

Wirksamkeit von Maßnahmen zur Reduktion unerwünschter Folgen von Polypharmazie

Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit

Wirksamkeit von Maßnahmen zur Reduktion unerwünschter Folgen von Polypharmazie

Eingeschränkt auf Patientinnen und Patienten älter als sechzig Jahre
und mit besonderer Berücksichtigung elektronischer Verordnungssysteme

Autorinnen und Autor

Alexander Eisenmann / GÖG (Projektleiter)

Katharina Antony / GÖG

Sophie Brunner-Ziegler / GÖG

Daniela Pertl / GÖG

Interne Qualitätssicherung

Barbara Fröschl / GÖG

Externe Begutachtung

Walter E. Haefeli / Universitätsklinikum Heidelberg

Jochen Schuler / Paracelsus Medizinische Universität Salzburg

Projektassistenz

Ingrid Freiburger

Wien, im Dezember 2011

Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit

Eisenmann, Alexander; Antony, Katharina; Brunner-Ziegler Sophie; Pertl, Daniela (2011). Wirksamkeit von Maßnahmen zur Reduktion unerwünschter Folgen von Polypharmazie. Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Gesundheit Österreich GmbH, Wien

Zl. III/45958

Eigentümer, Herausgeber und Verleger: Gesundheit Österreich GmbH, Stubenring 6, 1010 Wien, Tel. +43 1 515 61, Fax 513 84 72, Homepage: www.goeg.at

Der Umwelt zuliebe:

Dieser Bericht ist auf chlorfrei gebleichtem Papier
ohne optische Aufheller hergestellt

Zusammenfassung

Hintergrund

Polypharmazie bezeichnet die gleichzeitige Anwendung mehrerer Arzneimittel. Hauptursache für Polypharmazie ist die Arzneimitteltherapie bei Patientinnen und Patienten mit mehreren Erkrankungen (Multimorbidität). Die Häufigkeit von Polypharmazie nimmt mit steigendem Patientenalter zu; wobei der stärkste Anstieg in der siebten Lebensdekade verzeichnet wird. Die in der Fachliteratur am häufigsten verwendete und auch im vorliegenden Bericht herangezogene Definition von Polypharmazie ist die gleichzeitige Einnahme von fünf oder mehr Arzneimitteln. In Österreich erfüllt etwa ein Viertel der über Sechzigjährigen (das heißt derzeit rund 500.000 Personen) diese Definition für Polypharmazie. Polypharmazie ist mit negativen Auswirkungen für Patientinnen und Patienten und für Gesundheitsdienstleister assoziiert und verursacht dem Gesundheitssystem erhebliche Kosten. Polypharmazie erhöht das Risiko für Medikationsfehler und unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) deutlich, ist assoziiert mit einer erhöhten Hospitalisierungsrate, verringert die Therapietreue (Compliance), und paradoxerweise steigt bei bestehender Polypharmazie auch das Risiko für eine medikamentöse Unterversorgung der Patientinnen und Patienten (Undertreatment). Ein Großteil dieser unerwünschten Folgen von Polypharmazie gilt – bei optimaler Arzneimitteltherapie – als vermeidbar. Als zentraler Ansatzpunkt zur Reduktion von unerwünschten Folgen der Polypharmazie wird die Reduktion der unangemessenen, das heißt der klinisch nicht indizierten Arzneimitteln betrachtet. Die wichtigsten Maßnahmen hierzu sind kritische Medikamentenreviews, die Identifikation von Arzneimitteln mit besonders hohem Nebenwirkungsrisiko bei älteren Patientinnen und Patienten, spezifische Schulungen von Ärztinnen und Ärzten sowie der Einsatz elektronischer Verordnungssysteme (mit klinischer Entscheidungsunterstützung). Derzeit ist die Wirksamkeit der einzelnen Maßnahmen in Hinblick auf eine Verbesserung der Patientensicherheit jedoch noch nicht ausreichend geklärt.

Ziel und Fragestellung

Ziel dieses Berichts ist die evidenzbasierte Beurteilung der Wirksamkeit von Maßnahmen bei Polypharmazie bei älteren Personen. Hierzu werden folgende zwei Fragestellungen beantwortet:

- (1) Wie wirksam sind elektronische Verordnungssysteme zur Reduktion unerwünschter Folgen der Polypharmazie bei Patientinnen und Patienten ab sechzig Jahren?
- (2) Wie wirksam sind andere Maßnahmen/Interventionen zur Reduktion unerwünschter Folgen der Polypharmazie bei Patientinnen und Patienten ab sechzig Jahren?

Methodik

Es wurde eine systematische Literatursuche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Systematic Reviews, Centre for Reviews and Dissemination, CENTRAL und Pharmline durchgeführt. Insgesamt konnten 3.290 Abstracts identifiziert werden, wovon nach der Erstselektion 220 auf Volltextebene bewertet wurden. Über eine zusätzliche Handsuche und Expertenempfehlungen wurden weitere 39 Volltexte gefunden. Nach der Zweitselektion konnten zur Beantwortung der Fragestellung 1 (elektronische Verordnungssysteme) fünf Studien eingeschlossen werden (zwei randomisiert kontrollierte Interventionsstudien, eine konsekutiv kontrollierte Studie, eine kontrollierte Querschnittstudie, eine Zeitreihenanalyse). Zur Fragestellung 2 (andere Maßnahmen) haben sechzehn Studien die Einschlusskriterien erfüllt (elf randomisiert kontrollierte Studien, vier kontrollierte Interventionsstudien und eine kontrollierte Kohortenstudie). Als wichtigste Endpunkte des vorliegenden Berichts werden Medikationsfehler, UAE, Hospitalisierung, Lebensqualität und Mortalität untersucht. (Medikationsfehler sind sämtliche Fehler, die im Prozess der Verordnung von Arzneimitteln auftreten, wie z. B. falsche Dosierung, falscher Einnahmezeitpunkt, falsche Verabreichungsform, Doppelverordnungen, Nichtverschreibung indizierter Arzneimittel, Nichtbeachtung von Kontraindikationen, Arzneimittelunverträglichkeiten und -interaktionen.)

Ergebnisse

Die inkludierte Evidenz zu elektronischen Verordnungssystemen ergibt folgende Hauptergebnisse:

- » Die Anwendung von elektronischen Verordnungssystemen führt bei Patientinnen und Patienten mit Polypharmazie älter als sechzig Jahre zu einer signifikanten Reduktion von Medikationsfehlern.
- » Zwei von drei inkludierten Studien, die UAE als Endpunkte erfassen, zeigen eine signifikante Reduktion von (nicht schwerwiegenden) UAE durch elektronische Verordnungssysteme bei Patientinnen und Patienten mit Polypharmazie.
- » Zwei inkludierte Studien erfassen die Hospitalisierungsrate und die Mortalität im Zusammenhang mit UAE. Beide Studien können keine Veränderung dieser Endpunkte durch elektronische Verordnungssysteme feststellen. Die Teststärke dieser beiden Studien zur Prüfung der Hospitalisierung und der Mortalität ist jedoch sehr gering.
- » Keine der inkludierten Studien zur Wirksamkeit elektronischer Verordnungssysteme untersucht den Endpunkt Lebensqualität.

Hinsichtlich anderer Maßnahmen als elektronische Verordnungssysteme konnten fünfzehn Studien zu kritischen Arzneimittelreviews (inklusive der Anwendung von

Listen unangemessener Arzneimittel, sogenannten PIM-Listen) eingeschlossen werden. Die Studienergebnisse zeigen, dass die Arzneimittelreviews (in der Regel mit Einbindung von klinischen Pharmazeutinnen/Pharmazeuten und/oder klinischen Pharmakologinnen/Pharmakologen) und die Anwendung von PIM-Listen zu einer signifikanten Reduktion der Verordnung inadäquater Arzneimittel, das heißt zu einer Verbesserung der Verordnungsqualität führen. Eine kontrollierte Interventionsstudie konnte für einen ärztlichen Arzneimittelreview eine signifikante Verringerung von Krankenhauswiederaufnahmen und eine geringere Mortalitätsrate nachweisen. Eine weitere kontrollierte Interventionsstudie stellt eine signifikante Reduktion der arzneimittelbezogenen Hospitalisierungsrate nach der Durchführung von Arzneimittelreviews durch Pharmazeutinnen/Pharmazeuten fest. Darüber hinaus können auf Basis dieser Studien keine weiteren Effekte auf die Häufigkeit von UAE, auf die Hospitalisierung, die Mortalität oder die Lebensqualität festgestellt werden. Zur Bewertung der Wirksamkeit von Schulungsmaßnahmen wurde nur eine Studie identifiziert. Diese Studie zeigt, dass nach einer intensiven Schulung von Ärztinnen und Ärzten weniger für ältere Polypharmaziepatienten unangemessene Arzneimittel verschrieben werden.

Diskussion

Insgesamt ist nur sehr wenig geeignete Evidenz vorhanden, um die Wirksamkeit von Maßnahmen zur Reduktion der unerwünschten Folgen von Polypharmazie zu bewerten. Nur hinsichtlich der Reduktion von Medikationsfehlern ist die Studienlage einheitlich und die Evidenzstärke hoch. Für zuverlässige Aussagen zu den Endpunkten Hospitalisierung, Mortalität und Lebensqualität ist die inkludierte Evidenz unzureichend. Da sowohl die Wirksamkeit von elektronischen Verordnungssystemen als auch die Effekte der Einbindung von Pharmazeutinnen/Pharmazeuten und klinischen Pharmakologinnen/Pharmakologen in den Verordnungsprozess erheblich vom konkreten Anwendungskontext (Setting) abhängig sind, ist zu erwarten, dass die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse gering ist und dass eine direkte Übertragung auf das österreichische Gesundheitssystem nur sehr eingeschränkt möglich ist.

Schlussfolgerungen

Zusammengefasst ergeben sich folgende Schlussfolgerungen:

- » Systeme der elektronischen Arzneimittelverordnung, kritische (interdisziplinäre) Arzneimittelreviews sowie die ärztliche Anwendung von Listen mit unangemessenen Arzneimitteln (sogenannte PIM-Listen) sind wirksam, um die Häufigkeit von Medikationsfehlern bei Patientinnen und Patienten mit Polypharmazie zu reduzieren.

- » Arzneimittelreviews und die Anwendung von PIM-Listen verbessern die Angemessenheit der Arzneimitteltherapie bei älteren Patientinnen und Patienten mit Polypharmazie.
- » Elektronische Verordnungssysteme können die Häufigkeit von (nicht schwerwiegenden) UAE reduzieren. Auf Basis der derzeit vorhandenen Evidenz können Effekte von elektronischen Verordnungssystemen auf die Hospitalisierungs- oder Mortalitätsrate nicht nachgewiesen werden. Für eine belastbare Bewertung der Wirksamkeit von elektronischen Verordnungssystemen zur Reduktion der Hospitalisierung und der Mortalität ist die bestehende Evidenz jedoch unzureichend.
- » Für Arzneimittelreviews gibt es Einzelbefunde zur reduzierten Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate.
- » Für das österreichische Gesundheitssystem sind von einer sorgfältigen Evaluierung des ELGA-Pilotprojekts zur e-Medikation eher konkrete Verbesserungsmaßnahmen abzuleiten als von den bestehenden Studienergebnissen zu elektronischen Verordnungssystemen, da diese Ergebnisse nur sehr eingeschränkt auf das österreichische Gesundheitssystem übertragbar sind.
- » Werden in den nächsten Jahren keine geeigneten Maßnahmen zur Reduktion der Polypharmazie ergriffen, ist vor allem aufgrund der erwarteten demografischen Entwicklung, das heißt der Zunahme älterer, multimorbider Patientinnen und Patienten, mit einer Verschärfung des Problembereichs Polypharmazie zu rechnen.

Empfehlungen

- » Weitere Aktivitäten sind erforderlich, um in der Bevölkerung das Problembewusstsein für Polypharmazie zu erhöhen und bei Gesundheitsdienstleistern den Kenntnisstand zu Maßnahmen bei Polypharmazie zu verbessern.
- » Eine kontinuierliche Evaluierung und Weiterentwicklung elektronischer Verordnungssysteme ist erforderlich.
- » Zur zuverlässigen Beurteilung der Wirksamkeit von Maßnahmen gegen Polypharmazie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (wie schwerwiegender UAE, Hospitalisierung und Mortalität) sind Studien mit klarer Standardisierung der Maßnahmen an größeren Studienpopulationen erforderlich.
- » Eine (stärkere) Einbindung von klinischen Pharmazeutinnen und Pharmazeuten sowie von klinischen Pharmakologinnen und Pharmakologen in das Management der Arzneimitteltherapie von Patientinnen und Patienten mit Polypharmazie scheint sinnvoll zu sein.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	III
Inhaltsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis	IX
Abbildungsverzeichnis.....	XII
Abkürzungsverzeichnis	XIII
Glossar.....	XIV
1 Hintergrund.....	1
1.1 Ausgangslage	1
1.2 Zielsetzung des Berichts	1
1.3 Gesundheitspolitischer Hintergrund	1
1.4 Wissenschaftlicher Hintergrund.....	4
1.4.1 Definition, Prävalenz und Ursachen der Polypharmazie	4
1.4.2 Folgen von und Risiken durch Polypharmazie	7
1.4.3 Maßnahmen zur Reduktion unerwünschter Folgen von Polypharmazie.....	11
1.4.4 Ergebnisse der schriftlichen Befragung der Expertinnen und Experten (Scoping-Fragebogen)	14
2 Fragestellungen.....	17
2.1 PICO-Prinzip.....	17
3 Methodik.....	20
3.1 Suchstrategie.....	20
3.2 Literaturselektion.....	21
3.2.1 Erstselektion	21
3.2.2 Zweitselektion (Volltexte)	22
3.3 Handsuche	23
3.4 Zusätzliche Literatursuche für Fragestellung 1.....	24
3.5 Extraktion der Studiendaten und Beurteilung der Studienqualität.....	24
3.6 Methodik der Evidenzsynthese	25
3.7 Qualitätssicherung.....	26
3.7.1 Externe Expertengruppe und Key Informants	27
4 Ergebnisse.....	28
4.1 Ergebnisse der Literatursuche	28
4.1.1 Erstselektion	28
4.1.2 Zweitselektion.....	28
4.1.3 Eingeschlossene Publikationen	29
4.1.4 Ergebnisse der zusätzlichen Literatursuche	31
4.1.5 Grafische Darstellung des Selektionsprozesses	32
4.2 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	34

4.2.1	Kurzbeschreibung der eingeschlossenen Studien	34
4.2.2	Ergebnisse der zusätzlichen Literatursuche nach systematischen Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit elektronischer Verordnungssysteme	48
5	Synthese der Evidenz	51
6	Diskussion der Ergebnisse.....	66
7	Schlussfolgerungen und Empfehlungen	76
8	Anhang.....	78
8.1	Darlegung von Interessenkonflikten	78
8.2	Auswertungen der Argumentationsgruppe 2. Quartal 2010.....	78
8.3	Suchstrategie	80
8.4	Datenbanken und Suchstrategie der zusätzlichen Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten zur Fragestellung 1	83
8.5	Tabellen Datenextraktion und Qualitätsbewertung.....	85
8.6	Publikationen für den wissenschaftlichen Hintergrund	135
8.7	Ausgeschlossene Literatur.....	141
8.8	Literaturvorschläge der externen Gutachter	154
8.9	Externe Expertinnen und Experten.....	155
9	Literaturverzeichnis.....	156

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1:	Klassifikation von Arzneimittelinteraktionen nach Schweregrad	9
Tabelle 2.1:	PICO-Prinzip zur Fragestellung 1 – elektronische Verordnungssysteme	17
Tabelle 2.2:	PICO-Prinzip zur Fragestellung 2 – andere Maßnahmen als elektronische Verordnungssysteme	18
Tabelle 3.1:	Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Abstracts (Erstselektion)	21
Tabelle 3.2:	Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Volltexte (Zweitselektion)	23
Tabelle 3.3:	Klassifizierung des Bias-Risikos	25
Tabelle 3.4:	Klassifizierung der Stärke der Evidenz	25
Tabelle 4.1:	Publikationen zur Beantwortung der Fragestellung 1	29
Tabelle 4.2:	Publikationen zur Beantwortung der Fragestellung 2	30
Tabelle 4.3:	Eingeschlossene Publikationen der zusätzlichen Literatursuche nach systematischen Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit von elektronischen Verordnungssystemen	32
Tabelle 4.4:	Systematische Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit von CPOE/CDS-Systemen ohne Selektion nach Polypharmazie und Alter	49
Tabelle 5.1:	Übersicht Evidenz zur Fragestellung 1 (elektronische Verordnungs- systeme bei Polypharmazie)	52
Tabelle 5.2:	Übersicht Qualität der Evidenz zur Fragestellung 1 (elektronische Verordnungssysteme bei Polypharmazie)	55
Tabelle 5.3:	Übersicht Evidenz zur Fragestellung 2 (andere Maßnahmen bei Polypharmazie außer elektronische Verordnungssysteme)	58
Tabelle 5.4:	Übersicht Qualität zur Fragestellung 2 (andere Maßnahmen bei Polypharmazie außer elektronische Verordnungssysteme)	62
Tabelle 8.1:	Darlegung von Interessenkonflikten	78
Tabelle 8.2:	Datentabelle 1 – Auswertung Argumentationsgruppe Heilmittel 2011	79
Tabelle 8.3:	Datentabelle 2 – Auswertung Argumentationsgruppe Heilmittel 2011	79

Tabelle 8.5:	Datentabelle 3 – Auswertung Argumentationsgruppe Heilmittel 2011	80
Tabelle 8.28:	Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Volltexte für die zusätzliche Literatursuche nach systematischen Übersichtsarbeiten zur Fragestellung 1	84
Tabelle 8.29:	Bertsche et al. 2010 – Datenextraktion	85
Tabelle 8.30:	Bertsche et al. 2010 – Qualitätsbewertung	87
Tabelle 8.31:	Bregnhøj et al. 2009 – Datenextraktion	88
Tabelle 8.32:	Bregnhøj et al. 2009 – Qualitätsbewertung	89
Tabelle 8.33:	Colpaert et al. 2006 – Datenextraktion	90
Tabelle 8.34:	Colpaert et al. 2006 – Qualitätsbewertung	91
Tabelle 8.35:	Denneboom et al. 2007 – Datenextraktion.....	92
Tabelle 8.36:	Denneboom et al. 2007 – Qualitätsbewertung	93
Tabelle 8.37:	Garfinkel et al. 2007 – Datenextraktion	94
Tabelle 8.38:	Garfinkel et al. 2007 – Qualitätsbewertung	95
Tabelle 8.39:	Gallagher et al. 2011 – Datenextraktion.....	96
Tabelle 8.40:	Gallagher et al. 2011 – Qualitätsbewertung	98
Tabelle 8.41:	Gillespie et al. 2009 – Datenextraktion	99
Tabelle 8.42:	Gillespie et al. 2009 – Qualitätsbewertung	100
Tabelle 8.43:	Graffen et al. 2004 – Datenextraktion.....	101
Tabelle 8.44:	Graffen et al. 2004 – Qualitätsbewertung.....	103
Tabelle 8.45:	Hanlon et al. 1996 – Datenextraktion	104
Tabelle 8.46:	Hanlon et al. 1996 – Qualitätsbewertung	106
Tabelle 8.47:	Hugtenburg et al. 2009 – Datenextraktion.....	107
Tabelle 8.48:	Hugtenburg et al. 2009 – Qualitätsbewertung.....	109
Tabelle 8.49:	Judge et al. 2006 – Datenextraktion	110
Tabelle 8.50:	Judge et al. 2006 – Qualitätsbewertung	112
Tabelle 8.51:	Kwint et al. 2011 – Datenextraktion.....	113
Tabelle 8.52:	Kwint et al. 2011 – Qualitätsbewertung	114
Tabelle 8.53:	Lenaghan et al. 2007 – Datenextraktion	115
Tabelle 8.54:	Lenaghan et al. 2007 – Qualitätsbewertung	116

