

**Arzneimitteltherapiesicherheit älterer, pflegebedürftiger Patienten
in der stationären Versorgung
unter besonderer Berücksichtigung der Schnittstellen im
Behandlungsprozess**

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

REBEKKA LENSSEN geb. HEUMÜLLER

aus

Ulm

Bonn 2015

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Jaehde

2. Gutachter: Prof. Dr. Axel Heidenreich

Tag der Promotion: 27.11.2015

Erscheinungsjahr: 2016

Für meine Familie und Freunde

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich einigen Personen danken, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Herrn Prof. Dr. Ulrich Jaehde danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und die Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten sowie für die Tipps und Hilfestellungen während der vergangenen Jahre.

Herrn Prof. Dr. Axel Heidenreich danke ich für die Hilfe beim wissenschaftlichen Arbeiten, die Offenheit, das Projekt in Kooperation durchzuführen und die Bereitschaft für die Übernahme des Co-Referats.

Herrn Prof. Dr. Gerd Bendas, Frau Prof.in Dr. Britta Klagge und Herrn Prof. Dr. Klaus Mohr danke ich für ihr Mitwirken in der Promotionskommission.

Herrn Dr. Albrecht Eisert danke ich für die Bereitschaft, die Betreuung vor Ort zu übernehmen, seine Begeisterung für die Klinische Pharmazie und die vielen Hilfestellungen zur praktischen Umsetzung des Projektes.

Der Apothekerstiftung Nordrhein und der Förderinitiative Pharmazeutische Betreuung e.V. danke ich für das in mich gesetzte Vertrauen und die finanzielle Unterstützung dieses Projektes.

Frau Dr. Andrea Liekweg danke ich für die Mitgabe des notwendigen Know-hows während meines Praktischen Jahres, die Motivation als Klinische Pharmazeutin weiterzuarbeiten und eine Dissertation in der Klinischen Pharmazie anzufertigen.

Frau Dr. Hanna Seidling danke ich für die Mitarbeit im Expertengremium, viele hilfreiche Diskussionen und spannende gemeinsame Projekte. Dr. Linda Krolop danke ich für viele hilfreiche Ratschläge, Diskussionen und ihre Mitarbeit im Expertengremium. Dr. Luigi Villa danke ich für die engagierte Mitarbeit im Expertengremium.

Frau Dipl.-Math. Christina Fitzner danke ich für die Hilfe in allen statistischen Fragestellungen und der Fallzahlplanung.

Herrn Willems danke ich für die Beratung in allen datenschutzrechtlichen Aspekten.

Meinen Kolleginnen in der Arbeitsgruppe Arzneimitteltherapiesicherheit der Apotheke des Universitätsklinikums Aachen danke ich für Ihre bedingungslose Unterstützung in der gesamten Projektdurchführung, viele hilfreiche Diskussionen und natürlich die schöne gemeinsame Zeit. Meiner Masterstudentin Claudia Bollig danke ich für ihre ausführlichen Literaturrecherchen und die Unterstützung in diesem Projekt.

Mein Dank gilt auch dem Team der Apotheke der Uniklinik RWTH Aachen für die kollegiale Zusammenarbeit.

Den beteiligten Kliniken unter der Leitung von Prof. Dr. Axel Heidenreich, Prof. Dr. Jörg B. Schulz, Prof. Dr. Christian Trautwein und Prof. Dr. Nicolaus Marx mit den beteiligten pflegerischen und ärztlichen Teams der Projektstationen SC09, NE01, NE02, IM31, IM32, IM11, IM12, IM13 danke ich für die Kooperation und die vertrauensvolle Zusammenarbeit.

Dem Arbeitskreis Klinische Pharmazie der Universität Bonn und der Care-Gruppe danke ich für die immer sehr freundliche Aufnahme und Hilfe in allen Fragen in der Anfertigung der Arbeit und vielen, sehr hilfreichen Diskussionen.

Katharina Franzen, Verena Kurth und Dr. Melanie Kulick danke ich für das detaillierte Korrekturlesen der Arbeit.

Ich danke allen Patienten für ihre Bereitschaft an dem Projekt teilzunehmen.

Ganz herzlicher Dank geht an meine Familie für deren unermüdliche Unterstützung nicht nur während der Dissertation. Danke an meine Freunde für ihre Freundschaft und ihre Geduld während der Entstehung der Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
Vorbemerkung	IX
1. Einleitung	1
1.1 Ältere Patienten	1
1.2 Potentiell inadäquate Medikation im Alter.....	2
1.2.1 Positiv- und Negativ-Listen.....	2
1.2.2 Praktische Relevanz	3
1.3 Pflegebedürftige Patienten	6
1.4 Arzneimitteltherapiesicherheit.....	8
1.5 Arzneimittelbezogene Probleme	11
1.5.1 Schnittstellenproblematik	13
1.5.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und arzneimittelbezogene Krankenhauseinweisungen	14
1.6 Pharmazeutische Betreuung	18
2. Zielsetzung.....	23
3. Patienten und Methoden.....	25
3.1 Vorphase	25
3.1.1 Pharmazeutische Betreuung.....	25
3.1.1.1 Arzneimittelanamnese.....	26
3.1.1.2 AMTS-Prüfung	27
3.1.2 Dokumentation	28
3.1.3 Datenanalyse	29
3.1.3.1 Arzneimittelbezogene Probleme	29
3.1.3.2 Potentiell inadäquate Medikation für ältere Patienten	30
3.1.3.3 Statistische Datenanalyse.....	31
3.2 Hauptphase	32
3.2.1 Studiendesign	32
3.2.2 Patientenkollektiv	33
3.2.3 Rekrutierung und Information der Patienten	34
3.2.4 Studienablauf.....	35
3.2.5 Endpunkte	36

3.2.6	Arbeitshypothese und Fallzahlplanung	39
3.2.7	Datenanalyse	40
3.2.7.1	Arzneimittelbezogene Wiedereinweisungen	40
3.2.7.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	41
3.2.7.3	Potentiell inadäquate Medikation für ältere Patienten	41
3.2.7.4	Medikationsänderungen	42
3.2.7.5	Pharmazeutische Betreuung (Intensivbetreuungsgruppe)	42
3.2.7.6	Zeitaufwand	43
4.	Ergebnisse	45
4.1	Vorphase	45
4.1.1	Studienpopulation	45
4.1.2	Arzneimittelbezogene Probleme	46
4.1.2.1	Umsetzung pharmazeutischer Empfehlungen	46
4.1.2.2	Arzneimittelbezogene Probleme nach Kategorien	47
4.1.2.3	Arzneimittelbezogene Probleme nach Versorgungssektor	50
4.1.2.4	Statistische Datenanalyse	51
4.1.3	Subgruppenanalyse für ältere Patienten	55
4.1.3.1	Arzneimittelbezogene Probleme bei älteren Patienten	56
4.1.3.2	Analyse potentiell inadäquater Medikamente für ältere Patienten	58
4.1.4	Heimpatienten	60
4.2	Hauptphase	61
4.2.1	Studienpopulation	61
4.2.2	Arzneimittelbezogene Wiedereinweisungen	65
4.2.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	71
4.2.4	Potentiell inadäquate Medikation für ältere Patienten	76
4.2.5	Medikationsänderungen	81
4.2.6	Pharmazeutische Betreuung der Patienten in der Intensivbetreuungsgruppe	84
4.2.7	Zeitaufwand der Pharmazeutischen Betreuung	87
5.	Diskussion	89
5.1	Studienkonzeption	89
5.1.1	Studiendesign und Intervention	89
5.1.2	Auswahl der Projektstationen	94
5.1.3	Auswahl des Patientenkollektivs	95
5.1.4	Bedeutung der Studie im Rahmen der Versorgungsforschung	96
5.2	Studienrealisierung	97

5.2.1	Patientenrekrutierung	97
5.2.2	Patientenpopulation	100
5.2.3	Zeitaufwand.....	101
5.3	Arzneimittelbezogene Probleme	103
5.3.1	Dokumentation und Klassifikation	103
5.3.2	Kategorien arzneimittelbezogener Probleme	105
5.3.3	Anzahl an arzneimittelbezogenen Problemen	109
5.3.4	Risikofaktoren für das Auftreten von arzneimittelbezogenen Problemen.....	111
5.3.5	Auftreten der arzneimittelbezogenen Probleme nach Versorgungssektor	112
5.4	Arzneimittelbezogene Wiedereinweisungen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen	115
5.4.1	Auswahl der Endpunkte	115
5.4.2	Datenerhebung	117
5.4.3	Bewertung der Ergebnisse	119
5.4.4	Häufigkeiten und Risikofaktoren.....	122
5.4.5	Überlebenszeitanalyse arzneimittelbezogener Wiedereinweisungen	134
5.4.6	Überlebenszeitanalyse unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	138
5.5	Weitere Endpunkte	139
5.5.1	Medikationsänderungen.....	139
5.5.2	Potentiell inadäquate Medikamente für ältere Patienten	141
5.6	Schlussfolgerungen und Ausblick	149
6.	Zusammenfassung.....	153
7.	Literaturverzeichnis	155
8.	Anhang.....	171

Abkürzungsverzeichnis

ABP	Arzneimittelbezogene(s) Problem(e)
ABW	Arzneimittelbezogene Wiedereinweisung
ADKA	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AM	Arzneimittel
AMG	Arzneimittelgesetz
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
AOK	Allgemeine Ortskrankenkassen
APS-Doc	Dokumentationssystem für arzneimittelbezogene Probleme im stationären Bereich (Klassifikationssystem für ABP)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CPOE	Computerized physician order entry
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d	Tag
DDD	Defined Daily Doses (Definierte Tagesdosen)
DokuPIK	Dokumentation Pharmazeutischer Interventionen im Krankenhaus (Klassifikationssystem für Medikationsfehler und Interventionen)
DRG	Diagnosis Related Group (Diagnosegruppe, fallbasiertes Abrechnungssystem)
EK	Ethikkommission
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio

IG	Intensivbetreuungsgruppe
IQR	Interquartilsabstand
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
m	männlich
Max	Maximum
MedRec	Medication Reconciliation
mg	Milligramm
Min	Minimum
MK	Medizinische Klinik
MW	Mittelwert
NCC-MERP	National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention
NK	Neurologische Klinik
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OTC	Over the counter
PCNE	Pharmaceutical Care Network Europe
PI-Doc [®]	Problem-Intervention-Documentation
PIM	Potentiell inadäquate Medikation
PIM 1	Potentiell inadäquate Medikation, die von den Experten als potentiell ungeeignet für ältere Patienten eingestuft wurde
PIM 2	Potentiell inadäquate Medikation, die von den Experten nicht mehrheitlich als potentiell ungeeignet für ältere Patienten eingestuft wurde
PP	Per Protocol

RCT	Randomized Controlled Trial (randomisiert - kontrollierte Studie)
RWTH	Rheinisch-Westfälisch Technische Hochschule
SAS [®]	Statistical Analysis Software [®]
SD	Standardabweichung
SG	Standardbetreuungsgruppe
SGB	Sozialgesetzbuch
SOP	Standard Operating Procedure (standardisierte Handlungsanweisung)
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UK	Urologische Klinik
UKA	Universitätsklinikum Aachen
VAS	Visuelle Analogskala
w	weiblich
WHO	World Health Organization

Vorbemerkung

Aus Gründen der Übersichtlichkeit und besseren Lesbarkeit wird im gesamten vorliegenden Dokument auf die Verwendung weiblicher Schreibformen verzichtet. Alle entsprechenden Bezeichnungen beinhalten jedoch auch die jeweilige weibliche Form.

1. Einleitung

1.1 Ältere Patienten

Aufgrund der sinkenden Sterblichkeitsraten und der daraus resultierenden höheren Lebenserwartung, die sich in Fortschritten im Bereich der Medizin, der Pharmazie, der Hygiene, des Lebensstandards und der Arbeitsbedingungen begründet, werden ältere Menschen eine immer größere Rolle im Gesundheitssystem spielen [1].

Mit dem Alter ändern sich einige Prozesse im menschlichen Körper und damit oft auch Aufnahme, Distribution, Metabolismus und Elimination von Arzneistoffen. Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parameter eines Arzneistoffs können somit im Alter verändert sein [2]. Bei älteren Patienten ist zusätzlich zur Polymedikation das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) durch eingeschränkte kognitive und motorische Fähigkeiten erhöht [3].

Das Statistische Bundesamt verzeichnete für das Jahr 2011 für jeden Fünften (20 %) über 60 Jahre mindestens einen Krankenhausaufenthalt. Die durchschnittliche Liegedauer für diese Patientengruppe wurde mit 14 Nächten angegeben. Bei Personen zwischen 40 und 59 Jahren hatte nur jeder Zehnte (10 %) mindestens einen Krankenhausaufenthalt. Die durchschnittliche Liegedauer betrug hier neun Nächte [4].

Betrachtet man die Arzneimitteltherapie, so erhielten nach dem Versorgungsreport 2013/2014 ältere Patienten (≥ 60 Jahre) im Jahr 2010 durchschnittlich 23,3 Arzneimittelverordnungen pro Person zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Zu beachten ist, dass in dieser Zahl weder Arzneimittel der Selbstmedikationen noch privatärztliche Verordnungen enthalten sind. Im Vergleich dazu bekamen Erwachsene zwischen 18 und 59 Jahren durchschnittlich nur 6,6 Arzneimittel verordnet [5]. Die Anzahl an Arzneimittelverordnungen war somit für die älteren Patienten um das 3,5-fache erhöht. Trotz der Tatsache, dass Personen ab 65 Jahren nur ein Fünftel der Gesamtbevölkerung ausmachen, erhielten sie 56 % aller Fertigarzneimittel-Verordnungen im Jahr 2011 [6, 7].

Je mehr Arzneimittel eingenommen werden, umso höher ist das Risiko für UAW und Mortalität. Im Jahr 2011 erfüllten 36 % der Patienten der Allgemeinen Ortskranken-

kassen (AOK) ≥ 65 Jahre das Kriterium für Polymedikation von ≥ 5 verordneten Wirkstoffen pro Quartal. Bei den über 85-Jährigen waren es sogar 42 % [7]. Bei Bewohnern in Pflegeeinrichtungen betrug die durchschnittliche Anzahl 6,3 eingenommene Arzneimittel [3, 8]. Hinzu kommt das steigende Risiko für Arzneimittelinteraktionen, welches mit der Anzahl an verordneten Arzneimitteln exponentiell ansteigt. Bei zwei Arzneimitteln liegt das Risiko für eine unerwünschte Arzneimittelinteraktion bei 13 %, bei sieben oder mehr Arzneimitteln steigt das Risiko auf 82 % [9]. Aus diesen Gründen ist der Zusammenstellung einer optimalen Pharmakotherapie bei älteren Patienten eine besondere Aufmerksamkeit zu widmen.

1.2 Potentiell inadäquate Medikation im Alter

1.2.1 Positiv- und Negativ-Listen

Im Laufe der Jahre haben sich Hilfsmittel in Form von Positiv- und Negativlisten für Arzneistoffe etabliert. Im Fall von Negativlisten sollen sie dem Verordner potentiell ungeeignete Arzneistoffe aufzeigen, die regelmäßig sorgfältig auf Nutzen und Risiko bei dem jeweiligen Patienten überprüft werden sollten. Positivlisten schlagen entsprechend Arzneistoffe vor, die bei älteren Patienten in der Regel wenig Probleme verursachen.

Eins der bekanntesten Hilfsmittel ist wohl die Beers-Liste. Die erstmals 1991 in den USA veröffentlichte Negativliste enthielt 28 Arzneistoffe und Arzneistoffklassen als potenziell inadäquate Medikamente (PIM) für ältere Patienten und 35 Arzneistoffe und Arzneistoffklassen, die bei bestehenden Begleiterkrankungen als PIM gelten [10]. Bereits im Jahr 1997 wurde sie durch Beers und 2003 durch Fick et al. überarbeitet und aktualisiert [11-13]. In Kanada wurde von McLeod et al. ein ähnliches Hilfsmittel entwickelt und 1997 veröffentlicht [14]. Die Amerikanische Gesellschaft für Geriatrie hat die Beers-Liste im Jahr 2012 komplett überarbeitet. Das Ergebnis sind drei Listen: Die klassischen „Beers-Kriterien“ für PIM bei älteren Patienten mit Arzneistoffen, die vermieden werden sollten, eine Liste mit PIM, die bestehende Erkrankungen oder Symptome verschlechtern können, sowie eine Liste mit PIM, die man nur mit Vorsicht bei älteren Patienten einsetzen sollte [15].

Im europäischen Raum wurden die Erkenntnisse von LaRoche et al. im Jahr 2007 in einer Liste für den französischen Markt umgesetzt [16]. Schwalbe et al. übersetzten und überarbeiteten im Jahr 2008 die Beers-Liste entsprechend für Deutschland [17]. In Irland wurden von Gallagher/O'Mahoni die „STOPP-tools“ (Identifizierung ungeeigneter Medikamente) und „START-tools“ (Positivliste an Arzneistoffen, die im Alter indiziert und geeignet sind), entwickelt und im Jahr 2008 veröffentlicht [18]. Holt et al. haben im Jahr 2010 mit der PRISCUS-Liste erstmals eine Aufstellung für den deutschen Arzneimittelmarkt mit potentiell ungeeigneten Arzneimitteln für ältere Patienten, hier definiert als Patienten ab 65 Jahren, publiziert. In diesem Dokument werden all jene Arzneimittel aufgeführt, die von einem 38-köpfigen Expertengremium als ungeeignet eingestuft wurden. Die Arzneistoffe sind danach ausgewählt worden, ob im Alter ein höheres Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Interaktionen bei Anwendung besteht. Im Entstehungsprozess wurden 131 Arzneistoffe durch die Experten bewertet, die zuvor aus internationalen PIM-Listen und einer Literaturrecherche auf einer „vorläufigen PIM-Liste“ zusammengestellt wurden. Davon wurden 82 schließlich als potentiell ungeeignet für ältere Patienten eingestuft [19]. Diese werden in der vorliegenden Arbeit als „PIM 1“ bezeichnet. Die von den Experten nicht eindeutig als inadäquat beurteilten Arzneimittel sind ebenso im Anhang der Publikation von Holt et al. aufgeführt und werden in der vorliegenden Arbeit als „PIM 2“ bezeichnet.

Trotz der Bewertung eines Arzneistoffs als PIM ist sein Einsatz nicht generell kontraindiziert im Alter. Ist beispielsweise eine gute Verträglichkeit beim Patienten gegeben oder gibt es keine Alternative, wird ein entsprechendes Monitoring bezüglich der Risiken empfohlen. Bei einigen Arzneistoffen der PRISCUS-Liste ist die Einstufung als PIM dosisabhängig, z.B. Oxazepam mit mehr als 60 mg pro Tag [19].

1.2.2 Praktische Relevanz

Siebert et al. haben die PRISCUS-Liste einem Praxis-Test unterzogen und mit der Beers-Liste und den STOPP-Kriterien verglichen. Die Autoren kommen hier zu dem Schluss, dass für Deutschland die PRISCUS-Liste angewendet werden sollte, die Beers-Liste eigne sich nicht. Der Einsatz der STOPP-Liste könne die PRISCUS-Liste in der Bewertung geriatrischer Arzneimitteltherapien sinnvoll ergänzen [20].

Einige Studien haben die Prävalenz von PIM untersucht. Unter Nutzung der **Beers-Kriterien** zeigten Dhall et al., dass in einem Kollektiv von 1492 Pflegeheimen in fünf Staaten der USA 33 % der Heimpatienten mindestens ein PIM erhielten [21]. Unter Nutzung sowohl der ursprünglichen als auch der aktualisierten Beers-Kriterien [11, 12] sowie der kanadischen Kriterien von McLeod et al. [14] erhielten einer retrospektiven Studie in acht europäischen Ländern zufolge 19,8 % (min. 5,8 % bis max. 41,1 %) der häuslich gepflegten älteren Patienten mindestens ein potentiell ungeeignetes Arzneimittel [22]. Eine brasilianische Studie untersuchte die Prävalenz der PIM nach den Beers-Kriterien von 2003 [12] und 2012 [15]. Die Prävalenzen lagen bei 48 % und 59,2 %. Die Daten wurden in öffentlichen Apotheken durch Patienteninterviews erhoben, so dass man hier davon ausgehen kann, dass die tatsächlich eingenommenen Arzneimittel erfasst wurden [23].

Nach den Kriterien der **PRISCUS-Liste** lag die PIM-Häufigkeit in deutschen Studien bei 16,6 – 40,4 % im ambulanten Bereich [7, 24-30] und 43 – 62 % im stationären Bereich [31, 32]. Von Amann et al. wurden aus Verwaltungsdaten von drei deutschen Krankenkassen die Einjahres-Prävalenz von PIM in der ambulanten Versorgung bestimmt. Von den im Jahr 2007 Versicherten ab 65 Jahren wiesen 25 % mindestens ein PIM in ihrer Medikation auf. 8,8 % aller Versicherten erhielten vier oder mehr PIM. Die höchsten PIM-Prävalenzen hatten die Wirkstoffgruppen Psycholeptika mit 10,9 % und Psychoanaleptika mit 6,6 % [24]. Ähnliche Zahlen zeigt auch der Versorgungsreport 2013/2014. Laut diesem bekamen bei den über 65-Jährigen 26 % der Personen mindestens ein PIM im Jahr 2011 verordnet. Im Bundesland Nordrhein-Westfalen lag die PIM-Jahresprävalenz 2011 bei 25,5 % [7].

Die hohen Verordnungshäufigkeiten von PIM deuten darauf hin, dass dieses Thema für einen großen Anteil der älteren Patienten von Relevanz ist. Betrachtet man die mit den PIM-Verordnungen verbundenen Risiken, so kann nach einer Studie von Zuckerman et al. das Risiko für eine Heimweilweisung um 31 % erhöht sein. Allerdings war auch die Einnahme von Nicht-PIM ein Risiko. Daher ist davon auszugehen, dass eher die hinter der Verordnung stehende Indikation ein wesentlicher Einflussfaktor für die Aufnahme in ein Heim ist. Antipsychotika, Antiemetika und Analgetika waren unabhängig von ihrer Einstufung als PIM ein Risikofaktor für eine Heimaufnahme [33]. Die Relevanz von PIM-Verordnungen ist daher fraglich, da weniger PIM-Verordnungen bisher keinen gesicherten

Qualitätsindikator für Arzneimitteltherapien darstellen. Es ist daher notwendig die Relevanz solcher Verordnungen näher zu untersuchen.

Einige Studien haben bereits Faktoren untersucht, die mit PIM-Verordnungen assoziiert wurden. In der zuvor genannten brasilianischen Studie waren dies weibliches Geschlecht, Selbstmedikation, Einnahme von „Over-the-Counter“(OTC)-Arzneimitteln, psychotrope Medikation, Einnahme von mehr als fünf Arzneimitteln und Arzneistoffe bestimmter Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) – Codes (muskuloskeletales System, antineoplastische und immunmodulatorische Mittel, Nervensystem, Atmungssystem) [23]. In internationalen Studien korrelierte der Anteil an PIM, unabhängig von der verwendeten PIM-Liste, mit der Gesamtanzahl verordneter Arzneimittel und der Anzahl vorliegender chronischer Erkrankungen [34]. Eine Korrelation zu Geschlecht, Pflegestufe und Alter konnte hingegen in einigen Studien nicht festgestellt werden [34, 35]. Eine prospektive, multizentrische Studie bei Demenzpatienten in Deutschland zeigte, dass das Risiko, ein PIM zu erhalten mit zunehmendem Alter, dem Vorliegen einer Depression und mit steigender Anzahl eingenommener Arzneimittel ansteigt. Die Faktoren Geschlecht, Bildung, Demenz, Institutionalisierung und hausärztliche Merkmale waren nicht mit einem erhöhten Risiko verbunden [25].

Eine Möglichkeit, PIM-Verordnungen zu reduzieren, stellen pharmazeutische Empfehlungen dar. In Australien konnten durch solche Interventionen in Pflegeheimen die Verordnungen von Benzodiazepinen, Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), H₂-Antihistaminika und Antazida reduziert werden. Die Diuretika- und Digoxin-Verordnungen waren allerdings trotz Intervention unverändert [36]. Die Studie von Zimmermann et al. beobachtete über die 54-monatige Studiendauer eine Reduktion der Prävalenz von zu Beginn 29 % auf 25 % am Ende des Erhebungszeitraumes. Während der Datenerhebungsphase dieser Studie war die PRISCUS-Liste noch nicht veröffentlicht. Als Gründe für die Reduktion der Prävalenz wurden die zunehmende Diskussion über die Beers-Liste und eine vermehrte Aufmerksamkeit bezüglich der Qualität von Verordnungen, vor allem bei älteren Patienten, genannt [25]. Auch solche Maßnahmen können zu einer Reduktion der PIM-Verordnungen führen.

1.3 Pflegebedürftige Patienten

Die Pflegebedürftigkeit ist nach Sozialgesetzbuch XI (SGB XI) in drei verschiedene Pflegestufen kategorisiert. Häufig wird auch noch eine vierte Pflegestufe, die sogenannte „Pflegestufe null“ definiert. Personen mit dementiellen Erkrankungen können beispielsweise nach dem Pflegestärkungsgesetz einen Betreuungsbeitrag erhalten, wenn sie eine dauerhaft eingeschränkter Alltagskompetenz aufweisen, aber noch nicht die Kriterien der Pflegestufe eins erfüllen [37]. Die Zuordnung in eine Pflegestufe ist vom notwendigen Hilfsbedarf beim Verrichten täglicher Arbeiten abhängig [38]. Pflegebedürftige werden im ambulanten Bereich von Angehörigen, Pflegediensten oder 24-Stunden-Pflegekräften unterstützt oder sind Bewohner eines Alten- oder Pflegeheimes. Heime sind nach der Definition des Heimgesetzes „Einrichtungen, die dem Zweck dienen, ältere Menschen oder pflegebedürftige oder behinderte Volljährige aufzunehmen, ihnen Wohnraum zu überlassen sowie Betreuung und Verpflegung zur Verfügung zu stellen oder vorzuhalten“ (§1, [39]). Pflegeheime sind Einrichtungen in denen Pflegebedürftige unter ständiger Verantwortung einer ausgebildeten Pflegefachkraft teilstationär oder vollstationär gepflegt werden [38]. Altenheime hingegen unterstützen alte Menschen in der hauswirtschaftlichen Versorgung und bieten ihnen die notwendige pflegerische Betreuung. Die Bewohner leben dabei häufig in eigenen Appartements oder Wohnungen [40].

Im Jahr 2011 gab es 4,4 Millionen Menschen über 80 Jahre, im Jahr 1999 waren es nur 2,9 Millionen. Im gleichen Zuge ist die Anzahl der Pflegebedürftigen von 2,0 Millionen im Jahr 1999 auf 2,5 Millionen im Jahr 2011 angestiegen. 83 % (2,08 von 2,5 Mio.) der Pflegebedürftigen in Deutschland 2011 waren mindestens 65 Jahre alt, 36 % waren älter als 85 Jahre [41].

Der Anteil an Personen, die pflegebedürftig werden oder in einem Heim leben, nimmt mit dem Alter stetig zu. Mit der Pflegebedürftigkeit oder dem Leben in einem Heim werden auch vermehrt Leistungen des Gesundheitssystems in Anspruch genommen, das Maximum der Inanspruchnahme liegt etwa im Alter von 80 Jahren. Die Anzahl an Arzneiverordnungen in der Altersgruppe der 65- bis 69- Jährigen lag 2008 bei Pflegebedürftigen und Heimbewohnern bei etwa 55 – 70 Verordnungen. Der allgemeine Durchschnitt lag bei ca. 15 Verordnungen pro Jahr. Mit zunehmendem Alter werden die Unterschiede geringer, die Pflegebedürftigen und Heimbewohner

weisen jedoch ab 65 Jahren immer mehr Arzneiverordnungen pro Person auf als der Durchschnitt [42].

Für die Pflegebedürftigen und Heimbewohner liegt die Hospitalisierungsquote, verglichen mit allen Versicherten im gleichen Zeitraum weit über dem Durchschnitt. 63 % der 80- bis 84-Jährigen Heimbewohner wurden im Jahr 2008 mindestens einmal stationär behandelt. Das Maximum der Inanspruchnahme medizinischer Versorgung trat bei pflegebedürftigen Personen und Heimbewohnern deutlich früher auf (siebte Dekade) als in der untersuchten Gesamtpopulation (neunte Dekade) [42].

Häufig ist die Aufnahme in eine stationäre Versorgungseinrichtung das Resultat kognitiver Einschränkungen, z.B. Orientierungsstörungen, abnehmendem Erinnerungsvermögen, Kommunikationsbeeinträchtigungen oder Persönlichkeitsveränderungen, die die häusliche Pflege extrem erschweren [43]. Wie bereits erwähnt, können auch PIM-Verordnungen das Risiko für eine Heimeinweisung erhöhen [33]. Van den Bussche et al. konnten zeigen, dass bestimmte Erkrankungen wie Demenz und Harninkontinenz Risikofaktoren für das Vorliegen einer Pflegebedürftigkeit sind. Zudem erhalten solche Patienten aufgrund weiterer Erkrankungen oft eine umfangreiche Arzneimitteltherapie, in der sie auch auf die Hilfe von Angehörigen oder Pflegekräften angewiesen sind [44].

Pflegebedürftige Patienten sind im Alltag eingeschränkt, auch die Arzneimitteltherapie wird häufig durch Angehörige, Pflegepersonal des Pflegedienstes oder der bewohnten Einrichtung übernommen. Des Weiteren bekommen Patienten in Pflegeeinrichtungen häufiger Psychopharmaka verordnet als ambulant versorgte ältere Patienten. Das zusätzlich erhöhte Risiko aufgrund der ungewohnten Umgebungssituation und eingeschränkter motorischer und kognitiver Fähigkeiten führt bei dieser Patientengruppe häufig zu Stürzen [3].

Eine Studie von Leendertse et al. zeigte, dass unter anderem eine „abhängige Lebenssituation“, Polymedikation (d.h. mind. fünf Arzneimittel in der Medikation) und die kognitiven Einschränkungen Risikofaktoren für das Auftreten von UAW sind [45]. Damit haben Heim- und Pflegepatienten ein besonderes Risiko für das Auftreten von UAW, da gleich mehrere dieser Risikofaktoren zutreffen. Die somit komplexe Situation der Arzneimitteltherapie in Pflegeeinrichtungen kann das Risiko eines unangemessenen Arzneimittelgebrauchs bei den Bewohnern erhöhen [3].

Im Rahmen des Projekts „Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Alten- und Pflegeheimen“ wurde eine Inzidenz von acht UAW pro 100 Heimbewohnermonaten ermittelt, wovon etwa ein Drittel Konsequenzen wie Krankenhauseinweisungen oder zusätzliche Arztvisiten hatte. Es zeigte sich, dass viele UAW auf Fehler im Medikationsprozess zurückzuführen waren [46]. Als Maßnahme wurden multiprofessionelle AMTS-Teams in den Heimen gebildet, in denen Apotheker durch Medikationsanalysen nach Krankenhausentlassung sowie bei UAW-Verdacht und durch das Identifizieren und Lösen von arzneimittelbezogenen Problemen (ABP), z.B. bei der Sondengängigkeit von Arzneimitteln, zur Verbesserung der AMTS bei den Heimbewohnern beitragen [46].

Aus dieser komplexen Arzneimitteltherapie mit hohen Verordnungs- und Einnahmehäufigkeiten sowie PIM ergibt sich speziell bei älteren Patienten, und insbesondere bei solchen, die pflegebedürftig sind, ein besonderer Bedarf an Maßnahmen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit.

1.4 Arzneimitteltherapiesicherheit

Im Rahmen der Bestrebungen, die Patientensicherheit in Deutschland zu verbessern, ist auch die Arzneimitteltherapie von immer größerem Interesse.

Maßnahmen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) haben zum Ziel, die optimale Arzneimitteltherapie für den Patienten mit bestmöglichem Nutzen-Risiko-Verhältnis zu erreichen. Dazu gehört eine optimale Organisation des Medikationsprozesses, um einen bestimmungsgemäßen Arzneimittelgebrauch zu gewährleisten [47]. Dies ist besonders vor dem Hintergrund zu sehen, dass die Arzneimitteltherapie als Hochrisikoprozess eingestuft wird [48]. Im Gegensatz zur Arzneimittelsicherheit steht der Gedanke der Prozessoptimierung bei der AMTS im Vordergrund [47].

Für das Verständnis der AMTS ist die Kenntnis des Medikationsprozesses grundlegend. Dieser besteht nach dem Memorandum zur AMTS-Forschung der Koordinierungsgruppe Aktionsplan AMTS aus zehn Prozessschritten: Arzneimittelanamnese – Verordnung/Verschreibung – Patienteninformation – Selbstmedikation – Verteilung/Abgabe – Anwendung (Applikation/Einnahme) –

Dokumentation – Therapieüberwachung/AMTS-Prüfung – Kommunikation/Abstimmung – Ergebnisbewertung [49].

Der Medikationsprozess gestaltet sich multiprofessionell. Neben dem Patienten selbst tragen vor allem Ärzte verschiedener Fachrichtungen, Apotheker, Pflegekräfte, Medizinische Fachangestellte, Medizinisch-technische Assistenten und Pharmazeutisch-technische Assistenten Verantwortlichkeiten in einem oder mehreren Prozessschritten. Jeder einzelne Prozessschritt stellt eine wichtige Sicherheitsbarriere dar. Von der Diagnose einer Erkrankung bis hin zur Ergebnisbewertung der Therapie sind Sicherheitsbarrieren notwendig, um UAW zu verhindern. Nach Reason et al. werden diese Sicherheitsbarrieren im sogenannten „Schweizer-Käse-Modell“ als Käsescheiben dargestellt, um die Entstehung von unerwünschten Ereignissen zu veranschaulichen. Je weniger Löcher eine Käsescheibe hat, also je besser eine Sicherheitsbarriere funktioniert, desto besser kann das bestehende Risiko minimiert und unerwünschte Ereignisse verhindert werden (vgl. Abb. 1-1). Jeder am Medikationsprozess Beteiligte muss daher Verantwortung in der Aufrechterhaltung von Sicherheitsbarrieren wahrnehmen, damit AMTS gewährleistet werden kann.

AMTS betrifft alle Versorgungssektoren und Fachbereiche, die in Arzneimitteltherapien involviert sind. Häufig wird in diesem Zusammenhang an stationäre Versorgungsbereiche oder ambulante Arzneimitteltherapien gedacht. Das Thema ist aber beispielsweise auch für den Rettungsdienst von Bedeutung. In einer Befragung von Rettungsdienstpersonal gaben 53,8 % der Befragten (n=106) an, bereits Medikationsfehler erlebt zu haben [50].

Auch von Seiten internationaler Organisationen, wie beispielsweise der Weltgesundheitsorganisation (WHO), wird der Arzneimitteltherapie als Hochrisikoprozess Rechnung getragen. Aspekte der AMTS sind daher auch in Patientensicherheitsprojekten wie dem „High5’s“ Projekt „Action on Patient Safety“ enthalten. Das Projekt gliedert sich in fünf Teilprojekte, von denen sich zwei mit der Arzneimitteltherapie befassen: Die Projekte „Sicherstellung der richtigen Medikation bei Übergängen im Behandlungsprozess (Medication Reconciliation (MedRec))“ und „Management konzentrierter intravenöser Zubereitungen“ [51].

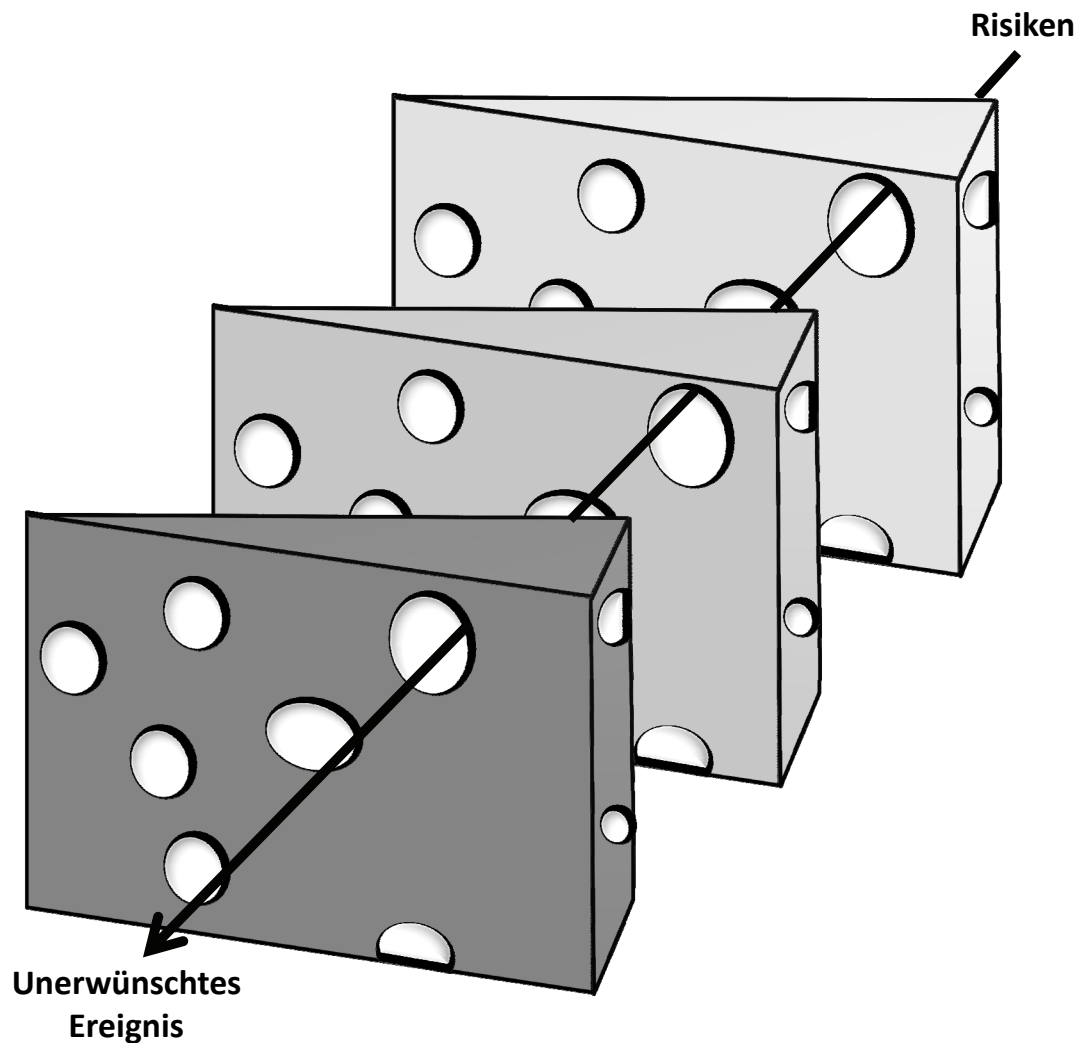


Abb. 1-1: „Schweizer-Käse-Modell“. Bestehende Risiken können durch funktionierende Sicherheitsbarrieren mit wenigen „Löchern“ minimiert und somit unerwünschte Ereignisse verhindert werden (nach [52]).

Auf nationaler Ebene wurde vom Bundesministerium für Gesundheit erstmals für die Jahre 2008 und 2009 ein „Aktionsplan zur Verbesserung der AMTS in Deutschland“ veröffentlicht [53]. Dieser wurde zweimal fortgeschrieben bis zur derzeit aktuellen Fassung für die Jahre 2013-2015 [54]. Ziel des Aktionsplans ist es, für die multiplen Einflussfaktoren stufenweise Verbesserungsmaßnahmen zu entwickeln und zu implementieren, um die AMTS zu verbessern.

Aufgrund der Relevanz des Themas, widmet sich auch das Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V. dem Thema AMTS mit einer eigenen Arbeitsgruppe. Diese Bemühungen resultierten unter anderem in der Entwicklung von konkreten

Handlungsempfehlungen zum Umgang mit Hochrisikoarzneimitteln, beispielsweise für niedrig dosiertes, peroral appliziertes Methotrexat [55] sowie einer Empfehlung zur AMTS im Krankenhaus [56].

Ein möglicher Ansatz zur Verbesserung der AMTS ist es, bereits in der Ausbildung für diese Thematik zu sensibilisieren. Eine eigene Befragung von Medizinstudierenden im 10. Studiensemester zu den Themen Patienten- und Arzneimitteltherapiesicherheit ergab, dass sich über 60 % noch nicht mit dem Thema AMTS beschäftigt hatten. Dennoch wurde die Arzneimitteltherapie von den Befragten als ein Hauptrisikoprozess im Krankenhaus eingeschätzt [57]. Die Einschätzung deckt sich mit den Ergebnissen einer Befragung zum klinischen Risikomanagement in deutschen Krankenhäusern. Hier wurde die Arzneimitteltherapie von 34,3 % der Befragten und damit mit zweithäufigster Nennung als wichtiger Risikoschwerpunkt angesehen [48].

International konnte bereits in mehreren Arbeiten gezeigt werden, dass den Pharmazeuten in der Verbesserung der AMTS eine wesentliche Rolle zukommen kann. Leape et al. zeigten im Jahr 1999, dass durch die Mitarbeit eines klinischen Pharmazeuten auf einer Intensivstation die vermeidbaren UAW, die durch Verordnungsfehler verursacht wurden, um 66 % gesenkt werden konnten [58]. Gillespie et al. reduzierten durch pharmazeutische Interventionen arzneimittelbezogene Wiedereinweisungen (ABW) bei Patienten ab 80 Jahren um 80 % [59]. Diese und weitere Studien führten dazu, dass in den USA die „Agency for Healthcare Research and Quality“ (AHRQ) den Einsatz von klinischen Pharmazeuten auf Station als empfehlenswerte Maßnahme einschätzt. Zwar werden die Kosten als hoch eingestuft, es liegt aber gute Evidenz für einen positiven Nutzen vor [60]. Auch die Einführung von Prozessen wie MedRec mit Unterstützung durch klinische Pharmazeuten wird positiv bewertet [61]. Pharmazeuten können somit durch Pharmazeutische Betreuung und das Lösen von arzneimittelbezogenen Problemen zur Verbesserung der AMTS beitragen.

1.5 Arzneimittelbezogene Probleme

Arzneimittelbezogene Probleme (ABP) sind nach dem europäischen Netzwerk für Pharmazeutische Betreuung (PCNE – Pharmaceutical Care Network Europe) alle

Ereignisse oder Umstände bei der Arzneimitteltherapie, die tatsächlich oder potentiell das Erreichen angestrebter Therapieziele verhindern [62].

Medikationsfehler sind nach der Europäischen Arzneimittelbehörde als ungewollte Fehler bei der Verordnung, Dispensierung oder Applikation eines Arzneimittels durch Angehörige der Gesundheitsberufe oder den Verbraucher definiert [63]. Die „Koordinierungsgruppe zur Umsetzung und Fortschreibung des Aktionsplanes des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der AMTS in Deutschland“ fasst den Begriff noch etwas weiter. Hiernach ist jedes „[...] Abweichen von dem für den Patienten optimalen Medikationsprozess, das zu einer grundsätzlichen vermeidbaren Schädigung des Patienten führt oder führen könnte“ ein Medikationsfehler [49]. Medikationsfehler gelten daher immer als vermeidbar. Sie können im gesamten Medikationsprozess auftreten und von jedem am Medikationsprozess Beteiligten, vor allem durch Angehörige von Gesundheitsberufen, Patienten oder deren Angehörigen, verursacht werden. Medikationsfehler sind daher in der Begrifflichkeit ABP eingeschlossen [49].

Zur Klassifikation von ABP allgemein oder spezifisch für Medikationsfehler sind verschiedene Klassifikationssysteme entwickelt worden. Im deutschsprachigen Raum wird für die Klassifikation von ABP vor allem das PI-Doc[®]-System im ambulanten Bereich zur Dokumentation verwendet [64]. Im stationären Bereich findet „APS-Doc“ von Hohmann et al. [65] häufig Anwendung. Zur Dokumentation von Medikationsfehlern und der zugehörigen Intervention hat der Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) für seine Mitglieder das elektronisch basierte Programm „DokuPIK“ herausgegeben [66]. Medikationsfehler oder Beinahe-Schäden können auch nach Schweregraden eingeteilt werden, wie zum Beispiel mit dem Algorithmus des „National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention“ (NCC-MERP). Kategorie „A“ beschreibt hierbei Umstände oder Ereignisse, die einen Fehler verursachen könnten, die schwerwiegendste Kategorie „I“ beschreibt Fehler, die zum Tod eines Patienten führen könnten [67].

ABP und Medikationsfehler sind Umstände, die der AMTS entgegenstehen, folglich trägt eine Lösung und Prävention von ABP und Medikationsfehlern zur Verbesserung der AMTS bei.

1.5.1 Schnittstellenproblematik

Übergänge im Behandlungsprozess, auch als Schnittstellen bezeichnet, können Ursache für ungewollte Veränderungen in der Medikation sein. Diese können innerhalb eines Krankenhauses, z.B. bei Verlegung, oder zwischen Versorgungssektoren (z.B. Aufnahme, Entlassung aus dem Krankenhaus) auftreten. Es können sowohl Übertragungsfehler, veraltete Medikationspläne des Patienten oder auch Kommunikationsschwierigkeiten für Probleme an einer Schnittstelle ursächlich sein.

Nach einer Befragung des Instituts für Patientensicherheit der Universität Bonn zum klinischen Risikomanagement in deutschen Krankenhäusern zeigte sich die Schnittstellenproblematik mit 46,5 % der Nennungen als erstrangiges Risikofeld im klinischen Alltag [48].

Tam et al. zeigten in einem Review, dass bei der Aufnahme ins Krankenhaus 27-54 % der Patienten einen Fehler in der Arzneimittelanamnese aufwiesen, 19-75 % der Diskrepanzen waren unbeabsichtigt [68]. Bei Entlassung waren bis zu 70 % tatsächliche oder potentielle ungewollte Änderungen in der Medikation aufzufinden [69]. Die klinische Relevanz solcher Diskrepanzen wurde in vielen Studien nicht untersucht, daher ist die direkte Konsequenz für den Patienten schwer zu beschreiben. Abdel-Quader et al. untersuchten die Verordnungsfehler bei Krankenhausentlassung und bewerteten die Fehler bezüglich des Schweregrades. Hier zeigte sich, dass 80,3 % der Verordnungsfehler als „signifikant“ oder „schwerwiegend“ beurteilt wurden [70].

Grundsätzlich sind gewollte und ungewollte Diskrepanzen zu unterscheiden – ein Pausieren oder Umstellen von Arzneimitteln im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes kann durchaus therapeutisch gewünscht sein, beispielsweise im Rahmen einer medikamentösen Neueinstellung oder im Vorfeld einer Operation. Sind solche Umstellungen allerdings nicht begründet oder dokumentiert, kann durch weitere am Medikationsprozess beteiligte Personen nicht eruiert werden, inwieweit die Umstellung der Arzneimitteltherapie auch über den Krankenhausaufenthalt oder die perioperative Phase hinaus beibehalten werden soll.

Rennke et al. untersuchten im Rahmen des „AHRQ - making healthcare safer program“ Maßnahmen, die die Versorgung bei der Entlassung aus dem Krankenhaus

verbessern [71]. Drei Studien ergaben eine signifikante Reduktion der Ereignisraten durch Pharmazeutische Betreuung nach Entlassung. Gillespie et al. zeigten eine signifikante Reduktion der arzneimittelbezogenen Krankenhauswiedereinweisungen [59], Hellström et al. berichteten eine Reduktion von erneuten Krankenhausbesuchen (arzneimittelbezogenen Einweisungen und Notaufnahmebesuchen) [72], Schnipper et al. eine Reduktion der vermeidbaren UAW 30 Tage nach Entlassung [73].

Den Medikationsprozess an Schnittstellen sicherer zu gestalten, ist ein Ziel des vorgenannten WHO „High 5's Projektes“. Zu diesem Zweck wurde eine „Standard Operating Procedure“ (SOP) entwickelt, die derzeit in mehreren Ländern, auch in Deutschland, implementiert wird [51]. Hier wird ein systematischer Abgleich der stationär verordneten Medikation mit der Aufnahmemedikation vorgenommen, um ungewollte Diskrepanzen zu minimieren. Ergebnisse aus den Niederlanden zeigen Erfolgsquoten mit bis zu 90 % in der Reduktion von ungewollten Abweichungen [74].

Es ist jedoch nicht nur die Aufnahme in ein Krankenhaus für die Arzneimitteltherapie relevant. Jede Verlegung im Krankenhaus als auch die Entlassung aus dem Krankenhaus in die ambulante Weiterversorgung sind bekannte problematische Schnittstellen [51].

Auch in Fehlerberichtsportalen sind einige Ereignisse oder Beinahe-Ereignisse zu finden, in denen die Schnittstellenproblematik zur Entstehung eines Fehlers beigetragen hat. Beispielhaft sei ein Fall erwähnt, bei dem ein Patient aus dem Krankenhaus mit 10 mg Morphin-Tabletten (MST[®]) dreimal täglich entlassen wurde. Bei der ambulanten Weiterverordnung wurden hieraus 100 mg – ein einfacher Übertragungsfehler, der in diesem Fall einen intensivstationären Aufenthalt mit intermittierender Beatmung des Patienten zur Folge hatte [75].

Die Identifizierung und Lösung von ABP an Schnittstellen sollte somit einen wesentlichen Teil einer Pharmazeutischen Betreuung der Patienten darstellen.

1.5.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und arzneimittelbezogene Krankenhauseinweisungen

Werden Medikationsfehler oder ABP nicht erkannt und gelöst, können Sie zu UAW führen oder auch arzneimittelbezogene Krankenhausaufenthalte verursachen.

Nach der Definition der Koordinierungsgruppe Aktionsplan AMTS ist eine UAW jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Arzneimittel, die bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, in Folge eines Medikationsfehlers oder in Folge von Missbrauch oder beruflicher Exposition auftreten kann [49].

UAW können einerseits durch das inhärente Risiko eines Arzneistoffs auftreten und sind in dem Fall nicht vermeidbar. Sie werden in der vorliegenden Arbeit als „inhärente UAW“ bezeichnet. UAW können andererseits aber auch durch einen Medikationsfehler ausgelöst werden. In diesem Fall sind sie vermeidbar oder abschwächbar. Das Ausmaß einer solchen UAW kann sehr unterschiedlich sein. Dies reicht zum Beispiel von einer klinisch (noch) nicht relevanten Laborwertveränderung und Ereignissen, die eine stationäre Behandlung erfordern (sogenannte arzneimittelbezogene Krankenhausaufenthalte) bis hin zu Ereignissen mit letalem Ausgang.

Ist bei Patienten nach Entlassung ein neuer Krankenhausaufenthalt aufgrund einer UAW erforderlich, so wird dies auch als arzneimittelbezogene Wiedereinweisung (ABW) bezeichnet. In der vorliegenden Arbeit wird unter einer ABW ein Krankenhausaufenthalt verstanden, der sich nach Entlassung von der Projektstation im Laufe des zwölfmonatigen Follow-up-Zeitraums ereignete und für den ein kausaler Bezug zur Arzneimitteltherapie dokumentiert ist oder als wahrscheinlich bewertet wird. Im Gegensatz dazu werden unter stationären Wiedereinweisungen sämtliche stationäre Aufnahmen in das entlassende oder ein anderes Krankenhaus verstanden.

Um die Relevanz des Themas zu erfassen, wurden bereits national und international sowohl im ambulanten und stationären Bereich als auch in Notaufnahmen Studien durchgeführt.

Ein systematischer Review internationaler Studien zu UAW im ambulanten Bereich zeigte eine UAW-Prävalenz von 3,3 % in den eingeschlossenen retrospektiven Studien und 9,7 % in den eingeschlossenen prospektiven Studien [76].

Internationale Daten zeigen einen Anteil arzneimittelbezogener Krankenhausaufnahmen von 2,4-7,1 %; rund 60-70 % davon gelten als vermeidbar [77-81]. National wies eine prospektive Erhebung von arzneimittelbezogenen Krankenhausaufnahmen in den Regionen Jena und Rostock eine 30-Monats-Prävalenz von

2,4 % auf [82]. Bei älteren Patienten wurde der Einnahme bestimmter Arzneimittel (z.B. Antithrombotika) ein Einfluss auf das Auftreten arzneimittelbezogener Krankenhauseinweisungen zugeschrieben [82]. Weitere Studien aus Deutschland zeigten einen Anteil an UAW-induzierten Krankenhauseinweisungen von 3,25 % bis 5 % [83-85].

UAW, die in einer Notaufnahme behandelt werden, traten in Kanada mit einer Prävalenz von 2,4 % auf. Von den Patienten mit einer UAW oder einer potentiellen UAW mussten 41,8 % stationär aufgenommen werden. 29 % der UAW wurden als vermeidbar eingestuft [86]. Ein Review von Patel et al. ergab, dass 28 % der Notaufnahmebesuche arzneimittelbezogen sind, 70 % waren davon vermeidbar [87].

Im stationären Sektor wurde nach einem Review bei 6 % der hospitalisierten Patienten ein unerwünschtes Arzneimittelereignis beobachtet [88]. Einer weiteren kanadischen Studie zufolge hatten unter älteren Patienten solche, die aufgrund einer UAW hospitalisiert wurden, einen signifikant längeren Krankenhausaufenthalt und mehr ambulante Behandlungen als solche, die aufgrund anderer Erkrankungen eingewiesen wurden. Dies führte zu etwa doppelt so hohen Gesundheitskosten als bei Patienten, die nicht wegen einer UAW hospitalisiert wurden [89].

Risikofaktoren

Ältere Patienten haben ein höheres Risiko, ein unerwünschtes Ereignis in der medizinischen Versorgung zu erleiden, welches durch komplexere Erkrankungen und entsprechend komplexe Interventionen bedingt sein kann [90]. Auch für UAW im Allgemeinen sowie für UAW, die einen Notaufnahmebesuch zur Folge hatten, wird das Alter häufig als unabhängiger Risikofaktor beschrieben [26, 86, 91, 92]. Es findet sich aber auch eine Studie, in der dies nicht bestätigt werden konnte [93].

Weitere Risikofaktoren für das Auftreten von UAW, die sich in der Literatur finden, sind die Anzahl an verordneten Arzneimitteln, vorangegangene UAW, das Vorliegen bestimmter Erkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, Lebererkrankungen, Nierenfunktionseinschränkungen) und das Vorhandensein von vier oder mehr Krankheiten [94]. In einigen Studien wurden bestimmte Arzneistoffgruppen identifiziert, die häufig an UAW beteiligt sind. Dies waren z.B. NSAR, Diuretika, Antibiotika, Antidiabetika, β -

Blocker, Herzwirksame Glykoside, Calciumkanalblocker, Chemotherapeutika sowie Arzneistoffe mit enger therapeutischer Breite [86, 92, 95]. Auch können hohe Arzneimitteldosierungen und die Applikationsart eines Arzneimittels (z.B. intravenös, epidural) ein Risikofaktor für UAW sein [93]. Bei vermeidbaren UAW sind zudem häufig die Verordnung und die Applikation eines Arzneimittels als Stufen des Medikationsprozesses mit dem Auftreten solcher UAW assoziiert [96].

Auch für arzneimittelbezogene Krankenhauseinweisungen, als eine Folge schwerwiegender UAW, wurden Risikofaktoren in Studien untersucht. Leendertse et al. identifizierten in einer epidemiologischen Studie Nicht-Adhärenz, Pflegebedürftigkeit, kognitive Einschränkungen, eingeschränkte Nierenfunktion, mehr als vier Diagnosen und Polymedikation als solche [45]. Die Anzahl an vorangegangenen Krankenhausaufenthalten und an verordnenden Ärzten zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss [45]. Ältere Patienten zeigen auch bei den arzneimittelbezogenen Krankenhauseinweisungen ein erhöhtes Risiko [97, 98]. Häufig mit solchen Ereignissen assoziierte Arzneistoffe sind vor allem Analgetika, Corticosteroide, Antidiabetika und kardiovaskuläre Arzneistoffe [97, 98]. Bei arzneimittelbezogenen Wiedereinweisungen haben solche Patienten ein erhöhtes Risiko, die bereits eine UAW erlitten haben. Zudem kann das Geschlecht, die Dauer des vorangegangenen Krankenhausaufenthaltes sowie Multimorbidität das Risiko hierfür erhöhen [99].

Zur Vermeidung solcher Ereignisse werden Maßnahmen vorgeschlagen, die direkt unterstützend im ärztlichen Verordnungsprozess wirken. Dazu zählen sowohl pharmazeutische Visiten als auch die Nutzung eines elektronischen Verordnungssystems (CPOE – computerized physician order entry) [93, 97].

Die Vermeidung solcher Ereignisse ist sowohl für die Patienten als auch das Gesundheitssystem relevant. Für den Patienten können sie einen stationären Aufenthalt oder eine Verlängerung eines stationären Aufenthaltes bedeuten, mit den damit assoziierten Risiken und Einschränkungen der Lebensqualität. UAW und ABW sind zudem mit hohen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden. Vermeidbare UAW, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, sind Kosten, die durch ein entsprechendes AMTS-Management nicht entstanden wären. Im Kontext der begrenzten Ressourcen im Gesundheitssystem sind effektive Maßnahmen, um solche Wiedereinweisungen zu senken, von besonderer Relevanz. Zudem können

solche ABW, sofern sie als Komplikation eines vorangegangenen Aufenthaltes im „Diagnosis-Related Group“(DRG)-System betrachtet werden [100], mit hohen Kosten für das wiederaufnehmende Krankenhaus verbunden sein.

Arzneimittelbezogene Wiedereinweisungen können damit einen interessanten Endpunkt darstellen, um Maßnahmen zur Verbesserung der AMTS hinsichtlich deren Effektivität und Nutzen zu untersuchen.

1.6 Pharmazeutische Betreuung

Eine Möglichkeit, arzneimittelbezogene Probleme zu lösen und damit die AMTS zu verbessern, stellt die Pharmazeutische Betreuung dar.

Bereits 1990 motivierten Strand et al. die Pharmazeuten zu mehr Mitarbeit in der Arzneimitteltherapie [101]. Hepler und Strand formulierten zudem im selben Jahr die Definition der Pharmazeutischen Betreuung, worunter die konsequente Mitverantwortung des Apothekers in der Arzneimitteltherapie verstanden wird, um unter Erreichung definierter Therapieziele die Lebensqualität des Patienten zu verbessern [102]. Das PCNE definierte den Begriff im Jahr 2013 neu. Demnach ist Pharmazeutische Betreuung der Beitrag des Pharmazeuten in der Behandlung einer Person, um deren Therapieziele durch eine Optimierung der Medikation besser zu erreichen [103]. Wie bereits unter 1.4 beschrieben, sind der Medikationsprozess und die Verantwortlichkeiten aller am Medikationsprozess beteiligten Personen für den Patienten von entscheidender Bedeutung.

Vor allem in den angloamerikanischen Ländern, wie den USA, hat sich der Schwerpunkt der Apothekertätigkeit von der Arzneimittelzubereitung und –verteilung hin zur patientenorientierten, pharmakotherapeutischen Beratung verlagert [104]. Auch in Deutschland sind in dieser Hinsicht Erfolge zu verzeichnen. So sind Krankenhausapotheker bereits an Arzneimittelanamnesen beteiligt, nehmen an Visiten teil oder haben andere Dienstleistungen etabliert, um die Patientenversorgung zu verbessern [105]. Bisherige Untersuchungen zur Beteiligung von Apothekern im therapeutischen Team auf verschiedenen Stationen vorwiegend operativer Fächer, beschränken sich meist auf eine tägliche oder wöchentliche Aktenvisite und auf die dabei entdeckten ABP oder Medikationsänderungen [106, 107]. Auch die Erhebung von ABP im Rahmen der Arzneimittelanamnese oder

Umstellung auf die stationäre Medikation an der Aufnahmeschnittstelle war Gegenstand vorangegangener Arbeiten [108, 109].

Wie oben beschrieben, wird unter pharmazeutischer Betreuung eine kontinuierliche Betreuung des Patienten verstanden, z.B. während des gesamten stationären Aufenthaltes. Eine solche umfassende Pharmazeutische Betreuung der Patienten wurde in dem Projekt von Hohmann et al. bei Schlaganfallpatienten durchgeführt [65, 110]. Der deutlich höhere Betreuungsaufwand machte sich in einer Senkung der Rehospitalisierungsraten bemerkbar [65].

Da derart umfangreiche Dienstleistungen enorm zeitaufwändig sind, wurden auch Dienstleistungen evaluiert, die nur die Schnittstellenproblematik adressieren. In Australien wurde von Crotty et al. der Effekt einer pharmazeutischen Betreuung an der Entlass-Schnittstelle gemessen. Es zeigte sich ein positiver Effekt für die Interventionsgruppe im Hinblick auf die Inanspruchnahme von Krankenhausleistungen und die Schmerzintensität. Ein signifikanter Unterschied bezüglich UAW, Stürzen, Mobilitätsverlust und zunehmender Verwirrung konnte jedoch nicht gezeigt werden [111].

Auch im ambulanten Bereich sind in den vergangenen Jahren einige beispielhafte Projekte durchgeführt worden, um den Nutzen der pharmazeutischen Betreuung zu quantifizieren. Holland et al. untersuchten bei Patienten ab 80 Jahren, die aus einem Krankenhaus entlassen wurden, den Nutzen einer häuslichen Medikationsanalyse durch einen Pharmazeuten. Dabei wurde eine Erhöhung der Notfall-Krankenhauseinweisungen in der pharmazeutisch betreuten Gruppe festgestellt. Als Begründung für diese zunächst paradox wirkende Erhöhung der nicht-elektiven Krankenhausaufenthalte wurden die erhöhte Sensibilisierung der Patienten für ihre Erkrankung und damit ein frühzeitiges Erkennen möglicher Symptome genannt. Zudem kann eine bessere Therapietreue einen größeren Behandlungseffekt zeigen, welcher sich auch in UAW äußern kann [112]. Bei dieser Studie ist auch zu berücksichtigen, dass sämtliche Krankenhausaufenthalte gemessen wurden und nicht nur arzneimittelbezogene Konsultationen. Damit sind einige dieser erfassten Messpunkte nicht zwangsläufig mit der pharmazeutischen Betreuung assoziiert oder durch sie beeinflussbar gewesen.

Ältere, multimorbide Patienten wurden in der „OMA-Studie“ (OMA = Onderen Medicatie Analyze“) durch öffentliche Apotheken pharmazeutisch betreut. Diese Studie zeigt die Umsetzbarkeit einer kontinuierlichen pharmazeutischen Betreuung für diese Patientengruppe in öffentlichen Apotheken und, dass Apotheker im ambulanten Bereich ABP erkennen, lösen und verhindern können [113]. Parkinsonpatienten standen im Fokus der Untersuchung von Schröder et al. zur pharmazeutischen Betreuung durch öffentliche Apotheken. Hier wurden durchschnittlich sieben ABP pro Patient in einer acht-monatigen Erhebungsphase erfasst. Die klinische Relevanz dieser ABP wurde zu über 30 % als „major“ oder „extremly important“ eingestuft. Dies zeigt, dass auch diese Patientengruppe vom Erkennen und Lösen ihrer ABP profitieren kann [114].

Es sind nur wenige randomisiert-kontrollierte Studien in der Literatur zu finden, die den Nutzen pharmazeutischer Betreuung untersuchen. Ein Review von Hanlon et al. fasst randomisiert-kontrollierte Studien zusammen, die bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) den Einfluss pharmazeutischer Betreuung auf ABP und andere klinische Endpunkte untersucht haben. Die Ergebnisse zeigen, dass Interventionen durch klinische Pharmazeuten die Qualität der Arzneimitteltherapie, vor allem in den Punkten Adhärenz und Verordnungsqualität für die Patienten verbessern konnten. Eine Verbesserung klinischer Endpunkten wie eine Verminderung von Krankenhauseinweisungen und Mortalität konnte in einer eingeschlossenen Studie festgestellt werden [115].

In einem Cochrane Review aus dem Jahr 2013 zur Untersuchung des Einflusses eines Medikationsmanagements bei hospitalisierten Patienten auf Morbidität und Mortalität wurden fünf Studien eingeschlossen. Die Interventionen wurden dabei von Ärzten und/oder Apothekern durchgeführt. In der Metaanalyse wurde kein Effekt auf Mortalität und die Anzahl an Krankenhauswiedereinweisungen festgestellt. Bei den Notaufnahme-Konsultationen wurde eine relative Reduktion um 36 % gezeigt. Insgesamt wird das Fazit gezogen, dass weitere Studien notwendig sind, um den Nutzen eines Medikationsmanagements zu untersuchen. Auch die Kosteneffektivität solcher Maßnahmen lässt sich anhand der vorhandenen Studien nicht ableiten [116]. Eine schwedische Studie, die auch in den Cochrane Review eingeschlossen wurde, untersuchte den Einfluss eines klinischen Pharmazeuten im therapeutischen Team auf die arzneimittelbezogene Wiedereinweisungsrate bei Personen ab 80 Jahren.

