



## Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

|                           |  |
|---------------------------|--|
| <b>Konsortialführung:</b> | Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main   |
| <b>Förderkennzeichen:</b> | 01VSF16018   |
| <b>Akronym:</b>           | PROPERmed  |
| <b>Projekttitlel:</b>     | Entwicklung eines Instruments (PROPERmed) zur Identifikation von multimorbiden Hochrisikopatienten für negative Folgen von Multimedikation                               |
| <b>Autoren</b>            | Truc Sophia Nguyen, Dr. Ana Isabel González, Dr. Andreas Meid, Marjan van den Akker, Jeanet W. Blom, Petra J.M. Elders, Henrik Rudolf, Ghainsom Kom, Dr. Christiane Muth |
| <b>Förderzeitraum:</b>    | <b>1. April 2017 bis 30. November 2018</b>   |

### Inhalt

|  |    |
|--|----|
| 1. Zusammenfassung .....   | 3  |
| 1.1 Hintergrund .....  | 3  |
| 1.2 Methodik .....   | 3  |
| 1.3 Ergebnisse .....   | 3  |
| 1.4 Diskussion .....   | 3  |
| 2. Beteiligte Projektpartner .....                                   | 4  |
| 3. Einleitung .....  | 5  |
| 3.1 Ausgangslage und Aufgabenstellung des Projektes.....             | 5  |
| 3.2 Ziele und Erwartungen des Projektes.....                         | 5  |
| 3.3 Projektstruktur.....   | 5  |
| 3.4 Zusammenarbeit mit den Konsortial- und Kooperationspartnern..... | 6  |
| 4. Projektdurchführung .....   | 6  |
| 5. Methodik.....   | 7  |
| 5.1 Studiendesign .....  | 7  |
| 5.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....                               | 8  |
| 5.3 Outcomes .....   | 9  |
| 5.4 Potentielle Prädiktorvariablen.....                              | 9  |
| 5.5 Datenharmonisierung.....   | 10 |
| 5.6 Bewertung des Verzerrungspotentials.....                         | 11 |
| 5.7 Modellentwicklung und statistische Analysen .....                | 11 |
| 6. Wesentliche Projektergebnisse und Schlussfolgerungen.....         | 12 |
| 6.1 Risk of Bias-Bewertung.....                                      | 12 |
| 6.2 Charakteristika der Studienpopulation.....                       | 13 |
| 6.3 Modellierungen .....   | 13 |

|   |    |
|---|----|
| 6.4 Stakeholder-Analyse.....  | 14 |
| 7. Nachhaltigkeit der Projektergebnisse und Fortführung nach Ende der Förderung ..... | 14 |
| 8. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen.....                                     | 15 |
| 9. Anlagen.....   | 17 |
| 10. Literaturverzeichnis .....  | 18 |

## **1. Zusammenfassung**

### **1.1 Hintergrund**

Multimedikation und Multimorbidität steigen mit zunehmendem Lebensalter und sind häufig mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Stürzen, Krankenhausaufenthalten sowie mit Einbußen der Lebensqualität und Funktionalität assoziiert. Bisherige Interventionen zur Optimierung von Multimedikation zeigten kaum Effekte auf patienten-relevante Outcomes, weil auch in hohem Maße Patienten ohne Interventionsbedarf in Studien eingeschlossen wurden (1). Für eine bedarfsgerechte und adäquate Versorgung – insbesondere bei ressourcenaufwändigen komplexen Interventionen ist daher der Einsatz von risikostratifizierten Maßnahmen notwendig, die jene Patienten identifizieren, die von einer strukturierten Intervention profitieren können. Das Ziel dieses Vorhabens ist die Entwicklung eines Vorhersageinstruments zur Identifikation von Hochrisikopatienten aus einer großen, heterogenen Gruppe älterer, hausärztlicher Patienten mit chronischen Erkrankungen und Verordnungen, die das Risiko aufweisen, relevante gesundheitliche Einbußen innerhalb von 6 Monaten zu erleiden.

### **1.2 Methodik**

Die Entwicklung der Vorhersagemodelle erfolgte auf Basis einer individuellen Patientendaten-Metaanalyse (IPD-MA), bestehend aus Daten von 5 cluster-randomisierten kontrollierten Studien (CRT) aus Deutschland und den Niederlanden. Als Endpunkte wurden Verschlechterung der Lebensqualität ( $\geq 5\%$ -Reduktion des EQ-5D-Indexscores) sowie Hospitalisierung nach 6 Monaten gewählt. Potentielle Prädiktorvariablen beinhalteten Soziodemografie, Lebensstilfaktoren, morbiditäts- und medikationsbezogene Parameter sowie depressive Symptome, Schmerz und Endpunktparameter (zur Baseline erhoben). Für die Entwicklung der Prognosemodelle wurde zunächst ein harmonisierter Kerndatensatz erstellt und darauf aufbauend anschließend eine logistische Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der Zwischenstudienheterogenität durchgeführt. Variablen wurden zur Adressierung möglicher Multikollinearität der Kandidatenprädiktoren mittels der least absolute shrinkage and selection operator (LASSO)-Methode ausgewählt, fehlende Werte wurden mit multi-level multiple Imputation ersetzt. Zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials des Vorhersagemodells wurde eine unabhängige Bewertung des Risk of Bias durchgeführt. Weiterhin wurde eine krankenkassenseitige Stakeholder-Analyse bezogen auf eine Implementierung des Modells in die Regelversorgung durchgeführt.

### **1.3 Ergebnisse**

4.561 Patienten aus 307 Hausarztpraxen (Einschlusskriterien:  $\geq 60$  Jahre,  $\geq 1$  chronische Kon-dition,  $\geq 1$  chronische Medikation) wurden eingeschlossen. Diese waren durchschnittlich 78 Jahre alt, 58% weiblich, 95% Zuhause lebend, 89% mit niedrigem/mittlerem Bildungsniveau, mit durchschnittlich 3 Erkrankungen und 7 Medikamenten. Das Modell zur Verschlechterung der Lebensqualität erwies sich als zufriedenstellend in Diskrimination, Kalibrierung und Generalisierbarkeit, das Modell zur Vorhersage von Hospitalisierung solide. Jedes der Modelle war jedoch mit annähernd 30 Prädiktorvariablen sehr komplex, darunter zahlreiche Prädiktoren auf der Basis von Interaktionen zwischen Diagnosen und Medikamenten.

### **1.4 Diskussion**

PROPERmed ist die erste und größte Datenbasis von zu Studienzwecken erhobenen Daten bei dieser Population. Die Datenharmonisierung stellt vor dem Hintergrund der Zwischenstudienheterogenität eine zentrale Herausforderung hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse sowie ihrer Implikationen für die klinische Praxis dar. Nichtsdestotrotz erweist sich die IPD-basierte Modellierung als ein vielversprechender Ansatz zur Vorhersage von zukünftiger Verschlechterung von Lebensqualität sowie Hospitalisierung bei dieser Studienpopulation. Durch die Berücksichtigung von bekannten und als relevant eingestuften Prädiktorvariablen sowie

die Orientierung auf patienten- und GKV-relevante Endpunkte liefert PROPERmed Hinweise zur Identifizierung von Hochrisikopatienten und somit gute Voraussetzungen für eine Weiterentwicklung zur Risikostratifikation in ressourcenintensivem strukturiertem Medikationsmanagement.

