Probanden geringfügig jünger ($p = 0,011$). In der Gesamtstudienpopulation war eine höhere Anzahl an Bildungsjahren mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit der PIM-Nutzung verbunden (OR 0,93, KI 95% 0,87–0,99, $p = 0,017$), wohingegen BMI, Rauchen, Alkoholkonsum und Alleinleben keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der PIM-Nutzung hatten (Tabelle 4) (Toepfer et al., 2021).

Tabelle 4: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse von Probandenmerkmalen und PIM-Nutzung nach EU(7)-PIM-Liste in der Gesamtstudienpopulation

Probandenmerkmal	Odds Ratio	Konfidenzintervall 95%	P-Wert
BMI [kg/m ²]	1,02	0,98 – 1,07	0,293
Rauchen (ja/nein)	1,13	0,59 – 2,14	0,714
Alkoholkonsum (ja/nein)	1,20	0,66 – 2,17	0,544
Anzahl der Bildungsjahre	0,93	0,87 – 0,99	0,017*
Alleinleben (ja/nein)	0,82	0,56 – 1,21	0,315

Hinweise: N=865. Rauchen, Alkoholkonsum und Alleinleben wurden als binäre Variablen eingeschlossen, BMI und Anzahl der Bildungsjahre als numerische Variablen. Ergebnisse wurden bereits publiziert (Toepfer et al., 2021).

In den anschließenden geschlechtsstratifizierten logistischen Regressionsmodellen konnten 430 von 673 Männern und 435 von 709 Frauen eingeschlossen werden (Tabelle 5). Die Assoziation von längerer Schulbildung mit geringerer Wahrscheinlichkeit für den PIM-Einsatz konnte für Männer bestätigt werden (OR 0,90, KI 95% 0,82 – 0,99, p=0,032), wohingegen kein Zusammenhang bei Frauen identifiziert werden konnte (OR 0,95, KI 95% 0,87 – 1,03, p=0,218). BMI, Rauchen, Alkoholkonsum und Alleinleben zeigten auch in der geschlechtsstratifizierten Analyse keinen Effekt auf die Wahrscheinlichkeit der PIM-Nutzung (Tabelle 5).

Tabelle 5: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse von Probandenmerkmalen und PIM-Nutzung nach EU(7)-PIM-Liste stratifiziert nach Geschlecht

Probandenmerkmal	Odds ratio	Konfidenzintervall 95%	P-Wert
Männer (N=430)			
BMI [kg/m ²]	1,02	0,95 – 1,10	0,558
Rauchen (ja/nein)	1,46	0,64 – 3,35	0,369
Alkoholkonsum (ja/nein)	0,91	0,37 – 2,25	0,845
Anzahl der Bildungsjahre	0,90	0,82 – 0,99	0,032*
Alleinleben (ja/nein)	0,78	0,40 – 1,54	0,477
Frauen (N=435)			
BMI [kg/m ²]	1,03	0,97 – 1,90	0,313
Rauchen (ja/nein)	0,90	0,30 – 2,40	0,759
Alkoholkonsum (ja/nein)	1,50	0,67 – 3,36	0,328
Anzahl der Bildungsjahre	0,95	0,87 – 1,03	0,218
Alleinleben (ja/nein)	0,85	0,53 – 1,36	0,496

Hinweise: N=865. Rauchen, Alkoholkonsum und Alleinleben wurden als binäre Variablen eingeschlossen, BMI und Anzahl der Bildungsjahre als numerische Variablen. Ergebnisse wurden bereits publiziert (Toepfer et al., 2021).

3.6 Querschnittsanalyse der Assoziationen von PIM-Nutzung nach EU(7)-PIM-Liste mit funktionellen Kapazitäten in der Gesamtstudienpopulation und stratifiziert nach Geschlecht

Durch Querschnittsanalyse von Ersterhebungsdaten sollte geprüft werden, inwiefern die Verwendung von PIM mit körperlicher und geistiger funktioneller Kapazität zusammenhängt. In Regressionsanalysen wurden Wahrscheinlichkeiten der PIM-Nutzung in Abhängigkeit von Ergebnissen verschiedener funktioneller geriatrischer Tests untersucht (Tabelle 6). In der Gesamtstudienpopulation waren Stürze in den letzten 12 Monaten (OR 1,53, KI 95% 1,08–2,17, $p=0,016$), Gebrechlichkeit (OR 1,68, 1,17–2,41, $p=0,005$) und depressive Symptomatik (OR 2,12, KI 95% 1,32–3,41, $p=0,002$) mit erhöhter Wahrscheinlichkeit der PIM-Nutzung verbunden. Ein besserer Ernährungszustand reduzierte die Wahrscheinlichkeit der PIM-Anwendung (OR 0,88, KI 95% 0,81–0,97, $p=0,008$). Die Ergebnisse, die die Probandinnen und Probanden im TUG-Test, im Gehgeschwindigkeitstest (4m), dem Test auf maximale Handgreifkraft, im der MMSE, im DSST und im Uhrzeichentest erzielten, standen nicht im Zusammenhang mit der Wahrscheinlichkeit der PIM-Nutzung (Tabelle 6) (Toepfer et al., 2021).

Tabelle 6: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalysen der Assoziationen von PIM-Nutzung nach EU(7)-PIM-Liste mit funktionellen Kapazitäten in der Gesamtstudienpopulation

Funktioneller Test	Odds ratio	Konfidenzintervall 95%	N	P-Wert
TUG-Test	1,01	0,92 – 1,11	943	0,854
Gehgeschwindigkeitstest, 4m	0,95	0,68 – 1,33	389	0,772
Maximale Handgreifkraft	1,00	0,97 – 1,03	953	0,880
Stürze in den letzten 12 Monaten	1,53	1,08 – 2,17	928	0,016*
Gebrechlichkeitsscore (Fried)	1,68	1,17 – 2,41	891	0,005*
Mini Nutritional Assessment (MNA)	0,88	0,81 – 0,97	932	0,008*
Mini Mental State Examination (MMSE)	1,12	0,97 – 1,29	940	0,124
Digit-Symbol Substitution-Test (DSST)	1,01	0,99 – 1,03	822	0,499
Uhrzeichentest (Shulman)	1,17	0,83 – 1,66	911	0,364
Depressive Symptomatik (CES-D Scale)	2,12	1,32 – 3,41	934	0,002*

Hinweise und Abkürzungen: Logistische Regressionsanalysen wurden für jeden funktionellen Test separat durchgeführt, wobei Alter, Geschlecht, Anzahl regelmäßig eingenommener Medikamente, Morbiditätsindex und Anzahl der Bildungsjahre als Kovariaten eingeschlossen wurden. Ergebnisse wurden bereits publiziert (Toepfer et al., 2021).

CES-D Scale, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

In der anschließenden geschlechtsstratifizierten Analyse zeigte sich für Männer, dass Gebrechlichkeit mit erhöhter Wahrscheinlichkeit des PIM-Einsatzes einhergeht (OR 2,04, KI 95% 1,18–3,54, $p=0,011$) und ein besserer Ernährungszustand mit geringerer Wahrscheinlichkeit der PIM-Anwendung verbunden ist (OR 0,83, KI 95% 0,72–0,96, $p=0,011$). Bei den Probandinnen waren Stürze in den letzten 12 Monaten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit der PIM-Anwendung verbunden (OR 1,74, KI 95% 1,10–2,75, $p=0,019$). Depressive Symptomatik erhöhte konsistent die Wahrscheinlichkeit der PIM-Anwendung sowohl für Männer (OR 2,74, KI 95% 1,20–6,24, $p=0,016$) als auch bei Frauen (OR 2,06, KI 95% 1,14–3,71, $p=0,017$). Damit wurden die in der Gesamtstudienpopulation gefundenen Zusammenhänge nur teilweise für die Geschlechter getrennt verifiziert. Keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der PIM-Nutzung zeigte sich in der nach Geschlecht stratifizierten Analyse ebenso wie in der Analyse der Gesamtstudienpopulation für den TUG-Tests, den

Gehgeschwindigkeitstest (4m), die maximale Handgreifkraft, die MMSE, den DSST und den Uhrzeigentests (Tabelle 7) (Toepfer et al., 2021).

Tabelle 7: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalysen der Assoziationen von PIM-Nutzung nach EU(7)-PIM-Liste mit funktionellen Kapazitäten stratifiziert nach Geschlecht

Funktioneller Test	Odds ratio	Konfidenzintervall 95%	N	P-Wert
<u>Männer</u>				
TUG-Test	1,03	0,89 – 1,18	451	0,721
Gehgeschwindigkeitstest, 4m	1,03	0,62 – 1,72	230	0,901
Maximale Handgreifkraft	1,00	0,96 – 1,04	458	0,967
Stürze in den letzten 12 Monaten	1,37	0,79 – 2,36	449	0,259
Gebrechlichkeitsscore (Fried)	2,04	1,18 – 3,54	429	0,011*
Mini Nutritional Assessment (MNA)	0,83	0,72 – 0,96	443	0,011*
Mini Mental State Examination (MMSE)	1,09	0,89 – 1,33	449	0,396
Digit-Symbol Substitution-Test (DSST)	1,01	0,98 – 1,05	400	0,468
Uhrzeigentest (Shulman)	1,14	0,67 – 1,95	434	0,631
Depressive Symptomatik (CES-D Scale)	2,74	1,20 – 6,24	450	0,016*
<u>Frauen</u>				
TUG-Test	1,00	0,87 – 1,14	492	0,982
Gehgeschwindigkeitstest, 4m	0,90	0,57 – 1,42	159	0,653
Maximale Handgreifkraft	0,99	0,95 – 1,04	495	0,756
Stürze in den letzten 12 Monaten	1,74	1,10 – 2,75	479	0,019*
Gebrechlichkeitsscore (Fried)	1,55	0,96 – 2,51	462	0,073
Mini Nutritional Assessment (MNA)	0,93	0,82 – 1,04	489	0,206
Mini Mental State Examination (MMSE)	1,17	0,96 – 1,44	491	0,125
Digit-Symbol Substitution-Test (DSST)	1,00	0,97 – 1,03	422	0,984
Uhrzeigentest (Shulman)	1,17	0,74 – 1,86	477	0,497
Depressive Symptomatik (CES-D Scale)	2,06	1,14 – 3,71	484	0,017*

Hinweise und Abkürzungen: Logistische Regressionsanalysen wurden für jeden funktionellen Test separat durchgeführt, wobei Alter, Geschlecht, Anzahl regelmäßig eingenommener Medikamente, Morbiditätsindex und Anzahl der Bildungsjahre als Kovariaten eingeschlossen wurden. Ergebnisse wurden bereits publiziert (Toepfer et al., 2021).

CES-D Scale, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

3.7 Meist verwendete PIMs und Geschlechtsunterschiede beim PIM-Einsatz

Zum Zeitpunkt der Ersterhebung entfiel ein Großteil der inadäquaten Medikation auf die ATC-Gruppen Muskel- & Skelettsystem sowie Nervensystem (Tabelle 8). Diclofenac (N = 59), Östrogene (N = 37), Ginkgo biloba (N = 23), Verapamil (N = 18), Acetylsalicylsäure >325 mg/d (N = 18), Glimepirid (N = 16), Ibuprofen >3x400mg/d oder länger als eine Woche (N = 16), Etoricoxib (N = 10) und Venlafaxin (N = 10) waren die meistverwendeten identifizierten Einzelsubstanzen (Toepfer et al., 2019).

In Querschnittsanalyse wurde festgestellt, dass geschlechtsspezifische Unterschiede in den Assoziationen mit der PIM-Nutzung vorliegen. Diese Beobachtung warf die Frage auf, ob unterschiedliche Muster der PIM-Nutzung bei Männern und Frauen Hintergrund hierfür sein könnten. Daher wurde die Verteilung der verwendeten PIMs in den verschiedenen Wirkstoffgruppen nach ATC-Klassifikationssystem betrachtet (Tabelle 8). PIMs der ATC-Gruppe Kardiovaskuläres System ($p=0,036$) wurden häufiger von Männern als von Frauen verwendet und PIMs der ATC-Gruppe Urogenitalsystem und Sexualhormone ($p<0,001$) häufiger von Frauen als von Männern. Für diese beiden ATC-Gruppen war also ein signifikanter Geschlechterunterschied erkennbar, wohingegen für die anderen Gruppen sowie für Medikamente mit anticholinergen Effekten kein Unterschied in der Einnahmehäufigkeit zwischen den Geschlechtern festgestellt wurde (Toepfer et al., 2021).

Jeweils circa 20% der in der Zweiterhebung identifizierten PIMs entfielen auf die ATC-Gruppen Blut und blutbildende Organe sowie Nervensystem und bildeten damit die ATC-Gruppen mit den am häufigsten genutzten inadäquaten Arzneimitteln (Tabelle 8). Die meistverwendeten ungeeigneten Einzelsubstanzen waren Rivaroxaban (N = 37), Sitagliptin (N = 28), Apixaban (N = 18), Östrogene (N = 17), Ginkgo biloba (N = 17), Etoricoxib (N = 13), Solifenacin (N = 12), Diclofenac (N = 12) und Verapamil (N = 10).

Betrachtet man die Verteilung zwischen den verschiedenen ATC-Gruppen über die Zeit, so fällt auf, dass jeweils der Anteil an PIMs in den ATC-Gruppen Kardiovaskuläres System, Urogenitalsystem und Sexualhormone und Respirationstrakt sowie der Gesamtanteil an Wirkstoffen mit anticholinergen Effekten vergleichbar geblieben ist. Abgenommen hat der Anteil an PIMs in den ATC-Gruppen Muskel- und Skelettsystem

und Nervensystem, wohingegen mehr PIMs auf die Gruppen Alimentäres System und Stoffwechsel und Blut und blutbildende Organe entfielen (Tabelle 8).