Diese konnte um 80 % gesenkt werden. Insgesamt wurde die Anzahl an Krankenhauseinweisungen um 16 % reduziert [59].

Anhand dieser nationalen und internationalen Studien lässt sich das Potential pharmazeutischer Betreuungsmaßnahmen ableiten. Die Ausführungen zeigen auch, dass Versorgungsstrukturen notwendig sind, um die Arzneimitteltherapie älterer Patienten sicherer zu gestalten. Dennoch existieren bisher nur wenige Studien, die den Nutzen einer pharmazeutischen Betreuung als Maßnahme zur Verbesserung der AMTS im Hinblick auf UAW und ABW untersuchen. Ob ein umfassendes Konzept zur stationären Pharmazeutischen Betreuung, insbesondere bei älteren, pflegebedürftigen Patienten, eine geeignete AMTS-Maßnahme darstellt, sollte in dieser Studie untersucht werden.

2. Zielsetzung

Übergeordnetes Ziel der Arbeit war, den Bedarf und den Nutzen einer pharmazeutischen Betreuung insbesondere für ältere, pflegebedürftige Patienten auf Normalstationen der Urologie, Neurologie und der Inneren Medizin am Universitätsklinikum Aachen (UKA) zu untersuchen. Dabei sollten vor allem die Übergänge im Behandlungsprozess (Aufnahme- und Entlassschnittstelle der Projektstationen) berücksichtigt werden.

Hierzu wurde zunächst eine Vorphase zur Methodenentwicklung und Analyse der Machbarkeit durchgeführt und basierend auf diesen Ergebnissen die Hauptphase mit der eigentlichen Bearbeitung der Fragestellung angeschlossen:

- In der **Vorphase** sollte zunächst die Pharmazeutische Betreuung in drei verschiedenen medizinischen Fachabteilungen des UKA etabliert werden. Dabei sollte untersucht werden, welche ABP in welchem Versorgungssektor auftreten, ob es Einflussfaktoren gibt, die das Auftreten von ABP begünstigen und welche Rolle potentiell inadäquate Arzneimittel bei älteren Patienten spielen.
- Aufbauend auf den Ergebnissen der Vorphase, war das Ziel der **Hauptphase**, den Nutzen einer stationären pharmazeutischen Betreuung mittels harter Endpunkte speziell für ältere, pflegebedürftige Patienten zu untersuchen. Hierzu sollte in einer randomisiert-kontrollierten Studie die Dauer bis zum Auftreten einer arzneimittelbezogenen Wiedereinweisung als primärer Endpunkt gemessen werden. Als sekundäre Endpunkte sollten unerwünschte Arzneimittelwirkungen, potentiell inadäquate Medikamente, Medikationsänderungen nach Entlassung sowie der Zeitaufwand der stationären Betreuung erfasst werden.

3. Patienten und Methoden

3.1 Vorphase

Die Vorphase wurde in drei Kliniken des Universitätsklinikums Aachen (Klinik für Urologie, Klinik für Neurologie, Medizinische Klinik III = Klinik für Gastroenterologie und Stoffwechselkrankheiten) mit insgesamt fünf Stationen durchgeführt.

Die Ethikkommission (EK) der Medizinische Fakultät der RWTH Aachen hat vor Beginn der Datenerhebung eine zustimmende Bewertung zu diesem Forschungsvorhaben erteilt wurde und bestätigt, dass aus ethischer und berufsrechtlicher Hinsicht keine Bedenken bestehen (EK-Nr.: 195/10).

In einem Zeitraum von je rund drei Monaten erfolgte die Datenerhebung konsekutiv (Urologie-Neurologie-Medizinische Klinik III) auf den Normalstationen der projektbeteiligten Kliniken (SC09, NE01, NE02, IM31, IM32), nachfolgend „Projektstationen“ genannt. Für diesen Zeitraum wurde eine Pharmazeutische Betreuung für je mindestens 100 Patienten anvisiert.

3.1.1 Pharmazeutische Betreuung

Wie in Abb. 3-1 dargestellt, wurde bei der Pharmazeutischen Betreuung eines einzelnen Patienten zunächst zusätzlich zur bestehenden Anamnese eine Arzneimittelanamnese durch die Autorin der vorliegenden Arbeit als Stationsapothekerin erhoben (vgl. Abschnitt 3.1.1.1). Durch Abgleich mit der stationär verordneten Medikation wurden Abweichungen identifiziert und mit dem behandelnden Arzt kommuniziert. Die stationär verordnete Medikation wurde, wie im Abschnitt „AMTS-Prüfung“ beschrieben, überprüft. Ergaben sich während des Aufenthaltes auf der Projektstation Neuverordnungen, so wurden auch diese in die AMTS-Prüfung einbezogen (vgl. Abschnitt 3.1.1.2). Bei identifizierten ABP wurden Lösungsvorschläge erarbeitet und mit dem behandelnden Arzt diskutiert. Bei neuverordneten oder geänderten Arzneimitteltherapien bestand bei Bedarf, zusätzlich zur Information durch den Arzt, die Möglichkeit, den Patienten von pharmazeutischer Seite zur Arzneimitteltherapie zu beraten oder zu schulen. Zudem bestand für den behandelnden Arzt die Möglichkeit, pharmazeutische Empfehlungen

in den Arztbrief aufzunehmen. Die Patienten wurden somit von Aufnahme bis Entlassung von der Projektstation kontinuierlich pharmazeutisch betreut.

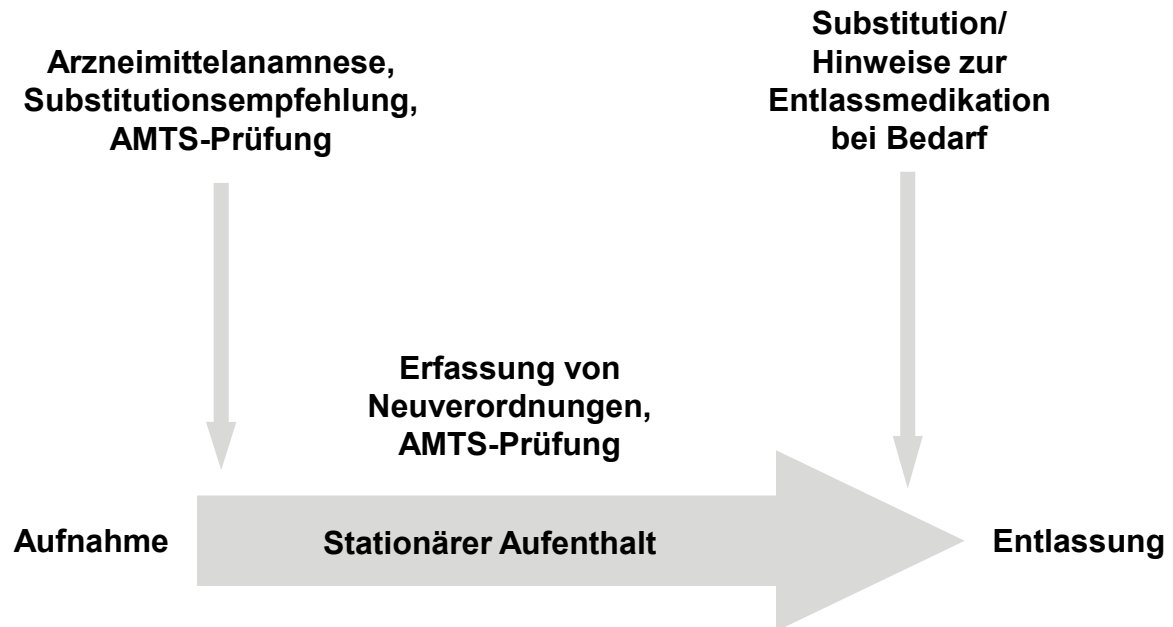


Abb. 3-1: Ablauf der pharmazeutischen Betreuung eines Patienten während des Aufenthaltes auf einer der Projektstationen

Das gesamte Dienstleistungsspektrum der pharmazeutischen Betreuung wurde im Rahmen der Vorphase auf seine Umsetzbarkeit getestet. Um eine gleichbleibende Methodik auch in der Hauptphase zu gewährleisten, wurde das Vorgehen in einem „AMTS-Leitfaden“ als Teil einer SOP festgehalten (vgl. Anhang B).

Zusätzlich zu den genannten Tätigkeiten nahm die Stationsapothekerin an den wöchentlichen Visiten teil. Als Repräsentantin der Apotheke war sie zudem Ansprechpartnerin für sämtliche Arzneimittelanfragen auf den Projektstationen und beriet Ärzte, Pflegekräfte und Patienten zur Arzneimitteltherapie.

3.1.1.1 Arzneimittelanamnese

Die Arzneimittelanamnese erfolgte zum nächstmöglichen Zeitpunkt, in der Regel am nächsten Werktag nach der stationären Aufnahme des Patienten auf die Projektstation. Hierfür wurde der in Anhang B dargestellte Anamnesebogen genutzt.

In der linken Spalte wurde die aktuelle Medikation, die vor der Aufnahme auf die Projektstation vom Patienten angewendet wurde, dokumentiert. Dies konnte je nach vorangegangener Situation des Patienten eine Hausmedikation (der Patient wurde von zu Hause auf die Projektstation aufgenommen), eine Heimmedikation (der Patient wurde aus einem Pflegeheim auf die Projektstation aufgenommen) oder auch eine stationäre Medikation (der Patient wurde aus einer anderen stationären Einrichtung, intern oder extern, auf die Projektstation verlegt) sein.

Auf der rechten Seite des Anamnesebogens wurden die seitens der Apothekerin empfohlenen Arzneimittel der Hausliste eingetragen. Im Bemerkungsfeld wurden Hinweise an die Ärzte und Pflege z.B. zu Abweichungen und pharmazeutischen Empfehlungen aus der AMTS-Prüfung notiert. Die pharmazeutischen Empfehlungen wurden zusätzlich mit dem behandelnden Arzt und ggf. zusätzlich mit der betreuenden Pflegekraft besprochen.

Der Anamnesebogen wurde anschließend Bestandteil der Patientenakte.

3.1.1.2 AMTS-Prüfung

Sowohl bei Aufnahme als auch nach jeder Neuverordnung während des Aufenthaltes auf der Projektstation wurde bei jedem Patienten eine AMTS-Prüfung der gesamten Medikation durchgeführt. Die AMTS-Prüfung umfasste im Einzelnen die folgenden Punkte:

- Medication Reconciliation bei Aufnahme
- Überprüfung der Plausibilität der Medikation (Indikation, Stärke, Darreichungsform)
- Überprüfung der Auswahl (z.B. Prüfung auf vorliegende Allergien), der Anwendung (z.B. Anwendungsdauer), der Dosierung des Arzneimittels
- Identifikation von Kontraindikationen, Dosisanpassungen an Leber- oder Niereninsuffizienz
- Identifikation unerwünschter Wirkungen und Arzneimittelinteraktionen.

Zudem waren die Empfehlung eines Therapeutischen Drug Monitorings sowie das Angebot von Patientenberatungen und -schulungen bei neu angesetzten Arzneimitteltherapien Teil der pharmazeutischen Betreuung. Die ausführliche SOP

findet sich in Anhang B. Die einzelnen Inhalte der pharmazeutischen Betreuung wurden unter Berücksichtigung der unter 3.1.2 genannten Klassifikationssysteme sowie persönlicher Erfahrung zusammengestellt. In der Hauptphase erfolgte zudem eine Beratung der Ärzte durch den Interventionsapotheker (vgl. 3.2.4) zu den PIM der PRISCUS-Liste [19]. Unter anderem standen neben diverser Literatur der Apotheke und der medizinischen Fakultät der RWTH Aachen folgende Informationsquellen für die AMTS-Prüfung zur Verfügung:

- ID Diacos Pharma Check[®],
- Micromedex DRUGDEX[®],
- Lauer-Taxe[®] online,
- Fachinformationsverzeichnis Deutschland Fachinfo-Service[®].

Die aus der AMTS-Prüfung resultierenden Empfehlungen wurden im Rahmen der initialen AMTS-Prüfung und Arzneimittelanamnese, wie unter 3.1.1.1 beschrieben, auf dem Arzneimittelanamnesebogen dokumentiert und mit dem behandelnden Arzt diskutiert. Für die während des stationären Aufenthaltes zusätzlich aufgetretenen ABP erfolgten die diesbezüglichen Empfehlungen mündlich und/oder schriftlich an den behandelnden Arzt.

3.1.2 Dokumentation

Während des jeweiligen Zeitraumes auf den Projektstationen wurden die Daten anonym dokumentiert. Dies beinhaltete die anamnestisch erhobene Medikation bei Aufnahme des Patienten sowie die Medikation während des stationären Aufenthaltes auf der Projektstation. Zudem wurden für die AMTS-Prüfung notwendige Angaben notiert (z.B. Laborparameter, Vitalparameter, Indikationen der Arzneimittel, Alter und Geschlecht des Patienten).

Die ABP und die zugehörigen Empfehlungen der Apothekerin wurden dokumentiert und mit Hilfe des „APS-Doc“-Systems [117] klassifiziert. Zusätzlich wurden die ABP zusammen mit der erfolgten Intervention als „Medikationsfehler und Intervention“ im ADKA „DokuPIK“-System [66] klassifiziert. Hieraus sollte das für die Hauptphase geeignetste Klassifikationssystem ermittelt werden.

Für die während des pharmazeutischen Betreuungsprozesses identifizierten ABP wurde zudem dokumentiert, ob das ABP bereits vor Aufnahme auf die Projektstation bestand (in vorbestehender Medikation) oder ob das ABP an der Aufnahmeschnittstelle oder erst während des stationären Aufenthaltes entstand (durch Neuverordnungen auf Projektstation).

Zu jeder getätigten pharmazeutischen Empfehlung wurde vermerkt, ob diese vom entsprechenden Adressaten der Empfehlung umgesetzt wurde.

3.1.3 Datenanalyse

Die Auswertung eines jeden Datensatzes einer Klinik erfolgte einzeln nach der jeweiligen dreimonatigen Projektphase. Die Ergebnisse wurden anschließend den Kliniken vorgestellt und diskutiert. Die Kliniken hatten keinerlei Einfluss auf die Auswertung der Daten sowie auf die Ergebnisdarstellung.

Eine übergreifende Auswertung erfolgte nach Abschluss der gesamten Vorphase. Die Auswertung der Daten wurde tabellarisch mit Hilfe von Microsoft Excel[®] 2003 und 2010 durchgeführt.

Um den Bedarf der pharmazeutischen Betreuung für ältere Patienten genauer zu untersuchen, wurden alle Patienten ab einem Alter von 65 Jahren in einer Subgruppe zusammengefasst und ausgewertet.

3.1.3.1 Arzneimittelbezogene Probleme

Zur Auswertung der Anzahl an Arzneimitteln wurden die stationär verordneten Arzneimittel gezählt. Arzneimittel, die mehrere Arzneistoffe enthalten, wurden als ein Arzneimittel gezählt. Nicht in diese Anzahl eingeschlossen wurden pausierte oder abgesetzte Arzneimitteltherapien. Dosisveränderungen wurden nicht als neu verordnetes Arzneimittel gezählt. Hingegen wurde beim Wechsel einer Darreichungsform (z.B. Umstellung von einer intravenösen auf eine perorale Darreichungsform) die neue Verordnung als neues Arzneimittel gewertet. Nicht als Arzneimittel wurden Trägerlösungen oder Mittel zur Volumensubstitution (z.B. NaCl 0,9 %, Ringer-Lösung) gewertet. Arzneistoffe, die sowohl in Nahrungsergänzungsmitteln als auch als Arzneimittel vorkommen (z.B. Magnesium) wurden als

Arzneimittel gewertet. Medizinprodukte wie kochsalzhaltige Nasensprays, befeuchtende Augentropfen, etc. wurden ebenfalls als Arzneimittel gewertet.

Zur Analyse der ABP bezüglich der Entstehungsorte und der Umsetzungsrate wurde deren Anzahl ermittelt und die Häufigkeiten berechnet.

Die Umsetzungsrate wurde als Quotient der Anzahl an umgesetzten Empfehlungen (E_{umges}) zur Anzahl an insgesamt getätigten Empfehlungen (E_{ges}) berechnet (siehe Gleichung 3-1).

$$\text{Gleichung 3-1: } \text{Umsetzungsrate [\%]} = \frac{E_{umges}}{E_{ges}} \cdot 100$$

Die papierbasiert dokumentierten ABP wurden anhand der „APS-Doc“-Tabelle klassifiziert. „APS-Doc“ wurde um zwei Subkategorien der Hauptkategorie „Sonstiges“ durch „S3: Informationsbedarf des Patienten“ und „S4: Informationsbedarf des Arztes/Pflege“ ergänzt. Die „APS-Doc“-Kategorien wurden in eine eigens für das Projekt erstellte Auswertungsmatrix eingegeben und somit die Häufigkeiten für alle Sub- und Hauptkategorien ausgewertet.

Zusätzlich wurden die ABP als Medikationsfehler und Intervention elektronisch in die ADKA-„DokuPIK“-Datenbank eingegeben. Bei der Dokumentation mit dem „DokuPIK“-System wurde sowohl das Formular „Medikationsfehler“ als auch das Formular „Intervention“ genutzt.

3.1.3.2 Potentiell inadäquate Medikation für ältere Patienten

Um die Verordnungshäufigkeit von PIM bei älteren Patienten zu bestimmen, wurde die Dreimonats-Prävalenz berechnet. Bei den älteren Patienten wurden retrospektiv aus den Medikationsprofilen PIM identifiziert und die Anzahl der Patienten mit mindestens einem nach PRISCUS-Liste definierten PIM ermittelt [19]. Die Auswertung erfolgte getrennt für PIM 1 und PIM 2. Als PIM 1 wurden solche Arzneistoffe bezeichnet, die bei der Entstehung der PRISCUS-Liste von den Experten als potentiell ungeeignet eingestuft wurden. PIM 2 sind solche, die von den Experten nicht eindeutig als inadäquat beurteilt wurden [19].

Damit wurde nach Gleichung 3-2 die Dreimonats-Prävalenz für die jeweilige Klinik ermittelt, worin P_{PIM} die Anzahl der älteren Patienten mit mindestens einem PIM und P_{ges} die Gesamtanzahl an älteren Patienten beschreibt.

$$\text{Gleichung 3-2: } \text{Dreimonats – Prävalenz [\%]} = \frac{P_{PIM}}{P_{ges}} \cdot 100$$

Zusätzlich wurde ermittelt, mit welcher Häufigkeit welche PIM-Arzneistoffgruppe nach ATC-Code [118] verordnet wurde.

3.1.3.3 Statistische Datenanalyse

Zur Durchführung der statistischen Datenanalyse wurden die Software Microsoft Excel[®] 2003 und 2010 (Microsoft Corporation, USA) sowie SAS[®] 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) genutzt. Es erfolgte die Berechnung deskriptiver statistischer Parameter für die Endpunkte „Anzahl Arzneimittel“, „Geschlecht“, „Alter“ und „Anzahl ABP“.

Da es sich bei dem betrachteten Endpunkt „Anzahl ABP“ um statistisch seltene Ereignisse handelt und die Häufigkeitsverteilung auf eine Poisson-Verteilung hindeutete [119], wurde das Poisson'sche Regressionsmodell gewählt, um die Einflussgrößen „Anzahl Arzneimittel“, „Alter“, „Geschlecht“ und „Klinik“ auf die Anzahl an ABP statistisch zu untersuchen. Um die Überdispersion anzupassen, wurde die Kovarianzmatrix mit einem „scaling factor“ versehen [120]. Zunächst wurde eine univariate Analyse durchgeführt, in der jeder der Faktoren auf seinen Einfluss auf die Anzahl an ABP getestet wurde. Anschließend wurden die relevanten Faktoren mit einem multivariaten Modell getestet. Hierbei wurden auch vorhandene Interaktionen zwischen den Einflussfaktoren berücksichtigt. Zudem wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, wenn sich eine signifikante Interaktion zwischen den Einflussfaktoren zeigte. Daher wurde eine Subgruppenanalyse für jede Klinik mit der „Anzahl Arzneimittel“ und „Anzahl ABP“ durchgeführt.

3.2 Hauptphase

3.2.1 Studiendesign

Die Hauptphase wurde als randomisierte, kontrollierte, offene, nicht-Arzneimittelgesetz(AMG)-pflichtige Interventionsstudie durchgeführt. Die Studie unterlag nicht dem AMG, da nicht einzelne Arzneimitteltherapien auf Wirksamkeit und Sicherheit untersucht wurden, sondern, wie oben beschrieben, die bereits bestehende Gesamtmedikation des Patienten in unterschiedlichen Versorgungsektoren untersucht wurde. Die Patienten wurden mit bereits zugelassenen Arzneimitteln behandelt. An den rechtlichen Verantwortlichkeiten ergaben sich keine Änderungen zur Ist-Situation: Die Arzneimittelverordnung oblag weiterhin gemäß Arzneimittelverschreibungsverordnung dem ärztlichen Personal (§§1-2; [121]). Die angebotenen pharmazeutischen Dienstleistungen des Apothekers erfolgten im Rahmen des § 20 der Apothekenbetriebsordnung, wonach Apotheker zur Information und Beratung der Patienten und Ärzte in der Arzneimitteltherapie, insbesondere zu Aspekten der Arzneimittelsicherheit, verpflichtet sind. Damit gehört die Pharmazeutische Betreuung zu den gesetzlich festgelegten Aufgaben der Apotheker. Ärzte wurden demnach zur Arzneimitteltherapie durch den Apotheker beraten, sie erfuhren in ihren Therapieentscheidungen jedoch keine Einschränkungen. Die Empfehlungen des Apothekers beriefen sich auf veröffentlichte Erkenntnisse und Informationen zu den Arzneimitteltherapien und sind somit kompakt zur Verfügung gestelltes Wissen im Rahmen der Arzneimitteltherapie des Patienten.

Die Studie wurde im Parallelgruppendesign mit zwei Studienarmen, d.h. Standard- und Intensivbetreuungsgruppe, konzipiert. Die Patientenrekrutierung erfolgte über zwölf Monate. Mit dem Tag der Entlassung begann für jeden teilnehmenden Patienten das zwölfmonatige Follow-up. Die Datenerhebung erfolgte hier zu vier vordefinierten Zeitpunkten (nach einer Woche sowie nach zwei, sechs und zwölf Monaten) (vgl. Abb. 3-2).

Die Studie wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen zur Bewertung vorgelegt. Es wurde ein zustimmendes Ethikvotum erteilt (EK-Nr.: 11/192). Zudem erfolgte eine Registrierung im Studienregister ClinicalTrials.gov (NCT01578525).

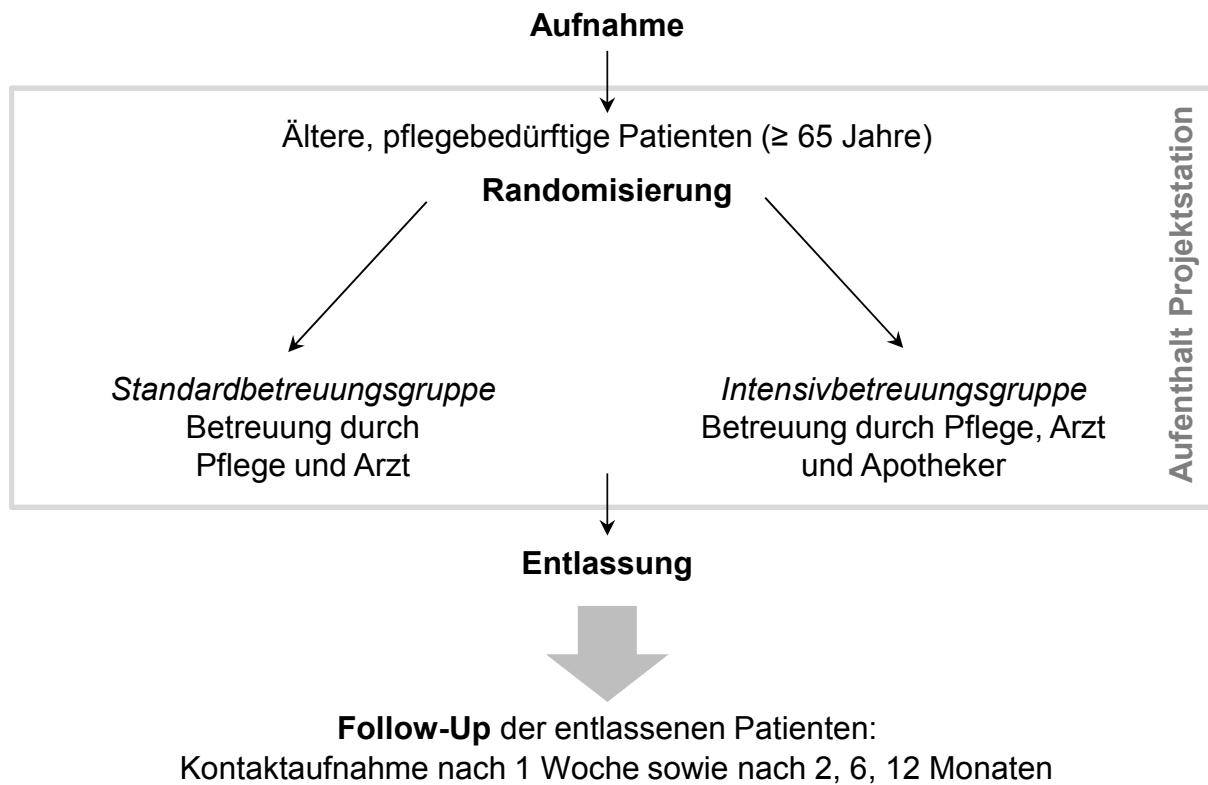


Abb. 3-2: Schematische Darstellung des Studienablaufs

3.2.2 Patientenkollektiv

Die Einschlusskriterien waren wie folgt definiert:

- 65 Jahre oder älter
- Patient lebt in einem Heim oder ist in eine Pflegestufe eingruppiert
- Aufnahme auf einer Projektstation
- Stationärer Aufenthalt von mindestens drei Tagen
- Schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme des Patienten oder des gesetzlichen Betreuers
- Bestehende Arzneimitteltherapie bei stationärer Aufnahme

Ausschlusskriterium war ein bereits im Vorfeld erfolgter Einschluss in die Studie (Hauptphase).

Die Normalstationen folgender Kliniken des UKA waren an der Durchführung der Studie beteiligt:

- Klinik für Urologie (SC09)
- Klinik für Neurologie (NE01, NE02)
- Medizinische Klinik III, Klinik für Gastroenterologie, Stoffwechselkrankheiten und internistische Intensivmedizin (IM31, IM32)
- Medizinische Klinik I, Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin (IM11, IM12, IM13)

3.2.3 Rekrutierung und Information der Patienten

Der Rekrutierungszeitraum betrug zwölf Monate. Da sich in den ersten sechs Monaten abzeichnete, dass nicht ausreichend viele Patienten in den Kliniken der Vorphase rekrutiert werden können, wurden drei weitere Normalstationen der Medizinischen Klinik I für die zweite Hälfte des Rekrutierungszeitraumes hinzugenommen.

Mit Hilfe eines klinikinternen Systems (SAS[®] Berichtportal) konnten ältere Patienten mit den Kriterien „Heimpatient“ oder „vorhandene Pflegestufe“ vorab identifiziert werden. Das Vorhandensein einer Arzneimitteltherapie, die voraussichtliche Aufenthaltsdauer und die Einwilligungsfähigkeit der Patienten wurden durch Rücksprache mit dem Stationspersonal vor dem Aufklärungsgespräch eruiert.

Je nach Gegebenheit wurden der Patient und/oder die betreuenden Personen über die Studie informiert und eine schriftliche Patienteninformation ausgehändigt (vgl. Anhang A). Die Patienten erhielten die Möglichkeit, die Patienteninformation zu lesen und sich frei für oder gegen die Teilnahme zu entscheiden. Stimmte der Patient oder die betreuende Person der Teilnahme zu, so wurde die Einwilligungserklärung unterzeichnet und das unterzeichnete Exemplar im Studienzentrum archiviert sowie je eine Kopie der Einwilligungserklärung dem Patienten ausgehändigt und in der Patientenakte hinterlegt. Mit der Teilnahme an der Studie erklärte sich der Teilnehmende sowohl mit der stationären Datenerhebung als auch mit der Kontaktaufnahme und Datenerhebung nach dem stationären Aufenthalt zu den vier Follow-up (FU)-Zeitpunkten einverstanden.

3.2.4 Studienablauf

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und in die Teilnahme einwilligten, wurden in eine der beiden Studiengruppen, Standardbetreuungs- oder Intensivbetreuungsgruppe, randomisiert (vgl. Abb. 3-2). Patienten, die der Standardbetreuungsgruppe zugewiesen wurden, erfuhren die derzeit übliche Betreuung in der Routineversorgung. Patienten, die der Intensivbetreuungsgruppe zugeteilt wurden, erhielten zudem eine Pharmazeutische Betreuung, wie sie in der Vorphase getestet wurde. In beiden Behandlungsgruppen wurden während der gesamten Studiendauer die Daten und Endpunkte durch Apotheker erhoben („Beobachtungsapotheker“). Die Pharmazeutische Betreuung während des stationären Aufenthaltes in der Intensivbetreuungsgruppe wurde von Apothekern durchgeführt, die nicht beobachtende Apotheker waren und vorab für die klinisch-pharmazeutische Tätigkeit geschult wurden („Interventionsapotheker“).

Die Pharmazeutische Betreuung bestand aus einer Arzneimittelanamnese (siehe 3.1.1.1), der AMTS-Prüfung(en) während des stationären Aufenthaltes (3.1.1.2) sowie eine mögliche Beratung vor Entlassung, falls dies von Seiten der Betreuungsapotheker als erforderlich erachtet wurde oder vom Patienten oder Arzt gewünscht wurde (vgl. Abschnitt 3.1.1; SOP Anhang B). Neben den hierbei erhobenen Medikationsdaten und erforderlichen Daten für die AMTS-Prüfung wurden die ABP und die zugehörigen pharmazeutischen Empfehlungen dokumentiert und nach „APS-Doc“ klassifiziert (siehe Anhang B, Dokumentationsbogen 1.5 der Hauptphase), entsprechend dem Vorgehen in der Vorphase (vgl. Abschnitt 3.1.2). Zusätzlich wurde für die Hauptphase die Kategorie „S5: Empfehlungen zu PIM“ neu eingeführt.

Durch den beobachtenden Apotheker (Autorin der Arbeit sowie vertretungsweise drei weitere projektbeteiligte Apotheker) wurden alle erforderlichen Daten für beide Studiengruppen während des stationären Aufenthaltes dokumentiert. Diese umfassten demographische Daten, Gewicht und Größe, Vitaldaten, Laborparameter, potentielle Einflussfaktoren auf die Arzneimitteltherapie (soziale Verhältnisse, weitere chronische Erkrankungen, etc.), die Medikation und den zeitlichen Verlauf des stationären Aufenthaltes (Tag der Einweisung/Entlassung). Hierzu wurden die Dokumentationsbögen 1.2 und 1.4 der Hauptphase verwendet (siehe Anhang B).

Für sämtliche Patienten der Studie (beide Studiengruppen) wurde von dem beobachtenden Apotheker ein persönliches oder telefonisches Follow-up zu vier Zeitpunkten (einer Woche, zwei Monate, sechs Monate, zwölf Monate) nach Entlassung durchgeführt. Hierbei wurden die aktuelle Arzneimitteltherapie, unerwünschte Arzneimittelereignisse oder stationäre Aufenthalte, verfügbare Labor- und Vitalparameter sowie sonstige Besonderheiten erfasst. Die Erhebung erfolgte, wie bei Smith definiert, als halbstrukturiertes Interview [122]. Die Daten wurden auf den entsprechenden Dokumentationsbögen 2.1 bis 2.4 (vgl. Anhang B) festgehalten.

Eine Zensierung erfolgte, wenn der Patient im Verlauf des zwölfmonatigen Follow-up-Zeitraumes kein Ereignis (UAW, ABW) aufwies, aber ab einem bestimmten Zeitpunkt nicht mehr nachverfolgt werden konnte (z.B. durch Umzug, Versterben).

3.2.5 Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurden arzneimittelbezogene stationäre Wiedereinweisungen gewählt. Die Erhebung erfolgte zu den vordefinierten Zeitpunkten nach Entlassung von der Projektstation. In der Erhebung wurden zunächst alle stationären Aufenthalte des Patienten während des Follow-up-Zeitraums erfasst und anschließend im nachfolgend beschriebenen Bewertungsverfahren zusammen mit den UAW-verdächtigen Symptomen hinsichtlich eines Arzneimittelbezugs bewertet.

Als sekundäre Endpunkte wurden alle UAW erhoben, auch solche die nicht zu einer ABW geführt haben. Hierzu wurden von dem Beobachtungsapotheker alle neu aufgetretenen UAW-verdächtigen Symptome, die der Patient oder die jeweiligen Kontaktpersonen stationär oder zu den Follow-up-Zeitpunkten berichteten, dokumentiert. Abweichende Laborparameter wurden nur dann gewertet, wenn Arzneistoffkonzentrationen oder Laborwerte (z.B. Hypo-/Hyperkaliämie, Thrombozytopenie, Thrombozytose) in klinisch-relevantem Ausmaß verändert waren und als UAW-verdächtiges Symptom vom Beobachtungsapotheker bewertet wurden. Solche Laborwerte, deren Veränderungen in Zusammenhang mit einer anderen Diagnose standen, wurden nicht als UAW-verdächtiges Symptom gezählt.

Am Ende des gesamten Follow-up-Zeitraums wurden alle dokumentierten UAW-verdächtigen Symptome und stationären Wiedereinweisungen bewertet. Abb. 3-3 gibt hierzu einen Überblick, beispielhaft für die UAW-verdächtigen Symptome.

Zunächst wurden diese in einer ersten Bewertungsrunde von drei Studienapothekern auf einen möglichen **Kausalzusammenhang** zur Arzneimitteltherapie hin bewertet. Hierbei wurden diese in „nicht arzneimittelbezogen“ (kein UAW/ABW), „fraglich arzneimittelbezogen“ (fragliche UAW/ABW) und „arzneimittelbezogen“ (UAW/ABW) unter Berücksichtigung der Kausalitätskriterien nach Arimone et al. eingestuft [123].

Alle „fraglich arzneimittelbezogenen“ Fälle wurden einem Expertengremium zur Bewertung vorgelegt. Dieses bestand aus zwei Apothekern (je einem aus dem ambulanten und stationären Sektor) und einem Arzt (Notfallmediziner, Internist). Durch die Experten wurde ebenfalls nach den Kausalitätskriterien und dem Bewertungsverfahren nach Arimone et al. [123] bewertet. Hierzu wurde von jedem Experten die Stärke des Kausalzusammenhangs auf einer Skala zwischen 0 („ausgeschlossen“) und 1 („sicher“) festgelegt. Dann wurde der Mittelwert der drei Bewertungen berechnet. Fiel dieser Mittelwert in die Kategorien „plausible“ (0,56-0,75), „likely“ (0,76-0,95) oder „certain“ (0,96-1) wurde das Ereignis als „arzneimittelbezogen“ gewertet.

Für die Bewertung der **Vermeidbarkeit** wurden die Kategorien „nicht vermeidbar“, „abschwächbar“, „vermeidbar“ und „nicht beurteilbar“ definiert. Zur Einschätzung der Vermeidbarkeit wurden die Kriterien von Schumock und Thornton [124] zugrunde gelegt. War eines der Kriterien erfüllt, wurde beurteilt, ob das UAW gänzlich vermeidbar oder nur abschwächbar war. Bei den ABW wurde jeweils das zu der Wiedereinweisung führende UAW auf Vermeidbarkeit/Abschwächbarkeit bewertet. Bei vermeidbaren oder abschwächbaren UAW, wurde zusätzlich der **Schweregrad** nach dem Vorgehen des NCC-MERP [67] in der modifizierten Version nach Snyder et al. [125] eingeschätzt. Nach Abschluss des Bewertungsverfahrens wurden durch zwei Studienapotheker jeweils mögliche Medikationsfehler den vermeidbaren/abschwächbaren UAW zugeordnet.

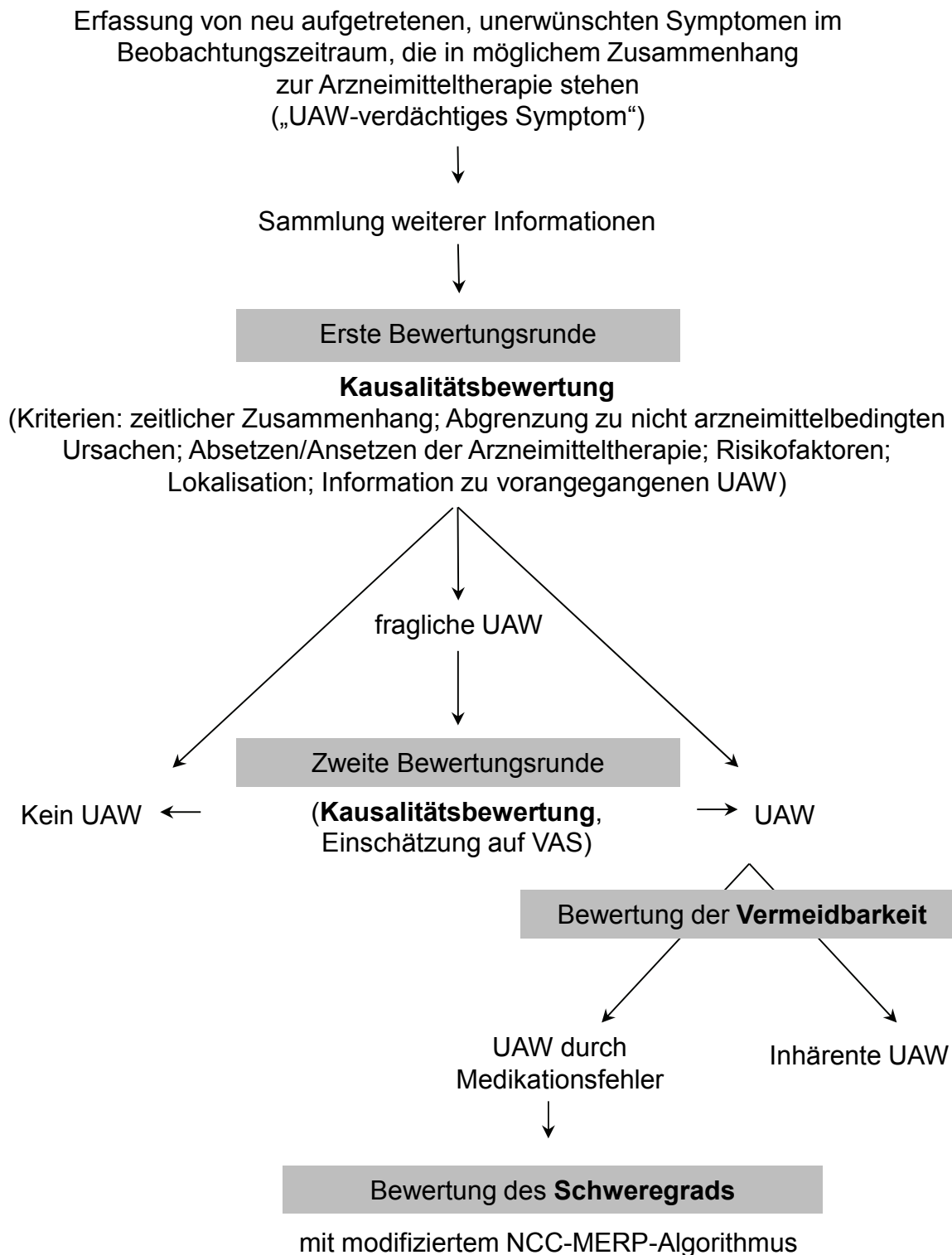


Abb. 3-3: Schematische Darstellung des Bewertungsverfahrens am Beispiel der UAW-verdächtigen Symptome. Dieses wurde äquivalent für die Bewertung der stationären Wiedereinweisungen und der bei ABW zugrundeliegenden UAW genutzt. UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung, VAS = Visuelle Analogskala. Die Kausalitätsbewertung erfolgte nach Arimone et al. [123], die Beurteilung der Vermeidbarkeit nach Schumock und Thornton [124]. Bei den vermeidbaren UAW wurde der Schweregrad mit den NCC-MERP-Kategorien modifiziert nach Snyder et al. eingeschätzt [125].

Weitere sekundäre Endpunkte waren die Anzahl an Medikationsänderungen sowie die Prävalenzen für PIM 1 und PIM 2 nach der PRISCUS-Liste.

Für die Patienten der Intensivbetreuungsgruppe waren weitere Endpunkte die Anzahl und Art der ABP, die Umsetzungsrate der pharmazeutischen Empfehlungen sowie der Zeitaufwand für die Durchführung der Pharmazeutischen Betreuung.

3.2.6 Arbeitshypothese und Fallzahlplanung

Der Hauptphase und der Fallzahlplanung lag folgende Arbeitshypothese zugrunde:

Die Dauer bis zum erstmaligen Auftreten einer ABW ist in der Intensivbetreuungsgruppe länger als in der Standardbetreuungsgruppe.

H_0 : Die erwartete arzneimittelbezogene Wiedereinweisungsrate bei pharmazeutischer Intervention entspricht der Standardbetreuungsgruppe.

H_1 : Die arzneimittelbezogene Wiedereinweisungsrate unterscheidet sich zwischen den Patienten mit pharmazeutischer Intervention und der Standardbetreuungsgruppe (zweiseitig).

Für die Berechnung der Fallzahl wurden ein Signifikanzniveau von 5 %, eine Power von 80 %, die Dauer des Follow-ups von zwölf Monaten für jeden Patienten sowie eine Drop-out-Rate von 25 % festgelegt. Als Grundlage für die Berechnung dienten die Ergebnisse von Gillespie et al. [59, 126]. Entsprechend den Ergebnissen der Vorphase wurde angenommen, dass die älteren Patienten (hier definiert ab 65 Jahren) einen ähnlichen Betreuungsbedarf aufweisen wie das Patientenkollektiv der schwedischen Studie (Einschlussalter ab 80 Jahren). Zur Auswertung wurde der Logrank-Test herangezogen.

Auf Basis der Daten von Gillespie et al. [59, 126] wurde eine ABW-Rate von 14,9 % in der Standardbetreuungsgruppe festgelegt. Für die Interventionsgruppe wurde eine Reduktion um 75% zur Standardbetreuungsgruppe angenommen, was einer ABW-Rate von 3,73% entspricht.

Die Wahrscheinlichkeit, dass innerhalb des ersten Jahres nach Entlassung keine ABW auftreten („Überlebenswahrscheinlichkeit“), wurde somit in der Intensivbetreuungsgruppe mit 0,963 und in der Standardbetreuungsgruppe mit 0,851

festgelegt. Es ergibt sich somit eine berechnete Fallzahl von 139 pro Gruppe (15 Events). Für die Fallzahlberechnung wurde das Programm nQuery Advisor 7.0, Statistical Solutions Ltd., Cork, Irland, verwendet.

Darauf basierend wurde eine Fallzahl von 300 Patienten für die Studie festgelegt.

3.2.7 Datenanalyse

Die deskriptive statistische Analyse erfolgte unter Berechnung geeigneter Kenngrößen wie Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) oder Median und Interquartilsabstand (IQR). Für die Auswertung der Daten und Darstellung der Ergebnisse wurden Microsoft Excel[®] 2010, Microsoft Corporation, Redmont, WA, USA, Graphpad Prism[®] Prism 6, Version 6.03, GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA und SAS[®] 9.1.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, verwendet.

3.2.7.1 Arzneimittelbezogene Wiedereinweisungen

Wie beschrieben, erfolgte die Erhebung des primären Endpunktes „arzneimittelbezogene Wiedereinweisung“ zu vordefinierten Zeitpunkten. Solche zeitabhängigen Ereignisse, die in zwei vergleichenden Gruppen erhoben werden, lassen sich statistisch mit dem Logrank-Test auf Unterschiede zwischen den Gruppen analysieren („Überlebenszeitanalyse“) [127]. Zudem wurde das Cox-Proportional-Hazard Modell zur „Subgruppenanalyse“ genutzt, um auf verschiedene Einflussgrößen im Modell zu testen („Geschlecht“, „Lebenssituation“, „Dauer Aufenthalt auf Projektstation“, „Anzahl PIM 1“, „Anzahl PIM 2“, „Anzahl Medikationsänderungen“, „Alter“, „stationäre Anzahl AM“).

Um das Verhältnis der Ereignisrisiken zwischen den Behandlungsgruppen auszudrücken, wurden die Hazard Ratio (HR) berechnet [127].

Zusätzlich wurden die absoluten Häufigkeiten für die Standardbetreuungs- und Intensivbetreuungsgruppe bestimmt. Die Einjahres-Inzidenz der ABW wurde mit Gleichung 3-3 berechnet, wobei ABW die Gesamtanzahl an ABW oder die Gesamtanzahl an ABW, die durch vermeidbare oder abschwächbare UAW verursacht wurden, ist, n die Anzahl der Patienten darstellt und M_i die beobachteten Monate einer Person ohne ABW angibt.

$$\text{Gleichung 3-3: Einjahres – Inzidenz} \left[\frac{(\text{vermeidbare})ABW}{1000 \text{ Personenmonate}} \right] = \frac{ABW}{\sum_{i=0}^n M_i} \cdot 1000$$

Die oben genannten Einflussfaktoren wurden univariat auch auf die Anzahl an UAW mittels Poisson-Regression untersucht.

3.2.7.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

UAW wurden ab Studieneinschluss der Patienten in beiden Studiengruppen erhoben. Daher wurden die UAW für die Auswertung in während des initialen stationären Aufenthaltes aufgetretene UAW und während des zwölfmonatigen Follow-up-Zeitraums aufgetretene UAW unterteilt. Die ABW sind Teil der während des zwölfmonatigen Follow-up-Zeitraums aufgetretenen UAW und wurden daher mit in die Analyse einbezogen. Die Überlebenszeitanalyse erfolgte analog zu den ABW mit dem Logrank-Test für die während des Follow-up-Zeitraums aufgetretenen UAW. Eine zeitabhängige Auswertung der stationär aufgetretenen UAW war wegen der teilweise sehr kurzen Aufenthaltszeiträume nicht möglich.

Für stationäre UAW und UAW während des Follow-up-Zeitraums erfolgte die Bestimmung der absoluten Häufigkeiten für die Standardbetreuungs- und Intensivbetreuungsgruppe. Zudem wurde auch für ABW und UAW eine Poisson-Regression mit den Einflussfaktoren „Geschlecht“, „Lebenssituation“, „Anzahl Medikationsänderungen“, „Alter“, „Dauer Aufenthalt auf Projektstation“, „Anzahl PIM 1“, „Anzahl PIM 2“, „stationäre Anzahl AM“ durchgeführt.

Die Zuordnung der potentiellen Medikationsfehler für alle vermeidbaren UAW erfolgte ohne Kenntnis der Behandlungsgruppe. Zur Wahrung der Anonymität der Studienteilnehmer wurden die UAW nach den NCC-MERP-Schweregraden nach sortiert.

3.2.7.3 Potentiell inadäquate Medikation für ältere Patienten

Die Anzahl an PIM wurde in den Medikationsprofilen aller Patienten sowohl während des stationären Aufenthaltes als auch in den Medikationsdaten der Follow-up-Dokumentationen gezählt. Die Einjahres-Prävalenzen wurden analog zur Dreimonats-Prävalenz nach der Gleichung 3-2 berechnet. Zudem wurden die Prävalenzen der PIM getrennt nach Intensivbetreuungs- und Standardbetreuungs-

gruppe aufgeschlüsselt. Ebenso wie in der Vorphase wurden die Einjahres-Prävalenzen auch für die jeweiligen Arzneistoffgruppen der PIM nach ATC-Code bestimmt. Die Darstellung erfolgte getrennt nach Standardbetreuungs- und Intensivbetreuungsgruppe.

3.2.7.4 Medikationsänderungen

Die aktuelle Medikation eines Patienten zu jedem Nachverfolgungszeitpunkt wurde mit der vorangegangenen Medikation des Patienten verglichen und somit die Anzahl an Medikationsänderungen pro Patient und pro Nachverfolgungszeitpunkt berechnet. Als Ausgangsmedikation („Referenzmedikation“) diente hier die Entlassmedikation von der Projektstation. Änderte sich bis zum nächsten Nachverfolgungszeitpunkt Stärke, Dosis, Dosierung, Einnahmeschema, Darreichungsform oder das Arzneimittel, wurde dies als Medikationsänderung gewertet. Änderungen des Arzneimittelherstellers, welche nach SGB V durch die „Rabattverträge“ (§129 ff; [128]) allein auf geänderten Vereinbarungen in der Kostenerstattung beruhen, wurden nicht als Medikationsänderung gewertet.

Bedingt durch das Vorliegen kleiner Fallzahlen und ordinaler Daten, der Mann-Whitney-U-Test verwendet, um die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen oder zwei Nachverfolgungszeitpunkten bezüglich der Anzahl an Medikationsänderungen auf statistische Signifikanz zu testen [129, 130].

3.2.7.5 Pharmazeutische Betreuung (Intensivbetreuungsgruppe)

Für die pharmazeutisch betreuten Patienten der Intensivbetreuungsgruppe wurden entsprechend der Methode der Vorphase die ABP nach „APS-Doc“ dokumentiert und ausgewertet (vgl. 3.1.3.1). Um die Empfehlungen bezüglich PIM nach den PRISCUS-Kriterien zu erfassen, wurde eine weitere Subkategorie „S5: Empfehlung zu PIM (PRISCUS-Liste)“ hinzugefügt. Zur Vergleichbarkeit der beiden Projektphasen wurde die Analyse der ABP mit und ohne Kategorie „S5“, analog zur Vorphase (vgl. 3.1.3.1), durchgeführt.

Die Umsetzungsrate der Medikationsempfehlungen wurde analog zur Vorphase mit Gleichung 3-1 berechnet.

3.2.7.6 Zeitaufwand

Zur Erfassung des Zeitaufwandes für eine solche pharmazeutische Dienstleistung wurde von den Interventionsapothekern die jeweils notwendige Dauer ihrer Tätigkeit pro Patient dokumentiert. Anhand dieser Dokumentation wurde der gesamte Zeitaufwand für alle Patienten und mit Gleichung 3-4 der durchschnittliche Zeitaufwand pro Patient, wobei n die Gesamtanzahl der Patienten in Intensiv- oder Standardbetreuungsgruppe angibt und t_{Ges} den gesamten Zeitaufwand in Minuten beschreibt, berechnet.

Gleichung 3-4:
$$\text{Durchschnittlicher Zeitaufwand} \left[\frac{\text{Minuten}}{\text{Patient}} \right] = \frac{t_{Ges}}{n}$$

Zudem wurde von den Beobachtungspothekern für den stationären Aufenthalt (Zeitpunkt 0) sowie für die jeweiligen Follow-up-Zeitpunkte der Zeitaufwand dokumentiert und analog der durchschnittliche Zeitaufwand berechnet.

4. Ergebnisse

4.1 Vorphase

4.1.1 Studienpopulation

Die Datenerhebung erfolgte von Mai 2010 – Juni 2011 über jeweils drei Monate auf den Projektstationen.

In der Urologischen Klinik (UK) und Medizinischen Klinik III (MK III) konnten je 100 Patienten, in der Neurologischen Klinik (NK) 106 Patienten eingeschlossen werden.

Tab. 4-1 gibt einen Überblick über die Charakteristika der Studienpopulation.

Tab. 4-1: Übersicht der Studienpopulation der Vorphase in den drei kooperierenden Kliniken. m=männlich, w=weiblich; MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum

Klinik	Anzahl Patienten	Geschlecht	Alter [Jahre]
Urologische Klinik	100	74 m, 26 w	MW = 64,0 (SD = 13,7; Min = 18; Max = 88)
Neurologische Klinik	106	50 m, 56 w	MW = 64,6 (SD = 15,8; Min = 22; Max = 90)
Medizinische Klinik III	100	42 m, 58 w	MW = 69,3 (SD = 14,2; Min = 28; Max = 97)
Gesamt	306	166 m, 140 w	65,9

Insgesamt wurden somit 306 Patienten pharmazeutisch betreut. Das durchschnittliche Alter betrug 65,9 Jahre [Standardabweichung (SD) =14,76; Min. 18, Max. 97 Jahre]. 188 Patienten (61,4 %) waren dabei 65 Jahre oder älter und bilden die Subgruppe der älteren Patienten.

Tab. 4-2 zeigt die Anzahl an Arzneimitteln und die durchschnittliche Anzahl an Arzneimitteln pro Patient für die jeweiligen Kliniken.

In der Urologischen Klinik war die Anzahl an Arzneimitteln mit 8,67 pro Patient am niedrigsten in der Medizinischen Klinik III mit 14,75 pro Patient fast doppelt so hoch.

Tab. 4-2: Übersicht über die Anzahl an Arzneimitteln (Anzahl AM) und die Anzahl an Arzneimitteln pro Patient (Anzahl AM/Pat) für die jeweiligen Kliniken der Vorphase. *Für einen Patienten fehlt die Angabe zur Anzahl an Arzneimitteln.

Klinik	Anzahl AM	Anzahl AM/Pat
Urologische Klinik	858	8,7* (SD = 3,8; Min = 1; Max = 25)
Neurologische Klinik	1105	10,4 (SD = 4,7; Min = 3; Max = 25)
Medizinische Klinik III	1475	14,8 (SD = 6,8; Min = 3; Max = 35)
Gesamt	3438	11,3*

4.1.2 Arzneimittelbezogene Probleme

Insgesamt wurden 702 ABP dokumentiert. Dies entspricht im Mittel einer Anzahl von 2 ABP/Patient [Mittelwert (MW) = 2,3; Median = 2, Min. 0, Max. 11 ABP/Patient].

Alle Komponenten der pharmazeutischen Dienstleistung, inklusive der AMTS-Prüfung, konnten auf den Projektstationen genutzt werden. Zudem wurde eine sehr gute Akzeptanz des Apothekers im therapeutischen Team auf allen Projektstationen erreicht, was sich auch aus den Umsetzungsraten ableiten lässt (vgl. 4.1.2.1).

4.1.2.1 Umsetzung pharmazeutischer Empfehlungen

Die Umsetzungsrate pharmazeutischer Empfehlungen auf den einzelnen Projektstationen sowie die Anzahl an ABP auf den Stationen zeigt Tab. 4-3. Die Umsetzungsraten in der Urologischen und Neurologischen Klinik betragen jeweils 80 %, in der Medizinischen Klinik III 68 %.

Tab. 4-3: Übersicht der Anzahl an ABP und der Umsetzungsraten der zugehörigen pharmazeutischen Empfehlungen in den kooperierenden Kliniken der Vorphase

Klinik	Anzahl ABP	Anzahl ABP/Pat	Umsetzungsrate [%]
Urologische Klinik	224	2,24	180 von 224 (80 %)
Neurologische Klinik	279	2,63	224 von 279 (80 %)
Medizinische Klinik III	199	1,99	133 von 199 (68 %)
Gesamt	702	2,29	537 von 702 (76,5 %)

4.1.2.2 Arzneimittelbezogene Probleme nach Kategorien

In Tab. 4-4 sind die absoluten Häufigkeiten der ABP in den „APS-Doc“-Kategorien für die jeweiligen Kliniken dargestellt.

Tab. 4-4: ABP für die jeweiligen Kliniken eingeteilt in die Hauptkategorien nach „APS-Doc“

Hauptkategorie APS-Doc	Anzahl ABP		
	Urologische Klinik	Neurologische Klinik	Medizinische Klinik III
Arzneimittel (AM)	66	39	42
Darreichungsform/Stärke (DS)	20	11	3
Dosierung (DOS)	30	15	29
Indikation (IND)	14	13	34
Kontraindikation (KI)	4	2	18
Interaktion (WW)	57	156	30
Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)	7	2	4
Anwendung/Compliance (AC)	18	21	17
Applikation (AP)	2	4	4
Sonstiges (S)	6	16	18
Gesamt	224	279	199

Abb. 4-1 zeigt hierzu die relativen Häufigkeiten der ABP nach den „APS-Doc“-Kategorien. Zur besseren Lesbarkeit werden im Ergebnisteil nur die zehn Hauptkategorien dargestellt. Anhang C zeigt die ausführlichen Tabellen mit allen 48 Subkategorien.

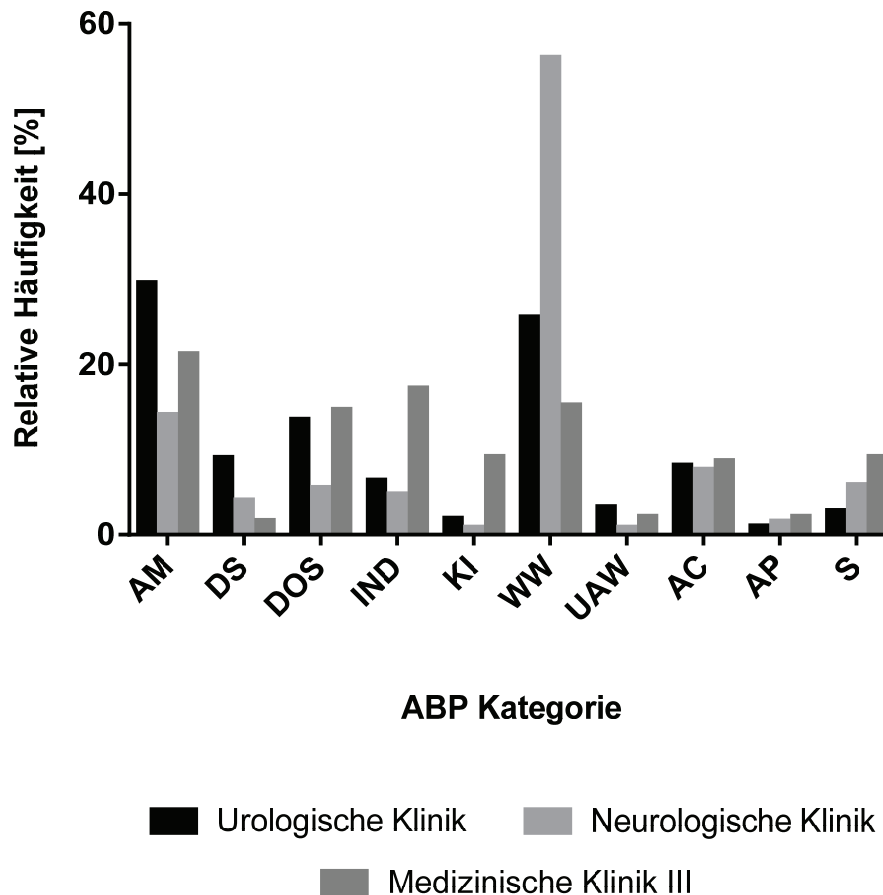


Abb. 4-1: Darstellung der relativen Häufigkeiten der ABP in den 10 Kategorien nach APS-Doc für die drei Fachrichtungen (Gesamtzahl ABP n=702, Patienten n=306). AM=Arzneimittel, DS=Darreichungsform/Stärke, DOS=Dosierung, IND=Indikation, KI=Kontraindikation, WW=Interaktion, UAW=unerwünschte Arzneimittelwirkung, AC=Anwendung/Compliance (heute als „Adhärenz“ bezeichnet), AP=Applikation, S=Sonstiges [117].

Wie in Abb. 4-1 dargestellt, ergeben sich Unterschiede in den relativen Häufigkeiten für die jeweiligen Kliniken. Die neurologische Klinik zeigte mit 57 % den größten Anteil der ABP bei den Arzneimittelinteraktionen. In den anderen Kliniken machten ABP dieser Kategorie 25 % (UK) und 15 % (MK III) der Gesamt-ABP aus. Für die Kategorie „Arzneimittel“ ergab sich in der Urologie ein Anteil von 29,5 % und für die Medizinische Klinik III ein Anteil von 21,1 %, was damit in diesen Kliniken jeweils den größten Anteil an ABP ausmachte. Die Kategorie „Arzneimittel“ umfasst ABP, die vor allem die Arzneimittelanamnese, –substitution, Doppelverordnungen sowie das Therapeutische Drug Monitoring betreffen. In der Kategorie „Indikation“ und „Kontraindikation“ wurden die meisten ABP in der Medizinischen Klinik III mit einer

relativen Häufigkeit von 17 % bzw. 9 % vorgefunden. Mehr als ein Zehntel der Gesamt-ABP zeigten sich für die Urologie und die Medizinische Klinik III in der Kategorie „Dosierung“ (13,4 % bzw. 14,6 %), welche in der Neurologie nur 5,4 % aller ABP ausmachten. Nur für die Kategorien „Applikation“ (UK: 0,9 %; NK: 1,4 %; MK III: 2,0 %) und „Anwendung/Compliance“ (UK: 8 %; NK: 7,5 %; MK III: 8,5 %) zeigten sich ähnliche Häufigkeiten in allen drei Kliniken.

Die ABP wurden zudem in das ADKA-DokuPIK-System als „Medikationsfehler“ und „Intervention“ eingegeben. Tab. 4-5 zeigt die Verteilung der Fehler in den einzelnen Hauptkategorien sowie Tab. 4-6 die zugehörigen Interventionen. Für die Zuordnung der Fehlerart, des vermuteten Fehlergrundes sowie die Gründe für die Intervention waren Mehrfachauswahlen im System möglich. Somit übersteigt die Anzahl an Medikationsfehlern die der ABP.

Tab. 4-5: Medikationsfehlerarten und deren Anzahl in den jeweiligen Kliniken in der Vorphase

Fehlerart	Urologische Klinik	Neurologische Klinik	Medizinische Klinik III
Anamnese	38	14	20
Applikation	17	19	19
Dokumentation	73	6	5
Verordnung	146	227	141
Sonstige	65	33	11
Gesamt	339	299	196

Wie Tab. 4-5 zu entnehmen ist, machen Verordnungsfehler in allen drei Kliniken mit Abstand den größten Anteil an den Medikationsfehlern aus (UK: 43 %; NK: 76 %; MK III: 72 %).

Den größten Anteil der Interventionsgründe (vgl. Tab. 4-6) in der Urologischen Klinik und der Medizinischen Klinik III machte die Kategorie „Arzneimittel“ aus (50 % bzw. 40 %). In der Neurologischen Klinik dominierten Interventionsgründe der Kategorie „Interaktionen“ mit 49 %.

Die ausführlichen Tabellen mit den Subkategorien finden sich in Anhang C.

Tab. 4-6: Interventionsgründe und deren Anzahl in den jeweiligen Kliniken in der Vorphase

Interventionsgrund	Urologische Klinik	Neurologische Klinik	Medizinische Klinik III
Arzneimittel	113	59	68
Anwendung	4	13	7
Dosierung	31	28	27
Kontraindikation	4	4	16
Nebenwirkungen	3	0	0
Sonstiges	16	12	9
Interaktionen	55	164	45
Gesamt	226	280	172

4.1.2.3 Arzneimittelbezogene Probleme nach Versorgungssektor

Für jedes ABP wurde festgehalten, in welchem Versorgungssektor es sich ereignete:

- bereits bestehend vor Aufnahme auf die Projektstation
- an der Aufnahmeschnittstelle entstanden
- während des stationären Aufenthaltes neu aufgetreten

Die gesamte Verteilung der ABP nach deren Entstehungsorten getrennt für die jeweiligen Kliniken ist in Tab. 4-7 dargestellt.

Tab. 4-7: Verteilung der ABP nach Entstehungsort für die drei Kliniken in der Vorphase

Klinik	ABP bei Aufnahme bestehend	ABP an Aufnahmeschnittstelle	ABP während stationärem Aufenthalt	ABP gesamt
Urologische Klinik	63	92	69	224
Neurologische Klinik	117	50	112	279
Medizinische Klinik III	79	48	72	199
Gesamt	259 (36,9 %)	190 (27,1 %)	253 (36,0 %)	702 (100 %)

Die relativen Häufigkeiten der ABP für die jeweiligen Kliniken und den jeweiligen drei verschiedenen Versorgungssektoren sind in Abb. 4-2 dargestellt.