## 2. Beteiligte Projektpartner

| Institution   | Ansprechpartner   | Verantwortlichkeit/Rolle  |
|---|---|---|
| Institut für Allgemeinmedizin, Goethe-Universität   | Dr. med. Christiane Muth<br>Dr. Ana Isabel González<br>Truc Sophia Nguyen, M.A. | Konsortialführung, Projektkoordination, Datenharmonisierung, zentrales Datenmanagement, Bereitstellung von PRIMUM-Daten |
| Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie, Universitätsklinikum Heidelberg                    | Dr. Andreas D. Meid, Prof.<br>Dr. med. Walter E. Hafaëli                        | Konsortialpartner, Risikomodellierung   |
| Institut für Evidenz in der Medizin (Cochrane Deutschland Stiftung), Universitätsklinikum Freiburg    | Prof. Dr. med. Jörg Meerpohl, Dr. Britta Lang, Dr. Daniela Küllenberg de Gaudry | Konsortialpartner, Risk of Bias Assessment  |
| Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Ruhr-Universität Bochum                         | Prof. Dr. med. Hans-Joachim Trampisch, Dr. Henrik Rudolf                        | Konsortialpartner, Bereitstellung der RIME-Daten  |
| Dept. of Public Health and Primary Care, Leiden University Medical Center                             | Jeanet W. Blom, MD, PhD   | Konsortialpartner, Bereitstellung der ISCOPE-Daten  |
| Dept. of General Practice/Institute for Health and Care Research, University Medical Center Amsterdam | Petra Elders, MD, PhD   | Konsortialpartner, Bereitstellung Opti-Med-Daten  |
| School CAPHRI, Dept. of Family Medicine, Maastricht University  | Prof. Marjan den Akker, PhD   | Konsortialpartner, Bereitstellung PIL-Daten   |
| Techniker Krankenkasse Hamburg  | Dr. Frank Verheyen, Dr. Ghainsom Kom  | Konsortialpartner, Stakeholder-Analyse  |
| Geriatric.Zentrum Haus Berge, Elisabeth-Krankenhaus Essen   | PD Dr. med. Ulrich Thiem  | Kooperationspartner, Bereitstellung RIME-Daten  |
| Oxford University   | Prof. Rafael Perera   | Kooperationspartner, wissenschaftlicher Beirat  |
| Bond University   | Prof. Paul P. Glasziou  | Kooperationspartner, wissenschaftlicher Beirat  |

### **3. Einleitung**

#### **3.1 Ausgangslage und Aufgabenstellung des Projektes**

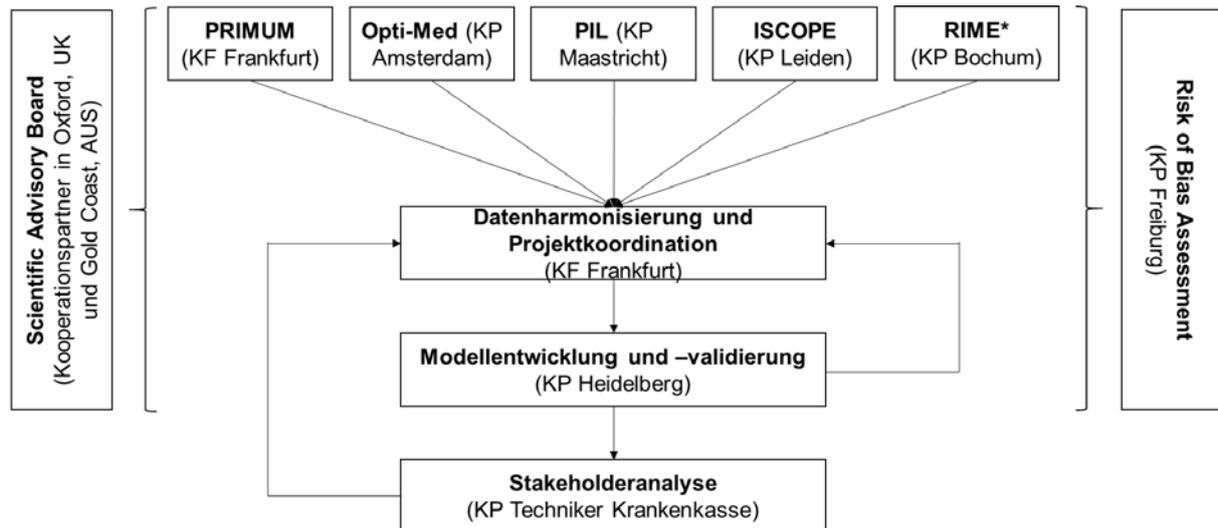
Der Anteil der Patienten mit Multimorbidität und Multimedikation steigt mit zunehmendem Lebensalter und betrifft bis zu 80% der hausärztlichen Konsultationen (2, 3). In diesem Zusammenhang wurde ein erhöhtes Risiko für unangemessene Verordnungen sowie Unterversorgung und damit verbundenen negativen gesundheitlichen Outcomes wie Stürze, Krankenhausaufenthalte, Einbußen an Lebensqualität, Funktionalität und Verlust der Autonomie berichtet (4-10). Bisherige Interventionen zum Umgang mit Multimedikation zeigten keine signifikanten Effekte bezogen auf patienten-relevante Outcomes. Zugleich konnte eine große Heterogenität in dieser Patientenpopulation beobachtet werden. Statt eines einheitlichen, ungezielten Vorgehens bedarf es daher risikoadjustierter, stratifizierter Interventionen, um komplexe Hochrisikopatienten und jene Patienten, die trotz ihres Alters, des Vorliegens multipler Erkrankungen und der Einnahme einer Vielzahl von Medikamenten wenige Einschränkungen aufweisen und aktiv am Leben teilhaben („fit und aktiv“) angemessen zu versorgen. Hierfür sind geeignete und zuverlässige Prognosemodelle erforderlich, die Hochrisikopatienten identifizieren, die gefährdet sind, dass sich ihre Lebensqualität verschlechtert oder dass sie stationärer Behandlung bedürfen und von komplexen Interventionen profitieren können (9-14). Zur Entwicklung eines solchen Vorhersagemodells (PROPERmed) wurde eine individuelle Patientendaten-Metaanalyse (IPD-MA), basierend auf Daten von fünf cluster-randomisierten kontrollierten Studien (CRTs) aus Deutschland und den Niederlanden durchgeführt.

#### **3.2 Ziele und Erwartungen des Projektes**

Das Ziel des vorliegenden Projektes war die Entwicklung eines Instruments (PROPERmed) zur Identifikation von Hochrisikopatienten aus einer großen, heterogenen Gruppe älterer, hausärztlicher Patientinnen und Patienten mit chronischen Erkrankungen und Verordnungen, die das Risiko aufweisen, relevante gesundheitliche Einbußen innerhalb von 6 Monaten zu erleiden. Im Rahmen des Forschungsvorhabens war die Entwicklung und Validierung von prognostischen Modellen unter Berücksichtigung soziodemografischer, morbiditäts- und medikationsbezogener Variablen vorgesehen. In diesem Zuge sollten in PROPERmed erstmals Daten von älteren Patienten mit Multimedikation und Multimorbidität aus internationalen CRTs zusammengeführt und damit die weltweit größte Datenbasis von zu Studienzwecken erhobenen Daten bei dieser Population erstellt werden.

#### **3.3 Projektstruktur**

Die IPD-MA zur Entwicklung und Validierung des PROPERmed-Instrumentes basierte auf Daten aus fünf CRTs aus Deutschland und den Niederlanden: PRIMUM (Frankfurt) (1, 15), Opti-Med (Amsterdam) (16), PIL (Maastricht), ISCOPE (Leiden) (17) und RIME (Bochum). Die genannten Studienzentren waren zugleich Konsortialpartner (KP) in diesem Projekt. Die Datenbereitstellung durch die Partner erfolgte nach definierten Kriterien an den Konsortialführer Frankfurt, der für das zentrale Datenmanagement sowie die Aufbereitung, Zusammenführung und Harmonisierung der Daten zuständig war. Die finale Datenbank wurde dem KP Heidelberg für die Modellentwicklung und –analysen zur Verfügung gestellt, währenddessen der KP Freiburg eine unabhängige Bewertung des Verzerrungspotenzials (Risk of Bias) durchführte. In Vorbereitung für die Implementierung des Modells in die Regelversorgung wurde eine Stakeholder-Analyse von dem KP Techniker Krankenkasse durchgeführt. Die Projektabläufe sind in der nachfolgenden Abbildung 1 graphisch festgehalten.