Tabelle 8.55:	Lisby et al. 2010 – Datenextraktion.....	117
Tabelle 8.56:	Lisby et al. 2010 – Qualitätsbewertung.....	119
Tabelle 8.57:	Olsson et al. 2010 – Datenextraktion	120
Tabelle 8.58:	Olsson et al. 2010 – Qualitätsbewertung.....	121
Tabelle 8.59:	Sellors et al. 2003 – Datenextraktion.....	122
Tabelle 8.60:	Sellors et al. 2003 – Qualitätsbewertung	124
Tabelle 8.61:	Tamblyn et al. 2003 – Datenextraktion.....	125
Tabelle 8.62:	Tamblyn et al. 2003 – Qualitätsbewertung	127
Tabelle 8.63:	Trygstad et al. 2004 – Datenextraktion	128
Tabelle 8.64:	Trygstad et al. 2004 – Qualitätsbewertung	130
Tabelle 8.65:	Van Doormaal et al. 2009 – Datenextraktion	131
Tabelle 8.66:	Van Doormaal et al. 2009 – Qualitätsbewertung	133
Tabelle 8.67:	Vinks et al. 2009 – Datenextraktion	134
Tabelle 8.68:	Vinks et al. 2009 – Qualitätsbewertung	135
Tabelle 8.69:	Publikationen für den wissenschaftlichen Hintergrund (E6)	136
Tabelle 8.70:	Ausgeschlossene Literatur für Fragestellung 1 (elektronische Verordnungssysteme)	141
Tabelle 8.71:	Ausgeschlossene Publikationen für Fragestellung 2 (andere Maßnahmen)	147
Tabelle 8.72:	Zusätzliche Literaturvorschläge der externen Gutachter inklusive Selektionsergebnis	154
Tabelle 8.73:	Externe Expertinnen/Experten.....	155

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Verteilung Anzahl verordneter Wirkstoffe in Altersdekaden (Auswertungszeitraum 2. Quartal 2010)	5
Abbildung 4.1: Darstellung des Selektionsprozesses	33

Abkürzungsverzeichnis

AM	Arzneimittel
ADE	Adverse Drug Event / unerwünschtes Arzneimittelereignis (UAE)
ADR	Adverse Drug Reaction / unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)
ATC	Anatomisch–therapeutisch–chemisches Klassifikationssystem der WHO
BIQG	Bundesinstitut für Qualität im Gesundheitswesen
CDS	Clinical Decision Support / klinische Entscheidungshilfe
CDSS	Clinical Decision Support System / System mit klinischer Entscheidungsunterstützung
CPOE	Computerized Physician Order Entry / elektronisches Verordnungssystem
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
GÖG	Gesundheit Österreich GmbH
DDD	Defined Daily Doses
ELGA	Elektronische Gesundheitsakte
EMA	European Medicines Agency / Europäische Arzneimittel-Agentur
et al.	et alii, et aliae, et alia / und andere
EQ-5D	EuroQuol – 5 Dimensionen
HTA	Health Technology Assessment
INN	International Nonproprietary Name / internationaler Freiname
OTC	Over the Counter / nicht verschreibungspflichtige, aber apothekenpflichtige Produkte
MAI	Medication Appropriateness Index
PICO	Population, Intervention, Control, Outcome
PIM	Potentially Inappropriate Medication / potenziell inadäquate Medikation
RCT	Randomised Controlled Trial / randomisiert kontrollierte Studie
SF-36	Short Form 36 – Fragebogen zum Gesundheitszustand
START	Screening Tool to Alert to Right Treatment
STOPP	Screening Tool of Older Persons Prescriptions
UAE	Unerwünschtes Arzneimittelereignis / unerwünschte Arzneimittelereignisse
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung/en
WHO	World Health Organization / Weltgesundheitsorganisation
USA	United States of America / Vereinigte Staaten von Amerika
USD	United States Dollar / Amerikanischer Dollar

Glossar

Arzneimittelinteraktion	(Synonym Arzneimittelwechselwirkung) Bezeichnet die wechselseitige Beeinflussung von Arzneimitteln oder die gegenseitige Beeinflussung von Arzneimitteln und Nahrungsmitteln bei gleichzeitiger Einnahme, wodurch die Wirkungen der Arzneimittel verstärkt, abgeschwächt (bzw. ganz aufgehoben), verlängert oder verkürzt werden können.
Arzneimittel	(Human-)Arzneimittel sind Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die zur Heilung oder zur Verhütung menschlicher Krankheiten bestimmt sind oder aber im oder am menschlichen Körper verwendet oder einem Menschen verabreicht werden können, um entweder die menschlichen physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder um eine medizinische Diagnose zu erstellen (Europäisches Parlament 2001, Richtlinie 2001/83/EG)
Arzneimittelwirkstoff	Stoff, der dazu bestimmt ist, als arzneilich wirksamer Bestandteil von Arzneimitteln verwendet zu werden (Hunnius 2004)
Beers–Liste / Beers–List	Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen (Synonyme: Beers–Kriterien / Beers–Criteria / Beers–Index)
Bias–Risiko	Risiko für systematische Fehler, die zu einer Verzerrung von Studienergebnissen und Schlussfolgerungen führen
Clinical decision support system (CDSS)	CDSS integrieren und evaluieren patientenspezifische Informationen und stellen die Ergebnisse der Ärztin / dem Arzt rasch zur Verfügung, z. B. in Form von Warnungen. Überprüft werden können je nach System unter anderem die indikations-spezifische Dosis, die Applikationsfrequenz unter Berücksichtigung von Organfunktionen (inkl. Laborwerte), Allergien, Alter und Gewicht der Patientin / des Patienten sowie das Vorliegen von klinisch relevanten Interaktionen mit anderen Medikamenten und von Kontraindikationen.
Compliance	Oberbegriff für das kooperative Verhalten der Patientin / des Patienten im Rahmen einer Therapie (Synonyme: Adherence, Therapietreue)
Computerized Physician Order Entry (CPOE)	Elektronisches Verordnungssystem, mit dessen Hilfe Ärztinnen/Ärzte Verordnungen direkt in den Computer eingeben können, wo sie mit individuellen Patienteninformationen (z. B.

	mit Laborergebnissen, anderen Verordnungen usw.) vernetzt werden. CPOE-Systeme mit zusätzlichem CDSS (Clinical Decision Support System) können Warnungen zu möglichen Arzneimittelinteraktionen, Allergien oder Überdosen bereitstellen und Informationen zu Medikamenten liefern, damit die Verordnung sofort korrigiert werden kann, bevor sie für den geplanten Behandlungsschritt elektronisch weitergeleitet wird.
e-Medikation	Bezeichnet im Rahmen der österreichischen Politprojekte der ELGA GmbH zur e-Medikation die Online-Prüfung von verordneten oder abgegebenen Arzneimitteln auf Wechselwirkungen und Mehrfachverordnungen durch Ärztinnen/Ärzte, Apothekerinnen/Apotheker und Krankenanstalten.
Evidenz	In medizinischen Zusammenhängen: Informationen aus wissenschaftlichen Studien und systematisch zusammengetragene klinische Erfahrungen, die einen Sachverhalt erhärten oder widerlegen
Externe Validität	Ausmaß der Anwendbarkeit von Studienergebnissen auf Patientinnen/Patienten außerhalb der Studienpopulation. Die externe Validität hängt vor allem von der Population und vom Gesundheitssystem einer Studie ab.
EQ-5D	Standardisiertes, präferenzbasiertes Verfahren zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
HTA-Bericht	HTA (Health Technology Assessment) ist ein systematischer Prozess zur Analyse, Evaluierung und Bewertung wissenschaftlicher Informationen über Auswirkungen bereits eingeführter und neuer medizinischer Verfahren, Leistungen, Technologien und Prozeduren auf die Gesundheit bzw. auf die Gesundheitsversorgung der Bevölkerung. Je nach Relevanz für die konkrete Fragestellung erfolgt eine Auswahl und Gewichtung der untersuchten inhaltlichen Dimensionen (Wirksamkeit, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit sowie soziale, ethische, rechtliche und organisatorische Aspekte). Auf den Berichtsergebnissen aufbauend werden Empfehlungen abgegeben, die sich auf den gesundheitspolitischen Entscheidungszusammenhang der jeweiligen Fragestellung beziehen.
Indikation	Grund für den Einsatz einer therapeutischen oder diagnostischen Maßnahme
Inzidenz	Anzahl der Neuerkrankungsfälle einer Erkrankung innerhalb eines bestimmten Zeitraums in der Gesamtbevölkerung
Medication Appropriateness Index (MAI)	Etabliertes Analyseinstrument (zehn Fragen) zur Bewertung der Angemessenheit der Arzneimitteltherapie

Medikationsfehler	Fehler, die im Prozess der Verordnung von Arzneimitteln auftreten (d. h. bei der Transkription, Abgabe, Verabreichung oder Kontrolle). Typische Medikationsfehler sind: falsche Dosierung, falscher Einnahmezeitpunkt, falsche Verabreichungsform, Doppelverordnungen, Nichtverschreibung indizierter Medikation, Nichtbeachtung von Kontraindikationen, Arzneimittelunverträglichkeiten und -interaktionen
Morbidität	Häufigkeit nicht-tödlicher Erkrankungen
Mortalität	Sterblichkeit
Multimorbidität	Gleichzeitiges Auftreten bzw. Vorliegen mehrerer behandlungswürdiger (in der Regel chronischer) Erkrankungen
Organisational	Organisationsbezogen, d. h. nicht das Organisieren von Tätigkeiten, sondern Aufbau und Struktur von Organisationen betreffend
PIM-Listen	Listen zu potenziell inadäquater Medikation (z. B. Beers-Liste, Medication Appropriateness Index, PRISCUS-Liste)
Polypharmazie	Keine einheitliche Definition etabliert. Allgemeine Definition: gleichzeitige Einnahme mehrerer Arzneimittel. Für diesen HTA-Bericht: gleichzeitige Einnahme von mindestens fünf Arzneimitteln
Polypharmakotherapie	Gleichzeitige Einnahme mehrerer Arzneimittel
Polypragmasie	Anwendung mehrerer verschiedener, häufig unkoordinierter und nicht angemessener therapeutischer oder diagnostischer Maßnahmen
Potenziell unerwünschtes Arzneimittelereignis	Medikationsfehler, der das Potenzial hat, die Patientin / den Patienten zu schädigen, unabhängig von einer tatsächlichen Schädigung
Prävalenz	Anzahl der Erkrankungsfälle bzw. Häufigkeit eines bestimmten Merkmals oder Ereignisses zu einem bestimmten Zeitpunkt (Punktprävalenz) oder innerhalb einer definierten Zeitperiode
PRISCUS-Liste	Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen; Weiterentwicklung der Beers-Liste für Deutschland
Scoping	HTA: Vorabrecherche von Hintergrundinformationen zur Präzisierung der Fragestellung
SF-36	Krankheitsunspezifisches Messinstrument zur Erhebung der Lebensqualität
Signifikanz	Statistik: Aussage über die Wahrscheinlichkeit, mit der ein beobachteter Unterschied durch einen tatsächlichen Unterschied zustande kommt

Stärke der Evidenz (Evidenzstärke)	Ausmaß des Vertrauens, dass die vorhandene Evidenz die richtige Antwort gibt
Systematischer Review / Übersichtsarbeit	Nach wissenschaftlichen Kriterien durchgeführte Zusammenstellung und Interpretation des aktuellen Wissensstands auf Basis einer systematischen Literatursuche
Unangemessene (englisch: inappropriate) Arzneimittel- therapie	Eine unangemessene (Synonym: inadäquate) Arzneimitteltherapie umfasst das Verabreichen von zu wenigen notwendigen Arzneimitteln (undertreatment, underprescription), das Verabreichen von zu vielen Arzneimitteln (overprescription) sowie das Verabreichen von unangemessenen Arzneimitteln in Bezug auf Dosis, Galenik, Duplikate sowie Nebenwirkungs- und Interaktionspotenzial (misprescription, medication error) und impliziert für die Patientin / den Patienten ein ungünstiges Risiko–Nutzen–Verhältnis. Dem gegenüber steht die angemessene, das heißt die indizierte und klinisch sinnvolle Arzneimitteltherapie.
Unerwünschtes Arzneimittel- ereignis (UAE)	Schädliches und unbeabsichtigtes medizinisches Ereignis, das in Verbindung mit der Anwendung eines Arzneimittels auftritt, aber nicht notwendigerweise in kausaler Beziehung mit dieser Anwendung steht
Unerwünschte Arzneimittel- wirkung (UAW)	Schädliches und unbeabsichtigtes Ereignis, das nach sachgemäßer Anwendung eines Arzneimittels und bei Dosierungen auftritt, die eigentlich zur Prophylaxe, Diagnose, Therapie üblich sind
Verordnung	Anweisung, ein Arzneimittel an eine Patientin / einen Patienten zu verabreichen oder eine Laboruntersuchung etc. durchführen zu lassen
Verschreibungskaskade	Verschreibung von zusätzlichen Medikamenten gegen unerwünschte Arzneimittelwirkungen

1 Hintergrund

1.1 Ausgangslage

Von der Gesundheit Österreich GmbH (GÖG) wurde im Jahr 2009 ein Pilotprojekt zur HTA-Themenfindung und -priorisierung durchgeführt. Über die öffentliche Themeneingabe wurde im Rahmen dieses Pilotprojekts das Thema Polypharmazie vorgeschlagen und von einer Expertengruppe priorisiert (vgl. Pertl et al.). Nach der Überarbeitung des Themas in Hinblick auf die Realisierbarkeit als HTA-Bericht beauftragte das Bundesministerium für Gesundheit im Rahmen der Leistungsanweisung für das Arbeitsprogramm 2011 die GÖG mit der Erstellung des vorliegenden Berichts. Der Langtitel des Berichts lautet „Wirksamkeit von Maßnahmen (insbesondere elektronische Verordnungssysteme mit Arzneimittelprüfung) zur Reduktion unerwünschter Folgen der Polypharmazie bei Patientinnen und Patienten älter als sechzig Jahre“.

1.2 Zielsetzung des Berichts

Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung der Wirksamkeit von Maßnahmen zur Reduktion unerwünschter Folgen der Polypharmazie bei Patientinnen und Patienten älter als sechzig Jahre auf Basis der bestehenden Evidenz (siehe Fragestellungen Kap. 2). Weiters erfolgt im Bericht eine ausführlichere Darstellung der Problemlage zu Polypharmazie. Ökonomische Effekte werden nur insofern dargestellt, als die Aussagen auf das österreichische Gesundheitssystem übertragbar sind. Die systematische Aufbereitung von organisatorischen, juristischen, ethischen oder sozialen Aspekten der untersuchten Maßnahmen zur Reduktion der unerwünschten Folgen von Polypharmazie ist nicht Teil der Fragestellung des vorliegenden Berichts.

1.3 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Polypharmazie bezeichnet die gleichzeitige Anwendung mehrerer Arzneimittel. Eine genaue Definition ist derzeit international nicht hinreichend etabliert. Die in der Fachliteratur am häufigsten verwendete Definition ist die gleichzeitige Einnahme von fünf oder mehr Arzneimitteln^{81, 279}. Gesichert ist jedenfalls, dass Polypharmazie mit negativen Auswirkungen für Patientinnen und Patienten und für Gesundheitsdienstleister assoziiert ist und dem Gesundheitssystem erhebliche Kosten verursacht. So nimmt mit der Anzahl gleichzeitig eingenommener Arzneimittel das Risiko für unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) deutlich zu^{83, 85}, die Therapietreue (Compliance) der

Patientinnen und Patienten wird geringer²²⁶, und paradoxerweise steigt auch das Risiko für eine medikamentöse Unterversorgung der Patientinnen und Patienten¹⁵. Ein Großteil dieser unerwünschten Ereignisse wäre bei optimaler Versorgung vermeidbar^{83, 115, 235}.

Polypharmazie und die damit assoziierten Probleme haben in sämtlichen industrialisierten Ländern in den letzten fünfzehn Jahren deutlich zugenommen^{74, 83, 109}. Die aktuelle gesundheitspolitische Relevanz dieses Problembereichs lässt sich anhand nachfolgender Daten verdeutlichen:

- » Polypharmazie tritt vor allem mit zunehmendem Patientenalter häufig auf. In Österreich haben beispielsweise im Jahr 2010 rund 27 Prozent der Personen im Alter ab 60 Jahren mehr als fünf Wirkstoffe gleichzeitig erhalten. Rund 7 Prozent der Personen im Alter ab 60 Jahren erhielten in Österreich gleichzeitig mehr als zehn Wirkstoffe⁷. Bezogen auf die österreichische Bevölkerung im Alter ab 60 Jahren sind das rund 510.000 Personen mit mehr als fünf Wirkstoffen gleichzeitig und rund 130.000 Personen mit mehr als zehn Wirkstoffen.
- » Das Risiko für UAE bei Polypharmazie ist beträchtlich. Verschiedene Studien legen nahe, dass bei über einem Drittel der Patientinnen und Patienten, die mehr als fünf Arzneimittel gleichzeitig einnehmen, UAE auftreten^{83, 85, 171}.
- » Ein erheblicher Anteil der Krankenhausaufnahmen der über Sechzigjährigen wird durch UAE verursacht. Der Anteil hierfür wird in Studien für unterschiedliche Patientensubgruppen mit 5 Prozent bis 20 Prozent beziffert^{88, 153, 235, 237}.
- » Zur Beurteilung des Mortalitätsrisikos durch unerwünschte UAE bei Polypharmazie liegen derzeit keine hinreichend belastbaren Daten vor. Für Deutschland wurde auf der Basis von Daten regionaler Pharmakovigilanzzentren geschätzt, dass jährlich 8.000 bis 16.000 Todesfälle durch UAE verursacht werden²³⁶. Für die USA wurde die Inzidenz stationär behandelter UAE, die tödlich verlaufen, auf 0,19 Prozent geschätzt¹⁶⁴. In einer norwegischen Studie betrug diese Mortalitätsrate 0,95 Prozent⁶³ und in einer finnischen Studie 0,5 Prozent¹³⁷. Mindestens die Hälfte dieser Todesfälle wird als vermeidbar betrachtet²³⁵. Für Österreich scheinen hierzu derzeit keine aussagekräftigen Daten vorzuliegen.
- » Eine Bezifferung der Kosten, die durch Polypharmazie bzw. durch die Therapie von damit assoziierten UAE verursacht werden, ist anhand der bestehenden Datenlage und aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmodelle ebenfalls schwierig. In einer jüngeren Studie wurden die zusätzlichen Gesundheitskosten durch UAE für Deutschland mit rund 400 Millionen Euro jährlich angegeben²³⁴. Für die USA wird geschätzt, dass Kosten im Zusammenhang mit UAE höher sind als die Kosten für Arzneimittel selbst⁶⁶. Für Österreich konnten hierzu keine geeigneten Daten identifiziert werden.