Tabelle 8: PIM-Nutzung nach EU(7)-PIM-Liste stratifiziert nach ATC-Gruppen in der Erst- und Zweiterhebung, im Mittel 7,4 Jahre später

ATC-Gruppe	Ersterhebung			Zweiterhebung	
	Von Männern genutzte PIMs N = 166 (Σ 100%)	Von Frauen genutzte PIMs N = 236 (Σ 100%)	P-Wert, Geschlechterunterschied	PIMs insgesamt N = 402 (Σ 100%)	PIMs insgesamt N = 313 (Σ 100%)
Alimentäres System und Stoffwechsel	N = 25 (15,1%)	N = 22 (9,3%)	0,078	N = 47 (11,7%)	N = 50 (16,0%)
Blut und blutbildende Organe	N = 4 (2,4%)	N = 2 (0,8%)	-	N = 6 (1,5%)	N = 60 (19,2%)
Kardiovaskuläres System	N = 34 (20,5%)	N = 30 (12,7%)	0,036*	N = 64 (15,9%)	N = 52 (16,6%)
Urogenitalsystem und Sexualhormone	N = 10 (6,0%)	N = 46 (19,5%)	<0,001*	N = 56 (13,9%)	N = 36 (11,5%)
Muskel- und Skelettsystem	N = 38 (22,9%)	N = 61 (25,8%)	0,498	N = 99 (24,6%)	N = 43 (13,7%)
Nervensystem	N = 50 (30,1%)	N = 67 (28,4%)	0,707	N = 117 (29,1%)	N = 65 (20,8%)
Respirationstrakt	N = 5 (3,0%)	N = 8 (3,4%)	0,833	N = 13 (3,2%)	N = 7 (2,2%)
davon Wirkstoffe mit anticholinergen Effekten	N = 27 (16,3%)	N = 45 (19,1%)	0,471	N = 72 (17,9%)	N = 54 (17,3%)

Hinweise: PIMs wurden nach Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystem Level 1 eingeteilt. Ergebnisse der Ersterhebung wurden bereits publiziert (Toepfer et al., 2021).

4 Diskussion

4.1 Prävalenzen der PIM-Nutzung

Zum Zeitpunkt der Ersterhebung von 2009 bis 2014 betrug der Anteil der PIM-Nutzer 5,9% gemäß PRISCUS-Liste und 22,6% gemäß EU(7)-PIM-Liste. Zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung zwischen 2018 und 2020 verringerte sich der Anteil leicht auf 5,6% Nutzer nach PRISCUS-Liste bzw. auf 21,8% gemäß EU(7)-PIM-Liste.

Für potenziell unangemessene Verschreibungen bei selbstständig lebenden älteren Menschen in Europa berichtete eine systematische Literaturrecherche von 2015 eine Prävalenz von 22,6% (KI 19,5–26,7%). Hierbei wurden Studien berücksichtigt, die unter anderem die Beers-Kriterien, STOPP/START-Kriterien und die PRISCUS-Liste zur Definition von inadäquater Medikation nutzten (Tommelein et al., 2015). Für das Jahr 2010 berichtete eine Studie auf Grundlage von Krankenkassendaten zu Verschreibungen von PIM in Deutschland, dass 22,0% der älteren Erwachsenen innerhalb eines Jahres mindestens eine PIM-Verschreibung nach PRISCUS-Liste erhielten (Schubert et al., 2013). Eine 2018 im Bundesgesundheitsblatt veröffentlichte Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland ergab eine Prävalenz des PIM-Einsatzes von 13,0% in Bezug auf die PRISCUS-Liste, wobei hier keine Verschreibungsdaten berücksichtigt wurden, sondern eigene Angaben der Teilnehmenden zur Medikation in den letzten sieben Tagen (Endres et al., 2018). Für die PIM-Anwendung nach EU(7)-PIM-Liste berichtete eine deutsche Studie mit selbstständig lebenden älteren Erwachsenen für den Beobachtungszeitraum 2008 bis 2016 eine Prävalenz der PIM-Nutzung von 37,5% (Muhlack et al., 2019). Insgesamt ist die PIM-Nutzung in Deutschland rückläufig, was darauf hindeutet, dass die Kenntnis und das Bewusstsein über mögliche negative Effekte der Anwendung unangemessener Medikamente zunehmen (Selke Krulichova et al., 2021, Linder et al., 2014). Eine leicht abnehmende Tendenz in der PIM-Nutzung über die Zeit konnte in dieser Studie bestätigt werden, jedoch ist davon auszugehen, dass der abnehmende Trend im Vergleich zu anderen Studien hier weniger deutlich ausgeprägt ist, da bereits bei der Ersterhebung eher wenige Probanden PIM verwendeten. Als Grund hierfür ist denkbar, dass die hier untersuchten Teilnehmerinnen und Teilnehmer über eine überdurchschnittliche Bildung und einen besseren selbstberichteten

Gesundheitszustand verfügen (Bertram et al., 2014). Sie weisen möglicherweise einen eher kritischen Blick auf Medikamente auf, sind bestrebt, eher wenige Arzneimittel einzunehmen und nehmen regelmäßig an ärztlichen Untersuchungen teil, was als typisches Verhalten von Nicht-PIM-Nutzern beschrieben wurde (Heser et al., 2018).

Besonders bei der Anwendung umfangreicher PIM-Listen wie der EU(7)-PIM-Liste werden in Einzelfällen auch notwendige, indizierte Arzneimittel als PIM kategorisiert. Wie der Name potenziell inadäquate Medikation bereits sagt, handelt es sich hierbei nicht um kontraindizierte Arzneimittel und es muss berücksichtigt werden, dass besonders bei Anwendung expliziter, umfangreicher Listen ohne Berücksichtigung klinischer Daten Fälle notwendiger, indizierter Medikation als inadäquat klassifiziert werden.

4.2 Geschlechts- und altersspezifische Unterschiede bei der PIM-Nutzung

Bei der Ersterhebung war der Anteil der Frauen, die PIM nach EU(7)-PIM-Liste nutzten, signifikant höher als der Anteil der Männer ($p=0,01$). Weibliches Geschlecht ist ein bereits in vielen Studien und Übersichtsarbeiten bestätigter Risikofaktor für die Verwendung von PIM (Nothelle et al., 2019). In der Folgeuntersuchung der hier betrachteten Kohorte war jedoch ein Geschlechterunterschied in der PIM-Nutzung statistisch nicht mehr nachweisbar. Abgenommen hat unter den Frauen beispielsweise die Nutzung von Östrogenen. 37 Fälle wurden in der Ersterhebung identifiziert, wohingegen in der Folgeuntersuchung nur noch 17 Fälle detektiert wurden. Die Anwendung von Östrogenen für die Hormonersatztherapie ging stark zurück, nachdem die Women's Health Initiative Studie 2002 bis 2004 zeigte, dass Östrogene das Risiko für Brustkrebs erhöhen können und zugleich ein protektiver Effekt auf die kardiovaskuläre Gesundheit fraglich ist (Langer, 2017).

Unterschiede im Anteil der PIM-Anwender in den verschiedenen Altersgruppen konnten zu keinem Erhebungszeitpunkt festgestellt werden. Aufgrund der Altersstruktur wurde für die Ersterhebung der Anteil der PIM-Nutzer in der Altersgruppe 65 bis 69 Jahre mit dem Anteil in der Altersgruppe 70 bis 74 Jahre verglichen. Bei der Folgeuntersuchung wurde die Prävalenz in den drei Altersgruppen 70 bis 74 Jahre, 75 bis 79 Jahre und 80 bis 84 Jahre verglichen. Kein signifikanter Unterschied wurde detektiert.

In einigen Studien wurde eine Zunahme der PIM-Anwendung mit dem Alter beschrieben, wohingegen andere Studien einen geringeren Anteil bei den 75- bis 84-Jährigen als bei den 65- bis 74-Jährigen berichteten (Stock et al., 2014, Kachru et al., 2015, Miller et al., 2017). Der Zusammenhang von Alter und PIM-Nutzung erscheint vor diesem Hintergrund widersprüchlich.

4.3 Prävalenz von Polypharmazie und Assoziationen von PIM-Nutzung mit der Anzahl regelmäßig eingenommener Medikamente

Der Anteil an Probandinnen und Probanden mit Polypharmazie nahm von 24,1% bei der Ersterhebung auf 30,4% zum Zeitpunkt der Zweiterhebung zu. Ein 2018 veröffentlichtes narratives Review zum Thema klinische Konsequenzen der Polypharmazie beschreibt eine weltweite Zunahme an Polypharmazie bei älteren Erwachsenen und gibt vor allem das längere Überleben von Patientinnen und Patienten mit chronischer Erkrankungen durch verbesserte Diagnostik und Therapie als Grund für die Zunahme der Prävalenz an (Wastesson et al., 2018). Problematisch sei vor allem die uneingeschränkte Anwendung von Leitlinienempfehlungen zur Therapie von Einzelerkrankungen, die in multimorbiden Patienten zu Polypharmazie führt und mit Stürzen, Gebrechlichkeit und Mortalität verbunden ist, wobei noch immer unklar ist, ob diese negativen Effekte durch Polypharmazie entstehen oder Effekte der zugrunde liegenden Multimorbidität sind. Ein Ansatz könnte die Erarbeitung und Anwendung von speziellen Leitlinien für die Behandlung multimorbider älterer Patienten sein (Wastesson et al., 2018). Da ein längeres Leben typischerweise zur Manifestation chronischer Erkrankungen führt, kann das höhere Lebensalter der Probandinnen und Probanden von 76 Jahren im Median bei der Zweiterhebung gegenüber 69 Jahren bei der Ersterhebung ein Grund für die in der Folgeuntersuchung gefundene höhere Prävalenz der Polypharmazie sein. Für Deutschland wurde eine Prävalenz der Polypharmazie bei über 65-Jährigen mit circa 42% angegeben mit zunehmender Tendenz (Mosshammer et al., 2016). Ähnlich wie die Prävalenz des PIM-Einsatzes, war in der hier untersuchten Kohorte die gefundene Prävalenz von Polypharmazie etwas geringer als in der deutschen Bevölkerung. Als möglicher Grund kommt auch hier die im Vergleich zur Gesamtbevölkerung Deutschlands überdurchschnittliche Bildung sowie der bessere Gesundheitszustand der Studienteilnehmerinnen und Teilnehmer infrage (Bertram et al., 2014).

Der Median der verwendeten Medikamente war bei den Probandinnen und Probanden, die PIM nutzen, zu beiden Erhebungszeitpunkten signifikant höher als bei Teilnehmenden ohne PIM-Nutzung. Polypharmazie ist neben weiblichem Geschlecht ein häufig beschriebener, mit potenziell unangemessener Medikation verbundener Faktor (Nothelle et al., 2019). Damit konnten relevante, belegte Assoziation des PIM-Einsatzes in der hier beschriebenen Kohorte verifiziert werden, was die Validität der ärztlichen Medikationsanamnese bestätigt.

4.4 Geschlechtsunterschiede in den Assoziationen von Probandenmerkmalen mit PIM-Nutzung nach EU(7)-PIM-Liste in Querschnittsanalyse der Ersterhebungsdaten

PIM-Nutzung nach EU(7)-PIM-Liste war in Querschnittsanalyse der Ersterhebungsdaten mit erhöhter Morbidität und weniger Bildungsjahren bei Männern verbunden. Obwohl sich diese Zusammenhänge auch in der Analyse der Gesamtstudienpopulation zeigten, konnten sie für Frauen in der nach Geschlecht stratifizierten Analyse nicht bestätigt werden.

(Multi-)Morbidität ist typischerweise mit Polypharmazie assoziiert und eine hohe Anzahl verwendeter Medikamente lässt wiederum die Wahrscheinlichkeit von PIM-Nutzung steigen (Wastesson et al., 2018, Nothelle et al., 2019), daher erscheint der bei Männern gefundene Zusammenhang von erhöhter Morbidität und PIM-Anwendung schlüssig. Möglicherweise sind die Indikationen der verwendeten PIMs relevant für abweichenden Zusammenhänge von Morbidität und PIM-Gebrauch zwischen den Geschlechtern. Von Frauen häufig genutzte PIMs sind beispielsweise urologische Spasmolytika gegen Dranginkontinenz wie Oxybutynin, Tolterodin und Solifenacin sowie Östrogene zur Hormonersatztherapie, wobei hier keine Indikation vorliegen muss, die den Morbiditätsindex erhöht. In Männern häufiger verwendete PIMs sind Antiarrhythmika und Antihypertensiva, die aufgrund kardiovaskulärer Morbidität angewendet werden.

Ebenfalls nur in Männern war der Zusammenhang von längerer Bildungszeit mit geringerer Prävalenz der PIM-Nutzung nachweisbar. Männliche Teilnehmer hatten im Median eine längere Bildungszeit als weibliche Teilnehmerinnen (Median für Männer 14,5 Jahre, IQR 12-18; Median für Frauen 13 Jahre, IQR 11,5-16), was ein Grund dafür sein kann, dass ein Zusammenhang zwischen PIM-Nutzung und Bildungszeit nur in

Männern detektiert wurde. Auch in der bundesweit repräsentativen NAKO-Studie („Nationale Kohorte“) zeigte sich der Trend eines durchschnittlich höheren Bildungsabschlusses bei Männern, wobei die hier untersuchten Probandinnen und Probanden im Durchschnitt 52 Jahre alt waren (Dragano et al., 2020). Der gefundene Zusammenhang zwischen längerer Bildungszeit und geringerer Wahrscheinlichkeit der PIM-Nutzung kann grundsätzlich durch patientenbezogene Faktoren, wie einer kritischen Haltung gegenüber Arzneimitteln und die Auseinandersetzung mit alternativen Therapieoptionen entstehen, aber auch durch Faktoren, die beim verschreibenden Arzt und der medizinischen Versorgung liegen. Eine schwedische Studie beschrieb bereits, dass ein geringer Bildungsstand bei Patientinnen und Patienten sowohl die Wahrscheinlichkeit für Polypharmazie als auch die Wahrscheinlichkeit für den Gebrauch inadäquater Arzneimittel erhöhen kann (Haider et al., 2009). Darüber hinaus wurde in einer französischen Studie gezeigt, dass ein geringer sozioökonomischer Status, gemessen am Bildungsabschluss und Haushaltseinkommen mit PIM-Gebrauch assoziiert ist (Lechevallier-Michel et al., 2005).