\*auch: Kooperationspartner Prof. Ulrich Thiem, Ruhr-Universität Bochum (vormals Principal Investigator von RIME)

Abbildung 1: Projektstruktur

### 3.4 Zusammenarbeit mit den Konsortial- und Kooperationspartnern

Das PROPERmed-Konsortium setzte sich aus der Konsortialführung, sechs Konsortial- und drei Kooperationspartnern (wissenschaftlicher Beirat) zusammen. Über die gesamte Projektlaufzeit hinweg fand eine regelmäßige und durchgehende Kommunikation mit allen Partnern via E-Mail, Videokonferenz oder bei persönlichen Arbeitstreffen statt. Konsortiumweite Besprechungen mit allen Partnern (Kick-off, div. Videokonferenzen, Auswertungstreffen) dienten der Definition, Diskussion und Auswertung von zentralen Aspekten und größeren Zusammenhängen. Auf der operativen Arbeitsebene fanden darüber hinaus insbesondere zwischen den fünf an der Datenbereitstellung beteiligten Studienzentren enge Absprachen mit der KF sowie der Biometrie hinsichtlich der Datenaufbereitung und -harmonisierung statt.

### 4. Projektdurchführung

Im vorliegenden Projekt wurden zunächst im Rahmen der Vorbereitungsphase wesentliche Definitionen und Rahmenbedingungen festgelegt. Dazu gehörte insbesondere die Definition von einheitlichen Einschlusskriterien für Patienten (Alter: mindestens 60 Jahre, Vorliegen mindestens eines relevanten Gesundheitsproblems – chronische Erkrankung oder Syndrom – sowie die dauerhafte Einnahme von mindestens einem Medikament). Zudem wurden die vorherzusagenden Ereignisse und Zustände der Modelle festgelegt (Krankenhausaufnahme aus jedwedem Grund innerhalb von 6 Monaten sowie Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb von 6 Monaten) und das Datenkonzept vereinbart (welche Daten in welcher Form von den einzelnen Studien bereitgestellt, wie diese weiter aufbereitet und harmonisiert werden sollten).

Von einer unabhängigen Arbeitsgruppe des KF Freiburg wurde das Verzerrungspotential des Modells bewertet, dergestalt, dass anhand eines international akzeptierten Instruments verschiedene Kriterien in mehreren Bereichen (Domänen) geprüft wurden, von denen angenommen werden kann, dass von diesen ein Gefährdungspotential für die Belastbarkeit der Ergebnisse der Modellierung ausgeht. Dabei ergaben sich keine Zweifel an der Anwendbarkeit des Modells, ein niedriges Verzerrungsrisiko hinsichtlich der Auswahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer und der gewählten Endpunkte und geringe Bedenken bezüglich der Vorhersagevariablen, die darauf beruhten, dass einige dieser Variablen in den Studien mit unterschiedlichen Instrumenten gemessen wurden.

Auf der Grundlage des in der Vorbereitungsphase abgestimmten Datenkonzepts wurden anschließend in aufwändigen Verfahren die zusammenzuführenden Daten der einzelnen Studien harmonisiert. Dabei wurden verschiedenste Verfahren angewendet – vom einfachen Umkodieren von Werten (wenn bspw. in den Studien das Geschlecht der Studienteilnehmer unterschiedlich kodiert war) über aufwändige klinische Harmonisierung (bspw. werden im hausärztlichen Bereich in den Niederlanden Diagnosen mittels des sog. ICPC-2-Systems kodiert, während in Deutschland generell das ICD-10-System angewendet wird – beide Systeme können nur teilweise automatisiert umkodiert werden, ein großer Teil von Diagnosen und Zuständen muss aufgrund der klinischen Einschätzung eines Untersuchers kodiert werden) bis zu statistischen Verfahren.

Nach erfolgreicher Datenharmonisierung wurden die statistischen Analysen zur Modellentwicklung durchgeführt. Hier ging es zunächst um eine deskriptive Auswertung zur Häufigkeit und Verteilung der soziodemographischen, erkrankungsbezogenen und medikationsbezogenen Parameter, die eine Einschätzung der Merkmalsverteilung in der Studienpopulation erlaubt. In einem weiteren Schritt wurden fehlende Werte ermittelt, deren Häufigkeit und Verteilung vermeintlich Einfluss auf die Zuverlässigkeit des Modells haben. Explorativ wurden sogenannte univariate Analysen angestellt, aus denen Zusammenhänge (Assoziationen) zwischen der vorherzusagenden Zielvariable und den einzelnen potentiellen Vorhersagevariablen ermittelt wurden. Die darauffolgenden multivariaten Analysen dienten der Entwicklung der Modelle, welche intern und intern-extern validiert wurden. Nach Variablenselektion in vollständigen Datensätzen wurden in der Hauptanalyse Datensätze mit Mehrfachimputationen verwendet, d.h. fehlende Werte wurden mehrfach durch statistische Verfahren ersetzt.

Nach Vorliegen der Ergebnisse der Modellierungen wurden diese hinsichtlich ihres Potentials für eine Einführung in die Regelversorgung bewertet.

## **5. Methodik**

### **5.1 Studiendesign**

Die Anwendung von Vorhersagemodellen dient im medizinischen Kontext u.a. der therapeutischen Entscheidungsunterstützung sowie der Risikostratifizierung von Patienten. Derartige Modelle werden häufig unter Berücksichtigung multipler Prädiktoren entwickelt, um einen bestimmten zukünftigen Endpunkt vorherzusagen (18). Zur Entwicklung der Vorhersagemodelle in PROPERmed wird auf die Methode der individuellen Patientendaten-Metaanalyse (19) basierend auf Daten aus fünf cluster-randomisierten kontrollierten Studien zur Medikationsoptimierung im hausärztlichen Setting aus Deutschland und den Niederlanden zurückgegriffen. Eine Übersicht über die Studiencharakteristika der CRTs gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Studiencharakteristika der CRT's der IPD-MA