Als zentraler Ansatzpunkt zur Reduktion der unerwünschten Folgen und Risiken von Polypharmazie wird die Reduktion der unangemessenen, das heißt der klinisch nicht indizierten Arzneimittel erachtet^{19, 91, 121, 201}. Die wichtigsten Maßnahmen hierzu sind kritische Medikamentenreviews, die Identifikation von Arzneimitteln mit besonders hohem Nebenwirkungsrisiko bei älteren Patientinnen und Patienten, spezifische Schulungen von Ärztinnen und Ärzten sowie der Einsatz elektronischer Verordnungssysteme mit und ohne Arzneimittelinteraktionsprüfung. Häufig stellen diese Maßnahmen komplexe Interventionen dar, die zum Teil deutlich in den Arbeitsablauf von Gesundheitsdienstleistern eingreifen.

Trotz der evidenten gesundheitspolitischen Bedeutung wird Polypharmazie sowohl in Fachkreisen als auch in der Öffentlichkeit erst seit wenigen Jahren auf breiterer Basis als relevantes Gesundheitsproblem wahrgenommen. Ausdruck dieses zunehmenden Problembewusstseins in Österreich sind z. B. Projekte wie der Arzneimittelsicherheitsgürt in Salzburger Apotheken sowie insbesondere das aktuelle Pilotprojekt der ELGA GmbH zur e-Medikation. Die Österreichische Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie (ÖGGG) verweist jedoch auf den nach wie vor hohen Informations- und Aufklärungsbedarf zum Thema Polypharmazie.

Werden in den nächsten Jahren keine geeigneten Maßnahmen zur Reduktion der (unerwünschten Folgen der) Polypharmazie ergriffen, ist vor allem aufgrund der erwarteten demografischen Entwicklung, das heißt der Zunahme älterer, multimorbider Patientinnen und Patienten, mit einer Verschärfung des Problembereichs Polypharmazie zu rechnen.

Allerdings ist derzeit die Wirksamkeit einzelner Maßnahmen zur Reduktion der unerwünschten Folgen der Polypharmazie in Hinblick auf die Patientensicherheit ebenso wenig klar wie die bestmögliche Implementierung möglicher Maßnahmen in bestehende Gesundheitssysteme.

1.4 Wissenschaftlicher Hintergrund

1.4.1 Definition, Prävalenz und Ursachen der Polypharmazie

Begriffsdefinition

Das Wort Polypharmazie setzt sich aus den altgriechischen Begriffen *polýs* (viel, mehr, verschieden) und *pharmakeía* (Gebrauch von Arznei) zusammen. Eine einheitliche Begriffsdefinition von Polypharmazie existiert in der internationalen Fachliteratur nicht. In der Regel ist die Anzahl von (gleichzeitig) eingenommenen Arzneimitteln das Kriterium der Definition (quantitative Definition); wobei die konkrete Anzahl, ab der Polypharmazie besteht, in der Literatur stark variiert^{110, 221, 279}. Einige Autoren sprechen bereits bei gleichzeitiger Einnahme von zwei Arzneimitteln von Polypharmazie^{28, 72}, andere wiederum erst ab der gleichzeitigen Einnahme von zehn Arzneimitteln^{78, 138}. Am häufigsten ist die Menge von fünf oder mehr gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln für Polypharmazie^{81, 279}. Für den vorliegenden HTA-Bericht wird ebenfalls diese Definition verwendet.

Andere Autoren postulieren einen qualitativen Definitionsansatz und definieren Polypharmazie als nicht indizierte Arzneimitteltherapie^{83, 111}. In den letzten Jahren hat die stärkere Fokussierung auf die Qualität der Arzneimitteltherapie in Form der Unterscheidung zwischen angemessener (*appropriate*) und unangemessener (*inappropriate*) Arzneimitteltherapie zunehmend an Bedeutung gewonnen²⁰¹. Eine unangemessene Arzneimitteltherapie stellt für die Patientin / den Patienten insgesamt mehr Risiko als Nutzen dar und umfasst im Wesentlichen die Verordnung von klinisch nicht indizierten Arzneimitteln (*overprescription*), das Vorenthalten notwendiger Arzneimittel (*underprescription*) sowie eine suboptimale Therapie in Bezug auf Dosis, Interaktionspotenzial und Therapiedauer (*misprescription*). Demgegenüber steht die angemessene, das heißt die therapeutisch notwendige und sinnvolle Verabreichung mehrerer Medikamente zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit multiplen Erkrankungen^{201, 237}.

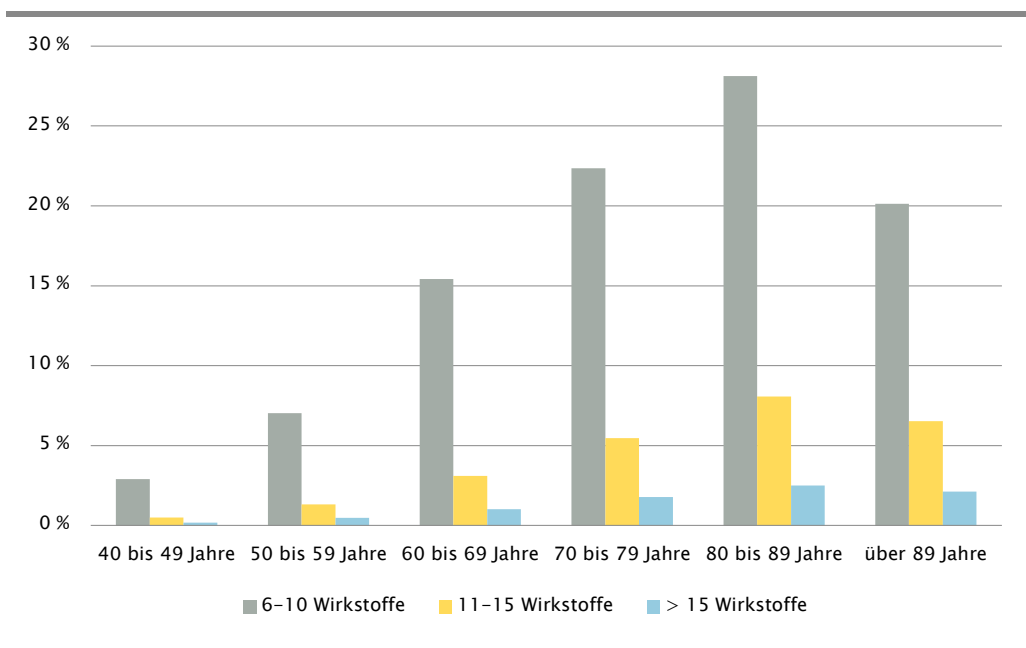
Prävalenz

Angaben zur Prävalenz der Polypharmazie hängen davon ab, welche Definition für Polypharmazie zugrunde gelegt wird. Die Häufigkeit von Polypharmazie nimmt jedenfalls mit steigendem Patientenalter zu; wobei der stärkste Anstieg in der siebten Lebensdekade verzeichnet wird. Die aus westlichen Industrienationen berichteten Prävalenzdaten sind nicht einheitlich, sondern liegen z. B. für die gleichzeitige Einnahme von mindestens fünf Arzneimitteln im Bereich von 7 Prozent¹⁴² bis 40 Prozent²⁰⁸.

Die Argumentationsgruppe Heilmittel hat auf Ansuchen der GÖG aktuelle Prävalenzdaten für Österreich zur Verwendung im vorliegenden HTA-Bericht bereitgestellt. Diese Auswertungen beziehen sich auf das Jahr 2010 (Auswertungszeitraum 2. Quartal) und basieren auf den Daten von zwölf österreichischen Sozialversicherungsträgern. Im Anhang (Kap. 8.2) sind sämtliche Datentabellen dieser Auswertungen dargestellt.

Wie aus der nachfolgenden Abbildung ersichtlich, erhielten im zweiten Quartal 2010 rund 15 Prozent der Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen 6 bis 10 gleichzeitig verordnete Wirkstoffe, rund 3 Prozent erhielten 11 bis 15 Wirkstoffe, und ca. 1 Prozent hat mehr als 15 Wirkstoffe erhalten. Die restlichen Patientinnen und Patienten dieser Altersgruppe (rund 81 %) hatten weniger als sechs verordnete Wirkstoffe (in der Abbildung nicht dargestellt) oder keine Heilmittelverordnung. In dieser Altersgruppe beträgt die Prävalenz von Polypharmazie gemäß der hier verwendeten Definition rund 19 Prozent.

Abbildung 1.1:
Verteilung Anzahl verordneter Wirkstoffe in Altersdekaden
(Auswertungszeitraum 2. Quartal 2010)



Quelle: Argumentationsgruppe Heilmittel 2011; Darstellung: GÖG/BIQG

In der Altersgruppe der 80- bis 89-Jährigen ist die Prävalenz von Polypharmazie bezogen auf die Altersgruppe am höchsten: Rund 28 Prozent erhalten 6 bis 10 verordnete Wirkstoffe, rund 8 Prozent erhalten 11 bis 15 Wirkstoffe, und 3 Prozent haben gleichzeitig Verordnungen für mehr als 15 Wirkstoffe⁷. Die Abbildung macht zudem

den altersassoziierten Anstieg der Häufigkeit von Arzneimittelverordnungen klar ersichtlich.

Insgesamt haben in Österreich von den Personen im Alter ab 60 Jahren im Jahr 2010 rund ein Viertel (27 %) Verschreibungen für mehr als fünf Wirkstoffe gleichzeitig erhalten und rund 7 Prozent für mehr als zehn Wirkstoffe⁷.

Nicht auf Kosten der sozialen Krankenversicherung abgegebene Präparate (z. B. OTC-Präparate) sind in dieser Auswertung nicht berücksichtigt. Hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen sind OTC-Präparate jedoch von besonderer Relevanz, da diese von den Patientinnen und Patienten häufig durch Selbstmedikation, das heißt ohne Information an eine/n betreuende/n Ärztin/Arzt eingenommen werden und dementsprechend nicht mit der verordneten Arzneimitteltherapie abgestimmt sind. Dabei wird das Interaktionspotenzial rezeptpflichtiger Präparate von vielen Patientinnen und Patienten deutlich unterschätzt¹⁰².

Schuler und Kollegen²³⁷ haben die Prävalenz für Polypharmazie bei n = 543 über 75-jährigen Patientinnen und Patienten beschrieben, die im Erhebungszeitraum in eine internistische Abteilung der Medizinischen Privatuniversität Salzburg aufgenommen worden sind. Im Durchschnitt hatten diese Patientinnen und Patienten 7,5 verordnete Arzneimittel. Die am häufigsten verschriebenen Arzneimittel waren Diuretika, ACE-Inhibitoren, Thrombozytenfunktionshemmer, Protonenpumpenhemmer, Betablocker, Antidepressiva und Neuroleptika, Benzodiazepine, Statine und orale Antikoagulanzen. Das in dieser Studie gewählte Kriterium für Polypharmazie (mehr als sechs Arzneimittel) haben 58 Prozent der Patientinnen und Patienten erfüllt. Für Frauen lag die Anzahl an Verordnungen etwas höher als für Männer. Die Ergebnisse zeigen, dass Polypharmazie sehr häufig mit Medikationsfehlern assoziiert ist. Die Arzneimitteltherapie enthielt bei rund einem Drittel (36 %) der Patientinnen und Patienten verzichtbare Arzneimittel. Bei 30 Prozent wurden Arzneimittel gefunden, die auf einer PIM-Liste (Beers-Liste) stehen und für ältere Personen als inadäquat gelten. Fehldosierungen zeigten sich bei 23 Prozent und Doppelverordnungen bei 7 Prozent der Studienpopulation. Bei rund 66 Prozent wurden potenzielle Arzneimittelinteraktionen identifiziert.

Ursachen der Polypharmazie

Der Hauptgrund für Polypharmazie ist das gleichzeitige Vorliegen mehrerer Erkrankungen, die sogenannte Multimorbidität. Erfolgt die Arzneimitteltherapie der einzelnen Erkrankungen bei multimorbiden Patientinnen und Patienten gemäß bestehender Leitlinien, mündet dies häufig in Polypharmazie^{83, 87, 101, 112}. Die Multimorbidität selbst ist in erster Linie mit zunehmendem Lebensalter assoziiert. Am häufigsten leiden ältere, multimorbide Patientinnen und Patienten an vorwiegend chronischen Krankheiten und Gesundheitsstörungen wie Bluthochdruck, Osteoporose, Herzinsuffizienz, Arthritis, Demenz, Depression und Krebserkrankungen^{32, 272}. Van den Bussche et al. 2011²⁷² beschreiben beispielsweise in einer rezenten Querschnittsstudie aus

Deutschland, dass von rund 120.000 untersuchten Personen im Alter von über 65 Jahren 62 Prozent multimorbid waren. Multimorbidität wurde in dieser Studie als das gleichzeitige Vorhandensein von mindestens drei chronischen Erkrankungen bzw. Zuständen definiert.

Im komplexen Gesamtprozess der Arzneimitteltherapie – von der ärztlichen Anamnese über die Diagnose und Verschreibung bis zur Einnahme der Arzneimittel durch die Patientinnen und Patienten – kann eine Reihe weiterer Ursachen und Faktoren zum Entstehen einer Polypharmazie beitragen. Dass den verschreibenden Ärzten häufig keine vollständigen Informationen zur bestehenden Arzneimitteltherapie vorliegen, wird in der Literatur als wichtiger begünstigender Faktor für Polypharmazie genannt¹¹³. Diese unvollständige Arzneimittelanamnese entsteht, weil durch Konsultation unterschiedlicher (Fach-)Ärztinnen und (Fach-)Ärzte sowohl im intra- als auch im extramuralen Bereich sowie aufgrund der Konsultation mehrerer Apotheken es den einzelnen Gesundheitsdienstleistern oft nicht mehr möglich ist, die Gesamtmedikation ihrer Patientinnen und Patienten zu eruieren. Zusätzlich sind Patientinnen und Patienten teilweise nicht bereit oder nicht in der Lage, ihre gesamte Medikation anzugeben. Die sogenannte Verschreibungskaskade ist in diesem Zusammenhang ein bekanntes zusätzliches Problem. Gemeint ist damit, dass Arzneimittelnebenwirkungen als neue Erkrankung, als neues Symptom oder als Krankheitsverschlechterung fehlinterpretiert werden und mit zusätzlichen Arzneimitteln behandelt werden. Eine weiterer Grund für das Entstehen von Polypharmazie sind ärztliche Medikationsfehler, die z. B. zu Mehrfachverordnungen oder zur Verordnung nicht indizierter Arzneimittel führen. Auf das Problem der Selbstmedikation durch Patientinnen und Patienten wurde weiter oben bereits verwiesen. Die einfache Verfügbarkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (OTC-Produkten) mit teilweise erheblichem Interaktionsrisiko verstärkt dieses Problem.

1.4.2 Folgen von und Risiken durch Polypharmazie

Grundsätzlich kann eine polypharmazeutische Therapie einen hohen patientenrelevanten Nutzen ergeben und zu einer Verringerung der Morbidität und Mortalität und zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Die Verordnung einer optimalen Arzneimitteltherapie – das heißt das bestmögliche Verhältnis zwischen den erwünschten Arzneimittelwirkungen auf der einen Seite und den unerwünschten Wirkungen und Risiken auf der anderen Seite – stellt bei multimorbiden, älteren Patientinnen und Patienten in der Regel eine besonders komplexe Herausforderung dar. Zusätzlich müssen bei älteren Patientinnen und Patienten mögliche altersassoziierte, pharmakodynamisch relevante Veränderungen (z. B. eine verminderte Nierenfunktion) berücksichtigt werden.

Die häufigsten unerwünschten Folgen und Risiken der Polypharmazie sind Medikationsfehler, unerwünschte Arzneimittelereignisse, eine verringerte Lebensqualität, eine geringere Patientencompliance, ein erhöhtes Risiko für zusätzliche ärztliche Medikationsfehler sowie eine erhöhte Hospitalisierungsrate und letztlich auch eine erhöhte Mortalität der Patientinnen und Patienten^{11, 73, 87, 101, 108, 237}.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und –ereignisse

Unter unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) werden laut WHO schädliche und unbeabsichtigte Ereignisse verstanden, die nach sachgemäßer Anwendung eines Arzneimittels und in Dosierungen auftreten, die eigentlich zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie üblich sind²³⁵. Unter dem Aspekt der Pharmakovigilanz bedeutsam ist die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen als solchen Wirkungen, die tödlich oder lebensbedrohend sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führen oder sich in einer angeborenen Fehlbildung (kongenitalen Anomalie) bzw. einem Geburtsfehler äußern. Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) sind gemäß WHO sämtliche schädlichen und unbeabsichtigten medizinischen Ereignisse, die in Verbindung mit der Anwendung eines Arzneimittels auftreten, aber nicht notwendigerweise in kausaler Beziehung mit der Arzneimittelanwendung stehen.

Ältere Patientinnen und Patienten sind durch eine Reihe von altersassoziierten Veränderungen charakterisiert. Die wichtigsten altersbedingten physiologischen Veränderungen sind eine verringerte Nierenfunktion und ein eingeschränkter hepatischer Metabolismus. Dies trägt vor allem zu einer veränderten Pharmakokinetik bei und führt in der Regel zu einem verminderten Dosisbedarf dieser Patientengruppe. Die Veränderungen der Pharmakokinetik erhöhen das Risiko für das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und –interaktionen vor allem im Kontext von Polypharmazie wesentlich. Darüber hinaus können sich mit höherem Lebensalter auch die Rezeptordichte und –reagibilität verändern, was eine veränderte Pharmakodynamik und damit veränderte Wirksamkeit der Arzneimittel zur Folge haben kann (z. B. paradoxe Arzneimittelreaktionen im Alter).

Zur Häufigkeit von UAE bei älteren Patientinnen und Patienten gibt es in Abhängigkeit von der untersuchten Studienpopulation unterschiedliche Angaben. Verschiedene Studien zeigen, dass bei über einem Drittel der Patientinnen und Patienten, die mehr als fünf Arzneimittel gleichzeitig einnehmen, UAE auftreten^{81, 83, 85, 171}. Andere Studien zeigen, dass bis zu 20 Prozent der Krankenhausaufnahmen bei über sechzigjährigen Patientinnen und Patienten durch UAE verursacht werden^{88, 153, 181, 198, 235}. In der bereits zitierten Studie von Schuler et al.²³⁷ wurden bei 18 Prozent der über 75-jährigen Studienteilnehmer UAE festgestellt. Von diesen waren bei rund der Hälfte (57 %) UAE der Grund für die stationäre Aufnahme.

Anhand der bestehenden Literatur kann das Mortalitätsrisiko durch UAE bei Patientinnen und Patienten mit Polypharmazie nicht zuverlässig beziffert werden. Wie bereits einleitend erwähnt, wurde für Deutschland geschätzt, dass jährlich 8.000 bis 16.000 Todesfälle durch UAE verursacht werden²³⁶. Andere Autoren postulieren für Deutschland deutlich höhere Mortalitätsraten im Zusammenhang mit UAE²³⁵. Für die USA wurde die Inzidenz stationär behandelter UAE, die tödlich verlaufen, auf 0,19 Prozent geschätzt¹⁶⁴. In einer norwegischen Studie betrug diese Mortalitätsrate 0,95 Prozent⁶³ und in einer finnischen Studie 0,5 Prozent¹³⁷.