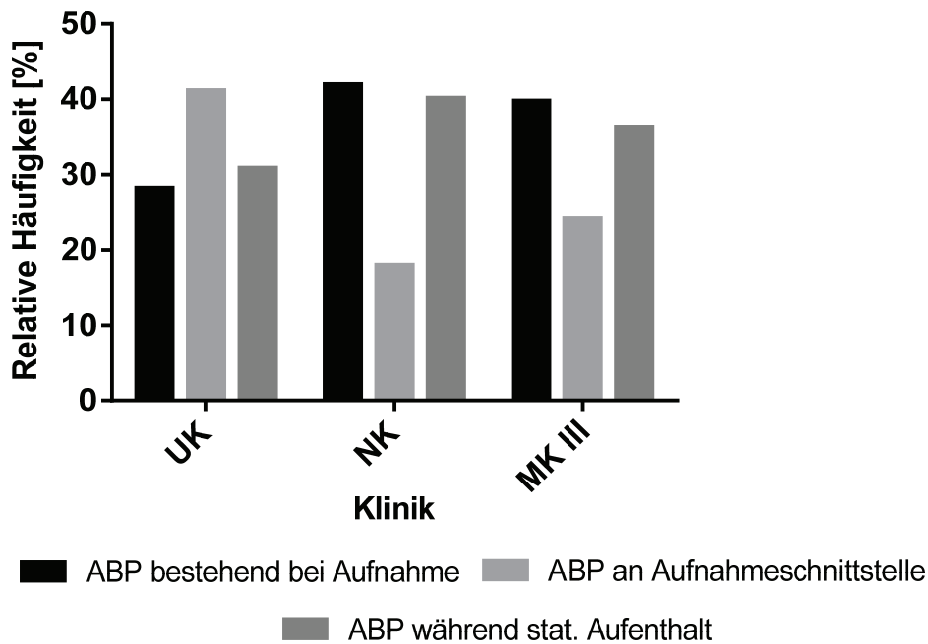


Abb. 4-2: Relative Häufigkeiten der ABP in den jeweiligen Versorgungssektoren für die drei Fachabteilungen. UK=Urologische Klinik, NK=Neurologische Klinik, MK III=Medizinische Klinik III

Während die Neurologische Klinik und die Medizinische Klinik III große relative Häufigkeiten der ABP aufwiesen, die bereits bei Aufnahme bestanden (42 % bzw. 40 %) und solcher, die während des stationären Aufenthaltes entstanden (40 % bzw. 36 %), zeigte die Urologische Klinik die meisten ABP an der Aufnahmeschnittstelle zur Projektstation (41 %).

4.1.2.4 Statistische Datenanalyse

Abb. 4-3 zeigt die relativen Häufigkeiten der Anzahl an ABP pro Patient in den drei Kliniken.

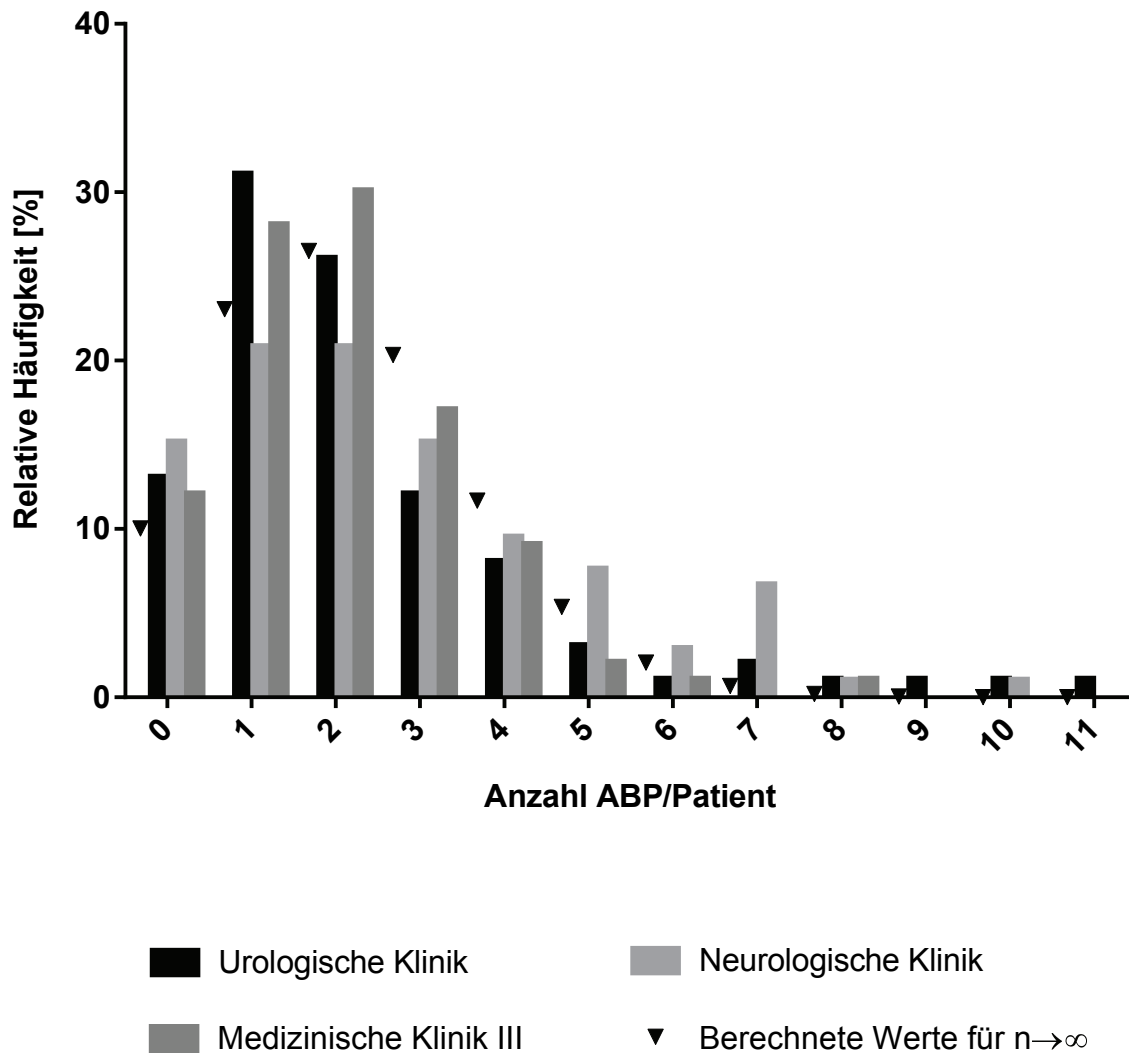


Abb. 4-3: Relative Häufigkeiten der Anzahl an ABP pro Patient. Die Dreiecke stellen die berechneten Werte nach der Poisson-Verteilung für eine unendlich große Zahl an Patienten dar.

Wie in Abb. 4-3 zu sehen, traten bei den meisten Patienten wenige ABP auf. Daher wurde angenommen, dass die Poisson-Verteilung die Häufigkeitsverteilung der Anzahl an ABP pro Patient beschreiben kann [131]. Für eine unendlich große Anzahl Patienten sind die erwarteten Häufigkeiten nach der Poisson-Verteilung mit den Dreiecken in Abb. 4-3 dargestellt. Für die Berechnung liegt die Wahrscheinlichkeit, dass eine ABP bei einem Patienten eintritt, mit $p_E = \frac{1}{306} = 0,00327$ zugrunde. Die Anzahl der Wiederholungen des Experiments (Gesamtanzahl der ABP) beträgt $n_{ABP} = 702$. Da die Erfolgswahrscheinlichkeit gering ist, lässt sich die Poisson-Verteilung mit $p \rightarrow 0$ und $n \rightarrow \infty$ anwenden (siehe Gleichung 4-1). Hierbei beschreibt

λ den Erwartungswert und k die Anzahl an ABP eines Patienten. Der Erwartungswert λ wird nach Gleichung 4-2 berechnet.

Gleichung 4-1 (nach [119]): $p_{\lambda}(k) = \frac{\lambda^k}{k!} \cdot e^{-\lambda}$ mit $k = 0, 1, 2, 3, \dots$

Gleichung 4-2 (nach [130]): $\lambda = n_{ABP} \cdot p_E$

Der Verlauf der berechneten Werte für $n \rightarrow \infty$ in Abb. 4-3 unterstreicht, dass für die Anzahl an ABP die Poisson-Verteilung eine adäquate Beschreibung der Häufigkeitsverteilung darstellt.

Mit der Poisson-Regression wurden verschiedene Einflussfaktoren auf die Anzahl an ABP untersucht. In der univariaten Analyse zeigte sich für die „Anzahl an Arzneimitteln“ ($p < 0,0001$) und für das „Alter“ ($p = 0,0197$) ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Zielgröße „Anzahl an ABP“. Die „Klinik“ zeigte sich hier als statistisch nicht signifikanter Einflussfaktor ($p = 0,0537$) ebenso wie das „Geschlecht“ ($p = 0,1272$).

Für die multivariate Analyse wurden alle vier Einflussfaktoren mit in das Modell hineingenommen. Hier zeigte sich die „Anzahl an Arzneimitteln“ weiter statistisch signifikant ($p < 0,0001$), die „Klinik“, das „Alter“ und das „Geschlecht“ waren hier statistisch nicht signifikant ($p = 0,1789$; $p = 0,2216$; $p = 0,1099$) bei einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$.

Es zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen „Klinik“ und der „Anzahl an Arzneimitteln“ ($p < 0,0001$). Daher wurden nachfolgend Subgruppenanalysen für jede Klinik durchgeführt, um jeweils den Einfluss der „Anzahl an Arzneimitteln“ auf die „Anzahl an ABP“ näher zu untersuchen. Abb. 4-4, 4-5 und 4-6 zeigen die Verteilung der „Anzahl an ABP“ in Abhängigkeit von der „Anzahl an Arzneimitteln“.

Wie den Abbildungen Abb. 4-4 bis 4-6 zu entnehmen ist, zeigt sich für jede der untersuchten Kliniken eine unterschiedliche Verteilung der „Anzahl an ABP“ in Abhängigkeit von der „Anzahl an Arzneimitteln“.

Für die jeweiligen Subgruppenanalysen „Anzahl ABP“ in Abhängigkeit von der „Anzahl an Arzneimitteln“ zeigte sich mit der Poisson-Regression in jeder Klinik ein statistisch signifikanter Zusammenhang (UK: $p < 0,0001$, NK: $p < 0,0001$; MK III: $p = 0,0038$).

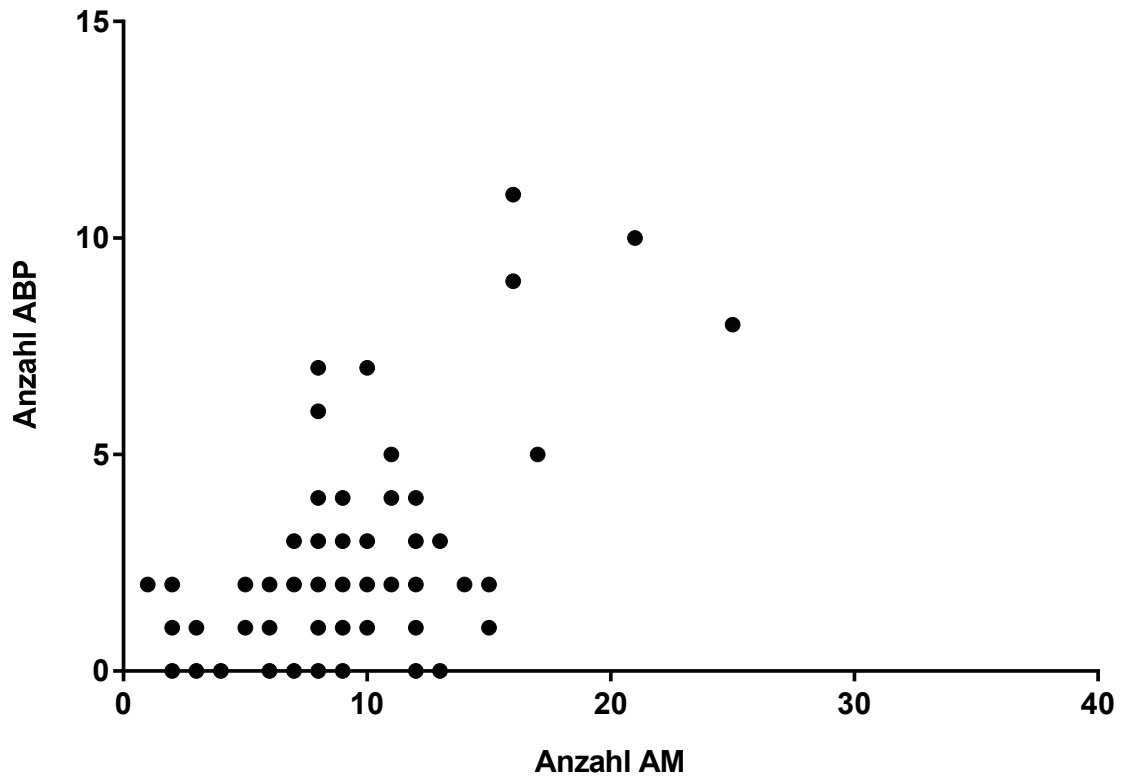


Abb. 4-4: Darstellung der Anzahl an ABP in Abhängigkeit von der Anzahl an Arzneimitteln (AM) als Punktwolke für die Urologische Klinik

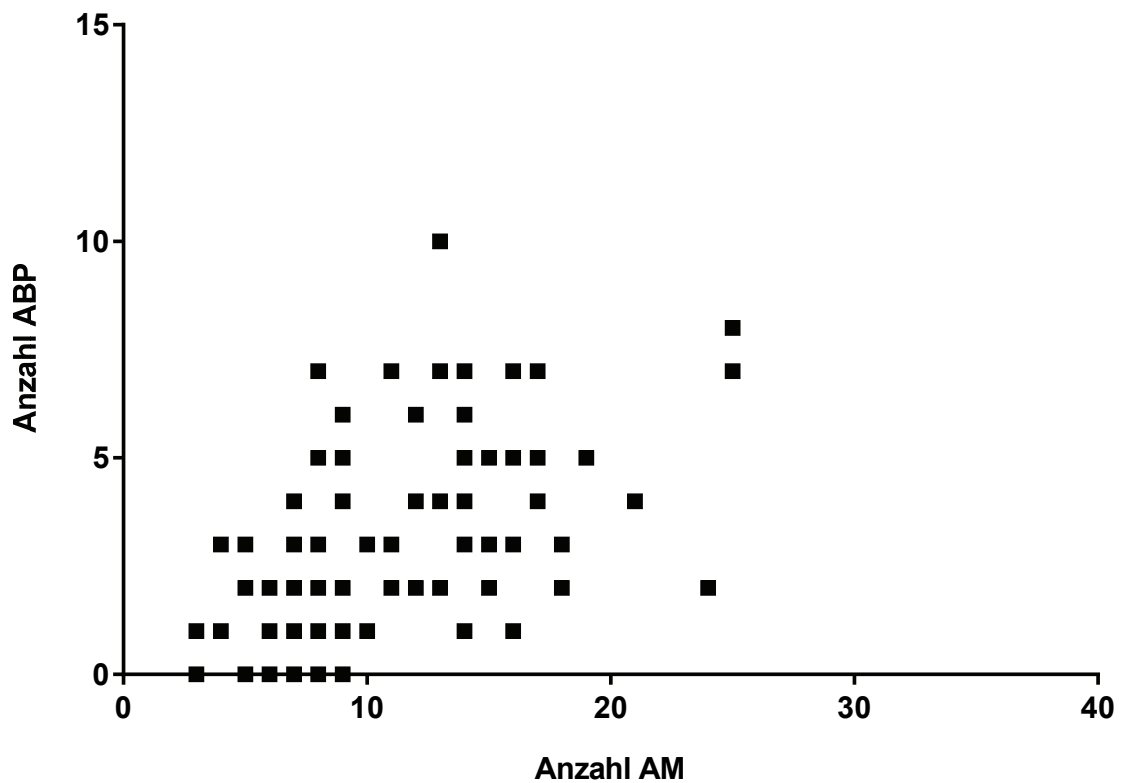


Abb. 4-5: Darstellung der Anzahl an ABP in Abhängigkeit von der Anzahl an Arzneimitteln (AM) als Punktwolke für die Neurologische Klinik

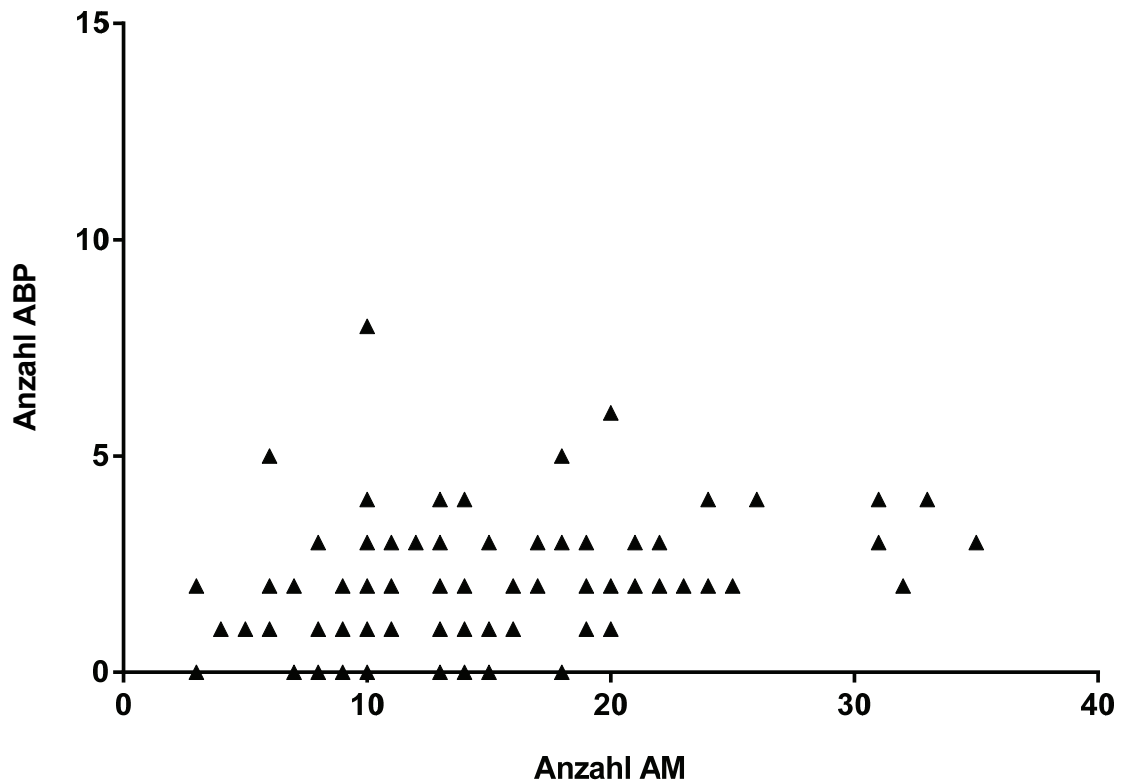


Abb. 4-6: Darstellung der Anzahl an ABP in Abhängigkeit von der Anzahl an Arzneimitteln (AM) als Punktwolke für die Medizinische Klinik III

4.1.3 Subgruppenanalyse für ältere Patienten

In der Vorphase wurden insgesamt 188 ältere Patienten pharmazeutisch betreut, hiervon waren 61 urologische, 59 neurologische und 68 internistische Patienten. Der Anteil an älteren Patienten in den Kliniken lag somit zwischen 56 % und 68 %. Tab. 4-8 zeigt die Patientencharakteristika dieser Subgruppe. Hier wird ersichtlich, dass das durchschnittliche Alter zwischen 72 und 78 Jahren lag. Die Geschlechterverteilung war in der Neurologischen Klinik ausgewogen, in der Urologischen Klinik waren mit 74 % deutlich mehr männliche Patienten, in der Medizinischen Klinik III mit 59 % mehr weibliche Patienten älter als 65 Jahre. Während Patienten der Urologischen Klinik mit durchschnittlich 8,9 Arzneimitteln am wenigsten erhielten, wiesen Patienten der Medizinischen Klinik III doppelt so viele Arzneimittel pro Patient auf (16,2 AM/Patient).

Tab. 4-8: Charakteristika der Subgruppe der älteren Patienten (ab 65 Jahren); AM=Arzneimittel, m=männlich, w= weiblich

Klinik	Anzahl Patienten	Geschlecht	Alter [Jahre]	Anzahl AM
Urologische Klinik	61	45 m, 16 w	MW = 72,9 (SD = 5,6; Min = 65; Max = 88)	MW = 8,9 (SD = 3,5; Min = 2; Max = 21)
Neurologische Klinik	59	31 m, 28 w	MW = 76,2 (SD = 6,9; Min = 65; Max = 90)	MW = 11,2 (SD = 4,6; Min = 4; Max = 25)
Medizinische Klinik III	68	28 m, 40 w	MW = 77,6 (SD = 7,3; Min = 65; Max = 97)	MW = 16,2 (SD = 7; Min = 3; Max = 35)
Gesamt	188	104 m, 84 w	75,6	12,26

Das Kriterium der Polymedikation mit mindestens fünf Arzneimittelverordnungen in der Medikation erfüllten 179 der 188 älteren Patienten (95,2 %).

4.1.3.1 Arzneimittelbezogene Probleme bei älteren Patienten

Die ABP wurden für die älteren Patienten nach deren Häufigkeiten in den jeweiligen „APS-Doc“-Kategorien ausgewertet, die Ergebnisse zeigt Tab. 4-9. Insgesamt traten bei älteren Patienten 472 ABP auf (MW=2,5; SD=2,1; Min=0; Max=11).

Die Umsetzungsrate der pharmazeutischen Empfehlungen in der Subgruppe der älteren Patienten lag bei 75 % (354 von 472 Empfehlungen zu ABP).

Durchschnittlich zeigten ältere Patienten der Urologischen Klinik 2,6 ABP/Patient (SD=2,3; Min=0; Max=11), der Neurologischen Klinik 3,0 ABP/Patient (SD=2,3; Min=0; Max=10) und der Medizinischen Klinik III 2,0 ABP/Patient (SD=1,4; Min=0; Max=6).

Auch bei den älteren Patienten zeigten sich die meisten ABP in der APS-Doc-Kategorie „Interaktion“ (Urologie: 29 %, Neurologie: 58 %; Med. III: 18 %). In der Urologischen Klinik waren zudem häufig ABP der Kategorie „Arzneimittel“ zu

verzeichnen (28 %). Patienten der Medizinischen Klinik III hatten zudem häufig ABP in den Kategorien „Arzneimittel“ (18 %), „Indikation“ (17 %) und „Dosierung“ (16 %).

Tab. 4-9: Verteilung der ABP nach „APS-Doc“ in den drei Kliniken für die Subgruppe der älteren Patienten

Hauptkategorie APS-Doc	Anzahl ABP		
	Urologische Klinik	Neurologische Klinik	Medizinische Klinik III
Arzneimittel (AM)	45	21	25
Darreichungsform/Stärke (DS)	16	7	3
Dosierung (DOS)	20	10	22
Indikation (IND)	7	10	23
Kontraindikation (KI)	4	1	15
Interaktion (WW)	46	102	24
Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)	5	2	3
Anwendung/Compliance (AC)	13	13	11
Applikation (AP)	2	3	3
Sonstiges (S)	2	6	8
Gesamt	160	175	137

Die Entstehungsorte der ABP für die Subgruppe der älteren Patienten ist in nachfolgender Tab. 4-10 dargestellt.

In der Urologischen Klinik zeigten sich die meisten ABP an der Aufnahmeschnittstelle (41 %). Im Gegensatz hierzu zeigten sich in den anderen beiden Kliniken vor allem ABP, die bei Aufnahme bereits bestanden (Neurologie: 42 %; Med. III: 42 %) und ABP, die während des stationären Aufenthaltes entstanden (Neurologie: 42 %, Med. III: 37 %).

Tab. 4-10: Verteilung der ABP nach Entstehungsort in den drei Kliniken für die Subgruppe der älteren Patienten

Klinik	ABP bei Aufnahme bestehend	ABP an Aufnahmeschnittstelle	ABP während stationärem Aufenthalt	ABP gesamt
Urologische Klinik	52	65	43	160
Neurologische Klinik	73	29	73	175
Medizinische Klinik III	57	30	50	137
Gesamt	182 (38,6 %)	124 (26,3 %)	166 (35,2 %)	472 (100 %)

4.1.3.2 Analyse potentiell inadäquater Medikamente für ältere Patienten

Für die Subgruppe der älteren Patienten wurde die Dreimonats-Prävalenz der PIM nach der PRISCUS-Liste ermittelt. Tab. 4-11 zeigt die verordneten Arzneistoffgruppen nach ATC-Code [118]. Die zugehörige Dreimonats-Prävalenz für die entsprechenden Kliniken finden sich im Anhang C, ebenso wie eine Auflistung der einzelnen Arzneistoffe.

Insgesamt wurden 117 PIM 1 bei den 188 rekrutierten älteren Patienten gefunden. 98 Patienten (52 % aller älteren Patienten) hatten mindestens ein potentiell ungeeignetes Arzneimittel in ihrer Medikation.

58 von 117 (49,6 %) PIM 1 befanden sich bereits vor der stationären Aufnahme in den Medikationsprofilen. Mit 75,4 % waren Psycholeptika die häufigste stationär neu verordnete Arzneistoffgruppe. Calciumkanalblocker wurden zu 66,7 % stationär neu verordnet sowie 33,3 % der Antiemetika und andere Mittel gegen Übelkeit sowie 25 % der Antihypertensiva. Alle anderen Arzneistoffe waren bereits zu über 90 % in den Medikationsprofilen bei Aufnahme auf die Projektstation vorhanden.

Tab. 4-11: Dreimonats-Prävalenzen potentiell inadäquater Medikamente (PIM 1) für ältere Patienten nach Arzneimittelgruppen definiert nach ATC-Code.

Platz	Arzneimittelgruppe [ATC-Code]	Dreimonats-Prävalenz	Davon bereits vor Aufnahme auf Projektstation
1	Psycholeptika (N05)	69 (59,0 %)	17 (24,6 %)
2	Psychoanaleptika (N06)	12 (10,3 %)	11 (91,6 %)
3	Antiarrhythmika (C01)	10 (8,5 %)	9 (90,0 %)
4	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit (A04)	6 (5,1 %)	4 (66,7 %)
5	Antihypertensiva (C02)	4 (3,4 %)	3 (75,0 %)
5	Antiphlogistika und Antirheumatika (M01)	4 (3,4 %)	4 (100 %)
7	Antithrombotika (B01)	3 (2,6 %)	3 (100 %)
7	Calcium-Kanal-Blocker (C08)	3 (2,6 %)	1 (33,3 %)
9	Muskelrelaxantien (M03)	2 (1,7 %)	2 (100 %)
10	Antibiotika (J01)	1 (0,86 %)	1 (100 %)
10	Betablocker (C07)	1 (0,86 %)	1 (100 %)
10	Periphere Vasodilatoren (C04)	1 (0,86 %)	1 (100 %)
10	Urologika (G04)	1 (0,86 %)	1 (100 %)

Betrachtet man die nicht eindeutig als PIM eingestuftten Arzneistoffe (PIM 2), zeigten sich die in Tab. 4-12 dargestellten Dreimonats-Prävalenzen. Insgesamt wurden 138 Verordnungen von Arzneistoffen von PIM 2 identifiziert.

105 von 188 (55,9 %) älteren Patienten erhielten mindestens ein PIM 2. Von den insgesamt 138 identifizierten Verordnungen von PIM 2 waren 74 (53,6 %) bereits vor Aufnahme auf die Projektstation in den Medikationsprofilen enthalten.

Alle Verordnungen aus der Gruppe „A03 – Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen“ erfolgten während des Aufenthalts auf der Projektstation. Weitere, hauptsächlich stationär verordnete Arzneistoffe, waren aus den Gruppen „Psycholeptika“ (71 %), „Antibiotika“ (66,7 %) und „Antiphlogistika, Antirheumatika“ (50 %).

Tab. 4-12: Dreimonats-Prävalenzen der nicht eindeutig als PIM beurteilten Arzneistoffe (PIM 2)

Platz	Arzneimittelgruppe [ATC-Code]	Dreimonats- Prävalenz	Davon bereits vor Aufnahme auf Projektstation
1	Psycholeptika (N05)	31	9 (29,0 %)
2	Antibiotika (J01)	30	10 (33,3 %)
3	Antiphlogistika, Antirheumatika (M01)	26	13 (50,0 %)
4	Antihypertensiva (C02)	11	10 (90,9 %)
5	Laxantien (A06)	9	7 (77,8 %)
6	Urologika (G04)	7	4 (57,1 %)
7	Psychoanaleptika (N06)	6	6 (100 %)
8	Calcium-Kanal-Blocker (C08)	5	5 (100 %)
9	Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (R03)	4	3 (75,0 %)
10	Antiarrhythmika (C01)	3	3 (100 %)
11	Antiepileptika (N03)	2	2 (100 %)
11	Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen (A03)	2	0 (0 %)
13	Analgetika (N02)	1	1 (100 %)
13	Antidiabetika (A10)	1	1 (100 %)

Insgesamt wiesen 152 von 188 (80,9 %) älteren Patienten mindestens ein PIM 1 oder PIM 2 in ihren Medikationsprofilen auf. Wie in Tab. 4-11 und Tab. 4-12 zu sehen, waren die Psycholeptika (ATC-Code N05) mit Abstand die am häufigsten verordneten PIM.

4.1.4 Heimpatienten

Ein Teil der Patienten waren im ambulanten Bereich Heimbewohner. Dies waren insgesamt 32 Patienten, 30 Patienten waren mindestens 65 Jahre alt. Tab. 4-13 gibt einen Überblick über die Charakteristika der Heimpatienten. In der Urologischen und der Neurologischen Klinik hatten mit durchschnittlich 3,2 ABP die Patienten mehr ABP als die Patienten der Medizinischen Klinik III mit 1,9 ABP/Patient.

Tab. 4-13: Patientencharakteristika der Heimpatienten in der Vorphase. w= weiblich, m=männlich; AM=Arzneimittel; ABP=arzneimittelbezogene Probleme; SD= Standardabweichung; Min=Minimum, Max=Maximum

Klinik	Geschlecht	Alter [Jahre]	Anzahl AM	Anzahl ABP
Urologische Klinik (n=5)	w (n = 2) m (n = 3)	MW = 78,4 (SD = 7,67; Min = 67; Max = 85)	MW = 12,0 (SD = 3,81; Min = 8; Max = 16)	MW = 3,2 (SD = 3,4; Min = 1; Max = 9)
Neurologische Klinik (n=10)	w (n = 9) m (n = 1)	MW = 81,1 (SD = 7,9; Min = 64; Max = 90)	MW = 13,7 (SD = 5,7; Min = 6; Max = 25)	MW = 3,2 (SD = 2,7; Min = 0; Max = 8)
Medizinische Klinik III (n=17)	w (n = 11) m (n = 6)	MW = 74,4 (SD = 10,9; Min = 48; Max = 91)	MW = 15,9 (SD = 5,9; Min = 5; Max = 25)	MW = 1,9 (SD = 1,1; Min = 0, Max = 4)

4.2 Hauptphase

4.2.1 Studienpopulation

Im vorgesehenen Studienzeitraum von zwölf Monaten konnten 61 Patienten eingeschlossen werden. Wie in Abb. 4-7 gezeigt, wurden 345 Patienten über die Teilnahme an der Studie aufgeklärt. Daraus ergibt sich eine Teilnahmequote von 17,7%. Die Drop-Out-Quote unter den randomisierten Patienten lag nur bei 1,6 %.

Ein Teil der Patienten (4,1 %) konnte nicht eingeschlossen werden, da die Patienten nicht erreicht wurden (z.B. Patient war bei Untersuchung/OP), weitere 13,6 % waren selbst nicht aufklärungsfähig, betreuende Personen nicht erreichbar oder die Betreuungssituation war nicht geklärt. Weitere 18,8 % der aufgeklärten Patienten wurden vor ihrer Zustimmung zur Studie wieder entlassen und waren damit nicht mehr kontaktierbar. 40,9% lehnten die Teilnahme ab.

Der Beginn der Rekrutierung und der erste Patienteneinschluss fanden im April 2012 statt, der letzte Patienteneinschluss im März 2013 und somit der letzte Follow-up-Termin im März 2014.

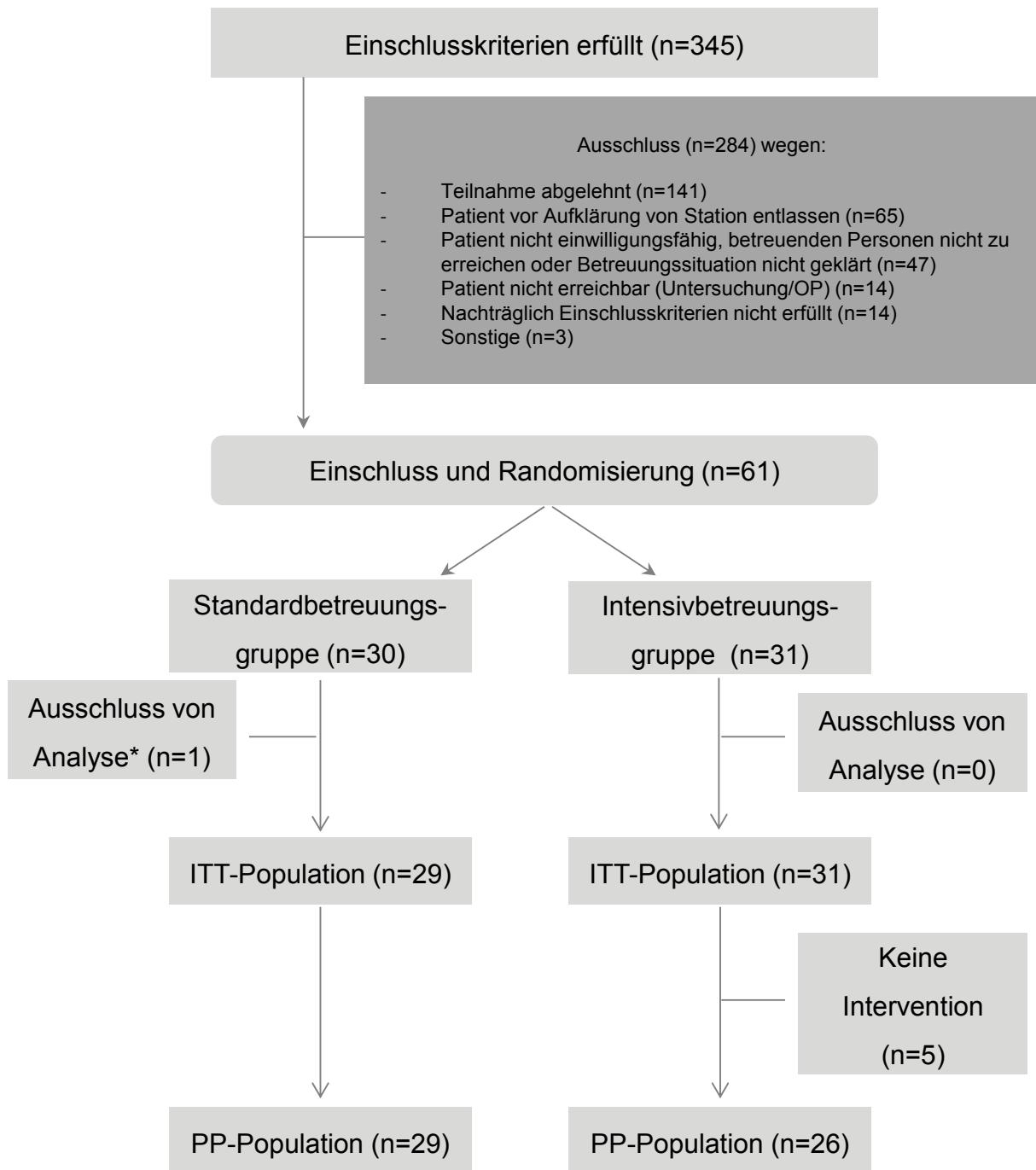


Abb. 4-7: Flussdiagramm der teilnehmenden Patienten in der Studie. ITT = Intention to treat, PP = Per protocol; *Patient wurde randomisiert, danach stellte sich heraus, dass Einschlusskriterien nicht erfüllt waren, da Einwilligung widerrufen wurde (Drop-Out).

40 Patienten konnten das gesamte Follow-up abschließen. Tab. 4-14 zeigt die Zensierungen für die Standard - und Intensivbetreuungsgruppe. Insgesamt traten elf Zensierungen in der Standardbetreuungsgruppe und neun in der

Intensivbetreuungsgruppe auf. Gründe für eine Zensierung waren Nicht-Erreichbarkeit des Patienten (z.B. wegen Umzug) oder Versterben.

Tab. 4-14: Auflistung der Zensierungen zu den jeweiligen Zeitpunkten; n_z =Anzahl Zensierungen; SG = Standardbetreuungsgruppe; IG = Intensivbetreuungsgruppe

Zeitpunkt [Wochen]	Anzahl Patienten	n_z (SG)	n_z (IG)
0	60	0	0
1	60	0	0
8	51	7	2
26	45	3	3
52	40	1	4

Zunächst wurden die beiden Studiengruppen hinsichtlich ihrer Ausgangs-Charakteristika verglichen. Diese sind in Tab. 4-15 dargestellt.

Tab. 4-15: Charakteristika der beiden Studiengruppen. MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum; AM = Arzneimittel; *Anzahl stationärer Arzneimittel für jeweils einen Patienten pro Gruppe fehlend

Variable	Standardbetreuungsgruppe (n = 29)	Intensivbetreuungsgruppe (n = 31)
Geschlecht	N = 17 (58,6 %) weiblich	N = 19 (61,3 %) weiblich
Lebenssituation	N = 22 (75,9 %) Pflegestufe, aber kein Heimbewohner	N = 20 (64,5 %) Pflegestufe, aber kein Heimbewohner
Alter [Jahre]	MW = 79,5 (SD = 8,6; Min = 66, Max = 99)	MW = 75,9 (SD = 6,9; Min = 66; Max = 91)
Dauer Aufenthalt [Tage]	MW = 10,1 (SD = 6,0; Min = 3; Max = 29)	MW = 11,9 (SD = 8,5; Min = 4, Max = 40)
Anzahl AM	MW = 16,25* (SD = 6,3; Min = 7; Max = 32)	MW = 17,3* (SD = 7,3; Min = 6; Max = 40)

Jeweils rund 60 % der Patienten beider Behandlungsgruppen waren weiblich. 64,5 % der Patienten der Intensivbetreuungsgruppe und 75,0 % der Patienten der Standard-

betreuungsgruppe wiesen ambulant eine Pflegestufe auf und waren keine Heimbewohner. Die verbleibenden 35,5 %, beziehungsweise 25 % der Patienten wurden aus einem Heim ins Krankenhaus eingewiesen.

Hinsichtlich des Alters waren die Patienten der Standardbetreuungsgruppe im Durchschnitt 3,5 Jahre älter als die Patienten der Intensivbetreuungsgruppe (79,5 Jahre vs. 75,9 Jahre). Die Dauer des Aufenthaltes war in der Standardbetreuungsgruppe im Durchschnitt rund zwei Tage kürzer als in der Intensivbetreuungsgruppe. Patienten der Standardbetreuungsgruppe wiesen in der Anzahl an Arzneimitteln im Durchschnitt ein Arzneimittel weniger auf als Patienten der Intensivbetreuungsgruppe (16,3 AM vs. 17,3 AM). Das Kriterium der Polymedikation von mindestens fünf Arzneimitteln in der Medikation erfüllten in der Standardbetreuungsgruppe 28 von 29 Patienten und in der Intensivbetreuungsgruppe 30 von 31 Patienten. Bei jeweils einem Patienten der Standard- und Intensivbetreuungsgruppe ist die genaue Anzahl der stationären Arzneimittel nicht dokumentiert.

Abb. 4-8 zeigt, wie die eingeschlossenen Patienten auf die unterschiedlichen Projektkliniken verteilt waren.

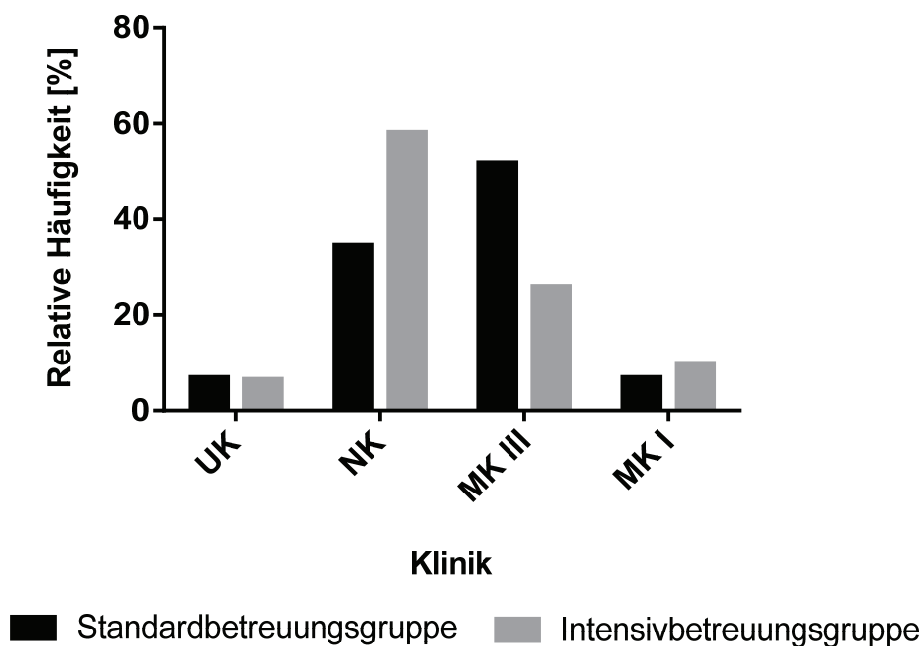


Abb. 4-8: Verteilung der Patienten ($n_P = 60$) auf die jeweiligen Fachabteilungen (UK = Urologische Klinik; NK = Neurologische Klinik; MK III = Medizinische Klinik III; MK I = Medizinische Klinik I).

Urologische und kardiologische Patienten wurden ähnlich häufig in Standard- und Intensivbetreuungsgruppe randomisiert. In der Neurologischen Klinik wurden jedoch deutlich mehr Patienten in die Intensivbetreuungsgruppe und dementsprechend in der Medizinischen Klinik III deutlich mehr Patienten in die Standardbetreuungsgruppe randomisiert.

4.2.2 Arzneimittelbezogene Wiedereinweisungen

Insgesamt wurden 52 stationäre Wiedereinweisungen innerhalb des zwölfmonatigen Beobachtungszeitraumes dokumentiert. Hiervon traten fünf innerhalb der ersten Woche nach Entlassung auf, 15 zwischen einer und acht Wochen, weitere 14 zwischen acht Wochen und einem halben Jahr sowie weitere 18 zwischen einem halben und einem Jahr nach Entlassung.

In einer ersten internen Bewertungsrunde wurden 31 stationäre Wiedereinweisungen von dem dreiköpfigen Studienapotheker-Gremium als nicht arzneimittelbezogen eingestuft. Dies waren z.B. chirurgische Eingriffe oder Zahnextraktionen, denen kein Bezug zur Arzneimitteltherapie zugeschrieben wurde. Elf Wiedereinweisungen wurden in der ersten Runde als arzneimittelbezogen gewertet. Meist wurde hier schon im Arztbrief ein Arzneimittelbezug beschrieben. Weitere zehn Wiedereinweisungen wurden als fraglich arzneimittelbezogen bewertet; eine Wiedereinweisung war nicht abschließend beurteilbar.

In der zweiten Bewertungsrunde wurden die zehn fraglich arzneimittelbezogenen Fälle unabhängig voneinander drei Experten vorgelegt. Hier wurde ein Fall mehrheitlich als „plausible“ und ein Fall als „likely“ eingestuft. Diese beiden Fälle wurden damit als arzneimittelbezogen gewertet. Vier Fälle wurden als „doubtful“ und weitere vier Fälle als „unlikely“ eingestuft. Daher wurden diese Fälle als nicht arzneimittelbezogene Wiedereinweisungen bewertet (vgl. Anhang C).

Von den somit insgesamt 13 ABW wurden die zugrundeliegenden UAW in sieben Fällen als „nicht-vermeidbar“, in vier als „abschwächbar“, in einem als „vermeidbar“ und in einem als „nicht beurteilbar“ bewertet.

Von insgesamt sieben ABW in der Standardbetreuungsgruppe waren vier der zugrundeliegenden UAW „abschwächbar“ oder „vermeidbar“, drei waren „nicht

vermeidbar“. Die sechs ABW in der Intensivbetreuungsgruppe verteilten sich auf nur drei Patienten. Von den sechs ABW war je eine mit dem zugrundeliegenden UAW „abschwächbar“ bzw. „nicht beurteilbar“. Vier ABW waren „nicht vermeidbar“.

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer pro ABW betrug 19,8 Tage, für solche, die durch vermeidbare oder abschwächbare UAW verursacht wurden, 13,4 Tage.

Aus den angegebenen Häufigkeiten berechnet sich nach Gleichung 3-3 eine Einjahresinzidenz von 27 ABW pro 1000 Personenmonaten oder 20,7 Personen mit ABW in 1000 Personenmonaten. Für die ABW, die durch vermeidbare oder abschwächbare UAW verursacht wurden, ergibt sich eine Einjahresinzidenz von 9,6 ABW pro 1000 Personenmonaten oder 9,6 Personen mit ABW pro 1000 Personenmonaten.

Mögliche Einflussfaktoren auf das Auftreten von ABW wurden zunächst univariat mittels Poisson-Regression untersucht. Es wurde hier angenommen, dass die Poisson-Verteilung aufgrund des Vorliegens statistisch seltener Ereignisse geeignet ist. Auf eine Darstellung von Häufigkeiten wie in der Vorphase wurde aufgrund der niedrigen Ereignisrate verzichtet.

Tab. 4-16: Getestete Einflussfaktoren auf die Anzahl an ABW mittels Poisson-Regression unter Angabe des p-Wertes; AM = Arzneimittel

Einflussfaktor	p-Wert
Geschlecht	0,9316
Lebenssituation	0,5956
Anzahl Medikationsänderungen	<0,0001
Alter [Jahre]	0,0366
Dauer Aufenthalt Projektstation [Tage]	0,1915
Anzahl PIM 1	0,3291
Anzahl PIM 2	0,3605
Stationäre Anzahl AM	0,6478

Die Anzahl an Medikationsveränderungen ($p < 0,0001$) und das Alter ($p = 0,0366$) wurden als statistisch signifikante Einflussfaktoren auf die Anzahl ABW ermittelt. Alle

anderen getesteten Einflussfaktoren waren statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$; vgl. Tab. 4-16).

60 Patienten der Intention-to-treat-Population wurden in der Kaplan-Meier-Analyse berücksichtigt. Wie in Abb. 4-9 zu sehen, verläuft die Kurve der Intensivbetreuungsgruppe über der der Standardbetreuungsgruppe.

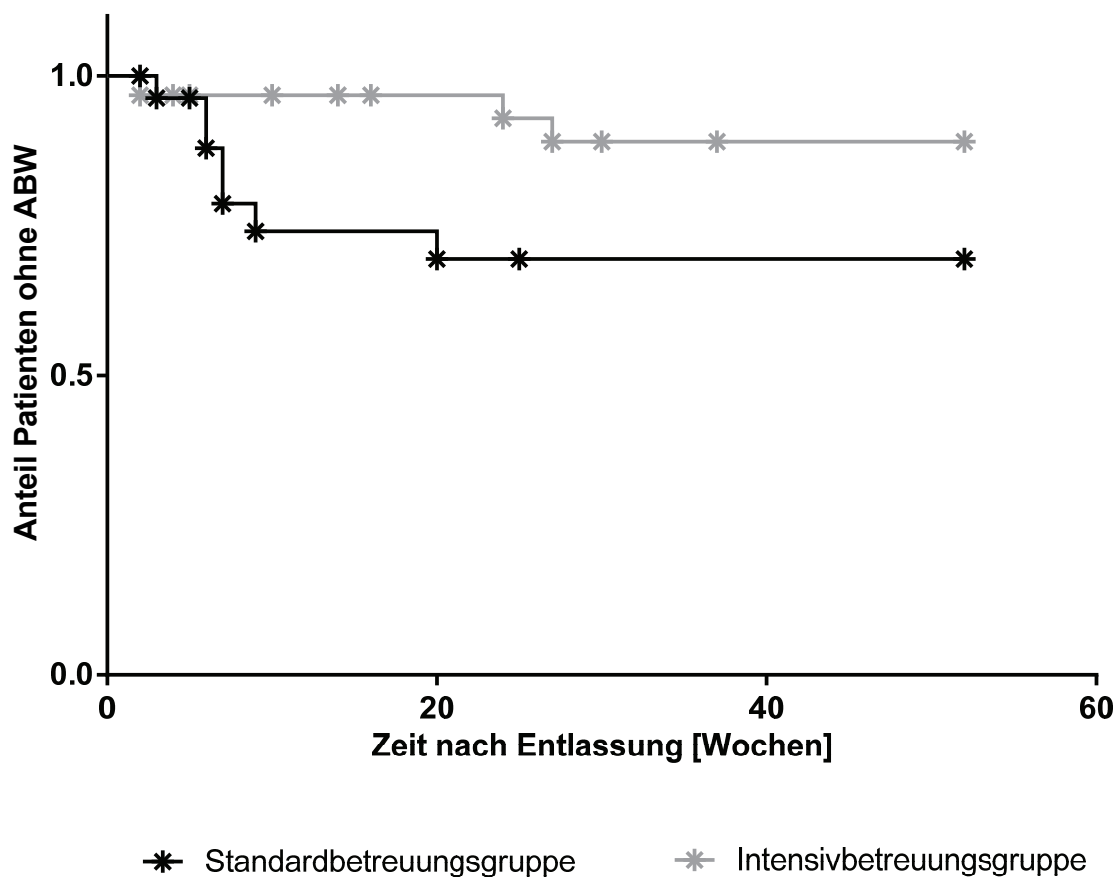


Abb. 4-9: Kaplan-Meier-Plot der arzneimittelbezogenen Wiedereinweisungen (ABW) der Intention-to-treat-Population (Zensierungen sind als * dargestellt).

Eine Woche nach Entlassung kreuzen sich die Kurven einmalig durch ein frühes Ereignis in der Intensivbetreuungsgruppe. Danach verläuft die Kurve der Intensivbetreuungsgruppe parallel zur x-Achse, hier tritt bis 24 Wochen nach Entlassung kein weiteres Ereignis auf. Bis 20 Wochen nach Entlassung traten in der Standardbetreuungsgruppe sieben Ereignisse auf.

Der statistische Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven (vgl. Abb. 4-9) der beiden Studiengruppen mit dem Logrank-Test ergab einen p-Wert von 0,0684 und war somit bei einem Signifikanzniveau von $p=0,05$ knapp nicht signifikant. Das Hazard-Ratio für die Intensivbetreuungsgruppe berechnet sich zu 0,305 (Konfidenzintervall (KI): 0,079-1,185; $p=0,0864$).

In die Per-protocol-Population (vgl. Abb. 4-10) wurden nur Patienten eingeschlossen, die das Studienprotokoll erfüllten. Somit wurden hier Patienten ausgeschlossen, die trotz der Zuteilung zur Intensivbetreuungsgruppe keine Pharmazeutische Betreuung erhielten.

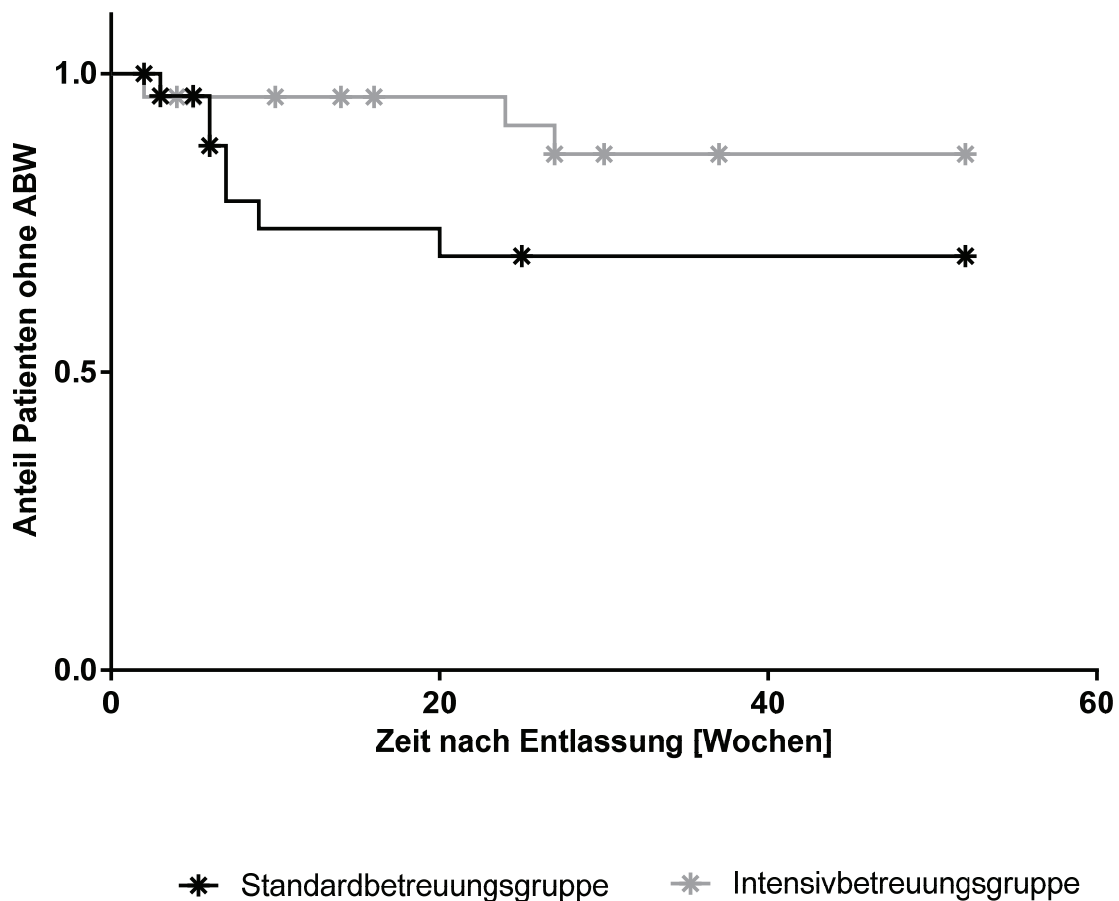


Abb. 4-10: Kaplan-Meier-Plot der arzneimittelbezogenen Wiedereinweisungen (ABW) in der Per-protocol-Population (Zensierungen sind als * dargestellt).

Auch in der Per-Protocol-Population verläuft der Graph der Intensivbetreuungsgruppe über dem der Standardbetreuungsgruppe. Ebenso wie in der Intention-to-treat-Population kreuzen sich die Kurven einmalig durch ein frühes Ereignis in der

Intensivbetreuungsgruppe zwei Wochen nach Entlassung. Der weitere Kurvenverlauf spiegelt sieben Ereignisse in der Standardbetreuungsgruppe bis 20 Wochen nach Entlassung wider. Die Kurve der Intensivbetreuungsgruppe zeigt einen parallelen Verlauf zur x-Achse in diesem Zeitraum.

In der Per-protocol-Population ergab der Logrank-Test einen p-Wert von 0,1373. Das Hazard-Ratio wurde für die Intensivbetreuungsgruppe mit 0,374 ermittelt (KI: 0,096-1,451; $p=0,1552$).

Als Sensitivitätsanalyse wurde die Analyse nochmals mit Tagen als Zeiteinheit durchgeführt. Diese ergab aber nur minimale Abweichungen und hat daher keine Relevanz für die Interpretation der Ergebnisse.

Zur Analyse möglicher Einflussfaktoren wurde zusätzlich das Cox-Proportional-Hazard-Modell gewählt. Tab. 4-17 zeigt die jeweiligen p-Werte des Einflussfaktors und das entsprechende Ergebnis für den Vergleich der ABW-freien Zeit zwischen den beiden Behandlungsgruppen (p-Wert). Die Variable „Abteilung“ konnte nicht als Einflussfaktor berücksichtigt werden, da es in einer Abteilung kein Ereignis gab oder die Fallzahlen pro Abteilung zu gering waren. Von den Einflussfaktoren wurden „Geschlecht“ und „Lebenssituation“ als kategorielle Variablen, die anderen Einflussfaktoren als kontinuierliche Variablen im Modell berücksichtigt.

Ohne Einbeziehung von Einflussfaktoren ist das Risiko, eine ABW zu erleiden, in der Standardbetreuungsgruppe um den Faktor 3,276 gegenüber der Intensivbetreuungsgruppe erhöht (HR: 3,276 [KI: 0,844-12,716]).

Wie aus Tab. 4-17 zu entnehmen ist, hat die „Dauer des Aufenthaltes“ einen signifikanter Einfluss auf den Behandlungsgruppenunterschied ($p=0,0203$). Dieser resultierte in einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit für die Intensivbetreuungsgruppe, **keine** ABW zu erleiden ($p=0,0331$). Ein eintägig längerer Aufenthalt auf der Projektstation erhöhte das Risiko für das Auftreten einer ABW 1,1-fach, in Wochen ausgedrückt erhöhte ein um eine Woche längerer Aufenthalt das Risiko für das Auftreten einer ABW um fast das Doppelte (HR: 1,910 [KI: 1,106-3,298]). Auch die Einflussvariable „Medikationsänderung“ ergab einen signifikanter Einfluss auf die Zeit ohne ABW ($p=0,0129$). Allerdings war die ABW-freie Zeit in diesem Modell zwischen Standard- und Intensivbetreuungsgruppe nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,1964$). Als dritte signifikante Einflussvariable zeigte sich das „Alter“ ($p=0,0144$), wobei das

Risiko eine ABW zu erleiden, mit zunehmendem Alter abnahm. Unter Einbeziehung der Variable „Alter“ in das Cox-Proportional-Hazard-Modell ergab sich für die Standardbetreuungsgruppe ein 4,621-fach erhöhtes Risiko für eine ABW aufgrund des Behandlungsunterschiedes (HR: 4,621 [KI: 1,178-18,132]).

Für alle anderen Einflussfaktoren konnte kein signifikanter Einfluss auf die ABW-freie Zeit sowie kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im jeweiligen Cox-Proportional-Hazard-Modell gezeigt werden.

Tab. 4-17: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit verschiedenen Einflussfaktoren. Das Hazard Ratio (HR) quantifiziert den Einfluss des untersuchten Faktors auf das ABW-Risiko (links) bzw. das Risiko der Standardbetreuungsgruppe in Bezug auf die Intensivbetreuungsgruppe (rechts). Die Auswertung erfolgte mit den Daten der Intention-to-treat-Population.

Einflussfaktor	Effekt Einflussfaktor		Effekt Behandlungsgruppe	
	HR	p-Wert	HR	p-Wert
Geschlecht	0,805	0,7321	3,258	0,0880
Lebenssituation	1,011	0,9889	3,282	0,0922
Dauer Aufenthalt Projektstation [d]	1,097	0,0203	5,763	0,0331
Anzahl PIM1	0,977	0,9658	3,263	0,0901
Anzahl PIM2	1,268	0,4923	3,352	0,0807
Alter [Jahre]	0,858	0,0144	4,621	0,0282
Anzahl Medikationsänderung	1,061	0,0129	2,513	0,1964
Stationäre Anzahl AM	1,040	0,3870	3,542	0,0697

Die statistisch signifikanten Risikofaktoren „Alter“, „Anzahl Medikationsänderungen“ und „Dauer des Aufenthaltes“ wurden unter Einbeziehung der Behandlungsgruppe in einem **multivariaten Cox-Proportional-Hazard-Modell** getestet. Um besser greifbare Ergebnisse zu erhalten, wurde die Aufenthaltsdauer in Wochen und die Anzahl an Medikationsänderungen in Gruppen zu je fünf Medikationsänderungen zusammengefasst. Hierbei ergab sich für die Standardbetreuungsgruppe ein 5,588-faches Risiko eine ABW zu erleiden ($p=0,0247$; KI: 1,245-25,085). Das Risiko für

eine ABW war bei einwöchiger Aufenthaltsdauer 2,173-fach erhöht ($p=0,0138$; KI: 1,172-4,030) und bei fünf Medikationsänderungen 1,368-fach erhöht ($p=0,0389$; KI: 1,016-1,841). Mit zunehmendem Alter war das Risiko erniedrigt ($HR=0,835$; $p=0,0217$; KI: 0,715-0,974), ein um ein Lebensjahr jüngerer Patient hatte somit ein 1,19-faches Risiko eine ABW zu erleiden.

4.2.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Insgesamt wurden 157 UAW-verdächtige Symptome und stationären Wiedereinweisungen im Rahmen der Studie erfasst (vgl. Tab. 4-18).

Tab. 4-18: Bewertung der UAW-verdächtigen Symptome und stationären Wiedereinweisungen (stat. WE) hinsichtlich Kausalität, Vermeidbarkeit und Schweregrad differenziert nach dem Zeitpunkt des Auftretens (während des initialen stationären Aufenthalts, während des Follow-up-Zeitraums)

Zeitpunkt	UAW-verdächtiges Symptom/stat. WE	UAW	Vermeidbarkeit	Schweregrad
Während des Follow-up-Zeitraums	n=125	n=35	nicht vermeidbar (n=19)	D (n=3)
			abschwächbar (n=7)	E (n=6)
			vermeidbar (n=7)	F (n=4)
			nicht beurteilbar (n=2)	H (n=1)
Während des initialen stationären Aufenthaltes	n=32	n=18	nicht vermeidbar (n=9)	D (n=4)
			abschwächbar (n=1)	F (n=1)
			vermeidbar (n=4)	
			kein Konsens (n=4)	
Gesamt	n=157	n=53	nicht vermeidbar (n=28) abschwächbar (n=8) vermeidbar (n=11) nicht beurteilbar (n=2) kein Konsens (n=4)	D (n=7) E (n=6) F (n=5) H (n=1)

Hiervon traten 32 UAW-verdächtige Symptome während des initialen stationären Aufenthaltes auf einer der Projektstationen auf. 52 stationäre Wiedereinweisungen und 73 sonstige UAW-verdächtige Symptome traten im Verlauf des Einjahres-Follow-up-Zeitraums auf. Tab. 4-18 zeigt die Einstufung der UAW-verdächtigen Symptome hinsichtlich Kausalität, Vermeidbarkeit und Schweregrad. Insgesamt wurden von 157

UAW-verdächtigen Symptomen und stationären Wiedereinweisungen 53 als UAW bewertet (34 %). 19 der 53 UAW wurden als vermeidbar oder abschwächbar im Bewertungsverfahren eingeschätzt (36 %), zwei UAW waren hinsichtlich der Vermeidbarkeit nicht beurteilbar. Die vermeidbaren oder abschwächbaren UAW wurden vor allem mit den NCC-MERP-Kategorien D, E und F bewertet. Nur ein UAW wurde der Kategorie H zugeordnet.

Die Verteilung der UAW und der Anteil der vermeidbaren/abschwächbaren UAW auf die beiden Behandlungsgruppen sind in Tab. 4-19 dargestellt.

Nach Entlassung von einer Projektstation zeigte sich somit bei 23 Patienten eine UAW, bei zehn Patienten der Standard- und bei 13 der Intensivbetreuungsgruppe. Insgesamt traten 35 UAW auf, davon 14 in der Standardbetreuungsgruppe, von denen sechs als vermeidbar eingeschätzt wurden und 21 in der Intensivbetreuungsgruppe, von denen acht als vermeidbar eingeschätzt wurden.

Tab. 4-19: Verteilung der UAW auf die Standard- und Intensivbetreuungsgruppe

Zeitpunkt	Standardbetreuungsgruppe		Intensivbetreuungsgruppe	
	Anzahl Patienten mit UAW	Anzahl UAW	Anzahl Patienten mit UAW	Anzahl UAW
Follow-up-Zeitraum	10	14	13	21
Davon vermeidbar/ abschwächbar	6	6	7	8
Initialer stationärer Aufenthalt	7	9	7	9
Davon vermeidbar/ abschwächbar	0	0	4	5
Gesamt-UAW	14	23	17	30
davon vermeidbar/ abschwächbar	6	6	10	13

Die Einjahres-Inzidenz betrug damit nach Gleichung 3-3 82 UAW in 1000 Personenmonaten bzw. 61 Personen mit UAW in 1000 Personenmonaten. Für die vermeidbaren UAW ergab sich eine Inzidenz von 28,1 vermeidbaren/abschwächbaren UAW pro 1000 Personenmonaten oder 26,2 Personen mit vermeidbaren/abschwächbaren UAW pro 1000 Personenmonaten.

Den vermeidbaren oder abschwächbaren UAW wurden ein oder mehrere mögliche Medikationsfehler zugeordnet (siehe Tab. 4-20). Häufig finden sich hier Medikationsfehler, die das Monitoring betreffen oder die Dosierung von Arzneimitteln.