Weder der BMI der Teilnehmenden noch Rauchen, Alkoholkonsum oder Alleinleben hatten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der PIM-Nutzung in Querschnittsanalyse der Ersterhebungsdaten der vorliegenden Studie. Die deutsche ESTHER-Studie (Epidemiologische Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer Erkrankungen in der jüngeren Bevölkerung) identifizierte einen höheren BMI als Risikofaktor für den PIM-Einsatz in Querschnittsanalyse. Dieser Befund konnte jedoch in Längsschnittanalyse der ESTHER-Studie nicht bestätigt werden (Muhlack et al., 2018). Wenige Studien haben bisher den Zusammenhang von PIM-Gebrauch mit kurzfristig modifizierbaren Lebensstilfaktoren wie Rauchen oder Alkoholkonsum untersucht. Eine Studie, die ungesunde Verhaltensweisen, darunter körperliche Inaktivität, unangemessene Ernährung, Rauchen und Alkoholkonsum untersuchte, ergab, dass ungesunde Verhaltensweisen insgesamt die Wahrscheinlichkeit der PIM-Nutzung bei älteren Patienten erhöhen (Projovic et al., 2016).

4.5 Geschlechtsunterschiede in den Assoziationen funktioneller Kapazitäten mit PIM-Nutzung nach EU(7)-PIM-Liste in Querschnittsanalyse der Ersterhebungsdaten

Assoziationen der PIM-Anwendung mit Gebrechlichkeit, dem Ernährungszustand, Stürzen und depressiver Symptomatik wurden in der Gesamtstudienpopulation identifiziert. In der geschlechtsstratifizierten Analyse wurden für depressive Symptomatik jeweils Zusammenhänge konsistent in beiden Geschlechtern nachgewiesen, wohingegen Zusammenhänge von PIM-Nutzung mit Gebrechlichkeit und dem Ernährungszustand nur bei Männern und für Stürze ausschließlich bei Frauen bestätigt werden konnten.

Ein systematisches Review aus dem Jahr 2021 ergab, dass inadäquate Medikation mit reduzierter körperlicher Funktion verbunden ist (Manias et al., 2021). Insgesamt 55 Studien wurden hierbei zusammenfassend betrachtet, wobei das Durchschnittsalter der Probandinnen und Probanden 77,1 Jahre betrug und sowohl Studien mit selbstständig lebenden Teilnehmerinnen und Teilnehmern als auch Studien mit Pflegeheimbewohnern berücksichtigt wurden. Am häufigsten wurden Zusammenhänge inadäquater Medikation mit Stürzen und Frakturen beschrieben, gefolgt von Problemen bei Aktivitäten des täglichen Lebens. Besonders die Verwendung von speziellen Medikamentengruppen wie antipsychotische, sedierende, angstlösende, anticholinerge, antidiabetische, und blutdrucksenkende Medikamente und Opioide wurde mit Stürzen, Frakturen und reduzierter körperlicher Leistungsfähigkeit in Verbindung gebracht. Weniger Studien konnten Zusammenhänge von inadäquater Medikation mit Ergebnissen im TUG-Test, im Gehgeschwindigkeitstest oder über die Bestimmung der maximalen Handgreifkraft nachweisen. Neben dem Aspekt der PIM-Nutzung wurden in diesem Review auch Verschreibungsauslassungen unter inadäquater Medikation zusammengefasst. Hierbei waren die Auslassungen von Calcium, Vitamin D und Bisphosphonaten trotz Indikation mit erhöhtem Risiko für Stürze und Frakturen verbunden (Manias et al., 2021). In der vorliegenden Studie konnte der Zusammenhang von PIM-Nutzung mit Stürzen bei Frauen bestätigt werden, wobei besonders Arzneimitteln mit anticholinergen Effekten zugeschrieben wird, das Sturzrisiko zu erhöhen (Byrne et al., 2019). Beide Geschlechter nutzten in der hier betrachteten Kohorte inadäquate Arzneimittel mit anticholinergen Effekten im gleichen Ausmaß.

Denkbar ist daher, dass sich die Pharmakodynamik von Anticholinergika bei Frauen und Männern unterscheidet. Da weiblichen Studienteilnehmerinnen insgesamt häufiger von Sturzereignissen berichteten, kann auch eine Verzerrung bei der Angabe von Stürzen als Grund für den ausschließlich in Frauen bestätigten Zusammenhang von Stürzen mit PIM-Nutzung infrage kommen.

In Männern konnten Assoziationen von PIM-Nutzung mit Gebrechlichkeit sowie mit einem schlechteren Ernährungszustand nachgewiesen werden. Gebrechlichkeit und Ernährung hängen möglicherweise in der Form zusammen, dass Mangelernährung zu Sarkopenie führt, die wiederum Schwäche und unbeabsichtigten Gewichtsverlust als Kriterien des Gebrechlichkeits-Status nach Fried verursacht. Etwa ein Drittel der Teilnehmenden waren bei der Ersterhebung gebrechlich oder „prefrail“, womit die Vorstufe der Gebrechlichkeit bezeichnet wird. Männer und Frauen waren gleichermaßen betroffen (Spira et al., 2015). Ebenfalls in einer deutschen, selbstständig lebenden Kohorte mit Probandinnen und Probanden im Alter von 60 bis 84 Jahren wurde der stärkste Zusammenhang von Gebrechlichkeit mit der Nutzung von Anticholinergika, Benzodiazepinen, Z-Substanzen und Antipsychotika beschrieben (Muhlack et al., 2019). Obwohl Stürze und Gebrechlichkeit jeweils mit der Einnahme von Anticholinergika verbunden sind, liegen in der hier betrachteten Kohorte geschlechtsspezifische Unterschiede in negativen Effekten auf die physische Kapazität vor.

Die Ergebnisse des TUG-Tests, des Gehgeschwindigkeitstest und der maximalen Handgreifkraft als weitere Indikatoren der physischen Kapazität zeigten keine Assoziationen mit der PIM-Nutzung in der vorliegenden Auswertung. Wenige Studien konnten bisher Zusammenhänge von PIM-Anwendung mit eindimensionalen Tests identifizieren (Manias et al., 2021). In der hier durchgeführten Querschnittsanalyse wurde für das Gebrechlichkeitssyndrom als multidimensionaler Indikator der physischen Funktion ein Zusammenhang mit der PIM-Nutzung bei Männern identifiziert. Komplexe geriatrische Assessments sind möglicherweise vorteilhaft, um negative Effekte im Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung zu detektieren und können zugleich helfen, den potenziellen Nutzen einer medikamentösen Therapie zu bewerten, da eine schwächere Evidenz bezüglich der Pharmakotherapie bei gebrechlichen Patienten als bei robusten älteren Erwachsenen vorliegt und zu einer Überschätzung des Nutzens

der Arzneimitteltherapie in dieser Patientengruppe führen kann (Liau et al., 2021). In einem Review wurde bereits angedeutet, dass die Optimierung der Pharmakotherapie über den Prozess des Absetzens oder der Reduktion wenig vorteilhafter Medikation („Deprescribing“) Gebrechlichkeit und depressive Symptomatik reduzieren kann (Ibrahim et al., 2021).

Der Zusammenhang zwischen PIM-Konsum und depressiver Symptomatik wurde in der vorliegenden Studie konsistent in der Gesamtstudienpopulation sowie in beiden Geschlechtern in separaten Regressionsanalysen identifiziert. Die Wahrscheinlichkeit der PIM-Nutzung erhöht sich bei Vorliegen von depressiver Symptomatik signifikant. Bereits anderen Studien berichteten eine Assoziation depressiver Episoden mit PIM-Gebrauch (Muhlack et al., 2018, Kucukdagli et al., 2019). Depressive Symptomatik kann beispielsweise zur Verschreibung trizyklischer Antidepressiva als klassische PIM führen. Eine besondere Herausforderung bei geriatrischen Patientinnen und Patienten besteht in der adäquaten Diagnostik der Depression, beispielsweise mit Abgrenzung zur Demenz und in der Therapie depressiver Episoden, insbesondere bei Vorliegen von Komorbiditäten (Stanners et al., 2014, Mitchell and Harvey, 2014). Obwohl der Nutzen der Psychotherapie für ältere und multimorbide Patientinnen und Patienten als hoch bewertet wird, werden nichtpharmakologische Behandlungsstrategien alternativ zur Pharmakotherapie noch zu wenig genutzt (Fialova et al., 2019, Stanners et al., 2014).

Die Ergebnisse der Probandinnen und Probanden in den Tests zur Einschätzung kognitiver Kapazitäten wie MMSE, DSST und Uhrzeichnungstest waren nicht mit der Wahrscheinlichkeit von PIM-Gebrauch assoziiert. Im Gegensatz dazu identifizierte die ESTHER-Studie (Durchschnittsalter der Teilnehmenden 70 Jahre) sowie eine brasilianische Studie (Durchschnittsalter der Teilnehmenden 73,8 Jahre) in Querschnittsanalyse Assoziationen kognitiver Beeinträchtigungen mit PIM-Gebrauch, wobei jeweils die MMSE angewendet wurde (Muhlack et al., 2018, Novaes et al., 2017). In Längsschnittanalyse war dieser Zusammenhang in der ESTHER-Studie jedoch nicht nachweisbar, damit wurde eine Assoziation geringerer kognitiver Leistung mit aktueller PIM-Nutzung identifiziert, der zukünftige PIM-Gebrauch konnte jedoch anhand der Ergebnisse in der MMSE nicht abgeschätzt werden (Muhlack et al., 2018). Die zur vorliegenden Studie abweichenden Befunde der Querschnittsanalyse ergeben sich möglicherweise durch die überdurchschnittliche Gesundheit und Bildung der BASE-II-

Teilnehmenden, wobei kompensatorische Effekte auf die kognitive Kapazität denkbar sind.

4.6 Meist verwendete PIMs und Entwicklungen beim PIM-Einsatz

Zum Zeitpunkt der Ersterhebung wurden PIMs der ATC-Gruppen Muskel- und Skelettsystem und Nervensystem am häufigsten verwendet, darunter Diclofenac (N = 59), Etoricoxib (N = 10) und Celecoxib (N = 4), die aufgrund ihres kardiovaskulären Risikos bei älteren Erwachsenen möglichst vermieden werden sollten (Walker, 2018). In der Zweiterhebung reduzierte sich die Anzahl der Diclofenac-Nutzer auf 12 Teilnehmende, 13 Teilnehmende nahmen Etoricoxib ein. Die Verschreibung von Östrogenen in Form von Hormonersatzpräparaten ist seit Jahren rückläufig, seitdem vermehrt Studien über assoziierte Krebserkrankungen berichteten, während kein protektiver Effekt auf die kardiovaskuläre Gesundheit bestätigt wurde (Chlebowski et al., 2010, Langer, 2017). Diese Tendenz spiegelt sich auch in der vorliegenden Studie wider. Während bei der Ersterhebung noch 37 Teilnehmerinnen Östrogene nutzen, waren es in der Folgeuntersuchung nur noch 17 Teilnehmerinnen. Die traditionelle Anwendung von Ginkgo biloba-Extrakten zur Verbesserung der kognitiven Kapazität ging in der vorliegenden Studie leicht zurück (N = 23 in der Ersterhebung, N = 17 in der Zweiterhebung), wobei aufgrund unzureichender Wirksamkeitsbelege die Einnahme nicht empfehlenswert ist (Butler et al., 2018). Die Einnahme von Acetylsalicylsäure über 325 mg pro Tag ging von 18 Fällen in der Ersterhebung auf einen Anwender in der Folgeuntersuchung zurück. Auch die Einnahme von Ibuprofen über 1200 mg pro Tag oder über mehr als einer Woche reduzierte sich von 16 auf 8 Fälle von der Ersterhebung zur Folgeunteruntersuchung. Für Acetylsalicylsäure und Ibuprofen sollten entsprechende Dosen aufgrund des erhöhten Risikos für gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen nicht überschritten werden (Melcarne et al., 2016). Der Calciumkanalblocker Verapamil (N = 18 in der Ersterhebung, N = 10 in der Zweiterhebung) sollte bei älteren Erwachsenen aufgrund des Interaktionspotenzials mit anderen Arzneimitteln bei zusätzlich hohem Risiko für kardiale Nebenwirkungen und Obstipation vermieden werden (Gallo et al., 2019). Die Anwendung der Sulfonylharnstoffe Glimepirid (N = 16 in der Ersterhebung, N = 8 in der Zweiterhebung) und Glibenclamid (N = 4 in der Ersterhebung, N = 1 in der Zweiterhebung) zur Behandlung von Diabetes-mellitus-Typ-2 ging zurück. Sie können durch ihre Glucose-unabhängige insulinotrope Wirkung zu schweren Hypoglykämien und zu unerwünschter

Gewichtszunahme führen (Leonard et al., 2018, Nathan et al., 2009). Während die Anwendung der Sulfonylharnstoffe abnahm, erhöhte sich die Anwendung von Sitagliptin von 8 auf 28 Fälle von der Ersterhebung zur Folgeuntersuchung. Sitagliptin hemmt den Abbau der Dipeptidylpeptidase-4, die das Glucagon-like Peptide 1 abbaut und fördert damit die Glucose-abhängige Insulinsekretion. Sitagliptin wurde als inadäquat eingestuft, da die Datenlage für eine sichere Anwendung in älteren Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Erstellung der EU(7)-PIM-Liste als ungenügend erschien (Renom-Guiteras et al., 2015). Ein 2018 veröffentlichtes Review bewertet hingegen die Anwendung von Sitagliptin auch bei älteren Erwachsenen aufgrund des geringen Hypoglykämierisikos und der Gewichtsneutralität als sicher und vorteilhaft, wobei in mehreren Studien keine erhöhten Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse oder Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse festgestellt wurden (Scheen, 2018). Deutlich zugenommen hat die Anwendung direkter oraler Antikoagulanzen (DOAKs) mit den Faktor-Xa-Hemmern Rivaroxaban (N = 2 in der Ersterhebung, N = 37 in der Zweiterhebung) und Apixaban (N = 0 in der Ersterhebung, N = 18 in der Zweiterhebung). Diese Substanzen wurden als PIM eingestuft, da zum Zeitpunkt der Erstellung der EU(7)-PIM-Liste nur begrenzte Informationen zur Anwendung bei älteren Erwachsenen vorlagen, das Risiko von Blutungsereignissen insbesondere bei schwerer Niereninsuffizienz als hoch bewertet wurde und kein Gegenmittel im Falle einer Überdosierung verfügbar war (Renom-Guiteras et al., 2015). Ein aktuelles Review aus dem Jahr 2021 beschreibt DOAKs für die Indikationen Vorhofflimmern und tiefe Venenthrombose als vergleichbar sicher und effektiv wie Vitamin-K-Antagonisten. Beide Substanzgruppen sind geeignet, kardiovaskulären Ereignissen vorzubeugen, wobei das Risiko schwerer Blutungsereignisse bei Anwendung von DOAKs in verschiedenen Studien als vergleichbar oder sogar reduziert eingestuft wird. Daher gilt die Anwendung der DOAKs auch bei älteren Patienten gegenüber der Anwendung von Vitamin-K-Antagonisten inzwischen als überlegen (Roberti et al., 2021). Sogar für gebrechliche Patienten wird die Anwendung der DOAKs als vorteilhaft bewertet, unter der Voraussetzung, dass die Nierenfunktion vor Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen überwacht wird (Bauersachs and Herold, 2020).