In diesem Zusammenhang wird mehrfach beschrieben, dass die Häufigkeit des Auftretens von UAE exponentiell mit der Anzahl eingenommener Medikamente steigt¹⁹⁵, wobei Medikationsfehler wie Fehldosierungen und die Verschreibung inadäquater Arzneimittel als die beiden häufigsten Gründe für das Auftreten von UAE postuliert werden^{23, 284}.

Arzneimittelinteraktionen

Unter Arzneimittelinteraktion (synonym Arzneimittelwechselwirkung) wird die wechselseitige Beeinflussung von Arzneimitteln verstanden, wodurch die Wirkungen der entsprechenden Arzneimittel verstärkt, abgeschwächt (bzw. sogar ganz aufgehoben), verlängert oder verkürzt werden können. Arzneimittelinteraktionen können sowohl nach ihrem Schweregrad als auch nach ihrem pharmakologischen Mechanismus eingeteilt werden und treten am häufigsten bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite und steiler Dosis-Wirkungskurve auf. In der nachfolgenden Tabelle ist eine Klassifikation von Arzneimittelinteraktionen nach ihrem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 1.1:
Klassifikation von Arzneimittelinteraktionen nach Schweregrad

Klasse	Schweregrad	Beschreibung
A	unbedeutend	Interaktion hat wahrscheinlich keine klinische Signifikanz oder eine geringe klinische Signifikanz, die keine weiteren Maßnahmen erfordert.
B	geringfügig	Die klinische Relevanz der Interaktion ist nicht sicher bestimmbar, oder eine klinische Relevanz tritt nur bei bestimmten Patientinnen/Patienten auf (z. B. bei Patientinnen/Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).
C	mittelschwer	Die Interaktion kann die Wirkungsweise des Arzneimittels klinisch relevant verändern; jedoch lässt sich diese durch eine individuelle Dosisanpassung und sorgfältige Überwachung gut kontrollieren.
D	schwerwiegend	Die Interaktion kann zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen führen (potenziell lebensbedrohend), den Effekt eines Arzneimittels verhindern, oder die modifizierten Effekte sind schwer kontrollierbar. Die gleichzeitige Gabe der interagierenden Arzneimittel ist in der Regel kontraindiziert.

Quelle: Storka et al. 2009; Darstellung: GÖG/BIQG

Die meisten Arzneimittelinteraktionen gehören den Klassen A und B an und haben keine klinische Relevanz. Häufig bleiben Arzneimittelinteraktionen unerkannt, da sie sich zumeist in Form von unspezifischen Symptomen bzw. atypischen Nebenwirkungen, wie z. B. Schwindel, Fallneigung, Müdigkeit oder Verwirrtheit, äußern^{34, 119}. Interaktionen, die eine Verminderung der Arzneimittelwirkung ergeben, bleiben öfter unerkannt als jene, die zu einer Verstärkung der Wirkung führen. Das Management der verschiedenen Arzneimittelinteraktionen reicht von Absetzen eines Arzneimittels und Dosisreduktion bis zu Wiederansetzen eines Arzneimittels bzw. Dosiserhöhung (vgl. Bergk et al.²²). In der internationalen Literatur wird die Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die durch Interaktionen verursacht werden, uneinheitlich mit 4 bis 22 Prozent angegeben¹⁵⁴. Prybys et al. 2004²¹⁴ gehen davon aus, dass Arzneimittelinteraktionen bei mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten mit Polypharmazie auftreten.

Verschreibungskaskade

Wie oben bereits erwähnt, bezeichnet der Begriff Verschreibungskaskade die Verschreibung von zusätzlichen Arzneimitteln gegen unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die als neue Erkrankung, als neues Symptom oder als Krankheitsverschlechterung fehlinterpretiert werden²⁵⁷. Dieses Phänomen wird durch eine ärztliche Versorgungssituation begünstigt, in der die Medikamentenanamnese der Patientin / des Patienten zumeist nicht von einem einzelnen Arzt erstellt wird, sondern das Produkt aus Verschreibungen mehrerer Ärzte aus unterschiedlichen Fachdisziplinen ist^{23, 264}. Die Verschreibungskaskade kann – wie weiter oben beschrieben – zum Entstehen von Polypharmazie beitragen. Auf der anderen Seite kann eine bestehende Polypharmazie das Risiko für eine Verschreibungskaskade erhöhen.

Medikationsfehler

Medikationsfehler sind vermeidbare Ereignisse, die bei der Verordnung, Transkription, Abgabe, Verabreichung oder Kontrolle im Rahmen einer Arzneimitteltherapie entstehen⁸. Typische Medikationsfehler sind: Dosierungsfehler (Dosierung außerhalb des therapeutischen Bereichs, fehlende Dosisanpassung), falscher Einnahmezeitpunkt, falsche Verabreichungsform, Doppelverordnungen, Nichtverschreibung indizierter Medikation, Nichtbeachtung von Kontraindikationen, Arzneimittelunverträglichkeiten und -interaktionen. Der Schweregrad von Medikationsfehlern reicht von für die Patientin/den Patienten unbedeutenden Fehlern bis hin zu Fehlern mit Todesfolge¹⁰. Medikationsfehler treten vor allem bei Polypharmazie häufig auf und lassen sich bei rund einem Drittel der Patientinnen und Patienten, die vier oder mehr Arzneimittel gleichzeitig einnehmen (Polypharmazie), feststellen²²¹. Medikationsfehler dürfen nicht mit UAE gleichgesetzt werden; Studien zufolge können rund ein Viertel der UAE auf Medikationsfehler zurückgeführt werden¹⁹¹. Bates et al. schätzen darüber hinaus, dass weniger als 1 Prozent der Medikationsfehler zu einem Patientenschaden führen.

Verringerte Therapietreue (Compliance)

Mit steigender Anzahl an täglich einzunehmenden Arzneimitteln nimmt die Therapietreue (Compliance, Adherence) der Patientinnen und Patienten ab. Die Folgen einer mangelhaften Compliance reichen von der Unwirksamkeit der verordneten Arzneimitteltherapie bis hin zu lebensbedrohlichen Auswirkungen^{94, 226}.

1.4.3 Maßnahmen zur Reduktion unerwünschter Folgen von Polypharmazie

Maßnahmen zur Reduktion unerwünschter Folgen von Polypharmazie umfassen neben spezifischen Maßnahmen wie der Evaluation der Arzneimitteltherapie auch allgemeine Maßnahmen zur Reduktion des erhöhten Risikos für unerwünschte Arzneimittelereignisse.

Elektronische Verordnungssysteme (CPOE, e-Prescribing) sind Systeme, mit deren Hilfe ärztliche Verordnungen direkt in den Computer eingegeben werden, wo sie automatisch auf Fehler oder mögliche Probleme überprüft werden. Elektronische Verordnungssysteme können mit Systemen zur klinischen Entscheidungsunterstützung (Clinical Decision Support-Systeme, CDS-Systeme) gekoppelt sein. Die zahlreichen kommerziell erhältlichen CPOE/CDS-Systeme variieren in ihrer Funktionalität zum Teil erheblich. In der Regel können CDS-Systeme Warnungen zu Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen, Allergien, Überdosierung oder Doppelverordnungen generieren. Darüber hinaus können sie Kalkulationshilfen zur Dosierung (unter Berücksichtigung von Alter, Körpergewicht oder Nierenfunktion) und Informationshilfen für die Indikationsstellung (z. B. durch eine Verlinkung mit Leitlinien) umfassen. Elektronische Verordnungssysteme haben das Ziel, die Verordnungsqualität durch Reduktion der Medikationsfehler zu verbessern und damit die Patientensicherheit zu erhöhen. Es existieren qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeiten, die übereinstimmend zeigen, dass Medikationsfehler durch den Einsatz von elektronischen Verordnungssystemen deutlich reduziert werden. Die Wirksamkeit dieser elektronischen Systeme zur Reduktion von UAW, Morbidität und Mortalität ist hingegen empirisch noch nicht ausreichend geklärt^{6, 67, 219, 260}. Mehrere Studien verweisen auf das sogenannte „over-alerting“ durch elektronische Verordnungssysteme^{5, 273, 287}. „Over-alerting“ bezeichnet das Problem, dass derzeit eingesetzte elektronische Verordnungssysteme aus Anwendersicht eine hohe Rate klinisch unbedeutender Warnungen generieren. Dies erhöht in weiterer Folge das Risiko, dass die klinisch relevanten Warnungen übergangen werden^{5, 274, 287}.

Für den österreichischen Kontext ist der Begriff e-Medikation relevant. E-Medikation beschreibt im Rahmen des österreichischen Projekts der ELGA GmbH die Online-

Prüfung von verordneten oder abgegebenen Arzneimitteln auf Wechselwirkungen und Mehrfachverordnungen durch Ärzte, Apotheker und Krankenanstalten¹³¹. e-Medikation ist eine Kombination eines elektronischen Verordnungssystems und einer elektronischen Akte der Arzneimittelverordnungen. Die e-Medikation ermöglicht die Überprüfung, welche Arzneimittel verordnet und abgegeben wurden, und kann auf Medikationsfehler verweisen.

Neben elektronischen Verordnungssystemen können die im Folgenden genannten Instrumente und Maßnahmen die Häufigkeit und die unerwünschten Folgen von Polypharmazie reduzieren. Anzumerken ist, dass diese Instrumente auch Eingang in elektronische Verordnungssysteme finden können und eine klare Abgrenzung nicht möglich ist. **Listen und Handbücher** mit Informationen zu Arzneimittelinteraktionen bzw. zu ungeeigneten Wirkstoffen werden für definierte Patientengruppen eingesetzt (z. B. für Personen älter als 60 Jahre). Diese Informationen dienen Verordnern von Arzneimitteln als Hilfestellung, können aber auch in elektronische Verordnungssysteme einfließen.

Listen **potenziell inadäquater Medikamente** (potential inappropriate medication, PIM) für ältere Menschen nennen Wirkstoffe, die aufgrund mangelnder Wirksamkeit, eines hohen Risikos für UAW oder des Vorhandenseins sicherer Alternativen für den Einsatz bei älteren Patientinnen und Patienten generell oder bei Patientinnen und Patienten mit bestimmten Diagnosen kritisch geprüft werden sollten¹²⁷. PIM-Listen dienen als Hilfestellung für Ärzte und geben auch Hinweise hinsichtlich der Dosierung bzw. des Monitorings, falls sich die Verordnung in der konkreten Nutzen-Risiko-Abwägung als notwendig erweist.

Die **Beers-Liste**, welche erstmals 1991 für in den USA zugelassene Arzneimittel veröffentlicht und 1997 und 2002 aktualisiert wurde, listet Arzneimittel auf, die für ältere Patientinnen und Patienten als potenziell inadäquat beurteilt werden^{19, 75}. Auch für Kanada, Frankreich und jüngst auch für Deutschland wurden PIM-Listen veröffentlicht^{127, 163, 180}. Die deutsche PRISCUS-Liste stellt einen Konsens einer Expertenbefragung dar und nennt 83 Arzneimittel als potenziell ungeeignet für die Behandlung von älteren Patientinnen und Patienten ab 65 Jahren¹²⁷. Eine an die deutsche PRISCUS-Liste angelehnte PIM-Liste wurde 2011 auch für Österreich erarbeitet und veröffentlicht¹⁷⁴.

Die Limitationen solcher Listen sind in der geringen Evidenzbasierung der Empfehlungen zu sehen, alle vier publizierten PIM-Listen sind Konsensuslisten, d. h. das Ergebnis von Expertenbefragungen. Daten aus klinischen Studien oder aus Zulassungsstudien bei geriatrischen Patientinnen und Patienten liegen nur in sehr geringem Umfang vor. Für einige patientenrelevante Endpunkte wie Hospitalisierungsrate (Jano et al. 2007¹³³) und Risiko für Stürze (Berdot 2009 et al.²⁰) konnte jedoch ein positiver Zusammenhang mit inadäquater Arzneimitteltherapie (gemäß Beers-Kriterien) empirisch belegt werden.

O'Mahony et al. 2010¹⁹⁶ beschreiben ein „screening tool of older persons prescriptions (STOPP)“ und ein „screening tool to alert to right treatment (START)“. Die Autoren entwickeln die beiden Instrumente mit dem Ziel, häufige und wichtige Fälle von inadäquater Arzneimittelverschreibung bei älteren Patientinnen und Patienten zu reduzieren. STOPP geht insofern über die Beers-Kriterien hinaus, als es auch Arzneimittelinteraktionen oder Mehrfachverschreibungen berücksichtigt. START zielt auf Arzneimittel ab, die bei vorliegenden Diagnosen verschrieben werden sollten. Diese Tools sind ebenfalls ein Ergebnis eines Expertenkonsenses¹⁹⁶. Einige rezente Studie zeigen, dass die Anwendung von START bei älteren Patientinnen und Patienten mit einem geringeren Risiko für UAE und einer geringeren Hospitalisierungsrate assoziiert ist¹¹⁵.

Kritische Evaluation der verordneten bzw. eingenommenen Arzneimittel

Die Konsultation verschiedener Fachärzte, die zusätzliche Einnahme von Over-the-counter-(OTC-)Präparaten, die Verschreibungskaskade, aber auch die leitlinienkonforme Arzneimitteltherapie sind einige Faktoren, die im Laufe einer Patientenkarriere zu Polypharmazie führen können. Eine regelmäßige Evaluation, d. h. ein kritisches Review der Arzneimitteltherapie (Arzneimittelreview), ist somit ein relevantes Instrument zur Reduktion unerwünschter Folgen von Polypharmazie. Ein bekanntes Evaluationsinstrument ist der Medication Appropriateness Index (MAI) nach Hanlon¹²⁰. Anhand eines Fragenkatalogs (zu Indikation, Dosierung, Interaktionen, Einnahmemodus, Praktikabilität für die Patientin / den Patienten etc.) wird ein gewichteter Wert (Score) je Arzneimittel ermittelt und die Angemessenheit jedes einzelnen verordneten Arzneimittels überprüft. Mittels MAI ist eine strukturierte, aber eher zeitaufwendige Analyse der Arzneimitteltherapie möglich, eine allfällige medikamentöse Unterversorgung (undertreatment) wird mit Hilfe des MAI nicht aufgedeckt. Ebenso wird die Patientin / der Patient in diesen Prozess nicht mit eingebunden, was negative Auswirkungen auf die Compliance mit sich bringen kann.

Einen Algorithmus zur Priorisierung und Reduktion der Arzneimitteltherapie speziell für geriatrische Patientinnen und Patienten entwickelten Garfinkel et al. 2007⁹³ („geriatric-palliative approach“). Im Rahmen dieser Methode erfolgt eine ärztliche Neubewertung jedes verordneten Arzneimittels hinsichtlich Indikation, Nutzen-Risiko-Verhältnis, unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Dosierung. Diese Methode hat das Ziel, die Arzneimitteltherapie bei geriatrischen Patienten – auch unter Berücksichtigung individuell festgelegter Therapieziele – zu verbessern und den Arzneimittelverbrauch zu reduzieren (vgl. Garfinkel 2007⁹³). Der Nachteil der „Garfinkel-Methode“ ist der hohe (mehrstündige) Zeitaufwand, der für die Arzneimittelanalyse sowie für die Kommunikation und Dokumentation des Absetzprozesses erforderlich ist.

Spezifische Unterstützungsmaßnahmen für Ärztinnen und Ärzte (als Verordner von Arzneimitteln) sind beispielsweise das Angebot an spezifischen Weiterbildungsmaßnahmen, gezielten Informationskampagnen oder Qualitäts- bzw. Arbeitszirkeln (vgl.

Spinewine 2005²⁵¹). Um einen nachhaltigen Effekt zu erzielen, ist es von Bedeutung, dass Projekte, Schulungen, Informationskampagnen dauerhaft angeboten werden. Oben genannte PIM-Listen sind als weitere Unterstützungsmaßnahmen für Ärzte zu verstehen und können Gegenstand von Schulungen sein.

Die Unterstützung durch klinische Pharmazeutinnen und Pharmazeuten bzw. Pharmakologinnen und Pharmakologen im stationären und ambulanten Bereich (interdisziplinäre Konsultation) bei der Evaluation der Arzneimitteltherapie multimorbider, älterer Patientinnen und Patienten wird von Ärztinnen und Ärzten als effektiv erachtet. Chumney et al. 2006⁵⁰ und Gillespie et al. 2009⁹⁶ berichten von positiven Effekten der Einbindung von Pharmazeutinnen und Pharmazeuten auf die Qualität der Arzneimitteltherapie. Zusätzlich werden auch andere interdisziplinäre Maßnahmen in der Versorgung von Polypharmaziepatientinnen/-patienten wie die spezielle geriatrische Versorgung bzw. Maßnahmen im Nahtstellenmanagement vom stationären zum niedergelassenen Bereich als geeignete Maßnahmen genannt (vgl. Spinewine 2005²⁵¹ und Hajjer 2007¹⁰⁸).

Interventionen, die beim Patienten ansetzen, können ebenfalls dazu beitragen, unerwünschte Folgen von Polypharmazie zu reduzieren, indem sie zu einer Sensibilisierung hinsichtlich der Arzneimitteltherapie und zu einer Verbesserung der Compliance (Therapietreue) der Patientinnen und Patienten führen. Hierzu zählen die verstärkte generelle Aufklärung über die einzunehmenden Arzneimittel im Arzt-Patienten-Gespräch oder Schulungen hinsichtlich der richtigen Anwendung der verordneten Arzneimittel sowie Arzneimittelpläne, d. h. eine Übersicht für Patientinnen und Patienten über die korrekte Einnahme (Zeitpunkt und Dosis) der verordneten Arzneimittel. Arzneimittelpässe – ob in elektronischer oder nicht-elektronischer Form – ermöglichen den behandelnden Ärztinnen und Ärzten sowie den Patientinnen und Patienten einen raschen Überblick über die Arzneimittelanamnese bzw. über die aktuell eingenommenen Arzneimittel und können im Verordnungsprozess bzw. bei der Evaluation der Arzneimitteltherapie eine wichtige Informationsquelle darstellen. Die Kärntner Gebietskrankenkasse hat bereits 2008 in Kooperation mit der Ärztekammer ein Projekt „Medikamentenpass“ initiiert¹⁴¹.

1.4.4 Ergebnisse der schriftlichen Befragung der Expertinnen und Experten (Scoping-Fragebogen)

Im Rahmen der Projekteingangsphase für diesen HTA-Bericht wurde im März 2011 eine schriftliche Befragung der Expertengruppe durchgeführt. Vierzehn Expertinnen und Experten haben an der Befragung teilgenommen, davon haben zwölf schriftlich zugestimmt, dass ihre Antworten in anonymisierter Form im vorliegenden Bericht dargestellt werden (siehe Tabelle 8.50). Der vorrangige Zweck dieser Befragung war

das sogenannte „scoping“, das heißt die Präzisierung der Fragestellung für den vorliegenden HTA-Bericht (v. a. Definition der Polypharmazie, Empfehlungen zu relevanter Literatur und zu laufenden Studienprojekten). Zusätzlich wurde die Expertengruppe zu den Erfahrungen mit elektronischen Verordnungssystemen befragt und um Nennung und Bewertung anderer wirksamer Maßnahmen bei Polypharmazie ersucht.