Tab. 4-20: Vermeidbare UAW und mögliche vorausgehende Medikationsfehler

Schweregrad NCC-MERP	Potentielle Medikationsfehler
D	Überdosierung
	Ungeeignete Darreichungsform, falsche Applikation
	Übertragungsfehler, Überdosierung, unzureichende Arzneimittelanamnese
	Überdosierung
	Monitoring
	Monitoring, Überdosierung
E	Übertragungsfehler/ Nicht-Fortführen einer vorangegangenen Medikation
	Fehlendes Arzneimittel trotz vorliegender Indikation (Prophylaxe)
	Fehlendes Arzneimittel trotz vorliegender Indikation
	Adhärenz
	Monitoring
F	Übertragungsfehler
	Arzneimittelinteraktion
	Arzneimittelinteraktion, ungeeignetes Arzneimittel
	Mangelnde Information über Indikation, Pausieren der Medikation trotz Indikation
H	Adhärenz, Monitoring
	Ungeeignetes Arzneimittel
	Adhärenz, Kommunikation
H	Überdosierung, Monitoring

Im nächsten Schritt wurden mögliche Faktoren mit Einfluss auf das Auftreten von UAW in einer univariaten Analyse untersucht (Tab. 4-21). Hierbei wurden die Aufenthaltsdauer auf Projektstation ($p=0,0004$), die stationäre Anzahl an Arzneimitteln ($p=0,0005$) sowie die Anzahl an PIM 2 ($p=0,0239$) als statistisch signifikante Einflussfaktoren ($p<0,05$) im Poisson'schen Regressionsmodell ermittelt. Die anderen untersuchten Faktoren hatten keinen signifikanten Einfluss ($p>0,05$).

Tab. 4-21: Getestete Einflussfaktoren auf die Gesamt-Anzahl an UAW mittels Poisson-Regression unter Angabe des p-Wertes; AM = Arzneimittel

Einflussfaktor	p-Wert
Geschlecht	0,0518
Lebenssituation	0,6365
Anzahl Medikationsänderungen	0,0747
Alter [Jahre]	0,5040
Dauer Aufenthalt Projektstation [Tage]	0,0004
Anzahl PIM 1	0,4684
Anzahl PIM 2	0,0239
Stationäre Anzahl AM	0,0005

Analog zur zeitabhängigen Analyse der ABW wurden auch die UAW, die während des zwölfmonatigen Follow-up-Zeitraums in den beiden Studiengruppen auftraten, mit dem Logrank-Test verglichen. In Abb. 4-11 ist der Kaplan-Meier-Plot für die Intention-to-treat-Population dargestellt, Abb. 4-12 zeigt diesen für die Per-protocol-Population.

Die Kurven der beiden Behandlungsgruppen zeigen im Kaplan-Meier-Plot (Abb. 4-11) mehrere Überschneidungen in den ersten Wochen nach Entlassung, damit zeigt keine der beiden Behandlungsgruppen in diesem Zeitraum eine klare Überlegenheit gegenüber der anderen. Zwischen acht und ca. 45 Wochen nach Entlassung verläuft die Kurve der Intensivbetreuungsgruppe über der der Standardbetreuungsgruppe. Danach gleichen sich die Kurvenverläufe an, bis sie sich vor Beendigung des Beobachtungszeitraumes ein weiteres Mal überschneiden.

Im Logrank-Test ergab sich in der Intention-to-treat-Population ein p-Wert von $p = 0,8793$. Das berechnete Hazard-Ratio für die Intensivbetreuungsgruppe betrug 0,938 (Konfidenzintervall 0,410-2,147, $p=0,8800$).

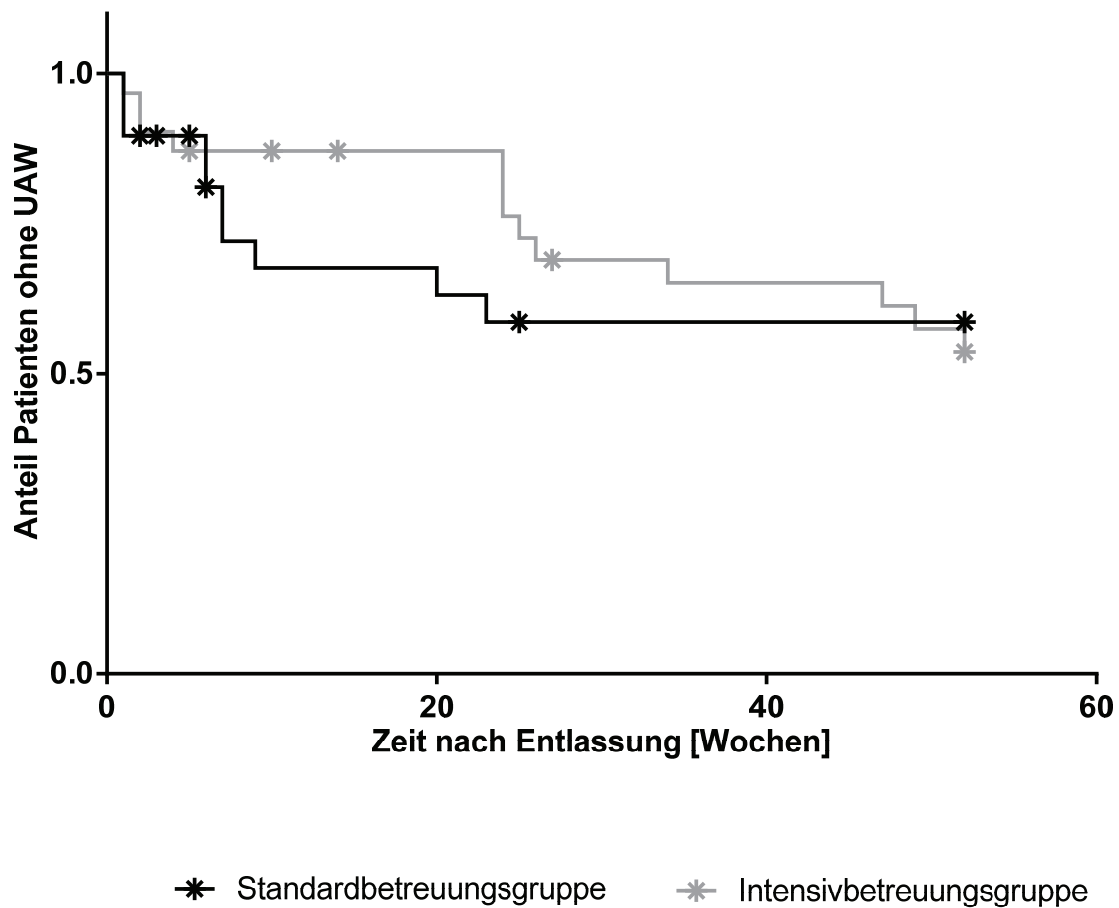


Abb. 4-11: Kaplan-Meier-Plot der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in der Intention-to-treat-Population

Die Kaplan-Meier-Kurven (vgl. Abb. 4-12) für die Zeit ohne UAW in der Per-protocol-Population ähneln den Kurven in der Intention-to-treat-Population: Zu Beginn des Follow-up-Zeitraums sind mehrere Überschneidungen der Kurvenverläufe zu erkennen. Zwischen 6 und ca. 20 Wochen nach Entlassung zeigt sich ein Vorteil für die Intensivbetreuungsgruppe. Anschließend nähern sich die Kurvenverläufe, bedingt durch UAW-Ereignisse in der Intensivbetreuungsgruppe, einander an.

Im Logrank-Test ergab sich für die Per-protocol-Population ein p-Wert von $p=0,8446$. Das Hazard-Ratio für die Intensivbetreuungsgruppe betrug im Beobachtungszeitraum 1,086 (KI: 0,468-2,522, $p=0,8470$).

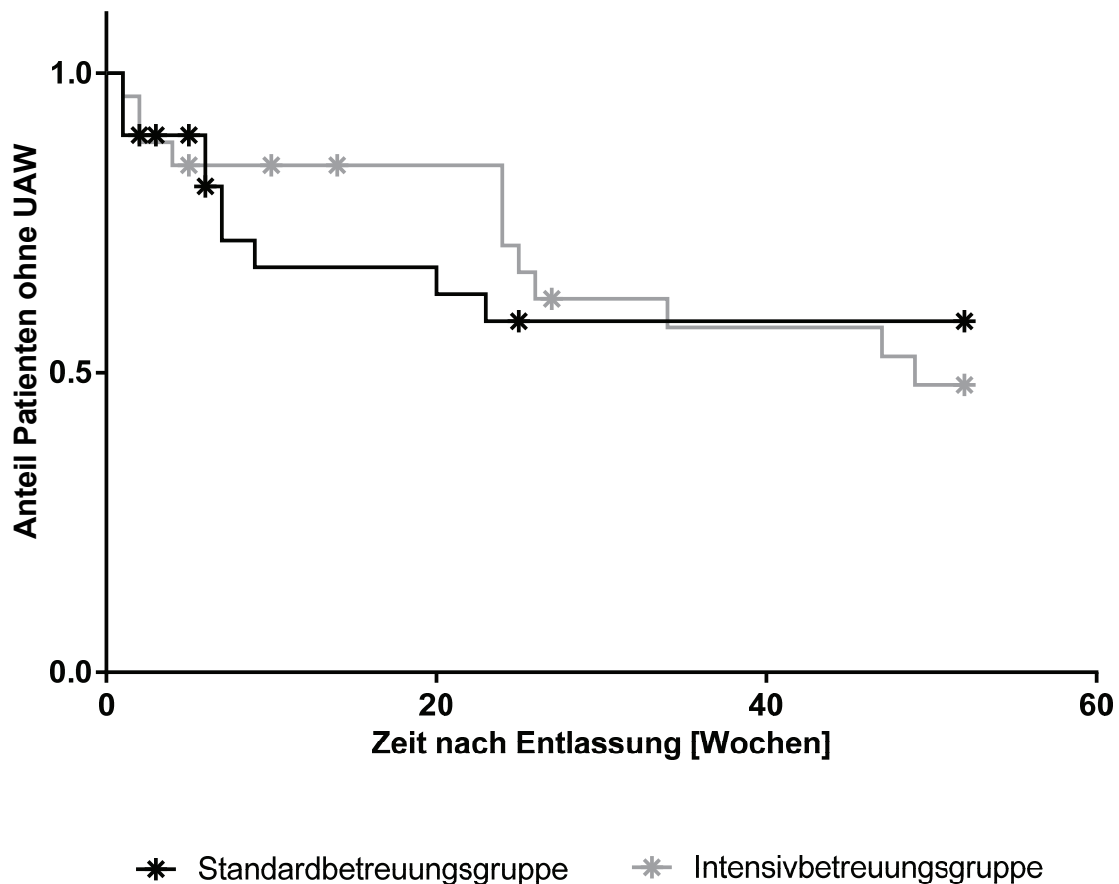


Abb. 4-12: Kaplan-Meier-Plot der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in der Per-protocol-Population.

4.2.4 Potentiell inadäquate Medikation für ältere Patienten

15 Patienten der Standardbetreuungsgruppe (51,7 %) und 16 Patienten der Intensivbetreuungsgruppe (51,6 %) erhielten mindestens ein PIM 1. Über alle Behandlungsgruppen erhielten somit 51,6 % (31 von 60 Patienten) der Patienten mindestens ein PIM 1. Abb. 4-13 zeigt die Verteilung der Anzahl an PIM pro Patient für die Standard- und Intensivbetreuungsgruppe. Wenn die Patienten PIM in ihrer Medikation aufwiesen, war dies meist nur eins.

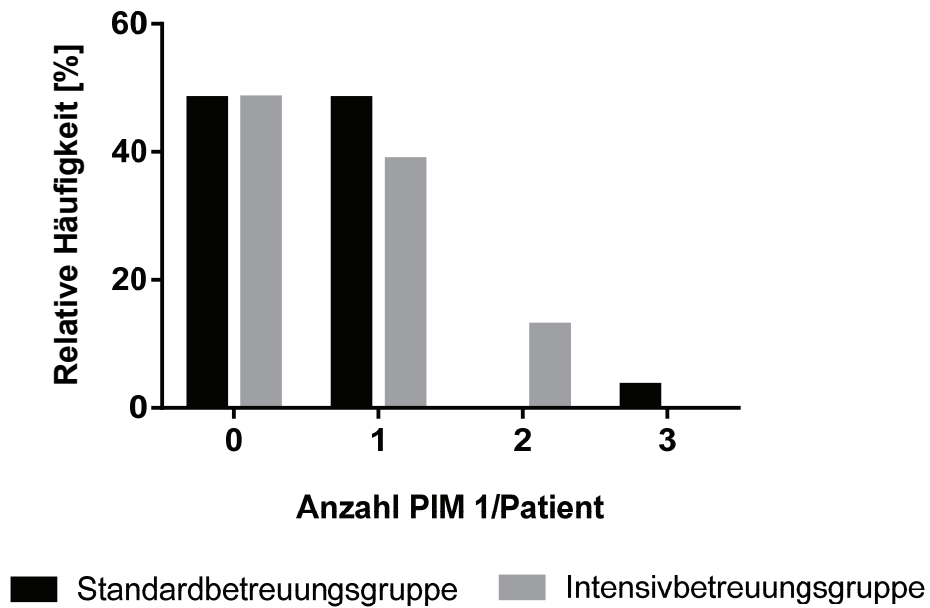


Abb. 4-13: Relative Häufigkeit der Patienten mit PIM 1 bezogen auf den gesamten Studienzeitraum (Einjahres-Prävalenz)

Die relativen Häufigkeiten der Patienten mit PIM 2 sind in Abb. 4-14 dargestellt.

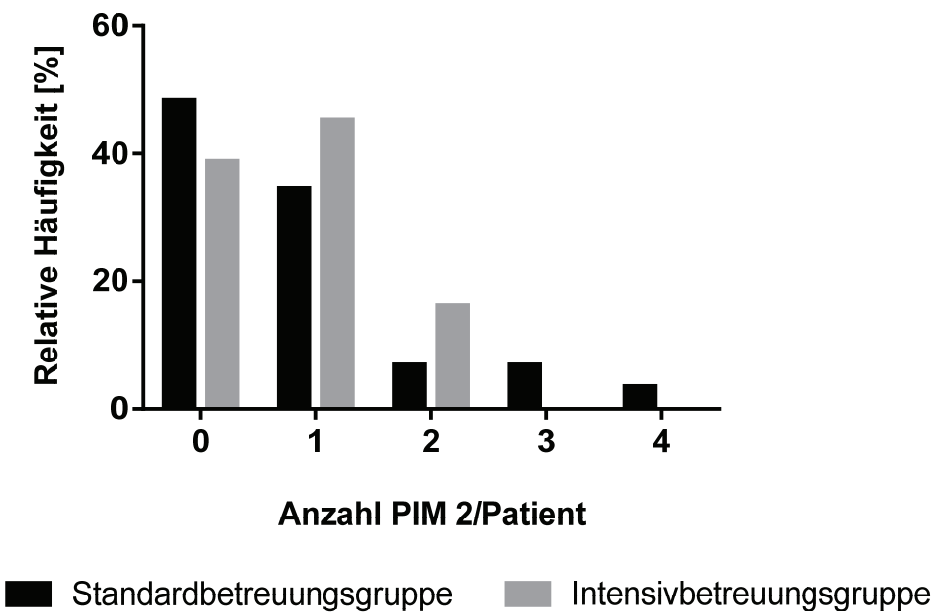


Abb. 4-14: Relative Häufigkeit der Patienten mit PIM 2 bezogen auf den gesamten Studienzeitraum (Einjahres-Prävalenz)

15 Patienten der Standardbetreuungsgruppe (51,7 %) und 19 Patienten der Intensivbetreuungsgruppe (61,3 %) erhielten mindestens ein PIM 2. Dies entspricht einem Prozentsatz von 56,6 % (34 von 60) Patienten, die mindestens ein PIM 2 in ihrer Medikation aufwiesen, bezogen auf beide Studiengruppen.

Patienten der Intensivbetreuungsgruppe erhielten entweder gar kein PIM 2, oder ein bis zwei PIM 2. Patienten in der Standardbetreuungsgruppe wiesen häufig nur ein einzelnes PIM 2 in ihrer Medikation auf. Vereinzelt wiesen Patienten bis zu vier PIM 2 in ihrer Medikation auf (vgl. Abb. 4-14).

Für jeden Patienten wurde aus der über ein Jahr erhobenen Dokumentation des Medikationsverlaufs die Einjahres-Prävalenz der PIM bestimmt. Tab. 4-22 und Tab. 4-23 zeigen die Ergebnisse und die jeweiligen Prävalenzen getrennt nach Intensivbetreuungs- und Standardbetreuungsgruppe. Für beide Behandlungsgruppen sind sowohl für PIM 1 als auch PIM 2 mit Abstand die höchsten Einjahres-Prävalenzen für die Gruppe der Psycholeptika (ATC-Code N05) zu verzeichnen. Die Standardbetreuungsgruppe zeigte insgesamt und in der Gruppe der Psycholeptika weniger PIM 1 als die Intensivbetreuungsgruppe (vgl. Tab. 4-22).

Tab. 4-22: Einjahres-Prävalenz der PIM 1 insgesamt und deren Verteilung auf die Intensivbetreuungsgruppe (IG) und Standardbetreuungsgruppe (SG)

Arzneimittelgruppe [ATC-Code]	Gesamt	SG	IG
Psycholeptika (N05)	25	8	17
Antiarrhythmika (C01)	5	1	4
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit (A04)	6	3	4
Urologika (G04)	4	1	3
Antihistaminika, systemisch (R06)	2	1	1
Psychoanaleptika (N06)	2	2	0
Antihypertensiva (C02)	1	1	0
Antithrombotika (B01)	1	1	0
Calciumkanalblocker (C08)	1	0	1
Muskelrelaxantien (M03)	1	0	1
Antibiotika (J01)	1	1	0
Periphere Vasodilatoren (C04)	1	1	0
Gesamt	50	20	31

Bezüglich der PIM 2 wurden mit 31 PIM 2 in der Standard- und 34 PIM 2 in der Intensivbetreuungsgruppe ähnliche Einjahres-Prävalenzen ermittelt (vgl. Tab. 4-23).

Tab. 4-23: Einjahres-Prävalenz der nicht eindeutigen PIM (PIM 2) insgesamt sowie deren Verteilung auf die Intensivbetreuungsgruppe (IG) und Standardbetreuungsgruppe (SG)

Arzneimittelgruppe [ATC-Code]	Gesamt	SG	IG
Psycholeptika (N05)	36	20	15
Antibiotika (J01)	12	3	8
Laxantien (A06)	5	3	2
Psychoanaleptika (N06)	4	2	2
Antiarrhythmika (C01)	3	0	3
Antihypertensiva (C02)	3	0	3
Analgetika (N02)	2	2	0
Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen (A03)	1	1	0
Antiphlogistika, Antirheumatika (M01)	1	0	1
Gesamt	67	31	34

Zusätzlich zur Einjahres-Prävalenz wurde zu jedem Follow-up-Zeitpunkt die Periodenprävalenz bis zum vorangegangenen Zeitpunkt für Standard- und Intensivbetreuungsgruppe berechnet. Die Ergebnisse sind in Abb. 4-15 und Abb. 4-16 dargestellt.

Die höchsten Prävalenzen wurden für beide PIM-Arten während des Aufenthaltes auf der Projektstation beobachtet. Patienten der Intensivbetreuungsgruppe zeigten zu allen Zeitpunkten eine höhere oder gleich hohe PIM 1-Prävalenz als Patienten der Standardbetreuungsgruppe (vgl. Abb. 4-15). Für die PIM 2-Prävalenz ließ sich dies ebenso beobachten (vgl. Abb. 4-16).

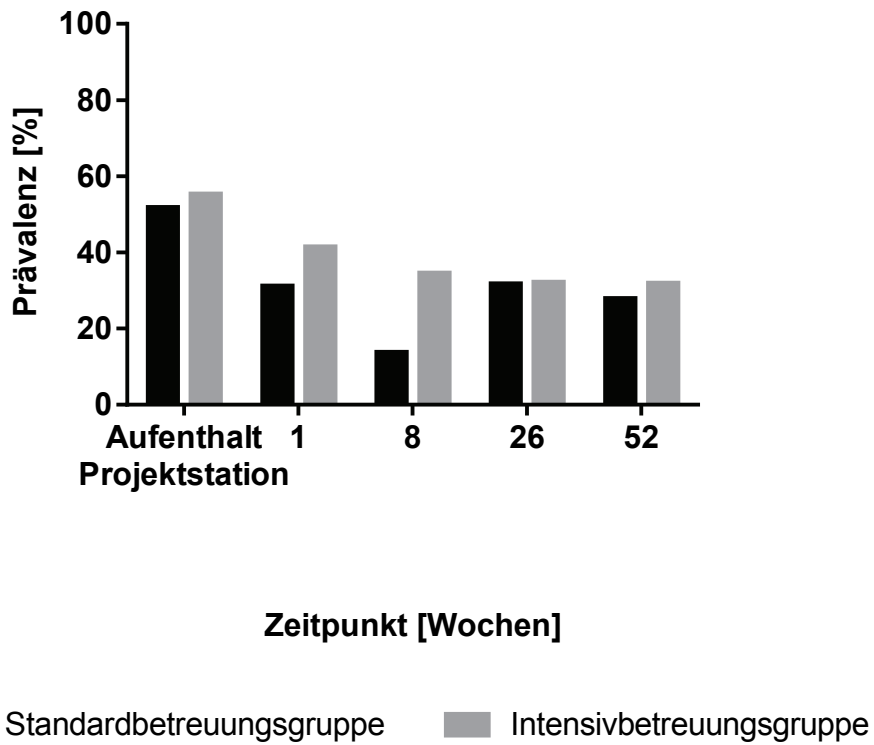


Abb. 4-15: Prävalenzen der PIM 1 für die jeweiligen Nachverfolgungszeitpunkte

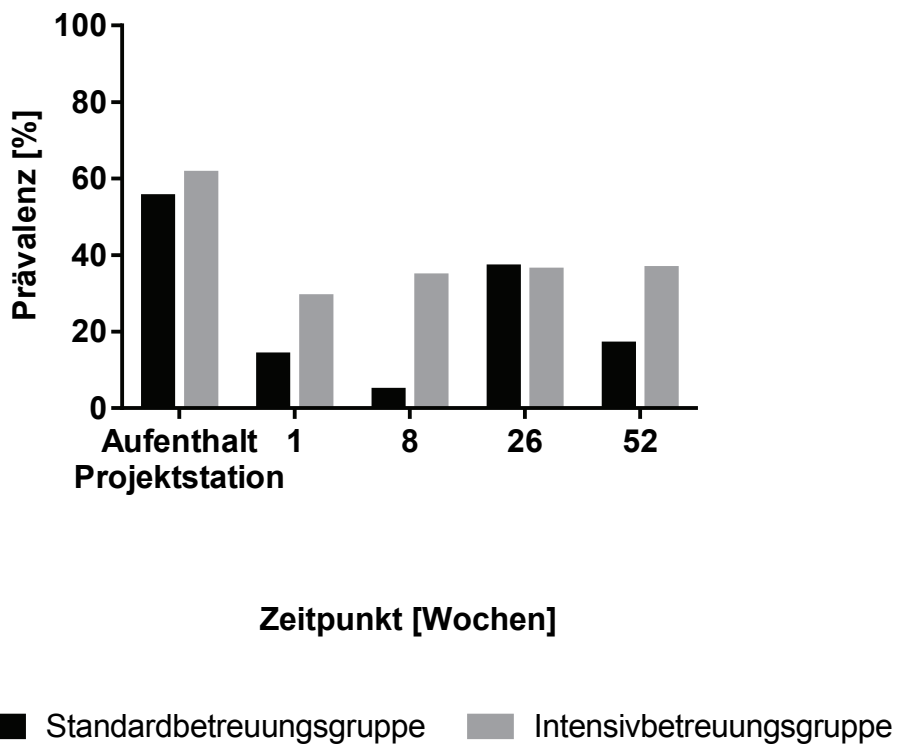


Abb. 4-16: Prävalenzen der PIM 2 für die jeweiligen Nachverfolgungszeitpunkte.

Wie Tab. 4-22 und Tab. 4-23 zeigen, wurden die höchsten Prävalenzen für die Gruppe der Psycholeptika (N05) gefunden. Der Prävalenz-Verlauf dieser Arzneistoffgruppe ist in der nachfolgenden Abb. 4-17 näher dargestellt.

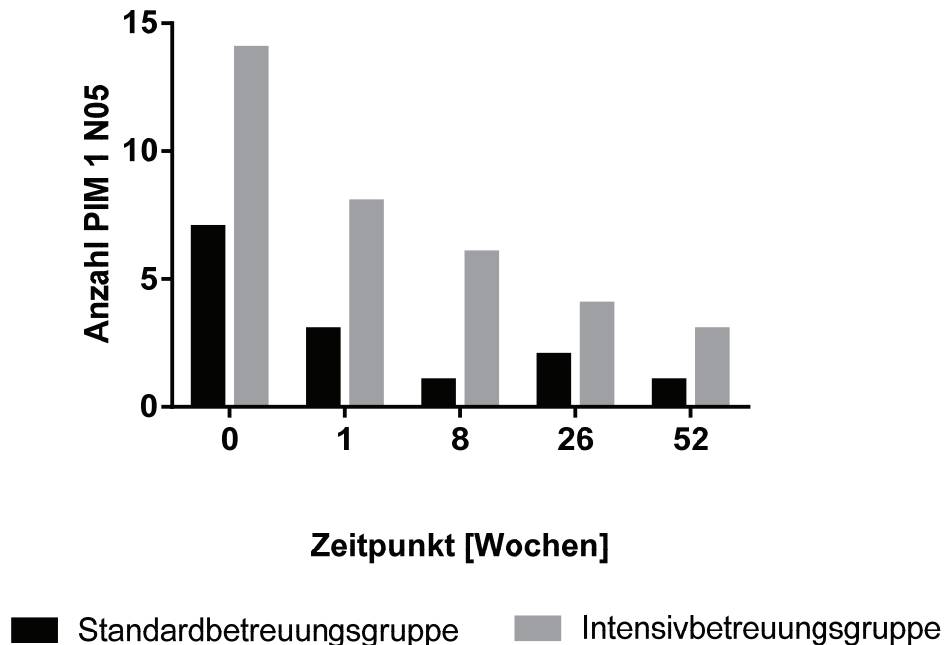


Abb. 4-17: Anzahl an verordneten Psycholeptika (ATC-Gruppe N05) der PRISCUS Liste (PIM 1) zu den jeweiligen Datenerhebungszeitpunkten in Wochen.

Patienten der Intensivbetreuungsgruppe wiesen zu allen Beobachtungszeitpunkten einen deutlich höheren Gebrauch von PIM 1 der ATC-Gruppe Psycholeptika (N05) auf als Patienten der Standardbetreuungsgruppe. Für PIM 2 aus der Gruppe der Psycholeptika zeigen sich deutlich mehr Verordnungen in der Standardbetreuungsgruppe verglichen mit der Intensivbetreuungsgruppe während des stationären Aufenthaltes. Die Anzahl der PIM 2 aus der Gruppe der Psycholeptika lag jedoch zu den Nachverfolgungszeitpunkten nur noch zwischen einer und vier Verordnungen für die gesamte Behandlungsgruppe (vgl. Anhang C3).

4.2.5 Medikationsänderungen

Insgesamt zeigten sich 984 Medikationsänderungen bei 194 Nachverfolgungserhebungen. Dies entspricht einer Rate von 5,07 Änderungen in der Medikation pro Patient und Kontaktzeitpunkt. Wie in Tab. 4-24 dargestellt, lag die

mediane Anzahl an Medikationsänderungen für die ersten drei Follow-up-Zeitpunkte bei vier Änderungen. Beim letzten Nachverfolgungszeitraum sank diese auf 2,5 Medikationsänderungen (siehe auch Abb. 4-18).

Tab. 4-24: Anzahl an Medikationsänderungen pro Patient. MW = Mittelwert, Median, Min = Minimum, Max = Maximum zu den jeweiligen Follow-up-Zeitpunkten; n = Anzahl Patienten; IQR = Interquartilsabstand

Zeitpunkt	n	MW	Median	Min	Max	IQR
1 Woche	60	5,60	4	0	18	6
8 Wochen	51	5,24	4	0	19	7
26 Wochen	43	5,16	4	0	23	7
52 Wochen	40	4,03	2,5	0	12	4,75

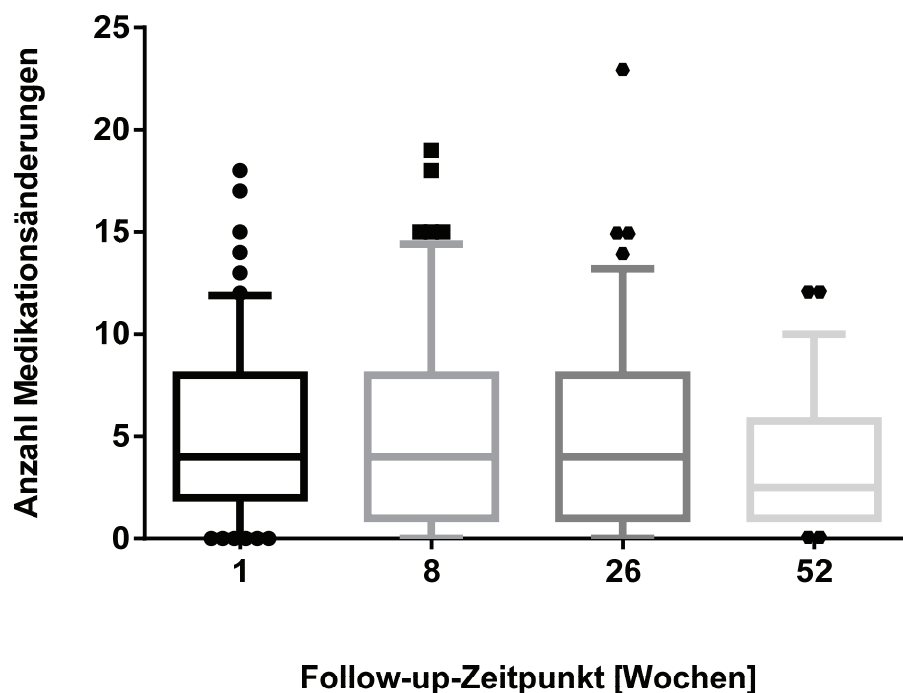


Abb. 4-18: Gesamtanzahl an Medikationsänderungen für beide Behandlungsgruppen als Boxplots (Median, Interquartilsabstand, Ausreißer anhand von Punktschätzern).

Im Mittel zeigten sich über den gesamten Follow-up-Zeitraum pro Patient 16,66 Medikationsänderungen ($\pm 10,79$; Min = 3, Max = 47) für Patienten der Standard-

betreuungsgruppe und 16,23 Medikationsänderungen ($\pm 9,99$; Min = 3; Max = 52) für Patienten der Intensivbetreuungsgruppe.

Abb. 4-19 zeigt die Boxplots zur Anzahl an Medikationsänderungen für die jeweiligen Nachverfolgungszeitpunkte und Behandlungsgruppen. Hier lassen sich kaum Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen erkennen. Das Maximum mit über 20 Medikationsänderungen trat in der Intensivbetreuungsgruppe zum Follow-up Zeitpunkt 26 Wochen nach Entlassung auf.

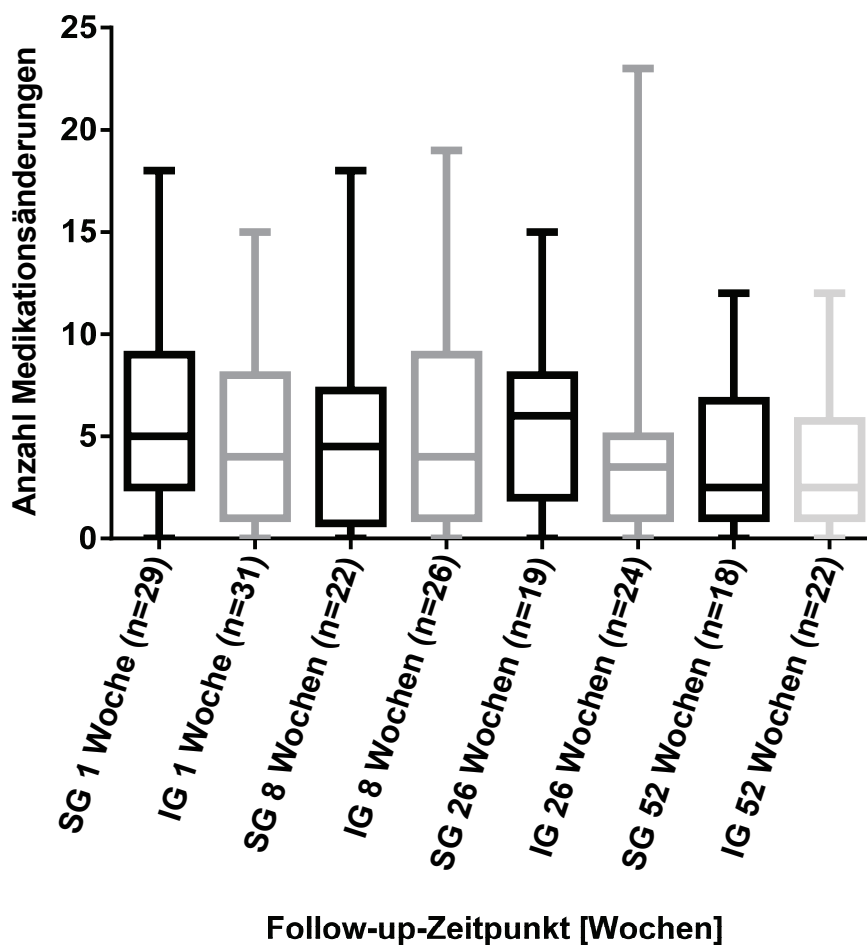


Abb. 4-19: Anzahl an Medikationsänderungen als Mediane und Interquartilsabstände im Boxplot zu den jeweiligen Follow-up-Zeitpunkten für die Standardbetreuungsgruppe (SG) und die Intensivbetreuungsgruppe (IG)

Zu keinem Zeitpunkt wurde ein signifikanter Unterschied zwischen Standard- und Intensivbetreuungsgruppe festgestellt (Mann-Whitney-U-Test; 1 Woche: $p=0,3773$, IQR=6; 8 Wochen: $p=0,7942$, IQR=7; 26 Wochen: $p=0,1466$, IQR=7; 52 Wochen $p=0,8970$, IQR=4,75).

4.2.6 Pharmazeutische Betreuung der Patienten in der Intensivbetreuungsgruppe

31 Patienten wurden der Intensivbetreuungsgruppe zugeteilt, hiervon konnten 26 Patienten pharmazeutisch betreut werden. In den übrigen Fällen konnte keine Betreuung erfolgen, da der Patient schon vor Beginn der pharmazeutischen Betreuung entlassen wurde.

Tab. 4-25 zeigt die ABP nach den Hauptkategorien von „APS-Doc“. In der Hauptphase wurden, im Gegensatz zur Pilotstudie, auch Empfehlungen zu PIM nach der PRISCUS-Liste getätigt. Dafür wurde eine neue Kategorie unter „Sonstiges“ (S5) hinzugefügt. Insgesamt zeigten sich 87 ABP nach den „APS-Doc“-Kategorien wie sie auch in der Pilotstudie verwendet wurden. Unter Hinzunahme der neuen Kategorie wurden 100 ABP dokumentiert. Dies entspricht einer durchschnittlichen Anzahl von 3,9 ABP pro pharmazeutisch betreutem Patienten.

Tab. 4-25: ABP in der Intensivbetreuungsgruppe (n=26) nach den Hauptkategorien von „APS-Doc“

Hauptkategorie APS-Doc	Anzahl ABP
Arzneimittel (AM)	10
Darreichungsform/Stärke (DS)	1
Dosierung (DOS)	7
Indikation (IND)	14
Kontraindikation (KI)	3
Interaktion (WW)	36
Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)	5
Anwendung/Compliance (AC)	5
Applikation (AP)	5
Sonstiges (S)	1 (14)*
Gesamt	87 (100)*

* Unter Hinzunahme der neuen „APS-Doc“-Kategorie für Empfehlungen zu PIM nach der PRISCUS-Liste wurden 14 ABP in dieser Kategorie gezählt.

Wie Tab. 4-25 zu entnehmen ist, traten die meisten ABP in der Hauptphase (Intensivbetreuungsgruppe) in der APS-Doc-Kategorie „Interaktion“ auf.

Wie in Abb. 4-20 zu sehen ist, wurden in allen drei Patientenkollektiven (Gesamtpopulation der Vorphase, Subgruppe der älteren Patienten der Vorphase,

intensivbetreute Patienten der Hauptphase) ABP in allen APS-Doc-Kategorien detektiert. Das Maximum der relativen Häufigkeiten lag in allen drei Populationen bei der Hauptkategorie „Interaktionen“.

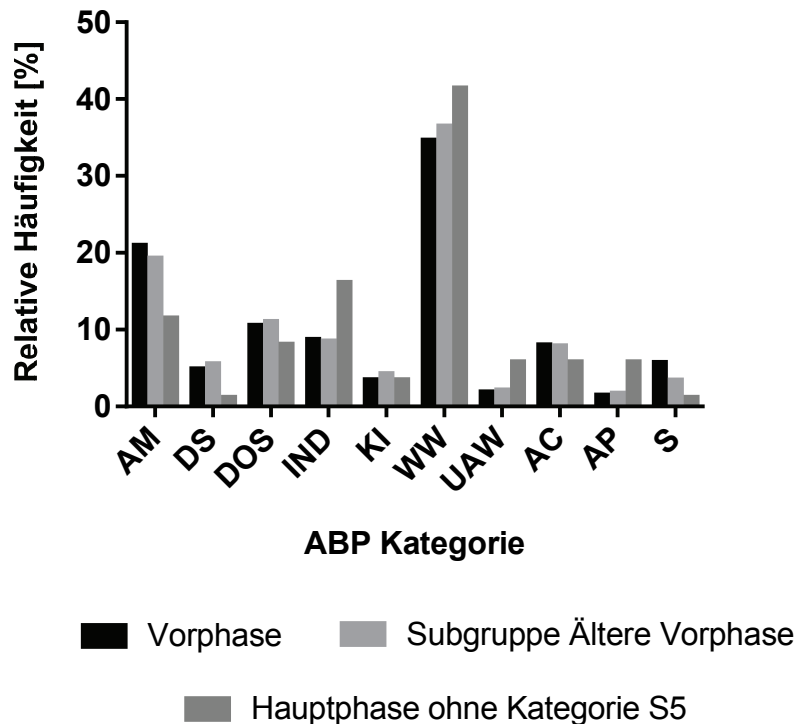


Abb. 4-20: Vergleich der relativen Häufigkeiten der ABP-Kategorien der Vorphase ($n=702$) mit der Subgruppe der älteren Patienten ($n=472$) und den ABP der Hauptphase ohne die neu hinzugefügte Kategorie S5 „Empfehlung PIM“ ($n=87$). AM=Arzneimittel, DS=Darreichungsform/Stärke, DOS=Dosierung, IND=Indikation, KI=Kontraindikation, WW=Interaktion, UAW=unerwünschte Arzneimittelwirkung, AC=Anwendung/Compliance (heute als „Adhärenz“ bezeichnet), AP=Applikation, S=Sonstiges [117]

Die Umsetzungsrate der pharmazeutischen Empfehlungen lag bei 53 % (53 von 100); 19 % der ABP konnten teilweise gelöst werden (19 von 100). Nur 18 % der Empfehlungen wurden nicht umgesetzt, für 10 % der Empfehlungen ist die Umsetzung nicht bekannt. 72 % der ABP konnten somit teilweise oder gänzlich gelöst werden.

Betrachtet man die ABP ohne die Kategorie „S5“ (zur besseren Vergleichbarkeit mit den Daten der Vorphase) ergaben sich vergleichbare Werte für die gelösten ABP mit 53 % (46 von 87) und teilweise gelösten ABP mit 21,8 % (19 von 87) der Fälle. Nicht gelöst werden konnten 16,1 % (14 von 87) der ABP und bei 9,2 % (8 von 87) ist die

Umsetzung nicht bekannt. ABP der Kategorie „S5“, also die Empfehlungen zu PIM, wurden zu 54 % (7 von 13) gelöst bzw. umgesetzt. Vier von 13 Empfehlungen (31 %) zu diesen ABP wurden nicht umgesetzt, bei zwei von 13 (15 %) ist die Umsetzung nicht bekannt.

Bei diesem Vergleich ist zu beachten, dass dosisabhängige PIM, bei denen auch eine Dosisreduktion in der Fachinformation empfohlen wird, auch in der Vorphase getätigt und als ABP in die APS-Doc-Kategorie „Dosierung“ eingeordnet wurden. Die ABP der Kategorie „S5“ in der Hauptphase können damit einem Teil der ABP der Kategorie „Dosierung“ in der Vorphase entsprechen.

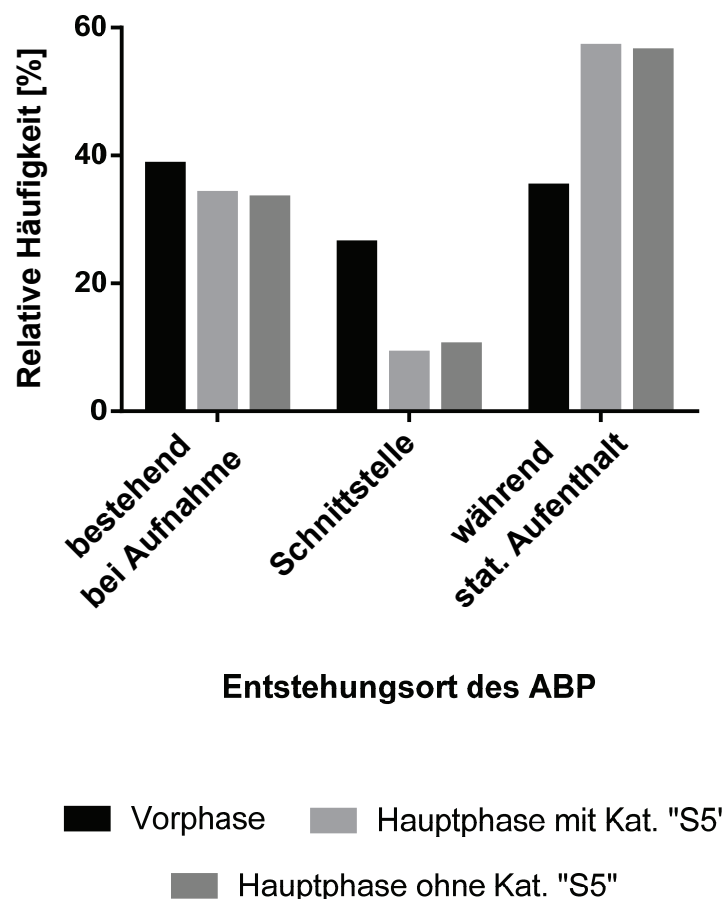


Abb. 4-21: Analyse der Versorgungssektoren bei der Entstehung von ABP in der Vorphase ($n = 188$; 472 ABP) und Hauptphase. Da in der Hauptphase die neue ABP-Kategorie „S5“ definiert wurde, sind die relativen Häufigkeiten sowohl mit ($n = 26$; 100 ABP) und ohne die Kategorie „S5“ ($n = 26$; 87 ABP) dargestellt.

Bei der Analyse des Versorgungssektors, in dem das ABP auftrat, bestanden 34 % (34 von 100) der Probleme bereits vor Aufnahme auf die Projektstation, 9 % (9 von

100) entstanden an einer Schnittstelle (Aufnahme oder Entlassung), weitere 57 % (57 von 100) entstanden während des stationären Aufenthaltes. Abb. 4-21 zeigt den Vergleich der Vorphasendaten mit den Ergebnissen der Hauptphase.

In der Hauptphase dominierten vor allem ABP, die während des stationären Aufenthaltes entstanden mit über 50 %. Gegenüber der Vorphase waren vor allem deutlich weniger ABP an den Schnittstellen zu beobachten.

4.2.7 Zeitaufwand der Pharmazeutischen Betreuung

Zur Ermittlung der zeitlichen Ressourcen bei der Durchführung pharmazeutischer Tätigkeiten im Projekt wurde sowohl von den betreuenden Apothekern der Intensivbetreuungsgruppe als auch von den beobachtenden Studienapothekern die jeweils benötigte Zeit patientenbezogen dokumentiert.

Der Zeitaufwand für die Durchführung der Pharmazeutischen Betreuung beläuft sich während des stationären Aufenthaltes auf rund sechs Stunden/Patient (vgl. Tab. 4-26).

Tab. 4-26: Zeitaufwand der Interventionsapotheker; Der Zeitpunkt „Woche 0“ bezeichnet den Beobachtungszeitraum während des stationären Aufenthaltes auf der Projektstation

Zeitpunkt [Woche]	Zeitaufwand gesamt [Minuten]	Betreute Patienten	Durchschnittlicher Zeitaufwand [Minuten/Patient]
0	9200	26	353,8 (5,9 h)

Wie in Tab. 4-27 dargestellt, ergaben sich während des stationären Aufenthaltes im Rahmen der Studie rund 4,4 Stunden Beobachtungs- und Dokumentationsaufwand pro Patient. Für die Durchführung der Follow-up-Gespräche und Dokumentation wurden etwa 60 bis 90 Minuten benötigt.

Tab. 4-27: Zeitaufwand der beobachtenden Studienapotheker bezogen auf die jeweiligen Beobachtungszeitpunkte; Der Zeitpunkt „Woche 0“ bezeichnet den Beobachtungszeitraum während des stationären Aufenthaltes auf Projektstation

Beobachtungszeitpunkt [Woche]	Zeitaufwand gesamt [Minuten]	kontaktierte Patienten	Durchschnittlicher Zeitaufwand [Minuten/ Patient]
0	15965	60	266,1 (4,4 h)
1	4773	60	79,6 (1,3 h)
8	3660	58	63,1 (1,1 h)
26	3520	49	71,8 (1,2 h)
52	3790	44	86,1 (1,4 h)
Gesamt	31708	271	117,0 (2h)

5. Diskussion

In der vorliegenden Dissertation sollte untersucht werden, ob und wie stationäre Patienten, vor allem ältere, pflegebedürftige Patienten, von einer standardisierten, pharmazeutischen Betreuung während des stationären Aufenthaltes und anschließend ambulant profitieren können.

Die Ergebnisse der Vorphase zeigten bereits einen großen Bedarf an pharmazeutischer Betreuung. Die geringere arzneimittelbezogene Wiederweisungsrates der pharmazeutisch betreuten Patienten in der Hauptphase, wenn auch knapp statistisch nicht-signifikant, deutet an, dass sowohl die Patienten als auch das Gesundheitssystem von einer solchen Dienstleistung profitieren können.

5.1 Studienkonzeption

5.1.1 Studiendesign und Intervention

Die vorliegende Studie (Hauptphase) wurde als randomisierte Studie im Kontrollgruppendesign konzipiert. Initial wurde eine Vorphase als offene, hypothesengenerierende, nicht-randomisierte Studie zur Machbarkeit der pharmazeutischen Betreuung in verschiedenen Fachabteilungen (Urologische Klinik, Neurologische Klinik, Medizinische Klinik III) durchgeführt. Hierbei wurde der Bedarf an pharmazeutischer Betreuung durch Messung der ABP erhoben und analysiert. Gezielt wurde dabei untersucht, ob das Alter, die Anzahl an Arzneimitteln, das Geschlecht und die Klinik einen Einfluss auf die Anzahl an ABP und damit den Bedarf an pharmazeutischer Betreuung haben. Das „Alter“ und die „Anzahl an Arzneimitteln“ zeigten einen statistisch signifikanten Effekt und bestätigten damit den Ansatz, ältere Patienten in den Fokus der Untersuchung zu nehmen. Anhand dieser Ergebnisse wurde die Konzeption der Hauptphase verifiziert und adaptiert. Zunächst war geplant, die Hauptphase mit Heimpatienten durchzuführen. Da an der Vorphase nur 32 Heimpatienten in rund neun Monaten beteiligt waren, wurden die geplanten Einschlusskriterien um das Kriterium „Pflegestufe“ erweitert (vgl. auch 5.1.3).

Randomisiert-kontrollierte Studien gelten als „Goldstandard“ zur Untersuchung neuer Behandlungsmethoden. Durch die parallele Beobachtung der Interventionsgruppe

mit einer nach dem derzeitigen Standard behandelten oder betreuten Gruppe, lässt sich der experimentelle Ansatz optimal abbilden [132]. Idealerweise zeichnen sich solche Studien zusätzlich zur Randomisierung der Patienten und dem Vorhandensein einer Kontrollgruppe durch ein doppelblindes Studiendesign aus. Letzteres war hier aus verschiedenen Gründen nicht umsetzbar. Zum einen ist durch die Tätigkeit von Beobachtungs- und Interventionsapothekern auf den gleichen Projektstationen nicht zu vermeiden, dass die Personen voneinander oder durch die intensive Zusammenarbeit mit ärztlichem und pflegerischem Personal sowie den Patienten, die Gruppenzugehörigkeit erfahren können. Da der Interventionsapotheker die Empfehlungen zu den ABP mit dem zuständigen Arzt besprechen muss, um gegebenenfalls die Therapie anzupassen, war eine Placebointervention hier nicht möglich. Zum anderen wurde zur Dokumentation der pharmazeutischen Betreuung der Anamnesebogen mit einigen pharmazeutischen Empfehlungen bei den Patienten der Intensivbetreuungsgruppe Teil der Patientenakte. Auch dieser Teil der pharmazeutischen Intervention ließ sich nicht verblinden. Zudem konnte ein indirekter Einfluss auf die Kontrollgruppe durch den Lerneffekt aller am Medikationsprozess Beteiligten nicht vermieden werden. Optimalerweise würde man eine Eingewöhnungsphase durchführen, um den meist initial zu erwartenden Anstieg der Lernkurve in den Studienbedingungen auszuschließen [133]. Allerdings ist dies aufgrund der Personalrotationen und -schichten im Krankenhausbereich eine nur bedingt geeignete Methode. Interventionsstudien zur pharmazeutischen Betreuung können daher aufgrund der komplexen Intervention und integralen Zusammenarbeit im therapeutischen Team nicht durch eine Placebo-Intervention verblindet werden, wie dies auch in mehreren vorangegangenen Studien beschrieben wurde [116].

Vorangegangene Arbeiten im Bereich Klinische Pharmazie der Universität Bonn wurden im sequentiellen Studiendesign durchgeführt. Durch dieses Vorgehen wurde ein zeitliches Bias unumgänglich, da zuerst die Kontrollgruppe und anschließend die Interventionsgruppe rekrutiert wurden. Mit dem hier verwendeten Parallelgruppendesign in der Hauptphase wurde diese Verzerrungsmöglichkeit umgangen. Dieses zeitliche Bias besteht hingegen bei den Ergebnissen der Vorphase, da hier die Daten pro Klinik sukzessive erhoben wurden.

Um die Durchführung im randomisierten Kontrollgruppendesign unter ethischen Aspekten zu verantworten, wurden auch bei Patienten der Standardbetreuungs-

gruppe pharmazeutische Empfehlungen getätigt, wenn schwerwiegende Folgen der Arzneimitteltherapie zu erwarten waren oder sich Anzeichen einer möglichen UAW zeigten. Dadurch bedingt können Endpunkte so frühzeitig erfasst und durch die frühzeitige Intervention beeinflusst worden sein, dass sie einen deutlich geringeren Schweregrad aufweisen, als es unter Nicht-Studienbedingungen der Fall gewesen wäre. Somit kann der erhobene Effekt durch die Beobachtungssituation geschmälert worden sein. Im Gegensatz dazu ist es aber auch möglich, dass UAW erkannt wurden, die unter Nicht-Studienbedingungen gar nicht als UAW identifiziert worden wären. Solche UAW wären in einem retrospektiven Studiendesign vermutlich nicht zu erfassen, da diese UAW entsprechend auch nicht dokumentiert worden wären.

Bei der pharmazeutischen Betreuung der Patienten, sowohl in der Vorphase als auch in der Hauptphase, war oberste Prämisse, den aktuellen Stand einer guten, evidenzbasierten pharmazeutischen Beratung zu wahren [134]. Alle beteiligten Studienapotheker hatten somit im Rahmen ihrer Arbeit Zugriff auf die am UKA verfügbaren medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken und Interaktionsdatenbanken.

Die Intervention (Pharmazeutische Betreuung) wurde von anderen Apothekern durchgeführt (Interventionsapotheker) als die Dokumentation und Erhebung der Studiendaten und Endpunkte („Beobachtung“ durch Beobachtungspotheker). Zudem wurde das Vorgehen in SOPs festgehalten. Somit war eine Beobachtungsgleichheit für alle Patienten über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet.

Wie bereits in vorangegangenen Arbeiten konstatiert [135, 136], ist für eine wissenschaftliche Auswertung einer neuen Dienstleistung wichtig, dass die Pharmazeutische Betreuung (Intervention) sowie die Erhebung der Daten (Beobachtung, Dokumentation) während der gesamten Studiendauer von allen Beteiligten einheitlich durchgeführt wird. Jede Pharmazeutische Betreuung in der Vorphase wurde durch die Autorin der vorliegenden Arbeit durchgeführt, was für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse eine optimale Voraussetzung darstellt. Damit wurde, wie unter 3.1.1 beschrieben, zunächst in der Vorphase die Betreuungsmethodik entwickelt und auf den Stationen pilotiert. Dies entspricht den Empfehlungen von Campbell et al., da in einer vorbereitenden Projektphase die Intervention getestet und als SOP für die Hauptphase festgelegt wurde [133]. In der Hauptphase wurden

die Prozesse ebenso einheitlich gestaltet (vgl. SOP, Anhang B). Interventions- und Beobachtungsapotheker wurden vor ihrer Tätigkeit in der Studie geschult und eingearbeitet. Zudem war die Pharmazeutische Betreuung auf hauptsächlich zwei Apotheker (vertretungsweise ein Apotheker) ebenso wie die Beobachtung der Patienten durch einen Apotheker (vertretungsweise durch drei Apotheker) beschränkt. Es kann folglich davon ausgegangen werden, dass die Patienten entsprechend der SOPs betreut wurden und die Erhebung und Dokumentation der Daten einheitlich erfolgte. Damit lässt sich anhand der Ergebnisse der Bedarf an pharmazeutischer Betreuung, auch in den unterschiedlichen Abteilungen und Patientengruppen, optimal vergleichen.

In der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit wurden besonders die Schnittstellen im Versorgungsprozess berücksichtigt, da Schnittstellen ein bekanntes Problem darstellen. Aufnahme und Entlassung wurden auf die Projektstation bezogen definiert. Daher wurden sowohl interne als auch externe Schnittstellen, explizit die Aufnahme oder Verlegung auf die Projektstation sowie die Entlassung oder Verlegung von der Projektstation, berücksichtigt. Um dies im Studiendesign abzubilden, wurde, wie unter 3.1.1 beschrieben, an der Aufnahmeschnittstelle durch die zusätzliche Arzneimittelanamnese und den Abgleich von bisheriger und vorliegender stationärer Medikation ein umfangreicher Medication-Reconciliation-Prozess durchgeführt. Um die Entlassschnittstelle von der Projektstation zu berücksichtigen, bestand von Seiten des Arztes die Möglichkeit, für die weiterbehandelten Kollegen wichtige Empfehlungen des klinischen Pharmazeuten mit in den Arztbrief aufzunehmen. Zudem wurde bei Bedarf und nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt der Patient zu bestimmten Arzneimitteltherapien durch den Apotheker zusätzlich geschult und beraten. Während des Aufenthaltes auf der Projektstation wurden im Rahmen der Pharmazeutischen Betreuung ABP an verschiedenen Stufen des Medikationsprozesses gelöst (z.B. Anamnese, Verordnung, Applikation) und somit ein umfangreiches Konzept zur Verbesserung der AMTS auf den Projektstationen implementiert. Damit wurden mehrere Empfehlungen der AHRQ zur Verbesserung der Patientensicherheit in der vorliegenden Studie berücksichtigt. Zum einen entspricht dies den Empfehlungen zu geeigneten Interventionen an der Entlassschnittstelle, um UAW und Wiedereinweisungen zu reduzieren, da pharmazeutische Interventionen während des stationären Aufenthaltes in einem Mehrkomponentenkonzept umgesetzt wurden

[71]. Zum anderen wurde ein umfangreicher MedRec-Prozess durch Pharmazeuten durchgeführt, was ebenso nach der AHRQ die Patientensicherheit verbessert [61].

Für eine erfolgreiche Projektdurchführung ist eine gute Zusammenarbeit aller Beteiligten – Ärzte, Pflegekräfte, Apotheker und Patienten – essentiell. Um die Machbarkeit eines multiprofessionellen und vielschichtigen Projektes zu testen, wurde die Vorphase durchgeführt. Hierbei wurde auf den Projektstationen sowohl eine hervorragende Zusammenarbeit mit dem ärztlichen und pflegerischen Personal erfahren, als auch eine positive Akzeptanz des Apothekers auf den Stationen von Seiten der Patienten. Die hohe Umsetzungsrate der Empfehlungen von 68-80 % in der Vorphase (vgl. Tab. 4-3) und die 72 % gelösten und teilweise gelösten ABP in der Hauptphasen unterstreichen die positive Resonanz auf die pharmazeutischen Empfehlungen. Durch die konstante Visitenbegleitung und kompetente Unterstützung der Ärzte und Pflegekräfte in Arzneimittelfragen in der Vorphase, wurde der Apotheker zu einer willkommenen Ergänzung im therapeutischen Team der Stationen.

Im nationalen Vergleich finden sich Akzeptanzraten von 89 % auf neurologischen Stationen [65] sowie Umsetzungsrate von 92,8 % auf onkologischen Stationen [137]. Bei der Reduktion der Komplexität der Medikation von kardiologischen Patienten konnten 63,1 % der Interventionen erfolgreich umgesetzt werden [110]. Interventionen von Pharmaziepraktikanten auf Station wurden in einer multizentrischen Studie zu 11-63 % umgesetzt [138]. Internationale Studien zeigen zum Beispiel in Norwegen eine Akzeptanzrate der ABP-Empfehlungen in Diskussion mit den Ärzten von 50 % bei ABP mit niedriger klinischer Relevanz und bis zu 80 % bei sehr wichtigen und klinisch relevanten ABP [139]. Eine Studie aus der Schweiz ermittelt eine Akzeptanzrate von 83 % [140]. Ein Review aus dem Jahre 1990 zeigte im Mittel von 23 Studien eine Akzeptanzrate von 85,5 % [141]. Ein aktueller Cochrane Review zur stationären Betreuung älterer Patienten berichtet Umsetzungsrate der Medikationsempfehlungen von 18-94 % [116]. Demnach liegen die in der vorliegenden Studie erzielten Umsetzungsrate im oberen Drittel der nationalen und internationalen Literaturdaten.

5.1.2 Auswahl der Projektstationen

Die Studie wurde in der Urologischen Klinik, Neurologischen Klinik und Medizinischen Klinik III (Vorphase und Hauptphase) und zusätzlich in der Medizinischen Klinik I des UKA (Hauptphase) durchgeführt, um verschiedene Fachbereiche abzubilden. Die Auswahl der Stationen erfolgte aus praktischen Gesichtspunkten (z.B. bestehende Kontakte zu den Stationen) und danach, welche Kliniken viele ältere, pflegebedürftige Patienten und Heimpatienten betreuen.

In der Vorphase wurden sämtliche Patienten einer Station eingeschlossen (unabhängig von ihrem Alter), um den Bedarf an Pharmazeutischer Betreuung für die jeweiligen Abteilungen zu ermitteln. Eine norwegische Studie hatte sich auf verschiedene internistische Fachabteilungen beschränkt. Studien aus Deutschland haben meist nur eine Fachrichtung abgebildet [106, 138, 142-144]. In die vorliegende Studie wurden hingegen internistische, operative und neurologische Fachrichtungen einbezogen. Nach der Bedarfsermittlung der Vorphase wurden alle Stationen für die Hauptphase beibehalten, trotz der relativ niedrigen Anzahl an Heimpatienten in der Urologie, um weiterhin auch ein chirurgisches Fach abzubilden. Die Medizinische Klinik I wurde wegen ihrer vielen behandelten Heimpatienten und pflegebedürftigen Patienten im Verlauf der Hauptphase hinzugenommen.

Wie in Abb. 4-8 zu sehen, war in der Hauptphase der Anteil an Patienten, die in den jeweiligen Fachabteilungen die Einschlusskriterien erfüllten, sehr unterschiedlich. Vor allem in der Urologischen Klinik werden relativ wenige ältere, pflegebedürftige Patienten oder Heimpatienten behandelt. Die meisten Patienten konnten auf Stationen der Neurologie und Medizinischen Klinik III rekrutiert werden. Neben dem unterschiedlichen Patienten Klientel kann auch die Größe der Stationen (Urologische Klinik: 32 Betten; Neurologische Klinik: 46 Betten; Medizinische Klinik III: 64 Betten) einen Einfluss auf die Rekrutierungszahl haben. Im Verlauf der Studiendurchführung wurden die Projektstationen um die Normalstationen der Medizinischen Klinik I (insg. 90 Betten) erweitert, da sich abzeichnete, dass die anvisierte Fallzahl mit den bestehenden Projektstationen im vorgesehenen Rekrutierungszeitraum nicht zu erreichen war. Patienten dieser Stationen wurden somit nur in der zweiten Hälfte des Rekrutierungszeitraumes eingeschlossen, was auch die anteilmäßig niedrigere Teilnahmequote erklärt.

5.1.3 Auswahl des Patientenkollektivs

Wie bereits beschrieben, wurden in der Vorphase Patienten der Urologischen Klinik, Neurologischen Klinik und Medizinischen Klinik III eingeschlossen. Es wurden Patienten aller Altersgruppen eingeschlossen, um einen Querschnitt der Stationen abzubilden und zu untersuchen, ob das Alter einen Einfluss auf die Anzahl an ABP und damit den Bedarf an pharmazeutischer Betreuung darstellt. Hier zeigte sich, dass das „Alter“ im univariaten Modell ein signifikanter Einflussfaktor auf die „Anzahl ABP“ darstellt ($p=0,0197$), ebenso wie die „Anzahl Arzneimittel“ ($p<0,0001$) im univariaten und multivariaten Modell. Diese Ergebnisse decken sich mit denen vorangegangener, nationaler und internationaler Studien, die sowohl das Alter als auch die Anzahl an Arzneimitteln als Risikofaktoren für das Auftreten von UAW und ABP identifizierten [45, 138]. Um die ABP und PIM nach der PRISCUS-Liste bei älteren Patienten näher zu untersuchen, wurde zudem eine Subgruppenanalyse der Patienten ab 65 Jahren durchgeführt. Die Altersgrenze von 65 Jahren wurde hier entsprechend dem Alterskriterium für die Entstehung der PRISCUS-Liste gewählt [19].

Als Patientenpopulation war bei Konzeption der Studie geplant, Heimpatienten in den Fokus der Untersuchung zu nehmen. Daher wurden auch diese in der Vorphase als solche erfasst. Da unter den Patienten der Vorphase nur wenige Heimpatienten ($n = 32$) identifiziert werden konnten, wurden die Einschlusskriterien erweitert, um die geplante Fallzahl von 300 Patienten erreichen zu können. Leendertse et al. zeigten in ihrer epidemiologischen Studie, dass eine „abhängige Lebenssituation“ ein Risikofaktor für das Auftreten von UAW darstellt [45]. Daher rückten zu den Heimpatienten zusätzlich die pflegebedürftige Patienten in den Fokus, da auch diese besonders häufig von zusätzlichen Krankenhausaufenthalten betroffen sind, die mitunter durch UAW verursacht sein können [5]. Zudem weisen Heimbewohner und Pflegebedürftige über alle Altersgruppen ab 65 Jahren hinweg mehr Arzneiverordnungen pro Person auf als der Durchschnitt [5], womit diese Personengruppe mehrere Risikofaktoren für das Auftreten von UAW vereint. Dies findet sich auch in den Ergebnissen der Vorphase wieder (vgl. Tab. 4-8 und Tab. 4-13). Auch hier weisen die Heimpatienten in der Urologischen und Neurologischen Klinik jeweils mehr Arzneimittel auf als die Gesamtheit aller Patienten ab 65 Jahren. In der Medizinischen Klinik III waren jeweils rund 16 AM bei Heimpatienten und älteren Patienten zu finden, was sich auch in der gleichbleibenden Anzahl an ABP

pro Patient widerspiegelt (ältere Patienten: 2,0 ABP/Patient; Heimpatienten 1,9 ABP/Patient). In den anderen beiden Kliniken zeigte sich für die Heimbewohner mit 3,2 ABP/Patient, vor allem in der Urologischen Klinik, eine hohe Anzahl an ABP. Das Kriterium „Heimpatient“ kann somit ein erhöhtes Risiko für ABP bedeuten. Allerdings lässt sich diese These aufgrund der kleinen Gruppengröße nur aufstellen, nicht aber rechnerisch belegen.