| Akronym                                 | PRIMUM   | Opti-Med  | PIL  | ISCOPE  | RIME  |
|---|--|---|--|---|---|
| <b>Titel</b>                            | PRioritizing MULtimedication in Multi-morbidity  | Optimised clinical Medication reviews in older people   | Polypharmacy Intervention Limburg  | Integrated Care for Older People                                  | Reduction of potential Inadequate Medication in Elderly   |
| <b>Registernr.</b>                      | IS-RCTN99526053  | NTR4264   | NTR2154  | NTR1946   | DRKS00003610  |
| <b>Förderung</b>                        | BMBF (Fkz. 01GK0702)   | ZonMw (Fkz. 113102003)  | ZonMw (Fkz. 31107030)  | ZonMw (Fkz. 311060201)  | BMBF (01ET1005A)  |
| <b>Studienregion</b>                    | Hessen, D  | Amsterdam, NL   | Limburg, NL  | Leiden, NL  | Witten/ Hannover, D                                       |
| <b>Start/Ende</b>                       | 12.08.2010 / 02.02.2012  | 13.11.13 / 19.09.15   | 01.10.10 / 01.03.14  | 01.10.09 / 01.11.11   | 26.04.12 / 29.08.14                                       |
| <b>Design</b>                           | 2-armig parallel CRT   | 2-armig parallel CRT  | Stepped wedge CRT  | 2-armig parallel CRT  | 2-armig parallel CRT                                      |
| <b>Setting</b>                          | Hausarztpraxis   | Hausarztpraxis  | Hausarztpraxis   | Hausarztpraxis  | Hausarztpraxis  |
| <b>Population (Einschlusskriterien)</b> | ≥ 60 J.<br>≥ 5 VO<br>≥ 3 Erkr. (≥ 2 Organsysteme)  | ≥ 65 J.<br>≥ 1 VO<br>Geriatrisches Syndrom  | ≥ 60 J.<br>≥ 5 VO  | ≥ 75 J.<br>≥ 3 Domänen eines strukt. Fragebogens<br>Komplexe Pat. | ≥ 70 J.<br>≥ 5 VO   |
| <b>Ausschlusskriterien</b>              | Lebenserwartung ≤ 12 Monate, Konsum von Alkohol/illegalen Drogen, mangelnde Fähigkeit zur Teilnahme Telefoninterviews/Ausfüllen von Fragebögen<br>Demenz | Lebenserwartung ≤ 6 Monate, schwere psychische Erkrankung, mangelnde Fähigkeit zur Teilnahme (ärztlich eingeschätzt), kürzlich erhaltenes Medikationsreview (letzte 6 Monate), Demenz | Lebenserwartung ≤ 12 Monate, Konsum von Alkohol/illegalen Drogen<br>Demenz | Terminierende Erkrankung o. Lebenserwartung ≤ 3 Monate            | Lebenserwartung ≤ 6 Monate, gesetzliche Betreuung, Demenz |
| <b>Intervention</b>                     | Strukturiertes Medikationsreview (komplexe Intervention)   | Strukturiertes Medikationsreview (komplexe Intervention)  | Strukturiertes Medikationsreview (komplexe Intervention)                   | Integrierter Versorgungsplan                                      | Strukturiertes Medikationsreview (komplexe Intervention)  |
| <b>Zeitpunkte</b>                       | 0, 6, 9 Monate   | 0, 3, 6 Monate  | 0, 3, 6, 12 Monate   | 0, 6, 12 Monate   | 0, 6, 12 Monate   |
| <b>Datenerhebung</b>                    | CRF, Patientenfragebogen, Telefoninterview   | CRF, Patientenfragebogen  | CRF, Patientenfragebogen, Hausbesuch                                       | Patientenfragebogen, Hausbesuch                                   | CRF, Patientenfragebogen, Telefoninterview                |

## 5.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Auf Basis der zur Verfügung stehenden Daten wurden hausärztliche Patienten im Alter von 60 Jahren oder älter eingeschlossen, wenn mindestens ein chronisches Gesundheitsproblem (Erkrankung oder Syndrom) sowie eine chronische Verschreibung eines Medikaments zu Stu-

dienbeginn vorlag. In Einzelstudien wurden darüber hinaus weitere Ein- und Ausschlusskriterien angewandt (s. Tabelle 1). Die Auswirkungen dieser studienspezifischen Kriterien wurden hinsichtlich der Zwischenstudienheterogenität als akzeptabel angesehen.

### 5.3 Outcomes

Als Outcomes wurden getrennt voneinander die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Hospitalisierung nach 6 Monaten Follow-Up ausgewählt.

**Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:** Zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (an Baseline und nach 6 Monaten) wurde in den fünf Studien einheitlich das EuroQoL-Instrument EQ-5D-3L (20) eingesetzt, das die folgenden Dimensionen bewertet: Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede der EQ-5D-Dimensionen wird anhand einer dreistufigen Likert-Skala (keine Probleme, einige Probleme und extreme Probleme) bewertet, aus dieser sich ein 5-stelliger Zahlencode bildet. Basierend auf diesen Codes errechnet sich der sog. Indexwert, der den Gesundheitsstatus gemäß den Time-Trade-Off-Normwerten repräsentiert (21, 22). Ein Score von 0 oder weniger stellt den schlechtmöglichen Zustand dar, während ein Wert von 1 als der bestmögliche Zustand interpretiert wird.

In PROPERmed wurde der binäre Endpunkt Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorhergesagt, wobei dieser als die Abnahme eines Indexwertes von mind. 5% nach 6 Monaten verglichen zur Baseline definiert wurde. Dabei stellt eine 5%-ige Reduktion eine gerade eben subjektiv vom Patienten noch wahrnehmbare Verschlechterung dar, wie in verschiedenen Studien zum EQ-5D beobachtet wurde (23-25).

**Hospitalisierung:** Für das zweite Vorhersagemodell wurde der binäre Endpunkt Hospitalisierung gewählt, wobei Krankenhauseinweisungen jeglicher Art berücksichtigt wurden.

### 5.4 Potentielle Prädiktorvariablen

Potentielle Prädiktorvariablen wurden *a priori* literaturbasiert und basierend auf ihrer Verfügbarkeit in den PROPERmed-Daten ausgewählt. Der Kerndatensatz beinhaltet insbesondere Daten zu Soziodemographie, Lebensstilfaktoren, morbiditäts- und medikationsbezogene Parameter sowie depressive Symptome, Schmerz und Endpunktparameter (zur Baseline erhoben). Eine Übersicht in über die in die Modellierung einbezogenen Variablen gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: PROPERmed Kerndatensatz

|                                       | Domäne                         | Variablen   |
|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| <b>Outcomes</b>                       | Lebensqualität                 | Verschlechterung des EQ-5D-Scores um $\geq 5\%$ nach 6 Monaten                    |
|                                       | Hospitalisierung               | Hospitalisierung (ja/nein) nach 6 Monaten   |
| <b>Potentielle Prädiktorvariablen</b> | Soziodemographie und Lifestyle | Alter<br>Geschlecht<br>Bildung<br>Wohnsituation<br>Raucherstatus                  |
|                                       | Morbidität                     | Anzahl Diagnosen<br>Multimorbidität-Indices (u.a. Charlson Comorbidity Score(26)) |
|                                       | Medikation                     | Unangemessene Verordnungen (z.B. EUPIM (27), STOPP-Kriterien) und Kriterien       |

|  | Domäne                          | Variablen  |
|--|---------------------------------|--|
|  |                                 | für Unterversorgung (START-Kriterien(28))  |
|  | Funktionalität und Wohlbefinden | Funktioneller Status<br>ED-5D und Hospitalisierung an Baseline<br>Schmerz<br>Depressive Symptome |

### 5.5 Datenharmonisierung

In Vorbereitung für die Modellanalysen war die Harmonisierung der in den Kerndatensatz berücksichtigten Daten erforderlich. Eine zentrale Herausforderung der meta-analytischen Modellierungen liegt in der Zwischenstudienheterogenität. Die Harmonisierung erforderte daher beispielsweise das Festlegen eines konsistenten Datensatzes, die Umkodierung von Variablen (z.B. Wohnsituation, Bildungsstatus), die Vereinheitlichung verschiedener Klassifikationssysteme (z.B. ICD-10, ICPC-2 und Einzeldiagnosen), die Standardisierung unterschiedlicher Messinstrumente (z.B. funktioneller Status, depressive Symptome), die Dichotomisierung von Variablen anhand von Cut-Off-Werten (z.B. Schmerz), die Modifizierung von Messinstrumenten basierend auf Datenverfügbarkeit (z.B. STOPP-START-Kriterien). Tabelle 3 beschreibt die durchgeführten Harmonisierungsprozesse über alle Studien hinweg.