Die Ergebnisse dieser Befragung sind nicht repräsentativ. Die nachfolgend dargestellten Rückmeldungen der Expertengruppe stellen aber wertvolle Informationen aus der klinischen Praxis dar und tragen dazu bei, die Resultate der internationalen Studien im Kontext der konkreten österreichischen Versorgungssituation zu diskutieren.

Schwächen und Probleme von elektronischen Verordnungssystemen laut Expertengruppe:

- » Viele banale, klinisch nicht relevante Warnungen (8 Nennungen); keine Einstellungsmöglichkeit im System, damit nur Warnungen für Interaktionen bestimmten Schweregrads ausgegeben werden
- » Hoher Zeitaufwand in der Anwendung (v. a. durch lange Zugriffszeiten des elektronischen Systems auf Netzwerkverbindungen und andere Krankenhausinformationssysteme), lange Abfragedauer, für routinemäßige Anwendung nicht geeignet (5 Nennungen)
- » Teilweise werden für schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch das elektronische System keine Warnungen generiert (3 Nennungen).

Andere wirksame Maßnahmen als elektronische Verordnungssysteme zur Reduktion der Folgen/Risiken von Polypharmazie laut Expertengruppe:

- » Aus- und Weiterbildung von Ärztinnen und Ärzten zu Polypharmazie und zu geeigneten Maßnahmen bei Polypharmazie (6 Nennungen)
- » Einsatz von klinischen Pharmazeutinnen/Pharmazeuten in Form von Arzneimittel-Reviews, konkreten Empfehlungen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapie (4 Nennungen).
Zusätzliche Rückmeldung aus der Expertengruppe: Einsatz von „Polypharmazie-Teams“ wäre sinnvoll. Damit ist gemeint, dass sich in Krankenhäusern Expertenteams unter Beteiligung von Pharmazeuten fokussiert um die Problematik Polypharmazie kümmern sollten; ähnlich wie bereits in einigen österreichischen Krankenhäusern etablierte „Hygiene-Teams“.
- » Einsatz von Listen zu unangemessenen Arzneimitteln (PRISCUS, START/STOPP, MAI), angepasst an die in Österreich erhältlichen Arzneimittel (4 Nennungen).
Zusätzliche Rückmeldung: Arzneimittellisten sind nur optimal wirksam, wenn bei

Unsicherheit in der konkreten Anwendung unmittelbar eine klärende medizinische Auskunft einholbar ist.

- » Mehr Zeit für das Arzt–Patienten–Gespräch, um eine vollständige Arzneimittel–Anamnese zu erhalten (3 Nennungen)
- » Regelmäßige Überprüfung der Arzneimitteltherapie (z. B. vierteljährlich) und Absetzen der nicht indizierten Arzneimittel (3 Nennungen)
- » Stationäres Absetzen der gesamten Medikation („reset“) und neuerliches Aufsetzen der Arzneimitteltherapie (1 Nennung)
- » (Bundesweite) Standards zum Vorgehen bei Polypharmazie werden als sinnvoll erachtet und sollten vom Gesetzgeber, den Gesundheitsdienstleistern oder den Fachgesellschaften entwickelt werden. Diese Standards können beispielsweise eine verpflichtende Evaluierung der Arzneimitteltherapie hinsichtlich Medikationsfehler (z. B. MAI–Kriterien) bei Polypharmaziepatienten beinhalten, die in regelmäßigen Abständen (z. B. einmal jährlich) in Ordinationen und regelhaft bei Spitalsentlassungen durchgeführt wird (1 Nennung).

2 Fragestellungen

Die beiden Fragestellungen dieses HTA-Berichts lauten:

- 1) Wie wirksam sind elektronische Verordnungssysteme (inklusive Systeme zur klinischen Entscheidungsunterstützung) zur Reduktion unerwünschter Folgen der Polypharmazie bei Patientinnen und Patienten ab sechzig Jahren?
- 2) Wie wirksam sind andere Maßnahmen/Interventionen außer elektronischen Verordnungssystemen zur Reduktion unerwünschter Folgen der Polypharmazie bei Patientinnen und Patienten ab sechzig Jahren?

2.1 PICO-Prinzip

Die nachfolgenden zwei Tabellen zeigen die Präzisierung der beiden HTA-Fragestellungen anhand des PICO-Prinzips (Definition von Population, Intervention, Control und Outcome).

Tabelle 2.1:

PICO-Prinzip zur Fragestellung 1 – elektronische Verordnungssysteme

PICO-Komponenten		
P	Population	Patientinnen und Patienten ab 60 Jahren mit Polypharmazie (fünf oder mehr Medikamente)
I	Intervention	Elektronische Verordnungssysteme (inklusive Systeme zur klinischen Entscheidungsunterstützung, CPOE/CDS-Systeme)
C	Control	Keine elektronischen Verordnungssysteme
O	Outcome	Primäre Outcomes: » Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) » Morbidität » Hospitalisierung » Mortalität » Lebensqualität Sekundäre Outcomes: » Medikationsfehler » Unangemessene Arzneimitteltherapie (operationalisiert z. B. anhand von Beers-Liste, Medication Appropriateness Index, PRISCUS-Liste) » Therapie-Compliance » Kosten (Effizienz der Intervention)

CPOE = computerized physician order entry, CDS = clinical decision support

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 2.2:

PICO-Prinzip zur Fragestellung 2 – andere Maßnahmen
als elektronische Verordnungssysteme

PICO-Komponenten		
P	Population	Patientinnen und Patienten ab 60 Jahren mit Polypharmazie (fünf oder mehr Medikamente)
I	Intervention	Andere Maßnahmen als elektronische Verordnungssysteme
C	Control	Keine Intervention (oder andere Vergleichsintervention)
O	Outcome	Primäre Outcomes: » Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) » Morbidität » Hospitalisierung » Mortalität » Lebensqualität Sekundäre Outcomes: » Medikationsfehler » Unangemessene Arzneimitteltherapie (operationalisiert z. B. anhand von Beers–Liste, Medication Appropriateness Index, PRISCUS–Liste) » Therapie–Compliance » Kosten (Effizienz der Intervention)

CPOE = Computerized Physician Order Entry, CDS = Clinical Decision Support

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Erläuterungen

Polypharmazie wird im vorliegenden HTA-Bericht als die gleichzeitige Einnahme von fünf oder mehr Arzneimitteln definiert. Die Fragestellung dieses HTA-Berichts fokussiert auf Maßnahmen, die für die Allgemeinbevölkerung mit Polypharmazie und einem Alter von über 60 Jahren von Bedeutung sind. Hochselektive Patientengruppen (z. B. ausschließlich HIV–Patientinnen/Patienten, ausschließlich psychiatrische Patientinnen/Patienten etc.) sind nicht im Fokus der Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts. Die zu prüfende Intervention der Fragestellung 1 sind elektronische Verordnungssysteme (Clinical Physician Order Entry, CPOE) inklusive Systeme zur klinischen Entscheidungsunterstützung (CDS, Clinical Decision Support) vor allem in Bezug auf Arzneimittelinteraktionen.

Unter Medikationsfehlern werden Fehler verstanden, die im Prozess der Arzneimittelverordnung, der Transkription, Abgabe, Verabreichung oder Kontrolle entstehen. Typische Medikationsfehler sind: falsche Dosierung, falscher Einnahmezeitpunkt, falsche Verabreichungsform, Doppelverordnungen, Nichtverschreibung indizierter Arzneimittel, Nichtbeachtung von Kontraindikationen, Arzneimittelunverträglichkeiten und –interaktionen. Eine unangemessene (Synonym: inadäquate) Arzneimitteltherapie umfasst ebenfalls das Verabreichen von zu wenigen notwendigen Arzneimitteln (undertreatment, underprescription), das Verabreichen von zu vielen Arzneimitteln

(overprescription) sowie das Verabreichen von unangemessenen Arzneimitteln in Bezug auf Dosis, Galenik, Duplikate sowie Nebenwirkungs- und Interaktionspotenzial (misprescription, medication error) und impliziert für die Patientin / den Patienten ein ungünstiges Risiko-Nutzen-Verhältnis. Dem gegenüber steht die angemessene, das heißt die indizierte und klinisch sinnvolle Arzneimitteltherapie. Zur Erfassung einer unangemessenen Arzneimitteltherapie liegen validierte Erhebungs- und Bewertungsinstrumente vor (v. a. Beers-Liste, MAI, PRISCUS-Liste).

Kosten (ökonomische Effekte) werden nur insofern dargestellt, als die Aussagen auf das österreichische Gesundheitssystem übertragbar sind.

3 Methodik

Vorliegender HTA-Bericht wurde unter Heranziehung des Prozess- und Methodenhandbuchs der GÖG (Version 1.2010) erstellt.

3.1 Suchstrategie

Von April bis Mai 2011 wurde eine systematische Literatursuche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Systematic Reviews, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), CENTRAL und Pharmline durchgeführt. Die Suche nach relevanten Texten für Fragestellung 1 (Wirksamkeit von elektronischen Verordnungssystemen) enthält nachfolgend genannte Begriffe inklusive relevanter Synonyme und Schreibweisen. Die exakte Suchstrategie ist im Anhang (Kap. 8.3) dargestellt.

- » Polypharmacy OR Polypharmazie OR Polypharmacotherapy OR Polypharmakotherapie OR Polypragmasie OR multiple medication OR excessive medication OR multiple drugs

AND

- » E-prescription OR computerized physician order entry OR CPOE OR clinical decision support OR CDS OR CDSS OR e-medication OR e-Medikation

Die Suche nach relevanten Texten für Fragestellung 2 (Wirksamkeit anderer Maßnahmen außer elektronischen Verordnungssystemen) enthält folgende Begriffe inklusive relevanter Synonyme und Schreibweisen:

- » Polypharmacy OR Polypharmazie OR Polypharmacotherapy OR Polypharmakotherapie OR Polypragmasie OR multiple medication OR excessive medication OR multiple drugs

AND

- » measures OR intervention OR reduction OR treatment OR improvement OR adverse drug reaction/effect/event OR ADR OR ADE OR inappropriate OR appropriate OR beers OR Medication Appropriateness Index OR MAI OR PRICUS OR PIM OR START OR STOPP OR overtreatment OR undertreatment OR underprescription OR indication OR medication error OR hospitality OR mortality OR quality of life OR compliance OR adherence OR costs OR Maßnahmen OR Reduktion OR Arzneimittelinteraktion/wirkung/ereignis OR unangemessen OR angemessen OR adäquat OR inadäquat OR Mehrfachmedikation OR Dosierung OR Indikation OR Hospitalisierung OR Mortalität OR Lebensqualität OR Kosten

Der Suchzeitraum wurde für beide Fragestellungen auf Publikationen mit einem Publikationsdatum nach dem Jahr 1995 eingeschränkt. Publikationen, die nicht deutsch- oder englischsprachig sind, wurden ausgeschlossen.

3.2 Literaturselektion

Die Auswahl der relevanten Publikationen erfolgte in einem mehrstufigen Selektionsprozess.

3.2.1 Erstselektion

Im Rahmen der Erstselektion bewertete ein/e Projektmitarbeiter/in sämtliche gefundenen Abstracts anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Ein/e zweiter Projektmitarbeiter/in bewertete im Anschluss nur die zunächst ausgeschlossenen Abstracts. Bei abweichenden Bewertungen wurde über Diskussion ein Konsens erzielt. Die Erstselektion dient der Identifikation jener Publikationen, die für die Erstellung des HTA-Berichts potenziell relevant sind und für die eine Volltextversion bestellt wird. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien, die für die Erstselektion angewendet wurden.

Tabelle 3.1:

Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Abstracts (Erstselektion)

Ausschlusskriterien
Formale Ausschlusskriterien
A1 Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind
A2 Duplikate
A3 Publikationsdatum vor dem Jahr 1995
A4 Studien ohne Bezug zu Österreich oder einem vergleichbaren Land (europäische Länder, Kanada, Neuseeland, USA, Australien)
Thematische Ausschlusskriterien
A5 Anderes Gesundheitsproblem
A6 Andere Fragestellung
A7 Andere Population
A8 Andere Endpunkte
Ökonomische Ausschlusskriterien
A9 Studien, die kein ökonomisches Einschlusskriterium erfüllen
Studiendesign
A10 „Abstracts“, die keine eigentliche Publikation bzw. Studie im Hintergrund haben (z. B. Kongresspräsentationen, Poster, „Comments“, „Letters“ etc.)
A11 Nicht passendes Studiendesign (z. B. Fallberichte, Fallstudien)

Einschlusskriterien

- E1 Grundvoraussetzungen erfüllt (laut Abstract, Titel bzw. Schlagwort)
- E2 HTA / systematische Übersichtsarbeiten / Metaanalysen
- E3 Kontrollierte Interventionsstudien
- E4 Unkontrollierte Interventionsstudien
- E5 Beobachtungsstudien
- E6 Wissenschaftlicher Hintergrund

Ökonomische Einschlusskriterien

- E7 Studien mit Gegenüberstellung von Kosten und Wirksamkeit/Nutzwert/Nutzen
 - E8 Studien mit Kosten-Analyse
-

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

3.2.2 Zweitselektion (Volltexte)

Die beschafften Volltexte wurden erneut zunächst durch eine/n Projektmitarbeiter/in anhand der Selektionskriterien (siehe nachfolgende Tabelle) bewertet und selektiert. Für die Zweitselektion erfolgte folgende Präzisierung der Selektionskriterien (siehe graue Markierung Tab. 3.2):

- » Studien zu ökonomischen Effekten, deren Ergebnisse nicht direkt auf Österreich übertragbar sind, werden ausgeschlossen (A9a).
- » Narrative (d. h. unsystematische) Übersichtsarbeiten werden dem Ausschlusskriterium A11 (Nicht passendes Studiendesign) zugeordnet.
- » Für Fragestellung 2 werden Studien ohne Kontrollgruppe ausgeschlossen (A11a).

Die ausgeschlossenen Volltexte wurden zusätzlich von einer/einem zweiter Projektmitarbeiter/in in Bezug auf die Selektionskriterien geprüft. Bei abweichenden Selektionsergebnissen wurde erneut über Diskussion ein Konsens erzielt. Sämtliche im Rahmen der Zweitselektion ausgeschlossenen Publikationen sind inklusive Ausschlussgrund im Anhang aufgelistet (Kap. 8.7). Die nachfolgende Tabelle zeigt die Selektionskriterien für die Zweitselektion.

Tabelle 3.2:

Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Volltexte (Zweitselektion)

Ausschlusskriterien	
Formale Ausschlusskriterien	
A1	Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind
A2	Duplikate
A3	Publikationsdatum vor dem Jahr 1995
A4	Studien ohne Bezug zu Österreich oder einem vergleichbaren Land (europäische Länder, Kanada, Neuseeland, USA, Australien)
Thematische Ausschlusskriterien	
A5	Anderes Gesundheitsproblem
A6	Andere Fragestellung
A7	Andere Zielgruppe / Population
A8	Andere Endpunkte / Outcomes
Ökonomische Ausschlusskriterien	
A9	Studien, die kein ökonomisches Einschlusskriterium erfüllen
A9a	Studien zu ökonomischen Effekten, deren Ergebnisse nicht direkt auf Österreich übertragbar sind
Studiendesign	
A10	„Abstracts“, die keine eigentliche Publikation bzw. Studie im Hintergrund haben (z. B. Kongresspräsentationen, Poster, „Comments“, „Letters“ etc.)
A11	Nicht passendes Studiendesign (z. B. Fallberichte, Fallstudien) und narrative Übersichtsarbeiten Für Fragestellung 2: A11a Studien ohne Kontrollgruppe
Einschlusskriterien	
E2	HTA / systematische Übersichtsarbeiten / Metaanalysen
Für Fragestellung 1: E3 Kontrollierte Interventionsstudien	
	E4 Unkontrollierte Interventionsstudien
	E5 Beobachtungsstudien
Für Fragestellung 2: E3 Kontrollierte Interventionsstudien	
	E5 Kontrollierte Beobachtungsstudien
E6	Wissenschaftlicher Hintergrund
Ökonomische Einschlusskriterien	
E7	Studien mit Gegenüberstellung von Kosten und Wirksamkeit/Nutzwert/Nutzen
E8	Studien mit Kosten-Analyse

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

3.3 Handsuche

Ergänzend zur systematischen Literatursuche wurde eine ausführliche Handsuche durchgeführt (v. a. durch Prüfung der Literaturreferenzen thematisch geeigneter Studien). Darüber hinaus wurden die beteiligten externen Expertinnen und Experten schriftlich um Empfehlungen für potenziell geeignete Literatur befragt.

3.4 Zusätzliche Literatursuche für Fragestellung 1

Da unter Einhaltung der a priori definierten Selektionskriterien für Fragestellung 1 (Wirksamkeit elektronischer Verordnungssysteme) nur fünf Studien (mit insgesamt moderater bis geringer Evidenzstärke) eingeschlossen werden konnten, wurde im Oktober 2011 eine zusätzliche Literatursuche nach rezenten systematischen Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit von CPOE/CDS-Systemen ohne Eingrenzung der Studienpopulation auf Polypharmazie und/oder Alter durchgeführt. Die konkrete Fragestellung hierzu lautet: „Wie wirksam sind elektronische Verordnungssysteme mit klinischer Entscheidungsunterstützung (CPOE/CDS-Systeme) zur Reduktion von Medikationsfehlern, UAE, Hospitalisierung und Mortalität?“ Die Suche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Systematic Reviews und Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Die eingesetzte Suchstrategie sowie die angewendeten Selektionskriterien für diese zusätzliche Suche sind im Anhang Kap. 8.4 dargestellt. Der Suchzeitraum wurde auf Publikationen der letzten fünf Jahre (d. h. ab 2006) eingeschränkt.

3.5 Extraktion der Studiendaten und Beurteilung der Studienqualität

Datenextraktion

Zur übersichtlichen Zusammenfassung der Ergebnisse und Limitationen der einzelnen Studien sowie zur Vorbereitung für die Datensynthese wurde für jede eingeschlossene Studie eine Datenextraktion nach vorab festgelegten Kriterien durchgeführt (siehe Extraktionstabellen im Anhang Kap. 8.5).

Beurteilung der Studienqualität

Für jede eingeschlossene Studie wurde (mit Hilfe von Checklisten) eine Qualitätsbeurteilung durchgeführt und das Bias-Risiko eingeschätzt (siehe Tabellen zur Qualitätsbewertung im Anhang Kap. 8.5). Das Bias-Risiko ist das Risiko für systematische Fehler, die zu einer Verzerrung von Studienergebnissen und Schlussfolgerungen führen (vgl. GÖG-HTA-Methodenhandbuch 2010⁸²). Zur Einschätzung des Bias-Risikos werden elementare Komponenten des Studiendesigns und der Studiendurchführung bewertet. Gutes Studiendesign und gute Ausführung einer Studie lassen darauf schließen, dass das Bias-Risiko gering ist. Die Beurteilungskriterien zur Studiendurchführung unterscheiden sich je nach Studientyp. Für RCTs werden im vorliegenden Bericht v. a. Aspekte der Randomisierung, mögliche Confounder, Verblindung und Drop-out-Raten bewertet. Für Kohortenstudien sind diese Beurteilungskriterien vor allem Aspekte der Selektion der Studiengruppen, die Verteilung der prognostischen Faktoren sowie ebenfalls Confounder und Drop-out-Raten (vgl. GÖG-HTA-Methodenhandbuch

2010⁸²). Für den vorliegenden Bericht wird das Bias-Risiko in drei Ausprägungen (gering, mittel, hoch) eingeschätzt (siehe nachfolgende Tabelle). Falls aufgrund fehlender Daten das Bias-Risiko nicht beurteilt werden kann, wird das Bias-Risiko als „unklar“ klassifiziert.