Für die Hauptphase wurden daher die Einschlusskriterien so gewählt, dass ältere, pflegebedürftige Patienten an der Studie teilnehmen konnten. Für diese sehr vulnerable Patientengruppe, was das Auftreten von UAW betrifft, sollte daher der Nutzen einer AMTS-Prüfung und ggf. Optimierung durch den Apotheker untersucht werden.

5.1.4 Bedeutung der Studie im Rahmen der Versorgungsforschung

Für die Versorgungsforschung gilt, dass die Ergebnisse solcher Untersuchungen nicht ohne Weiteres auf andere Gesundheitssysteme zu übertragen sind [145]. In der hier beschriebenen Studie handelt es sich bei Vor- und Hauptphase um eine Erhebung auf Normalstationen in drei bzw. vier verschiedenen klinischen Fachabteilungen eines Universitätsklinikums. Demnach sind die Daten, auch unter Berücksichtigung der niedrigen Fallzahl, nur begrenzt übertragbar. Allerdings wurden die Daten dort erhoben, wo die Intervention implementiert werden soll. Die Pharmazeutische Betreuung wurde von Apothekern aus der Krankenhausapotheke durchgeführt, die auch eine solche Dienstleistung implementieren könnten. Damit wurden die Daten in der pharmazeutischen Praxis gewonnen und spiegeln somit den direkten Nutzen unter Alltagsbedingungen wider, was dem Sinn der Versorgungsforschung entspricht [133].

Die Intervention ist als komplexe Intervention zu bezeichnen [133], da sie nicht nur eine einzelne Maßnahme wie beispielsweise eine Patientenschulung berücksichtigt, sondern eine vielschichtige Ergänzung im therapeutischen Team darstellt. Dadurch bedingt bildet die Studie aber auch ein realistisches Versorgungsgeschehen ab und evaluiert den Nutzen in der täglichen Routineversorgung. Die Intention-to-treat-Analyse schließt alle Patienten ein, auch solche, die keine Pharmazeutische Betreuung erfahren haben, obwohl sie in die Intensivbetreuungsgruppe randomisiert

wurden. Auch in der Routineversorgung können Patienten ggf. nicht pharmazeutisch betreut werden, z.B. weil sie vorzeitig entlassen werden oder die Personalressourcen knapp sind. Sie stellt daher das bessere Abbild der Ist-Versorgungssituation dar. Die Per-protocol-Analyse wurde zusätzlich für den primären Endpunkt durchgeführt, um eventuelle Unterschiede zu ermitteln.

Zudem wurden die Patienteninterviews während des Follow-ups in „Alltagsnähe“ durchgeführt. Dies bedeutet, dass die Patienten oder betreuenden Personen telefonisch oder persönlich im Rahmen einer Vor-Ort-Erhebung kontaktiert wurden. Um den Patienten entsprechenden Freiraum für Antworten zu geben, wurde das Interview als halbstrukturiertes Interview durchgeführt. Auch das entspricht dem Charakter der Versorgungsforschung, da die Erhebung der Endpunkte somit in der gewohnten Umgebung und unter Alltagsbedingungen erfolgte [146].

Die Hauptphase ist aufgrund der geringen Fallzahl als hypothesengenerierend einzustufen. In der vorliegenden Arbeit konnten ökonomische Gesichtspunkte nur sehr begrenzt aus den erhobenen Daten abgeleitet werden (z.B. aus der Aufenthaltsdauer bei vermeidbaren ABW). Die Ergebnisse proklamieren einen Optimierungsbedarf an Betreuungsstrukturen in der Arzneimitteltherapie. Die hier getestete Intervention stellt einen messbaren Nutzen für die Patienten dar. Um diese Hypothesen weiter zu verifizieren, sind diese Studienergebnisse Ausgangspunkt und Motivation, weiterführende Studien mit der hier entwickelten Methodik durchzuführen.

5.2 Studienrealisierung

5.2.1 Patientenrekrutierung

Die Rekrutierung und Aufklärung der Patienten erfolgte durchgehend und war durch eine Vertretungsregelung für die gesamte Studienphase gewährleistet. Dadurch wurden sämtliche Patienten erfasst, die die Einschlusskriterien während der Studiendauer erfüllten. Allerdings ist zu erwähnen, dass die Erhebung der Einschlusskriterien in den Fachabteilungen je Station individuell gelöst werden musste. Es ist nicht auszuschließen, dass durch Dokumentationslücken im Krankenhausinformationssystem Patienten nicht identifiziert und damit nicht aufgeklärt werden konnten. Dieser Anteil an Patienten wird jedoch eher gering

eingeschätzt. Dennoch war ein deutlich höherer Zeitaufwand nötig als initial geplant, um Patienten mit zutreffenden Einschlusskriterien zu identifizieren.

Im Unterschied zur Vorphase war für die Hauptphase zudem die Bereitschaft der Patienten erforderlich, sich auch nach Entlassung von der Projektstation, mit der Erhebung der Endpunkte einverstanden zu erklären. Hier zeigte sich, wie im Fließschema (Abb. 4-7) zu sehen, eine große Herausforderung in der Rekrutierung der veranschlagten Fallzahl von 300 Patienten (150 pro Gruppe). Mit einer Teilnahmequote von 17,7 % wurden von 345 aufgeklärten Patienten nur 61 in die Studie eingeschlossen. Die Drop-out-Rate lag mit 1,6% deutlich unter den für die Fallzahlplanung angesetzten 25 %. Dies zeigt, dass die teilnehmenden Patienten trotz der langen Studiendauer eine hohe Bereitschaft hatten an der gesamten Studie teilzunehmen.

Die häufigsten Gründe, warum Patienten nicht teilnahmen, waren mit rund 19 %, dass die Patienten vor ihrer Zustimmung zur Studie wieder entlassen wurden und damit nicht mehr eingeschlossen werden konnten (vgl. Abb. 4-7). Bei 4,1 % der Patienten stellte sich heraus, dass die Patienten nicht geeignet oder die Einschlusskriterien nicht erfüllt waren.

Die Gründe einer Nicht-Teilnahme wurden im Nachhinein anhand von kurzen Notizen erhoben, die anonym nach Studienaufklärung auf dem Zeit-Dokumentationsbogen der Beobachtungspotheker vermerkt wurden. Das heißt, dass die Gründe für die Nicht-Teilnahme in der vorliegenden Arbeit nicht strukturiert erfasst wurden und somit hier nur übergeordnete Kategorien diskutiert werden können. Die detaillierten, individuellen Gründe müssten in nachfolgenden Studien separat erhoben werden. In Studien zur Pharmazeutischen Betreuung sind niedrige Teilnahmequoten aber keine Seltenheit. Auch vorangegangene Arbeiten des Arbeitskreises Klinische Pharmazie der Universität Bonn, teilen diese Erfahrungen in anderen Studiendesigns und -settings [135, 136, 147, 148]. Petty et al. untersuchten in einer britischen Studie zur Pharmazeutischen Betreuung im ambulanten Bereich, warum nur die Hälfte der angeschriebenen Patienten die Teilnahme an der Studie befürworteten. Allerdings wurden Heimpatienten von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen. Dennoch ist vorstellbar, dass einige der dort evaluierten Gründe auch auf die vorliegende Studie zutreffen könnten. Von 13,5 % der Patienten wurde keine Antwort erhalten und diese konnten auch telefonisch nicht erreicht werden. Weitere 36 %

lehnten eine Teilnahme ab. Ein Teil dieser Patienten wurde zu den Gründen mittels qualitativem Interview befragt. Hier wurden eine zu hohe Belastung durch die Studie bei bestehender Krankheit oder Alter, Nicht-Verfügbarkeit für die Studie (z.B. durch Krankenhausaufenthalt), Befürchtung eines Einflusses auf das Verhältnis zum behandelnden Arzt, eine negative Einstellung zum Gesundheitswesen, der vorhandene Wunsch, die Medikation nicht zu verändern, die Selbsteinschätzung des Patienten, dass eine pharmazeutische Medikationsanalyse bei wenigen Arzneimitteln nicht notwendig ist oder ein mangelndes Vertrauen in die Studienziele angegeben. Insgesamt waren Patienten umso weniger mit der Teilnahme einverstanden, je älter sie waren, wenn sie weiblich waren oder je weniger Arzneimittel sie einnahmen [149].

Es ist anzunehmen, dass bei noch schwerer beeinträchtigten Patienten, wie in der vorliegenden Arbeit, mehr Einflüsse wie z.B. die bereits vorliegende (Multi)Morbidity zur Ablehnung der Studienteilnahme führen können. Auch die aktuell nur seltene Präsenz eines Apothekers im Patientenkontakt auf Stationen in einem Krankenhaus mag dazu geführt haben, dass der Nutzen einer Studienteilnahme nicht abgeschätzt werden konnte oder als nur gering eingeschätzt wurde. Mit 40,8 % der Patienten, die eine Teilnahme in der vorliegenden Arbeit ablehnten, lag die Ablehnungsquote ähnlich hoch wie in der zitierten britischen Studie mit 36 % [149]. In der vorliegenden Studie konnten 4,1 % der Patienten nicht erreicht werden (Untersuchung/OP), bei weiteren 13,6 % war der Patient selbst nicht einwilligungsfähig und die betreuenden Personen nicht erreichbar oder die Betreuungssituation ungeklärt. Die Quote der Patienten, die nicht aufklärbar/erreichbar war, lag somit höher als bei Petty et al. [149].

Es lässt sich aus den Erfahrungen dieser Studie das Fazit ziehen, dass die Durchführung derartiger Studien mit pflegebedürftigen Patienten und Heimpatienten vor allem dann eine besonders große Herausforderung darstellt, wenn die Patienten individuell für die Studie rekrutiert werden müssen sowie eine schnittstellenübergreifende Datenerhebung notwendig ist. Einfacher erscheint die Rekrutierung in Studien, bei denen beispielsweise ganze Heime rekrutiert werden, in denen dann die einzelnen Patienten aufgeklärt werden und deren Einverständnis eingeholt wird, wie in einem Heimprojekt der Universitäten Bonn und Witten-Herdecke [150].

5.2.2 Patientenpopulation

In der Vorphase wurden 306 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von rund 66 Jahren (Min. 18, Max. 97 Jahre) pharmazeutisch betreut. In der neurologischen Klinik wurden 106, in den anderen beiden Kliniken jeweils 100 Patienten während der dreimonatigen Projektphase betreut. Mit 166 männlichen und 140 weiblichen Patienten war die Geschlechterverteilung ausgeglichen, in der Urologischen Klinik wurden mehr Männer, in der Medizinischen Klinik III mehr Frauen eingeschlossen (vgl. Tab. 4-1). In der Anzahl an Arzneimitteln zeigten sich große Unterschiede zwischen den Kliniken (vgl. Tab. 4-2). Die Unterschiede in der Patientenpopulation der Kliniken waren zufällig und sind vor allem dem unterschiedlichen Patientenkollektiv der Stationen und der Epidemiologie der behandelten Erkrankungen geschuldet. Um die Einflussfaktoren dieser demographischen Eigenschaften auf die Anzahl an ABP zu untersuchen, wurde diese Fragestellung mit Hilfe einer Poisson-Regression statistisch untersucht (vgl. 5.3.4).

In der Hauptphase wurden die Patienten konsekutiv nach Reihenfolge des Einschlusses randomisiert. Es wurde eine Blockrandomisierung gewählt, um bei einem Nicht-Erreichen der Fallzahl dennoch ähnliche Gruppengrößen zu gewährleisten. Der Einschluss in die Studie und die Randomisierung waren unabhängig von der Projektstation oder den demographischen Daten der Patienten. Da nur ein Study-Drop-Out verzeichnet wurde, belief sich die Gruppengröße von Intensivbetreuungs- und Standardbetreuungsgruppe auf 31 bzw. 29 Patienten. Urologische und kardiologische Patienten waren ähnlich häufig in Standard- und Intensivbetreuungsgruppe randomisiert worden. In der Neurologie zeigten sich jedoch deutlich mehr Patienten in der Intensivbetreuungsgruppe, während in der Medizinischen Klinik III deutlich mehr Patienten in der Standardbetreuungsgruppe zu finden waren (vgl. Abb. 4-8). Diese ungleiche Verteilung hätte sich nur durch eine deutlich aufwändigere stratifizierte Randomisierung umgehen lassen.

In der vorliegenden Arbeit liegt keine homogene Verteilung der Patienten über alle vier Abteilungen vor. Durch diese Strukturdifferenzen lassen sich u.a. die Unterschiede in der Aufenthaltsdauer und der Anzahl an Arzneimitteln zwischen Standard- und Intensivbetreuungsgruppe erklären. So können die neurologischen Indikationen einen längeren Aufenthalt erfordern als die bei dem vorliegenden Patientenkollektiv behandelten internistischen Krankheitsbilder. Der in der

Standardbetreuungsgruppe im Durchschnitt kürzere Aufenthalt verringerte auch die Wahrscheinlichkeit, weitere Arzneimittel verordnet zu bekommen.

Insgesamt lässt sich, trotz der unterschiedlichen Verteilung über die Kliniken, eine gute Ausgewogenheit der beiden Therapiegruppen feststellen (Tab. 4-15). Aufgrund der Randomisierung ist auch von einer Gruppengleichheit auszugehen. Die Geschlechterverteilung in den beiden Studiengruppen war, ebenso wie der Anteil an Patienten mit Pflegestufe (Lebenssituation), sehr ähnlich. Die Unterschiede hinsichtlich des Alters betragen im Durchschnitt 3,5 Jahre. Patienten der Intensivbetreuungsgruppe wurden durchschnittlich zwei Tage länger stationär behandelt und erhielten ein Arzneimittel mehr als Patienten der Standardbetreuungsgruppe. Auch die Anzahl an Zensierungen war mit 11 in der Standard- und 9 in der Intensivbetreuungsgruppe in den Behandlungsgruppen ähnlich hoch, wobei in der Standardbetreuungsgruppe die Zensierungen etwas früher im Verlauf des Follow-ups auftraten (vgl. Tab. 4-14). Die identifizierten Unterschiede sind als rein zufällig und ohne Einfluss auf die Interpretation anzusehen.

Um dennoch den Einfluss der beschriebenen Faktoren zu berücksichtigen, wurden diese im Cox-Proportional-Hazard-Modell als Cofaktoren einbezogen und untersucht, ob ein statistisch signifikanter Einfluss vorlag. Die Zensierungen wurden in der statistischen Analyse ebenso berücksichtigt, um einen Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen zu ermöglichen.

5.2.3 Zeitaufwand

Der Zeitaufwand für die Durchführung der Tätigkeiten des Beobachtungsapothekers (Beobachtungs- und Dokumentationsaufwand) belief sich für jeden eingeschlossenen Patienten während des stationären Aufenthaltes auf rund 4,4 Stunden. Zusätzlich entstanden zwischen 60 und 90 Minuten Zeitaufwand für die Durchführung der Follow-up-Gespräche und -Dokumentation (vgl. Tab. 4-27). Nicht berücksichtigt bleiben in dieser Aufstellung der Zeitaufwand für die Aufklärung der Patienten, die nicht an der Studie teilnahmen sowie Zeiten für Dateneingaben, -auswertungen und -analysen.

In der vorliegenden Studie wurde ein gesamter Zeitbedarf von rund sechs Stunden pro Patient für die stationäre Pharmazeutische Betreuung ermittelt (vgl. Tab. 4-26). Dieser liegt in etwa dreimal so hoch wie in der Arbeit von Gillespie et al. (140 Minuten). Allerdings bestand die pharmazeutische Dienstleistung in der vorgenannten Studie (Gillespie et al.) aus Arzneimittelanamnese und Abgleich mit der stationären Medikation, einer Medikationsanalyse bei Aufnahme sowie einer Entlassberatung des Patienten und Weitergabe von Informationen zur Entlassmedikation an den Hausarzt [59]. In der für die hier vorliegende Studie definierten stationären Pharmazeutischen Betreuung wurde keine separate Weitergabe der pharmazeutischen Informationen an den Hausarzt (die Informationen wurden von ärztlicher Seite mit im Entlassbrief aufgeführt) sowie eine Entlassberatung nur bei Bedarf durchgeführt. Jedoch wurde während des stationären Aufenthaltes nach Studieneinschluss täglich auf Neuverordnungen geprüft und eine erneute Medikationsanalyse durchgeführt. Zudem bestand die umfangreiche Medikationsanalyse aus den in der SOP dargestellten 13 Punkten (vgl. auch Kap. 3.1.1.2). Die Inhalte der schwedischen Medikationsanalyse wurden in der Publikation nicht detailliert dargestellt. Es wird nur erwähnt, dass Hinweise zur Arzneimittelauswahl, Dosierung und Monitoring getätigt wurden [59].

Ein sechsständiger Betreuungsaufwand pro Patient bei einem durchschnittlichen Aufenthalt von zehn Tagen würde einen täglichen Aufwand von rund 40 Minuten bedeuten. Bei einer beispielhaften Stationsgröße mit 30 Betten errechnet sich hieraus ein großer Personalaufwand, der in nur wenigen Krankenhäusern realisierbar scheint. Eine Möglichkeit wäre daher, Schwerpunkte der Pharmazeutischen Betreuung anhand der Ergebnisse der Vorphase für die jeweiligen Fachabteilungen abzuleiten, sodass mit reduzierten zusätzlichen Personalressourcen dennoch ein Großteil der ABP entdeckt und gelöst werden kann (vgl. Kap. 5.3.2). Allerdings müsste für die einzelnen Komponenten (z.B. Interaktionschecks, Arzneimittelanamnese) der Pharmazeutischen Betreuung erneut untersucht werden, ob auch dann die Patienten messbar profitieren können. In der vorliegenden Arbeit wurde nur der Effekt der umfassenden Pharmazeutischen Betreuung untersucht. Im hier gewählten Setting wurde die Pharmazeutische Betreuung durch geschulte Apotheker durchgeführt, die zudem in die Tätigkeit eingearbeitet wurden. Nach Ansicht der Autorin der vorliegenden Arbeit ist eine entsprechende Vorkenntnis erforderlich, um einen messbaren Nutzen durch Pharmazeutische Betreuung zu erreichen. Daher

sind sowohl Aus- als auch Fortbildungsmaßnahmen essentiell, um für die Thematik in allen betroffenen Berufsgruppen zu sensibilisieren und zu schulen. Nur mit entsprechender Vorkenntnis ist die Pharmazeutische Betreuung auch zeiteffektiv durchzuführen. Zudem lässt sich diskutieren, wer diese Aufgabe in der Krankenversorgung übernimmt. Beispielsweise können einzelne Elemente auch von unterschiedlichen, am Medikationsprozess beteiligten Berufsgruppen übernommen werden. Ein Cochrane Review zeigte verschiedene Studien zu stationären Medikationsanalysen, in denen Apotheker und/oder Ärzte die Intervention durchführten. Welche Berufsgruppe und/oder welche Konstellation von Maßnahmen die beste Möglichkeit darstellt, konnte anhand der nur fünf eingeschlossenen Studien nicht festgestellt werden [116]. Zusätzliche Zeit für die Medikationsanalysen in die ärztliche Betreuung zu integrieren, wird wegen des engen Zeitrahmens der Ärzte kaum möglich sein. Somit sind weitere Ressourcen notwendig, um Medikationsanalysen zu ermöglichen. Nach Ansicht der Autorin ist ein interdisziplinäres Team unter Einbeziehung eines Klinischen Pharmazeuten unerlässlich, damit die verschiedenen Sichtweisen auf die Arzneimitteltherapie abgebildet werden. Nur so können ABP von allen am Medikationsprozess Beteiligten entdeckt und gelöst werden, um letztendlich eine sichere Arzneimitteltherapie für den Patienten zu erhalten.

Ein weiterer Ansatz ist es, Risikofaktoren für UAW und ABW zu eruieren und eine entsprechende Intensivbetreuung für Risikopatienten durchzuführen. Damit ließe sich der Zeitaufwand für die Pharmazeutische Betreuung minimieren. Erste Erkenntnisse hierzu können aus der vorliegenden Arbeit gewonnen werden (vgl. 5.4.4). Weitere große epidemiologische Studien sind jedoch notwendig, um diese Risikofaktoren zu verifizieren und weitere Risikofaktoren zu erheben, sodass eine differenzierte Einschätzung der bestehenden Risiken vorgenommen werden kann.

5.3 Arzneimittelbezogene Probleme

5.3.1 Dokumentation und Klassifikation

ABP wurden während des gesamten pharmazeutischen Betreuungsprozesses durch den jeweiligen betreuenden Apotheker dokumentiert. Hierdurch wurde gewährleistet, dass alle ABP zeitnah zur Detektion und Intervention dokumentiert und somit

Verzerrungen in der Dokumentation vermieden wurden. Zur Auswahl des geeigneteren Klassifikationssystems wurden in der Vorphase zunächst sowohl das papierbasierte System „APS-Doc“ sowie das online-basierte System „DokuPIK“ verwendet.

Es ist grundsätzlich festzuhalten, dass das „APS-Doc“ für die Dokumentation von ABP im stationären Bereich, „DokuPIK“ hingegen zur Dokumentation von Medikationsfehlern und deren Interventionen konzipiert wurde. Nicht jedes ABP kann als Medikationsfehler bezeichnet werden. Daher ergaben sich bei der Klassifikation der Medikationsfehler teilweise Schwierigkeiten in der Zuordnung. Einfacher war es, einen Grund für die Interventionen zu definieren.

Entscheidendes Kriterium zur späteren Auswahl des Dokumentationssystems für die Hauptphase waren Praktikabilität und Handhabbarkeit. Da das „DokuPIK“-System rein online-basiert nutzbar ist, kann hier nur über die entsprechenden Formulare das Problem eingegeben werden. Falls Korrekturen notwendig wurden, musste aus mehreren hundert eingegebenen Formulardaten der richtige Fall manuell herausgesucht werden, da die Bezeichnung mit dem Datum und einer Kurzbeschreibung im System hinterlegt ist. Da pro Tag aber mehrere ABP mit gleicher oder ähnlicher Kurzbeschreibung auftraten (z.B. „Interaktion“ oder „fehlende Angabe“), war hier die Handhabung erschwert. Die Eingabe in die Formularmaske hat aber den Vorteil, ein vorgegebenes Raster nutzen zu können, um die ABP zu beschreiben sowie die beteiligten Arzneistoffe hinterlegen zu können. Der Export der Daten kann direkt in eine Excel-Tabelle erfolgen. Hier traten bei der damals verwendeten Version Probleme im Export bei mehrzeiligen Formulardaten auf.

Für „APS-Doc“ existiert nur die Tabelle über die Kategorien, daher ist hier der Anwender selbst gefragt, um eine entsprechende Digitalisierung der Daten zur Auswertung zu entwerfen.

Das UKA verfügt auf Normalstationen bisher noch über eine rein papierbasierte Dokumentation der Arzneimittelverordnung und –applikation. Daher wurden in beiden Projektphasen die Daten papierbasiert erhoben. Entsprechend erfolgte auch die Dokumentation der ABP papierbasiert. Nur die für die Auswertung relevanten Daten wurden in elektronischer Weise erfasst. Ein großer Vorteil von „DokuPIK“, die Daten direkt auch elektronisch eingeben zu können, war daher in diesen beiden

Projektteilen nicht gegeben. Da sich die für das Projekt erstellte Auswertungsmatrix unter der Verwendung des „APS-Doc“ als praktikabler für die Dateneingabe gestaltete, wurde dieses Klassifikationssystem für die nachfolgende Projektphase und die weitergehenden Analysen der Vorphase verwendet.

Vergleicht man die Ergebnisse der beiden Klassifikationssysteme, so sind die Daten vor allem vergleichbar, wenn die „APS-Doc“-Kategorien mit den Gründen der Intervention aus „DokuPIK“ gegenübergestellt werden. Die Klassifikation der Fehlerart wird hier nicht vergleichend herangezogen, da aufgrund der anderen Entstehungshintergründe der Systeme auch teilweise mehrere Arten ausgewählt wurden, um ein ABP zu beschreiben. Bei der Einteilung in Gründe für die Intervention („DokuPIK“) und für die „APS-Doc“-Kategorie wurde jeweils nur eine Kategorie ausgewählt, um das ABP zuzuteilen. „APS-Doc“ war besser geeignet als Doku-PIK, um die dokumentierten ABP zu klassifizieren.

Es bleibt jedoch zu beachten, dass die Einteilung in solche Klassifikationssysteme immer auch von der Einschätzung des jeweiligen Falls durch den Betrachter abhängig ist. So zeigten Hohmann et al. bei Erstellung des „APS-Doc“-Systems einen Kappa-Korrelationskoeffizient von 0,71 [143]. Eine Analyse des Universitätsklinikums Dresden ergab hingegen einen Kappa-Koeffizienten von 0,27 für „DokuPIK“ und 0,52 für „APS-Doc“ [151]. Dies zeigt, dass die Bewertung solcher ABP einen gewissen Interpretationsspielraum zulässt. Dieser wurde in der vorliegenden Studie dadurch minimiert, dass der Stationsapotheker, der den Patientenfall kannte und die ABP erhoben hat, auch die Klassifikation der Daten vornahm. Zudem wurden alle Klassifikationen bei der Auswertung durch die Autorin dieser Arbeit auf Konsistenz überprüft.

5.3.2 Kategorien arzneimittelbezogener Probleme

In der Vorphase wurden erstmalig die ABP in unterschiedlichen Fachabteilungen einheitlich erhoben und verglichen. Es wurden bewusst drei verschiedene Fachabteilungen ausgewählt, um einen operativen, einen neurologischen und einen internistischen Fachbereich zu repräsentieren (vgl. auch Kap. 5.1.2).

In allen medizinischen Fachabteilungen wurden ABP aus allen zehn „APS-Doc“-Hauptkategorien identifiziert und eine entsprechende pharmazeutische Empfehlung

erarbeitet. Auch nach dem „DokuPIK“-Programm ließen sich Medikationsfehlerarten in allen Hauptkategorien finden (vgl. Tab. 4-5). Vor allem Verordnungsfehler wurden häufig als Medikationsfehler benannt, was vor allem auf die Studienmethodik zurückzuführen ist. Die Applikation eines jeden Arzneimittels wurde beispielsweise nicht systematisch beobachtet, daher konnten auch Medikationsfehler dieser Kategorie nur begrenzt erfasst werden. Der Vergleich der Interventionsgründe nach dem „DokuPIK“-System (vgl. Tab. 4-6) und den Hauptkategorien nach „APS-Doc“ (Tab. 4-4 und Abb. 4-1) zeigt, dass sich eine ähnliche Verteilung auf die häufigen Kategorien „Interaktionen“ und „Arzneimittel“ ergibt. Da die Differenzierung in zehn Kategorien nach „APS-Doc“ eine detailliertere Analyse zulässt, bezieht sich die nachfolgend Diskussion zu Anzahl und Art der ABP auf die „APS-Doc“-Kategorien.

Für jede Abteilung ergibt sich eine individuelle Verteilung der ABP auf die Hauptkategorien (vgl. Tab. 4-4, Abb. 4-1): Auf der Neurologie erforderten vorwiegend ABP der Kategorie „**Interaktionen**“ (55,5 %) eine pharmazeutische Empfehlung. Dies kann dadurch begründet werden, dass neurologische Arzneistoffe ein höheres Interaktionspotential besitzen als Arzneistoffe, die in den anderen Fachbereichen häufig eingesetzt werden. In der Urologie betrug der Anteil an ABP der Kategorie „Interaktionen“ 25,5 %, auf den internistischen Stationen 15,1 %. Der niedrige Anteil auf den internistischen Stationen lässt sich, trotz der hohen Anzahl an Arzneimitteln pro Patient (vgl. Tab. 4-2), auch dadurch erklären, dass einige Interaktionen als nicht interventionsbedürftig eingeschätzt wurden, wie zum Beispiel additive blutdrucksenkende Effekte von zwei Antihypertensiva oder das Risiko für Hyperkaliämien bei der Gabe von Kalium und kaliumsparenden Arzneimittel zur Behandlung einer Hypokaliämie.

Bei urologischen Patienten traten vor allem ABP in der Kategorie „**Arzneimittel**“ (Anteil 29,5 %) auf, vor allem in den Unterkategorien „unvollständige Arzneimittelanamnese“ oder „Übertragungsfehler“. Häufig fehlten in der initialen Anamnese Darreichungsformen, die von der Form „Tablette“ abwichen, also beispielsweise Inhalativa oder parenterale Arzneiformen wie subkutane Spritzen. Weitere ABP der Kategorie „Arzneimittel“ waren beispielsweise „kein/unzureichendes therapeutisches Drug-Monitoring“ oder „Doppelverordnungen“. Eine detaillierte Arzneimittelanamnese kann hier bereits viele ABP erkennen und lösen. In den anderen Fachbereichen waren ebenfalls unvollständige Arzneimittelanamnesen zu

verzeichnen. Die Kategorie „Arzneimittel“ machte hier 21 % (Medizinische Klinik III) und 14 % (Neurologie) der Gesamt-ABP aus.

Weitere 8,9 % der ABP traten in der Kategorie „**Darreichungsform/Stärke**“ auf. Diese umfasste ABP wie beispielsweise ungenaue Angaben hinsichtlich der Darreichungsform oder fehlende Angaben zur Stärke des Arzneimittels. Auch diese ABP können aus fehlenden oder unzureichenden Angaben im Rahmen der Arzneimittelanamnese resultieren (z.B. Zettel der Patienten, die nur den Arzneistoff, aber weder Stärke noch Darreichungsform enthalten). Die meisten ABP traten hier in der Urologischen Klinik auf. Eine detaillierte Arzneimittelanamnese bietet auch hier Lösungsansätze. Zudem können die Bestrebungen nach einem einheitlichen Medikationsplan, wie sie im Rahmen des Aktionsplans AMTS 2013-2015 vorgesehen sind, die ABP an Schnittstellen minimieren [54]. Auch eine niederländische Studie identifizierte u.a. die Darreichungsform eines Arzneimittels als Ursache für Verordnungsfehler [152].

Hinsichtlich der Kategorie „**Dosierung**“ waren in allen Fachrichtungen ABP zu verzeichnen, vor allem in der Urologie (13,4 % der ABP) und Inneren Medizin (14,6 % der ABP). Hier bildeten unzureichende Dosisanpassungen bei Nieren- und Leberfunktionsstörungen einen großen Anteil der ABP ab. Solche Organfunktionsstörungen bedingen auch einen Teil der Kontraindikationen. Pharmazeutische Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Leber- und/oder Niereninsuffizienz sollten daher einen festen Bestandteil der AMTS-Prüfungen sein. Der Effekt solcher AMTS-Empfehlungen zur Dosisadaptation bei niereninsuffizienten Patienten wird derzeit in einem weiteren Projekt der Apotheke des UKA evaluiert [153].

Vor allem bei Patienten der Inneren Medizin, die von allen Kliniken der Vorphase die meisten Arzneimittel mit durchschnittlich 14,75 Arzneimittel während des stationären Aufenthaltes erhielten, waren ABP aus der Kategorie „**Indikation**“ relativ häufig vertreten (17,1 %). Vor allem wenn die Arzneimitteltherapie besonders umfangreich ist, ist die Indikation für einzelne Arzneimittel kritisch zu hinterfragen. Dies bedeutet jedoch auch, dass zusätzliche Arzneimittel als Begleitmedikation indiziert sein können. In der Kategorie „**Sonstiges**“ zeigten sich die meisten ABP in der Medizinischen Klinik III und der Neurologischen Klinik. Vor allem ABP der Subkategorie „Informationsbedarf Patient“ machten einen großen Anteil aus. Dies

mag ebenfalls durch die hohe Anzahl an Arzneimitteln pro Patient in diesen Kliniken und den häufiger neu angesetzten Dauermedikationen begründet sein. ABP der Kategorie „**UAW**“, „**Anwendung/Compliance**“ und „**Applikation**“ traten in allen Abteilungen etwa gleich häufig auf.

Die Vorphase zeigt, dass die einzelnen Fachbereiche unterschiedlichen Bedarf an pharmazeutischer Betreuung aufweisen, der sich sowohl aus der Anzahl an ABP (vgl. Kap. 5.3.3), als auch aus der unterschiedlichen prozentualen Verteilung der ABP-Kategorien und des ABP-Auftretens in den Versorgungssektoren (vgl. Kap. 5.3.5) ableiten lässt. Idealerweise sollte eine Pharmazeutische Betreuung auf den Stationen sämtliche ABP identifizieren können. Allerdings kann für Nicht-Studienbedingungen aus Ressourcengründen eine Anpassung an den jeweiligen Stations- und Abteilungsbedarf sinnvoll sein.

Im Kontext der internationalen Literatur findet sich eine Studie von Viktil et al., die in fünf norwegischen Krankenhäusern ABP in verschiedenen internistischen Abteilungen (Kardiologie, Geriatrie, Pneumologie, Rheumatologie) erhoben hat [154]. In dieser Studie konnte für einige ABP-Kategorien ein signifikanter Unterschied zwischen den Abteilungen gezeigt werden. Arzneimittelinteraktionen wurden hier nur zu weniger als 20 % gefunden. Die häufigsten ABP waren in den Kategorien nicht optimale Dosierung, Notwendigkeit eines Monitoring, nicht optimal geeignetes Arzneimittel (Geriatrie, Pneumologie, Rheumatologie), unnötiges Arzneimittel sowie nicht mehr notwendiges Arzneimittel (Geriatrie), Notwendigkeit eines zusätzlichen Arzneimittels (Rheumatologie), Fehler im Verordnungsbogen (Pneumologie), Therapiediskussion notwendig (Pneumologie, Rheumatologie) und notwendige Patientenschulung (Rheumatologie) [154]. Dies zeigt, dass sich auch unter den internistischen Fachabteilungen individuelle Schwerpunkte in der pharmazeutischen Betreuung herauskristallisieren können. Es unterstreicht, dass die vorliegende Studie die Unterschiede in verschiedenen Fachabteilungen eines Universitätsklinikums zwar beispielhaft vorstellt, aber den Leser dazu auffordert, eine individuelle Analyse des Bedarfs an Pharmazeutischer Betreuung für die Vor-Ort-Situation der einzelnen Stationen oder Kliniken durchzuführen. Zudem sind solche Studien für den direkten Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nur eingeschränkt verwendbar. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn, wie im Vergleich mit der norwegischen Studie, unterschiedliche Klassifikationssysteme verwendet wurden

und diese in unterschiedlichen Gesundheitssystemen entstanden sind. Eine niederländische Studie untersuchte die Einflussfaktoren von Verordnungsfehlern und fand heraus, dass sie neben der Art der Verordnung (schriftlich/mündlich) von der Fachrichtung, der Darreichungsform des Arzneimittels und der Fortführung ambulanter Medikation und dem Therapiegebiet abhängig waren [152]. Auch diese Studie zeigt, dass für verschiedene Fachrichtungen unterschiedliche qualitätssichernde Maßnahmen in der Arzneimitteltherapie empfehlenswert sind.

Studien zur Analyse von ABP auf einer neurologischen Station („Stroke Unit“ oder Überwachungsstation „Intermediate Care“) am Klinikum Fulda ergaben vor allem ABP in der Kategorie „Arzneimittel“ (58,6 %) und „Dosierung“ (15,4 %), wobei hier auch ABP erfasst wurden, die keine pharmazeutische Intervention erforderten. In der Orthopädie und Unfallchirurgie zeigten sich vor allem ABP in den Kategorien „Darreichungsform/Stärke“ (42 %) und „Dosierung“ (28 %) [155]. Dies unterstreicht ebenfalls, dass die ABP-Verteilung der vorliegenden Arbeit nicht unmittelbar auf andere Fachabteilungen übertragbar ist, sondern nur beispielhaft die Variabilität der ABP in den verschiedenen Kliniken und den daraus abgeleiteten Bedarf an pharmazeutischer Betreuung aufzeigt.

In der Hauptphase wurden die ABP der Patienten der Intensivbetreuungsgruppe nach „APS-Doc“ klassifiziert und ausgewertet (vgl. Tab. 4-25). Wie Abb. 4-20 zeigt, war die Verteilung auf die einzelnen Hauptkategorien sehr ähnlich zu denen der Vorphase, sowohl für das gesamte Patientenkollektiv als auch die Subgruppe der älteren Patienten (vgl. auch Tab. 4-4 und Tab. 4-9). Es traten in der Hauptphase weniger ABP der Kategorie „Arzneimittel“ auf, was auf die weniger häufig identifizierten ABP bei der Arzneimittelanamnese an der Aufnahmeschnittstelle zurückgeführt werden kann (vgl. Kap. 5.3.5). Mehr ABP als in der Vorphase fanden sich in den Kategorien „Indikation“ und „Interaktion“, bedingt durch die umfangreiche Arzneimitteltherapie mit 16,8 Arzneimitteln/Patient.

5.3.3 Anzahl an arzneimittelbezogenen Problemen

Im Durchschnitt wiesen die Patienten der Vorphase 2,3 ABP/Patient auf. Betrachtet man die Subgruppe der älteren Patienten, waren dies 2,5 ABP/Patient. In der Hauptphase wurden ältere Patienten untersucht, die zudem pflegebedürftig waren.

Hier zeigten sich 3,9 ABP/Patient. Beim Vergleich der ABP von Haupt- und Vorphase ist zu berücksichtigen, dass die betreuten Patienten der Hauptphase (n=26) nur ein Siebtel der Gruppengröße der älteren Patienten der Vorphase (n=188) darstellen. Es wird für den Vergleich angenommen, dass beide Gruppen eine repräsentative Stichprobe der Grundgesamtheit aller älteren Patienten bzw. aller älteren, pflegebedürftigen Patienten im jeweiligen Studienzeitraum darstellen.

Die durchschnittliche Anzahl an 2,3 ABP/Patient in der Vorphase befindet sich in einer ähnlichen Größenordnung, wie sie auch in einer anderen, am Klinikum Fulda durchgeführten Studie unter Verwendung des „APS-Doc“-Klassifikationssystems zu berichtet wurde, die in anderen Fachrichtungen (Neurologie, Orthopädie und Unfallchirurgie) durchgeführt wurde (1,9 bzw. 2,6 ABP/Patient). Allerdings wurden dort, vor allem in der Neurologie, auch nicht interventionsbedürftige ABP mit erfasst [155]. In einer weiteren, bundesweiten Studie mit Pharmaziepraktikanten auf Station, wurden ABP auf operativ tätigen Stationen (z.B. Viszeralchirurgie, Orthopädie/Unfallchirurgie) untersucht. Im Mittel wurden von den Pharmaziepraktikanten $0,6 \pm 1,5$ ABP/Patient gefunden, also deutlich weniger als in der vorliegenden Studie und den Untersuchungen von Hohmann et al. [138, 155]. Dies kann dadurch begründet sein, dass Pharmaziepraktikanten erst mit der Ausbildung auf Station die notwendige Expertise entwickeln, um ABP entdecken zu können. Zudem sind Unterschiede in dem behandelten Patientenkollektiv zu vermuten, das beispielsweise anhand der sehr unterschiedlichen Anzahl der stationären Arzneimittel sichtbar gemacht werden kann (Schorr et al.: im Mittel $4,4 \pm 3,9$ Arzneimittel/Patient; Hohmann et al.: Neurologie $4,7 \pm 3,5$ Arzneimittel/Patient bei Aufnahme; Orthopädie/Unfallchirurgie: $5,8 \pm 3,0$ Arzneimittel/Patient bei Aufnahme; vorliegende Arbeit: Vorphase 11,3 AM/Patient, Vorphase ältere Patienten: 12,3 Arzneimittel/Patient; Hauptphase: 16,8 Arzneimittel/Patient) [138, 155]. Auch Schorr et al. konnten zeigen, dass ältere Patienten (ab 65 Jahren) signifikant mehr ABP aufwiesen als jüngere Patienten ($1,0 \pm 1,4$ vs. $0,4 \pm 0,9$ ABP). Die etwas niedrigere ABP-Rate im Vergleich zur vorliegenden Studie mag sich durch das durchschnittliche Alter von 61 Jahren erklären. Patienten der vorliegenden Arbeit waren deutlich älter (Vorphase: durchschnittl. 65,9 Jahre; Vorphase Subgruppe Ältere: durchschnittlich 75,9 Jahre; Hauptphase: 79,5 Jahre (Standardbetreuungsgruppe), 75,9 Jahre (Intensivbetreuungsgruppe); vgl. Tab. 4-2, Tab. 4-8 und Tab. 4-15). Patienten mit mehr als zwei Erkrankungen waren signifikant häufiger von ABP

betroffen als Patienten mit zwei und weniger Erkrankungen [138]. Auch wenn in der vorliegenden Studie die Diagnosen nicht systematisch erfasst wurden, so ist vor allem bei dem Patientenkollektiv der Hauptphase davon auszugehen, dass häufig eine Multimorbidität vorliegt, was sich auch in der hohen Anzahl an Arzneimittelverordnungen widerspiegelt.

Insgesamt verdeutlicht die Anzahl an ABP den Betreuungsbedarf bei älteren Patienten, vor allem bei Pflegebedürftigen.

5.3.4 Risikofaktoren für das Auftreten von arzneimittelbezogenen Problemen

In der Vorphase wurden die Einflussfaktoren „Geschlecht“, „Anzahl Arzneimittel“, „Alter“ und „Klinik“ auf die „Anzahl ABP“ mittels Poisson-Regression untersucht. Wie in Abb. 4-3 dargestellt, bildet die Häufigkeitsverteilung der Anzahl an ABP in allen drei Kliniken eine Poissonverteilung ab.

Das „Alter“ wurde in der univariaten Analyse als statistisch signifikanter Risikofaktor für die „Anzahl ABP“ identifiziert. Die „Anzahl Arzneimittel“ war sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse ein statistisch signifikanter Risikofaktor, der allerdings von der Klinik abhängig war (statistisch signifikante Interaktion zwischen „Anzahl Arzneimittel“ und „Klinik“, $p < 0,0001$). Das „Alter“ und die „Anzahl Arzneimittel“ wurden bereits in anderen Studien als Risikofaktoren für arzneimittelbezogene Krankenhauseinweisungen und UAW identifiziert [45, 96]. Die Ergebnisse passen somit in das Bild, dass die beiden Risikofaktoren auch die Anzahl an ABP beeinflussen.

Aufgrund der signifikanten Interaktion zwischen „Klinik“ und „Anzahl an Arzneimitteln“ wurde der Einfluss der „Anzahl an Arzneimitteln“ auf die „Anzahl ABP“ für jede Klinik in einer Subgruppenanalyse untersucht. Es zeigte sich für jede Klinik ein statistisch signifikanter Einfluss der „Anzahl Arzneimittel“ auf die „Anzahl ABP“. Anhand der Abb. 4-4 bis Abb. 4-6 lässt sich für die einzelnen Kliniken die Tendenz erkennen, dass mit zunehmender Anzahl an Arzneimitteln auch die Anzahl an ABP ansteigt. Damit unterstreicht die statistische Analyse die qualitativen Ergebnisse der ABP-Verteilung in den verschiedenen Kliniken (vgl. Kap. 5.3.2 und 5.3.3). Da die Klinik auch in der statistischen Analyse einen indirekten Einflussfaktor auf die Anzahl an

ABP darstellt, ist auch dies ein Grund mehr, eine individuelle Analyse des Bedarfs an Pharmazeutischer Betreuung zu erstellen.

Die „Anzahl Arzneimittel“ und das „Alter“ können somit als Parameter dienen, Patienten zu identifizieren, die besonders von einer Pharmazeutischen Betreuung profitieren. Da die „Anzahl Arzneimittel“ stark von der Klinik abhängt, ist, wie bereits in den oben stehenden qualitativen Ergebnissen beschrieben, auch die Klinik als Faktor zu berücksichtigen, um ein passendes Angebot der pharmazeutischen Betreuung zu implementieren.

Aufgrund der geringen Fallzahl (306 Patienten, 702 ABP) verglichen mit epidemiologischen Studien, sind diese Ergebnisse nur als hypothesengenerierend einzustufen. In anderen Studien mit größeren Fallzahlen wurden sowohl das „Alter“ als auch die „Anzahl Arzneimittel“ als Risikofaktoren sowohl für arzneimittelbezogene Krankenhauseinweisungen [45] als auch für unerwünschte Arzneimittelwirkungen [96] nachgewiesen.

Anhand der Daten aus der Vorphase wurde mit Hilfe der Poisson-Regression gezeigt, dass das „Alter“ und die „Anzahl Arzneimittel“ Einflussfaktoren für das Auftreten von ABP darstellen. Der Quotient Arzneimittel/Patient war hier entsprechend bei den älteren, pflegebedürftigen Patienten der Hauptphase mit 16,8 Arzneimittel/Patient höher als bei den älteren Patienten der Vorphase mit 12,3 Arzneimittel/Patient. Das durchschnittliche Alter war in einem ähnlichen Rahmen (Vorphase: 75,6 Jahre; Hauptphase: 77,6 Jahre).

Für die Durchführung der Hauptphase wurde nur das Alter in Form eines Mindestalters in den Einschlusskriterien als Risikofaktor zur Erkennung von Hochrisikopatienten aus der Vorphase übernommen. Die Anzahl an Arzneimitteln wurde als nur bedingt geeigneter Parameter eingeschätzt, da vor Studieneinschluss die Anzahl an Arzneimitteln ggf. nicht bekannt und nicht genau zu ermitteln war.

5.3.5 Auftreten der arzneimittelbezogenen Probleme nach Versorgungssektor

In dieser Studie wurde auch der Zeitpunkt des Auftretens der ABP erhoben. Hier wurde unterschieden, ob die ABP schon vor Aufnahme bestanden, an der Schnittstelle neu auftraten oder während des Aufenthaltes auf der Projektstation

dazukamen. In der Vorphase zeigte sich in der Gesamtauswertung über alle drei Kliniken, dass 37 % der ABP bereits vor Aufnahme bestanden und weitere 36 % während des stationären Aufenthaltes hinzukamen. An der Aufnahmeschnittstelle entstanden 27 % der ABP (vgl. Tab. 4-7). Eine ähnliche Verteilung zeigte sich auch für die Subgruppe der älteren Patienten in der Vorphase (vgl. Tab. 4-10). In der Hauptphase hingegen bestanden 34 % der ABP bei Aufnahme, 9 % entstanden an Schnittstellen und 57 % der ABP entstanden während des stationären Aufenthaltes (vgl. Tab. 4-23). Eine mögliche Begründung für diese Diskrepanz ist, dass in der Vorphase die Patienten zeitnah (i.d.R. einen Tag nach Aufnahme auf die Projektstation) für die Arzneimittelanamnese kontaktiert wurden. Bei Patienten der Hauptphase fand die Arzneimittelanamnese und damit der Beginn der pharmazeutischen Betreuung erst nach Aufklärung und Einwilligung zur Studienteilnahme statt. Dies konnte eine Zeitverzögerung von mehreren Tagen bedeuten. Daher war es ggf. für die Interventionsapotheker schwieriger, Schnittstellenprobleme mehrere Tage nach Aufnahme noch zu erkennen. Auch die ausschließliche Teilnahme von pflegebedürftigen Patienten und Heimpatienten kann die niedrige relative Häufigkeit der ABP an der Schnittstelle begründen. Meist sind hier die gestellten oder verabreichten Arzneimittel von Seiten des Heimpersonals oder des ambulanten Pflegedienstes dokumentiert und werden als Überleitungsbogen bei Einweisung an das behandelnde Krankenhaus weitergegeben. Dadurch könnten sich weniger Differenzen in der Anamnese ergeben haben, da z.B. auch Bedarfsmedikation bereits dokumentiert ist und nicht im Anamnesegespräch gezielt erfragt werden muss. In der Vorphase (vgl. Abb. 4-2) traten wenig ABP an den Schnittstellen in der Neurologischen Klinik und in der Medizinischen Klinik III auf. In der Hauptphase wurden aus diesen beiden Kliniken die meisten Patienten eingeschlossen (vgl. Abb. 4-8) – auch dies kann einen Einfluss auf die veränderte Verteilung der ABP auf die Versorgungssektoren in der Hauptphase begründen. Auch ein mögliches Bias lässt sich nicht ausschließen, da durch die Durchführung der Vorphase und Vorstellung der Ergebnisse in den Projektkliniken diese für die Schnittstellenproblematik sensibilisiert wurden. Durch den Lerneffekt war möglicherweise auch eine Reduktion der Schnittstellen-ABP zu verzeichnen.

Für die Daten der Vorphase wurde zudem das Auftreten der ABP für alle drei Kliniken separat analysiert. Dabei ergab sich für jede Klinik wie in der Verteilung der

ABP auf die „APS-Doc“-Kategorien, eine individuelle Verteilung hinsichtlich der relativen Häufigkeit des Auftretens der ABP. Während in der urologischen Klinik 40 % der ABP an der Schnittstelle auftraten, waren es in der Medizinischen Klinik III rund 25 % und in der Neurologie knapp 20 %. Entsprechend ergaben sich für die beiden letztgenannten Kliniken höhere relative Häufigkeiten für die bereits vor Aufnahme vorhandenen (rund 40 %) und während des stationären Aufenthaltes aufgetretenen ABP (38-40 %) (vgl. Abb. 4-2).

Anhand der Daten aus der Vorphasen lässt sich mit den Ergebnissen der ABP-Kategorien und den Versorgungssektoren somit postulieren, dass urologische Patienten vor allem von einer pharmazeutischen Unterstützung an der Aufnahmeschnittstelle profitieren könnten (z.B. Arzneimittelanamnese mit AMTS-Prüfung). Patienten aller drei Kliniken, insbesondere neurologische und internistische, könnten von einer stationären pharmazeutischen Betreuung, adaptiert an die vorstehend diskutierten Ergebnisse der APS-Doc-Kategorien, profitieren.

Die Ergebnisse zeigen aber auch, dass die vorbestehenden ABP (bis zu 40 % aller ABP) einen bedeutenden Anteil ausmachen. Im Gegensatz zum High 5's Projekt der WHO [156] lässt sich festhalten, dass nicht nur die Schnittstellen ein häufiger Entstehungsort für Probleme in der Arzneimitteltherapie sind. Vielmehr bedingen auch zusätzliche Verordnungen während des stationären Aufenthaltes neue ABP. Auch bestehende Arzneimitteltherapien aus dem ambulanten Bereich und vorbehandelnden Stationen weisen bereits einige ABP auf. Alle Versorgungssektoren sind somit gleichermaßen gefordert, geeignete Konzepte zur Erkennung, Lösung und Vermeidung von ABP zu entwickeln und zu implementieren. Die hier getestete ganzheitliche Pharmazeutische Betreuung bietet einen Ansatz, ABP an den Schnittstellen und während eines stationären Aufenthaltes auf Normalstationen zu erkennen und gezielte pharmazeutische Empfehlungen zu entwickeln. Die nachfolgend diskutierten Ergebnisse zeigen, dass dies zudem eine effektive Maßnahme darstellt, um die Folgen von ABP messbar zu reduzieren.

5.4 Arzneimittelbezogene Wiedereinweisungen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen

5.4.1 Auswahl der Endpunkte

Endpunkte in klinischen Studien sollten so gewählt werden, dass sie geeignet sind, den Erfolg der geplanten Intervention(en) zu messen. Sie müssen somit in logischem Zusammenhang zur Intervention stehen. Hierbei können klinische, subjektive und ökonomische Endpunkte unterschieden werden [157]. In der vorliegenden Studie wurden klinische Endpunkte (ABW, UAW) gewählt, um den Nutzen für die Patienten objektiv zu erheben. Subjektive und ökonomische Auswertungen waren nicht Gegenstand der Untersuchung, da in der Regel größere Datensätze notwendig sind, um valide Aussagen treffen zu können. Die vorliegenden Ergebnisse können daher nur Anhaltspunkte liefern, dass solche Fragestellungen von großem Interesse sind. Primäres Ziel der vorliegenden Studie war es, an harten Endpunkten zu untersuchen, ob stationäre Pharmazeutische Betreuung einen Nutzen für ältere, pflegebedürftige Patienten aufweist. Da bei Gillespie et al. für Patienten ab 80 Jahren bereits gezeigt wurde, dass arzneimittelbezogene Wiedereinweisungen durch Pharmazeutische Betreuung messbar und signifikant beeinflusst werden können, wurden ABW als primärer Endpunkt definiert [59]. Um zudem den Zeitpunkt des Auftretens der ABW zu berücksichtigen, wurden in der vorliegenden Arbeit die Endpunkte an definierten Zeitpunkten erhoben und eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Die Zeitpunkte der Datenerhebung im Follow-up wurden analog der Studie von Gillespie et al., mit zwei, sechs und zwölf Monaten nach Entlassung gewählt [59]. Zusätzlich wurde ein weiterer Zeitpunkt eine Woche nach Entlassung, beruhend auf den Erfahrungen der Studie von Gillespie et al. hinzugefügt [126].

Die vorliegende Studie weist einige Parallelen zur Studie von Gillespie et al. aus Schweden auf, die die getroffenen Annahmen in der Fallzahlplanung rechtfertigen. Anhand der Ergebnisse der Vorphase dieser Arbeit wurde eine Rate an 2,5 ABP pro älterem Patient ermittelt, die annähernd mit der schwedischen ABP-Rate von 2,6 ABP/Patient bei Patienten ab 80 Jahren übereinstimmt. In den Ergebnissen der Hauptphase zeigte sich eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 10,8 Tagen, in den schwedischen Ergebnissen waren es 11,2 Tage. Die Intensivbetreuungsgruppe der vorliegenden Studie erhielt mit sechs Stunden eine dreifach aufwändigere Pharmazeutischen Betreuung als die schwedische Studienpopulation. In beiden

Studien wurde ein Viertel der stationären Wiedereinweisungen als arzneimittelbezogen bewertet [158].

Hinsichtlich des Endpunktes zeigten Gillespie et al. eine Reduktion der ABW um 80 %. In der vorliegenden Studie wurde das Risiko, innerhalb von zwölf Monaten eine ABW zu erleiden, berechnet. Hier ergab sich, unter Berücksichtigung der Cofaktoren „Alter“, „Aufenthaltsdauer“ und „Anzahl Medikationsänderungen“, für Patienten ohne stationäre Pharmazeutische Betreuung eine Erhöhung des Risikos um das 5,6-fache.

Als sekundärer Endpunkt wurden UAW festgelegt. Auch dieser Endpunkt hat sich in einer niederländischen Studie zur Messung pharmazeutischer Interventionen als geeignet erwiesen [159].

Durch die vielschichtige Pharmazeutische Betreuung in verschiedenen Stufen des stationären Medikationsprozesses sollte durch Optimierung der Arzneimitteltherapie das Auftreten von ABW reduziert werden. Im Gegensatz zu vorangegangenen Studien, die die Verbesserung der Adhärenz z.B. bei peroraler Chemotherapie als Zielparameter hatten [135, 136], war der Ansatz der vorliegenden Arbeit, die AMTS der gesamten Arzneimitteltherapie der Patienten zu verbessern und der Erfolg an objektiven Parametern (ABW, UAW) zu messen. Daher ist hier die Messung subjektiver Parameter eher als sekundär anzusehen, im Unterschied zur Evaluation einer Intervention, die vorwiegend bei der Patientenschulung ansetzt und damit einen spezifischen Prozessschritt optimieren soll.

Auf die Erhebung subjektiver Endpunkte, wie Patientenzufriedenheit, wurde hier zudem verzichtet, um die zusätzliche Belastung durch die Teilnahme an der Studie für die betagten und pflegebedürftigen Patienten sowie für die betreuenden Angehörigen und Pflegekräfte gering zu halten. Die Erhebung subjektiver Erfahrungen ist bei diesem Patientenkollektiv zusätzlich durch die verschiedenen Betreuungssituationen und ggf. vorliegender kognitiver Beeinträchtigungen erschwert.

In einigen Studien wurden zur Beurteilung des Effekts von pharmazeutischer Betreuung die Gesamtmortalität, Hospitalisierungsrate oder unerwünschte Ereignisse als Endpunkte gemessen. Häufig resultierte daraus, dass ein Benefit für die pharmazeutisch betreuten Patienten nur marginal oder gar nicht gezeigt werden

konnte [36, 160]. Dies kann dadurch begründet sein, dass diese klinischen Endpunkte durch viele weitere Cofaktoren wie Komorbidität, Verschlechterung der Grunderkrankung oder aber auch nicht-medizinische Gründe beeinflusst werden können.

Eine Stärke der vorliegenden Arbeit ist daher, dass der Arzneimittelbezug der Ereignisse durch ein umfangreiches Bewertungsverfahren eingeschätzt und somit UAW und insbesondere hierbei ABW gemessen wurden. Die Pharmazeutische Betreuung kann zwar, wie in den zitierten Studien, auch die übergeordneten Größen wie allgemein unerwünschte Ereignisse oder Hospitalisierungsraten beeinflussen, allerdings werden diese Endpunkte durch viele weitere Cofaktoren beeinflusst. Durch die in der vorliegenden Arbeit vorgenommene gezielte Analyse und Eruiierung des Arzneimittelbezugs kann der Effekt der Pharmazeutischen Betreuung besser gemessen werden.

5.4.2 Datenerhebung

Zur Bestimmung der ABW wurden zunächst alle Krankenhaus-Wiedereinweisungen der Patienten erhoben. Im Bewertungsverfahren wurde dann der Arzneimittelbezug bestimmt. Krankenhauswiedereinweisungen können als harter Endpunkt für klinische Studien angesehen werden. Bei der Erhebung haben sie ein geringes Risiko für einen Detektionsbias, da der erhebende Wissenschaftler, auch bei Kenntnis der Zuteilung, die Ergebnisse nicht beeinflussen kann. Außerdem lässt die Erhebung von Krankenhausaufenthalten keinen Interpretationsspielraum zu. Die Einschätzung, ob diese Krankenseinweisungen arzneimittelbezogen waren oder nicht, erfolgte ohne Kenntnis der Behandlungsgruppe und in einem zweistufigen Bewertungsverfahren. Damit wurde vermieden, dass die Erhebung der Endpunkte ABW und UAW beeinflusst wurde.

UAW wurden in der vorliegenden prospektiven Studie durch die allgemeine Nachfrage nach Krankenhausaufenthalten sowie Ereignissen und Symptomen während eines jeden Follow-up-Gesprächs mittels halbstrukturiertem Interview [122] erhoben. Die Erhebung von UAW allgemein (außer schwerwiegende UAW, die zu Krankenseinweisungen geführt haben) haben ein höheres Risiko für einen Detektionsbias, da die Erhebung von mehreren Störgrößen abhängig sein kann. Im

Gegensatz zur Arbeit von Hons [161] wurden in dieser Studie keine festgelegten Symptome zur Detektion der UAW im Patienten-/Angehörigengespräch anhand einer vordefinierten Liste abgefragt. In der vorliegenden Arbeit kann daher eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden, wenn Patienten möglicherweise vergessen haben, UAW zu berichten. In einer Untersuchung von Gandhi et al. war dies bei 27 % der Fälle das Problem. Wären diese UAW oder deren Anzeichen berichtet worden, hätte ein schwerwiegender Ausgang verhindert werden können [85, 162]. Allerdings birgt die listenhafte Abfrage von Ereignissen oder Symptomen das Risiko, dass der Patient aktiv darüber nachdenkt, z.B. ob er häufiger Kopfschmerzen hatte, und ist gegebenenfalls ohne Assoziation zur Arzneimitteltherapie der Meinung, dass diese gehäuft aufgetreten sind. Falsch hohe Raten an Ereignissen wären das Ergebnis. Alleine die Beobachtungssituation der Personen aufgrund der Studienbedingungen kann zudem dazu führen, dass die Patienten kritischer gegenüber ihrer Arzneimitteltherapie und besonders sensibilisiert für das Auftreten von UAW sind. Auch die verordnenden Ärzte bewerten in solchen Situationen die Arzneimitteltherapie möglicherweise besonders kritisch. Dieses Phänomen wird auch als Hawthorne-Effekt bezeichnet [163].

Brvar et al. zeigten, dass eine prospektive Erhebung der Ereignisse aus der medizinischen Dokumentation eine höhere Rate an UAW ergab als die Kodierung nach ICD-10 oder die Melderaten in nationalen Datenbanken [98].

In der vorliegenden Studie erfolgte die Erkennung der UAW-verdächtigen Symptome durch den Beobachtungsapotheker. Optimal wäre zudem ein umfangreiches Assessment zur Detektion von UAW gewesen, z.B. die Erhebung des gesamten „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE)-Kataloges [164] und Abfrage aller dort genannten Symptome. Dies hat sich allerdings im vorliegenden Studiendesign, obwohl anfangs geplant, als nicht praktikabel erwiesen (vgl. Anhang B, Dokumentationsbogen 2.3). Auch ein Review durch mehrere Wissenschaftler hätte ggf. zu einer höheren Rate an entdeckten UAW geführt.

Es bleibt daher festzuhalten, dass eine UAW-Erhebung unabhängig von dem gewählten Verfahren in einem schnittstellenübergreifenden Studiendesign eine Herausforderung darstellt. Verzerrungen, sei es in einem „Under-Reporting“ mit einer Verzerrung zugunsten schwerwiegender UAW oder „Over-Reporting“ mit einer

Verzerrung zugunsten weniger schwerwiegender UAW, können nicht gänzlich vermieden werden.

Zudem war im zugrundeliegenden Studienprotokoll aus ethischen Gründen definiert, dass bei Anzeichen einer möglicherweise schwerwiegenden UAW oder einer Risikokonstellation, aus der sich mit hoher Wahrscheinlichkeit eine solche entwickelt, eine Intervention seitens der Studienapotheker erfolgt. Dies kann dazu geführt haben, dass schwere Folgen einer UAW, z.B. auch ABW, verhindert wurden. Somit wurde den UAW auch ein geringerer Schweregrad zugeordnet, als er unter Nicht-Studienbedingungen erreicht hätte. Es kann daher sein, dass aufgrund der Studienbedingungen auch hier eine Verzerrung hin zu weniger Ereignissen oder weniger schwerwiegenden Ereignissen resultierte.

5.4.3 Bewertung der Ergebnisse

Die Bewertung der ABW und UAW hinsichtlich Kausalität, Vermeidbarkeit und Schweregrad wurde als zweistufiger Prozess durchgeführt, da die große Anzahl von insgesamt 157 UAW-verdächtigen Symptomen und stationären Wiedereinweisungen aus zeitlichen Gründen nicht in einer Expertenrunde bewertet werden konnten. Alle Bewertungen wurden ohne Kenntnis der Behandlungsgruppenzuordnung durchgeführt, um Verzerrungen im Sinne eines Erwünschtheit-Bias zu vermeiden. In einer ersten Bewertungsrunde beurteilten zunächst drei Studienapotheker alle stationären Wiedereinweisungen und UAW-verdächtigen Symptome. Fälle, die in dieser ersten Bewertungsrunde nicht im Konsens als arzneimittelbezogen oder nicht-arzneimittelbezogen eingestuft wurden, wurden in einer zweiten Runde von drei Experten bewertet. Diese wurden so ausgewählt, dass sie drei verschiedene Perspektiven (ambulanter und stationärer Bereich sowie Aufnahmeschnittstelle, d.h. Notaufnahme) auf den Medikationsprozess und das Versorgungsgeschehen hatten. Sie repräsentierten zudem die Berufsgruppen Arzt und Apotheker. Publizierten Studien zufolge variiert die Einschätzung solcher Fälle sehr, wenn die Bewerter unterschiedlichen Berufsgruppen angehören. In diesen Studien zeigte sich meist eine Einschätzung von geringer klinischer Relevanz durch Ärzte [70, 165]. Allerdings zeigte eine andere Studie, dass die Einschätzung der Relevanz von ABP selbst innerhalb einer Berufsgruppe stark variieren kann [166]. Diese Studien verdeutlichen, dass die Bewertung solcher Kasuistiken immer eine Einzelfallentscheidung ist und

nur wenig standardisiert werden kann. Daher sollte durch diese unterschiedlichen Sichtweisen auf die individuellen Fälle eine differenzierte Meinung durch die Experten eingeholt werden. In der Zusammenfassung der Experteneinschätzungen zu einer Gesamteinschätzung „arzneimittelbezogen“ oder „nicht-arzneimittelbezogen“ wurde dann ein Ergebnis für jeden Fall erzielt.

Bewertung der Kausalität

In der vorliegenden Arbeit wurde für jedes UAW-verdächtige Symptom bewertet, ob eine Kausalität zur Arzneimitteltherapie besteht. Die Zuordnung eines konkreten Arzneistoffs zu dem UAW fand hingegen nicht statt, da zum Teil Arzneimittelkombinationen oder andere Medikationsfehler, wie z.B. fehlendes Monitoring als möglicherweise kausal angesehen wurden.