Tabelle 3: Datenharmonisierung

| Variable         | Harmonisierung   | Neue Variable/ Labels | PR | OP        | PI        | IS        | RI |
|------------------|--|-----------------------|----|-----------|-----------|-----------|----|
| Alter            | Nicht harmonisiert   | Jahre                 |    |           |           |           |    |
| Geschlecht       | Rekodierung der Labels   | 1=männlich            |    |           |           |           | x  |
|                  |  | 2=weiblich            |    |           |           |           |    |
| Wohnsituation    | Rekodierung von Kategorien und Labels                            | 1=zu Hause lebend     | x  | x         | x         | x         | x  |
|                  |  | 2=institutionalisiert |    |           |           |           |    |
| Bildungsstatus   | Rekodierung von Kategorien                                       | 1=niedrig             |    |           |           |           |    |
|                  |  | 2=mittel              |    |           | x         | x         | x  |
|                  |  | 3=hoch                |    |           |           |           |    |
| Raucherstatus    | Rekodierung von Kategorien und Labels                            | 1=Raucher             |    |           |           |           |    |
|                  |  | 2=Ex-Raucher          | x  | <b>MV</b> | x         | <b>MV</b> | x  |
|                  |  | 3=Nicht-Raucher       |    |           |           |           |    |
| Morbidität       | Klinisch harmonisiert<br>ICD-10 / ICPC-1 / no codes              | ICPC-2 codes          | x  | x         | x         | x         | x  |
|                  | Modifizierung von Instrumenten (z.B. Charlson)                   | s. Liste              | x  | x         | x         | x         | x  |
| Morbidität (CCI) | Nicht harmonisiert   | N/A                   |    | <b>MV</b> | <b>MV</b> | <b>MV</b> |    |
| Medikation       | Rekodierung von Kategorien und Labels (z.B. EU-PIM, STOPP/START) | 0=nein                |    |           |           |           |    |
|                  |  | 1=ja                  | x  | x         | x         | x         | x  |
| Schmerz (binär)  |  | 0=nein                | x  | x         | x         | x         | x  |

|                             | Klinisch harmonisiert                                 | 1=ja   |   |   |           |           |   |
|-----------------------------|---|--------|---|---|-----------|-----------|---|
| Depressive Symptome (binär) | Dichotomisierung basierend auf verschiedenen Cut-offs | 0=nein |   |   |           |           |   |
|                             |   | 1=ja   | x | x | x         | x         | x |
|                             |   |        |   |   |           |           |   |
| Funktionaler Status         | Standardized mean differences                         | N/A    | x | x | x         | x         | x |
| EQ5D                        | Nicht harmonisiert                                    | N/A    |   |   |           |           |   |
| Hospitalisierung (binär)    | Rekodierung von Kategorien und Labels                 | 0=nein |   |   |           |           |   |
|                             |   | 1=ja   | x | x | <b>MV</b> | <b>MV</b> | x |

X = Daten wurden harmonisiert; MV = fehlender Wert; leer = keine Harmonisierung erforderlich; N / A = nicht zutreffend.

## 5.6 Bewertung des Verzerrungspotentials

Das Biasrisiko (RoB) der individuellen Studien (RCTs) wurde mit PROBAST (29, 30) bewertet, um eventuell unterschiedliche Definitionen und/oder Messverfahren von Prädiktoren und Endpunkten zwischen den Studien zu identifizieren. Das Tool bewertet die Domänen 1) Selektion der Studienpopulation, 2) Prädiktoren, 3) Endpunkte, 4) Größe der Studie und 5) Analyse. Da PROBAST für prognostische Modelle entwickelt wurde, sind nicht alle Domänen für die einzelnen RCTs anwendbar (bzw. nicht alle Signalfragen des Tools sind für RCTs zu beantworten). Aus diesem Grund wurde die RoB Bewertung nur für die Domänen 1 bis 3 durchgeführt. Die ersten drei Domänen des PROBAST Tool bewerten sowohl das RoB, wie auch die Anwendbarkeit. Für die Bewertung wurden alle relevanten Daten aus Publikationen und/oder Studienprotokollen der einzelnen Studien extrahiert (Ein- und Ausschlusskriterien, Randomisierungsverfahren, Stichprobenumfang, Morbiditätskriterien der Teilnehmer (bzw. Gesundheitsprobleme und Medikation), Teilnehmercharakteristika bei Studienaufnahme, Definition und Messmethoden von Prädiktoren, Ergebnisse von Endpunkten und deren Messmethoden und fehlende Daten) und anschließend durch eine Wissenschaftlerin bewertet. Da bei der Bewertung der 2. Domäne die Definition und Messverfahren der Prädiktoren bewertet werden mussten, wurden relevante Prädiktoren für das Modell *a priori* definiert: sozio-demographische Daten, Morbidität, Medikation, Schmerzen, Depression und Lebensqualität bei Studieneinschluss. Die Bewertung des RoB wurde durch eine zweite Wissenschaftlerin verifiziert.

## 5.7 Modellentwicklung und statistische Analysen

Die statistische Modellentwicklung folgte grundlegenden Anforderungen an Prädiktionsmodelle und musste insbesondere zwei spezielle Herausforderungen adressieren. Dies betrifft die Variablenselektion einer Vielzahl von Kandidaten bezüglich Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Erkrankungen sowie die Variablenselektion in Situationen mit multiplen imputierten Datensätzen. Hierfür wurde ein mehrstufiges Verfahren entwickelt, welches klinisch mitunter schwer interpretierbare Ergebnisse lieferte. Nachdem auch die Imputation systematisch fehlender Werte inhaltlich zweifelhafte Ergebnisse lieferte und solche Variablen fortan durch adäquates Datenmanagement vermieden wurden, konnte das Verfahren vereinfacht werden. Mit dem nun substanziell verringerten Anteil fehlender Werte wurde die Variablenselektion im vollen Datensatz (*complete-case*) durchgeführt und das Modell damit strukturell definiert, bevor die mit dem sogenannten *least absolute shrinkage and selection operator (lasso)*-Verfahren ausgewählten Variablen unter Vermeidung der *over-shrinkage* mit klassischen *maximum-likelihood*-basierten Verfahren nachgefittet wurden. Dazu wurden planmäßig die Szenarien einer *complete-case*-Analyse, einer Analyse mit Indikatorvariablen für fehlende Werte sowie die multiple Imputation als ausgewiesene Hauptanalyse durchgeführt.

Unter den Möglichkeiten, die Zwischenstudienheterogenität zu berücksichtigen, wurde ein Modell mit festen Effekten vorgezogen (*stratified intercept*), da die Normalverteilungsannahme der zufälligen Effekte zum einen nicht überprüfbar ist und bei der geringen Anzahl an Studien (welche zudem aus ganz unterschiedlichen Settings bzw. Gesundheitssystem stammen) angezweifelt werden kann. Um dennoch aussagekräftige und nicht durch die Ereignisrate einer Referenzkategorie unter den Studien vermengte Grundereignisrate zu erhalten, wurde anstelle der Dummy-Kodierung die Effektkodierung gewählt. Dadurch kann für Studieneffekte kontrolliert werden und eine Übertragung der restlichen Variablen auf eine neue Population ist direkt möglich.

Die Modellvalidierung wurde in diesen drei Szenarien jeweils durch Bestimmung der Performance-Maße (c-Statistik, Steigung der Kalibrationsgeraden) im Datensatz (*in-sample*), durch *Bootstrap*-basierte interne Validierung sowie durch intern-externe Kreuzvalidierung zur Abschätzung der Generalisierbarkeit durchgeführt. Für die intern-externe Kreuzvalidierung wurde für die Hauptanalyse eine mittlere Grundereignisrate aus den für die Entwicklung herangezogenen Studien verwendet (*average intercept*). Als Kalibrierungsmaß wurde *calibration-in-the-large* gewählt.

## 5.8. Stakeholder-Analyse

Das Ziel der Stakeholder-Analyse war die Analyse von Stakeholder-spezifischen Einflussfaktoren, die in der Entwicklung eines Versorgungsmodells für Patienten berücksichtigt werden müssen, um die Arzneimitteltherapiesicherheit in der Behandlung zu optimieren und somit die Lebensqualität von Patienten zu erhöhen und beispielsweise unnötige Krankenhauseinweisungen und die damit verbundenen Kosten zu vermeiden. Im Rahmen der Stakeholder-Analyse wurde das PROPERmed-Instrument hinsichtlich seiner Weiterentwicklung und geplanten Nutzung krankenkassenseitig von der Techniker Krankenkasse bewertet. Hierbei wurde der Einfluss der Techniker Krankenkasse als bedeutender Kostenträger der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und Gestalter im Gesundheitssystem sowie der andere Stakeholder im System unterschiedlich bewertet. Die Analyse setzt sich aus den folgenden Schritten zusammen:

1. Politikfeldanalyse
2. Sekundäre Auswertung von qualitativen Daten
3. Bewertung der PROPERmed-Risikovorhersagemodelle
4. Informationssynthese und Bewertung

## 6. Wesentliche Projektergebnisse und Schlussfolgerungen

Vorbemerkung: Die Daten sind zur Veröffentlichung in peer-reviewed Journals vorgesehen (s. Kapitel 8) und werden daher im Folgenden nur in Kürze skizziert.