Tabelle 3.3:
Klassifizierung des Bias-Risikos

Bias-Risiko	Erläuterung
gering	Es ist unwahrscheinlich, dass Bias das Ergebnis der Studie wesentlich verzerrt. Das Vertrauen in die Korrektheit der Ergebnisse ist hoch.
mittel	Die Studie weist methodische Limitationen auf, die ein eingeschränktes Vertrauen in die Korrektheit der Ergebnisse ergeben.
hoch	Es ist sehr wahrscheinlich, dass Bias das Ergebnis der Studie wesentlich verzerrt. Das Vertrauen in die Korrektheit der Ergebnisse ist sehr gering.

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

3.6 Methodik der Evidenzsynthese

Die Synthese der eingeschlossenen Evidenz erfolgte narrativ. Eine quantitative Synthese (Metaanalyse) wurde aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Studien vor allem hinsichtlich Studienintervention, Endpunkte und Setting als nicht sinnvoll eingeschätzt. Im Rahmen dieses Berichts wird für jeden Endpunkt die Stärke der Evidenz eingeschätzt. Die Stärke der Evidenz drückt das Ausmaß des Vertrauens aus, dass die vorhandene Evidenz die richtige Antwort gibt. Als Bewertungskriterien werden vor allem das Bias-Risiko der einzelnen Studien und die Konsistenz der Ergebnisse zwischen den Studien herangezogen. Die Klassifizierung der Evidenzstärke erfolgt entsprechend dem GRADE-Konzept (siehe nachfolgende Tabelle, vgl. GÖG-HTA-Methodenhandbuch 2010⁸²).

Tabelle 3.4:
Klassifizierung der Stärke der Evidenz

Stärke der Evidenz	Definition
hoch	Es ist unwahrscheinlich, dass weitere Forschung das Vertrauen in den beobachteten Interventionseffekt verändert.
moderat	Weitere Forschung wird sich vermutlich erheblich auf unser Vertrauen in den beobachteten Interventionseffekt auswirken. Möglicherweise ändert sich der Interventionseffekt.
niedrig	Weitere Forschung wird sich sehr wahrscheinlich auf unser Vertrauen in den beobachteten Interventionseffekt auswirken. Möglicherweise ändert sich der Interventionseffekt.
sehr niedrig	Der beobachtete Interventionseffekt ist mit sehr großer Unsicherheit behaftet.

Quelle: Methodenhandbuch für HTA BIQG 2010; Darstellung: GÖG/BIQG

Generalisierbarkeit und Übertragbarkeit

Im Rahmen der Diskussionen wird die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse sowie die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Österreich eingeschätzt und begründet. Die Generalisierbarkeit bezieht sich auf die Anwendbarkeit von Studienergebnissen auf Patientinnen/Patienten außerhalb der Studienpopulation, die Übertragbarkeit konkret auf das österreichische Gesundheitssystem. Generalisierbarkeit und Übertragbarkeit hängen vor allem von der Studienpopulation und vom Gesundheitssystem in dem eine Studie durchgeführt wird, ab.

3.7 Qualitätssicherung

Der vorläufige HTA-Endbericht wurde einem internen und externen Qualitätssicherungsverfahren unterzogen.

Das **interne Qualitätssicherungsverfahren** (Lektorat, interne Begutachtung) dient primär der Überprüfung des Berichts auf Schlüssigkeit, Nachvollziehbarkeit, Verständlichkeit der Darstellung und Einhaltung formaler Vorgaben. Hierfür wird der HTA-Bericht hinsichtlich Sprache, Verständlichkeit, Struktur und Layout lektoriert. Bei der internen Begutachtung wird der vorläufige HTA-Endbericht von einem/einer nicht im Projektteam befindlichen HTA-erfahrenen Mitarbeiter/in der GÖG mit Hilfe einer Checkliste auf die Einhaltung oben genannter Punkte überprüft.

Das **externe Qualitätssicherungsverfahren** (externe Begutachtung) für diesen HTA-Bericht erfolgte durch zwei externe Fachexperten (Facharzt für Innere Medizin, Kardiologie; Universitätsprofessor für klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie), wobei ein Begutachter mit einem Arbeitsschwerpunkt außerhalb Österreichs zugezogen wurde. Die externe Begutachtung dient primär der fachlichen Beurteilung des HTA-Berichts, d. h. der Überprüfung der inhaltlichen Korrektheit sowie der Überprüfung hinsichtlich fehlender relevanter Literatur.

Die Ergebnisse der Literatursuche und -selektion (eingeschlossene Literatur, Hintergrundliteratur, ausgeschlossene Literatur) wurden den externen Expertinnen und Experten im September 2011 schriftlich zur Überprüfung auf Vollständigkeit übermittelt. Die von den externen Gutachtern vorgeschlagene zusätzliche Literatur wurden gemäß Selektionskriterien für diesen HTA-Bericht überprüft und entsprechend ein- bzw. ausgeschlossen. Im Anhang (Kap. 8.8) sind sämtliche zusätzliche Literaturvorschläge der externen Gutachter inklusive der Selektionsergebnisse dargestellt. Mit 15. Oktober 2011 wurde die Literatursuche für diesen HTA-Bericht beendet.

Die interne und externe Begutachtung bildeten die Grundlage für die Überarbeitung des vorläufigen HTA-Endberichts.

3.7.1 Externe Expertengruppe und Key Informants

Als zusätzliche Maßnahme zur Sicherstellung der inhaltlich-fachlichen Qualität des vorliegenden Berichts wurden von Projektbeginn an externe Expertinnen und Experten einbezogen (Expertengruppe). Primäres Ziel der Einbindung der externen Expertengruppe in der Frühphase dieses Berichts (sogenanntes „Scoping“) war die Präzisierung der Fragestellung, der Studienpopulation und der relevanten Studienendpunkte, die Diskussion der Ein- und Ausschlusskriterien sowie das Zusammentragen von Empfehlungen zu relevanter Literatur und laufenden Studienprojekten. Die Einbeziehung der Expertengruppe im Rahmen des Scoping erfolgte sowohl schriftlich mittels Fragebogen (Scoping-Fragebogen) als auch in Einzelgesprächen. Insgesamt wurde von der GÖG bei zwanzig externen Expertinnen und Experten um Teilnahme am Scoping angefragt; vierzehn davon haben sich beteiligt und ihr Einverständnis zur Nennung als externe Expertinnen und Experten gegeben (namentliche Auflistung im Anhang Kap. 8.9). Fünf der beteiligten externen Expertinnen und Experten haben diesen HTA-Bericht als sogenannte „Key Informants“ über die gesamte Erstellungsphase inhaltlich-fachlich begleitet.

Die inhaltliche Letztverantwortung für diesen HTA-Bericht liegt bei den Autorinnen/Autoren.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Literatursuche

4.1.1 Erstselektion

Anhand der systematischen Literatursuche wurden 3.290 Abstracts potenziell geeigneter Publikationen gefunden. Nach der Erstselektion der Abstracts anhand der oben genannten Selektionskriterien wurden 3.070 ausgeschlossen; die verbleibenden 220 Abstracts wurden als Volltexte beschafft. Über eine ergänzende Handsuche und die Empfehlungen der Expertinnen und Experten wurden 38 Volltexte identifiziert. Daraus ergeben sich 258 zu bewertende Volltexte.

4.1.2 Zweitselektion

Zum Zeitpunkt der Berichterstellung lagen 257 bestellte Volltexte vor. Eine identifizierte Publikation³⁶ konnte nicht als Volltext beschafft werden. Nach der Selektion anhand der Selektionskriterien wurden zunächst 229 Publikationen ausgeschlossen (inklusive der nicht verfügbaren Publikation). Für acht Publikationen^{93, 106, 128, 146, 150, 179, 240, 267} wurden nach Durchsicht des Volltexts über E-Mail weitere Daten angefragt (v. a. Anzahl der gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel und Alter der Studienpopulation). Für die Publikationen von Gurwitz et al. 2008¹⁰⁶, Hug et al. 2010¹²⁸, Kaushal et al. 2010¹⁴⁶, Kilbridge et al. 2006¹⁵⁰, Mattison et al. 2010¹⁷⁹ und Terrel et al. 2009²⁶⁷ sind keine Antworten bei der GÖG eingelangt. Diese Publikationen wurden deshalb wegen unzureichender Daten zum Selektionskriterium Polypharmazie ausgeschlossen. Für die Publikationen von Garfinkel et al. 2007 und Seidling et al. 2010 wurden von den Autoren zusätzliche Informationen an die GÖG übermittelt. Die Studie von Seidling et al. wurde nach Erhalt der angefragten Daten wegen Nichterfüllen des Alterskriteriums ausgeschlossen. Garfinkel et al. 2007 konnte sämtliche Einschlusskriterien erfüllen. Eine Tabelle der ausgeschlossenen Literatur mit dem jeweiligen Ausschlussgrund findet sich im Anhang (Kap. 8.7).

Von den eingeschlossenen 21 Volltexten aus der systematischen Literaturrecherche herangezogen wurden 5 Publikationen zur Beantwortung der Fragestellung 1 (2 randomisiert kontrollierte Interventionsstudien, 1 konsekutiv kontrollierte Studie, 1 kontrollierte Querschnittstudie, 1 Zeitreihenanalyse) und 16 Publikationen zur Beantwortung der Fragestellung 2 (11 randomisiert kontrollierte Studien, 4 kontrollierte Interventionsstudien, 1 kontrollierte Kohortenstudie).

Nach Vorliegen der Volltexte konnte keine Studie identifiziert werden, die die Effizienz eines elektronischen Verordnungssystems für ältere Patientinnen und Patienten (≥ 60 Jahre) mit Polypharmazie (≥ 5 Arzneimittel) betrachtet. Nur eine Publikation beschreibt die Kosten-Effektivität eines in die medizinische Bewertung eingeschlossenen Arzneimittelreviews⁵⁵; sie wurde per Handsuche ergänzt. Kosten bzw. Kosteneinsparungen der Interventionen werden in einigen Publikationen^{61, 93, 96, 241, 268, 269} berichtet und bei den Ergebnissen dieser Studien kurz dargestellt.

Als Hintergrundliteratur werden 42 Publikationen verwendet.

4.1.3 Eingeschlossene Publikationen

Folgende fünf Publikationen wurden zur Beantwortung der Fragestellung 1 eingeschlossen:

Tabelle 4.1:
Publikationen zur Beantwortung der Fragestellung 1

Autor(en)	Jahr	Titel
Bertsche et al. ²⁶	2010	Prevention of adverse drug reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system
Colpaert et al. ⁵³	2005	Impact of computerized physician order entry on medication prescription errors in the intensive care unit: a controlled cross-sectional trial
Jugde et al. ¹³⁶	2006	Prescribers' responses to alerts during medication ordering in the long term care setting
Tamblyn et al. ²⁶²	2003	The medical office of the 21st century (MOXXI): effectiveness of computerized decision-making support in reducing inappropriate prescribing in primary care
Van Dordmaal et al. ²⁷⁵	2009	The influence that electronic prescribing has on medication errors and preventable adverse drug events: an interrupted time-series study

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Für die Beantwortung der Fragestellung 2 (Wirksamkeit anderer Maßnahmen als elektronische Verordnungssysteme) wurden insgesamt 15 Publikationen (bzw. 14 Studien, da Trygstad 2005 und 2009 dieselbe Studie beschreiben) identifiziert, die die Einschlusskriterien erfüllen. Nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die zur Beantwortung der Fragestellung 2 identifizierten Publikationen:

Tabelle 4.2:

Publikationen zur Beantwortung der Fragestellung 2

Autor(en)	Jahr	Titel
Bregnhøj et al. ³⁷	2009	Combined intervention programme reduces inappropriate prescribing in elderly patients exposed to polypharmacy in primary care
Denneboom et al. ⁶¹	2007	Treatment reviews of older people of polypharmacy in primary care: cluster, controlled trial comparing two approaches
Gallagher et al. ⁹¹	2011	Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria
Garfinkel et al. ⁹³	2007	The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people
Gillespie et al. ⁹⁶	2009	A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older
Graffen et al. ¹⁰⁴	2004	Quality use of medications in the rural ambulant elderly: a pilot study
Hanlon et al. ¹¹⁸	1996	A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy.
Hugtenburg et al. ¹²⁹	2009	Medication review and patient counselling at discharge from the hospital by community pharmacists
Kwint et al. ¹⁶⁰	2011	Effects of a medication review on drug-related problems in patients using automated drug-dispensing systems: a pragmatic randomized controlled study
Lenaghan et al. ¹⁶⁶	2007	Home-based medication review in a high risk elderly population in primary care – the POLYMED randomized controlled trial
Lisby et al. ¹⁶⁹	2010	The effect of systematic review in elderly patients admitted to an acute ward of internal medicine
Olsson et al. ¹⁹⁸	2010	Patient focused drug surveillance of elderly patients in nursing homes
Sellors et al. ²⁴¹	2003	A randomized controlled trial of a pharmacist consultation program for family physicians and their elderly patients
Trygstad et al. ²⁶⁸	2005	Pharmacist response to alerts generated from medicare pharmacy claims in a long-term care setting: results from the north Carolina polypharmacy initiative
Trygstad et al. ²⁶⁹	2009	Analysis of the North Carolina long-term care polypharmacy initiative. A multiple-cohort approach using propensity-score matching for both evaluation and targeting
Vinks et al. ²⁸⁰	2009	Pharmacist-based medication review reduces potential drug-related problems in the elderly: the SMOG controlled trial

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Auch wenn eine eindeutige Trennung zwischen den einzelnen Maßnahmen in der Praxis häufig nicht vorgenommen werden kann, fokussieren 13 Publikationen (Hanlon et al.¹²¹, Sellors et al.²⁴¹, Lisby et al.¹⁶⁹, Olsson et al.¹⁹⁸, Vinks et al.²⁸⁰, Kwint et al.¹⁶⁰, Lenaghan et al.¹⁶⁶, Garfinkel et al.⁹³, Bregnhøj et al.³⁷, Graffen et al.¹⁰⁴, Trygstad et al.^{268, 269}, Gillespie et al.⁹⁶, Denneboom et al.⁶¹) auf **Arzneimittelreviews**, also auf die Begutachtung und allfällige Änderung der gesamten Arzneimitteltherapie eines Patienten, als Intervention zur Reduktion der unerwünschten Folgen von Polypharmazie. **Listen oder Handbücher** können bei einem Arzneimittelreview Hilfestellung bieten, aber auch in der einzelnen (Neu-)Verordnungshandlung zum Einsatz kommen; hierzu

konnte eine Studie identifiziert werden (Gallagher et al. ⁹¹). Auch elektronische Systeme können bei einem Arzneimittelreview unterstützend eingesetzt werden (Trygstad et al. 2005²⁶⁸). Zusätzlich unterscheidet sich die konkrete Zielsetzung, unter der ein Arzneimittelreview durchgeführt wird, in den Studien. Neben der Sicherstellung der qualitativ hochwertigen Arzneimitteltherapie können zusätzlich auch individuelle Therapieziele⁹³ oder Kostenreduktionen²⁶⁸ Ziel der Überprüfung der Arzneimitteltherapie sein. Es konnte eine Studie identifiziert werden zu **Interventionen, die beim Patienten ansetzen**¹²⁹. Auch in anderen Studien wurden Patientenschulungen und Unterstützungsmaßnahmen für Patientinnen/Patienten im Rahmen von Arzneimittelreviews durchgeführt, stellen aber nicht den Ausgangspunkt der Intervention dar. Es liegt keine Publikation vor, die die Effektivität von **Schulungsmaßnahmen für Ärzte beurteilt**. Bregnhøj et al.³⁷ vergleichen jedoch die Effektivität einer Schulungsmaßnahme mit und ohne zusätzliche konkrete Empfehlungen zur Optimierung der Arzneimitteltherapie auf der Basis eines Arzneimittelreviews durch Pharmakologinnen/Pharmakologen. Weiters werden aber im Rahmen der Studien zu Arzneimittelreviews durchwegs multidisziplinäre Fallbesprechungen durchgeführt und auch Informationen zu den empfohlenen Therapieänderungen an die Ärztinnen/Ärzte weitergeleitet.

4.1.4 Ergebnisse der zusätzlichen Literatursuche

Anhand der zusätzlichen Literatursuche nach systematischen Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit von CPOE/CDS-Systemen ohne die Selektionskriterien Polypharmazie und Alter wurden nachfolgend dargestellte Publikationen identifiziert. Wie im Kapitel zur Methodik beschrieben, wurde der Suchzeitraum auf die letzten fünf Jahre (seit 2006) eingegrenzt.

Tabelle 4.3:

Eingeschlossene Publikationen der zusätzlichen Literatursuche nach systematischen Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit von elektronischen Verordnungssystemen

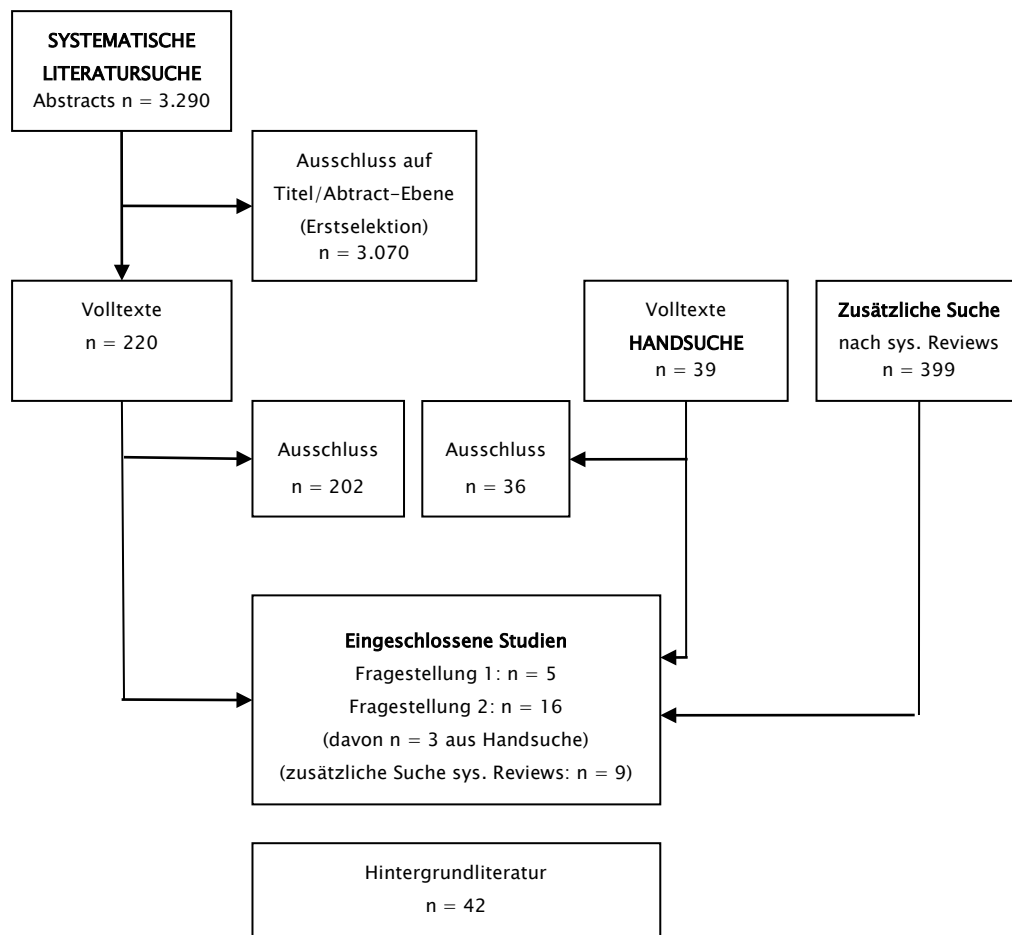
Autor(en)	Jahr	Titel
Ammenwerth et al. ⁶	2008	The effect of electronic prescribing on medication errors and adverse drug events: a systematic review
Bryan et al. ⁴¹	2008	The use and effectiveness of electronic clinical decision support tools in the ambulatory/primary care setting: a systematic review of the literature
Eslami et al. ⁶⁷	2007	Evaluation of outpatient computerized physician medication order entry systems: a systematic review
Reckmann et al. ²¹⁷	2009	Does computerized provider order entry reduce prescribing errors for hospital inpatients? A systematic review
Robertson et al. ²¹⁹	2010	The impact of pharmacy computerized clinical decision support on prescribing, clinical and patient outcomes: a systematic review of the literature
Stürzlinger et al. ²⁶⁰	2009	Computerized Physician Order Entry – Wirksamkeit und Effizienz elektronischer Arzneimittelverordnung mit Entscheidungsunterstützungssystemen
Wolfstadt et al. ²⁹⁴	2008	The effect of computerized physician order entry with clinical decision support on the rates of adverse drug events: a systematic review.
Wong et al. ²⁹⁵	2010	A systematic review of medication safety outcomes related to drug interaction software
Yourman et al. ²⁹⁹	2008	Use of computer decision support interventions to improve medication prescribing in older adults: a systematic review

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

4.1.5 Grafische Darstellung des Selektionsprozesses

Zur übersichtlichen Darstellung wird der Selektionsprozess in der nachfolgenden Abbildung grafisch veranschaulicht.