Zur Bewertung der Kausalität wurde die Vorgehensweise nach Arimone et al. gewählt [123]. In einer zuvor durchgeführten Literaturrecherche wurden verschiedene Publikationen zur Bewertung von UAW gesammelt und bewertet. Häufig verwendete Skalen und Algorithmen wie beispielsweise nach Naranjo et al. [167], das Bewertungssystem der WHO und des Uppsala-Monitoring-Centre (UMC) [168] und das „Liverpool Adverse Drug Reaction Causality Assessment Tool“ [169] wurden für die Bewertung der UAW in dieser Studie als ungeeignet angesehen, da in diesen häufig Punkte nicht vergeben werden konnten. Diese Informationen waren im Rahmen dieser Studie nicht zu erheben (z.B. erneute Gabe eines Arzneimittels („Re-challenge“)). Dies hätte dazu geführt, dass die Bewertungsalgorithmen keine Aussage zum Arzneimittelbezug ermöglichen. Andere Bewertungssysteme, die beispielsweise ICD-10-Codes filtern (z.B. [170]), wurden ebenso für die vorliegende Studie als ungeeignet eingestuft, da häufig die Symptome, die eine mögliche UAW darstellen, nicht im ICD-10 codiert sind. Daher wurde die Vorgehensweise nach Arimone et al. [123] gewählt, die Kriterien zur Bewertung der Kausalität vorschlagen. Die Experten bewerten dabei die Kausalität mit eigener Gewichtung dieser Kriterien und beziehen weitere, eventuell vorliegende Informationen des Falls in die Bewertung ein. Dieses Verfahren bietet den Vorteil, dass die vorliegenden Informationen im konkreten Fall durch die Experten in Ihrer Gesamtheit bewertet werden können.

Das Verfahren von Arimone et al. ergab in Literaturdaten eine Interrater-Reliabilität von 12-38 % [123, 171]. Damit ist das Verfahren in dieser Hinsicht weniger genau als eine Bewertung nach Naranjo et al. (Interrater-Reliabilität 83-92 %) [167] oder mit dem „Liverpool Adverse Drug Reaction Causality Assessment Tool“ [169]. Allerdings zeigen sich in der vorliegenden Arbeit mit Hilfe der Skala von Arimone et al. vor allem in der Bewertung der arzneimittelbezogenen Wiedereinweisungen homogene Einschätzungen der Experten.

Vermeidbarkeit

Zur Bewertung der Vermeidbarkeit wurden die Kriterien nach Schumock und Thornton [124] zugrunde gelegt (vgl. Anhang B). Wurde von den zugehörigen sieben Fragen eine der ersten drei Fragen mit „Nein“ oder eine der folgenden vier Fragen mit „Ja“ beantwortet, so wurde dem UAW-Fall eine Vermeidbarkeit zugeordnet. Anschließend wurde zudem eingeschätzt, ob die UAW gänzlich vermeidbar oder nur abschwächbar gewesen wäre, wie es auch bereits in anderen Studien durchgeführt wurde [162]. Damit stand den Experten ein Fragenkatalog zur Verfügung, der als Grundlage diente, die Vermeidbarkeit zu bewerten. Dennoch konnte der Grad der Vermeidbarkeit (abschwächbar oder vermeidbar) individuell anhand des vorliegenden Falls eingeschätzt werden.

Schweregrad

Für alle vermeidbaren/abschwächbaren UAW wurde eine Bewertung des Schweregrades mit dem Algorithmus des NCC-MERP vorgenommen. Andere verfügbare Klassifikationssysteme für Schweregrade eines UAW, wie das CTCAE-System, sind vor allem anwendbar, wenn häufige UAW einer bestimmten Arzneimitteltherapie (z.B. Chemotherapie) erfasst werden sollen [164, 172]. Daher erschien dieses System für die vorliegende Studie ungeeignet. Da ein weiteres Klassifikationssystem von Lucas und Colley nur drei verschiedene Schweregrade abstuft, sowie keine Angaben zur Validität und Realibilität des Systems verfügbar sind [173], war auch dies keine Alternative. Es wurde daher der Algorithmus nach NCC-MERP verwendet. Dieser definiert acht verschiedene Schweregradabstufungen

und wurde bereits in Studien von Snyder et al. für die Klassifikation von UAW verwendet [125, 174]. Da NCC-MERP die Klassifikation für einen Schweregrad nach den zugrundeliegenden Medikationsfehlern vorsieht, wurden nur die als vermeidbar oder abschwächbar bewerteten UAW hinsichtlich ihres Schweregrads bewertet. Es wurde in Kauf genommen, dass NCC-MERP nur für Medikationsfehler-basierte UAW anwendbar ist. Auf die Schweregradbewertung der nicht-vermeidbaren UAW wurde verzichtet, da die anderen Bewertungssysteme für diese Studie nicht praktikabel waren.

5.4.4 Häufigkeiten und Risikofaktoren

Insgesamt wurden im gesamten Studienzeitraum 157 UAW-verdächtige Symptome und stationäre Wiedereinweisungen dokumentiert (vgl. Tab. 4-18). Davon wurden in der ersten Bewertungsrunde 42 Fälle als UAW eingestuft, in der zweiten Bewertungsrunde kamen weitere elf hinzu. Insgesamt entspricht dies einem Anteil von 33,8 % UAW von den insgesamt 157 UAW-verdächtigen Symptomen und stationären Wiedereinweisungen. Bezogen auf die Patienten wiesen 23 von 61 (37,7 %) eine UAW auf. Die Einjahresinzidenz lag bei 82 UAW pro 1000 Personenmonate, für die vermeidbaren/abschwächbaren UAW bei 28 UAW pro 1000 Personenmonate.

Gandhi et al. fanden bei ambulanten Patienten zwischen 20-75 Jahren eine Einjahresinzidenz an patientenberichteten Arzneimittelkomplikationen von 18 %. Dagegen lag die Inzidenz der ärztlich oder pflegerisch dokumentierten UAW bei 3 %. Die Autoren folgern daraus, dass viele UAW nicht dokumentiert sind und somit die Vermutung nahe liegt, dass UAW von den Heilberuflern häufig unterschätzt werden [175]. In einer weiteren Studie wiesen 25 % ambulanter, erwachsener Patienten eine UAW auf [162]. In einem Review von Studien an erwachsenen oder älteren Personen lag die mediane UAW-Inzidenz bei 14,9 pro 1000 Personenmonaten, die der vermeidbaren UAW bei 5,6 pro 1000 Personenmonaten [176]. Die Inzidenzen bei stationären Patienten variierten zwischen 1,5 % und 35 % bezogen auf den Krankenhausaufenthalt [177]. Nach Bates et al. traten 6,5 UAW und 5,5 potentielle UAW pro 100 nicht-gynäkologischen Aufnahmen bei erwachsenen Patienten auf [96]. Mit der ermittelten Inzidenz von 82 UAW pro 1000 Personenmonaten und 28 vermeidbaren/abschwächbaren UAW pro 1000 Personenmonaten wiesen die

Patienten in der vorliegenden Studie eine deutlich höhere Inzidenz auf, als ambulante und stationäre Patienten in vorangegangenen Studien. Anhand der Inzidenzen lässt sich somit unterstreichen, dass das Patientenkollektiv der Hauptphase mit älteren, pflegebedürftigen Patienten eine Risikopopulation für das Auftreten von UAW darstellt.

Es bleibt zu berücksichtigen, dass die Erhebung von UAW von der erhebenden Person abhängig ist. Mechanismen zur Identifikation von UAW lassen sich nur schwer standardisieren [177]. Das allgemeine Vorgehen zur UAW-Detektion lässt sich in einer SOP festhalten, nicht hingegen das eigentliche Entdecken und Erkennen von UAW und UAW-verdächtigen Symptomen. Zudem sind die Beobachtungsintensität, die Studienpopulation und die Art der Datenerhebung allgemeine Faktoren, die die Messung von UAW beeinflussen können [178]. Wechselnde Definitionen für UAW, häufig in der Unterscheidung, ob nur inhärente UAW oder auch durch Medikationsfehler verursachte UAW mit in die Definition hineinzählen, erschweren zusätzlich die Vergleichbarkeit von UAW-Raten in verschiedenen Studien.

Betrachtet man im Speziellen die ABW, so zeigten sich in der vorliegenden Studie 13 ABW von insgesamt 52 dokumentierten stationären Wiedereinweisungen (25 %). Dieser Anteil von 25 % der ABW an den gesamten Krankenhauseinweisungen wurde sowohl in der Studie von Gillespie et al. gemessen (54 von 216), als auch bereits von Hanlon et al. mit 25 % eingeschätzt [115]. Auch weitere Studien wiesen einen ABW-Anteil von 10-30 % auf [179-182]. Im Vergleich zu den Ergebnissen von Zhang et al. (17,7 % ABW) lag der Anteil von 25% an den gesamten Krankenhauseinweisungen in einem Jahr in der vorliegenden Arbeit deutlich höher. Allerdings waren bei Zhang et al. nur Patienten ab 60 Jahren eingeschlossen, die bereits beim initialen Aufenthalt ein UAW aufwiesen [99]. Beijer und de Blaey zeigten in einer Meta-Analyse, dass bei älteren hospitalisierten Patienten 16,6 % der Krankenhausaufenthalte arzneimittelbezogen waren und damit etwa viermal so hoch lagen wie bei jüngeren Patienten mit 4,1 % [97]. Auch hier liegt die Rate an arzneimittelbezogenen Krankenhausaufenthalten damit niedriger als in der vorliegenden Studie. Insgesamt ist bei älteren Patienten, auch in dieser Studie, ein deutlich höherer Anteil an arzneimittelbezogenen Krankenhausaufenthalten zu verzeichnen. Allgemein werden sonst Raten von 5-15 % angegeben [183, 184].

Die Einjahresinzidenz für ABW in der vorliegenden Studie berechnet sich mit insgesamt 27 ABW pro 1000 Personenmonaten. Es traten 9,6 vermeidbare/abschwächbare UAW pro 1000 Personenmonaten auf, die zu einer ABW führten.

Ein Review von Studien mit erwachsenen oder älteren Patienten ermittelte eine mediane Inzidenz für UAW, die einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten, von 0,45 (Min. 0,10; Max. 13,1) pro 1000 Personenmonate [176]. Eine dieser Studien berichtete eine Inzidenz von 4,5 vermeidbaren UAW, die einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten, pro 1000 Personenmonate [162, 176]. Dies unterstreicht, dass die hier untersuchte Studienpopulation, verglichen mit der internationalen Literatur, ein hohes Risiko für arzneimittelbezogene Wiedereinweisungen aufweist.

Zudem weisen diese Ergebnisse auf eine wesentliche Stärke der vorliegenden Studie hin. Durch die prospektive Erhebung war es möglich, sämtliche Wiedereinweisungen im Verlauf des zwölfmonatigen Follow-ups zu erfassen. Für jede Wiedereinweisung konnte eine Kausalitätsbewertung des Arzneimittelbezugs vorgenommen werden und damit die häufig hohe Dunkelziffer an arzneimittelbezogenen Krankenhauseinweisungen erfasst werden. In retrospektiven Studien, z.B. durch die Erhebung von Kodierungen in Abrechnungsdaten, wird meist nur ein Bruchteil der ABW gefunden, wie eine Studie aus Ljubljana zeigt. Hier konnten in der prospektiven Erhebung 5,8 % UAW-bezogene Krankenhausaufnahmen verzeichnet werden, bei der retrospektiven Analyse von ICD-10-Codierungen dagegen nur 0,2 %. Im nationalen Berichtssystem fand sich kein einziger Fall [98]. Diese Studie unterstreicht die Vermutung, dass arzneimittelbezogene Krankenhauseinweisungen bisher ein unterschätztes Problem im Gesundheitswesen darstellen.

Die vorliegende Studie kann damit einen Impuls setzen, weitere prospektive Studien mit einem Expertenbewertungsverfahren zur Kausalitätseinschätzung durchzuführen. So können genauere Daten auch für andere und größere Studienpopulationen generiert und somit die Bedeutung von arzneimittelbezogenen Krankenhauseinweisungen genauer abgeschätzt werden.

Vermeidbarkeit

Insgesamt wurden 19 von 53 (35,9 %) der in der Studie detektierten UAW als vermeidbar oder abschwächbar eingestuft. Für die Zeit des Follow-ups ergibt sich eine Einjahres-Prävalenz an vermeidbaren oder abschwächbaren Gesamt-UAW von 40 % (14 von 35 UAW). Zusätzlich wurden fünf von 18 UAW, die nach Randomisierung während des initialen stationären Aufenthaltes auftraten, als vermeidbar oder abschwächbar eingeschätzt (27,8 %).

Gurwitz et al. ermittelten bei älteren Patienten im ambulanten Bereich mit 27,2 % vermeidbaren UAW einen etwas geringeren Anteil, als in der vorliegenden Studie. Auch hier wurden für diese vermeidbaren UAW Medikationsfehler in den Medikationsprozessschritten Verordnung, Monitoring und Adhärenz benannt [185]. Zudem waren in dieser Studie anteilmäßig mehr schwerwiegende UAW vermeidbar [185]; ein Ergebnis, das sich in der vorliegenden Studie nicht wiederfindet. Hier waren 39 % der UAW, die zu einer stationären Wiedereinweisung geführt haben und 35 % der sonstigen UAW vermeidbar oder abschwächbar. In einer weiteren Studie wurden 39 % der ermittelten UAW als vermeidbar oder abschwächbar eingestuft [162]. Ein Review von Thomsen et al. ermittelte eine mediane UAW-Vermeidbarkeits-Rate von 21 % [176].

Betrachtet man nur die ABW, so sind die zugrundeliegenden UAW bei fünf von 13 ABW (38,5 %) in der vorliegenden Arbeit als vermeidbar oder abschwächbar nach den Kriterien von Schumock und Thornton [124] eingeschätzt worden. Publierte Studien geben meist deutlich höhere Vermeidbarkeitsraten an. Howard et al. beschreiben 67 % vermeidbare arzneimittelbezogene Krankenhauseinweisungen in einer internistischen Aufnahmestation [79]. Nach der Meta-Analyse von Beijer und de Blaey waren bei älteren Patienten rund 88 % der arzneimittelbezogenen Krankenhausaufnahmen vermeidbar, jüngere Patienten zeigten hingegen nur einen vermeidbaren Anteil von 24 % [97]. Nach Leendertse et al. waren in einer großen niederländischen Studie 46,5 % der ungeplanten, arzneimittelbezogenen Krankenhauseinweisungen potentiell vermeidbar [45]. Studien, die sowohl Notaufnahmen als auch elektive Krankenhausaufnahmen berücksichtigten, ermittelten einen Anteil an vermeidbaren arzneimittelbezogenen Krankenhausaufnahmen von 40 bis 90 % [98, 183, 184]. Aus diesem Vergleich lässt sich schlussfolgern, dass die Vermeidbarkeit der ABW in der vorliegenden Studie relativ

niedrig ausfällt. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass in manchen Studien nur internistische Fachabteilungen betrachtet oder nur Notaufnahmen in die Analyse einbezogen wurden.

Dies zeigt, dass das Potential, UAW, die zu ABW führen, gänzlich zu vermeiden oder abzuschwächen, in anderen Studien gleich oder sogar deutlich größer war. Die höhere Vermeidbarkeitsrate mag vor allem an der Studienpopulation liegen. Bei den notfallmäßig aufgenommenen Patienten ist von einem größeren Risiko für vermeidbare UAW in der Grundgesamtheit auszugehen als wenn sämtliche, auch geplante Krankenhausaufnahmen, als Bezugsgröße verwendet werden. Vier von zehn UAW, die zu Krankenhausaufenthalten geführt haben, und die abschwächbar oder gänzlich vermeidbar gewesen wären, sind von ökonomischer Bedeutung für das gesamte Gesundheitssystem. Bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 13,4 Tagen bei den in dieser Studie aufgetretenen Krankenhauseinweisungen, die durch vermeidbare/abschwächbare UAW verursacht wurden, bedeutet dies hohe Kosten. Diese, verglichen mit anderen Studien, geringere Vermeidbarkeitsrate kann auch darauf hindeuten, dass dieses Patientenkollektiv trotz der hohen Vulnerabilität für UAW „nur“ ein mittleres Potential an Vermeidbarkeit/Abschwächbarkeit aufweist. Zudem kann das Studiendesign und die –durchführung dazu geführt haben, dass das frühzeitige Erkennen von ABP und Intervenieren bei UAW-verdächtigen Symptomen oder Risikokonstellationen aus ethischen Gründen im Studienkontext tatsächlich zu weniger vermeidbaren/abschwächbaren UAW geführt hat.

Insgesamt wurden in nur sieben von 34 Fällen (20,6 %) der zweiten Bewertungsrunde hinsichtlich der Vermeidbarkeit kein Konsens unter den bewertenden Experten erzielt. Bezogen auf die insgesamt bewerteten Fälle entspricht dies einem Anteil von 4,4 %. Alle im Endergebnis als ABW eingestuftes Wiedereinweisungen wiesen eine mehrheitliche Entscheidung aus und waren damit eindeutig einer der Kategorien in Vermeidbarkeit und Schweregrad zuzuordnen. Diese Ereignisse, die den primären Endpunkt der Hauptphase bilden, sind somit alle durch Konsens in den drei Kriterien bewertet worden. Dies ist ein Indiz dafür, dass die Bewertung der ABW, auch durch die detaillierter vorliegenden Dokumentationen der Studie und diagnostischen Befunde in Form der Arztbriefe, einfacher erfolgen konnte. Eine weniger schwerwiegende UAW, die nicht solch schwere Konsequenzen hat, ist schwieriger einzuschätzen. So sind z.B. Laborwertveränderungen womöglich

in ihrer Konsequenz schwieriger zu beurteilen, als ein klar umrissenes Ereignis, wie eine ABW.

Bezogen auf die Behandlungsgruppen waren **während des Follow-ups** in der Standardbetreuungsgruppe sechs von 14 (43 %) und in der Intensivbetreuungsgruppe acht von 21 (38 %) der UAW vermeidbar/abschwächbar (vgl. Tab. 4-19). In der Standardbetreuungsgruppe traten zwar weniger UAW während des Follow-ups auf, es wurde aber ein größerer Anteil als vermeidbar/abschwächbar eingeschätzt. Auch wenn dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht groß ausfällt, so mag die stationäre Pharmazeutische Betreuung zur Vermeidung/Abschwächung von UAW beigetragen haben. Aufgrund der langen Follow-up-Zeit und der vielen Medikationsänderungen (vgl. Kap. 5.5.1) kann dies nur vermutet werden und ist mit hoher Wahrscheinlichkeit durch verschiedene Cofaktoren beeinflusst worden. Bezogen auf die **stationären UAW** zeigt sich, dass in der Intensivbetreuungsgruppe fünf von neun UAW als vermeidbar/abschwächbar bewertet wurden. In der Standardbetreuungsgruppe wurde unter neun UAW keine als vermeidbar/abschwächbar bewertet (Tab. 4-19). Somit zeigte sich kein Nutzen der Pharmazeutischen Betreuung in der Vermeidung stationärer UAW. Dies kann dadurch erklärt werden, dass Patienten meist erst nachdem sie bereits mehrere Tage stationär waren in die Studie eingeschlossen wurden. Somit wurden UAW bei Einschluss in die Studie festgestellt, die bei direktem Einschluss nach Aufnahme auf die Projektstation und damit frühzeitiger Pharmazeutischer Betreuung hätten vermieden oder abgeschwächt werden können.

Zugrundeliegende Medikationsfehler

Entsprechend der einleitend beschriebenen Definition der vermeidbaren/abschwächbaren UAW wurden diese durch einen oder mehrere Medikationsfehler verursacht. In der vorliegenden Arbeit wurde daher versucht, mögliche zugrundeliegende Medikationsfehler der detektierten vermeidbaren/abschwächbaren UAW zu beschreiben (vgl. Tab. 4-20).

Es sind nur solche möglichen Medikationsfehler erfasst worden, die ein Ereignis nach sich gezogen haben. Fehler, die nicht zu einem Ereignis geführt haben, wurden beispielsweise nicht erfasst. Damit kann keine Aussage getroffen werden, wie viele

Medikationsfehler in der gesamten Studie auftraten, da diese im Rahmen des Studiendesigns nicht gemessen werden konnten. Auch hinsichtlich der Vermeidung von Medikationsfehlern mag ein Lerneffekt z.B. aus der Vorphase bestehen. Aber auch im ambulanten Bereich können Lerneffekte, wie eine verstärkte Aufmerksamkeit für die Thematik, eine geringere Rate an Medikationsfehlern bewirkt haben. Für die Erfassung aller möglichen Medikationsfehler wäre eine kontinuierliche Mitbetreuung des gesamten Medikationsprozesses im ambulanten Bereich notwendig gewesen.

Häufige Medikationsfehler betrafen das Monitoring oder die Dosierung von Arzneimitteltherapien. Auch van den Hooff et al. fanden die häufigsten Medikationsfehler in unzureichendem Laborwertmonitoring und Dosierungsproblemen [183]. Howard et al. nennen als häufigste Probleme für vermeidbare, arzneimittelbezogene Krankenhauseinweisungen solche in Verordnung (35 %), Monitoring (26 %) und Adhärenz (30 %) [79]. Thomsen et al. ermittelten vor allem unzureichendes Monitoring als häufigsten Medikationsfehler (45,4 %) für vermeidbare UAW, die einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten [176]. Aber auch Übertragungsfehler, Kommunikationsprobleme, Non-Adhärenz und fehlende Arzneimitteltherapien waren mögliche Medikationsfehler. Damit sind Medikationsfehler in verschiedenen Stufen des Medikationsprozesses zu identifizieren. In Zusammenschau mit den dargestellten Literaturergebnissen finden sich häufig Medikationsfehler, die das Monitoring betreffen, daher sollte hier vor allem auch im ambulanten Bereich, ein Schwerpunkt der kontinuierlichen Pharmazeutischen Betreuung liegen.

Anhand dieser Analyse kann diskutiert werden, wie sich die Entstehung solcher UAW vermeiden lässt. Die Implementierung qualitätssichernder Maßnahmen zum Umgang mit Fehlern (Fehlerberichtssysteme, Diskussion von Fehlern und Beinahe-Fehlern, Etablierung einer Sicherheitskultur) und strukturelle Veränderungen können UAW reduzieren. Überdosierungen, vor allem bei älteren Patienten, könnten zum Beispiel durch den Einsatz geeigneter elektronischer Verordnungssysteme minimiert werden [166, 183]. In mehreren Studien wird die direkte Intervention in der Verordnungsentscheidung vor allem durch Pharmazeuten erwähnt, die wesentlich zur Vermeidung von unnötigen Krankenhauseinweisungen oder UAW beitragen kann [93, 97]. Auch systembedingte Faktoren, wie z.B. Übertragungsfehler, Inter-

pretationsfehler wegen unleserlicher und falsch interpretierter Handschrift oder Kommunikationsfehler, können mögliche Ursachen für die Entstehung von UAW sein [91]. Diese konnten hier als Medikationsfehler nicht zugeordnet werden, da nur eine Momentaufnahme erfolgte und nicht der gesamte Prozess kontinuierlich beobachtet wurde. Die Vielschichtigkeit der Ereignisse und möglicher Ursachen der vermeidbaren UAW zeigten, dass auf verschiedenen Ebenen Maßnahmen zur Verbesserung der AMTS zu implementieren sind. Empfehlungen zu möglichen Maßnahmen wurden vor kurzem vom Aktionsbündnis Patientensicherheit vorgeschlagen [56].

Schweregrad

Wie in Tab. 4-18 dargestellt, wurden die als vermeidbar oder abschwächbar bewerteten UAW mit einem Schweregrad von D bis H nach NCC-MERP bewertet, wobei nur ein Ereignis der Kategorie H zugeschrieben wurde. Weniger schwerwiegende Kategorien wie z.B. Kategorie B und C wurden nicht vergeben. In Kategorie D, E und F fallen sieben, sechs und fünf UAW.

Gemäß der NCC-MERP-Einteilung ist Stufe D derjenige Schweregrad, bei dem ein Medikationsfehler den Patienten erreicht hat und ein zusätzliches Monitoring erforderlich war, um ein schwerwiegenderes Ereignis zu verhindern. Da in der vorliegenden Arbeit bereits erste Anzeichen einer UAW als solche gewertet wurden (z.B. relevante Laborwertveränderungen), wurde diese Kategorie mehrfach vergeben. Ereignisse der NCC-MERP-Kategorie „A“ wurden in der hier vorliegenden Studie nicht erfasst, da diese Kategorie nur Umstände beinhaltet, die zu einem Fehler führen könnten. Demnach wären hier einige ABP oder auch bereits organisatorische oder strukturelle Voraussetzungen schon in eine solche Kategorie einzustufen. Da in der vorliegenden Studie UAW als sekundärer Endpunkt erfasst wurden und nicht Medikationsfehler, wurden auch die Kategorien „B“ und „C“ nicht vergeben. Eine Einstufung begann in den vorliegenden Fällen erst ab dem Punkt „D“, da erst ab dieser Kategorie ein Effekt beim Patienten zu sehen ist. Eine systematische Erhebung von Medikationsfehlern, die dann auch eine Klassifikation in alle NCC-MERP-Kategorien ermöglicht, erfordert eine kontinuierliche Beobachtung sämtlicher Medikationsprozessschritte und eine strukturierte Durchsicht der

vorhandenen Dokumentation (z.B. ärztlich oder pflegerische Dokumentation). Dies setzt jedoch andere Studienbedingungen und Methoden (z.B. Erhebung von Medikationsfehlern mit Hilfe von Meldebögen/Fehlerberichtssystemen) voraus. Die NCC-MERP-Kategorien wurde in dieser Arbeit in der Modifikation von Snyder et al. verwendet, da hier Ereignisse mit ihren zugrundeliegenden Medikationsfehlern bewertet wurden [125]. Damit ist der Vergleich der ermittelten Häufigkeiten der jeweiligen Schweregrade mit anderen publizierten Daten schwierig. In der Literatur finden sich Studien, die Medikationsfehler nach NCC-MERP klassifiziert. Bei ihnen lag der Anteil der Medikationsfehler, die ein Ereignis hervorgerufen haben (Kategorie „E“ und höher) im stationären Bereich bei 12-32 % und im ambulanten Bereich bei 0,1-0,2 % [186-188]. In der vorliegenden Arbeit fällt dieser Anteil mit 63 % deutlich höher aus, da, wie beschrieben, von den UAW ausgegangen wurden.

In der Arbeit von Snyder und Field, die UAW und Medikationsfehler als „medication safety events“ gemessen haben, wurden vermeidbare und nicht vermeidbare UAW nach NCC-MERP in Schweregrade eingeteilt (Kategorie „E“ und höher). Den größten Anteil machte hier mit 74 % bzw. 91 % die Kategorie „E“ aus. Auf Kategorie „F“ entfielen 13 % bzw. 5 % sowie Kategorie „H“ 13 % bzw. 2 % der vermeidbaren und nicht vermeidbaren UAW [174]. Werden in der vorliegenden Arbeit die entsprechenden Anteile der UAW ab Schweregrad „E“ berechnet, so ergeben sich 50 % in der Kategorie „E“, 42 % in der Kategorie „F“ und 8 % in der Kategorie „H“. In dieser Arbeit zeigten sich anteilig mehr Ereignisse in der Kategorie „F“ und weniger in der Kategorie „H“. Damit zeigt sich eine Verschiebung zu schwerwiegenden UAW im Vergleich zur Arbeit von Snyder und Fields [174]. Eine vulnerablere Patientenpopulation kann ein möglicher Grund sein. Durch die lange Nachbeobachtungszeit kann aber auch das Recall-Bias einen Einfluss haben, da sich die Patienten eher an die schwerwiegenden Ereignisse, wie notwendige Krankenhausaufenthalte, erinnern (Kategorie „F“), als auch an eine ggf. zusätzliche Untersuchung oder Therapie (Kategorie „E“). Ereignisse der Kategorie „D“ finden sich vor allem bei stationär aufgetretenen UAW. Dies unterstreicht, dass hier durch die Möglichkeit der engen Erhebung von z.B. Laborwertveränderungen auch weniger schwerwiegende Ereignisse erhoben werden konnten. Eine Verzerrung hin zu schwerwiegenden Ereignissen kann somit vermutet werden und ist bei einer solchen Erhebung der Daten unabdingbar. Diese Verzerrung ließe sich evtl. durch die Erhebung von Spontanberichten vermeiden, da in Studien sogar hinsichtlich

schwerer UAW ein „Under-Reporting“ von bis zu 90 % beobachtet wurde [189, 190]. Eine weniger verzerrte Erhebung böte nur eine engmaschigere Kontaktierung des Patienten und eine regelmäßige strukturierte Abfrage möglicher UAW. Allerdings birgt diese Variante ein hohes Risiko für die Generierung von Symptomen. Bei gezielter Nachfrage wird ein Symptom bejaht, welches schon vorbestand oder eine nicht vorhandene Symptomatik wird fälschlich als solche interpretiert. Zudem ist auch hier zu beachten, dass aufgrund der niedrigen Anzahl an vermeidbaren/abschwächbaren UAW-Anzahl (n=19) ohnehin eine größere Unsicherheit in den Prozentangaben möglich ist, als bei 78 UAW in der Studie von Snyder und Fields [174].

Fasst man die Kategorien „F-H“ als „schwerwiegende UAW“ zusammen, so entfallen hierauf in der vorliegenden Studie 67 % der vermeidbaren/abschwächbaren UAW und 37% der gesamten UAW während des Follow-Up-Zeitraums. Verglichen mit den Ergebnissen von Gandhi et al., die in ihrer Studie 13 % der UAW als schwerwiegend ermittelten [162], lag der Anteil in der vorliegenden Studie deutlich höher und unterstreicht erneut die Hochrisikopopulation der älteren, pflegebedürftigen Patienten.

In sechs von 34 (17,6 %) Fällen konnte hinsichtlich der NCC-MERP-Kategorie kein Konsens in der Bewertung erzielt werden (Details siehe Anhang C). Wie bereits unter dem Punkt „Vermeidbarkeit“ diskutiert, betrifft dies vor allem weniger schwerwiegende Ereignisse (hier nur Kategorie „D“ und „E“). Bei den Ereignissen der NCC-MERP Kategorien „F-H“ wurde in allen Fällen eine eindeutige Expertenentscheidung erzielt.

Eine Limitation dieser Studie ist, dass nicht alle möglichen UAW erfasst werden konnten. Beispielsweise wurden UAW, die auf Medikationsfehler im Dispensierprozess zurückzuführen sind, ggf. nicht als solche UAW erfasst oder ihnen wurde ein anderer Medikationsfehler zugeordnet. Dass der Dispensierprozess fehlerbehaftet sein kann, zeigt die Untersuchung von Bader et al. [8]. Anhand einer Stichprobe von je drei Patienten pro Einrichtung zeigten sie in 127 Pflegeheimen in Nordrhein-Westfalen, dass in 30 % der Heime ein Stellfehler in der Medikation zu finden war; bei 20 % der Heime waren es sogar mehr [8]. Diese Art von Medikationsfehlern wurde in der vorliegenden Studie nicht erfasst, allerdings kann diese Art von Fehlern auch nicht durch eine Pharmazeutische Betreuung verbessert

werden, sondern erfordert andere Maßnahmen (regelmäßige Schulung zum Umgang mit Arzneimitteln, o.ä.).

Stationäre UAW

Vierzehn von 60 Patienten (23,3 %) hatten während des initialen stationären Aufenthaltes eine UAW, davon je sieben Patienten in der Standardbetreuungsgruppe und der Intensivbetreuungsgruppe. Insgesamt wurden 18 UAW dokumentiert, davon wurden 28 % als vermeidbar/abschwächbar eingeschätzt. Eine niederländische Studie zeigte, dass 58 % der stationären Patienten in zwei Krankenhäusern eine UAW aufwiesen. 88 % dieser Patienten hatten eine nicht vermeidbare UAW, 12 % eine vermeidbare UAW (dies entspricht 7 % der untersuchten Gesamtpopulation). Da die Erhebung durch eine tägliche Kurvenvisite erfolgte, wurden sowohl schwerwiegende als auch weniger schwerwiegende UAW erfasst. Die Erhebung ist also vergleichbar mit der vorliegenden Arbeit [191]. Nach einem Review von Krähenbühl-Melcher et al. sind 6,1 % der stationären Patienten von UAW betroffen. Im Mittel sind 46,5 % davon vermeidbar [88]. In der vorliegenden Arbeit wurden UAW allerdings erst nach Einschluss der Patienten in die Studie dokumentiert. Eventuell zuvor aufgetretene UAW konnten daher nicht systematisch erhoben werden und wurden daher konsequent von der Erhebung ausgeschlossen. Die gleiche Anzahl an UAW in der Standardbetreuungs- und Intensivbetreuungsgruppe lässt zudem annehmen, dass die Zeit von Studieneinschluss bis zur Entlassung zu kurz war, um pharmazeutische Interventionen stationär durchzuführen, so dass UAW hätten vermieden werden können. Anhand der zitierten Studien ist daher in dem hier untersuchten Patientenkollektiv und Setting davon auszugehen, dass noch mehr stationäre UAW auftreten, die hier nicht detektiert werden konnten und somit die Rate an stationären UAW unterschätzt wurde. Dennoch bieten auch stationäre UAW ein erkennbares Potential für einen Klinischen Pharmazeuten, diese UAW-verdächtigen Symptome frühzeitig zu erkennen. Die ökonomische Bedeutung stationärer UAW ist beachtlich. Nach Bates et al. verursachen UAW einen im Durchschnitt 2,2 Tage längeren Krankenhausaufenthalt, bei den hiervon vermeidbaren UAW waren es sogar 4,6 Tage mit den entsprechenden, dadurch verursachten Kosten [192]. Unberücksichtigt bleiben in diesen Studien der zusätzliche Leidensdruck und die verminderte Lebensqualität der Patienten, die mit

dem verlängerten Krankenhausaufenthalt und den UAW verbunden sind. Dies lässt der Vermeidung von stationären UAW eine zusätzliche Bedeutung zukommen.

Hinsichtlich des Schweregrades zeigten sich hier vier UAW der Kategorie „D“ und eine der Kategorie „F“.

Risikofaktoren

Zur Untersuchung, ob die erfassten Parameter wie „Alter“, „Geschlecht“, „Lebenssituation“, „Dauer des Aufenthaltes“, „Anzahl PIM 1“, „Anzahl PIM 2“, „Medikationsänderungen“ und „stationäre Anzahl Arzneimittel“ Risikofaktoren für das Auftreten von UAW darstellen, wurde eine Poisson-Regression durchgeführt. Die „Dauer des stationären Aufenthaltes“ ($p=0,0004$), die „Anzahl stationärer Arzneimittel“ ($p=0,0005$) und die „Anzahl PIM 2“ ($p=0,0239$) wurden als Risikofaktoren identifiziert (vgl. Tab. 4-21). Dies deckt sich mit den Ergebnissen des Cox-Proportional-Hazard-Modells für die „Anzahl Arzneimittel“ und die „Dauer des Aufenthaltes“. Die „Anzahl PIM 2“ wurde hier nicht als statistisch signifikanter Risikofaktor ermittelt (vgl. Kap. 5.4.6 und 5.5.2).

In dieser Auswertung wurden alle Schweregrade der UAW berücksichtigt (auch Wiedereinweisungen). Die Identifizierung weiterer Risikofaktoren, wie z.B. Komorbidität, Applikationsform oder bestimmte Risikoarzneimittel [88, 93], war unter den oben beschriebenen Gegebenheiten der Studie (Anonymität der Studienteilnehmer, keine kontinuierliche Beobachtung des gesamten ambulanten Medikationsprozesses, keine Zuschreibung der UAW zu einzelnen Arzneimitteln) nicht möglich. Diese Aspekte könnten aber in zukünftigen Studien einen wertvollen Beitrag leisten.

Für die arzneimittelbezogenen Wiedereinweisungen, die ja nur auf eine Teilmenge der UAW zurückzuführen waren, zeigten sich in der Poisson-Regression das „Alter“ ($p=0,0366$) und die „Anzahl Medikationsänderungen“ ($p<0,0001$) als Risikofaktor (vgl. Tab. 4-16). Die Aussagekraft dieser Analyse ist jedoch begrenzt, da hier im Falle der ABW nur 13 Ereignisse vorlagen und für die UAW 53 Ereignisse.

Auch im Cox-Proportional-Hazard-Modell wurden diese beiden Risikofaktoren in der Überlebenszeitanalyse als statistisch signifikante Einflussfaktoren getestet (vgl. Tab. 4-17). Wie beim Cox-Proportional-Hazard-Modell diskutiert, konnten in der

vorliegenden Arbeit weitere mögliche Risikofaktoren für UAW, wie beispielsweise das Vorliegen von Komorbidität oder Schweregrad der Erkrankungen, nicht getestet werden (vgl. Kap. 5.4.5).

5.4.5 Überlebenszeitanalyse arzneimittelbezogener Wiedereinweisungen

Um die Studienhypothese zu testen, wurde eine „Überlebenszeitanalyse“ im statistischen Sinne durchgeführt. Sie wurde sowohl als Intention-to-treat-Analyse als auch als Per-protocol-Analyse durchgeführt (vgl. auch Kap. 5.1.4). In der Intention-to-treat-Analyse zeigte sich bei einem Signifikanzniveau von $p=0,05$ im Logrank Test ein knapp statistisch nicht signifikanter Unterschied ($p=0,0684$) zwischen Standard- und Intensivbetreuungsgruppe. Dennoch zeigt sich beim Betrachten der Graphik (Abb. 4-9), dass die Kurve der Intensivbetreuungsgruppe, außer in den ersten Wochen, deutlich über der der Standardbetreuungsgruppe verläuft. Dies zeigt, dass die Zeitdauer bis zum Eintreten einer ABW in der Intensivbetreuungsgruppe länger war als in der Standardbetreuungsgruppe. In der Per-protocol-Analyse ergab sich ebenfalls ein statistisch nicht signifikanter Unterschied im Logrank-Test ($p=0,1373$) (Abb. 4-10).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Langzeiteffekt einer stationären Pharmazeutischen Betreuung untersucht. Nach Entlassung fand für beide Gruppen nach Studienprotokoll keine Pharmazeutische Betreuung durch das Studienteam statt. Die an den Aufenthalt auf der Projektstation anschließende Betreuung konnte sehr unterschiedlich ausfallen. Sowohl eine öffentliche Apotheke im ambulanten Bereich als auch eine öffentliche Apotheke oder Krankenhausapotheke als versorgende Apotheke einer stationären Einrichtung konnten für die Pharmazeutische Betreuung verantwortlich gewesen sein. Wie AMTS-Gesichtspunkte in diesen Versorgungsformen beachtet wurden, ist sicherlich sehr unterschiedlich. Diese Bedingungen entsprechen der Standardversorgung, so wie sie derzeit im deutschen Gesundheitssystem zu finden ist. Während des gesamten Follow-up-Zeitraums konnten somit ABP, die aufgetreten waren, auch von der weiterbetreuenden Apotheke entdeckt, gelöst und damit das Auftreten von UAW verhindert worden sein [166]. Ob und in welchem Umfang solche ABP durch das Standardsetting für die einzelnen Patienten gelöst wurden, wurde hier nicht systematisch untersucht. Wie die Analyse der Medikationsänderungen zeigt (vgl.

5.5.1), wurden im Durchschnitt zwischen vier und sechs Medikationsänderungen pro Follow-up-Zeitpunkt erfasst. Demnach besteht ein entsprechendes Potential für die Entstehung neuer ABP, das auch durch eine vorhergehende stationäre Pharmazeutische Betreuung nicht beeinflusst werden kann. Es ist daher anzunehmen, dass der Effekt der stationären Pharmazeutischen Betreuung nach Entlassung von der Projektstation bis zum Ende des zwölfmonatigen Follow-ups mit der Zeit abnimmt. Dies kann erklären, dass sich, wie im Kaplan-Meier-Plot (Abb. 4-9) zu sehen, die Kurven der „Überlebenszeitanalyse“ im Verlauf einander annähern. Ein weiterer Einflussfaktor für das Annähern der Kurven besteht darin, dass nur die zeitlich erste arzneimittelbezogene Wiedereinweisung eines Patienten in der „Überlebenszeitanalyse“ berücksichtigt wurde. Auch wenn Patienten mehrere ABW während der Gesamt-Follow-up-Dauer aufwiesen, so konnte nur die erste ABW berücksichtigt werden. Auch dies hat möglicherweise dazu geführt, dass der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit fortschreitender Follow-up-Dauer kleiner wurde. Das hohe Risiko für die Entstehung neuer ABP nach Entlassung ist auch ein Auftrag für den weiterversorgenden Sektor eine optimale Pharmazeutische Betreuung zu gewährleisten und damit zu einer Reduktion von ABW beizutragen.

Nach Einbeziehung der Einflussvariablen „Dauer des Aufenthaltes“ und „Medikationsänderungen“ zeigte sich jedoch, dass sich die Studiengruppen hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten einer ABW signifikant unterscheiden. Bei Betrachtung der Aufenthaltsdauer fällt auf, dass in der Standardbetreuungsgruppe das Maximum bei 29 Tagen, in der Intensivbetreuungsgruppe hingegen bei 40 Tagen lag. Dies kann ein Indiz dafür sein, dass in die Intensivbetreuungsgruppe schwerer erkrankte Patienten randomisiert wurden. Zudem waren, wie in Abb. 4-8 zu sehen, über 50 % der Patienten der Intensivbetreuungsgruppe in der Neurologischen Klinik im Gegensatz zur Standardbetreuungsgruppe, in der die meisten Patienten in der Medizinischen Klinik III behandelt wurden. Die zugrundeliegenden Erkrankungen der Patienten können eine unterschiedliche Dauer des stationären Aufenthaltes begründen sowie einen Einfluss auf die Medikation der Patienten haben.

Ein signifikanter Unterschied der Zeit nach Entlassung bis zum Auftreten einer ABW konnte, möglicherweise auch aufgrund der geringen Fallzahl, hier nur im Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Einbeziehung der Variablen „Aufenthaltsdauer“

($p=0,0331$; $HR_{\text{Gruppe}}=5,763$; $HR_{\text{Aufenthaltsdauer}} 1,097$) oder „Alter“ ($p=0,0282$; $HR_{\text{Gruppe}}=4,621$; $HR_{\text{Alter}}=0,858$) gemessen werden. Neben diesen beiden Variablen wurde auch die „Anzahl Medikationsänderungen“ als signifikante Einflussvariable im Cox-Proportional-Hazard-Modell getestet ($p=0,0129$). Zwischen den Behandlungsgruppen zeigte sich hier kein signifikanter Effekt ($p=0,1964$). Die anderen getesteten Variablen („Geschlecht“, „Lebenssituation“, „Anzahl PIM 1“, „Anzahl PIM 2“, „stationäre Anzahl Arzneimittel“) hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss (vgl. Tab. 4-17).

Die hier ermittelten Risikofaktoren für das Auftreten von ABW stehen im Einklang mit Ergebnissen aus der internationalen Literatur [45, 99, 193]. Zhang et al. zeigten, dass neben Geschlecht und der „Dauer des initialen Krankenhausaufenthaltes“, auch die „Komorbidität“, nicht aber das „Alter“ das Risiko für eine ABW erhöhen [99]. In einigen Studien, wie auch in der vorliegenden Arbeit, wurde das „Alter“ jedoch als relevante Einflussgröße detektiert [193]. Dieser scheinbare Widerspruch löst sich auf, wenn man berücksichtigt, dass das Alter mit einer erhöhten Komorbidität einhergehen kann. Die Anzahl der bestehenden Krankheiten war in der vorliegenden Studie nur schwer standardisiert zu erfassen. Daher wurden die erfassten Nebendiagnosen, auch wenn sie für die Beurteilung der Arzneimitteltherapie relevant waren, nicht in die quantitative Auswertung einbezogen. Dies war zudem notwendig, um bei der geringen Fallzahl die Anonymität der Studienteilnehmer zu gewährleisten. Für zukünftige Arbeiten ist zu diskutieren, ob die standardisierte Abfrage häufiger Erkrankungen oder ein systematisches Screening der eingeschlossenen Patienten mit Hilfe von Risiko-Scores eine sinnvolle Erweiterung darstellen. So könnten Risikofaktoren, z.B. Lebererkrankungen oder Nierenfunktionseinschränkungen, die mit dem Auftreten von UAW assoziiert sind [94], systematisch erfasst und in der Analyse der Risikofaktoren berücksichtigt werden. Auch wurde nicht separat erhoben, ob die Patienten bereits vor Teilnahme an der Studie ein UAW erlitten hatten oder sogar der initiale Krankenhausaufenthalt eine arzneimittelbezogene Krankenhauseinweisung darstellte. Vorangegangenen Studien zufolge ist auch eine positive UAW-Anamnese mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer UAW verbunden [94, 193, 194]. Dies wäre weiterer Risikofaktor, der in nachfolgenden Arbeiten untersucht werden sollte. Zudem lassen sich durch den Einschluss größerer Fallzahlen solche Einflüsse in den Behandlungsgruppen minimieren.

Die drei statistisch signifikanten Einflussfaktoren wurden als Cofaktoren in einem multivariaten Cox-Proportional-Hazard-Modell berücksichtigt. Hier zeigte sich weiterhin für alle drei Einflussfaktoren sowie für den Behandlungsgruppeneffekt ein statistisch signifikantes Ergebnis. Demnach besteht für Patienten in der Standardbetreuungsgruppe ein 5,6-fach erhöhtes Risiko, eine ABW zu erleiden. Ein einwöchig längerer Krankenhausaufenthalt erhöht das Risiko 2,2-fach, fünf Medikationsänderungen erhöhen das Risiko 1,4-fach. Mit jedem Lebensjahr verringert sich das Risiko für eine ABW. Ein um ein Jahr jüngerer Patient hat ein 1,2-faches Risiko für eine ABW. Limitierend ist für dieses multivariate Cox-Proportional-Hazard-Modell zu erwähnen, dass zu wenige Ereignisse für eine valide Analyse vorliegen. Nach den gängigen Empfehlungen sollten mindestens 5-10 Ereignisse pro Einflussfaktor vorliegen [127, 195]. Diese Voraussetzung ist für die oben beschriebene Analyse mit einem Cofaktor zusätzlich zur Behandlungsgruppe gegeben, jedoch nicht in der multivariaten Analyse. So zeigte sich nach Vittinghoff und McCulloch in Modellen mit nur zwei Ereignissen pro Einflussfaktor eine große Anfälligkeit für falsche Ergebnisse [195]. Ebenso wenig konnten Interaktionen zwischen den Einflussfaktoren bestimmt werden, da auch hierfür zu wenige Ereignisse vorlagen. Trotz dieser Limitationen wurde dieses statistische Modell verwendet, da es das beste verfügbare Modell war. Die vorliegenden Ergebnisse können somit Tendenzen aufzeigen, die an größeren Fallzahlen bestätigt werden müssen.

Das tragbare Fazit, welches sich auch aus der Analyse mit einem zusätzlichen Einflussfaktor ergibt, ist, dass die Pharmazeutische Betreuung das Risiko für eine ABW deutlich senkt. Damit wird das in der Überlebenszeitanalyse ohne Cofaktoren gewonnene Ergebnis, dass die Intensivbetreuungsgruppe weniger und später ABW aufweist, untermauert.

Auch wenn nur ein knapp statistisch nicht-signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen berechnet werden konnte, ergibt sich in der Darstellung der Überlebenszeitkurven der sichtbare Effekt, dass die Patienten von einer längeren Zeit ohne Auftreten einer ABW profitieren. Bei größeren Fallzahlen könnte sich dies auch in einer statistischen Signifikanz zeigen. Eine stratifizierte Randomisierung nach den ermittelten Cofaktoren kommt nicht in Frage, da diese Einflussvariablen bei Einschluss in die Studie und Randomisierung nicht bekannt sind. Eine andere

Variante wäre daher die Randomisierung von kompletten Stationen, z.B. dass auf einer Station der Projektklinik nur Patienten der Standardbetreuungsgruppe und auf der anderen nur Patienten der Intensivbetreuungsgruppe rekrutiert werden. Zudem kann der Lerneffekt der Ärzte, die sowohl Patienten der Standard- als auch der Intensivbetreuungsgruppe betreuen, die Studienergebnisse beeinflussen. Auch dies kann den wahren Unterschied zwischen Standard- und Intensivbetreuungsgruppe schmälern, allerdings ist dieser Lerneffekt schwer quantifizierbar und lässt sich daher mit statistischen Verfahren nicht erfassen. Eine Randomisierung von Stationen würde diesen Effekt minimieren. Allerdings kann diese Art von Randomisierung in sehr unterschiedlicher Rekrutierung und daraus resultierenden großen Unterschieden in der Fallzahl und Komorbidität in Standard- und Intensivbetreuungsgruppe münden. Einflussfaktoren, die zu einem signifikanten Unterschied der Überlebenszeiten beitragen, sind demnach in der Praxis nur schwer im Vorhinein gleichmäßig zu randomisieren. Als einzige praktikable Möglichkeit wird daher erachtet, eine größere Patientenzahl einzuschließen.

5.4.6 Überlebenszeitanalyse unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Für den sekundären Endpunkt UAW wurde ebenso eine Überlebenszeitanalyse für die Intention-to-treat- und die Per-protocol-Studienpopulation durchgeführt. Wie in den Abb. 4-11 und Abb. 4-12 zu sehen, überschneiden sich im Kaplan-Meier-Plot die Überlebenszeitkurven der Intensivbetreuungs- und Standardbetreuungsgruppe bereits in den ersten acht Wochen, sowie ein weiteres Mal nach 35 und 52 Wochen. Hinsichtlich der Gesamt-UAW war somit keine Überlegenheit einer Behandlungsgruppe während des gesamten Nachverfolgungszeitraums zu beobachten. Im Logrank-Test zeigte sich bestätigend für den Kurvenverlauf mit einem p-Wert von $p=0,8793$ (ITT) und $p=0,8446$ (PP) keine statistische Signifikanz. Es zeigt sich damit kein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten einer UAW zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Für die Durchführung der Cox-Proportional-Hazard-Analyse muss zudem die Voraussetzung erfüllt sein, dass proportionale Hazards in beiden Behandlungsgruppen vorliegen [127]. Dies ist aufgrund der Überschneidungen im Kurvenverlauf nicht gegeben. Deshalb wurden keine weitergehenden Analysen hinsichtlich des Einflusses möglicher Cofaktoren auf diesen Endpunkt durchgeführt.

5.5 Weitere Endpunkte

5.5.1 Medikationsänderungen

Über den gesamten Beobachtungszeitraum wurde zu den vordefinierten Zeitpunkten jeweils die aktuelle Medikation der Patienten erhoben. Dazu wurden die Patienten oder betreuenden Angehörigen/Pflegekräfte direkt kontaktiert. Damit sollte gewährleistet werden, dass die tatsächlich eingenommene Medikation erfasst wurde, also sowohl die von verschiedenen Ärzten auf verschiedenen Rezeptarten (Privatrezepte, GKV-Rezepte) verordnete Medikation als auch Arzneimittel der Selbstmedikation. Eine wesentliche Stärke der Arbeit ist daher die Abbildung der Ist-Situation der Arzneimittelleinnahme der Patienten, da Sekundärdatenanalysen nur einen Teil der Medikation, beispielsweise Abrechnungsdaten der GKV, einbeziehen können. Wie in Abb. 4-18 zu sehen, sind nach einer, acht und 26 Wochen nach Entlassung im Mittel gleich viele Medikationsänderungen zu verzeichnen (Median=4 für Woche 1, 8 und 26; vgl. Tab. 4-24). Dies zeigt, dass die Arzneimitteltherapie bei der betrachteten Patientengruppe vielen Änderungen unterworfen ist und unterstreicht die Komplexität der Arzneimitteltherapie bei älteren, pflegebedürftigen Patienten. Lediglich 52 Wochen nach Entlassung sind etwas weniger Medikationsänderungen dokumentiert (Median=2,5; vgl. Abb. 4-18 und Tab. 4-24). Dies kann ein Indiz dafür sein, dass vor allem nach einem Krankenhausaufenthalt häufiger Medikationsumstellungen notwendig sind, um Patienten stabil einzustellen. Auch ökonomische Gesichtspunkte könnten ein Grund sein, warum nach Krankenhausentlassung ein anderer Wirkstoff ggf. aus der gleichen Wirkstoffgruppe verordnet wird (z.B. bei Leitsubstanzen der GKV und der kassenärztlichen Bundesvereinigung). Es könnte aber auch der größere Abstand zwischen den Follow-up-Zeitpunkten zu einer geringeren Detektionsrate von Medikationsänderungen geführt haben.

Beim Vergleich der beiden Behandlungsgruppen zeigten sich zu keinem der Nachverfolgungszeitpunkte statistisch signifikanten Unterschiede in der Lage der Mediane oder nennenswerte Unterschiede in der Größe der Boxplots (Mann-Whitney-U-Test; eine Woche: $p=0,3773$; acht Wochen: $p=0,7942$; 26 Wochen: $p=0,1466$; 52 Wochen: $p=0,8970$; vgl. Abb. 4-19). Demnach hat die Zugehörigkeit zur Intensiv- oder Standardbetreuungsgruppe keinen Einfluss darauf, wie häufig eine Medikation innerhalb eines Jahres nach Entlassung geändert wird. Auch eine Woche

nach Entlassung zeigten Patienten der Intensivbetreuungsgruppe nicht mehr oder weniger Medikationsänderungen als die der Standardbetreuungsgruppe. Die hier untersuchte Intervention führte somit nicht zu einer Reduktion der Medikationsänderungen nach dem stationären Aufenthalt. Durch die Intervention wurde also nicht weniger häufig von der empfohlenen Entlassmedikation abgewichen. Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass das Schnittstellenmanagement an der Entlassschnittstelle noch intensiver implementiert werden muss (z.B. Medikationsplan des Klinischen Pharmazeuten bei Entlassung) und die Integration von pharmazeutischen Empfehlungen im Arztbrief alleine nicht ausreicht, um die Medikationsänderungen bis eine Woche nach Entlassung zu minimieren. Da allerdings über das gesamte Jahr im Durchschnitt gleichbleibend viele Medikationsänderungen aufgetreten sind, kann ein Teil der notwendigen Anpassungen auch in der Dynamik der Erkrankungen begründet sein. Die Qualität der Medikationsänderungen, also ob die Änderung gewollt oder ungewollt zustande kam, konnte in der vorliegenden Studie nicht untersucht werden. Eine detailliertere Erhebung, z.B. im Rahmen eines strukturierten, pharmazeutischen Entlassmanagements, analog zum Aufnahmemanagement im High 5's Projekt der WHO [196], ist daher notwendig, um die Änderungen qualitativ besser bewerten zu können.

Statistisch gesehen können die Medikationsänderungen als kontinuierlicher Risikofaktor für ABW und UAW in die Auswertung einbezogen werden, da keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede vorliegen. Im univariaten Cox-Proportional-Hazard-Modell zeigte sich die „Anzahl an Medikationsänderungen“ als signifikante Einflussvariable ($p=0,0129$; vgl. Tab. 4-17), wobei der Gruppeneffekt unter Einbeziehung dieser Variable nicht signifikant ist. Dies lässt vermuten, dass die Medikationsänderungen einen Einfluss auf das Auftreten von ABW und UAW haben können.

Im multivariaten Modell, welches mehrere Einflussfaktoren berücksichtigt, konnte gezeigt werden, dass fünf Medikationsänderungen das Risiko für eine ABW 1,4-fach erhöhen (KI:1,016-1,841; $p=0,0389$). Im univariaten Poisson-Modell zeigte sich dieser Faktor als ebenfalls statistisch signifikant ($p<0,0001$; vgl. Tab. 4-16), allerdings hatte er keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von UAW ($p=0,07447$; vgl. Tab. 4-21). Statistisch gesehen ist die „Anzahl an Medikationsänderungen“ ein

Risikofaktor für das Auftreten von ABW, der allerdings einen deutlich kleineren Effekt zeigt als die anderen Risikofaktoren. Eine Differenzierung in gewollte oder unbeabsichtigte Medikationsänderungen in zukünftigen Arbeiten könnte auch hinsichtlich der Risikoerhöhung für ABW detailliert klären, welche Art von Medikationsänderungen vermieden werden sollte, um das Risiko für ABW für den Patienten zu minimieren.

5.5.2 Potentiell inadäquate Medikamente für ältere Patienten

In der ersten Projektphase erfüllten 95,2 % der älteren Patienten während des stationären Aufenthaltes die Kriterien für eine Polymedikation mit ≥ 5 verordneten Arzneimitteln [7]. In der Hauptphase, in der die älteren Patienten zusätzlich eine Pflegestufe aufweisen mussten oder Heimbewohner waren, erfüllten 96,7 % die Kriterien für eine Polymedikation während des stationären Aufenthaltes. Da anhand von Verordnungsdaten der AOK gezeigt wurde, dass ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen Polymedikation und dem Einsatz von PIM besteht [7], ist auch bei der hier untersuchten Population von einem hohen Risiko für PIM-Verordnungen auszugehen.

Für beide Projektphasen wurde die Verordnungsprävalenz für PIM 1 und PIM 2 ermittelt. Vorangegangene Studien in der Literatur haben PIM 2 nicht berücksichtigt, da keine eindeutige Expertenentscheidung für die Einstufung als „inadäquat“ vorlag und damit die Evidenz für eine Bezeichnung als PIM nicht vorliegt [19]. In einer umfangreichen Analyse von Verordnungsdaten aus sechs verschiedenen Kliniken des Universitätsklinikums Aachen konnte jedoch gezeigt werden, dass ein erhöhtes Risiko für ABP bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) mit PIM 1 und PIM 2 in ihrer Medikation, aber auch bei PIM-Verordnungen aus nur einer der beiden Listen besteht. Demnach ist auch das Vorhandensein von PIM 2 in der Medikation ein statistischer Risikofaktor für die Anzahl an ABP [197]. Daher wurde in dieser Arbeit untersucht, ob PIM einen Einfluss auf die Endpunkte ABW und UAW aufweisen. Es sollte empirisch untersucht werden, ob auch PIM 2 eine praktische Relevanz haben, also z.B. einen Risikofaktor für UAW und ABW darstellen. Auch wenn Experten der PRISCUS-Liste diese nicht eindeutig als PIM bewertet haben, so sind diese Arzneistoffe doch auf internationalen PIM-Listen enthalten. Häufig wird die

Expertenbewertung anhand vorliegender publizierter Daten vorgenommen, wobei die Datengrundlage nicht selten unzureichend ist.

Vorphase

In der ersten Projektphase wurden zunächst die Dreimonats-Prävalenz der PIM in den jeweiligen Kliniken untersucht. 52 % der älteren Patienten wiesen mindestens ein PIM 1 und 55,9 % mindestens ein PIM 2 in ihrer Medikation auf.

Hier waren vor allem aus der Arzneistoffgruppe „Psycholeptika“ hohe Prävalenz-Werte zu verzeichnen (vgl. Tab. 4-11 und Tab. 4-12). Z-Substanzen (z.B. Zopiclon und Zolpidem) wurden häufig verordnet (vgl. Anhang C3). Als PIM 1 werden diese beiden Arzneistoffe dann bezeichnet, wenn sie in der Dosierung > 3,75 mg/d Zopiclon oder > 5 mg/d Zolpidem verordnet werden. Neben Maßnahmen wie Schlafhygiene, Gabe pflanzlicher Alternativen (z.B. Baldrian), Umstellung auf niedrig potente Neuroleptika (z.B. Pipamperon, Melperon), Umstellung auf sedierende Antidepressiva (z.B. Mirtazapin), schlägt die PRISCUS-Liste bei älteren Patienten eine Dosisreduktion auf die Hälfte der empfohlenen Tagesdosis vor (z.B. Zopiclon 3,75 mg statt 7,5 mg/d; Zolpidem 5 mg/d statt 10 mg/d) [19].

Die Umsetzung der Empfehlungen z.B. einer Dosisreduktion, sind oft gut durch Schulung des Personals umzusetzen. Die Ergebnisse der Vorphase wurden in den einzelnen Fachabteilungen in einer internen Fortbildungsveranstaltung vorgestellt und diskutiert. In der anschließenden Hauptphase ließ sich daher erkennen (vgl. auch Anhang C3), dass einige Patienten schon eine altersadaptierte Dosierung von Zopiclon oder Zolpidem erhielten oder oben genannte Alternativen verordnet bekommen hatten. Die Vorphase zeigte hier schon seinen unmittelbaren Nutzen und bestätigt den bereits diskutierten Lerneffekt, der in der Interpretation des Behandlungsunterschiedes in der Hauptphase berücksichtigt werden muss.

Wie die Analyse der Vorphase zeigt, waren die am häufigsten stationär neu verordneten PIM 1 aus der Gruppe der Psycholeptika (75,4 %), Calciumkanalblocker (66 %) sowie Antiemetika/Mittel gegen Übelkeit (33,3 %) (vgl. Tab. 4-11). Unter den PIM 2 betrifft dies vor allem die ATC-Gruppen Psycholeptika, Antibiotika,

Antiphlogistika/Antirheumatika und Mittel bei funktionalen gastrointestinalen Beschwerden (vgl. Tab. 4-12).

Dies kann vor allem dadurch erklärt werden, dass solche Arzneistoffe stationär als Bedarfsmedikation zur Behandlung von Ein-/Durchschlafstörungen, hypertensiven Entgleisungen oder auftretender gastrointestinaler Beschwerden stationär verordnet werden. Da bei entsprechendem Bedarf des Patienten eine tägliche Gabe erfolgen kann, wurde die Bedarfsmedikation mit in die Analyse einbezogen. Die als PIM 2 eingeordneten Antibiotika und Antiphlogistika/ Antirheumatika sind auch Arzneimittel mit begrenzter Verordnungsdauer, meist begrenzt für die Dauer des stationären Aufenthaltes.

Hauptphase

Für das Patientenkollektiv der Hauptphase wurde eine Einjahres-PIM-Prävalenz von 51,6 % (PIM 1) und 56,6 % (PIM 2) erhoben. Wie in den Abb. 4-13 und Abb. 4-14 dargestellt, wiesen Patienten, die ein PIM bekommen, meist nur eines in ihrer Medikation auf. Zur Optimierung der Pharmakotherapie ist daher meist nur die Beurteilung eines einzelnen Arzneimittels und ggf. eines weiteren Arzneimittels aus der Gruppe der PIM 2 notwendig. Damit besteht hier eine niedrigschwellige Möglichkeit, die AMTS bei älteren Patienten zu optimieren. Analog zur Vorphase zeigten sich in der Hauptphase mit Abstand die höchsten Prävalenz-Werte für die Gruppe der Psycholeptika (50 %) (vgl. Tab. 4-22 und Tab. 4-23). In der Intensivbetreuungsgruppe waren mehr PIM 1 der Psycholeptika zu finden als in der Standardbetreuungsgruppe. Eine mögliche Ursache mag der größere Anteil an neurologischen Patienten in der Standardbetreuungsgruppe sein, da diese Patienten häufig Arzneimittel aus dieser ATC-Gruppe benötigen (vgl. Abb. 4-8 und Abb. 4-17 und Anhang C3).

Nach den Erhebungen des Arzneiverordnungsreportes 2013 nehmen die Arzneimittelverordnungen in der Gruppe der Psycholeptika (ATC-Code N05) mit dem Alter stetig zu. Betrachtet man die Gruppe der 65 bis 69-Jährigen, so erhalten diese durchschnittlich 11,3 definierte Tagesdosen (DDD), Patienten ab 90 Jahren durchschnittlich 26,6 DDD an Psycholeptika. Da diese Auswertung anhand von GKV-Abrechnungsdaten erfolgt, bleibt die hohe Dunkelziffer der privat verordneten

Sedativa und Hypnotika unberücksichtigt. Es wird geschätzt, dass über die Hälfte der Zopiclon- und Zolpidem-Verordnungen über Privatrezepte erfolgt und damit der Analyse entgehen [198]. In der vorliegenden Arbeit wurden die eingenommenen Arzneimittel der Patienten erfasst, ungeachtet ob das Arzneimittel gesetzlich oder privat verordnet oder im Rahmen der Selbstmedikation gekauft wurde. Stationäre Verordnungen der Sedativa wurden zudem über die routinemäßige Dokumentation im Rahmen der Studie mit erfasst (einschl. der Bedarfsmedikation). Die hier erhobene Prävalenz schließt somit ambulante und stationäre Verordnungen mit ein. Dadurch lässt sich die hohe Jahresprävalenz der Psycholeptika erklären. Zudem bedingt ein stationärer Aufenthalt das Auftreten von Insomnien, wodurch häufig die Z-Substanzen als Bedarfsmedikation verordnet werden. Wie häufig diese Verordnungen tatsächlich vom Patienten benötigt werden, wurde in der vorliegenden Studie nicht erfasst. Daher ist es auch möglich, dass der Patient diese Bedarfsmedikation gar nicht angefordert und erhalten hat.