Von der Ersterhebung zur Folgeuntersuchung hat sich die Verteilung genutzter PIMs zwischen der ATC-Gruppen teilweise verändert. Die Anteile der Gruppen Kardiovaskuläres System, Urogenitalsystem und Sexualhormone und Respirationstrakt

sowie der Gesamtanteil an Wirkstoffen mit anticholinergen Effekten sind vergleichbar geblieben, wohingegen die Anteile in den Gruppen Muskel- und Skelettsystem sowie Nervensystem abgenommen haben und mehr PIMs der Gruppen Alimentäres System und Stoffwechsel und Blut und blutbildende Organe angewendet wurden. Denkbar ist, dass die Risiken nicht-steroidaler Antirheumatika (ATC-Gruppe Muskel- und Skelettsystem) wie gastrointestinale Blutungen und kardiovaskuläre Ereignisse stärker ins Bewusstsein von Anwenderinnen und Anwendern sowie verschreibender Ärztinnen und Ärzte gerückt sind und die Nutzung daher rückläufig war (Walker, 2018, Melcarne et al., 2016). Das Bevorzugen nicht medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten von Depressionen, Angst- und Schlafstörungen könnte ein Grund dafür sein, dass PIMs der Gruppe Nervensystem weniger häufig angewendet wurden. Die Zunahme inadäquater Medikation der Gruppen Alimentäres System und Stoffwechsel sowie Blut und blutbildende Organe lässt sich durch die häufigere Nutzung der Arzneistoffe Sitagliptin (ATC-Gruppe Alimentäres System und Stoffwechsel) und der DOAKs Rivaroxaban und Apixaban (ATC-Gruppe Blut und blutbildende Organe) in der Folgeuntersuchung erklären, die jeweils für die entsprechenden Indikationen Diabetes-mellitus-Typ-2, beziehungsweise Vorhofflimmern oder tiefe Venenthrombose inzwischen auch für ältere Patienten als vorteilhaft bewertet werden (Scheen, 2018, Roberti et al., 2021).

4.7 Stärken und Einschränkungen

In der vorliegenden Studie wurden verordnete Medikamente sowie nicht verschreibungspflichtige Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel durch Befragung erfasst, wobei die Probandinnen und Probanden aufgefordert wurden, Dokumente wie Arztbriefe und Medikationspläne zum Untersuchungstag mitzubringen. Dadurch ergab sich die Möglichkeit, die PIM-Nutzung genauer einzuschätzen als bei der Auswertung von Verschreibungsdaten, da Arzneimittel wie Diphenhydramin, Doxylamin, Ibuprofen und Ginkgo biloba rezeptfrei erhältlich sind. In einem strukturierten Interview wurden Probandenmerkmale wie Raucherstatus, Alkoholkonsum und Bildungsjahre sowie Angaben zu physischer Kapazität und mentaler Gesundheit beispielsweise durch Anwendung der CES-D-Skala („Center for Epidemiologic Studies Depression Scale“) erfasst, wobei eine Verzerrung berichteter Angaben denkbar ist. Tests zur Beurteilung physischer Kapazitäten wie TUG-Test oder Gehgeschwindigkeitstest sowie Tests zur Einschätzung kognitiver Kapazitäten wie MMSE oder DSST wurden vor Ort unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Trotz der Größe der untersuchten Kohorte,

lassen sich die Ergebnisse möglicherweise nicht auf die deutsche Bevölkerung als Ganzes übertragen, da sich die Teilnehmerinnen und Teilnehmer durch überdurchschnittliche Bildung, Gesundheit und Lebenszufriedenheit auszeichnen, sodass dadurch eine Kompensation negativer PIM-Effekte denkbar ist (Bertram et al., 2014). Die in Querschnittsanalyse identifizierten Zusammenhänge lassen noch keine Aussage über die Richtung der Assoziationen zu und müssen in längsschnittlicher Analyse bestätigt werden, um eine Kausalität abzuleiten.

5 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Studie bestätigte bereits bekannte Assoziationen der PIM-Anwendung, wie die häufigere Einnahme inadäquater Medikation durch Frauen und den positiven Zusammenhang mit der Anzahl regelmäßig eingenommener Medikamente. Zudem konnten vor allem durch geschlechtsstratifizierte Analysen Hinweise auf mögliche spezifische Zusammenhänge zwischen PIM-Gebrauch und Probandenmerkmalen sowie funktioneller Kapazitäten entdeckt werden. Übereinstimmungen zum Beispiel im Zusammenhang von PIM-Gebrauch mit depressiver Symptomatik, aber auch Unterschiede zwischen Männern und Frauen in Bezug auf Assoziationen zwischen PIM-Nutzung und Probandenmerkmalen sowie der funktionellen Kapazitäten wurden detektiert. Während Morbidität und Gebrechlichkeit in Männern mit PIM-Nutzung verbunden war und Bildung als sozioökonomischer Faktor die Prävalenz der PIM-Nutzung vorhersagte, war die Anwendung inadäquater Medikation bei Frauen mit Stürzen verbunden. Weitere Studien sind erforderlich, um zu prüfen, ob sich pharmakodynamische Effekte inadäquater Medikation zwischen den Geschlechtern unterscheiden und ob PIM-Gebrauch ursächlich für gefundene negative Effekte infrage kommt.

Darüber hinaus wurden in dieser Studie sich verändernde Verteilungsmuster inadäquater Medikation in den Wirkstoffklassen beschrieben. Die unterschiedliche Verteilung zwischen den Erhebungszeitpunkten lässt sich möglicherweise durch die schrittweise Umsetzung neuer Studienergebnisse in die Praxis erklären. Deutlich war die Abnahme in der Anwendung nicht-steroidaler Antiphlogistika und von Östrogenen, wobei jeweils die Risiken der Anwendung den Nutzen bei älteren Patienten nach heutigem Kenntnisstand überwiegen. Hingegen sind Wirkstoffe wie DOAKs aufgrund der zum Zeitpunkt der Veröffentlichung begrenzten Datenlage zur Anwendung bei älteren Patienten in PIM-Listen enthalten. Diese werden aber aktuell sogar als vorteilhaft bewertet und zeigen in der vorliegenden Studie einen deutlich zunehmenden Trend in der Einnahmehäufigkeit, was die Notwendigkeit regelmäßiger Aktualisierungen von Instrumenten unterstreicht, die helfen sollen, die Qualität der Pharmakotherapie älterer Erwachsener zu evaluieren und zu verbessern.

Literaturverzeichnis

- (DIMDI), D. I. F. M. D. U. I. 2020. Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen
Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020.
- ALAGIAKRISHNAN, K., MAH, D. & PADWAL, R. 2018. Classic challenges and emerging approaches to medication therapy in older adults. *Discov Med*, 26, 137-146.
- ALMEIDA, T. A., REIS, E. A., PINTO, I. V. L., CECCATO, M., SILVEIRA, M. R., LIMA, M. G. & REIS, A. M. M. 2019. Factors associated with the use of potentially inappropriate medications by older adults in primary health care: An analysis comparing AGS Beers, EU(7)-PIM List, and Brazilian Consensus PIM criteria. *Res Social Adm Pharm*, 15, 370-377.
- BAUERSACHS, R. M. & HEROLD, J. 2020. Oral Anticoagulation in the Elderly and Frail. *Hamostaseologie*, 40, 74-83.
- BEERS, M. H. 1997. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med*, 157, 1531-6.
- BEERS, M. H., OUSLANDER, J. G., ROLLINGHER, I., REUBEN, D. B., BROOKS, J. & BECK, J. C. 1991. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*, 151, 1825-32.
- BERTRAM, L., BOCKENHOFF, A., DEMUTH, I., DUZEL, S., ECKARDT, R., LI, S. C., LINDENBERGER, U., PAWELEC, G., SIEDLER, T., WAGNER, G. G. & STEINHAGEN-THIESSEN, E. 2014. Cohort profile: The Berlin Aging Study II (BASE-II). *Int J Epidemiol*, 43, 703-12.
- BLOOMFIELD, H. E., GREER, N., LINSKY, A. M., BOLDUC, J., NAIDL, T., VARDENY, O., MACDONALD, R., MCKENZIE, L. & WILT, T. J. 2020. Deprescribing for Community-Dwelling Older Adults: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*, 35, 3323-3332.
- BUTLER, M., NELSON, V. A., DAVILA, H., RATNER, E., FINK, H. A., HEMMY, L. S., MCCARTEN, J. R., BARCLAY, T. R., BRASURE, M. & KANE, R. L. 2018. Over-the-Counter Supplement Interventions to Prevent Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review. *Ann Intern Med*, 168, 52-62.
- BY THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY BEERS CRITERIA UPDATE EXPERT, P. 2015. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*, 63, 2227-46.
- BYRNE, C. J., WALSH, C., CAHIR, C. & BENNETT, K. 2019. Impact of drug burden index on adverse health outcomes in Irish community-dwelling older people: a cohort study. *BMC Geriatr*, 19, 121.
- CHARLSON, M. E., POMPEI, P., ALES, K. L. & MACKENZIE, C. R. 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40, 373-83.
- CHLEBOWSKI, R. T., ANDERSON, G. L., GASS, M., LANE, D. S., ARAGAKI, A. K., KULLER, L. H., MANSON, J. E., STEFANICK, M. L., OCKENE, J., SARTO, G. E., JOHNSON, K. C., WACTAWSKI-WENDE, J., RAVDIN, P. M., SCHENKEN, R., HENDRIX, S. L., RAJKOVIC, A., ROHAN, T. E., YASMEEN, S., PRENTICE, R. L. & INVESTIGATORS, W. H. I. 2010. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA*, 304, 1684-92.
- CURTIN, D., GALLAGHER, P. F. & O'MAHONY, D. 2019. Explicit criteria as clinical tools to minimize inappropriate medication use and its consequences. *Ther Adv Drug Saf*, 10, 2042098619829431.

- DEMUTH, I., BANSZERUS, V., DREWELIES, J., DUZEL, S., SEELAND, U., SPIRA, D., TSE, E., BRAUN, J., STEINHAGEN-THIESEN, E., BERTRAM, L., THIEL, A., LINDENBERGER, U., REGITZ-ZAGROSEK, V., GERSTORF, D. & ADDITIONAL, B.-I. I. G. I. 2021. Cohort profile: follow-up of a Berlin Aging Study II (BASE-II) subsample as part of the GendAge study. *BMJ Open*, 11, e045576.
- DRAGANO, N., REUTER, M., GREISER, K. H., BECHER, H., ZEEB, H., MIKOLAJCZYK, R., KLUTTIG, A., LEITZMANN, M., FISCHER, B., JOCKEL, K. H., EMMEL, C., KRAUSE, G., CASTELL, S., DAMMS-MACHADO, A., OBI, N., SCHIKOWSKI, T., KUSS, O., HOFFMANN, W., SCHIPF, S., PISCHON, T., JAESCHKE, L., KRIST, L., KEIL, T., LIEB, W., HOLLECZEK, B., BRENNER, H., WIRKNER, K., LOEFFLER, M., MICHELS, K. B., FRANZKE, C. W., PETERS, A., LINSEISEN, J., BERGER, K., LEGATH, N., AHRENS, W., LAMPERT, T. & SCHMIDT, B. 2020. [Socio-demographic and employment-related factors in the German National Cohort (GNC; NAKO Gesundheitsstudie)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 63, 267-278.
- ENDRES, H. G., KAUFMANN-KOLLE, P., KNOPF, H. & THURMANN, P. A. 2018. [Which factors are associated with the use of potentially inadequate medications (PIM) in the elderly? : Results from the German health interview and examination survey (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 61, 40-51.
- ERICKSON, M. A. & BANKS, W. A. 2013. Blood-brain barrier dysfunction as a cause and consequence of Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab*, 33, 1500-13.
- FIALOVA, D., LAFFON, B., MARINKOVIC, V., TASIC, L., DORO, P., SOMICRONOS, G., MOTA, J., DOGAN, S., BRKIC, J., TEIXEIRA, J. P., VALDIGLESIAS, V., COSTA, S., PROJECT, E. H. & IS, W. G. B. G. H. C. S. F. H. A. O. T. E. C. A. 2019. Medication use in older patients and age-blind approach: narrative literature review (insufficient evidence on the efficacy and safety of drugs in older age, frequent use of PIMs and polypharmacy, and underuse of highly beneficial nonpharmacological strategies). *Eur J Clin Pharmacol*, 75, 451-466.
- FICK, D. M., COOPER, J. W., WADE, W. E., WALLER, J. L., MACLEAN, J. R. & 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, 2716-24.
- FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E. & MCHUGH, P. R. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, 189-98.
- FRIED, L. P., TANGEN, C. M., WALSTON, J., NEWMAN, A. B., HIRSCH, C., GOTTDIENER, J., SEEMAN, T., TRACY, R., KOP, W. J., BURKE, G., MCBURNIE, M. A. & CARDIOVASCULAR HEALTH STUDY COLLABORATIVE RESEARCH, G. 2001. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56, M146-56.
- GALLAGHER, P., RYAN, C., BYRNE, S., KENNEDY, J. & O'MAHONY, D. 2008. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 46, 72-83.
- GALLO, P., DE VINCENTIS, A., PEDONE, C., NOBILI, A., TETTAMANTI, M., GENTILUCCI, U. V., PICARDI, A., MANNUCCI, P. M., INCALZI, R. A. & INVESTIGATORS, R. 2019. Drug-drug interactions involving CYP3A4 and p-glycoprotein in hospitalized elderly patients. *Eur J Intern Med*.
- GERSTORF, D., BERTRAM, L., LINDENBERGER, U., PAWELEC, G., DEMUTH, I., STEINHAGEN-THIESEN, E. & WAGNER, G. G. 2016. Editorial. *Gerontology*, 62, 311-5.
- HAIDER, S. I., JOHNELL, K., WEITTOFT, G. R., THORSLUND, M. & FASTBOM, J. 2009. The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. *J Am Geriatr Soc*, 57, 62-9.