### 6.1 Risk of Bias-Bewertung

Die Bewertung des Verzerrungspotentials der fünf RCTs mit dem PROBAST-Instrument wies auf Studienebene für vier RCTs ein geringes Verzerrungspotential aus, bei einer Studie konnte aufgrund der Besonderheiten des Studiendesigns das Biasrisiko der Verfahren zum Einschluss der Studienteilnehmer nicht bewertet werden (unklares Biasrisiko). Über alle Studien hinweg wurde das Biasrisiko für die Auswahl der Studienteilnehmer (PROBAST, Domäne 1)

sowie für die vorhergesagten Outcomes (PROBAST, Domäne 3) als gering eingestuft. Bezüglich der Prädiktoren (PROBAST, Domäne 2) konnte das Verzerrungspotential aufgrund der in Studien teilweise unterschiedlich erhobenen Daten (siehe 5.5 Datenharmonisierung) nicht eindeutig bestimmt werden. Die Anwendbarkeit der Daten für die direkte Fragestellung wurde positiv bewertet. Darüber hinaus ergaben sich Limitationen, die in der Anwendung des Instruments (PROBAST) begründet waren.

## 6.2 Charakteristika der Studienpopulation

4.561 Patienten aus 307 Hausarztpraxen (Einschlusskriterien:  $\geq 60$  Jahre,  $\geq 1$  chronische Kon-  
 dition,  $\geq 1$  chronische Medikation) wurden eingeschlossen. Diese waren durchschnittlich 78  
 Jahre alt, 58% weiblich, 95% Zuhause lebend, 89% mit niedrigem/mittlerem Bildungsniveau,  
 mit durchschnittlich 3 Erkrankungen und 7 Medikamenten. Die Anzahl der Patienten, die aus  
 den einzelnen Studien ausgeschlossen werden mussten, zeigt Abbildung 2.

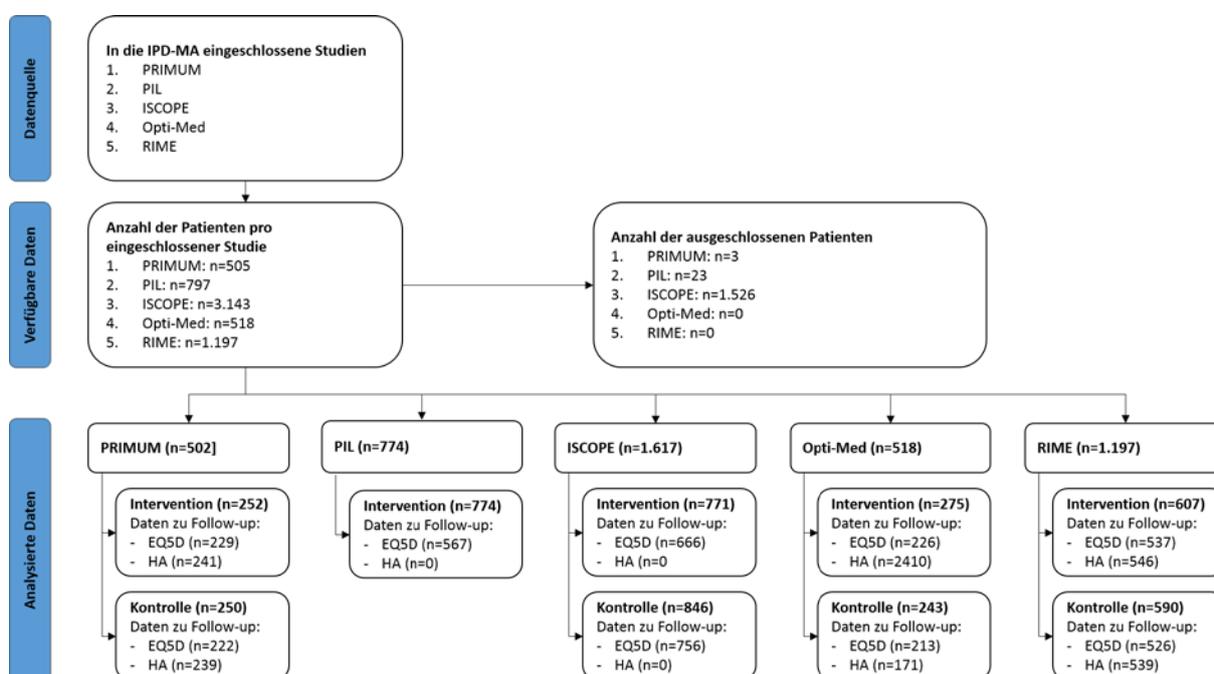


Abbildung 2: Studienpopulation

## 6.3 Modellierungen

Nach Abschluss der aufwändigen Datenharmonisierung konnten die Analysen zur Entwicklung und Validierung beider Modelle erfolgreich abgeschlossen werden. Das Modell zur Verschlechterung der Lebensqualität erwies sich als zufriedenstellend in Diskrimination, Kalibrierung und Generalisierbarkeit, das Modell zur Vorhersage von Hospitalisierung solide. Jedes der Modelle war jedoch mit annähernd 30 Prädiktorvariablen sehr komplex, darunter zahlreiche Prädiktoren auf der Basis von Interaktionen zwischen Diagnosen und Medikamenten. Zu den wichtigsten Prädiktoren zählten ein niedriger Bildungsgrad, der funktionelle Status, chronischer Schmerz, Depression und Lebensqualität an Baseline. Weitere Prädiktoren könnten als Stellvertretervariablen („proxy variable“) interpretiert werden, wie bspw. die Tatsache, dass Therapie mit Protonenpumpenhemmern oder Antazida das Risiko auf eine Verschlechterung der Lebensqualität erhöht. Letztlich spiegeln Anzahl und Art der Prädiktoren die komplexen Zusammenhänge zwischen Erkrankungen und Medikationen bei Multimorbidität und Multimedikation wieder.

Neben der Komplexität der Modelle ergeben sich weitere Herausforderungen für die Implementierung der Ergebnisse. So müssen verschiedene Prädiktorvariablen auf die Originalskalen zurücktransformiert werden – beispielsweise der funktionelle Status, der als Prädiktor auf Basis einer Standardisierung verschiedener Messinstrumente ins Modell aufgenommen wurde. Zusammengefasst konnten IPD-basiert erfolgreiche Modellierungen durchgeführt werden, die Hochrisikopatienten in der hausärztlichen Praxis identifizieren, die unter Risiko stehen, dass sich ihre Lebensqualität im Laufe von 6 Monaten verschlechtert oder im genannten Zeitraum ins Krankenhaus eingewiesen zu werden und die von einer ressourcenaufwändigen (ggf. komplexen) Intervention profitieren könnten.

#### **6.4 Stakeholder-Analyse**

Im Rahmen des Projektes wurde eine kassenseitige Stakeholder-Analyse hinsichtlich einer Implementierung des prognostischen Modells in der Versorgung von der Techniker Krankenkasse durchgeführt. Diesbezüglich ließ sich feststellen, dass sich Ergebnisse nicht ohne weiteres auf die Versicherten der TK oder gar auf die der GKV übertragen lassen. Dies hängt zum einen mit den im Projekt durchgeführten Datenharmonisierungen zusammen, des Weiteren lassen sich in den Routinedaten zwar wichtige Prädiktorvariablen wie Alter, Geschlecht, (Haus-)Arztkontakte sowie die Anzahl der Medikamente und Diagnosen abbilden, jedoch fehlen Informationen z.B. über die Wohnsituation. Diese Informationen müssten die Leistungserbringer in Erfahrung bringen oder die TK direkt vom Patienten abfragen. Letzteres könnte wiederum postalisch, telefonisch, oder digital über die TK-App erfolgen. Hier zeigt sich die Wichtigkeit des Patienten als Stakeholder.