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der Verordnungen für diese ATC-Gruppe, so zeigt sich nach dem stationären Aufenthalt eine deutliche Reduktion der Prävalenz zu den Nachverfolgungszeitpunkten (vgl. Abb. 4-17).

Die anderen Arzneistoffgruppen machen einen vergleichsweise geringen Anteil aus. Für weitere ATC-Stoffgruppen konnte der Verlauf aufgrund der geringen Anzahl an Verordnungen nicht dargestellt werden (vgl. Anhang C3). Typischerweise sind aber Arzneimittel der Gruppen „Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit“ (PIM 1) und „Antibiotika“ (PIM 1, PIM 2) sowie „Laxantien“ (PIM 2) zeitlich begrenzte Verordnungen oder Verordnungen der Bedarfsmedikation. Die tatsächliche Häufigkeit der Einnahme ist auch hier nicht bekannt. Die anderen ATC-Gruppen beruhen meist auf Dauerverordnungen (z.B. Antiarrhythmika). Hier mangelt es häufig an therapeutischen Alternativen.

Empfehlungen zu PIM-Verordnungen

Ein Ziel der Hauptphase war es zu untersuchen, ob die Anzahl an PIM-Verordnungen durch pharmazeutische Intervention in der Intensivbetreuungsgruppe gesenkt werden können. Hinsichtlich der PIM 1 zeigten beide Behandlungsgruppen ähnlich hohe Prävalenz-Werte von 51,6 % (Intensivbetreuungsgruppe) und 51,7 %

(Standardbetreuungsgruppe) während des stationären Aufenthaltes. Die Prävalenz für PIM 2 war in der Intensivbetreuungsgruppe mit 61,3 % nur etwas höher als für die Standardbetreuungsgruppe (57,7 %). Es zeigte sich für beide Gruppen eine Abnahme der Prävalenz nach Entlassung. Die Intensivbetreuungsgruppe wies aber auch nach Entlassung höhere Prävalenz-Werte auf als die Standardbetreuungsgruppe. Eine Reduktion der PIM in der Intensivbetreuungsgruppe verglichen mit der Standardbetreuungsgruppe konnte demnach in der vorliegenden Arbeit nicht gezeigt werden (vgl. Abb. 4-15 und Abb. 4-16). Eine mögliche Begründung ist, dass zu den 44 verordneten PIM (vgl. Anhang C3) in nur 13 Fällen eine Empfehlung durch den Interventionsapotheker getätigt wurde (vgl. Anhang C2). Dies impliziert, dass auch nur in diesen Fällen eine Intervention erforderlich war. Diese Interventionen wurden vor allem bei Arzneimitteln getätigt, die stationär neu verordnet wurden (z.B. Zopiclon, Haloperidol). Hier wurden entweder Dosisanpassungen, alternative Arzneistoffe oder ein Monitoring vorgeschlagen. Da nur die Hälfte (54 %) der PIM-Empfehlungen umgesetzt wurden, zeigt dies, dass von ärztlicher Seite eine Umstellung häufig als nicht erforderlich oder die Medikation als unverzichtbar eingeschätzt wurde. Bei PIM in der Dauermedikation wurde nur selten ein interventionsbedürftiges ABP entdeckt. Hier wurden auch wie bei den neu verordneten Arzneimitteln entsprechende Empfehlungen herausgegeben. Häufig ließ sich hier jedoch kein PIM-assoziiertes, arzneimittelbezogenes Problem identifizieren. Dementsprechend wurden dann auch keine Empfehlungen getätigt.

Einige PIM waren aufgrund des Schweregrades der zu behandelnden Erkrankung oder aus Mangel an Therapiealternativen unverzichtbar. Auch Thürmann et al. diskutieren, dass PIM nicht immer durch Alternativen ersetzbar sind und nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für den Patienten bei guter Verträglichkeit und entsprechendem Monitoring vertretbar sein können [7]. Wie bereits beschrieben, lässt sich der Einfluss des Schweregrades der zu behandelnden Erkrankung nur durch eine deutlich größere Fallzahl und einer damit verbundenen Durchmischung der Patientengruppen minimieren. Auch in einer australischen Studie zeigte sich durch pharmazeutische Intervention nur bei bestimmten Arzneistoffgruppen (Benzodiazepinen, NSAR, H₂-Antihistaminika und Antazida) eine Reduktion; Diuretika- und Digoxin-Verordnungen blieben trotz Intervention unverändert [36]. Auch der Praxistest der PRISCUS-Liste in der vorliegenden Arbeit ergab, dass u.a. Digoxin-Verordnungen nur selten geändert wurden. Übereinstimmend mit der

australischen Studie wurden auch in der vorliegenden Studie eher Antihistaminika, NSAR oder Benzodiazepine auf geeignete Alternativen umgestellt.

Der sogenannte „Hawthorne-Effekt“ kann nicht ausgeschlossen werden [163]. Die beobachteten Personen können allein aufgrund der Studienbedingungen und der Beobachtung ihr Verhalten ändern. Auch könnten beispielsweise die stationär tätigen Ärzte aufgrund der Studiendurchführung für PIM-Verordnungen sensibilisiert gewesen sein und daher ihr Ordnungsverhalten geändert haben. Zudem ist hier ein zeitliches Bias zu diskutieren. Zu Beginn der Vorphase war die PRISCUS-Liste noch nicht veröffentlicht, erst im Verlauf der Vorphase erschien die Publikation. Da seit Veröffentlichung der PRISCUS-Liste der Bekanntheitsgrad immer mehr gewachsen ist und entsprechende Kongressbeiträge und Fortbildungsveranstaltungen stattgefunden haben, kann dies zu einer Beeinflussung der Arzneimittelverordnungen geführt haben. Mindestens diese beiden Faktoren können Ursachen für weniger PIM-Verordnungen in der Hauptphase sein.

Nach den vorliegenden Erfahrungen mit der PRISCUS-Liste in der klinisch-pharmazeutischen Praxis ist diese Liste sowohl für den ambulanten als auch für den stationären Bereich vor allem bei Neuverordnungen oder Umstellungen von Arzneimitteltherapien bei älteren Patienten ein gutes Werkzeug. Allerdings zeigt sich auch, dass PIM nicht gänzlich vermeidbar sind. Die AMTS für ältere Patienten lässt sich nicht nur durch eine Reduktion der PIM-Verordnungen, sondern auch durch ein entsprechendes Monitoring des Patienten unter PIM-Therapie gewährleisten.

Vergleich mit der Literatur

Die in der Vorphase ermittelte Dreimonats-Prävalenz für PIM nach der PRISCUS-Liste (51,6 %) ist mit den berichteten PIM-Prävalenz-Werten aus anderen deutschen Universitätsklinika (43-62 %) vergleichbar [19]. Studien aus dem ambulanten Setting ermittelten Prävalenz-Werte von 16,6 % bei Notaufnahmepatienten bis zu 40,4 % bei Altenheimpatienten [7, 24-30]. Wie bereits erwähnt, ist bei einigen Studien allerdings zu berücksichtigen, dass diese Daten häufig von Abrechnungsdaten gesetzlich Versicherter ermittelt wurden und somit Verordnungen auf Privatrezepten (z.B. Zopiclon, Zolpidem) oder OTC-Präparate (z.B. Dimenhydrinat) nicht berücksichtigt werden konnten [7, 24, 27, 28]. Dormann et al. schlossen die in der Notaufnahme verordnete

Medikation aus der Ermittlung der PIM aus. Ob Bedarfsmedikation erfasst wurde, wird in der Publikation nicht beschrieben [26]. Die Studien von Zimmermann et al., Böhme et al. und Fiss et al. ermittelten die tatsächlich eingenommenen Arzneimittel (Dauer- und Bedarfsmedikation). Zimmermann et al. werteten allerdings nur die rezeptpflichtigen Arzneimittel aus. In den drei Studien zeigten sich eine Zweimonats-Prävalenz von 27 %, 4,5-Jahres-Prävalenz von 29 % und eine Einmonats-Prävalenz 40 % [25, 29, 30].

Eine europäische Studie zu PIM nach den Beers-Kriterien bei häuslich gepflegten Älteren zeigt, dass das Verordnungsverhalten, mit einer durchschnittlichen Prävalenz von 16,9 % länderspezifisch ist (min. Dänemark 5,75 %; max. Tschechische Republik 41,1 %). Da diese Daten auf Grundlage der Beers-Liste erhoben wurden, ist eine Vergleichbarkeit der Prävalenz-Werte mit der hier vorliegenden Arbeit nur eingeschränkt möglich. Sie zeigen aber dennoch, dass die Spanne an PIM-Verordnungen zwischen den Ländern stark variiert [22].

Bewertung der PRISCUS-Liste aus der praktischen Perspektive

Die Analyse zeigt, dass vor allem die Gruppe der Psycholeptika im stationären Bereich einen großen Anteil der PIM-Verordnungen ausmachen. Interventionen, wie Dosisreduktionen beispielsweise bei den Z-Substanzen, sind einfach umzusetzen. In der Hauptphase konnte beobachtet werden, dass bereits viele Patienten nur die niedrigere Dosierung in der Bedarfsmedikation erhielten.

Die PRISCUS-Liste ist ein explizites Kriterium zur Identifizierung von PIM und ein gut geeignetes Werkzeug für den praktischen Alltag. Nachteil ist, im Gegensatz zu impliziten Kriterien (z.B. Medication Appropriateness Index [199]), dass patientenindividuelle Gegebenheiten nicht berücksichtigt werden [34]. Studien zur klinischen Relevanz der Verordnung von PIM nach der PRISCUS-Liste sind derzeit noch nicht in der Literatur zu finden. Bezogen auf PIM-Verordnungen nach der Beers-Liste, ist bereits gezeigt worden, dass das Vorhandensein von PIM in der Medikation ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von UAW in allen Versorgungssektoren [200, 201], sowie Krankenhauseinweisungen für Patienten im ambulanten Bereich bedingen [201]. Nimmt man an, dass diese Ergebnisse in ähnlicher Weise von den PIM der PRISCUS-Liste zu erwarten sind, so ergibt sich

daraus aus den in der vorliegenden Studie ermittelten und in der Literatur beschriebenen Prävalenz-Werten ein erhebliches Potential zur Verbesserung der AMTS bei älteren Patienten.

Hinsichtlich der PRISCUS-Liste konnte in der Literatur gezeigt werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von PIM und sturzbedingten Verletzungen besteht [7, 202]. Die Studie von Dormann et al. ergab, dass bei älteren Patienten in einer Notaufnahme die meisten UAW nicht mit den PIM der PRISCUS-Liste assoziiert waren. Allerdings war das relative Risiko für ein UAW in der Gruppe der älteren Patienten, die ein PIM der PRISCUS-Liste einnahmen, mit 27 % gegenüber einer Nicht-Einnahme mit 15,7 % signifikant erhöht [26].

Die vorliegenden Ergebnisse der Hauptphase zeigen, wegen der kleinen Fallzahl nur als Tendenz, dass das Vorliegen von PIM 1 oder PIM 2 keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zum Auftreten einer ABW hat (vgl. Tab. 4-17). Auch die Poisson-Regression zeigte keinen signifikanten Einfluss der Parameter „Anzahl PIM 1“ und „Anzahl PIM 2“ auf die „Anzahl ABW“ ($p=0,3291$; $p=0,3605$; vgl. Tab. 4-16). Hinsichtlich der Anzahl an UAW ergab sich kein statistisch signifikanter Einfluss der Anzahl an PIM 1 ($p=0,4684$), wohl aber der Anzahl an PIM 2 ($p=0,0239$). Da die Anzahl an Arzneimitteln ein hoch signifikanter Einflussfaktor für die Anzahl an UAW ist ($p=0,0005$; vgl. Tab. 4-21), lässt sich nicht ausschließen, dass alleinig die größere Anzahl an Verordnungen für den Einfluss der PIM 2 verantwortlich ist. Ein multivariates Modell konnte aufgrund der kleinen Ereignisrate nicht erstellt werden. Die Daten der vorliegenden Studie zeigen somit keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von PIM-Verordnungen und dem Auftreten von ABW und UAW.

Die PIM-Anzahl in der Medikation der Patienten ist nach den vorliegenden Ergebnissen kein hinreichendes Kriterium, um Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für ABW oder UAW aufweisen. Dies bestätigt somit die These von Thiem et al., dass die Anzahl an PIM (PRISCUS-Kriterien) nicht als alleiniger Qualitätsindikator von Arzneimitteltherapien dienen kann [34].

Für detailliertere Aussagen sind daher Studien mit größeren Fallzahlen erforderlich, die zudem qualitativ erheben, welche PIM zu welcher Art von UAW führen (z.B. Assoziation zwischen dem Vorhandensein hinsichtlich PIM und einem

Sturzgeschehen [7, 202]). Faktoren, die das Verordnungsverhalten von PIM oder das Vorhandensein von PIM in der Medikation untersuchten, wie in einer Studie von Baldoni et al., wurden hier nicht weiter erfasst [23]. Dies bietet interessante Fragestellungen für zukünftige Forschungsprojekte. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Patientenkollektiv betrachtet, das bereits pflegebedürftig vor Krankenhauseinweisung war. Fragestellungen, ob die Anzahl an PIM oder bestimmte Arzneimittel im ambulanten Bereich zum Beispiel mit der Aufnahme in ein Pflegeheim assoziiert sind, könnten Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

5.6 Schlussfolgerungen und Ausblick

Als primärer Endpunkt wurde zeitabhängig das Auftreten arzneimittelbezogener Wiedereinweisungen ins Krankenhaus während eines zwölfmonatigen Follow-up-Zeitraums ermittelt. Der Follow-up-Zeitraum ist, verglichen mit den randomisiert-kontrollierten Studien (RCT), die in einen aktuellen Cochrane Review eingeschlossen wurden, relativ lang gewählt. Die Studie folgt der im Review angegebenen Forderung nach weiteren RCT mit langen Follow-up-Zeiträumen, um weitere Erkenntnisse zum Nutzen Pharmazeutischer Betreuung zu erhalten [116].

Sowohl die Vorläuferstudie aus Schweden als auch die vorliegende Arbeit belegen, dass für ältere, multimorbide Patienten - sei es ab 80 Jahren oder bereits ab 65 Jahren mit Pflegebedarf, die ein hinreichendes Indiz für eine entsprechende Morbidität darstellen - eine stationäre Pharmazeutische Betreuung einen nachhaltig messbaren Effekt hinsichtlich der ABW bewirkt. Die vorliegende Studie zeigt zudem durch die zeitbezogene Erhebung der Endpunkte, dass vor allem die frühen ABW bis zehn Wochen nach Entlassung durch eine stationäre Pharmazeutische Betreuung reduziert werden konnten. Hiervon können die Patienten durch eine gesteigerte Lebensqualität profitieren. Auch wenn in der vorliegenden Arbeit keine ökonomischen Endpunkte erhoben wurden und die Fallzahl der ABW gering ist, so lässt sich aus der durchschnittlichen Dauer aller ABW von 19,8 Tagen und einer durchschnittlichen Dauer einer ABW aufgrund von vermeidbaren oder abschwächbaren UAW von 13,4 Tagen eine enorme ökonomische Bedeutung ableiten. Die sich hier andeutende Reduktion der frühen ABW durch stationäre Pharmazeutische Betreuung ist nicht nur für das gesamte Gesundheitssystem, sondern auch in Zeiten einer DRG-basierten Honorierung für die Krankenhäuser von

langfristig ökonomischem Interesse. Frühe ABW können das Budget des entlassenden Krankenhauses belasten, daher könnten sich unter dieser Betrachtung die Kosten für eine solche Pharmazeutische Betreuung älterer, pflegebedürftiger Patienten zügig amortisieren. Dies ergänzt die bereits von Rottenkolber et al. publizierte Analyse von UAW bei internistischen Hospitalisierungen aller Altersgruppen, nach denen 3,25 % der ambulant auftretenden UAW zu einem Krankenhausaufenthalt führten. Bei der beschriebenen Vermeidbarkeit von 20 % ergab sich in diesen Daten ein Einsparpotential von 87 Millionen Euro pro Jahr an den Gesamtbehandlungskosten für UAW. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer lag hier bei 9,3 Tagen [83].

Die vorliegende Studie zeigt somit, dass eine standardisierte, umfassende, stationäre Pharmazeutische Betreuung für ältere, pflegebedürftige Patienten eine verlängerte Zeit bis zum Auftreten einer arzneimittelbezogenen Wiedereinweisung erreichen kann. Die dargestellten Ergebnisse liefern ein eindeutiges Signal, dass UAW und insbesondere solchen, die zu ABW führen, eine relevante Bedeutung im täglichen Versorgungsgeschehen haben, von denen einige vermeidbar oder abschwächbar sind. Die Implementierung von standardisierter, Pharmazeutischer Betreuung ist ein Baustein, um das Auftreten von UAW mit schwerwiegenden Folgen (ABW) zu minimieren. Zusätzlich sind auch systembedingte Ansätze notwendig, wie Medication Reconciliation, zur Vermeidung von Übertragungs- oder Kommunikationsfehlern oder die Einführung elektronischer Verordnungssysteme, um Interpretationsfehler von Verordnungen zu vermeiden. Der Nutzen und die Bausteine solcher Interventionen bietet interessante Fragestellungen für weitere Studien.

Die prospektive Erhebung und Bewertung in der vorliegenden Studie lassen den Schluss zu, dass der primäre Endpunkt ein gutes Abbild der realen Versorgung darstellt. Mit der erfolgreichen Durchführung des Projektes lässt sich die beschriebene Methodik als Grundlage für weitere Versorgungsforschungsstudien verwenden.

Die vorliegende Arbeit ist als Pilotstudie einzuordnen, die in einem monozentrischen Studiendesign durchgeführt wurde. Hierbei wurde durch Einbezug operativer, internistischer und neurologischer Patienten ein Querschnitt durch verschiedene Fachrichtungen gebildet. Daher stellt diese Studie eine geeignete Grundlage für weitere Studien mit größeren Fallzahlen und einem multizentrischen Studiendesign

dar, mit dem die Wirksamkeit der Intervention an einem repräsentativeren Kollektiv untersucht werden könnte. Hierbei sollte auch die Evaluation ökonomischer Endpunkte von Interesse sein.

6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob Patienten von einer stationären pharmazeutischen Betreuung profitieren. In einer Vorphase wurde zunächst auf den Normalstationen der Urologischen Klinik, der Neurologischen Klinik und der Medizinischen Klinik III im Universitätsklinikum Aachen jeweils für einen Zeitraum von drei Monaten eine Pharmazeutische Betreuung für die Patienten angeboten. Die hierbei erfassten arzneimittelbezogenen Probleme (ABP) wurden klassifiziert und statistisch ausgewertet, um Risikofaktoren für das Auftreten von ABP zu identifizieren. Insgesamt wurden bei 306 Patienten 702 ABP dokumentiert. Für jede Klinik ergab sich eine individuelle Verteilung der ABP auf die verschiedenen Kategorien. Über alle Kliniken zeigten sich das „Alter“ und die „Anzahl an Arzneimitteln“ als statistisch signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von ABP.

Daher wurde in der Hauptphase der Schwerpunkt auf die besonders vulnerable Gruppe der älteren und pflegebedürftigen Patienten gelegt. Hier sollte nun der langfristige Nutzen einer solchen stationären Pharmazeutischen Betreuung abgeschätzt werden. Ergänzend zu den Kliniken der Vorphase war die Medizinische Klinik I beteiligt. Die teilnehmenden Patienten wurden in eine Standardbetreuungsgruppe (Standardbetreuung ohne Pharmazeutische Betreuung auf den Projektstationen) oder Intensivbetreuungsgruppe (Standardbetreuung plus Pharmazeutische Betreuung auf den Projektstationen) randomisiert. Alle Patienten wurden unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit während des stationären Aufenthaltes auf der jeweiligen Projektstation sowie zu festgelegten Zeitpunkten nach der Entlassung von der Projektstation hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) beobachtet. Primärer Endpunkt war das zeitabhängige Auftreten arzneimittelbezogener Wiedereinweisungen (ABW). Als sekundäre Endpunkte wurden UAW, Medikationsänderungen und potentiell inadäquate Arzneimittel für ältere Patienten (PIM) erhoben. Alle UAW und ABW wurden hinsichtlich Kausalität, Vermeidbarkeit und Schweregrad des Ereignisses in einem zweistufigen Expertenverfahren bewertet.

Es konnten 61 Patienten rekrutiert werden, wovon 60 Patienten in die Analyse einfließen. Während von den Patienten der Standardbetreuungsgruppe sieben Patienten eine ABW zeigten, waren es in der Intensivbetreuungsgruppe drei

Patienten. Für die Intensivbetreuungsgruppe ergab sich ein verlängertes Zeitintervall bis zum Auftreten einer ABW verglichen mit der Standardbetreuungsgruppe. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Logrank-Test, $p=0,06$). Patienten der Standardbetreuungsgruppe hatten im multivariaten Modell, unter Berücksichtigung der signifikanten Risikofaktoren ‚Dauer des Krankenhausaufenthaltes‘, ‚Anzahl Medikationsänderungen‘ und ‚Alter‘, ein 5,6-fach höheres Risiko, zwölf Monate nach Entlassung von der Projektstation eine ABW zu erleiden als die Patienten der Intensivbetreuungsgruppe.

Während der gesamten Studiendauer traten insgesamt 53 UAW auf, von denen 36% abschwächbar oder vermeidbar waren. Medikationsänderungen und damit die Umsetzung der empfohlenen Entlassmedikation der Station, sowie das Auftreten von PIM zeigten qualitativ und quantitativ keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Mit Abstand die häufigste ATC-Gruppe der PIM stellten die Psycholeptika mit einer Einjahres-Prävalenz von über 50 % dar.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass ältere, pflegebedürftige Patienten auch langfristig von einer stationären Pharmazeutischen Betreuung profitieren können und unterstreichen somit gerade in diesem Patientenkollektiv die Notwendigkeit hierfür. Die Studie zeigt aber auch, dass der ambulante Bereich als ein weiterer Ansatzpunkt für Pharmazeutische Betreuung nicht vernachlässigt werden darf. Die hier ermittelten Risikofaktoren für das Auftreten von ABP und UAW können helfen, Patienten mit besonderem Bedarf an Pharmazeutischer Betreuung zu identifizieren.

Die Ergebnisse stellen eine Grundlage für die Durchführung größerer Studien zur Nutzenbewertung der Pharmazeutischen Betreuung dar.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Eisenmenger M, Pötzsch O, Sommer B, Bundesamtes in Zusammenarbeit mit den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Gruppe VI A des Statistischen Bundesamtes. Bevölkerung Deutschlands bis 2050 – 11. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. 2006. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/>, letzter Zugriff: 07.11.2014
- [2] Zelger GL, Hanke F. Geriatrische Pharmazie. In: Jaehde U, Radziwill R, Kloft C, Herausgeber. Klinische Pharmazie: Grundlagen und Anwendung. 3. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2010, 383-398
- [3] Uhrhan T, Schaefer M. Arzneimittelversorgung und Arzneimittelsicherheit in stationären Pflegeeinrichtungen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2010; 53: 451-459.
- [4] Grabka MM. Gesundheit, Einstellungen und Verhalten. In: Statistisches Bundesamt (Destatis) Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung (WZB), Zentrales Datenmanagement in Zusammenarbeit mit: Das Sozio-ökonomische Panel (SOEP) am Deutschen Institut für Wirtschaftsforschung (DIW Berlin), Herausgeber: Datenreport 2013. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/>, letzter Zugriff: 07.11.2014
- [5] Gerste B, Günster C. Diagnosehäufigkeit und Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen. In: Klauber J, Günster C, Gerste B, Robra BP, Schmacke N, Herausgeber. Versorgungs-Report 2013/2014. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2014, 257-308.
- [6] Coca V, Schröder H. Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht. In: Schwabe U, Paffrath D, Herausgeber. Arzneiverordnungs-Report 2012. Heidelberg: Springer Verlag; 2012, 965-979.
- [7] Thürmann PA, Selke GW. Arzneimittelversorgung älterer Patienten. In: Klauber J, Günster C, Gerste B, Robra BP, Schmacke N, Herausgeber. Versorgungs-Report 2013/2014. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2014, 185-208.
- [8] Bader A, auf dem Keller S, Puteanus U, Wessel T. Erhalten die Bewohner von Pflegeheimen vor Ort die richtigen Arzneimittel?--Zur Qualität beim Stellen von Arzneimitteln in Pflegeheimen. Gesundheitswesen. 2003; 65: 236-242.
- [9] Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. Am J Emerg Med. 1996; 14: 447-450.
- [10] Beers MH, Munekata M, Storrie M. The accuracy of medication histories in the hospital medical records of elderly persons. J Am Geriatr Soc. 1990; 38: 1183-1187.
- [11] Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. Arch Intern Med. 1997; 157: 1531-1536.
- [12] Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. Arch Intern Med. 2003; 163: 2716-2724.

- [13] Fick DM, Semla TP. 2012 American Geriatrics Society Beers Criteria: new year, new criteria, new perspective. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60: 614-615.
- [14] McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ.* 1997; 156: 385-391.
- [15] Campanelli CM. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60: 616.
- [16] Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007; 63: 725-731.
- [17] Schwalbe O, Freiberg I, Kloft C. Die Beers-Liste--Ein Instrument zur Optimierung der Arzneimitteltherapie geriatrischer Patienten. *Med Monatsschr Pharm.* 2007; 30: 244-248.
- [18] Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing.* 2008; 37: 673-679.
- [19] Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107: 543-551.
- [20] Siebert S, Elkeles B, Hempel G, Kruse J, Smollich M. Die PRISCUS-Liste im klinischen Test. Praktikabilität und Vergleich mit internationalen PIM-Listen. *Z Gerontol Geriatr.* 2013; 46: 35-47.
- [21] Dhall J, Larrat EP, Lapane KL. Use of potentially inappropriate drugs in nursing homes. *Pharmacotherapy.* 2002; 22: 88-96.
- [22] Fialova D, Topinkova E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jonsson PV, Carpenter I, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA.* 2005; 293: 1348-1358.
- [23] Baldoni Ade O, Ayres LR, Martinez EZ, Dewulf Nde L, Dos Santos V, Pereira LR. Factors associated with potentially inappropriate medications use by the elderly according to Beers criteria 2003 and 2012. *Int J Clin Pharm.* 2014; 36: 316-324.
- [24] Amann U, Schmedt N, Garbe E. Prescribing of potentially inappropriate medications for the elderly: an analysis based on the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int.* 2012; 109: 69-75.
- [25] Zimmermann T, Kaduszkiewicz H, van den Bussche H, Schön G, Brettschneider C, König H-H, et al. Potenziell inadäquate Medikamente bei älteren hausärztlich versorgten Patientinnen und Patienten. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013; 56: 941-949.
- [26] Dormann H, Sonst A, Müller F, Vogler R, Patapovas A, Pfistermeister B, et al. Adverse drug events in older patients admitted as an emergency: the role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS). *Dtsch Arztebl Int.* 2013; 110: 213-219.

- [27] Linder R, Schneider U, Kothemann M, Verheyen F. Ärztliches Verordnungsverhalten von potenziell inadäquaten Medikamenten für ältere Menschen: Eine Potenzialanalyse anhand der PRISCUS-Liste auf Basis von TK-Routinedaten. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014; 139: 983-989.
- [28] Schubert I, Kupper-Nybelen J, Ihle P, Thurmann P. 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.* 2013; 22: 719-727.
- [29] Böhme K, Grandt D, Kossow S, Niebling W. Die PRISCUS-Liste - Prävalenz von potentiell altersinadäquater Medikation in Alten- und Pflegeheimen. Poster auf dem 45. Kongress für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Forum Medizin 21; Salzburg, Österreich; 2011.
- [30] Fiss T, Thyrian JR, Fendrich K, van den Berg N, Hoffmann W. Cognitive impairment in primary ambulatory health care: pharmacotherapy and the use of potentially inappropriate medicine. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013; 28: 173-181.
- [31] Schafer T, Wuttke M. Correspondence (letter to the editor): Elektronisches Verordnungssystem - Computerized Physician Order System (CPOE). *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107: 899.
- [32] Wickop B, Härterich S, Baehr M, Langebrake C. Die Bedeutung potentiell inadäquater Medikation für ältere Patienten an einem Universitätsklinikum - FORTA, PRISCUS und STOPP im Vergleich. Poster auf dem 25. Deutschen Geriatriekongress der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie e.V.; Hof, Deutschland; 2013.
- [33] Zuckerman IH, Langenberg P, Baumgarten M, Orwig D, Byrns PJ, Simoni-Wastila L, et al. Inappropriate drug use and risk of transition to nursing homes among community-dwelling older adults. *Med Care.* 2006; 44: 722-730.
- [34] Thiem U. Potenziell inadäquate Medikation: Qualität der Arzneimitteltherapie bei Älteren. *Internist (Berl).* 2012; 53: 1125-1130.
- [35] Kolzsch M, Kopke K, Fischer T, Hofmann W, Kuhnert R, Bolbrinker J, et al. Prescribing of inappropriate medication in nursing home residents in Germany according to a French consensus list: a cross-sectional cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20: 12-19.
- [36] Roberts MS, Stokes JA, King MA, Lynne TA, Purdie DM, Glasziou PP, et al. Outcomes of a randomized controlled trial of a clinical pharmacy intervention in 52 nursing homes. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 51: 257-265.
- [37] Bundesministerium für Gesundheit. Glossar. Themen A-Z. Stichwort: Eingeschränkte Alltagskompetenz. Verfügbar unter: www.bmg.bund.de/glossarbegriffe/, letzter Zugriff: 15.02.2014
- [38] Das Elfte Buch Sozialgesetzbuch - Soziale Pflegeversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 26. Mai 1994, BGBl. I S. 1014, 1015), das zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 23. Dezember 2014 (BGBl. I S.2462) geändert worden ist.
- [39] Heimgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 5. November 2001 (BGBl. I S. 2970), das zuletzt durch Artikel 3 Satz 2 des Gesetzes vom 29. Juli 2009 (BGBl. I S. 2319) geändert worden ist.

- [40] Bundesministerium für Gesundheit. Glossar. Themen A-Z. Stichwort: Altenheim, Altenwohnheim. Verfügbar unter: <http://www.bmg.bund.de/glossarbegriffe/>, letzter Zugriff: 20.07.2014
- [41] Böhm K. Gesundheitszustand der Bevölkerung und Ressourcen der Gesundheitsversorgung. In: Statistisches Bundesamt, Herausgeber: Datenreport 2013. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/>, letzter Zugriff: 22.05.2014
- [42] Gerste B. Die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen im Alter. In: Günster C, Klose J, Schmacke N, Herausgeber. Versorgungs-Report 2012: Schwerpunkt Gesundheit im Alter. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2012. 67-98.
- [43] Wingenfeld K. Versorgungsbedarf in der stationären Langzeitpflege. In: Günster C, Klose J, Schmacke N, Herausgeber. Versorgungs-Report 2012. Schwerpunkt: Gesundheit im Alter. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2012. 99-111.
- [44] van den Bussche H, Heinen I, Koller D, Wiese B, Hansen H, Schäfer I, et al. Die Epidemiologie von chronischen Krankheiten und Pflegebedürftigkeit. *Z Gerontol Geriatr.* 2013; 1-7.
- [45] Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 1890-1896.
- [46] Jaehde U, Thürmann PA. Arzneimitteltherapiesicherheit in Alten- und Pflegeheimen. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes.* 2012; 106: 712-716.
- [47] Koordinierungsgruppe zur Umsetzung und Fortschreibung des Aktionsplans zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland (Aktionsplan AMTS). Memorandum zur Entwicklung der Forschung auf dem Gebiet der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) – Memorandum AMTS-Forschung –. Verfügbar unter: <http://www.akdae.de/AMTS/Massnahmen/docs/Forschungsmemorandum.pdf>, letzter Zugriff: 16.02.2015
- [48] Lauterberg J BK, Briner M, Lessing C. Befragung zum Einführungsstand von klinischem Risiko-Management (kRM) in deutschen Krankenhäusern. Bonn; Herausgeber: Institut für Patientensicherheit der Universität Bonn (IfPS). Verfügbar unter: <http://www.aps-ev.de>, letzter Zugriff: 16.02.2015
- [49] Koordinierungsgruppe zur Umsetzung und Fortschreibung des Aktionsplanes des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland (Aktionsplan AMTS). Definitionen zur Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). *Krankenhauspharmazie* 2014; 35: 425-428..
- [50] Marung H, Teufel C, Kerner T, Harding U, Reifferscheid F. Medication safety and incident reporting in prehospital emergency care. *Resuscitation.* 2014; 85: S58-S59.
- [51] Franzen K, Lenssen R, Jaehde U, Eisert A. Medication Reconciliation - Theorie und Praxis. *Ther Umsch.* 2014; 71: 335-342.
- [52] Reason J. Human error: models and management. *BMJ.* 2000; 320: 768-770.
- [53] Bundesministerium für Gesundheit. Aktionsplan 2008/2009 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland. Verfügbar unter:

- <http://www.akdae.de/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-AMTS-2008-2009.pdf>.
letzter Zugriff: 24.10.2014
- [54] Bundesministerium für Gesundheit. Aktionsplan 2013-2015 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland. Verfügbar unter: <http://www.akdae.de/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-AMTS-2013-2015.pdf>.
letzter Zugriff: 24.10.2014
- [55] Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V. Oral appliziertes Methotrexat. Verfügbar unter: <http://www.aps-ev.de/>. letzter Zugriff: 16.02.2015
- [56] Seidling H, Lenssen R. Empfehlungen zur Arzneimitteltherapiesicherheit im Krankenhaus. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2014; 108: 44-48.
- [57] Franzen K, Lenssen R, Rosentreter M, Groß D, Eisert A. Wide cleft between theory and practice: medical students' perceptions of their education in patient and medication safety. *Pharmazie.* 2015; 70: 351-354.
- [58] Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA.* 1999; 282: 267-270.
- [59] Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D, Garmo H, Hammarlund-Udenaes M, Toss H, et al. A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 894-900.
- [60] Glassman P. Clinical Pharmacist's Role in Preventing Adverse Drug Events: Brief Update Review. In: Agency for Healthcare Research and Quality (US); Rockville M, Herausgeber. *Making Health Care Safer II: An Updated Critical Analysis of the Evidence for Patient Safety Practices.* 2013. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133380/>, letzter Zugriff: 16.02.2015
- [61] Lo L, Kwan J, Fernandes OA, Shojania KG. Medication Reconciliation Supported by Clinical Pharmacists. In: Agency for Healthcare Research and Quality (US); Rockville M, Herausgeber. *Making Health Care Safer II: An Updated Critical Analysis of the Evidence for Patient Safety Practices.* 2013. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133380/>, letzter Zugriff: 16.02.2015
- [62] Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. Classification for drug - related problems V 6.2. Verfügbar unter: <http://www.pcne.org/>, letzter Zugriff: 16.02.2015
- [63] European Medicines Agency (EMA). Guideline on good pharmacovigilance practices: Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products 2012. Verfügbar unter: <http://www.ema.europa.eu/>, letzter Zugriff: 23.05.2014.
- [64] Schaefer M. Discussing basic principles for a coding system of drug-related problems: the case of PI-Doc(R). *Pharm World Sci.* 2002; 24: 120-127.
- [65] Hohmann C, Neumann-Haefelin T, Klotz JM, Freidank A, Radziwill R. Drug-related problems in patients with ischemic stroke in hospital. *Int J Clin Pharm.* 2012; 34: 828-831.
- [66] Langebrake C, Kantelhardt P. DokuPIK–ein Dokumentationssystem für Medikationsfehler und Interventionen. *Krankenhauspharmazie* 2009; 30: 149-155.

- [67] The National Coordination Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP). NCC MERP Index for categorizing medication errors algorithm. Verfügbar unter: <http://www.nccmerp.org>, letzter Zugriff: 21.10.2014
- [68] Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, Fine N, Marchesano R, Etchells EE. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review. *CMAJ*. 2005; 173: 510-515.
- [69] Wong JD, Bajcar JM, Wong GG, Alibhai SM, Huh JH, Cesta A, et al. Medication reconciliation at hospital discharge: evaluating discrepancies. *Ann Pharmacother*. 2008; 42: 1373-1379.
- [70] Abdel-Qader DH, Harper L, Cantrill JA, Tully MP. Pharmacists' interventions in prescribing errors at hospital discharge: an observational study in the context of an electronic prescribing system in a UK teaching hospital. *Drug Saf*. 2010; 33: 1027-1044.
- [71] Rennke S, Shoeb MH, Nguyen OK, Magan Y, Wachter RM, Ranji SR. Interventions To Improve Care Transitions at Hospital Discharge. In: Agency for Healthcare Research and Quality (US); Rockville M, Herausgeber. Making Health Care Safer II: An Updated Critical Analysis of the Evidence for Patient Safety Practices 2013. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133380/>, letzter Zugriff: 16.02.2015
- [72] Hellstrom LM, Bondesson A, Hoglund P, Midlov P, Holmdahl L, Rickhag E, et al. Impact of the Lund Integrated Medicines Management (LIMM) model on medication appropriateness and drug-related hospital revisits. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67: 741-752.
- [73] Schnipper JL, Kirwin JL, Cotugno MC, Wahlstrom SA, Brown BA, Tarvin E, et al. Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 565-571.
- [74] van der Schrieck-de Loos E, van Groenestijn A. High5's Medication Reconciliation SOP: International standard operating procedure for Medication Reconciliation in the Netherlands. *KIZ Journal for quality and safety in healthcare*. 2011; 21: 26-29.
- [75] Institut für Allgemeinmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt. Jeder Fehler zählt-Fehlerbericht Nr. 715. Verfügbar unter: <http://www.jeder-fehler-zaehlt.de>, letzter Zugriff: 07.11.2014
- [76] Tache SV, Sonnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2011; 45: 977-989.
- [77] Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, Poole C. Preventable drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother*. 2002; 36: 1238-1248.
- [78] Schnurrer JU, Frölich JC. Zur Häufigkeit und Vermeidbarkeit von tödlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. *Internist (Berl)*. 2003; 44: 889-895.
- [79] Howard RL, Avery AJ, Howard PD, Partridge M. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. *Qual Saf Health Care*. 2003; 12: 280-285.
- [80] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279: 1200-1205.

- [81] Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, Sansom LN. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. *Med J Aust.* 1998; 168: 405-408.
- [82] 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: 285-291.
- [83] Rottenkolber D, Schmiedl S, Rottenkolber M, Farker K, Salje K, Mueller S, et al. Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20: 626-634.
- [84] Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A, Egger T, Geise A, Krebs S, et al. Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission : dimensions and consequences of a dilemma. *Drug Saf.* 2003; 26: 353-362.
- [85] Thürmann PA, Schmitt K. Erfassung und Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. *Med Klin (Munich).* 1998; 93: 687-692.
- [86] Sikdar KC, Alaghebandan R, MacDonald D, Barrett B, Collins KD, Donnan J, et al. Adverse drug events in adult patients leading to emergency department visits. *Ann Pharmacother.* 2010; 44: 641-649.
- [87] Patel P, Zed PJ. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? *Pharmacotherapy.* 2002; 22: 915-923.
- [88] Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf.* 2007; 30: 379-407.
- [89] Hohl CM, Nosyk B, Kuramoto L, Zed PJ, Brubacher JR, Abu-Laban RB, et al. Outcomes of emergency department patients presenting with adverse drug events. *Ann Emerg Med.* 2011; 58: 270-279.e274.
- [90] Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med.* 1991; 324: 370-376.
- [91] Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *JAMA.* 1995; 274: 35-43.
- [92] Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients - A systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier Extra.* 2002: 1-16.
- [93] Evans RS, Lloyd JF, Stoddard GJ, Nebeker JR, Samore MH. Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. *Ann Pharmacother.* 2005; 39: 1161-1168.
- [94] Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi MC, Markito-Notenboom WP, Somers A, et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 1142-1148.

- [95] Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med.* 2001; 38: 666-671.
- [96] Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA.* 1995; 274: 29-34.
- [97] Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002; 24: 46-54.
- [98] Brvar M, Fokter N, Bunc M, Mozina M. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty. *BMC Clin Pharmacol.* 2009; 9: 8.
- [99] Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ.* 2009; 338: a2752.
- [100] Metzger F. DRGs für Einsteiger. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2004.
- [101] Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *DICP.* 1990; 24: 1093-1097.
- [102] Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990; 47: 533-543.
- [103] Allemann SS, van Mil JW, Botermann L, Berger K, Griese N, Hersberger KE. Pharmaceutical Care: the PCNE definition 2013. *Int J Clin Pharm.* 2014; 36: 544-555.
- [104] Kane SL, Weber RJ, Dasta JF. The impact of critical care pharmacists on enhancing patient outcomes. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 691-698.
- [105] Kantelhardt P. Unterstützung ärztlicher Tätigkeiten–Welchen Beitrag leisten Krankenhausapotheker schon heute? *Krankenhauspharmazie* 2009; 30: 201-205.
- [106] Schneider R, Ranft D, Heinitz K, Uhlmann D, Hauss J, Frontini R, et al. Pharmazeutische Betreuung einer viszeralchirurgischen Station. *Zentralbl Chir.* 2012; 137: 173-179.
- [107] Lenhart S. Eine neue Methode zur Bewertung des Nutzens eines Apothekers auf Station. *Krankenhauspharmazie* 2014; 35: 151–156.
- [108] Rapke C, Hofmann G, Stedtfeld H-W, Scherbel G. Erfassung und Revision von Fehlern bei der extern verordneten Begleitmedikation unfallchirurgischer Patienten durch Kooperation von Arzt und Apotheker. *Der Unfallchirurg* 2004; 107: 1041-1049.
- [109] Berger G. Arzneimittelanamnese durch klinische Pharmazeuten zur Optimierung der Pharmakotherapie. *Krankenhauspharmazie* 2007; 28: 366-368.
- [110] Stange D, Kriston L, von-Wolff A, Baehr M, Dartsch DC. Reducing cardiovascular medication complexity in a German university hospital: effects

- of a structured pharmaceutical management intervention on adherence. *J Manag Care Pharm.* 2013; 19: 396-407.
- [111] Crotty M, Rowett D, Spurling L, Giles LC, Phillips PA. Does the addition of a pharmacist transition coordinator improve evidence-based medication management and health outcomes in older adults moving from the hospital to a long-term care facility? Results of a randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2004; 2: 257-264.
- [112] Holland R, Lenaghan E, Harvey I, Smith R, Shepstone L, Lipp A, et al. Does home based medication review keep older people out of hospital? The HOMER randomised controlled trial. *BMJ.* 2005; 330: 293.
- [113] Winterstein A, Jopp R, Schaefer M. Ältere multimorbide Patienten werden in Apotheken gut betreut. *Pharmazeutische Zeitung* 2001; 146: 833-841.
- [114] Schroder S, Martus P, Odin P, Schaefer M. Drug-related problems in Parkinson's disease: the role of community pharmacists in primary care. *Int J Clin Pharm.* 2011; 33: 674-682.
- [115] Hanlon JT, Lindblad CI, Gray SL. Can clinical pharmacy services have a positive impact on drug-related problems and health outcomes in community-based older adults? *Am J Geriatr Pharmacother.* 2004; 2: 3-13.
- [116] Christensen M, Lundh A. Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2: Cd008986.
- [117] Hohmann C KS, Eickhoff C, Radziwill R, Plomer M, Dörje F, Schulz M. Entwicklung eines Dokumentationssystems für arzneimittelbezogene Probleme im stationären Bereich (APS-Doc). *Krankenhauspharmazie* 2008; 29: 435-441.
- [118] Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Indes mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/static/de/amg/atcddd.htm>; letzter Zugriff: 02.12.2014
- [119] Theoretical distributions. In: Altman DG, Herausgeber. *Practical Statistics for Medical Researchers.* 1. Auflage London: Chapman & Hall; 1991.
- [120] Stokes ME, Davis CS, Koch GG. *Categorical data analysis using the SAS system.* 3. Auflage Cary, NC: SAS institute; 2012.
- [121] Arzneimittelverschreibungsverordnung vom 21. Dezember 2005 (BGBl. I S.3632), die durch Artikel 1 der Verordnung vom 19. Dezember 2014 (BGBl. I S. 2371) geändert worden ist.
- [122] Smith FJ. *Conducting your pharmacy practice research project.* 2. Auflage London, Chicago: Pharmaceutical Press; 2010.
- [123] Arimone Y, Miremont-Salame G, Haramburu F, Molimard M, Moore N, Fourrier-Reglat A, et al. Inter-expert agreement of seven criteria in causality assessment of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64: 482-488.
- [124] Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm.* 1992; 27: 538.
- [125] Snyder RA, Abarca J, Meza JL, Rothschild JM, Rizos A, Bates DW. Reliability evaluation of the adapted national coordinating council medication error

- reporting and prevention (NCC MERP) index. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16: 1006-1013.
- [126] Gillespie U. Persönliche Mitteilung, 2010
- [127] Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Überlebenszeitanalyse. Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Ärztebl.* 2011; 108: 163-169.
- [128] Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das durch Artikel 5 des Gesetzes vom 23. Dezember 2014 (BGBl. I S. 2462) geändert worden ist.
- [129] du Prel JB, Rohrig B, Hommel G, Blettner M. Auswahl statistischer Testverfahren. Teil 12 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Ärztebl Int.* 2010; 107: 343-348.
- [130] Gaus W, Muche R. *Medizinische Statistik.* Stuttgart: Schattauer Verlag; 2014.
- [131] Trampisch HJ, Windeler J, Ehle B, Lange S. Theoretische Verteilungen. In: Trampisch HJ, Windeler J, Herausgeber. *Medizinische Statistik.* Heidelberg: Springer; 1997. 156-162.
- [132] Schaefer M, Zöllner Y. Pharmakoepidemiologie. In: Jaehde U, Radziwill R, Kloft C, Herausgeber. *Klinische Pharmazie.* 3. Auflage. 3. Auflage ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2010.
- [133] Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A, Kinmonth AL, Sandercock P, Spiegelhalter D, et al. Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. *BMJ.* 2000; 321: 694-696.
- [134] Eisert A, Günther J. Evidenzbasierte Pharmazie in Offizin- und Krankenhausapotheke--Eine Zukunftsvision? *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich.* 2003; 97: 263-270.
- [135] Simons S. Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten unter Therapie mit Capecitabin [Dissertation]. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn; 2009.
- [136] Krolop L. Adherence Management for Cancer Patients on Capecitabine [Dissertation]. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn; 2013.
- [137] Langebrake C, Hilgarth H. Clinical pharmacists' interventions in a German university hospital. *Pharm World Sci.* 2010; 32: 194-199.
- [138] Schorr SG, Eickhoff C, Feldt S, Hohmann C, Schulz M. Exploring the potential impact of hospital ward-based pharmacy interns on drug safety. *Pharmazie.* 2014; 69: 316-320.
- [139] Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Characteristics of drug-related problems discussed by hospital pharmacists in multidisciplinary teams. *Pharm World Sci.* 2006; 28: 152-158.
- [140] Lampert ML, Kraehenbuehl S, Hug BL. Drug-related problems: evaluation of a classification system in the daily practice of a Swiss University Hospital. *Pharm World Sci.* 2008; 30: 768-776.
- [141] Klopfer JD, Einarson TR. Acceptance of pharmacists' suggestions by prescribers: a literature review. *Hosp Pharm.* 1990; 25: 830-832, 834-836.

- [142] Bladh L, Ottosson E, Karlsson J, Klintberg L, Wallerstedt SM. Effects of a clinical pharmacist service on health-related quality of life and prescribing of drugs: a randomised controlled trial. *BMJ Qual Saf.* 2011; 20: 738-746.
- [143] Hohmann C, Radziwill R, Klotz JM, Jacobs AH, Eickhoff C, Schutz M. Entwicklung eines Dokumentationssystems für arzneimittelbezogene Probleme im stationären Bereich (APS-Doc). *Krankenhauspharmazie* 2008; 29: 435.
- [144] Hohn N, Langer S, Kalder J, Jacobs MJ, Marx G, Eisert A. Optimizing the pharmacotherapy of vascular surgery patients by medication reconciliation. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2014; 55: 175-181.
- [145] Hoffmann F, Huber J. Die Urologie braucht Versorgungsforschung: Argumente am Beispiel der operativen Therapie kleiner Nierentumore. *Urologe A.* 2011; 50: 678-684.
- [146] Meyer T, Karbach U, Holmberg C, Güthlin C, Patzelt C, Stamer M. Qualitative Studien in der Versorgungsforschung - Diskussionspapier, Teil 1: Gegenstandsbestimmung. *Gesundheitswesen.* 2012; 74: 510-515.
- [147] Ringsdorf S. Cost and Outcome Assessment of a Pharmaceutical Care Service for Cancer Patients treated with Capecitabine [Dissertation]. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn; 2010.
- [148] Döhler N. Integrating the Pharmacist into Cancer Medication Management [Dissertation]. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn; 2011.
- [149] Petty DR, Zermansky AG, Raynor DK, Vail A, Lowe CJ, Freemantle N, et al. "No thank you": why elderly patients declined to participate in a research study. *Pharm World Sci.* 2001; 23: 22-27.
- [150] Thürmann PA, Jaehde U. Abschlussbericht zum Projekt: Arzneimitteltherapiesicherheit in Alten- und Pflegeheimen: Querschnittsanalyse und Machbarkeit eines multidisziplinären Ansatzes. Verfügbar unter: <http://www.amts-ampel.de/die-amts-1-studie>, letzter Zugriff: 16.02.2015.
- [151] Löffler D, Kaden S, Franke J, Ritter C, Knoth H. Beurteilung verschiedener Systeme zur Dokumentation pharmazeutischer Interventionen am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden. Poster auf dem 38. Wissenschaftlichen Kongress des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker e.V.; Dresden; 2013.
- [152] Fijn R, Van den Bemt P, Chow M, De Blaey C, Jong-Van den Berg D, Brouwers J. Hospital prescribing errors: epidemiological assessment of predictors. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 53: 326-331.
- [153] Griesel C. Persönliche Mitteilung, 2013.
- [154] Viktil KK, Blix HS, Reikvam A, Moger TA, Hjemaas BJ, Walseth EK, et al. Comparison of drug-related problems in different patient groups. *Ann Pharmacother.* 2004; 38: 942-948.
- [155] Hohmann C, Eickhoff C, Klotz JM, Schulz M, Radziwill R. Development of a classification system for drug-related problems in the hospital setting (APS-Doc) and assessment of the inter-rater reliability. *J Clin Pharm Ther.* 2012; 37: 276-281.

- [156] World Health Organization. Action on Patient Safety - High 5s. Verfügbar unter: <http://www.who.int/patientsafety/implementation/solutions/high5s/en/>. letzter Zugriff: 30.01.2015
- [157] Müller-Bohn T, Jaehde U. Nutzenbewertung. In: Jaehde U, Radziwill R, Kloft C, Herausgeber. Klinische Pharmazie: Grundlagen und Anwendung. 3. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2010, 201-227
- [158] Barnett K, McCowan C, Evans JM, Gillespie ND, Davey PG, Fahey T. Prevalence and outcomes of use of potentially inappropriate medicines in older people: cohort study stratified by residence in nursing home or in the community. *BMJ Qual Saf.* 2011; 20: 275-281.
- [159] Leendertse AJ, de Koning GH, Goudswaard AN, Belitser SV, Verhoef M, de Gier HJ, et al. Preventing hospital admissions by reviewing medication (PHARM) in primary care: an open controlled study in an elderly population. *J Clin Pharm Ther.* 2013; 38: 379-387.
- [160] Holland R, Desborough J, Goodyer L, Hall S, Wright D, Loke YK. Does pharmacist-led medication review help to reduce hospital admissions and deaths in older people? A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65: 303-316.
- [161] Hons A. Arzneimitteltherapiesicherheit bei älteren Patienten in öffentlichen Apotheken [Dissertation]. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn; 2014.
- [162] Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1556-1564.
- [163] Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP, Schmader KE, Uttech KM, Lewis IK, et al. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. *Am J Med.* 1996; 100: 428-437.
- [164] U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 2008. Verfügbar unter: <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/>, letzter Zugriff: 21.10.2014
- [165] Bosma L, Jansman FG, Franken AM, Harting JW, Van den Bemt PM. Evaluation of pharmacist clinical interventions in a Dutch hospital setting. *Pharm World Sci.* 2008; 30: 31-38.
- [166] Buurma H, De Smet PA, Leufkens HG, Egberts AC. Evaluation of the clinical value of pharmacists' modifications of prescription errors. *Br J Clin Pharmacol.* 2004; 58: 503-511.
- [167] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30: 239-245.
- [168] The Uppsala Monitoring Center. The Use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. Verfügbar unter: <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf>. letzter Zugriff: 21.10.2014

- [169] Gallagher RM, Kirkham JJ, Mason JR, Bird KA, Williamson PR, Nunn AJ, et al. Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. *PLoS One*. 2011; 6: e28096.
- [170] Stausberg J, Hasford J. Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. *BMC Health Serv Res*. 2011; 11: 134.
- [171] Arimone Y, Begaud B, Miremont-Salame G, Fourrier-Reglat A, Moore N, Molimard M, et al. Agreement of expert judgment in causality assessment of adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005; 61: 169-173.
- [172] Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2003; 13: 176-181.
- [173] Lucas LM, Colley CA. Recognizing and reporting adverse drug reactions. *West J Med*. 1992; 156: 172-175.
- [174] Snyder RA, Fields W. A model for medication safety event detection. *Int J Qual Health Care*. 2010; 22: 179-186.
- [175] Gandhi TK, Burstin HR, Cook EF, Puopolo AL, Haas JS, Brennan TA, et al. Drug complications in outpatients. *J Gen Intern Med*. 2000; 15: 149-154.
- [176] Thomsen LA, Winterstein AG, Sondergaard B, Haugbolle LS, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother*. 2007; 41: 1411-1426.
- [177] Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions. A critical review. *JAMA*. 1975; 234: 1236-1241.
- [178] Burkle T, Muller F, Patapovas A, Sonst A, Pfistermeister B, Plank-Kiegele B, et al. A new approach to identify, classify and count drug-related events. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76 Suppl 1: 56-68.
- [179] Mannesse CK, Derkx FH, de Ridder MA, Man in 't Veld AJ, van der Cammen TJ. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing*. 2000; 29: 35-39.
- [180] Hallas J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Brosen K, Haghfelt T, et al. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol*. 1992; 33: 61-68.
- [181] Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 841-845.
- [182] Cunningham G, Dodd TR, Grant DJ, McMurdo ME, Richards RM. Drug-related problems in elderly patients admitted to Tayside hospitals, methods for prevention and subsequent reassessment. *Age Ageing*. 1997; 26: 375-382.
- [183] van der Hooft CS, Dieleman JP, Siemes C, Aarnoudse AJ, Verhamme KM, Stricker BH, et al. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008; 17: 365-371.
- [184] 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: 15-19.

- [185] Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003; 289: 1107-1116.
- [186] Gleason KM, McDaniel MR, Feinglass J, Baker DW, Lindquist L, Liss D, et al. Results of the Medications at Transitions and Clinical Handoffs (MATCH) study: an analysis of medication reconciliation errors and risk factors at hospital admission. *J Gen Intern Med*. 2010; 25: 441-447.
- [187] Eggink RN, Lenderink AW, Widdershoven JW, van den Bemt PM. The effect of a clinical pharmacist discharge service on medication discrepancies in patients with heart failure. *Pharm World Sci*. 2010; 32: 759-766.
- [188] Devine EB, Hansen RN, Wilson-Norton JL, Lawless NM, Fisk AW, Blough DK, et al. The impact of computerized provider order entry on medication errors in a multispecialty group practice. *J Am Med Inform Assoc*. 2010; 17: 78-84.
- [189] Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf*. 2006; 29: 385-396.
- [190] Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2009; 32: 19-31.
- [191] Dequito AB, Mol PG, van Doormaal JE, Zaal RJ, van den Bemt PM, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Preventable and non-preventable adverse drug events in hospitalized patients: a prospective chart review in the Netherlands. *Drug Saf*. 2011; 34: 1089-1100.
- [192] Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA*. 1997; 277: 307-311.
- [193] Garcia-Perez L, Linertova R, Lorenzo-Riera A, Vazquez-Diaz JR, Duque-Gonzalez B, Sarria-Santamera A. Risk factors for hospital readmissions in elderly patients: a systematic review. *QJM*. 2011; 104: 639-651.
- [194] Zhang M, Holman CD, Preen DB, Brameld K. Repeat adverse drug reactions causing hospitalization in older Australians: a population-based longitudinal study 1980-2003. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 63: 163-170.
- [195] Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol*. 2007; 165: 710-718.
- [196] Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Patientensicherheit und den Projektkrankenhäusern. Leitfaden „Bestmögliche Arzneimittelanamnese“ im Rahmen der High 5s-SOP „Medication Reconciliation“. Verfügbar unter: <https://www.high5s.org/pub/Main/Germany/BPMH-Leitfaden.pdf>. letzter Zugriff: 16.02.2015
- [197] Bollig C. Potentiell inadäquate Medikamente in der stationären Versorgung. [Masterarbeit] Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn; 2014.
- [198] Schaufler J, Telschow C. Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht. In: Schwabe U, Paffrath D., Herausgeber. Arzneiverordnungs-Report 2013. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2013. 967-984
- [199] Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992; 45: 1045-1051.

- [200] Chang CM, Liu PY, Yang YH, Yang YC, Wu CF, Lu FH. Use of the Beers criteria to predict adverse drug reactions among first-visit elderly outpatients. *Pharmacotherapy*. 2005; 25: 831-838.
- [201] Jano E, Aparasu RR. Healthcare outcomes associated with beers' criteria: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2007; 41: 438-447.
- [202] Bauer TK, Lindenbaum K, Stroka MA, Engel S, Linder R, Verheyen F. Fall risk increasing drugs and injuries of the frail elderly - evidence from administrative data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012; 21: 1321-1327.

8. Anhang

Anhang A: Patientenrekrutierung

Patienteninformation

Einwilligungserklärung

Anhang B: Fragebögen und Messinstrumente

Anamnesebogen

Dokumentationsbögen Vorphase

SOPs Hauptphase

Dokumentationsbögen Hauptphase

Bewertungsbogen UAW

Kriterien zur Bewertung der Vermeidbarkeit [124]

Anhang C: Ergebnisse

Anhang C1: Vorphase

ABP nach APS-Doc

ABP nach DokuPik

Anhang C2: Hauptphase

ABP nach APS-Doc

Anhang C3: PIM

PIM 1 Vorphase

PIM 2 Vorphase

PIM 1 Hauptphase

PIM 2 Hauptphase

Anhang C4: Expertenbewertung

Anhang A: Patientenrekrutierung

Patienteninformation



Patienteninformation

zur Vorbereitung der mündlichen Aufklärung durch einen beteiligten Apotheker

Studie

„Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten in der stationären Versorgung unter besonderer Berücksichtigung der Schnittstellen Heim – Klinik und Klinik – Heim“

Verantwortliche Leiter

Dr. Albrecht Eisert
Chefapotheker
Apotheke des Universitätsklinikums Aachen
Steinbergweg 20
52074 Aachen
Tel.: 0241-80 80063
Fax.: 0241-80 82402

Prof. Dr. Ulrich Jaehde
Klinische Pharmazie
Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn
An der Immenburg 4
53121 Bonn
Tel.: 0228 73 5252

Projektbeauftragte Apothekerin:

Rebekka Lenssen
Apothekerin
Apotheke des Universitätsklinikums Aachen
Steinbergweg 20
52074 Aachen
Tel.: 0241 8080063
Fax.: 0241 8082402

Patienteninformation für: _____

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie sind im Universitätsklinikum Aachen (UKA) stationär aufgenommen worden. Während Ihres stationären Aufenthaltes werden Sie rund um die Uhr von einem *interdisziplinären* Team aus Ärzten, Pflegenden und vielen *anderen Personen* betreut.

Ziel unserer Studie ist es herauszufinden, welche Risiken in der Arzneimitteltherapie zum einen im Krankenhaus zum anderen in der sich anschließenden Weiterbehandlung außerhalb des Krankenhauses bestehen können. Insbesondere interessiert uns dabei die Fragestellung, wie die Arzneimitteltherapie bei älteren Patienten sicherer gestaltet werden kann. In diesem Zusammenhang soll analysiert werden, ob die Unterstützung des interdisziplinären Teams durch einen Apotheker für Sie als Patienten einen Nutzen zeigt.

Dafür benötigen wir Ihre Mithilfe.

Auf den folgenden Seiten haben wir für Sie alle wichtigen Informationen zur Studie zusammengestellt.

Sollten Sie Fragen haben, stehen wir Ihnen selbstverständlich jederzeit gerne zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihr Interesse und Ihre Unterstützung!



Dr. rer. nat Albrecht Eisert
(leitender Studienapotheker)



Rebekka Lenssen
(Studienapothekerin)

Die Studie wird finanziell unterstützt durch die Apothekerstiftung Nordrhein, Düsseldorf und die Förderinitiative Pharmazeutische Betreuung e.V., Berlin

„Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten in der stationären Versorgung unter besonderer Berücksichtigung der Schnittstellen Heim-Klinik und Klinik-Heim und in der ambulanten Weiterversorgung“, Version:01.06.12 EudraCT-EK 195/11

Inhalt

I. Darstellung des Forschungsvorhabens.....	3
II. Hintergründe und Ziele des Projektes	3
III. Erläuterung des Forschungsplans (Studiendesign).....	4
IV. Zeitplan.....	6
V. Risiko/Nutzen-Relation.....	8
VI. Datenschutz und Patienteneinwilligung.....	9

I. Darstellung des Forschungsvorhabens

Eine Unterstützung der Ärzte und Pflege in der Arzneimitteltherapie durch einen Apotheker ist in Deutschland noch sehr neu. Die so genannten „Klinischen Pharmazeuten“ sollen die Brücke von den pharmazeutischen Wissenschaften zur praktischen Arzneimittelanwendung darstellen. Der Apotheker übt also beratende Funktion für alle am Medikationsprozess beteiligten Personen (Ärzte, Apotheker, Behörden, Pflegende) und für Sie als Patienten selbst aus. Ziel ist es, eine optimale und sichere Arzneimitteltherapie für Sie als Patienten zu erreichen.

Im Rahmen der sowohl bundes- als auch weltweiten Initiativen zur Untersuchung der Arzneimitteltherapiesicherheit sollen in diesem Projekt vor allem die Übergänge im Behandlungsprozess näher untersucht werden:

Insbesondere bei der Einweisung ins Krankenhaus und bei Entlassung aus dem Krankenhaus können sich viele Veränderungen auch in der medikamentösen Versorgung ergeben.

Um diese Prozesse näher zu untersuchen, wurde dieses Projekt organisiert.

II. Hintergründe und Ziele des Projektes

Bei der Anwendung von Arzneimitteln können neben den gewünschten positiven Effekten auch Risiken auftreten – sowohl bei unsachgemäßer Anwendung (z.B. Überdosierung, falsche Einnahme) als auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch (z.B. durch gegenseitige Beeinflussung der Medikamente in der Wirkung oder Auftreten von Nebenwirkungen).

Je mehr Arzneimittel Sie einnehmen, umso höher ist das Risiko für Probleme in der Arzneimitteltherapie. Viele Risiken können frühzeitig aufgedeckt werden, vor allem, wenn Sie gut über Ihre Arzneimittel informiert sind und die aktuell eingenommenen Arzneimittel gut dokumentiert sind.

Zusätzlich kann bei Veränderungen in Ihrer Versorgungssituation, z.B. bei Einweisung in ein Krankenhaus oder bei Verlegung in eine andere Klinik, ein Informationsverlust entstehen.

Um die Abläufe und mögliche Risiken/Probleme in der Arzneimitteltherapie an den unterschiedlichen Orten, an denen Sie mit Arzneimitteln versorgt werden, zu untersuchen, haben wir dieses Projekt entworfen.

Mit den Ergebnissen des Projektes sollen Strukturen und Abläufe der Arzneimitteltherapie erarbeitet werden, die der Sicherheit der Arzneimitteltherapie dienen.

„Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten in der stationären Versorgung unter besonderer Berücksichtigung der Schnittstellen Heim-Klinik und Klinik-Heim und in der ambulanten Weiterversorgung“, Version:01.06.12 EudraCT-EK 195/11

III. Erläuterung des Forschungsplans (Studiendesign)

Es handelt sich um eine wissenschaftliche Studie zur Untersuchung des Nutzens eines Apothekers in der Optimierung der Arzneimitteltherapie der Patienten. Hierzu werden insgesamt 300 Patienten in die Studie aufgenommen und nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt.

Nach Einwilligung in die Studienteilnahme werden Sie nach dem Zufallsprinzip entweder der Kontrollgruppe oder der Intensivbetreuungsgruppe zugeteilt.