- HESER, K., POHONTSCH, N. J., SCHERER, M., LOFFLER, A., LUCK, T., RIEDEL-HELLER, S. G., MAIER, W., PARKER, D., HAENISCH, B. & JESSEN, F. 2018. Perspective of elderly patients on chronic use of potentially inappropriate medication - Results of the qualitative CIM-TRIAD study. *PLoS One*, 13, e0202068.
- HOLT, S., SCHMIEDL, S. & THÜRMAN, P. A. 2010. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*, 107, 543-51.
- IBRAHIM, K., COX, N. J., STEVENSON, J. M., LIM, S., FRASER, S. D. S. & ROBERTS, H. C. 2021. A systematic review of the evidence for deprescribing interventions among older people living with frailty. *BMC Geriatr*, 21, 258.
- JAEGER, J. 2018. Digit Symbol Substitution Test: The Case for Sensitivity Over Specificity in Neuropsychological Testing. *J Clin Psychopharmacol*, 38, 513-519.
- KACHRU, N., CARNAHAN, R. M., JOHNSON, M. L. & APARASU, R. R. 2015. Potentially inappropriate anticholinergic medication use in community-dwelling older adults: a national cross-sectional study. *Drugs Aging*, 32, 379-89.
- KUCUKDAGLI, P., BAHAT, G., BAY, I., KILIC, C., OREN, M. M., TURKMEN, B. O. & KARAN, M. A. 2019. The relationship between common geriatric syndromes and potentially inappropriate medication use among older adults. *Aging Clin Exp Res*.
- LANGER, R. D. 2017. The evidence base for HRT: what can we believe? *Climacteric*, 20, 91-96.
- LAROCHE, M. L., CHARMES, J. P. & MERLE, L. 2007. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*, 63, 725-31.
- LECHEVALLIER-MICHEL, N., GAUTIER-BERTRAND, M., ALPEROVITCH, A., BERR, C., BELMIN, J., LEGRAIN, S., SAINT-JEAN, O., TAVERNIER, B., DARTIGUES, J. F., FOURRIER-REGLAT, A. & GROUP, C. S. 2005. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. *Eur J Clin Pharmacol*, 60, 813-9.
- LEONARD, C. E., HAN, X., BRENSINGER, C. M., BILKER, W. B., CARDILLO, S., FLORY, J. H. & HENNESSY, S. 2018. Comparative risk of serious hypoglycemia with oral antidiabetic monotherapy: A retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 27, 9-18.
- LIAU, S. J., LALIC, S., SLUGGETT, J. K., CESARI, M., ONDER, G., VETRANO, D. L., MORIN, L., HARTIKAINEN, S., HAMINA, A., JOHNELL, K., TAN, E. C. K., VISVANATHAN, R., BELL, J. S. & OPTIMIZING GERIATRIC PHARMACOTHERAPY THROUGH PHARMACOEPIDEMIOLOGY, N. 2021. Medication Management in Frail Older People: Consensus Principles for Clinical Practice, Research, and Education. *J Am Med Dir Assoc*, 22, 43-49.
- LINDER, R., SCHNEIDER, U., KOTHEMANN, M. & VERHEYEN, F. 2014. [Physicians' prescription behavior of potentially inappropriate medications for elderly people: an analysis using the PRISCUS list based on TK routine data]. *Dtsch Med Wochenschr*, 139, 983-9.
- MANIAS, E., KABIR, M. Z. & MAIER, A. B. 2021. Inappropriate medications and physical function: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf*, 12, 20420986211030371.
- MASNOON, N., SHAKIB, S., KALISCH-ELLETT, L. & CAUGHEY, G. E. 2017. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*, 17, 230.
- MCLEOD, P. J., HUANG, A. R., TAMBLYN, R. M. & GAYTON, D. C. 1997. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ*, 156, 385-91.
- MELCARNE, L., GARCIA-IGLESIAS, P. & CALVET, X. 2016. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 10, 723-33.

- MEYER, A., SALEWSKY, B., BUCHMANN, N., STEINHAGEN-THIESSEN, E. & DEMUTH, I. 2016. Relative Leukocyte Telomere Length, Hematological Parameters and Anemia - Data from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *Gerontology*, 62, 330-6.
- MILLER, G. E., SARPONG, E. M., DAVIDOFF, A. J., YANG, E. Y., BRANDT, N. J. & FICK, D. M. 2017. Determinants of Potentially Inappropriate Medication Use among Community-Dwelling Older Adults. *Health Serv Res*, 52, 1534-1549.
- MITCHELL, P. B. & HARVEY, S. B. 2014. Depression and the older medical patient--when and how to intervene. *Maturitas*, 79, 153-9.
- MOSSHAMMER, D., HAUMANN, H., MORIKE, K. & JOOS, S. 2016. Polypharmacy-an Upward Trend with Unpredictable Effects. *Dtsch Arztebl Int*, 113, 627-633.
- MOTTER, F. R., FRITZEN, J. S., HILMER, S. N., PANIZ, E. V. & PANIZ, V. M. V. 2018. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol*, 74, 679-700.
- MUHLACK, D. C., HOPPE, L. K., SAUM, K. U., HAEFELI, W. E., BRENNER, H. & SCHOTTKER, B. 2019. Investigation of a possible association of potentially inappropriate medication for older adults and frailty in a prospective cohort study from Germany. *Age Ageing*, 49, 20-25.
- MUHLACK, D. C., HOPPE, L. K., STOCK, C., HAEFELI, W. E., BRENNER, H. & SCHOTTKER, B. 2018. The associations of geriatric syndromes and other patient characteristics with the current and future use of potentially inappropriate medications in a large cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*, 74, 1633-1644.
- NATHAN, D. M., BUSE, J. B., DAVIDSON, M. B., FERRANNINI, E., HOLMAN, R. R., SHERWIN, R., ZINMAN, B., AMERICAN DIABETES, A. & EUROPEAN ASSOCIATION FOR STUDY OF, D. 2009. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 32, 193-203.
- NOTHELLE, S. K., SHARMA, R., OAKES, A., JACKSON, M. & 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*.
- NOVAES, P. H., DA CRUZ, D. T., LUCCHETTI, A. L. G., LEITE, I. C. G. & LUCCHETTI, G. 2017. Comparison of four criteria for potentially inappropriate medications in Brazilian community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*, 17, 1628-1635.
- O'MAHONY, D., O'SULLIVAN, D., BYRNE, S., O'CONNOR, M. N., RYAN, C. & GALLAGHER, P. 2015. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*, 44, 213-8.
- PROJOVIC, I., VUKADINOVIC, D., MILOVANOVIC, O., JURISEVIC, M., PAVLOVIC, R., JACOVIC, S., JANKOVIC, S. & STEFANOVIC, S. 2016. Risk factors for potentially inappropriate prescribing to older patients in primary care. *Eur J Clin Pharmacol*, 72, 93-107.
- RADLOFF, L. S. 1977. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*, 385-401.
- RENOM-GUITERAS, A., MEYER, G. & THÜRSMANN, 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, 861-75.
- ROBERTI, R., IANNONE, L. F., PALLERIA, C., CURCIO, A., ROSSI, M., SCIACQUA, A., ARMENTARO, G., VERO, A., MANTI, A., CASSANO, V., RUSSO, E., DE SARRO, G. & CITRARO, R. 2021. Direct Oral Anticoagulants: From Randomized Clinical Trials to Real-World Clinical Practice. *Front Pharmacol*, 12, 684638.

- SCHEEN, A. J. 2018. The safety of gliptins : updated data in 2018. *Expert Opin Drug Saf*, 17, 387-405.
- SCHUBERT, I., KUPPER-NYBELEN, J., IHLE, P. & THURMANN, P. 2013. Prescribing potentially inappropriate medication (PIM) in Germany's elderly as indicated by the PRISCUS list. An analysis based on regional claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 22, 719-27.
- SELKE KRULICHOVA, I., SELKE, G. W. & THURMANN, P. A. 2021. Trends and patterns in EU(7)-PIM prescribing to elderly patients in Germany. *Eur J Clin Pharmacol*.
- SHULMAN, K. I. 2000. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*, 15, 548-61.
- SPIRA, D., BUCHMANN, N., NIKOLOV, J., DEMUTH, I., STEINHAGEN-THIESEN, E., ECKARDT, R. & NORMAN, K. 2015. Association of Low Lean Mass With Frailty and Physical Performance: A Comparison Between Two Operational Definitions of Sarcopenia-Data From the Berlin Aging Study II (BASE-II). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 70, 779-84.
- STANNERS, M. N., BARTON, C. A., SHAKIB, S. & WINEFIELD, H. R. 2014. Depression diagnosis and treatment amongst multimorbid patients: a thematic analysis. *BMC Fam Pract*, 15, 124.
- STOCK, S., REDAELLI, M., SIMIC, D., SIEGEL, M. & HENSCHER, F. 2014. Risk factors for the prescription of potentially inappropriate medication (PIM) in the elderly : an analysis of sickness fund routine claims data from Germany. *Wien Klin Wochenschr*, 126, 604-12.
- TOEPFER, S., BOLBRINKER, J., KONIG, M., STEINHAGEN-THIESEN, E., KREUTZ, R. & 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., KONIG, M., SPIRA, D., DREWELIES, J., KREUTZ, R., BOLBRINKER, J. & 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., MEHUY, E., PETROVIC, M., SOMERS, A., COLIN, P. & BOUSSERY, K. 2015. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol*, 71, 1415-27.
- VELLAS, B., GUIGOZ, Y., GARRY, P. J., NOURHASHEMI, F., BENNAHUM, D., LAUQUE, S. & ALBAREDE, J. L. 1999. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition*, 15, 116-22.
- WALKER, C. 2018. Are All Oral COX-2 Selective Inhibitors the Same? A Consideration of Celecoxib, Etoricoxib, and Diclofenac. *Int J Rheumatol*, 2018, 1302835.
- WALLERSTEDT, S. M., BELFRAGE, B. & FASTBOM, J. 2015. Association between drug-specific indicators of prescribing quality and quality of drug treatment: a validation study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 24, 906-14.
- WASTESSION, J. W., MORIN, L., TAN, E. C. K. & JOHNELL, K. 2018. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf*, 17, 1185-1196.
- WEHLING, M. 2008. [Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA)]. *Dtsch Med Wochenschr*, 133, 2289-91.
- WEHLING, M. 2009. Multimorbidity and polypharmacy: how to reduce the harmful drug load and yet add needed drugs in the elderly? Proposal of a new drug classification: fit for the aged. *J Am Geriatr Soc*, 57, 560-1.
- XU, Z., LIANG, X., ZHU, Y., LU, Y., YE, Y., FANG, L. & QIAN, Y. 2021. Factors associated with potentially inappropriate prescriptions and barriers to medicines optimisation among

older adults in primary care settings: a systematic review. *Fam Med Community Health*, 9.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sarah Toepfer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Potenziell inadäquate Medikation bei älteren Menschen: Prävalenz, Patientencharakteristika & Assoziation mit funktioneller Kapazität - Analyse von Verlaufsdaten der Berliner Altersstudie II“ bzw. „Potentially inappropriate medication in older people: prevalence, patient characteristics & associations with functional capacity - analysis of data from the Berlin Aging Study II“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung

Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Sarah Toepfer, Maximilian König, Dominik Spira, Johanna Drewelies, Reinhold Kreutz, Juliane Bolbrinker, Ilja Demuth, *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, 2021

Beitrag im Einzelnen:

- Beteiligung an der Entwicklung des Konzepts zur geschlechtsspezifischen Analyse bezüglich des Gebrauchs inadäquater Medikation und assoziierten Probandenmerkmalen
- statistische Analyse der Ergebnisse
- Erstellen der Tabellen 1, 2 und 3 sowie der ergänzenden Tabellen 1 bis 7
- Interpretation der Ergebnisse
- Verfassen des Originalentwurfs der Publikation