Das Instrument PROPERmed ist daher als Prototyp zu betrachten, der einer Weiterentwicklung bedarf. Diese weiteren Schritte müssten von anderen Akteuren des Gesundheitssystems -Stakeholder- begleitet werden. Eine Erprobung im Rahmen einer neuen Versorgungsform auf Grundlage eines Selektivvertrages nach §140 a SGB V, z.B. unter Förderung des Innovationsfonds, würde Leistungserbringer im ambulanten sowie im stationären Sektor und gegebenenfalls Apotheker und weitere Krankenkassen einbeziehen. Allerdings wäre eine Verallgemeinerung der elektronischen Gesundheitsakte notwendig: Sie würde für die Ärzte Transparenz schaffen und ein Bias beispielsweise durch Verschweigen von Medikamenten oder Ärzte-Hopping durch den Patienten als Stakeholder zu umgehen. Im Sinne der Effizienz könnte die Auswertung durch dieselben Institutionen ausgeführt werden, wie im jetzigen Rahmen.

### **7. Nachhaltigkeit der Projektergebnisse und Fortführung nach Ende der Förderung**

Im vorliegenden Forschungsvorhaben wurden (weltweit) erstmals Vorhersagemodelle auf der Basis von patientenindividuellen Metaanalysen (IPD-MA) entwickelt, mit denen die Verschlechterung der Lebensqualität und die Hospitalisierung bei älteren Hausarztpatienten mit chronischen Erkrankungen und Dauerverordnungen prädiziert werden. Durch die Berücksichtigung von umfassenden soziodemographischen, morbiditäts- und medikationsbezogenen Merkmalen konnte insbesondere für die Vorhersage der Verschlechterung der Lebensqualität eine hohe Modellgüte erzielt werden, auch die Generalisierbarkeit in der intern-externen Kreuzvalidierung zeigte gute Ergebnisse. Von Vorteil ist weiterhin, dass eine große Zahl von Prädiktorvariablen in beiden Modellen in GKV-Routinedaten abzubilden ist (Alter, Geschlecht, Lebenssituation (es werden nur Informationen zum Wohnen im Pflegeheim benötigt) sowie alle medikationsbezogenen Prädiktoren). Ein Teil der Prädiktoren – wie etwa Merkmale zum Raucher- oder Bildungsstatus – liegt jedoch nicht in GKV-Routinedaten vor oder wurde in den zugrundeliegenden Studien in besonderer Weise berücksichtigt (z.B. werden Diagnosen in

Deutschland nach ICD-10 kodiert, in der Primärversorgung der Niederlande mittels ICPC-2). Wie in der Stakeholder-Analyse beschrieben, ist daher der Einsatz der Vorhersagemodelle in der Regelversorgung nicht unmittelbar gegeben. Hier ist zunächst eine Weiterentwicklung des Modells erforderlich, z.B. eine externe Validierung in GKV-Routinedaten (z.B. der TK), mit einem „updating“ der Modelle, zudem die Entwicklung von die Anwendung unterstützenden Systemen. Um die Vorhersagemodelle im Sinne eines risikostratifizierten Versorgungsmanagements in der Regelversorgung einzusetzen, sind – aufgrund der Modellkomplexität – computer-assistierte/digitale Technologien erforderlich. Hier bietet sich beispielsweise an, die Vorhersagemodelle als digitale Anwendung, z.B. über die TK-App zur Verfügung zu stellen, anhand der Patient das eigene Risiko ohne die Übermittlung seiner Daten an Dritte ermitteln könnte. Einen besonderen Stellenwert erhalten die PROPERmed-Vorhersagemodelle erst als Teil innovativer Versorgungsmodelle, in dem GKV-Routinedaten-basiert Risikopatienten identifiziert und an teilnehmende Hausarztpraxen gemeldet werden, um die Einschreibung in ein strukturiertes Programm zur Medikationsoptimierung zu unterstützen. Hier ist z.B. die Implementierung und Evaluation des Modells im Rahmen eines Selektivvertrages und/oder einer neuen Versorgungsform denkbar.

## **8. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen**

### ***Artikel in internationalen Fachzeitschriften***

Die Distribution der Ergebnisse des vorliegenden Projektes ist anhand von drei Publikationen in folgenden peer-reviewed Journals vorgesehen:

Manuskript 1: Vorgesehen zur Einreichung beim Journal „Mechanisms of Ageing and Development“ für die Spezialausgabe „Multimorbidity“ (vom Editor positiv bewertete „pre-submission inquiry, Manuskripteinreichung bis 30.04.2020)

González-González AI, Nguyen TS, Blom JW, van den Akker M, Elders PJM, Thiem U, Meid AM, Küllenberg de Gaudry D, Snell K, Perera R, Swart K, Rudolf H, Trampisch H-J, Hafaëli WE, Meerpohl JJ, Flaig B, Kom G, Glasziou PP, Gerlach FM, Muth C. Predicting negative health outcomes in older chronically ill patients from general practice: the PROPERmed study

Manuskripte 2 und 3: Vorgesehen zur Einreichung beim „Journal of Clinical Epidemiology“ (vom Editor positiv bewertete „pre-submission inquiry)

González-González AI, Meid AD, Nguyen TS, Blom JW, van den Akker M, Elders PJM, Thiem U, Meid AM, Küllenberg de Gaudry D, Snell K, Perera R, Swart K, Rudolf H, Trampisch H-J, Hafaëli WE, Meerpohl JJ, Flaig B, Kom G, Glasziou PP, Gerlach FM, Muth C. Older patients at risk of worsening of health-related quality of life could be accurately identified by a prognostic model developed and validated in the PROPERmed individual participant database.

Meid AD, González-González AI, Nguyen TS, Blom JW, van den Akker M, Elders PJM, Thiem U, Küllenberg de Gaudry D, Snell K, Perera R, Swart K, Rudolf H, Trampisch H-J, Hafaëli WE, Meerpohl JJ, Flaig B, Kom G, Glasziou PP, Gerlach FM, Muth C. Predicting hospital admissions from individual participant data (IPD) revealed key elements driving external validity.

## **Kongressbeiträge**

### 2020

González-González AI, Meid AD, Nguyen TS, Blom JW, van den Akker M, Swart K, Küllenberg de Daudry D, Thiem U, Snell K, Hafaedi WE, Perera R, Trampisch H-J, Rudolf H, Meerpool JJ, Elders P, Verheyen F, Flaig B, Kom G, Glasziou P, Gerlach F, Muth C. Development and validation of the PROPERmed instrument to identify older patients in general practice at risk of worsening of quality of life: a meta-analysis of individual participant data (IPD-MA). 21. Jahrestagung des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Basel, 13.-15. Februar 2020. Vortrag.

### 2019

Muth C, Gágyor I. Meta-Analysen mit individuellen Patientendaten – Neuland in der deutschen Allgemeinmedizin. 53. Kongress für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Erlangen, 12.-14. September 2019. Symposium. (Akzeptiert).

Nguyen, TS, González-González AI, Blom JW, van den Akker M, Swart K, Meid, AD, Küllenberg de Daudry D, Thiem U, Snell K, Hafaedi WE, Perera R, Trampisch H-J, Rudolf H, Meerpool JJ, Elders P, Verheyen F, Flaig B, Kom G, Glasziou P, Gerlach F, Muth C. *Die PROPERmed-Datenbank mit individuellen Patientendaten älterer chronisch kranker Patienten aus Hausarztpraxen: Design und Entwicklung*. 53. Kongress für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Erlangen, 12.-14. September 2019. Vortrag. (Akzeptiert).