Der Ablauf ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

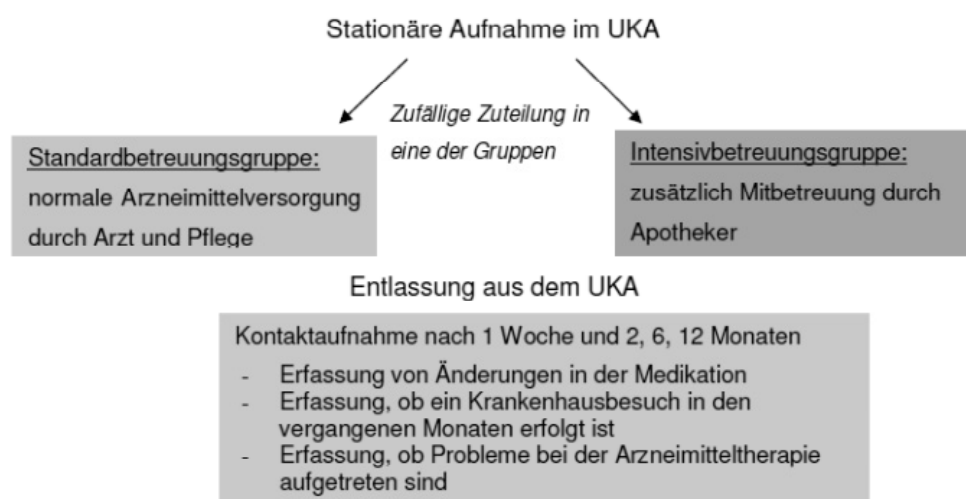


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Forschungsprojektes

Alle Patienten erhalten eine Therapie nach aktuellem Standard. Sie werden weiterhin in gewohntem Umfang durch Ihren Arzt und durch die anderen Mitglieder des therapeutischen Teams betreut.

Eine der beiden Gruppen wird als Standardbetreuungsgruppe (**Kontrollgruppe**) geführt. Hier wird die Arzneimitteltherapie in der **gewohnten Betreuung durch Ärzte und Pflegepersonal** durchgeführt.

Die andere Gruppe (**Intensivbetreuungsgruppe**) erfährt **zusätzlich** zu der gewohnten Betreuung eine Unterstützung durch eine(n) **Apotheker/in**. Der/die Apotheker/in berät Sie sowie die Ärzte und die Pflege zu den Arzneimitteln. Ob eine Therapie verändert wird, entscheidet weiterhin der Arzt.

„Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten in der stationären Versorgung unter besonderer Berücksichtigung der Schnittstellen Heim-Klinik und Klinik-Heim und in der ambulanten Weiterversorgung“, Version:01.06.12 EudraCT-EK 195/11

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht also in einer zusätzlichen Beratung durch den Apotheker/die Apothekerin.

Welche Daten werden erhoben?

Während des stationären Aufenthaltes werden Daten zu Ihrer Hausmedikation und zu Ihrer aktuellen Arzneimitteltherapie erfasst. Die Erhebung der Daten erfolgt anhand der Angaben in der Patientenakte.

Diese Dokumentation ist für alle Patienten der Studie gleich!

Nach der Krankenhausentlassung werden zu vier Zeitpunkten (1 Woche nach Entlassung und 2, 6 und 12 Monate nach Entlassung) Ihre aktuellen Medikamente und Ihre aktuellen Diagnosen erhoben.

Diese Erfassung wird durch ein telefonisches Gespräch oder ein persönliches Gespräch mit Ihnen oder einem Ihrer Betreuer oder Angehörigen erfolgen.

Wichtig:

Nach der Entlassung werden alle Patienten gleich behandelt, egal in welche Gruppe sie zugeteilt wurden. Die Kontaktaufnahme nach der Entlassung durch einen projektbeteiligten Apotheker aus dem Uniklinikum Aachen dient der Dokumentation.

Wenn unerwünschte Arzneimittelereignisse bei der Dokumentation auffallen, wird der Arzt aus Gründen der Sicherheit hierzu informiert, gleich welcher Betreuungsgruppe Sie zugehören.

IV. Zeitplan / Ablauf der Studie

Zu Beginn des Aufenthaltes im Universitätsklinikum Aachen erhalten Sie Informationen zu dieser Studie und werden zur Teilnahme an dieser Studie eingeladen (Aufklärungsgespräch).

Nach Ihrer Zustimmung zur Studienteilnahme werden Sie nach dem Zufallsprinzip in eine der beiden Behandlungsgruppen (Kontrollgruppe oder Intensivbetreuungsgruppe) zugeteilt.

Wie ist der Ablauf, wenn ich in die Kontrollgruppe zugeordnet werde?

Bei Zuteilung in die Kontrollgruppe werden Sie nach dem derzeitigen Standard durch Arzt und Pflegekräfte stationär betreut. Der Apotheker wird Sie während des stationären Aufenthaltes nur in Einzelfällen kontaktieren.

Um den Langzeit-Effekt zu erfassen, werden wir Sie nach Entlassung aus dem Krankenhaus nach 1 Woche und nach 2, 6 und 12 Monaten nochmals kontaktieren und Sie zu Ihren aktuellen Medikamenten, unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit Arzneimitteln und zu weiteren Krankenhausaufenthalten befragen.

Die Kontaktaufnahme wird telefonisch/schriftlich oder persönlich erfolgen. Ein persönlicher Kontakt wird vor allem dann erfolgen, wenn Sie in einer betreuten Einrichtung wohnen.

Pro Kontaktaufnahme werden etwa 30 Minuten veranschlagt.

Wie ist der Ablauf, wenn ich in die Intensivbetreuungsgruppe eingeteilt werde?

Im Falle der Zuteilung in die Intensivbetreuungsgruppe erfolgt ein Arzneimittel-Anamnesegespräch durch den Apotheker. Im Verlaufe des stationären Aufenthaltes wird durch den Apotheker Ihre Medikation regelmäßig auf mögliche Probleme untersucht. Bei Fragen zu Arzneimitteln steht Ihnen der/die Apothekerin gerne zur Verfügung.

Zum Ende des stationären Aufenthaltes besteht für Sie auf Wunsch die Möglichkeit eines weiteren Gesprächs, vor allem, wenn sich während des Aufenthaltes im UKA Änderungen in Ihrer Arzneimitteltherapie ergeben haben (Arzneimittel-Entlassgespräch). Die Informationen können auch in schriftlicher Form zur Verfügung gestellt werden.

a) Aufklärungsgespräch und Folgegespräch

Im ersten Gespräch mit einem Studienapotheker werden Sie über die Ziele und Hintergründe der geplanten Studie informiert. In diesem Gespräch wird Ihnen vermittelt, was Sie von dem Projekt erwarten können und was als Patient/-in auf Sie zukommt. Sie erhalten die Patienteninformation, die Sie gerade lesen, sowie eine „Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten in der stationären Versorgung unter besonderer Berücksichtigung der Schnittstellen Heim-Klinik und Klinik-Heim und in der ambulanten Weiterversorgung“, Version:01.06.12 EudraCT-EK 195/11

Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie und eine Datenschutzerklärung. Im Verlauf dieses Gespräches haben Sie die Gelegenheit, Fragen zu stellen und sich Dinge erläutern zu lassen, die Ihnen unklar erscheinen.

Im **folgenden Gespräch** können Sie Ihre Entscheidung mitteilen, ob Sie bereit sind, an dem Projekt teilzunehmen oder lieber davon absehen möchten. Zuvor besteht die Möglichkeit, weitere Fragen zu klären. Falls Sie bereit sind, am Projekt teilzunehmen, werden Sie gebeten, Ihre Einwilligung zur Teilnahme an dem Projekt und zur Speicherung Ihrer persönlichen Daten schriftlich zu bestätigen. Diese Daten werden ausschließlich für Zwecke des Forschungsvorhabens verwendet.

b) Arzneimittel-Anamnesegespräch durch den Apotheker

Im Arzneimittel-Anamnesegespräch wird der betreuende Apotheker sich mit Ihnen über Ihre aktuellen Medikamente unterhalten. Hierbei werden alle von Ihnen bisher eingenommenen Medikamente nochmals erfasst, neben weiteren persönlichen Daten.

Im Gespräch haben Sie außerdem die Möglichkeit, Fragen zu klären.

c) Weitere Gespräche mit dem Apotheker

Weitere Gespräche mit dem Apotheker erfolgen auf Wunsch des Patienten oder der Ärzte.

d) Arzneimittel-Entlassgespräch

Auf Wunsch kann zum Ende des Krankenhausaufenthaltes ein Arzneimittel-Entlassgespräch erfolgen, in dem eventuell vorliegende Änderungen im Medikamentenplan besprochen werden können. Die Informationen können auch in schriftlicher Form zur Verfügung gestellt werden.

Um den Langzeit-Effekt zu erfassen, werden wir Sie nach Entlassung aus dem Krankenhaus nach 1 Woche und nach 2, 6 und 12 Monaten nochmals kontaktieren und Sie zu Ihren aktuellen Medikamenten, unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit Arzneimitteln und zu weiteren Krankenhausaufenthalten befragen.

Die Kontaktaufnahme wird telefonisch/schriftlich oder persönlich erfolgen. Ein persönlicher Kontakt wird vor allem dann erfolgen, wenn Sie in einer betreuten Einrichtung wohnen.

Pro Kontaktaufnahme werden etwa 30 Minuten veranschlagt.

„Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten in der stationären Versorgung unter besonderer Berücksichtigung der Schnittstellen Heim-Klinik und Klinik-Heim und in der ambulanten Weiterversorgung“, Version:01.06.12 EudraCT-EK 195/11

V. Risiko/Nutzen-Relation:

Bei der Teilnahme an der Studie bestehen für Sie keinerlei medizinische Risiken.

Falls einem Apotheker während der Dokumentation ein schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis auffällt, welches durch ein Arzneimittel eingetreten sein könnte, wird unverzüglich Ihr behandelnder Arzt informiert - egal in welche der beiden Behandlungsgruppen Sie zugeteilt worden sind!

Über die weiteren Maßnahmen entscheidet Ihr behandelnder Arzt.

Bei **Zuteilung in die Kontrollgruppe** erfahren Sie weiterhin die gewohnte Betreuung durch erfahrene Ärzte und Pflegepersonal.

Ihr zusätzlicher Aufwand durch die Teilnahme an der Studie besteht im Lesen der Patienteninformation und dem Aufklärungsgespräch.

Nach Entlassung aus dem Krankenhaus wird ein Studienapotheker des Klinikums Sie zu vier Zeitpunkten kontaktieren. Die Gespräche mit dem Studienapotheker werden etwa 20-30 Minuten dauern. Diese Gespräche können auch von Ihnen beauftragte Angehörige oder andere betreuende Personen übernehmen.

Bei der **Zuteilung in die Intensivbetreuungsgruppe** kann sich durch die pharmazeutische Beratung ein positiver Nutzen für Sie als Patient ergeben. Möglicherweise lässt sich Ihre Arzneimitteltherapie durch einen Apotheker noch weiter optimieren. Der Apotheker steht Ihnen für alle aufkommenden arzneimittelbezogenen Fragen zur Verfügung.

Der Apotheker hat, entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen, nur eine beratende Funktion gegenüber Ihnen und Ihrem Arzt.

Weiterhin entscheidet ausschließlich der behandelnde Arzt über Ihre Medikamente und Ihre Therapie.

Ihr zusätzlicher Aufwand durch die Teilnahme an der Studie besteht im Lesen der Patienteninformation und dem Aufklärungsgespräch. Während des stationären Aufenthaltes ergeben sich für Sie oder Ihre Angehörigen etwa 15 minütige Betreuungsgespräche mit dem Apotheker.

Nach Entlassung aus dem Krankenhaus wird ein Studienapotheker des Klinikums Sie zu vier Zeitpunkten kontaktieren. Die Gespräche mit dem Studienapotheker werden etwa 20-30

Minuten dauern. Diese Gespräche können auch von Ihnen beauftragte Angehörige oder andere betreuende Personen übernehmen.

Es besteht eine Haftpflichtversicherung, wenn der Versicherungsfall auf das Verschulden des Hauses oder eines seiner Angestellten zurückzuführen ist. Die Haftpflichtversicherung des UK Aachen besteht bei der Zürich Versicherungs-AG, Versicherungsschein-Nr. 813.380.000.270.

VI. Datenschutz und Patienteneinwilligung

Die Teilnahme an der Studie birgt für Sie keine zusätzlichen Risiken.

Sie haben das Recht, jederzeit und ohne Angaben von Gründen von der Teilnahme an der Studie zurückzutreten. Es entstehen Ihnen dadurch keine Nachteile in Ihrer Behandlung.

Wie oben erläutert, werden wir erst nach Ihrem Einverständnis zur Teilnahme an der Studie personenbezogene Daten erheben. Zum einen sind bestimmte Daten zur Beratung notwendig, zum anderen sollen Informationen, die sich im Gespräch ergeben, gespeichert werden. Außerdem sollen Daten gespeichert werden, die speziell für die Auswertung der Studie wichtig sind und auch nach der Entlassung eine Kontaktaufnahme zu Ihnen ermöglichen.

Die gesammelten Informationen sollen in einer Datenbank gespeichert werden, die nur den Studienapothekern zugänglich ist (Kennwortschutz). Die Daten dienen ausschließlich dem Zweck der Durchführung der Studie und werden in diesem Zusammenhang entsprechend ausgewertet. Für die Auswertung werden die Daten ausschließlich in verschlüsselter Form verwendet.

Aus den Ergebnissen der Studie soll der Mehrwert einer pharmazeutischen Betreuung gezeigt werden.

Die Ergebnisse werden ausschließlich anonymisiert veröffentlicht und stehen Ihnen dann auf Anfrage zur Verfügung.

Die erhobenen Daten unterliegen den gesetzlichen Bestimmungen des Datenschutzes und setzen Ihre schriftliche Einwilligung zur Weitergabe, Speicherung und Auswertung im Rahmen der Studie voraus (Datenschutzerklärung, Einverständniserklärung).

„Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten in der stationären Versorgung unter besonderer Berücksichtigung der Schnittstellen Heim-Klinik und Klinik-Heim und in der ambulanten Weiterversorgung“, Version:01.06.12 EudraCT-EK 195/11

Wenn Sie die Informationen in diesem Informationsblatt gelesen haben und noch Fragen offen geblieben sind, so können Sie diese gerne mit uns im persönlichen Gespräch klären.

Sie können frei über die Teilnahme an der Studie entscheiden.

Wir würden uns freuen, wenn Sie Interesse haben, an der Studie teilzunehmen.

Ihr Einverständnis und Ihre Teilnahme bestätigen Sie schriftlich mit einer so genannten Patienten-Einwilligungserklärung und einer Datenschutzerklärung, die Sie auf einem separaten Bogen erhalten.

Für Ihre Bemühungen und Ihre Mitarbeit danken wir Ihnen recht herzlich!!!

Hinweis:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde auf die Verwendung weiblicher Schreibformen verzichtet. Alle entsprechend verwendeten Bezeichnungen beinhalten auch die weibliche Form.

Einwilligungserklärung



Apotheker des Universitätsklinikums Aachen
Dr. Albrecht Eisert
Steinbergweg 20
52074 Aachen
Tel.: 0241-8080063
Fax: 0241-8082402

**Einwilligungserklärung zur Teilnahme an dem Forschungsvorhaben:
„Arzneimitteltherapiesicherheit älterer Patienten in der stationären Versorgung
unter besonderer Berücksichtigung der Schnittstellen
Heim – Klinik und Klinik – Heim“**

Name des Patienten: _____

Ggf. Name des gesetzlichen Betreuers: _____

Name des aufklärenden Arztes/Apothekers _____

Ich bestätige hiermit, dass ich durch den betreuenden Studienapotheker Frau/Herr..... mündlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der beabsichtigten klinischen Prüfung aufgeklärt wurde und für meine Entscheidung genügend Bedenkzeit hatte.

Ich habe die Patienteninformation gelesen, ich fühle mich ausreichend informiert und habe verstanden, worum es geht. Mein Apotheker hat mir ausreichend Gelegenheit gegeben, Fragen zu stellen, die alle für mich ausreichend beantwortet wurden. Ich hatte genügend Zeit mich zu entscheiden.

Mir wurde mitgeteilt, dass für den Fall einer Gesundheitsschädigung infolge meiner Teilnahme an diesem Forschungsvorhaben eine Versicherung bei der nachfolgend genannten Versicherungsgesellschaft zu meinen Gunsten besteht.

Es besteht eine Haftpflichtversicherung für die Zeit Ihres des stationären Aufenthaltes, wenn der Versicherungsfall auf das Verschulden des Hauses oder eines seiner Angestellten zurückzuführen ist. Die Haftpflichtversicherung des UK Aachen besteht bei der Zürich Versicherungs-AG, Versicherungsschein-Nr. 813.380.000.270.



Meine Einwilligung, an diesem Forschungsvorhaben als Patient teilzunehmen, erfolgt ganz und gar freiwillig. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir dadurch irgendwelche Nachteile für meine weitere ärztliche Behandlung und medizinische Versorgung entstehen.

Ich bin mit einer Kontaktaufnahme nach dem stationären Aufenthalt und den beschriebenen Datenerhebungen durch einen projektbeteiligten Apotheker einverstanden. Ich erteile zudem dem Apotheker die Erlaubnis, nach dem stationären Aufenthalt Einblick in meine aktuelle Medikations- und Patientendaten zu nehmen und ggf. den behandelnden Arzt zu der aktuellen Medikation zu kontaktieren.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser unterschriebenen Einwilligungserklärung erhalten.

Ich habe verstanden, dass bei wissenschaftlichen Studien persönliche Daten und medizinische Befunde erhoben werden. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie meine freiwillige Einwilligung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen der Studie erhobene Daten/ Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronische Datenträger aufgezeichnet und ohne Namensnennung weitergegeben werden an
 - a. den Auftraggeber der Studie zur wissenschaftlichen Auswertung. Dies kann auch die Veröffentlichung der Daten für wissenschaftliche Darstellungen und Veröffentlichungen in anonymisierter Form einschließen.
 - b. die zuständige Überwachungsbehörde (Landesamt oder Bezirksregierung) oder Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn) zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers, der zuständigen inländischen (und ausländischen) Überwachungsbehörde in meine beim Studienapotheker vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Studienapotheker von der Schweigepflicht.



Ich willige hiermit ein, als Patient an dem Forschungsvorhaben „Arzneimitteltherapie-sicherheit älterer Patienten in der stationären Versorgung unter besonderer Berücksichtigung der Schnittstellen Heim – Klinik und Klinik – Heim“ teilzunehmen.

Aachen, den _____
(Datum) (Name und Unterschrift des Patienten/gesetzl. Betreuer)

Ich habe den Patienten mündlich über Wesen, Bedeutung, Reichweite und Risiken des Forschungsvorhabens aufgeklärt.

Aachen, den _____
(Datum) Name und Unterschrift des/der Apotheker/in)

Anhang B: Fragebögen und Messinstrumente

Anamnesebogen



Arzneimittelanamnese

Apotheke
Universitätsklinikum Aachen



Patient Größe: Körpergewicht:	Klinik: _____ Station: _____ Arzt: _____ Allergien: Alkohol: Rauchen:	Kreatinin [mg/dl]: GFR [ml/min]: Sonstige:
----------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------

Medikation bei Aufnahme				Ersatzmedikation auf Station					
Name	Stärke	Arznei- form	Dosierung	Name	Stärke	Arznei- form	Dosierung	E	S

E= Ersatzmedikament gleicher Wirkstoff S= Substitution gleiche Wirkstoffgruppe

Bemerkung:

Erledigt am: _____ Zur Kenntnis genommen: _____
 Erledigt durch: _____ Unterschrift Apotheke Unterschrift Pflege Unterschrift Arzt

Dokumentationsbögen Vorphase

Universitätsklinikum Aachen
Apotheke



Durchl. Nummer:

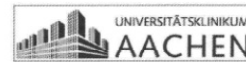
Aufnahmedatum:	
Entlassdatum:	
Geschlecht:	
Alter:	
Barthel-Index (?):	
Aufnahme/Entlassung in ein Pflegeheim (ja/nein):	
Gewicht:	
Größe:	BMI:
Allergien:	
Raucher:	
Alkohol:	

<u>Diagnosen:</u>
Hauptdiagnose:
Nebendiagnosen:

Besonderheiten Labor:

Laborwert	Datum:	Datum:	Datum:

Universitätsklinikum Aachen
Apotheke



Durchl. Nummer:

<u>ABP und Intervention:</u>	Klassifikation nach DokuPik:
Problem:	
Empfehlung:	Klassifikation nach APS-Doc:
Empfehlung umgesetzt? Warum?	Eingetragen am:

<u>ABP und Intervention:</u>	Klassifikation nach DokuPik:
Problem:	
Empfehlung:	Klassifikation nach APS-Doc:
Empfehlung umgesetzt? Warum?	Eingetragen am:

<u>ABP und Intervention:</u>	Klassifikation nach DokuPik:
Problem:	
Empfehlung:	Klassifikation nach APS-Doc:
Empfehlung umgesetzt? Warum?	Eingetragen am:

SOPs Hauptphase

SOP beobachtender Apotheker

Standard Operating Procedure

Studie: AMTS älterer Patienten in der stationären Versorgung unter besonderer Berücksichtigung der Schnittstellen Heim – Klinik und Klinik – Heim und in der ambulanten Weiterversorgung

Aufgaben des beobachtenden Apothekers (Dokumentieren nach Dokubogen 3.2!)

Zeitpunkt	Aufgaben	Materialien
Schnellstmöglich nach Aufnahmen des Patienten auf die Station	Befragung der Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, ob sie an der Studie teilnehmen möchten; Nach Einwilligung zur Teilnahme an der Studie wird der Name des Patienten an die Abteilung klinische Prüfungen zur Randomisierung weitergegeben.	Liste des Case-Managements Patienteninformation Einverständniserklärung Leitfaden mündliche Aufklärung Studie
Nach Einwilligung in Studie	Dokumentation der erforderlichen Daten unter Verwendung der Dokubögggen	Dokubogen 1.2 (demogr.Daten) Dokubogen 1.3 (Laborwerte) Dokubogen 1.4 (Medikation)
Während stat. Aufenthalt, tgl. an Werktagen	Überprüfung der Medikation auf Veränderungen (AM, Dosierung, Darreichungsform, Stärke, etc.) <ul style="list-style-type: none"> ○ Neues Arzneimittel angesetzt ○ AM abgesetzt ○ Dosierung geändert ○ Darreichungsform geändert (z.B. i.v. auf oral) ○ Stärke geändert 	Dokubogen 1.4 (Medikation)
	Überprüfung auf kontraindizierte AM und AM-Kombinationen Beobachtung hinsichtlich UAE Zuordnung UAE nach CTCAE	Fachinformation, Dokubogen UAE, CTCAE-Klassifikation
Entlassung	Überprüfung der Diagnosen und Ergänzen der ICD-10 Klassifizierungen	Dokubogen 1.2
Follow-up nach 1 Woche	Kontaktaufnahme zu dem Patienten (ggf. über Heim/Pflegedienst), Terminvereinbarung	Dokubogen 1.2
Follow-Up zu entspr. Zeitpunkt	Dokumentation der notwendigen Informationen des Follow-Up, Rückfrage nach UAE, kategorisieren nach CTCAE (s.o. Prüfung auf UAE bei stationärem Aufenthalt)	Dokubogen 2.1 Follow-up Dokubogen 2.2 Medikation Dokubogen 2.3 Laborwerte Dokubogen 2.4 UAE Dokubogen 2.5 stationäre Aufenthalte

SOP Interventionsapotheker

Standard Operating Procedure

Studie: AMTS älterer Patienten in der stationären Versorgung unter besonderer Berücksichtigung der Schnittstellen Heim – Klinik und Klinik – Heim und in der ambulanten Weiterversorgung

Aufgaben des Interventionsapothekers

Pharmazeutische Betreuung der in die Intensivbetreuungsgruppe zugewiesenen Patienten

Zeitpunkt	Aufgaben	Materialien
1 Tag nach Aufnahme des Patienten	Arzneimittelanamnese der Apothekerin unter Verwendung der Patientenakte, mitführende Dokumente des Patienten, Auskunft des Patienten/Angehörigen	<i>Dokubogen 1.1</i>
	Arzneimittelreview: Vergleich der AM aus AMAnamnese mit vorangegangener Anamnese/Verordnung	<i>Dokubogen 1.1 Stationäre Anordnung/Dokumentation Anamnese</i>
	Empfehlungen zur Umstellung der Präparate auf die Hausliste	<i>Hausliste, Äquivalenzdosistabellen, Dokubogen 1.1</i>
	im Feld „Bemerkungen“ werden Hinweise zur Arzneimitteltherapie eingetragen (z.B. Hinweise auf Überdosierung, wichtige Informationen aus dem Anamnesegespräch (vorangegangene, abgebrochene AM-Therapien,...))	<i>Dokubogen 1.1</i>
	AMTS-Prüfung der Hausmedikation, relevante Informationen aus der AMTS-Prüfung werden im Bemerkungsfeld des Anamnesebogens festgehalten zusätzliche mündliche Übergabe der apothekerlichen Empfehlungen	<i>SOP Leitfaden AMTS-Prüfung Dokubogen 1.5 ABP</i>
Während des stationären Aufenthaltes (täglich an Werktagen):	- AMTS-Prüfung der Medikation bei Veränderungen der Arzneimittel nach dem Leitfaden zur AMTS-Prüfung - mündliche Übergabe der apothekerl. Empfehlungen - schriftliche Zusammenfassung der apothekerlichen Empfehlungen	<i>SOP Leitfaden AMTS-Prüfung Zusammenfassung Apothekerempfehlungen</i>
Bei Entlassung:	ggf. Entlassgespräch des Apothekers: Information an den Patienten, was sich in der AM-Therapie geändert hat	
	kurze Zusammenfassung der pharmazeutischen Empfehlungen in Textform zur Weitergabe an den behandelnden Arzt (<i>Bogen 1.6 Arztbrief</i>)	<i>Dokubogen 1.6 Arztbrief</i>

Für alle Tätigkeiten des Interventionsapothekers soll eine Zeiterfassung der pharmazeutischen Tätigkeiten erfolgen!

Siehe hierzu Dokubogen 3.1

Leitfaden Aufklärungsgespräch

Standard Operating Procedure

Studie: AMTS älterer Patienten in der stationären Versorgung unter besonderer Berücksichtigung der Schnittstellen Heim – Klinik und Klinik – Heim und in der ambulanten Weiterversorgung

Leitfaden zum Aufklärungsgespräch durch den Studienapotheker

1. Begrüßung des Patienten

2. Vorstellung seiner eigenen Person

3. Einladung zur Teilnahme an der Studie

3.1. Ausgabe von Patienteninformation

Sie als Patient, werden von vielen Angestellten während des stationären Aufenthaltes betreut. Mit der Studie möchten wir ermitteln, ob die Mit-Betreuung und Beratung eines Apothekers auf Station sinnvoll ist.

3.2. Zusammenfassung zur Studie:

Wenn Sie an der Studie teilnehmen, werden Sie in eine von zwei Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe (Kontrollgruppe), erfahren Sie die Standardbetreuung durch Arzt, Pflege und viele andere Personen, aber ohne Apotheker. In der zweiten Gruppe (Intensivbetreuungsgruppe), erfahren Sie eine zusätzliche Betreuung durch den Apotheker. Hierzu wird eine Kollegin sich mit Ihnen zu Ihren Medikamenten unterhalten und die Medikamente nochmal überprüfen, ob alle Arzneimittel zusammen passen, die Dosierungen stimmig sind und ob besondere Anpassungen der Medikation notwendig sind. Entsprechende Empfehlungen wird sie dann mit dem Arzt besprechen, der dann über die Umstellung der Therapie entscheidet.

Risiken für Sie als Patient:

Kontrollgruppe: „normale“ Betreuung wie sonst auch, daher keine Risiken durch Studienteilnahme

Intensivbetreuungsgruppe: zusätzliche Apothekerbetreuung, Empfehlungen gehen durch die Hand des Arztes, der über die weitere Therapie entscheidet. Ggf. Optimierung der Medikation, kein zusätzliches medizinisches Risiko

Für beide Gruppen gilt: wenn ein unerwünschtes Arzneimittelereignis bei der Dokumentation auffällt, wird der Arzt hierüber informiert, egal welcher Gruppe Sie angehören.

Aufwand: vier Kontaktaufnahmen des nachbeobachtenden Apothekers innerhalb eines Jahres; Apotheker kommt vorbei oder meldet sich telefonisch

3.3. Ausgabe der Einverständniserklärung

Angabe, dass Daten entsprechend der Datenschutzbestimmungen behandelt werden und nur für den Zweck der Studie verwendet werden.

Apotheker darf die personenbezogenen Daten geschützt und nur für die beteiligten Apotheker der Studie zugänglich speichern und auswerten.

Weiteres siehe Einverständniserklärung

SOP Randomisierung

Standard Operating Procedure

Studie: AMTS älterer Patienten in der stationären Versorgung unter besonderer Berücksichtigung der Schnittstellen Heim – Klinik und Klinik – Heim und in der ambulanten Weiterversorgung

Randomisierung

Patientenkreis:

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen und in die Teilnahme zur Studie eingewilligt haben

Verfahren:

Blockrandomisierung in Blöcken à 10 Personen

Randomisierungsliste nach www.randomization.com

Vermerk der Zuteilung des Patienten

Mitteilung an den Interventionsapotheker, welcher Patient betreut werden soll

Eine Liste mit den verschlüsselten Namen steht dem Interventionsapotheker und dem beobachtenden Apotheker zur Verfügung.

Die Dokumentation der erhobenen Daten erfolgt mit pseudonymisierten Patientendaten.

Im V-Laufwerk sind eigens für die Studie angelegte Ordner, in diese werden entsprechend die Informationen abgelegt. Auf die Ordner haben nur entsprechend berechnete Personen Zugriff.

Ordernamen: „Studie Eisert Priscus“
„Eisert Zuordnung“

SOP AMTS-Prüfung

Standard Operating Procedure

Studie: AMTS älterer Patienten in der stationären Versorgung unter besonderer Berücksichtigung der Schnittstellen Heim – Klinik und Klinik – Heim und in der ambulanten Weiterversorgung

Leitfaden AMTS-Prüfung

1. Abgleich der Anamnese mit der stationären Medikation

Gibt es gewollte/ungewollte Abweichungen (Arzneimittelname, Stärke, Dosierung, Darreichungsform) zwischen Hausmedikation oder vorangegangener Medikation und der stationären Anordnung?

2. Plausibilität der Medikation (Abgleich Diagnosen – Arzneimittel)

Gibt es AM zu denen keine Diagnose dokumentiert ist? Gibt es Diagnosen, bei denen keine AM-Therapie besteht?

3. Prüfung auf Allergien

Rückfrage im Anamnesegespräch, Abgleich mit Dokumentationen in Akte und elektronisch

4. Überprüfung der Nierenfunktion, Prüfung der Arzneimitteltherapie auf DANI

Prüfung der Nierenfunktion (GFR Berechnung nach Cockcroft-Gault), bei GFR<60ml/min Arzneimittel auf DANI prüfen, ggf. Dosisanpassung oder Alternativmedikation vorschlagen

5. Überprüfung der Leberfunktion, Prüfung der Arzneimitteltherapie auf DALI

Prüfung ob Leberfunktionsstörung in Anamnese/Diagnosen; Berechnung der Leberfunktion (Bestimmung Child Pugh), bei Child A, B, C: Arzneimittel auf DALI prüfen, ggf. Dosisanpassung oder Alternativmedikation vorschlagen

6. Prüfung relevanter Laborwerte (Kalium, CRP, ...)

Welche Laborwerte weichen von Normwert ab? Gibt es einen Zusammenhang zur Arzneimitteltherapie?

7. Prüfung auf Kontraindikationen

Sind AM-Kombinationen kontraindiziert? Sind AM aufgrund von best. Vorerkrankungen kontraindiziert?

8. Medikationsplan:

Dosierung: *gibt es Unterdosierungen und/oder Überdosierungen bei den AM?*

Interaktionen: *welche Interaktionen und mit welchem Schweregrad?*

Leitliniengerechte Therapie: *entspricht die Medikation einer best. Leitlinien-Stufe? Fehlen Arzneimittel?*

Ist die Kombination bestimmter AM sinnvoll und wurde diese berücksichtigt?

Altersspezifische Medikation (PRISCUS): *sind AM der PRISCUS-Liste im Medikationsplan enthalten?*

Gibt es bestimmte Monitoring-Empfehlungen oder eine Alternativmedikation, auf die umgestellt werden sollte?

9. Patient prä-OP? (Evaluation der Medikation)

Gibt es AM, die prä-OP pausiert werden müssen (wenn ja wie lange vor OP?!), Vermerk der pausierten Medikation in der Anordnung! Ggf. Rücksprache mit anderen Fachabteilungen (z.B. Anästhesie), wenn offene Fragen

10. Patient vor einer Untersuchung? (z.B. Endoskopie)

Gibt es AM, die vor der Untersuchung abgesetzt/pausiert werden müssen (wenn ja, wie lange vor der Untersuchung?), Vermerk der pausierten Medikation in der Anordnung

11. Therapiedauer (z.B. Antibiotikatherapie)

Evaluation von Therapiedauern, z.B. Antibiotikatherapie – wie lange wird das Antibiotikum schon gegeben? Wie sieht die klinische Entwicklung der Situation aus? Infektionsparameter rückläufig? Antibiose weiter?

12. neue Arzneimitteltherapien

Bei neu angesetzten Arzneimitteln wird seitens der Apotheke eine Patientenberatung/-schulung zu dem neuen Arzneimittel angeboten

13. TDM

Bei critical dose drugs (z. B. Aminoglykoside) Empfehlung einer Blutspiegelbestimmung & Unterstützung der Ärzte bei Dosisanpassung

Leitfaden Follow-Up Gespräche

Standard Operating Procedure

Studie: AMTS älterer Patienten in der stationären Versorgung unter besonderer Berücksichtigung der Schnittstellen Heim – Klinik und Klinik – Heim und in der ambulanten Weiterversorgung

Leitfaden Follow-up Interview

(Semi-structured interview)

Follow-Up Interview:

Vorstellung und Erinnerung an Projekt, ggf. kurze Erläuterung zum Projekt

- **Wie geht es Ihnen?**
- **Waren Besonderheiten in der Zwischenzeit (seit dem letzten Telefonat)?**
 - ggf. Rückfragen zu vorher bestandenen Problemen (z.B. RR, Verdauungsprobleme, etc.)
 - ggf. gezieltes Nachfragen, wenn UAE aufgetreten sind (*siehe Kategorien Dokubogen*)
- **Wie sieht Ihre aktuelle Medikamententherapie aus? Können Sie mir Ihre Medikationsliste telefonisch durchgeben? (Ausfüllen Medikationsbogen)**
- **Sind Laborwerte bestimmt worden? Waren dort Besonderheiten?**
 - (*ggf. Rücksprache mit HA*)
- **Mussten Sie zwischenzeitlich nochmal ins Krankenhaus?**

Bei UAE -> Info an Arzt

Dokumentationsbögen Hauptphase*Dokumentation Zeitaufwand*

Projekt AMTS älterer Patienten

Dokumentationsbogen

3.1 Dokumentation Interventionsapotheker

Datum	Patienten-Nr.	Tätigkeit	Apotheker/in	Uhrzeit von - bis	Handzeichen
16.01.12	I001	Arzneimittelanamnese	Hohn	9:00-10:15	NH

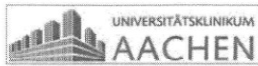
Projekt AMTS älterer Patienten
Dokumentationsbogen

3.2 Dokumentation beobachtender Apotheker

Datum	Patienten-Nr.	Tätigkeit	Apotheker/in	Uhrzeit von - bis	Handzeichen
16.01.12	I001	Aufklärungsgespräche	Heumüller	10:00-10:30	RH

Dokumentation Stationärer Aufenthalt

1.1 Anamnesebogen



Arzneimittelanamnese

Apotheke
Universitätsklinikum Aachen



Patient Größe: Körpergewicht:	Klinik:	Station:	Arzt:
	Allergien: Alkohol: Rauchen:	Kreatinin [mg/dl]: GFR [ml/min]: Sonstige:	

Medikation bei Aufnahme				Ersatzmedikation auf Station					
Name	Stärke	Arznei- form	Dosierung	Name	Stärke	Arznei- form	Dosierung	E	S

E= Ersatzmedikament gleicher Wirkstoff S= Substitution gleiche Wirkstoffgruppe

Bemerkung:

Erledigt am: _____ Zur Kenntnis genommen: _____
 Erledigt durch: _____ Unterschrift Apotheke Unterschrift Pflege Unterschrift Arzt

Projekt AMTS älterer Patienten
Dokumentationsbogen

1.2 Datenerfassung demographische Daten

Kennzeichen: _____

Name: _____

Geburtsdatum: _____ **Geschlecht:** weiblich männlich

Adresse: _____

Telefonnummer: _____

Ggf. gesetzlicher Betreuer: _____

häusliche Situation vor Einweisung:

- Heim (Alten-/Pflegeheim) Pflegedienst Pflege durch Angehörige selbstständig
 sonstige: _____

Aufnahme auf Projektstation:

Notfall: Einweisung, ambulant Rettungsdienst

Verlegung: stationär anderes KH stationär UKA: _____

elektive Aufnahme: _____

Tag der Aufnahme auf Projektstation: _____

Tag der Verlegung: _____

Tag der Entlassung: _____

Aufnahmediagnose: _____

Weitere Diagnosen:

Bogen 1.3 Laborwerte – entfällt, da Werte ausdrückbar.

Projekt AMTS älterer Patienten
Dokumentationsbogen 1.4

1.4 Stationäre Medikation

Kennzeichen: _____

Verordnungs- datum	Name	Stärke	Arzneiform	Dosierung	(Vermutete) Indikation	Bemerkung/ ATC-Code

Projekt AMTS älterer Patienten
Dokumentationsbogen 1.5

1.5 Datenerfassung ABP

Kennzeichen: _____

Arzneimittel: _____

Beschreibung des Problems:

Intervention:

Klassifikation nach APS-Doc: _____

Problem entstand: vor Aufnahme Schnittstelle während stat. Aufenthalt

Problem wurde gelöst teilweise gelöst nicht gelöst

Bemerkung: _____

Projekt AMTS älterer Patienten
Dokumentationsbogen 1.6

1.6 Datenerfassung PRISCUS-Arzneimittel

Kennzeichen: _____

PRISCUS-Arzneimittel Liste 1:

Arzneimittel: _____ ATC-Code: _____

Verordnungsdatum: _____ Hausmedikation stationäre Medikation

Indikation: _____

Empfehlung: _____

Umsetzung: ja nein nicht bekannt

PRISCUS-Arzneimittel Liste 2:

Arzneimittel: _____ ATC-Code: _____

Verordnungsdatum: _____ Hausmedikation stationäre Medikation

Indikation: _____

Empfehlung: _____

Umsetzung: ja nein nicht bekannt

Dokumentation Follow-Up

Projekt AMTS älterer Patienten

Dokumentationsbogen

2.1. Datenerfassung Follow up

Kennzeichen: _____

Datum: _____

Nachverfolgungszeitpunkt:

- 1 Woche 2 Monate 6 Monate 12 Monate

Kontaktaufnahme:

- Schriftlich telefonisch persönlich Sonstige: _____
- Patient Angehörige betreuende Pflege Sonstige: _____

Diagnosen:

Bemerkungen:

Projekt AMTS älterer Patienten

Dokumentationsbogen

2.1 Aktuelle Medikation:**Kennzeichen:** _____

Verordnungs- datum	Name	Stärke	Arzneiform	Dosierung	(Vermutete) Indikation	Bemerkung

Projekt AMTS älterer Patienten

Dokumentationsbogen

2.2 Relevante Laborwerte:

Kennzeichen: _____

Laborwert	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum

Projekt AMTS älterer Patienten

Dokumentationsbogen

2.3 Unerwünschte Arzneimittelereignisse

Kennzeichen: _____ **Datum:** _____ **Follow-Up:** _____

Datum des möglichen UAE: _____ Zeitraum des UAE: _____

Mögliches UAE: _____

Häufigkeit: _____

Mögliche(s) Arzneimittel im Zusammenhang mit UAE:

Klassifikation nach CTCAE Vers. 4.0.: _____

Wahrscheinlichkeit des Kausalzusammenhangs: _____

Apotheke des Universitätsklinikums Aachen, R. Heumüller, Tel.: 0241-8035244

Anmerkung: abgedruckt wurden die Originalbögen, wie sie in der Studienplanung erstellt und daher als Vordruck verwendet wurden. Da sich die Einstufung nach CTCAE nicht als praktikabel erwiesen hat, blieb dieses Feld unausgefüllt (vgl. auch SOP). Bei der Studienplanung wurden UAW-verdächtige Symptome als unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) bezeichnet.

Projekt AMTS älterer Patienten

Dokumentationsbogen

2.4 Vorangegangene stationäre Aufenthalte:

Kennzeichen: _____

Ja Nein

Datum: _____ **Dauer:** _____

Fachrichtung(en): _____

Einweisungsgrund: _____

Nebendiagnosen: _____

Bewertungsbogen UAW**Bewertung von UAE und AM-bezogenen Wiederaufnahmen****Bewerter-ID:** _____**Fall-ID:** _____**Kausalität:**

(Arimone et al., 2007)

Time to onset:

incompatible/not suggestive/unknown or not available/compatible/highly suggestive.

Dechallenge:

against the role of the drug/inconclusive or not available/suggestive.

Rechallenge:

negative/not available or inconclusive/ positive.

Search for non-drug-related causes:

non-drug cause highly probable/not investigated or [and] possible nondrug cause/nondrug cause ruled out.

Risk factor(s) for drug reaction:

ruled out or absent/well validated and present.

Reaction at site of application, or toxic plasma concentration of the drug, or validated laboratory test:

unrelated or not available/present and/or positive.

Previous information on the drug and symptomatology:

type B reaction not previously reported/not available/labelled reaction and/or type A reaction.

ausgeschlossen

sicher

Vermeidbarkeit (Schumock&Thornton, 1992): nicht-vermeidbar abschwächbar vermeidbar nicht beurteilbar**NCC-MERP (adaptiert nach Snyder et al. 2007):** A B C D E F G H I

Kriterien zur Bewertung der Vermeidbarkeit [124]

<u>Kriterium</u>	<u>Vermeidbarkeit</u>
War das Arzneimittel geeignet für die klinische Situation des Patienten?	Nein=vermeidbar
War die Dosierung, Applikationsform, Häufigkeit der Applikation geeignet für den Patienten hinsichtlich Alter, Gewicht und Krankheitsstatus?	Nein=vermeidbar
Wenn anwendbar, wurde ein notwendiges therapeutisches Drug-Monitoring oder andere notwendige Laborwertbestimmungen durchgeführt?	Nein= vermeidbar
Gab es Allergien oder unerwünschte Ereignisse bezüglich des Arzneimittels in der Vorgeschichte?	Ja=vermeidbar
War eine Arzneimittelinteraktion am UAW beteiligt?	Ja=vermeidbar
Wurde eine toxische Serum-Arzneistoff-Konzentration oder Monitoring-Laborparameter dokumentiert?	Ja=vermeidbar
War eine schlechte Compliance am UAW beteiligt?	Ja=vermeidbar

Anhang C: Ergebnisse**Anhang C1: Vorphase***ABP nach APS-Doc*

Kategorie: Arzneimittel	UK			NK			MK III		
	Gesamt	Ältere	Heim	Gesamt	Ältere	Heim	Gesamt	Ältere	Heim
AM 1	6	5	0	3	1	0	0	0	0
AM 2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
AM 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AM 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AM 5	28	18	0	16	8	0	19	9	1
AM 6	3	2	0	0	0	0	1	1	0
AM 7	7	5	0	6	4	0	6	4	3
AM 8	9	7	0	8	4	0	7	6	1
AM 9	4	2	0	2	2	1	3	2	0
AM 10	2	1	0	3	1	0	4	3	0
AM 11	0	0	0	0	0	0	1	0	0
AM 12	2	2	0	1	1	0	0	0	0
AM 13	4	2	0	0	0	0	1	0	0
Gesamt	66	45	0	39	21	1	42	25	5

Kategorie: Darreichungs- form/ Stärke	UK			NK			MK III		
	Gesamt	Ältere	Heim	Gesamt	Ältere	Heim	Gesamt	Ältere	Heim
DS 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DS 2	5	4	1	2	2	0	0	0	0
DS 3	4	4	0	5	2	0	0	0	0
DS 4	11	8	0	4	3	0	3	3	0
Gesamt	20	16	1	11	7	0	3	3	0

Kategorie: Dosierung	UK			NK			MK III		
	Gesamt	Ältere	Heim	Gesamt	Ältere	Heim	Gesamt	Ältere	Heim
DOS 1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
DOS 2	2	1	0	1	1	0	0	0	0
DOS 3	1	1	0	2	2	0	3	1	0
DOS 4	8	6	1	9	4	1	5	3	0
DOS 5	1	0	0	0	0	0	0	0	0
DOS 6	16	12	0	3	3	1	17	17	2
DOS 7	0	0	0	0	0	0	4	1	2
Gesamt	30	20	1	15	10	2	29	22	4

Kategorie: Indikation	UK			NK			MK III		
	Gesamt	Ältere	Heim	Gesamt	Ältere	Heim	Gesamt	Ältere	Heim
IND 1	0	0	0	4	4	1	18	13	4
IND 2	8	3	0	3	1	1	5	4	2
IND 3	6	4	0	6	5	0	11	6	2
Gesamt	14	7	0	13	10	2	34	23	8

Kategorie: Kontraindikation	UK			NK			MK III		
	Gesamt	Ältere	Heim	Gesamt	Ältere	Heim	Gesamt	Ältere	Heim
KI 1	4	4	1	2	1	0	18	15	0
Gesamt	4	4	1	2	1	0	18	15	0

Kategorie: Interaktion	UK			NK			MK III		
	Gesamt	Ältere	Heim	Gesamt	Ältere	Heim	Gesamt	Ältere	Heim
WW 1	57	46	10	151	98	21	30	24	7
WW 2	0	0	0	5	4	0	0	0	0
WW 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gesamt	57	46	10	156	102	21	30	24	7

Kategorie: Unerwünschte Arzneimittel- wirkung	UK			NK			MK III		
	Gesamt	Ältere	Heim	Gesamt	Ältere	Heim	Gesamt	Ältere	Heim
UAW 1	5	3	0	2	2	1	4	3	1
UAW 2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
Gesamt	7	5	0	2	2	1	4	3	1

Kategorie: Anwendung/ Compliance	UK			NK			MK III		
	Gesamt	Ältere	Heim	Gesamt	Ältere	Heim	Gesamt	Ältere	Heim
AC 1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
AC 2	7	3	0	2	2	0	1	1	0
AC 3	0	0	0	4	3	0	0	0	0
AC 4	1	1	1	1	1	0	3	3	1
AC 5	8	7	2	11	4	1	13	7	2
AC 6	1	1	0	3	3	1	0	0	0
Gesamt	18	13	3	21	13	2	17	11	3

Kategorie: Applikation	UK			NK			MK III		
	Gesamt	Ältere	Heim	Gesamt	Ältere	Heim	Gesamt	Ältere	Heim
AP 1	2	2	0	2	1	1	1	1	0
AP 2	0	0	0	0	0	0	3	2	2
AP 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AP 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AP 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AP 6	0	0	0	2	2	1	0	0	0
AP 7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gesamt	2	2	0	4	3	2	4	3	2

Kategorie: Sonstige	UK			NK			MK III		
	Gesamt	Ältere	Heim	Gesamt	Ältere	Heim	Gesamt	Ältere	Heim
S 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
S 2	2	1	0	1	0	0	3	1	1
S 3	3	1	0	10	3	0	10	3	0
S 4	0	0	0	5	3	1	5	4	2
Gesamt	6	2	0	16	6	1	18	8	3

UK = Urologische Klinik; NK = Neurologische Klinik, MK III = Medizinische Klinik III

ABP nach DokuPik

Aufstellung der Fehlerarten nach DokuPik

Kategorie	Fehlerart	UK		NK		MK III	
		Gesamt	Ältere	Gesamt	Ältere	Gesamt	Ältere
Anamnese	Anamnese fehlerhaft	38	30	14	7	20	9
	Applikation, Vorbereitung zur	0	0	0	0	3	3
Anwendung/ Applikation (AP)	Applikation, Zeitpunkt	13	13	11	7	13	8
	Applikationsart	0	0	4	3	0	0
	Applikationsdauer	4	1	4	3	3	2
Dokumentation (DOK)	Dokumentation fehlerhaft	54	39	1	0	0	0
	Übertragungsfehler	19	16	5	3	5	4
Verordnung (V;BT)	Doppelverordnung	7	4	5	3	9	6
	Dosis (Einzeldosis, Tagesdosis, Kumulativdosis)	15	13	20	10	7	4
	Dosis, nicht angeordnet	6	4	0	0	0	0
	Dosisanpassung (Leber, Niere, Gewicht)	16	14	4	3	22	16
	Dosisintervall	0	0	0	0	0	0
	Indikation nicht vorhanden	6	1	4	2	6	6
	Indikation, aber kein Medikament angeordnet	5	2	7	6	12	6
	TDM/nicht durchgeführt, nicht beachtet	1	1	0	0	0	0
	Interaktion	56	45	164	108	31	23
	Kontraindikation	6	6	4	2	16	11
	Medikament, Allergie/Anamnese nicht berücksichtigt	2	2	3	0	7	5
	Medikament, Arzneiform	7	6	4	2	2	2
	Medikament, Auswahl	8	7	10	6	23	14
	Medikament, Kosten/Nutzen	2	1	1	1	0	0
	Medikament Stärke/Konzentration	9	7	6	3	6	6
Sonstige (B, S)	Lagerung	0	0	0	0	0	0
	Medikament/Stellfehler	6	4	3	0	0	0
	Prä-OP-Pause für Medikament wurde nicht gemacht	0	0	0	0	0	0
	Informationen nicht verfügbar	38	27	26	11	9	5
	Patient falsch	0	0	0	0	0	0
	Sonstige	21	16	4	1	2	0
Gesamt		304	259	304	181	196	130

UK = Urologische Klinik; NK = Neurologische Klinik, MK III = Medizinische Klinik III

Aufstellung der Interventionen nach DokuPik

Kategorie	Pharmazeutische Intervention	UK		NK		MK III	
		Gesamt	Ältere	Gesamt	Ältere	Gesamt	Ältere
Arzneimittel (AM)	Ungeeignete/nicht am besten geeignete Arzneimittelform bezüglich Kosten	2	1	4	1	0	0
	Arzneimittel-Allergie oder anamnestische Faktoren nicht berücksichtigt	2	2	3	1	8	6
	Verordnung/ Dokumentation unvollständig/ fehlerhaft	54	36	21	13	22	12
	Doppelverordnung	6	3	5	3	9	6
	(klare) Indikation nicht (mehr) gegeben	5	1	4	2	6	6
	(klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet	5	2	7	6	12	6
	Ungeeignete/nicht am besten geeignetes Arzneimittelform für die Indikation	7	5	0	0	2	2
	Ungeeignete/nicht am besten geeignetes Arzneimittel für die Indikation	8	7	4	4	23	14
	Stellfehler	5	3	3	2	0	0
Anwendung (ANW)	Übertragungsfehler	19	15	8	5	10	9
	Inkompatibilität oder falsche Zubereitung	0	0	0	0	3	3
	Fehlerhafte Applikation (Applikationsart/-dauer)	4	1	12	7	3	2
	Anfrage zur Administration/Kompatibilität	0	0	1	1	1	0
Dosierung (D)	Fehlerhafte Dosis	14	10	22	9	7	4
	Fehlende Dosisanpassung (Organfunktion)	16	12	3	3	20	15
	Fehlerhaftes Dosierungsintervall	0	0	3	3	0	0
	TDM nicht durchgeführt/nicht beachtet	1	1	0	0	0	0
Kontraindikation (KI)	Kontraindikation	4	4	4	2	16	12
Sonstige (S)	Keine Pause von AM, die prä-OP pausiert werden müssen	0	0	0	0	0	0
	Beratung/ Auswahl eines Arzneistoffs	2	1	2	2	0	0
	Beschaffung/Kosten	1	1	0	0	0	0
	Schulung/Beratung eines Patienten	13	8	10	3	9	4
Wechselwirkung (WW)	Interaktion	55	44	164	110	45	31
Nebenwirkung (NW)	Nebenwirkung (NW)	3	1	0	0	0	0
Gesamt		226	157	280	177	196	132

UK = Urologische Klinik; NK = Neurologische Klinik, MK III = Medizinische Klinik III

Anhang C 2: Hauptphase*ABP nach APS-Doc*

Kategorie: Arzneimittel	Anzahl gesamt
AM 1	0
AM 2	0
AM 3	0
AM 4	0
AM 5	1
AM 6	2
AM 7	1
AM 8	3
AM 9	0
AM 10	0
AM 11	3
AM 12	0
AM 13	0
Gesamt	10

Kategorie: Darreichungsform/ Stärke	Anzahl gesamt
DS 1	0
DS 2	0
DS 3	0
DS 4	1
Gesamt	1

Kategorie: Dosierung	Anzahl gesamt
DOS 1	0
DOS 2	0
DOS 3	1
DOS 4	4
DOS 5	0
DOS 6	2
DOS 7	0
Gesamt	7

Kategorie: Indikation	Anzahl gesamt
IND 1	4
IND 2	4
IND 3	6
Gesamt	14

Kategorie: Kontraindikation	Anzahl gesamt
KI 1	3
Gesamt	3

Kategorie: Interaktion	Anzahl gesamt
WW 1	33
WW 2	3
WW 3	0
Gesamt	36

Kategorie: Unerwünschte Arzneimittelwirkung	Anzahl gesamt
UAW 1	5
UAW 2	0
Gesamt	5

Kategorie: Anwendung/Compliance	Anzahl gesamt
AC 1	1
AC 2	0
AC 3	0
AC 4	1
AC 5	3
AC 6	0
Gesamt	5

Kategorie: Applikation	Anzahl gesamt
AP 1	1
AP 2	4
AP 3	0
AP 4	0
AP 5	0
AP 6	0
AP 7	0
Gesamt	5

Kategorie: Sonstiges	Anzahl gesamt
S 1	0
S 2	0
S 3	0
S 4	1
S 5	13
Gesamt	14

Anhang C3: PIM*PIM 1 Vorphase**Urologische Klinik*

PIM 1	Anzahl
Amitriptylin	1
Digoxin-Derivate	3
Dimenhydrinat	1
Indometacin	1
Nifedipin nicht retardiert	1
Nitrofurantoin	1
Piracetam	1
Trimipramin	1
Zolpidem	2
Zopiclon	2
Gesamt	14

Neurologische Klinik

PIM 1	Anzahl
Amitriptylin	2
Baclofen	1
Clonidin	1
Diazepam	2
Digoxin-Derivate	2
Dimenhydrinat	3
Doxepin	2
Haloperidol	1
Indometacin	1
Lormetazepam (> 0,5mg/d)	1
Naftidofuryl	1
Piracetam	1
Sotalol	1
Zolpidem >5mg/d	1
Zopiclon >3,75mg/d	25
Gesamt	45

Medizinische Klinik III

PIM 1	Anzahl
Amitriptylin	1
Bromazepam	1
Digoxin-Derivate	5
Dimenhydrinat	2
Doxazosin	2
Doxepin	2
Etoricoxib	1
Meloxicam	1
Nifedipin nicht retardiert	2
Prasugrel	2
Tetrazepam	1
Thioridazin	1
Ticlopidin	1
Tolterodin nicht retardiert	1
Trimipramin	1
Zolpidem >5mg/d	4
Zopiclon >3,75mg/d	22
Gesamt:	50

*PIM 2 Vorphase**Urologische Klinik*

PIM 2	Anzahl
Celecoxib	1
Ciprofloxacin	14
Cotrimoxazol	2
Darifenacin	3
Diclofenac	13
Glibenclamid	1
Levofloxacin	1
Moxonidin	1
Nifedipin retardiert	2
Propafenon	1
Theophyllin	2
Tolterodin retardiert	1
Zolpidem	1
Gesamt	43

Neurologische Klinik

PIM 2	Anzahl
Ciprofloxacin	2
Clonazepam	2
Cotrimoxazol	2
Darifenacin	1
Diclofenac	5
Ginkgo-Biloba-Extrakt	2
Lorazepam (<2mg/d)	5
Moxonidin	3
Olanzapin	1
Opi Pramol	1
Promethazin	1
Quetiapin	1
Theophyllin	1
Urapidil	3
Gesamt	30

Medizinische Klinik III

PIM 2	Anzahl
Acetylsalicylsäure	1
Amiodaron	2
Bisacodyl	4
Butylscopolamin	1
Celecoxib	1
Ciprofloxacin	3
Cotrimoxazol	1
Darifenacin	1
Diclofenac	5
Ginkgo-Biloba	1
Levofloxacin	2
Lorazepam <2mg/d	7
Moxonidin	2
Natriumpicosulfat	4
Opi Pramol	1
Promethazin	1
Quetiapin	2
Theophyllin	1
Tolterodin retardiert	1
Urapidil	2
Zolpidem ≤5mg/d	1
Zopiclon ≤3,75mg/d	6
Gesamt	50

PIM 1 Hauptphase

PIM 1	Einjahres-Prävalenz gesamt
Amitriptylin	1
Baclofen	1
Bromazepam	1
Clobazam	1
Clonidin	1
Clozapin	4
Diazepam	3
Dimenhydrinat	6
Dimetinden	2
Digoxin-Derivate	3
Doxepin	1
Flecainid	2
Flunitrazepam	1
Haloperidol >2mg	3
Lorazepam >2mg/d	1
Naftidrofuryl	1
Nifedipin nicht retardiert	1
Nitrofurantoin	1
Olanzapin	2
Prasugrel	1
Solifenacin	4
Zolpidem >5mg/d	1
Zopiclon >3,75mg/d	8
Gesamt:	50

PIM 2 Hauptphase

PIM 2	Einjahres-Prävalenz gesamt
Amiodaron	3
Bisacodyl	4
Buprenorphin	1
Butylscopolamin	1
Ciprofloxacin	8
Cotrimoxazol	1
Diclofenac	1
Flupirtin	1
Gingko-Biloba	1
Levofloxacin	3
Lorazepam <2mg/d	13
Moxonidin	2
Natriumpicosulfat	1
Opipramol	3
Promethazin	3
Quetiapin	4
Urapidil	1
Zopiclon ≤3,75mg/d	16
Gesamt:	50

PIM 1 nach zeitlichem Verlauf

PIM 1	Stationärer Aufenthalt		Follow-Up 1 Woche		Follow-Up 2 Monate		Follow-Up 6 Monate		Follow-Up 12 Monate	
	SG	IG	SG	IG	SG	IG	SG	IG	SG	IG
Amitriptylin	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Baclofen	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1
Bromazepam	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Clobazam	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Clonidin	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clozapin	0	4	0	3	0	3	0	2	0	2
Diazepam	2	0	1	1	0	0	0	1	0	0
Dimenhydrinat	3	0	0	2	0	1	1	0	1	2
Dimetinden	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0
Digoxin-Derivate	1	1	1	1	0	2	0	1	0	0
Doxepin	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Flecainid	0	2	0	1	0	1	0	1	0	1
Flunitrazepam	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Haloperidol 5mg	0	2	0	2	0	1	0	0	0	0
Naftidrofuryl	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Nifedipin (nicht retardiert)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
Nitrofurantoin	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Lorazepam 1mg	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Olanzapin	0	2	0	1	0	1	0	0	0	0
Prasugrel	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Solifenacin	1	3	1	1	0	0	1	0	1	0
Zolpidem >5mg/d	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Zopiclon >3,75mg/d	3	3	0	0	0	1	1	1	0	0
Gesamt:	17	20	9	15	3	13	7	9	5	8

PIM 2 nach zeitlichem Verlauf

PIM 2	Stationärer Aufenthalt		Follow-Up 1 Woche		Follow-Up 2 Monate		Follow-Up 6 Monate		Follow-Up 12 Monate	
	SG	IG	SG	IG	SG	IG	SG	IG	SG	IG
Amiodaron	0	2	0	2	0	2	0	3	0	1
Bisacodyl	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0
Buprenorphin	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Butylscopolamin	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Ciprofloxacin	2	4	0	1	0	0	1	0	0	0
Cotrimoxazol	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Diclofenac	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1
Flupirtin	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gingko-Biloba	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Levofloxacin	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
Lorazepam	6	6	1	1	0	2	0	0	0	0
Moxonidin	0	2	0	1	0	1	0	1	0	1
Natriumpicosulfat	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Opipramol	0	1	0	0	0	2	1	1	0	1
Promethazin	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
Quetiapin	2	2	2	1	0	1	1	1	1	0
Urapidil	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Zopiclon ≤3,75mg/d	10	3	1	0	1	1	0	1	0	2
Gesamt:	24	24	5	9	1	11	7	9	3	8

Anhang C4: Expertenbewertung

Ergebnisse der Expertenbewertung (Ergebnisse der drei Bewerter B1, B2, B3, Mittelwert/bzw. Mehrheitsentscheidung als „Gesamt“)

ID	Kausalität					Vermeidbarkeit				Schweregrad			
	B1	B2	B3	Gesamt	Kategorie	B1	B2	B3	Gesamt	B1	B2	B3	Gesamt
102	6,6	6,5	4	5,7	plausible	4	2	2	2	F	F	F	F
103	2,2	1,5	1	1,6	unlikely	1	k.A.	1	1			0	0
105b	2,8	5,1	4,8	4,2	doubtful	1	1	2	1	0	0	A	0
106	2,3	1,4	0,8	1,5	unlikely	1	1	1	1	0	0	0	0
107	1,6	5,4	1,4	2,8	doubtful	1	2	4	Kein Konsens	0	F	0	Kein Konsens
116	3	2,3	1	2,1	unlikely	1	1	1	1	0	0	0	0
121a	2,7	n.b.	5,1	3,9	doubtful	1	4	2	Kein Konsens	0	0	A	0
123	2,4	1,4	1	1,6	unlikely	1	1	1	1	0	0	0	0
126	2,9	3,7	1,1	2,6	doubtful	1	1	4	1	0	0	0	0
128	8,2	7,5	7,2	7,6	likely	2	2	2	2	F	F	F	F
202	2,2	n.b.	1	1,6	unlikely	1	4	1	1	0	0	0	0
205	3,2	5,2	1,7	3,4	doubtful	1	1	4	1	0	0	0	0
215	2,1	1,6	1,3	1,7	unlikely	1	4	1	1	0	0	0	0
216	3	3,8	1	2,6	doubtful	1	2	1	1	0	A	0	0
219	2,6	n.b.	2,3	2,5	unlikely	1	4	1	1	0	0	0	0
227	7,9	5	6	6,3	plausible	1	4	1	1	0	0	A	0
228	6,5	7,2	6,8	6,8	plausible	4	2	1	Kein Konsens	0	D	A	Kein Konsens
229	5,9	6,6	7,1	6,5	plausible	1	2	1	1	0	D	A	Kein Konsens
231	4,2	3	4,2	3,8	doubtful	4	1	1	1	0	0	0	0

232	6,9	7,1	6,9	6,97	plausible	1	1	3	1	0	0	E	0
242	5,2	6,6	7,5	6,4	plausible	4	2	4	4	0	D	A	Kein Konsens
247	3,8	5	1,3	3,4	doubtful	4	4	4	4	0	0	0	0
254	2,3	1,2	1,4	1,6	unlikely	1	1	1	1	0	0	0	0
256	6,8	n.b.	1,6	4,2	doubtful	1	n.b.	4	Kein Konsens	0	0	0	0
259	7,9	n.b.	7,1	7,5	plausible	2	4	1	Kein Konsens	C	0	0	0
261	5	5	1,4	3,8	doubtful	4	4	1	4	0	0	0	0
269	2,2	6,3	1,2	3,2	doubtful	1	1	4	1	0	0	A	0
276	1,9	7,3	1	3,4	doubtful	1	1	4	1	0	0	0	0
287	7	5	6,9	6,3	plausible	2	1	3	Kein Konsens	A	0	E	Kein Konsens
293	5,2	5,1	1	3,7	doubtful	4	2	4	4	0	D	0	0
296	1,9	n.b.	1,1	1,5	unlikely	1	4	4	4	0	0	0	0
300	2,2	1,3	1,4	1,6	unlikely	1	1	k.A.	1	0	0	0	0
303	4,9	5,1	7,1	5,7	plausible	4	2	3	Kein Konsens	0	D	E	Kein Konsens
313	5,9	7,3	3,5	5,6	plausible	1	2	1	1	0	D	A	Kein Konsens