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"GERIATRICS and GERONTOLOGY"** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 51 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	AGEING RESEARCH REVIEWS	7,291	10.616	0.013730
2	Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle	3,553	9.802	0.007860
3	AGING CELL	10,093	7.238	0.018420
4	Aging and Disease	2,367	5.402	0.004600
5	JOURNALS OF GERONTOLOGY SERIES A- BIOLOGICAL SCIENCES AND MEDICAL SCIENCES	21,215	5.236	0.025410
6	AGE AND AGEING	13,169	4.902	0.015800
7	Aging-US	6,778	4.831	0.014480
8	Journal of the American Medical Directors Association	9,162	4.367	0.020450
9	Frontiers in Aging Neuroscience	9,063	4.362	0.026120
10	NEUROBIOLOGY OF AGING	23,002	4.347	0.032570
11	MECHANISMS OF AGEING AND DEVELOPMENT	5,836	4.304	0.004950
12	JOURNAL OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY	33,158	4.180	0.034050
13	BIOGERONTOLOGY	2,516	3.667	0.003240
14	MATURITAS	7,723	3.630	0.010650
15	GERONTOLOGY	4,209	3.540	0.005210
16	JOURNALS OF GERONTOLOGY SERIES B- PSYCHOLOGICAL SCIENCES AND SOCIAL SCIENCES	9,435	3.502	0.009930

Selected JCR Year: 2019; Selected Categories: "GERIATRICS and GERONTOLOGY"

1

Sex Differences in Characteristics Associated with Potentially Inappropriate Medication Use and Associations with Functional Capacity in Older Participants of the Berlin Aging Study II

Sarah Toepfer^a Maximilian König^a Dominik Spira^a Johanna Drewelies^b
Reinhold Kreutz^c Juliane Bolbrinker^c Ilja Demuth^{a,d}

^aCharité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Lipid Clinic at the Interdisciplinary Metabolism Center, Berlin, Germany; ^bHumboldt-Universität zu Berlin, Department of Psychology, Berlin, Germany; ^cCharité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Berlin, Germany; ^dBerlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin, BCRT – Berlin Institute of Health Center for Regenerative Therapies, Berlin, Germany

Keywords

Inappropriate prescribing · EU(7)-PIM · Berlin Aging Study II · Education · Frailty · Falls · Depression

Abstract

Introduction: Medication safety is a vital aim in older adults' pharmacotherapy. Increased morbidity and vulnerability require particularly careful prescribing. Beneath avoiding unnecessary polypharmacy and prescribing omissions, physicians have to be aware of potentially inappropriate medications (PIMs) and related outcomes to optimize older adults' drug therapy, and to reduce adverse drug events. **Objective:** The aim of this study was to identify participants characteristics associated with PIM use and associations of PIM use with functional capacity with a focus on sex differences. **Methods:** Multivariable logistic regression analyses of cross-sectional Berlin Aging Study II (BASE-II) data ($N = 1,382$, median age 69 years, interquartile range 67–71, 51.3% women) were performed with PIM classification according to the EU(7)-PIM list. **Results:** In the overall study population, higher education was associated with lower odds of PIM use

(odds ratio [OR] 0.93, confidence interval [CI] 95% 0.87–0.99, $p = 0.017$). Falls (OR 1.53, CI 95% 1.08–2.17, $p = 0.016$), frailty/prefrailty (OR 1.68, 1.17–2.41, $p = 0.005$), and depression (OR 2.12, CI 95% 1.32–3.41, $p = 0.002$) were associated with increased odds of PIM use. A better nutritional status was associated with lower odds of PIM use (OR 0.88, CI 95% 0.81–0.97, $p = 0.008$). In the sex-stratified analysis, higher education was associated with lower odds of PIM use in men (OR 0.90, CI 95% 0.82–0.99, $p = 0.032$). Frailty/prefrailty was associated with increased odds of PIM use in men (OR 2.04, CI 95% 1.18–3.54, $p = 0.011$) and a better nutritional status was associated with lower odds of PIM use in men (OR 0.83, CI 95% 0.72–0.96, $p = 0.011$). Falls in the past 12 months were related to an increased prevalence of PIM use in women (OR 1.74, CI 95% 1.10–2.75, $p = 0.019$). Depression was associated with a higher prevalence of PIM use in both men (OR 2.74, CI 95% 1.20–6.24, $p = 0.016$) and women (OR 2.06, CI 95% 1.14–3.71, $p = 0.017$). We did not detect sex differences regarding the overall use of drugs with anticholinergic effects, but more men than women used PIMs referring to the cardiovas-

Juliane Bolbrinker and Ilja Demuth share last authorship.

cular system ($p = 0.036$), while more women than men used PIMs referring to the genitourinary system and sex hormones ($p < 0.001$). **Conclusion:** We found similarities, but also differences between men and women as to the associations between PIM use and participants' characteristics and functional capacity assessments. The association of lower education with PIM use may suggest that physicians' prescribing behavior is modified by patient education, a relationship that could evolve from more critical attitudes of educated patients towards medication use. We conclude that sex differences in associations of PIM use with functional capacities might be partly attributable to sex differences in drug classes used, but not with regard to anticholinergics, as these are used to a similar extent in men and women in the cohort studied here.

© 2021 The Author(s).
Published by S. Karger AG, Basel

Introduction

Improving medication safety is of particular importance in older adults' drug therapy. To evaluate medication quality and to improve medication safety, it is necessary to be aware of suboptimal prescribing, including unnecessary polypharmacy, potentially inappropriate medications (PIMs), and underuse of required drugs. Insufficient individualization of drug therapy concerning age-related changes, like decline in renal function, decreasing muscle mass, and altered drug sensitivity results particularly from underrepresentation of geriatric patients in clinical trials. This lack of individualization leads to frequent prescribing of PIMs in old age, unnecessary polypharmacy, and unnecessary exposure to medications with doubtful efficacy [1]. Drugs are denoted to be PIMs if their potential harm outweighs the expected clinical benefit [2]. As stated in a recently published narrative literature review, PIM use is not only associated with specific patient characteristics like lower socioeconomic status but is also related to inadequate care management such as having several prescribers, frequent physician visits, and longer stays in nursing homes or hospitals [1].

Among numerous national and international PIM lists, the EU(7)-PIM list is a comprehensive, explicit, sensitive, and current tool that classifies 282 drugs to be inappropriate for people aged 65 years and older [3, 4]. A study investigating the applicability of EU(7)-PIM criteria in cross-national studies in European countries reported PIMs from the EU(7)-PIM list to be approved for clinical use in Europe more frequently than those listed

in the Beers list 2015 [5]. Thus, for PIM assessment in European studies, the EU(7)-PIM list appears to be the most suitable instrument. Furthermore, morbidity has recently been associated with PIM use based on the EU(7)-PIM list but not based on the German national PRISCUS list [6] in the Berlin Aging Study II (BASE-II) cohort [7], indicating an additional benefit of the EU(7)-PIM list to trace negative outcomes.

Additionally, previous analyses showed that PIM use is more prevalent in women and is associated with a higher number of regular medications in the BASE-II cohort [7]. We identified a total number of 402 PIMs (EU[7]-PIM list) in 313 participants (22.6%) in our previous study [7]. Independent of the applied list to assess drug inappropriateness, being female is an established risk factor for PIM use [8–11]. For example, the prevalence of depression, anxiety disorders, and sleep disorders is higher in women than in men, while drugs that are classified as PIMs are typically used for these indications [12]. Little is known about sex differences in further characteristics related to PIM use, such as education or lifestyle factors. Both lower and higher prevalence of PIM use in relation to lifestyle factors or education is conceivable. A study investigating modifiable factors related to PIM use in patients in primary care found alcohol consumption and current smoking as components of “unhealthy behaviors” increasing the odds for PIM use [13]. Although polypharmacy and regular visits to a physician were also defined as “unhealthy behaviors” in this investigation, which can be rated critically, the idea to trace modifiable factors for PIM use appears worthwhile. As reported in a systematic review in 2019, the most common statistically significant factors associated with PIM use were polypharmacy, female sex, and frequent utilization of medical services [14].

A recently published German study examined PIM prescribing on the basis of the EU(7)-PIM list in 6.0 million individuals at least 65 years old. A decreasing prevalence of PIM prescribing from 56.9% in 2009 to 45.1% in 2019, a higher prevalence of PIM prescribing in women, and an association between the total number of prescribed drugs and PIM prescription was reported [15]. The ESTHER study (German name: Epidemiologische Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer ERkrankungen in der älteren Bevölkerung) examined the prevalence of PIM use defined by the EU(7)-PIM list, related characteristics, and outcomes in a large community-dwelling German cohort [9]. Therefore, the ESTHER cohort is an important comparative population to evaluate and to discuss

our findings [9, 16]. This study identified female sex and an increased BMI (body mass index) to be related to PIM use [9].

Cognitive impairment, frailty, morbidity, and functional impairment have been described to be associated with PIM use in cross-sectional analysis [9]. By comparing different PIM lists, such as the PRISCUS list [6], the EU(7)-PIM list [2], the Beers list 2015 [17], and the Beers dementia sub-list (as part of the Beers list 2015), including anticholinergics to be avoided in patients with dementia, the strongest association of PIM use and frailty was described for the Beers dementia sub-list [16]. Based on this result, it seems possible that PIMs differ in their impact on the outcomes studied. Furthermore, sex differences with regard to negative PIM effects are conceivable, for example, due to differences in drug sensitivity, which has already been described for digitalis glycosides [18].

Little is known about sex differences regarding associations of PIM use with lifestyle and sociodemographic factors, functional capacity, and the sex-dependent distribution of PIMs in different drug classes. To address this gap, we carried out the following analyses. The objective of this study was to focus on participants' characteristics and functional assessment results related to PIM use according to the EU(7)-PIM list [2] and the sex-dependent distribution of users within therapeutic groups based on the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system [19].

Methods

BASE-II Study Population

Cross-sectional baseline data from the BASE-II were used for the current analyses. The BASE-II study has been described in detail before [20, 21]. Overall, 2,171 study participants, thereof a group of community-dwelling elderly people (60–84 years old, about 75% of the study population), and a control group of younger participants (20–36 years old) were comprehensively examined. All participants gave written informed consent. The Ethics Committee of the Charité – Universitätsmedizin Berlin approved the BASE-II study (approval number EA2/029/09).

As part of the study protocol, physicians performed a structured survey, including a history of medication use considering prescribed drugs as well as nonprescribed drugs, and dietary supplements. For the current study, we included 1,382 BASE-II participants (median age 69 years, interquartile range 67–71, 51.3% women), who were at least 65 years old at baseline assessments (2009–2014) because PIM lists are applicable from the age of 65 years onward. We considered all present prescribed and nonprescribed medications and supplements.

PIM Use and Drug Classification

Drugs were classified as inappropriate according to the EU(7)-PIM list [2]. Information about anticholinergic side effects also derived from the EU(7)-PIM list. The classification of PIMs was based on the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system 1st level group (WHO Collaborating Center for Drug Statistics) [19].

Participants' Characteristics Related to PIM Use

The following characteristics were examined for their association with PIM use: BMI (kg/m^2), current smoking (yes/no), alcohol consumption (yes/no), years of education, and living alone (yes/no). The BMI was calculated from measurements of height (m) and weight (kg). Current smoking, alcohol consumption, and living alone were assessed as the self-reported answers to the questions "Are you currently smoking?", "Do you sometimes drink alcohol?", and "Do you live alone?", respectively. Smoking and alcohol consumption were included as dichotomous variables in the analyses to reflect the underlying lifestyle decisions either to smoke or to drink alcohol or not to do so. We captured years of education as the self-reported number of years in formal schooling. These analyses served to identify particular participants' characteristics as potential confounders for the analyses of the relationship between PIM use and results of the functional assessments as described in section 2.4. Morbidity was assessed by a morbidity index largely based on the categories of the Charlson index (see supplement for additional information) [22, 23]. Online supplementary Table 1 (see www.karger.com/doi/10.1159/000518411 for all online suppl. material) shows differences in participants' characteristics between PIM users and non-PIM users.

Functional Assessments and Associations with PIM Use

We considered results of the following functional geriatric assessments for their association with PIM use: Barthel Index (Activities of Daily Living Scale, ADL), the Lawton/Brody Index (Instrumental Activities of Daily Living Scale, IADL), Tinetti mobility test, Timed "Up & Go" test (TUG), walking speed test (4 m), handgrip strength, number of self-reported falls within the past 12 months, Mini-Nutritional Assessment (MNA), Mini-Mental State Examination (MMSE), Digit-Symbol Substitution test (DSST), clock drawing test, Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D Scale), and a frailty score (Fried) [24–32]. Detailed information on these assessments and their use in the current study is available in the online supplementary material. The assessment characteristics of the overall study population are summarized in online supplementary Table 2.

Statistics

Calculations were performed with IBM SPSS Statistics, version 25. We used the Mann-Whitney U test to analyze non-normally distributed, continuous variables. The χ^2 test was used to detect group differences.

First, we used multivariable logistic regressions to estimate the odds of PIM use for participant characteristics. We included age as a demographic variable, number of regular medications, and morbidity index as variables with confirmed associations with PIM use [7], BMI, current smoking, alcohol consumption, years of education, and living alone as characteristics of interest. Second, to assess the odds of PIM use depending on functional assessment results, we performed multivariable logistic regression analyses for

Table 1. Sex-stratified results of multivariable logistic regression analysis regarding participants' characteristics related to PIM use

Participants' characteristics	OR	CI 95%	p value
Men (N = 430)			
BMI (kg/m ²)	1.02	0.95–1.10	0.558
Current smoking (yes/no)	1.46	0.64–3.35	0.369
Alcohol consumption (yes/no)	0.91	0.37–2.25	0.845
Years of education	0.90	0.82–0.99	0.032*
Living alone (yes/no)	0.78	0.40–1.54	0.477
Women (N = 435)			
BMI (kg/m ²)	1.03	0.97–1.90	0.313
Current smoking (yes/no)	0.90	0.30–2.40	0.759
Alcohol consumption (yes/no)	1.50	0.67–3.36	0.328
Years of education	0.95	0.87–1.03	0.218
Living alone (yes/no)	0.85	0.53–1.36	0.496

N = 865. Smoking, alcohol consumption, and living alone were included as binary variables. BMI and years of education were included as continuous variables. BMI, body mass index; OR, odds ratio; CI, confidence interval; PIMs, potentially inappropriate medications. * $p < 0.05$.

each functional test separately as we assumed that functional assessment results are independent from each other. We included age, number of regular medications, and morbidity index as covariates with confirmed associations with PIM use [7], as well as years of education which was identified as a variable related to PIM use in the current study.