Abbildung 4.1:
Darstellung des Selektionsprozesses



n = number (Anzahl), sys. = systematisch

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

4.2 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

4.2.1 Kurzbeschreibung der eingeschlossenen Studien

Nachfolgend werden die wichtigsten Eckdaten der einzelnen eingeschlossenen Studien kurz beschrieben. In den Datenextraktionstabellen (siehe Anhang Kap. 8.5) sind diese Informationen ausführlicher dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine kurze Beurteilung des Bias-Risikos entsprechend den Angaben in den Tabellen zur Qualitätsbewertung der einzelnen Studien (siehe ebenfalls Anhang Kap. 8.5).

Fragestellung 1 (Wirksamkeit elektronischer Verordnungssysteme)

Im Rahmen einer prospektiven, konsekutiv kontrollierten Interventionsstudie untersuchen **Bertsche et al. 2010**²⁶, inwieweit eine elektronische Arzneimittelprüfung, die in eine bestehende klinische Versorgung integriert wird, die Häufigkeit von Arzneimittelinteraktionen und interaktionsbezogenen UAW reduzieren kann. Die Studienpopulation umfasst insgesamt n = 265 Patienten und Patientinnen mit Polypharmazie (mindestens acht gleichzeitig verschriebene Arzneimittel), die in einer intensivmedizinischen Einrichtung betreut werden. Als Intervention erfolgt eine Prüfung der Arzneimittelverschreibungen unter Zuhilfenahme einer Interaktionssoftware, die Informationen zu Risiken und Management von 9.453 Arzneimittelkombinationen enthält. Die Ergebnisse der elektronischen Interaktionsprüfung werden zusätzlich von einem klinischen Pharmazeuten geprüft. Anschließend werden die generierten Informationen zu den potenziellen Interaktionen und deren patientenbezogene Auswirkungen sowie Empfehlungen zum Management dieser potenziellen Interaktionen dem betreuenden Oberarzt weitergeleitet, der über die tatsächliche weitere Arzneimitteltherapie entscheidet. In der Kontrollgruppe erfolgt zwar ebenfalls eine elektronische Arzneimittelprüfung; die/der betreuende Ärztin/Arzt wird jedoch nur über potenziell lebensbedrohliche UAE informiert. Als Hauptergebnis zeigt sich, dass in der Interventionsgruppe während des dreimonatigen Untersuchungszeitraums die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Arzneimittelinteraktion im Vergleich zur Kontrollgruppe um 18 Prozent reduziert wurde. Das relative Risiko, dass Patientinnen und Patienten mindestens ein interaktionsbezogenes UAE erleiden, verringerte sich in der Interventionsgruppe ebenfalls signifikant um 43 Prozent.

Das Bias-Risiko dieser Studie wird vor allem durch das konsekutive Studiendesign erhöht. Für die statistische Prüfung der untersuchten Unterkategorien von UAE (z. B. QT-Verlängerung, Hypokaliämie) ist die Studienpopulation klein und die Teststärke entsprechend gering. Insgesamt wird das Bias-Risiko für diese Studie als mittel eingestuft.

Colpaert et al. 2006⁵³ prüfen in einer prospektiven kontrollierten Querschnittsstudie die Auswirkungen eines elektronischen Verordnungssystems (CPOE/CDS-System) auf Medikationsfehler an insgesamt 90 Patienten, die im Studienkrankenhaus intensivmedizinisch betreut werden. Als Endpunkte werden Verschreibungsfehler in unterschiedlichen Schweregraden (leicht, potenziell, schwer) erfasst. UAE werden den schweren Verschreibungsfehlern zugerechnet und hinsichtlich des Schweregrads ihrer potenziellen oder tatsächlichen Wirkung beim Patienten differenziert. Das Spektrum der geprüften UAE beginnt mit Fehlern, die eine verstärkte Beobachtung der Patientin / des Patienten erfordern, über Fehler, die eine Änderung der Arzneimitteltherapie nach sich ziehen, bis zu Fehlern mit Todesfolge. Die Beurteilung der Verschreibungsfehler erfolgt durch ein unabhängiges Expertenteam, das nicht an der Studiendurchführung beteiligt ist. Als Intervention wird ein CPOE/CDS-System, in das patientenbezogene Daten integriert wurden, eingesetzt. Sämtliche Verordnungen werden laufend und zeitnah in das CPOE/CDS-System eingegeben, und das Prüfergebnis wird den betreuenden Ärzten unmittelbar nach Eingabe der Verordnung als Warnung zu möglichen Medikationsfehlern rückgemeldet. In der Kontrollgruppe erfolgt die im Studienkrankenhaus herkömmliche, papierbasierte Betreuung der Patienten ohne Einsatz eines CPOE/CDS-System. An dieser Studie waren n = 90 Patientinnen/Patienten beteiligt, die insgesamt 160 Patiententage auf einer Intensivstation des Studienkrankenhauses betreut wurden und in diesem Zeitraum 2.510 Verschreibungen erhielten. Im Durchschnitt hatten die Patientinnen/Patienten der Interventionsgruppe 17 gleichzeitig verschriebene Arzneimittel (bei 1.286 Verschreibungen) und die Patientinnen/Patienten der Kontrollgruppe fünfzehn gleichzeitig verschriebene Arzneimittel (bei 1.224 Verschreibungen). Insgesamt zeigten sich in der Interventionsgruppe mit 44 Verschreibungsfehlern (3,4 % aller Verschreibungen) deutlich weniger Verschreibungsfehler als in der Kontrollgruppe (331 Fehler insgesamt, 27,0 % aller Verschreibungen), wobei mit Hilfe des CPOE/CDS-Systems vor allem leichte Verordnungsfehler fast vollständig identifiziert werden können. Nur 1,3 Prozent sämtlicher Medikationsfehler wurden als Arzneimittelinteraktionen klassifiziert und spielten damit hinsichtlich der Gesamtheit der Medikationsfehler keine Rolle. Tatsächliche UAE (schwere Medikationsfehler) traten in beiden Studiengruppen sehr selten auf, waren aber statistisch ebenfalls in der Interventionsgruppe (2 UAE) signifikant seltener als in der Kontrollgruppe (12 UAE). Das Bias-Risiko dieser Studie wird durch das Studiendesign (Querschnittsstudie) und die kleine Studienpopulation erhöht. Das Bias-Risiko wird insgesamt als mittel eingestuft.

Judge et al. 2006¹³⁶ prüfen in einer randomisierten, kontrollierten Studie, die Auswirkungen eines CPOE/CDS-Systems auf die Verschreibungsqualität in Langzeitpflegeeinrichtungen in den USA. Hierfür analysieren sie den Einfluss der computergenerierten Warnungen auf das tatsächliche Verschreibungsverhalten der Ärztinnen und Ärzte und untersuchen, für welche Arzneimittelgruppen die häufigsten Warnungen ausgegeben werden. Sowohl in den Pflegeeinrichtungen der Interventions- als auch in denen der Kontrollgruppe wurden elektronische Verordnungssysteme (CPOE) bereits mehrere Jahre eingesetzt. Jedoch nur die drei Einrichtungen der Interventionsgruppe wurden

zusätzlich mit einem System zur klinischen Entscheidungsunterstützung (CDS-System) ausgestattet, das Warnungen bei potenziell unangemessenen Arzneimittelverordnungen erzeugt. Während der einjährigen Studiendauer wurden den 445 Studienteilnehmern insgesamt 47.997 Arzneimittel verordnet; im Durchschnitt rund neun Verordnungen pro Monat und Patient/in. Die häufigsten Warnungen vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen betrafen zentral-nervöse Nebenwirkungen, zu starke Sedierung, arzneimittelverursachte Konstipation sowie Probleme aufgrund von Niereninsuffizienz oder einen gestörten Elektrolythaushalt. Zwölf Prozent der Warnungen standen im Zusammenhang mit einem in den USA gebräuchlichen Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung (Warfarin). Als Hauptergebnisse zeigt sich zusammenfassend, dass aufgrund der computerunterstützten Arzneimittelprüfung im Vergleich zur Kontrollgruppe nur rund 11 Prozent der Verordnungen verändert werden. Das heißt, dass in dieser Studie das tatsächliche Ordnungsverhalten der Ärztinnen und Ärzte nur relativ geringfügig durch den Einsatz des CDS-Systems beeinflusst wird.

Aufgrund fehlender Angaben zu relevanten methodischen Aspekten (v. a. Drop-out-Rate, Patientencharakteristika, Störvariablen) kann das Bias-Risiko nicht eingeschätzt werden und wird deshalb insgesamt als unklar bewertet. Die Patientenrelevanz der Ergebnisse bleibt ebenfalls unklar, da hierfür geeignete Endpunkte wie z. B. UAE oder Mortalitätsraten nicht angegeben werden.

Tamblyn et al. 2003²⁶² untersuchen in einer cluster-randomisierten kontrollierten Studie ebenfalls die Effekte eines computerunterstützten Entscheidungssystems (CDS-Systems) in Hinblick auf die Verordnung und Reduktion unangemessener Arzneimittel (PIM) bei Patientinnen und Patienten mit einem Alter von über 65 Jahren. Das eingesetzte CDS-System generiert – basierend auf einem Expertenkonsensus¹⁸⁰ – Warnungen für 159 klinisch relevante Ordnungsprobleme. Während eines zweimonatigen Beobachtungszeitraums vor Beginn der Studie wurde bei 33,3 Prozent der Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe (n = 2.092) und bei 31,8 Prozent der Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe (n = 1.996) mindestens eine potenziell unangemessene Verordnung festgestellt. In der Studienphase werden in der Interventionsgruppe (Einsatz von CDS-System) im Vergleich zur Kontrollgruppe (kein CDS-System) signifikant weniger (18 %) neue, potenziell unangemessene Arzneimittelverordnungen (PIM) ausgestellt. Die Reduktion der PIM in der Interventionsgruppe wurde durch die Reduktion unterschiedlicher Medikationsfehler erreicht (v. a. Kontraindikationen, Mehrfachverschreibung, zu lange Therapiedauer). Arzneimittelinteraktionen waren in beiden Studiengruppen in weniger als 1 Prozent der Grund für unangemessene Arzneimittelverordnungen. Die Ergebnisse zum Absetzen von unangemessenen Arzneimitteln sind dagegen selektiver, da nur für das Absetzen von Arzneimitteln mit potenzieller Arzneimittelinteraktion (drug-drug interaction) sowie für Doppelverordnungen ein signifikanter Effekt des CDS-Systems festgestellt wurde. Auf das Absetzen von Arzneimitteln, die ein Interaktionspotenzial mit Erkrankungen oder mit dem Alter der Studienteilnehmer aufweisen, wurde kein Interventionseffekt beobachtet. Die

Studienergebnisse zeigen auch, dass die Effektivität des CDS-System bei Ärztinnen und Ärzten, die im Umgang mit Computern erfahren sind, signifikant positiv beeinflusst wird. Computererfahrene Ärztinnen und Ärzte in der Interventionsgruppe verordneten um 30 Prozent weniger unangemessene Arzneimittel als ihre Kolleginnen und Kollegen in der Kontrollgruppe. Die Studienautoren führen darüber hinaus an, dass in den ersten Studienmonaten rund 22 Prozent der teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte relevante Probleme in der konkreten Anwendung des CDS-Systems hatten. Erst nach sechs Monaten sank dieser Anteil auf 4 Prozent%.

Ein methodischer Vorteil dieser Studien ist die große Studienpopulation, jedoch wird das Bias-Risiko durch fehlende Angaben zur Studienmethodik (Drop-out-Raten, Randomisierung) erhöht. Darüber hinaus sind die verwendeten Kriterien zur Beurteilung der Unangemessenheit einer Arzneimitteltherapie nicht hinreichend klar dargestellt. Die Erfassung wichtiger patientenrelevanter Endpunkte (UAE, Hospitalisierung, Lebensqualität, Mortalität) fehlt. Insgesamt wird dieser Studie ein mittleres Bias-Risiko attestiert.

Das Studienziel von **van Doormaal et al. 2009**²⁷⁵ ist die Prüfung der Effekte eines neu implementierten CPOE/CDS-Systems auf die Inzidenz von Medikationsfehlern und vermeidbaren unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE) in zwei Krankenanstalten in den Niederlanden. Diese Studienendpunkte (Medikationsfehler und vermeidbare UAE) wurden im Rahmen einer unterbrochenen Zeitreihenanalyse erfasst: Der rund fünfmonatigen Datenerhebungsphase vor Implementierung der elektronischen Systeme zur Interaktionsprüfung (Kontrollphase: n = 592 Patientinnen und Patienten) folgte die Implementierungsphase, während der die Datenerhebung für rund vier Monate unterbrochen wurde. Anschließend wurden die Studienendpunkte über einen Zeitraum von rund fünf Monaten erneut erfasst (Interventionsphase: n = 603 Patientinnen und Patienten). Medikationsfehler wurden in dieser Studien unterteilt in administrative Fehler (z. B. schlechte Lesbarkeit der Verordnung, unvollständige Patientendaten), Dosierungsfehler, Behandlungsfehler (z. B. nicht indizierte Medikation) sowie Übertragungsfehler. Die Ergebnisse zeigen, dass die Einführung des CPOE/CDS-Systems Medikationsfehler unmittelbar und signifikant um 40,3 Prozent reduziert. Den größten Einfluss hat das CPOE/CDS-System auf die Häufigkeit von administrativen Fehlern, Dosierungs- und Übertragungsfehlern. Die als Behandlungsfehler kategorisierten Fehler waren bereits in der Kontrollphase vergleichsweise selten (knapp 4 % der Verordnungen) und konnten durch die Implementierung des CPOE/CDS-Systems nicht signifikant reduziert werden. In der Kontrollphase trat bei 15,5 Prozent der Patientinnen und Patienten mindestens ein vermeidbares UAE auf, in der Interventionsphase waren es 7,3 Prozent. Es zeigte sich jedoch schon während der Kontrollphase ein deutlicher Trend zur Reduktion vermeidbarer UAE. Wird dieser Trend in der statistischen Auswertung berücksichtigt, kann nach Ansicht der Studienautoren die beobachtete Reduktion der vermeidbaren UAE nicht auf die Implementierung des CPOE/CDS-Systems zurückgeführt werden. Auf die Häufigkeit von schwerwiegenden

UAE (d. h. UAE-bedingte Hospitalisierung, UAE-bedingte Mortalität) zeigt die Implementierung des CPOE/CDS-Systems ebenfalls keinen Einfluss.

Das Bias-Risiko für die Ergebnisse dieser Studie wird aufgrund des Studiendesigns als Zeitreihenanalyse deutlich erhöht. Inwieweit relevante Patientencharakteristika in der Kontroll- und Interventionsphase gleich verteilt waren, kann aufgrund der fehlenden Daten hierzu nicht bewertet werden. Die Intervention dieser Studie ist nicht einheitlich, da in den beiden Krankenanstalten zwei unterschiedliche kommerzielle CPOE/CDS-Systeme eingesetzt wurden. Insgesamt wird das Bias-Risiko für diese Studie als hoch eingestuft.

Fragestellung 2 (Andere Maßnahmen als elektronische Verordnungssysteme)

Bregnhøj et al. 2009³⁷ vergleichen in ihrer randomisiert kontrollierten Studie (RCT) die Auswirkungen eines einfachen Schulungsprogramms mit einem kombinierten Schulungsprogramm auf das Verschreibungsverhalten von 41 niedergelassenen Ärztinnen/Ärzten in der Primärversorgung. Als primärer Endpunkt wird eine Veränderung des Medication Appropriateness Index (MAI) geprüft. Im Rahmen des einfachen Schulungsprogramms werden von Pharmazeutinnen/Pharmazeuten im Wesentlichen allgemeine Informationen zu Polypharmazie bei älteren Patientinnen/Patienten an die studienbeteiligten Ärztinnen/Ärzten weitergegeben. Demgegenüber umfasst das kombinierte Schulungsprogramm eine zusätzliche konkrete Besprechung der laufenden Arzneimitteltherapie der einzelnen Patientinnen und Patienten und davon abgeleitete konkrete Empfehlungen zur Anpassung der Arzneimitteltherapie durch klinisch Pharmakologinnen/Pharmakologen. Die Studienergebnisse zeigen, dass nur das kombinierte Schulungsprogramm mit spezifischen Empfehlungen zur einer signifikanten Verbesserung der Arzneimitteltherapie führt (MAI). Für die allgemeine, einfache Schulung ohne konkrete Empfehlungen zeigt sich kein signifikanter Effekt auf den MAI.

Die Studie von Bregnhøj et al. weist beträchtliche methodische Limitationen auf. Weniger als 15 Prozent der zur Studienteilnahme eingeladenen Ärztinnen/Ärzte haben tatsächlich an der Studie teilgenommen. Ein Selektionsbias ist hierdurch sehr wahrscheinlich. Darüber hinaus erfolgte keine Standardisierung der Patientendaten, d. h., diese Daten lagen für die Besprechung der laufenden Arzneimitteltherapie (Studienintervention) in sehr unterschiedlicher Quantität und Qualität vor. Arzneimittelverschreibungen von anderen als den studienbeteiligten Ärztinnen/Ärzten wurden nicht berücksichtigt. Das Bias-Risiko für diese Studie wird insgesamt als hoch eingestuft.