González-González AI, Meid AD, Nguyen TS, Blom JW, van den Akker M, Swart K, Küllenberg de Daudry D, Thiem U, Snell K, Hafaedi WE, Perera R, Trampisch H-J, Rudolf H, Meerpool JJ, Elders P, Verheyen F, Flaig B, Kom G, Glasziou P, Gerlach F, Muth C. *Development and validation of the PROPERmed instrument to identify older patients in general practice at risk of worsening health-related quality of life: an individual participant data meta-analysis (IPD-MA)*. 53. Kongress für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Erlangen, 12.-14. September 2019. Vortrag. (Akzeptiert).

Meid AD, González-González AI, Nguyen TS, Blom JW, van den Akker M, Swart K, Küllenberg de Daudry D, Thiem U, Snell K, Hafaedi WE, Perera R, Trampisch H-J, Rudolf H, Meerpool JJ, Elders P, Verheyen F, Flaig B, Kom G, Glasziou P, Gerlach F, Muth C. *Development and validation of the PROPERmed instrument to identify older patients in general practice at risk of hospital admissions: an individual participant data meta-analysis (IPD-MA)*. 53. Kongress für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Erlangen, 12.-14. September 2019. Vortrag. (Akzeptiert).

Muth C für die PROPERmed-Collaboration. *Identifying high-risk patients with polypharmacy – the PROPERmed IPD meta-analysis*. II Jornada Internacional MultiPAP. Málaga, 09.-11.05.2019. Vortrag.

González-González AI, Nguyen TS, Blom JW, van den Akker M, Swart K, Meid AD, Küllenberg de Gaudry D, Thiem U, Snell KIE, Hafaedi WE, Perera R, Trampisch H-J, Rudolf H, Meerpohl JJ, Elders PJ, Verheyen F, Flaig B, Gerach FM, Glasziou P, Muth C. *Towards predictive modelling in an individual patient data meta-analysis (IPD-MA) of older patients with chronic prescriptions in general practice (PROPERmed)*. 20. Jahrestagung des EbM-Netzwerks. Berlin, 21.-23. März 2019. Vortrag; Abstractband: <https://www.egms.de/static/de/meetings/ebm2019/19ebm035.shtml>.

Akronym: PROPERmed  
Förderkennzeichen: 01VSF16018

## 2018

Nguyen TS, Blom JW, van den Akker M, Elders PJM, Thiem U, González-González AI, Meid AD, Küllenberg de Gaudry D, Perera R, Swart K, Trampisch H-J, Meerpohl JJ, Verheyen F, Gerlach FM, Glasziou P, Muth C. *PROPERmed: Entwicklung eines Instruments zur Identifikation von multimorbiden Hochrisikopatienten für negative Folgen von Multimedikation*. G-BA Kongress „Zwei Jahre Innovationsfonds – Impulsgeber für eine bessere Versorgung“. Berlin, 28. Mai 2018. Poster.

## **9. Anlagen**

Nicht zutreffend.

## 10. Literaturverzeichnis

1. Muth C, Uhlmann L, Haefeli WE, Rochon J, van den Akker M, Perera R, et al. Effectiveness of a complex intervention on Prioritising Multimедication in Multimorbidity (PRIMUM) in primary care: results of a pragmatic cluster randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2018;8(2):e017740.
2. Fortin M, Stewart M, Poitras ME, Almirall J, Maddocks H. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. *Ann Fam Med*. 2012;10(2):142-51.
3. Salisbury C, Johnson L, Purdy S, Valderas JM, Montgomery AA. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract*. 2011;61(582):e12-21.
4. Aarts S, Patel KV, Garcia ME, Van den Akker M, Verhey FR, Metsemakers JF, et al. Co-Presence of Multimorbidity and Disability with Frailty: An Examination of Heterogeneity in the Frail Older Population. *J Frailty Aging*. 2015;4(3):131-8.
5. Covinsky KE, Pierluissi E, Johnston CB. Hospitalization-associated disability: "She was probably able to ambulate, but I'm not sure". *JAMA*. 2011;306(16):1782-93.
6. Meid AD, Haefeli WE. Age-Dependent Impact of Medication Underuse and Strategies for Improvement. *Gerontology*. 2016;62(5):491-9.
7. Meid AD, Quinzler R, Freigofas J, Saum KU, Schottker B, Holleczeck B, et al. Medication Underuse in Aging Outpatients with Cardiovascular Disease: Prevalence, Determinants, and Outcomes in a Prospective Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136339.
8. Meid AD, Quinzler R, Groll A, Wild B, Saum KU, Schottker B, et al. Longitudinal evaluation of medication underuse in older outpatients and its association with quality of life. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(7):877-85.
9. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15-9.
10. Schneeweiss S, Hasford J, Gottler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58(4):285-91.
11. Muth C, van den Akker M, Blom JW, Mallen CD, Rochon J, Schellevis FG, et al. The Ariadne principles: how to handle multimorbidity in primary care consultations. *BMC Medicine*. 2014;12(1):223.
12. Muth C, Beyer M, Fortin M, Rochon J, Oswald F, Valderas JM, et al. Multimorbidity's research challenges and priorities from a clinical perspective: the case of 'Mr Curran'. *Eur J Gen Pract*. 2014;20(2):139-47.
13. Wahl H-W, Mollenkopf H, Oswald F, Claus C. *Environmental Aspects of Quality of Life in Old Age: Conceptual and Empirical Issues*: Springer; 2007.
14. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*. 2009;4(2):e4439.
15. Muth C, Harder S, Uhlmann L, Rochon J, Fullerton B, Guthlin C, et al. Pilot study to test the feasibility of a trial design and complex intervention on PRIoritising MULtimedication in Multimorbidity in general practices (PRIMUMpilot). *BMJ Open*. 2016;6(7):e011613.
16. Willeboordse F, Hugtenburg JG, van Dijk L, Bosmans JE, de Vries OJ, Schellevis FG, et al. Opti-Med: the effectiveness of optimised clinical medication reviews in older people with 'geriatric giants' in general practice; study protocol of a cluster randomised controlled trial. *BMC Geriatr*. 2014;14:116.
17. Blom J, den Elzen W, van Houwelingen AH, Heijmans M, Stijnen T, Van den Hout W, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of a proactive, goal-oriented, integrated care model in general practice for older people. A cluster randomised controlled trial: Integrated Systematic Care for older People--the ISCOPE study. *Age Ageing*. 2016;45(1):30-41.
18. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):W1-73.

19. Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ*. 2010;340:c221.
20. EuroQolGroup. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16:199-208.
21. von der Schulenburg J-M, Claes C, Greiner W, Uber A. The German Version of the EuroQoL Group questionnaire. *Z Gesundh Wiss* 1998;6(1):3-20.
22. Lamers LM, McDonnell J, Stalmeier PF, Krabbe PF, Busschbach JJ. The Dutch tariff: results and arguments for an effective design for national EQ-5D valuation studies. *Health Econ*. 2006;15(10):1121-32.
23. Kaplan RM. The minimally clinically important difference in generic utility-based measures. *COPD*. 2005;2(1):91-7.
24. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res*. 2005;14(6):1523-32.
25. Coretti S, Ruggeri M, McNamee P. The minimum clinically important difference for EQ-5D index: a critical review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14(2):221-33.
26. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, C.R. M. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
27. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thurmann 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.
28. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213-8.
29. Moons KGM, Wolff RF, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, et al. PROBAST: A Tool to Assess Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies: Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med*. 2019;170(1):W1-W33.
30. Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, et al. PROBAST: A Tool to Assess the Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies. *Ann Intern Med*. 2019;170(1):51-8.
31. Diener A, Celemin-Heinrich S, Wegscheider K, Kolpatzik K, Tomaschko K, Altiner A, et al. In-vivo-validation of a cardiovascular risk prediction tool: the arriba-pro study. *BMC Fam Pract*. 2013;14:13.