After analyzing the overall dataset, we stratified the data for sex in order to detect sex differences in the associations found. We were interested in associations between PIM use and functional assessment results that (a) can be confirmed in both the overall and in the sex-stratified analysis or (b) are found in the overall analysis but not in the sex-stratified analysis or (c) are not found in the overall analysis but in the sex-stratified analysis. Statistical significance was established a priori at $p < 0.05$.

Results

Participants' Characteristics Related to PIM Use in the Overall Study Population and Stratified by Sex

Due to missing data on covariates, the number of participants to be included in the logistic regression model assessing the relationship between participants' characteristics and PIM use decreased from 1,382 to 865 (online suppl. Table 3). The participants included did not differ significantly with respect to the distribution of sex, morbidity, and education when compared to the subjects excluded because of missing data. Age, however, was slightly higher in those excluded due to missing data when

compared to the subjects analyzed here ($p = 0.011$, online suppl. Table 3).

Overall, we found education to be associated with lower odds of PIM use (odds ratio [OR] 0.93, confidence interval [CI] 95% 0.87–0.99, $p = 0.017$). BMI, current smoking, alcohol consumption, and living alone did not affect the chance of PIM use in the overall study population (online suppl. Table 4).

Because of missing data on covariates, we included 430 of 673 men and 435 of 709 women in the sex-stratified logistic regression models (Table 1). Sex-stratified analyses revealed that longer education time was associated with lower odds of PIM use in men (OR 0.90, CI 95% 0.82–0.99, $p = 0.032$), but not in women (OR 0.95, CI 95% 0.87–1.03, $p = 0.218$). BMI, current smoking, alcohol consumption, and living alone did not affect the chance of PIM use (Table 1). This means that every year of additional education reduced the probability of taking PIMs by 10%, at least in men.

Associations of PIM Use with Functional Assessments in the Overall Study Population and Stratified by Sex

We hypothesized PIM use to be associated with impaired physical and mental function. Thus, we examined the odds of PIM use with the results of functional geriatric assessments. Online supplementary Table 5 summarizes the assessment results related to PIM use in the overall study population.

Falls (OR 1.53, CI 95% 1.08–2.17, $p = 0.016$), frailty/prefrailty (OR 1.68, 1.17–2.41, $p = 0.005$), and depression (OR 2.12, CI 95% 1.32–3.41, $p = 0.002$) were associated with increased odds of PIM use. A better nutritional status was associated with lower odds of PIM use (OR 0.88, CI 95% 0.81–0.97, $p = 0.008$). Results in the TUG test, the walking speed test (4 m), maximum handgrip strength, MMSE, DSST, and the clock drawing test were not associated with the odds of PIM use in the overall study population (online suppl. Table 5).

Sex-stratified analyses revealed that being frail/prefrail was associated with a higher prevalence of PIM use in men (OR 2.04, CI 95% 1.18–3.54, $p = 0.011$). A better nutritional status was associated with a lower chance of PIM use in men (OR 0.83, CI 95% 0.72–0.96, $p = 0.011$). Falling in the past 12 months was associated with an increased odds of PIM use in women (OR 1.74, CI 95% 1.10–2.75, $p = 0.019$), while depression increased the odds of PIM use in both men (OR 2.74, CI 95% 1.20–6.24, $p = 0.016$) and women (OR 2.06, CI 95% 1.14–3.71, $p = 0.017$). Results in the TUG test, the walking speed test (4 m), maximum handgrip strength, MMSE, DSST, and the clock

Table 2. Sex-stratified results of multivariable logistic regressions of functional assessments related to PIM use

Assessment	OR	CI 95%	N	p value
Men				
TUG	1.03	0.89–1.18	451	0.721
Walking speed test, 4 m	1.03	0.62–1.72	230	0.901
Handgrip strength, max.	1.00	0.96–1.04	458	0.967
Falls in the past 12 months	1.37	0.79–2.36	449	0.259
Fried frailty score	2.04	1.18–3.54	429	0.011*
MNA	0.83	0.72–0.96	443	0.011*
MMSE	1.09	0.89–1.33	449	0.396
DSST	1.01	0.98–1.05	400	0.468
Clock drawing test (Shulman)	1.14	0.67–1.95	434	0.631
CES-D scale	2.74	1.20–6.24	450	0.016*
Women				
TUG	1.00	0.87–1.14	492	0.982
Walking speed test, 4 m	0.90	0.57–1.42	159	0.653
Handgrip strength, max.	0.99	0.95–1.04	495	0.756
Falls in the past 12 months	1.74	1.10–2.75	479	0.019*
Fried frailty score	1.55	0.96–2.51	462	0.073
MNA	0.93	0.82–1.04	489	0.206
MMSE	1.17	0.96–1.44	491	0.125
DSST	1.00	0.97–1.03	422	0.984
Clock drawing test (Shulman)	1.17	0.74–1.86	477	0.497
CES-D scale	2.06	1.14–3.71	484	0.017*

Logistic regressions were performed separately for each assessment including age, number of regular medications, morbidity index, and years of education as covariates. Detailed information on the functional assessments is available in the online supplementary material. CES-D Scale, Center for Epidemiological Studies Depression Scale; OR, odds ratio; CI, confidence interval; PIM, potentially inappropriate medication; MNA, Mini-Nutritional Assessment; MMSE, Mini-Mental State Examination; DSST, digit-symbol substitution test; TUG, timed “up & go.” * $p < 0.05$.

drawing test did not relate to the chance of PIM use (Table 2).

Sex Differences in PIM Use regarding Drug Classes

Since we detected sex differences regarding associations of PIM use with education and frailty/prefrailty, nutritional status and falls, we hypothesized that different patterns of PIM use in men and women may be responsible for the observations. We thus examined the distribution of PIMs used by men and women within different drug classes (Table 3). Online supplementary Table 6 presents the sex-stratified distribution of all PIM substances.

More men than women used PIMs of the ATC-group cardiovascular system ($p = 0.036$) and more women than men used PIMs of the ATC-group Genitourinary system and sex hormones ($p < 0.001$). Within the other groups analyzed, no differences in distribution frequencies were detected between sexes. For the group blood and blood forming organs, no test was performed

due to the insufficient number of cases. Above that, the proportion of drugs with anticholinergic effects was similar in both sexes and showed no significant difference ($p = 0.471$).

Discussion

Sex Differences in Participants Characteristics Related to PIM Use

We found an association between higher education and lower prevalence of PIM use, which was only confirmed for men in the sex-stratified analysis. Male participants reported more years of formal schooling than female participants in the BASE-II cohort. This is in line with previous research, such as the nationally representative NAKO Study (German name: “Nationale Kohorte”), which identified men to have a higher education level than women [33]. Although the mean age

Table 3. PIM use in men and women stratified by ATC-groups

ATC group	PIMs used by men (N = 166) (Σ100%, n (%))	PIMs used by women (N = 236) (Σ100%, n (%))	p value	PIMs overall (N = 402) (Σ100%, n (%))
Alimentary tract and metabolism	25 (15.1)	22 (9.3)	0.078	47 (11.7)
Blood and blood forming organs	4 (2.4)	2 (0.8)	–	6 (1.5)
Cardiovascular system	34 (20.5)	30 (12.7)	0.036*	64 (15.9)
Genitourinary system, sex hormones	10 (6.0)	46 (19.5)	<0.001*	56 (13.9)
Musculoskeletal system	38 (22.9)	61 (25.8)	0.498	99 (24.6)
Nervous system	50 (30.1)	67 (28.4)	0.707	117 (29.1)
Respiratory system	5 (3.0)	8 (3.4)	0.833	13 (3.2)
Thereof substances with anticholinergic effects each in men, women, and overall	27 (16.3)	45 (19.1)	0.471	72 (17.9)

PIMs classified by ATC classification system 1st level group and numbers of PIMs used by men and women. ATC, Anatomical Therapeutic Chemical; PIMs, potentially inappropriate medications. * $p < 0.05$.

of participants in the NAKO cohort study is lower than the participants studied here (52 years vs. 69 years), the trend in terms of sex differences regarding years in schooling is consistent. Concerning the living situation, more participants in the cohort studied here live alone than the participants of the NAKO cohort study (39.1% vs. 19.8%), that is possibly related to the older age of BASE-II participants. The participants BMI did not affect the chance of PIM use in our study. In contrast, the ESTHER study identified a higher BMI as a proxy for obesity to be a risk factor for PIM use in a cross-sectional analysis, but not in a longitudinal analysis [9]. A study investigating the relation between PIM use and “unhealthy behaviors” such as active smoking or heavy alcohol consumption found these factors to increase the chance of PIM use in older patients in primary care [13]. In our study, current smoking, alcohol consumption and living alone did not affect the chance of PIM use. This indicates that education affects the odds of PIM use stronger than lifestyle factors in community-dwelling older adults. In accordance with our results, multiple studies reported that PIM users exhibit lower levels of education than non-PIM users [34–36] and identified low socioeconomic characteristics to reduce the probability of optimal pharmacotherapy [36]. Differing physicians prescribing behavior can lead to increased inappropriate drug use in lower educated patients but also a more critical attitude of higher educated patients toward medications is a possible explanation of our findings. In order to minimize ADEs, physicians should critically review their prescribing behavior to avoid discrimination based on patient’s education.

Sex Differences in Associations of PIM Use with Assessment Results

We found associations of PIM use with frailty/prefrailty, nutritional status, falls, and depression in the overall study population. These findings were confirmed for frailty/prefrailty, nutritional status, and depression in men and for falls and depression in women.

Being frail/prefrail and having a lower nutritional status was associated with a higher prevalence of PIM use in men. Indeed, a low nutritional status may lead to malnutrition sarcopenia resulting in weakness or unintended weight loss as constituents of the Fried Frailty status. About one-third of the BASE-II participants were frail or prefrail [27], whereby men and women were equally affected by frailty (online suppl. Table 7). A longitudinal cohort study investigating community-dwelling older adults since 2008 reported a prevalence of 9.1% for frailty applying the Fried frailty criteria and an incidence of 21.0% for frailty within an average follow-up time of 4.8 years [16]. In cross-sectional analyses, an association of PIM use with frailty was reported for the EU(7)-PIM list [2], the PRISCUS list [6], the Beers PIM list 2015 [17], and the Beers dementia sub-list (as part of the Beers list 2015) in regression models including age and sex [16]. Complex regression models of the latter study additionally including number of regular medications, school education, household income, smoking status, BMI, and a total comorbidity score identified only the Beers dementia sub-list to be associated with frailty [16]. The Beers dementia sub-list includes antipsychotics, anticholinergics, benzodiazepines, and z-substances [17]. The association confirmed in the complex model points toward an association of PIM use with frailty, thereby limiting the associa-

tion to drugs with strong anticholinergic properties [16]. In contrast to one-dimensional assessments, like walking speed or handgrip strength, the rather complex frailty/prefrailty syndrome showed an association with PIM use. This emphasizes the importance of complex geriatric assessments in everyday clinical practice because they seem to be more suitable to detect negative drug effects among geriatric patients. Frailty assessments can serve as indicators to detect negative effects related to drug use, but they can also help to evaluate potential benefits from drug therapy, as lower evidence regarding pharmacotherapy in frail patients can lead to an overestimation of benefits from drug use in this patient group than in robust older adults [37].

We identified falls in the past 12 months to be associated with PIM use in women. The prevalence of PIM use is generally higher in women than men due to higher rates of depressive episodes and anxiety disorders [12], leading to a more frequent use of antidepressants, benzodiazepines, and α -substances. Especially some drugs of the ATC-group nervous system have anticholinergic side effects, thereby increasing the risk of falling [38, 39]. Nevertheless, the proportion of male and female PIM users within the group Nervous system is almost equal in our cohort, which might indicate differing effects of anticholinergics in women compared to men. The association of anticholinergic drug burden with falling, which has been described in several studies [38, 39], is the reason for anticholinergics to be included in the EU(7)-PIM list, besides the risk of cognitive impairment [2]. Falling has to be thoroughly avoided in older adults because it may lead to fractures [40], which in turn are associated with loss of mobility and increased mortality [41]. Falls were reported more frequently overall by female study participants (online suppl. Table 7). It is possible that women actually fell more often, but also a bias in reporting falls is conceivable. This could also be a reason for the lack of association between PIM use with falls in men, despite the balanced distribution of PIMs in men and women within the group Nervous system and the detected association of PIM use with frailty in men, which has already been described to be related to anticholinergic drug use [16].

The association of PIM use and depression was confirmed in both sexes in separated regression analysis. Depression itself can be the reason for PIM prescription as many drugs classified as PIMs are antidepressants. Although depression, anxiety, and sleep disorders are more prevalent in women overall [12], we did not find a higher proportion of female PIM users in the ATC-group nervous system in the BASE-II cohort. This result seems con-

clusive because there are no sex-dependent differences in treatment strategies in depression until now. Depression significantly increases the chance of PIM use in the study population, which is in line with results from other studies describing depressive episodes to be strongly associated with PIM use [9, 42]. With respect to the variables considered, we identified the association between depression and PIM use as the most robust association in this study, as it was found both in the overall cohort and in the sex-stratified analysis. This finding emphasizes the importance of depression diagnosis and appropriate treatment, which can be more difficult in old age, especially in patients with comorbidities [43, 44]. In older patients, nonpharmacological treatments are underutilized as alternative strategies to drug therapy, even though psychotherapy is rated as particularly beneficial for older as well as for multimorbid patients [1, 43].

We did not find results of physical assessments applying the TUG test, walking speed test (4 m), and maximum handgrip strength to be associated with PIM use. An association regarding functional impairment was described for the ESTHER cohort [9]. In contrast to the ESTHER cohort study, which identified cognitive impairment to be strongly associated with the use of PIMs in cross-sectional analysis [9], PIM use was not associated with reduced cognitive performance in our study applying the MMSE, DSST, and the Clock drawing test. The mean age of the participants was about 70 years in both, the ESTHER cohort study and the BASE-II cohort study [9]. Thus, age differences in the cohorts cannot explain the divergent findings, but BASE-II participants are above average education [20]. Possibly, negative PIM effects are compensated through education leading to the missing associations between PIM use and cognitive test results in our study.

Sex Differences in PIM Use regarding Drug Classes

We found significant sex-dependent distribution differences in two drug classes. Although cardiovascular diseases occur likewise common in both sexes, more men than women used PIMs attributable to the cardiovascular system. Drugs belonging to this group are used to treat heart failure, hypertension, or cardiac arrhythmia. More women than men used PIMs attributable to the genitourinary system and sex hormones. This can be explained by the common use of hormone replacement therapy in women. In contrast, anticholinergic drugs were used as often by men as by women. Although these were used equally in both men and women, we detected sex differences in the associations of PIM use with frailty/prefrail-

ty and falling, which are both related to anticholinergic drug burden [16, 38–40]. This finding might point toward differing effects of anticholinergic drug use in men apart from women.

Strengths and Limitations

To capture PIMs, we recorded prescribed drugs as well as nonprescribed drugs and dietary supplements within an interview. Information regarding participants' characteristics and functional capacity were recorded in a structured interview, except from the physical assessments, like walking speeds and handgrip strength. Consequently, the recorded results might be biased through reporting. Although a large cohort was investigated, study participants are characterized by above average education, health, and life satisfaction [45], so that underestimation of negative PIM effects is possible. Our results might not generalize to more vulnerable segments of the population. Furthermore, we found associations in cross-sectional analysis, but we cannot specify the direction of the associations found. PIM use might affect assessment results, but causality is uncertain, due to the cross-sectional approach.

Conclusion

While education as a socioeconomic indicator predicted the prevalence of PIM use in men, lifestyle factors investigated, such as smoking or living alone did not. PIM use appeared to be associated with frailty in men, while it was associated with falling in the last 12 months in women. Further studies are needed to examine whether differing associations of PIM use in men and women are attributable to sex-dependent, variable effects of the anticholinergic drug burden of PIMs.

Acknowledgments

The authors are grateful to the participants of this study.

References

- 1 Fialova D, Laffon B, Marinkovic V, Tasic L, Doro P, Somiconos G, et al. Medication use in older patients and age-blind approach: narrative literature review (insufficient evidence on the efficacy and safety of drugs in older age, frequent use of PIMs and polypharmacy, and underuse of highly beneficial nonpharmacological strategies). *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(4):451–66.
- 2 Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU (7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):861–75.
- 3 Novaes PH, da Cruz DT, Lucchetti ALG, Leite ICG, Lucchetti G. Comparison of four criteria for potentially inappropriate medications in Brazilian community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(10):1628–35.

Statement of Ethics

All participants gave written informed consent, and the Ethics Committee of the Charité-Universitätsmedizin Berlin approved the BASE-II study (approval number EA2/029/09).

Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding Sources

The BASE-II research project (Co-PIs are Lars Bertram, Ilja Demuth, Denis Gerstorf, Ulman Lindenberger, Graham Pawelec, Elisabeth Steinhagen-Thiessen, and Gert G. Wagner) is supported by the German Federal Ministry of Education and Research (Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF) under grant numbers #16SV5536K, #16SV5537, #16SV5538, #16SV5837, #01UW0808, 01GL1716A, and 01GL1716B. Another source of funding is the Max Planck Institute for Human Development, Berlin, Germany. Additional contributions (e.g., equipment, logistics, and personnel) are made from each of the other participating sites. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Author Contributions

Juliane Bolbrinker, Ilja Demuth, Reinhold Kreutz, and Sarah Toepfer contributed to conceptualization. Sarah Toepfer contributed to formal analysis and writing – original draft. Project administration was carried out by Ilja Demuth. Supervision was done by Juliane Bolbrinker and Ilja Demuth. Juliane Bolbrinker, Ilja Demuth, Johanna Drewelies, Maximilian König, Reinhold Kreutz, and Dominik Spira contributed to writing – review and editing.

Data Availability Statement

Due to concerns for participant privacy, data are available only upon request. Data access is restricted by the BASE-II Steering Committee. External scientists may apply to the Steering Committee for data access. Please contact Ludmila Müller, scientific coordinator, at lmuller@mpib-berlin.mpg.de.

- 4 Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, Paniz ÉV, Paniz VMV. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(6):679–700.
- 5 Fialova D, Brkic J, Laffon B, Reissigova J, Gresakova S, Dogan S, et al. Applicability of EU (7)-PIM criteria in cross-national studies in European countries. *Ther Adv Drug Saf.* 2019;10:2042098619854014.
- 6 Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in older patients: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107(31–32):543–51.
- 7 Toepfer S, Bolbrinker J, König M, Steinhagen-Thiessen E, Kreutz R, Demuth I. 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.* 2019; 14(12):e0226511.
- 8 Morgan SG, Weymann D, Pratt B, Smolina K, Gladstone EJ, Raymond C, et al. Sex differences in the risk of receiving potentially inappropriate prescriptions among older adults. *Age Ageing.* 2016;45(4):535–42.
- 9 Muhlack DC, Hoppe LK, Stock C, Haefeli WE, Brenner H, Schöttker B. The associations of geriatric syndromes and other patient characteristics with the current and future use of potentially inappropriate medications in a large cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(12):1633–44.
- 10 Johnell K, Weitoft GR, Fastbom J. Sex differences in inappropriate drug use: a register-based study of over 600,000 older people. *Ann Pharmacother.* 2009;43(7):1233–8.
- 11 Johnell K, Fastbom J. Gender and use of hypnotics or sedatives in old age: a nationwide register-based study. *Int J Clin Pharm.* 2011; 33(5):788–93.
- 12 Koch-Institut R. *Gesundheit in Deutschland*: Robert Koch-Institut; 2015. p. 516.
- 13 Projovic I, Vukadinovic D, Milovanovic O, Jurisevic M, Pavlovic R, Jacovic S, et al. Risk factors for potentially inappropriate prescribing to older patients in primary care. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(1):93–107.
- 14 Nothelle SK, Sharma R, Oakes A, Jackson M, Segal JB. Factors associated with potentially inappropriate medication use in community-dwelling older adults in the United States: a systematic review. *Int J Pharm Pract.* 2019.
- 15 Selke Krulichova I, Selke GW, Thurmman PA. Trends and patterns in EU (7)-PIM prescribing to elderly patients in Germany. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021.
- 16 Muhlack DC, Hoppe LK, Saum KU, Haefeli WE, Brenner H, Schöttker B. Investigation of a possible association of potentially inappropriate medication for older adults and frailty in a prospective cohort study from Germany. *Age Ageing.* 2019;49(1):20–5.
- 17 By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American geriatrics society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(11): 2227–46.
- 18 Wayne TF Jr. Clinical use of digitalis: a state of the art review. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018;18(6):427–40.
- 19 (DIMDI) DfMDuI. *Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre; 2020.*
- 20 Bertram L, Böckenhoff A, Demuth I, Düzel S, Eckardt R, Li SC, et al. Cohort profile: the berlin aging study II (BASE-II). *Int J Epidemiol.* 2014;43(3):703–12.
- 21 Gerstorff D, Bertram L, Lindenberger U, Pawelec G, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, et al. Behavioural science section/the Berlin aging study II: an overview. *Gerontology.* 2016;62(3):311–5.
- 22 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40(5):373–83.
- 23 Meyer A, Salewsky B, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Norman K, Demuth I. Leukocyte telomere length is related to appendicular lean mass: cross-sectional data from the Berlin aging study II (BASE-II). *Am J Clin Nutr.* 2016;103(1):178–83.
- 24 Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the barthel index. *Md State Med J.* 1965; 14:61–5.
- 25 Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969; 9(3):179–86.
- 26 Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3): M146–56.
- 27 Spira D, Buchmann N, Nikolov J, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Eckardt R, et al. Association of low lean mass with frailty and physical performance: a comparison between two operational definitions of sarcopenia-data from the Berlin aging study II (BASE-II). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70(6):779–84.
- 28 Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bannahum D, Lauque S, et al. The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition.* 1999;15(2):116–22.
- 29 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Minimal state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–98.
- 30 Jaeger J. Digit symbol substitution test: the case for sensitivity over specificity in neuropsychological testing. *J Clin Psychopharmacol.* 2018;38(5):513–9.
- 31 Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000;15(6):548–61.
- 32 Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas.* 1977:385–401.
- 33 Dragano N, Reuter M, Greiser KH, Becher H, Zeeb H, Mikolajczyk R, et al. Socio-demographic and employment-related factors in the German National Cohort (GNC; NAKO Gesundheitsstudie). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2020;63(3):267–78.
- 34 Weston AL, Weinstein AM, Barton C, Yaffe K. Potentially inappropriate medication use in older adults with mild cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010; 65(3):318–21.
- 35 Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, Thorslund M, Fastbom J. The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57(1):62–9.
- 36 Lechevallier-Michel N, Gautier-Bertrand M, Alperovitch A, Berr C, Belmin J, Legrain S, et al. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005; 60(11):813–9.
- 37 Liau SJ, Lalic S, Sluggert JK, Cesari M, Onder G, Vetrano DL, et al. Medication management in frail older people: consensus principles for clinical practice, research, and education. *J Am Med Dir Assoc.* 2021;22(1): 43–9.
- 38 Green AR, Reifler LM, Bayliss EA, Weffald LA, Boyd CM. Drugs contributing to anticholinergic burden and risk of fall or fall-related injury among older adults with mild cognitive impairment, dementia and multiple chronic conditions: a retrospective cohort study. *Drugs Aging.* 2019;36(3):289–97.
- 39 Byrne CJ, Walsh C, Cahir C, Bennett K. Impact of drug burden index on adverse health outcomes in Irish community-dwelling older people: a cohort study. *BMC Geriatr.* 2019; 19(1):121.
- 40 Suehs BT, Caplan EO, Hayden J, Ng DB, Gaddy RR. The relationship between anticholinergic exposure and falls, fractures, and mortality in patients with overactive bladder. *Drugs Aging.* 2019;36(10):957–67.
- 41 Pahor M. Falls in older adults: prevention, mortality, and costs. *JAMA.* 2019;321(21): 2080–1.
- 42 Kucukdagli P, Bahat G, Bay I, Kilic C, Oren MM, Turkmen BO, et al. The relationship between common geriatric syndromes and potentially inappropriate medication use among older adults. *Aging Clin Exp Res.* 2019.
- 43 Stanners MN, Barton CA, Shakib S, Winefield HR. Depression diagnosis and treatment amongst multimorbid patients: a thematic analysis. *BMC Fam Pract.* 2014;15:124.
- 44 Mitchell PB, Harvey SB. Depression and the older medical patient when and how to intervene. *Maturitas.* 2014;79(2):153–9.
- 45 Bertram L, Böckenhoff A, Demuth I, Düzel S, Eckardt R, Li SC, et al. Cohort profile: the Berlin aging study II (BASE-II). *Int J Epidemiol.* 2014;43(3):703–12.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

- **Potentially inappropriate medication in older participants of the Berlin Aging Study II (BASE-II) - Sex differences and associations with morbidity and medication use.** Sarah Toepfer, Juliane Bolbrinker, Maximilian König, Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Reinhold Kreutz, Ilja Demuth, PLoS One, 30.12.2019, DOI: 10.1371/journal.pone.0226511
- **Relationship between Lipoprotein (a) and cognitive function - Results from the Berlin Aging Study II.** Franziska Röhr, Nina Bucholtz, Sarah Toepfer, Kristina Norman, Dominik Spira, Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Christina M Lill, Lars Bertram, Ilja Demuth, Nikolaus Buchmann, Sandra Düzel, Scientific Reports, 30.06.2020, DOI: 10.1038/s41598-020-66783-3
- **Effect of a common UMOD variant on kidney function, blood pressure, cognitive and physical function in a community-based cohort of older adults.** Linda Elizabeth Villagomez Fuentes, Engi Abdel-Hady Algharably, Sarah Toepfer, Maximilian König, Ilja Demuth, Lars Bertram, Reinhold Kreutz, Juliane Bolbrinker, Journal of Human Hypertension, 30.09.2021, DOI: 10.1038/s41371-021-00608-2
- **Sex Differences in Characteristics Associated with Potentially Inappropriate Medication Use and Associations with Functional Capacity in Older Participants of the Berlin Aging Study II.** Sarah Toepfer, Maximilian König, Dominik Spira, Johanna Drewelies, Reinhold Kreutz, Juliane Bolbrinker, Ilja Demuth, Gerontology, 17.09.2021, DOI: 10.1159/000518411

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. rer. nat. Ilja Demuth für die Chance, zu dem hier aufbereiteten Thema zu promovieren, für seine Anregungen, seine Unterstützung und für den hervorragenden Austausch über die gesamte Dauer meiner Promotionstätigkeit. Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Reinhold Kreutz und bei Frau Dr. med. Juliane Bolbrinker für die hilfreichen und konstruktiven Impulse zur vorliegenden Arbeit. Darüber hinaus gilt mein herzlicher Dank Frau Verena Laura Banszerus für den Austausch und für die praktischen Hinweise besonders zu Beginn meiner Promotionsarbeit. Frau Mareen Pigorsch danke ich, stellvertretend für die Kolleginnen und Kollegen des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie, für die Hilfe bei der statistischen Analyse. Ein besonderer Dank gilt zudem allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern der Berliner Altersstudie II sowie dem gesamten Studienteam, mit dem ich mit großer Freude zusammengearbeitet habe. Meiner Familie danke ich herzlich für die Unterstützung während der Promotion.