Denneboom et al. 2007⁶¹ vergleichen in ihrer clusterrandomisierten Interventionstudie zwei unterschiedliche Formen des Monitoring der Arzneimitteltherapie (Fallbesprechung versus schriftliches Feedback) in Bezug auf eine Modifizierung der Arzneimitteltherapie und die damit verbundenen Kosten bzw. Einsparungen. Hierzu

führen Pharmazeutinnen/Pharmazeuten Arzneimittelhebungen an n = 738 Patientinnen/Patienten durch und leiten diese an niedergelassene Ärztinnen/Ärzte ihrer Wahl weiter. Ein persönlicher Kontakt mit den Ärztinnen/Ärzten führte zu signifikant mehr klinisch relevanten Änderungen der Arzneimitteltherapie als ein ausschließlich schriftlicher Austausch. Beide Methoden erzielten Kosteneinsparungen, wobei der höhere Kosten- und Zeitaufwand der Fallbesprechungsgruppe durch die etwas höheren Kosteneinsparungen in dieser Gruppe gedeckt wird. Da sich der erzielte positive Interventionseffekt mit zunehmender Follow-up-Dauer verringert, verweisen die Studienautoren auf die Wichtigkeit einer regelmäßigen Evaluierung der Arzneimitteltherapie im Rahmen der routinemäßigen Zusammenarbeit zwischen Pharmazeutinnen/Pharmazeuten und niedergelassenen Ärztinnen/Ärzten.

Limitiert wird die Studienqualität durch teilweise unvollständige Daten (v. a. hinsichtlich der Randomisierung und der prognostischen Merkmale in der Interventions- und Kontrollgruppe) sowie dadurch, dass die studienbeteiligten Ärztinnen/Ärzte nicht per Zufall, sondern von den Pharmazeutinnen/Pharmazeuten selbst ausgesucht wurden (Risiko für sogenannten „convenience bias“). Insgesamt wird das Bias-Risiko für diese Studie als hoch bewertet.

Gallagher et al. 2011⁹¹ untersuchen, ob die Anwendung der STOPP/START-Kriterien bei älteren, hospitalisierten Patientinnen und Patienten eine verbesserte Arzneimitteltherapie bewirkt. Die STOPP/START-Kriterien sind Instrumente zur Detektion inadäquater Arzneimittelverschreibungen. Sie führen hierzu eine randomisierte kontrollierte Single-Center-Studie mit insgesamt n = 382 Patientinnen und Patienten durch, die mindestens 65 Jahre alt sind und die über die Notaufnahme in das Studienkrankenhaus aufgenommen wurden. Im Rahmen der Studienintervention werden auf Basis des Arzneimittelreviews mittels der STOPP/START-Kriterien insgesamt 183 Empfehlungen zu einer Anpassung der Arzneimitteltherapie an die/den betreuende/n Ärztin/Arzt weitergeleitet. Von den betreuenden Ärzten werden 91 Prozent der STOPP-Empfehlungen und 97 Prozent der START-Empfehlungen akzeptiert und die Arzneimittelverordnungen entsprechend geändert. Die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe erhalten die im Studienkrankenhaus übliche medizinisch-pharmakologische Versorgung („usual care“). Primäre Studienendpunkte sind die Angemessenheit der Arzneimitteltherapie (erfasst mit dem Medication Appropriateness Index, MAI) sowie die Häufigkeit von Untermedikation, das heißt die Nichtverordnung klinisch indizierter Arzneimittel (erfasst mit dem Assessment of Underutilization, AOU). Als Hauptergebnis zeigt sich zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus, dass durch die Anwendung der START/STOPP-Kriterien insgesamt die Angemessenheit der Arzneimitteltherapie (MAI) gegenüber der Kontrollgruppe signifikant verbessert wird. Am stärksten werden Dosierungsfehler und potenzielle Arzneimittelinteraktionen reduziert. Ebenfalls zeigt sich, dass die Häufigkeit der Untermedikation in der Interventionsgruppe signifikant stärker reduziert wird als in der Kontrollgruppe. Im Nachbeobachtungszeitraum schwächen sich die Interventionseffekte zwar etwas ab, doch auch zur Folgeerhebung

sechs Monate nach der Entlassung zeigt die Interventionsgruppe einen signifikant besseren MAI-Score sowie signifikant weniger Untermedikation als die Kontrollgruppe. Hinsichtlich der geprüften sekundären Studienendpunkte Gesamtmortalität, Dauer des Krankenhausaufenthalts und Häufigkeit von Stürzen wurden keine Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe beobachtet.

Methodische Limitationen dieser Studie sind die Durchführung als Single-Center-Studie und die fehlende Verblindung der Studienintervention. Zur Prüfung von Unterschieden hinsichtlich der Mortalität ist die Teststärke wahrscheinlich zu gering. Indikatoren mit deutlicher Patientenrelevanz wie Lebensqualität und UAE wurden nicht als Endpunkte erfasst. Insgesamt wird das Bias-Risiko dieser Studie jedoch als gering bewertet.

Garfinkel et al. 2007⁹² entwickeln einen eigenen Algorithmus zur Beurteilung der Angemessenheit der Arzneimitteltherapie und der nachfolgenden Therapieanpassung („geriatric-palliative approach“, geriatrisch-palliativer Ansatz). In einer kontrollierten Interventionsstudie an einem geriatrischen Patientenkollektiv (Durchschnittsalter von über 80 Jahren) untersuchen sie die Wirksamkeit dieses Ansatzes inklusive der Auswirkungen einer Reduktion der laufenden Arzneimitteltherapie auf Mortalität, Einlieferungsrate in akute Notfalleinrichtungen und Kostenaspekte. Die Studienpopulation bilden n = 119 Studienpatienten und n = 71 Kontrollpatienten aus sechs geriatrischen Einrichtungen; der Beobachtungszeitraum (Follow-up) beträgt ein Jahr. Insgesamt wurden 332 Arzneimittel bei 119 Patienten abgesetzt (im Durchschnitt 2,8 Arzneimittel pro Patient/in). Relevante unerwünschte Wirkungen, die auf das Absetzen der Arzneimittel zurückzuführen sind, wurden nicht beobachtet. Im Gegenteil, die Mortalitätsrate war in der Interventionsgruppe (Reduktion der Arzneimitteltherapie) mit 21 Prozent signifikant geringer als in der Kontrollgruppe mit 45 Prozent. Ebenso zeigte sich eine signifikant geringere Rate von Notfallaufnahmen in der Interventionsgruppe (12 %) als in der Kontrollgruppe (30 %). Zusätzlich war die Anwendung des geriatrisch-palliativen Ansatzes mit einer substanziellen Reduktion der Arzneimittelkosten assoziiert.

Das Bias-Risiko dieser Studie wird durch die fehlende Randomisierung sowie dadurch erhöht, dass einige Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn deutlich inadäquat therapiert wurden und sich dadurch eine Überschätzung des Interventionseffekts ergibt. Insgesamt wird für diese Studie ein mittleres Bias-Risiko eingeschätzt.

Gillespie et al. 2009⁹⁶ untersuchen in ihrem RCT mit n = 400 Patientinnen und Patienten im Alter von über 80 Jahren die Auswirkung von Interventionen durch Pharmazeutinnen/Pharmazeuten auf die Morbidität, die Hospitalisierungsrate (gesamt und arzneimittelbezogen) sowie die Gesamtkosten pro Patient im intramuralen Bereich (Krankenhaus). Die Intervention durch die Pharmazeutinnen/Pharmazeuten besteht in der Erhebung und Durchsicht der Arzneimittelanamnese sowie der Beratung des

Hausarztes bezüglich Arzneimittelpräparat, Dosierung und Arzneimittelmonitoring. Zusätzlich erhalten die Patientinnen und Patienten Informationen und klare Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie während des Krankenhausaufenthaltes sowie bei der Entlassung aus dem Krankenhaus. Die Ergebnisse zeigen, dass im Nachbeobachtungszeitraum (12 Monate) die arzneimittelbezogenen Krankenhausaufnahmen sowie die Gesamtkosten pro Patient in der Interventionsgruppe signifikant geringer sind als in der Kontrollgruppe. Die Gesamthäufigkeit von Krankenhauswiederaufnahmen ist in der Interventionsgruppe ebenfalls geringer als in der Kontrollgruppe, dieser Effekt ist jedoch nicht signifikant.

Das Bias-Risiko für die Studienergebnisse zum Endpunkt Krankenhausaufnahmen wird erhöht, da bezüglich der Patientennutzung von Primary-Care-Einrichtungen während des Nachbeobachtungszeitraums nur beschränkte Informationen vorliegen. Zusätzlich waren insgesamt nur drei Pharmazeutinnen/Pharmazeuten in die Studienintervention involviert. Insgesamt wird das Bias-Risiko für diese Studie jedoch als gering eingestuft.

Graffen et al. 2004¹⁰⁴ untersuchen in ihrer Pilotstudie den Einfluss eines Arzneimittelreviews, d. h. einer Überprüfung und gegebenenfalls Veränderung der gesamten Arzneimitteltherapie, bei n = 402 älteren Polypharmaziepatienten (über 65 Jahren), die zu Hause leben und ambulant von ihrem Hausarzt betreut werden, im Vergleich zur herkömmlichen Versorgung. Die Studie wird in einem ländlichen Gebiet in Australien durchgeführt. Endpunkte der Studie sind die Lebensqualität (gemessen mittels SF-36) sowie arzneimittelassoziierte Krankenhauseinweisungen. Bei der Lebensqualität zeigen die Gesamtscores keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Nur für Subskalen (Vitalität und psychisches Wohlbefinden) des SF-36 resultieren in der Interventionsgruppe signifikant bessere Werte als in der Kontrollgruppe. Hinsichtlich der arzneimittelassoziierten Krankenhauseinweisungen können ebenfalls keine signifikanten Interventionseffekte festgestellt werden. Die Ergebnisrate für arzneimittelassoziierte Krankenhauseinweisungen ist jedoch im Untersuchungszeitraum (6 Monate pro Patient/in) für beide Studiengruppen sehr gering, weshalb eine zu geringe Teststärke der Studie für diesen Endpunkt anzunehmen ist.

Die Studie weist relevante methodische Limitationen auf: Vor allem fehlen wesentliche Informationen zu den Patientencharakteristika im Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe und zu den prognostischen Faktoren der Studienteilnehmer nach der Randomisierung. Die Qualität der Randomisierung kann anhand der vorliegenden Daten nicht eingeschätzt werden. Das Bias-Risiko für diese Studie wird als hoch eingestuft.

Hanlon et al. 1996¹²¹ untersuchen in einem RCT den Einfluss langfristiger Interventionen eines klinischen Pharmazeuten bei Personen älter als 65 Jahre mit Polypharmazie auf die Angemessenheit der Arzneimitteltherapie (Medication Appropriateness Index, MAI). Weitere Studienendpunkte sind die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36),

die Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die Compliance der Patienten, das Patientenwissen über ihre Arzneimitteltherapie, die Anzahl der regelmäßig verordneten Arzneimittel, die Patientenzufriedenheit und die Umsetzung der Empfehlungen durch den betreuenden Allgemeinmediziner. Die Ergebnisse zeigen zu beiden erhobenen Nachbeobachtungszeitpunkten (drei bzw. zwölf Monate nach Randomisierung) eine signifikante Verbesserung der Angemessenheit der Arzneimitteltherapie (Gesamtscore MAI) in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) sowie der anderen untersuchten Endpunkte zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Von den schriftlich formulierten Empfehlungen des Pharmazeuten (Veränderung der Arzneimitteltherapie) nach den Voruntersuchungen wurden 55 Prozent in der Interventionsgruppe gegenüber 19 Prozent in der Kontrollgruppe umgesetzt.

Die Zuverlässigkeit der Studienergebnisse ist limitiert, weil die Studienintervention von nur einem einzigen Pharmazeuten durchgeführt wurde. Die Auswirkung von Lerneffekten ist dadurch nur schwer einzuschätzen. Insgesamt wird das Bias-Risiko für diese Studie jedoch als gering bewertet.

Die Kosten-Effektivität der oben beschriebenen Intervention wurde in einer Studie von **Cowper et al. 1998**⁵⁵ bewertet, wobei als Effektmaß der Gesamtscore des MAI gewählt wurde. Die Kosten wurden aus Sicht des Gesundheitssystems bewertet, berücksichtigt wurden die fixen Kosten (Overheadkosten für Pharmazeut/in), die variablen Kosten für die Intervention (Arbeitszeit und Unterlagen) sowie die Kosten der Gesundheitsleistungen für die Patientinnen und Patienten. Den Kosten der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen wurden die Preise des Veteran Medical Affairs Centre zugrunde gelegt und die Preise für Gesundheitsleistungen anderer Anbieter analog dazu berechnet. Die Autoren errechnen für das Studiensetting inkrementelle Kosten von 30 USD pro Reduktion des MAI um einen Punkt (Jahr 1991). Werden die Arzneimittelkosten in der Kalkulation weiter vernachlässigt (da sie nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Studiengruppen sind), ergeben sich inkrementelle Kosten von 7,50 USD je Reduktion des MAI um einen Punkt. Die Kosten der Intervention würden die Gesundheitskosten pro Patient in der Studienpopulation um 6 Prozent erhöhen.

Neben der generellen Einschränkung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse von Hanlon et al. sowie der Tatsache, dass die Studie nahezu ausschließlich an einer männlichen Studienpopulation durchgeführt wurde, unterscheiden sich die in den USA und Österreich eingesetzten Arzneimittel und Arzneimittelpreise deutlich. Eine direkte Übertragung der finanziellen Effekte auf das österreichische Gesundheitssystem ist nicht möglich.

Hugtenburg et al. 2009¹²⁹ prüfen den Einfluss eines Versorgungsprotokolls (sogenanntes IBOM-1-Protokoll für die Betreuung von Patientinnen/Patienten, die mit

fünf oder mehr Arzneimitteln aus dem Krankenhaus entlassen werden) auf Arzneimittelverordnung, Patientenzufriedenheit, Compliance und Mortalität. Die Intervention besteht aus einem Review der neuverordneten Arzneimittel, Evaluierung der Arzneimitteltherapie vor der Krankenhauseinweisung, Hausbesuch einer/eines Pharmazeutin/Pharmazeuten mit Überprüfung der Arzneimittelvorräte, Erstellung einer Arzneimittelübersicht und eines Einnahmeplans für Patient/in und Hausärztin/arzt. Die Studienpopulation sind $n = 715$ Patientinnen/Patienten; der Nachbeobachtungszeitraum sind neun Monate. Die Studienergebnisse zeigen signifikante erwünschte Interventionseffekte auf Aspekte der Arzneimittelverordnung (v. a. geringere Anzahl nicht abgegebener Arzneimittel, häufigere Dosisanpassung, häufigere Kontaktaufnahme mit behandelnden Ärzten oder dem entlassenden Krankenhaus) im Vergleich zur Kontrollgruppe. In Bezug auf Arzneimittel, die für chronische Erkrankungen verschrieben wurden, zeigen sich im Nachbeobachtungszeitraum keine Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten mit der Leistung der niedergelassenen Pharmazeuten ist in der Interventionsgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Auf die Mortalität zeigt die Versorgung gemäß Studienintervention keinen signifikanten Effekt.

Hugtenburg et al. nehmen methodische Einschränkungen zugunsten der Durchführbarkeit der Studie in Kauf (keine Randomisierung der beteiligten Apotheken, Orientierung der Studiengröße an der Durchführbarkeit für die beteiligten Apotheken, Abweichungen vom Studienprotokoll, heterogene Studiengruppen). Die Studienintervention ist insgesamt nur zu einem geringen Grad standardisiert. Die gewählten Studienendpunkte erlauben keine Beurteilung hinsichtlich der Angemessenheit der Arzneimitteltherapie. Das Bias-Risiko wird für diese Studie als hoch eingeschätzt.

Kwint et al. 2011¹⁶⁰ prüfen in einer randomisiert kontrollierten Studie ebenfalls, wie sich Arzneimittelreviews durch Pharmazeutinnen/Pharmazeuten auf arzneimittelbezogene Probleme auswirken (Arzneimittelauswahl, Fehldosierung, Compliance, fehlende Therapie trotz Indikation, UAW). Studienpopulation sind Patientinnen und Patienten, die im Rahmen ihrer Arzneimitteltherapie einen Arzneimitteldispenser verwenden, die älter als 65 Jahre sind und die fünf oder mehr Arzneimittel gleichzeitig einnehmen. Die Interventionsgruppe sind $n = 63$ Teilnehmer; die Kontrollgruppe bilden $n = 55$ Teilnehmer. Studienintervention ist ein kritischer Arzneimittelreview, durchgeführt von zwei Pharmazeutinnen/Pharmazeuten für jeden Teilnehmer aus der Interventionsgruppe. Die Kontrollgruppe erhält keinen Arzneimittelreview. Endpunkte sind die Anzahl von arzneimittelbezogenen Problemen (drug-related problems), die zu einer Empfehlung zur Änderung der Arzneimitteltherapie führen, sowie die Anzahl der tatsächlichen Änderungen. Hauptergebnis der Studie ist, dass in der Interventionsgruppe im Nachbeobachtungszeitraum (sechs Monate nach dem Arzneimittelreview) die Gesamtzahl der arzneimittelbezogenen Probleme, die zu einer Empfehlung führen, signifikant um 29 Prozent verringert wird. Die Analyse der untersuchten Subtypen zeigt, dass die Reduktion der arzneimittelbezogenen Probleme vor allem auf eine Optimierung der

Arzneimittelauswahl sowie auf eine Reduktion von Dosierungsfehlern zurückzuführen ist. In der Kontrollgruppe wird im Nachbeobachtungszeitraum nur eine insignifikante Reduktion um 5 Prozent der Gesamtzahl der arzneimittelbedingten Probleme beobachtet. Auf die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelereignisse zeigt sich kein Interventionseffekt.

Limitationen dieser Studie sind die geringe Patientenrelevanz der untersuchten Endpunkte und die geringe Teststärke zur Prüfung der UAW. Darüber hinaus konnten Arzneimittelanamnesen der Studienteilnehmer im Rahmen der Studie teilweise nicht vollständig erhoben werden. Zusätzlich wurden Interventions- und Kontrollgruppe von denselben Ärztinnen/Ärzten und Pharmazeutinnen/Pharmazeuten betreut, weshalb unbeabsichtigte Interventionseffekte in der Kontrollgruppe nicht ausgeschlossen werden können. Das Bias-Risiko für diese Studie wird als mittel eingestuft.

Lenaghan et al. 2007¹⁶⁶ untersuchen ebenfalls den Einfluss eines Arzneimittelreviews auf die Anzahl der Krankenhauseinweisungen bei älteren Patientinnen und Patienten (über 80 Jahre), die ein hohes Risiko für arzneimittelassoziierte Probleme aufweisen. Weiters erheben sie, ob sich durch die Intervention Veränderungen hinsichtlich der Mortalität, der Einweisung in Pflegeheime, der Anzahl an verordneten Arzneimitteln oder der selbstbewerteten Lebensqualität (EQ-5D) zeigen. Die Arzneimittelreviews finden aufgrund der Immobilität der beteiligten Patientinnen und Patienten in deren Wohnung statt, wobei sämtliche Reviews von einer einzelnen Pharmazeutin durchgeführt werden und sämtliche Studienteilnehmer aus einer Praxis in Norfolk (UK) stammen. Hinsichtlich der Krankenhauseinweisungen werden bei den n = 136 Studienteilnehmern keine signifikanten Unterschiede festgestellt; im Untersuchungszeitraum (6 Monate) werden nur 20 Einweisungen in der Interventionsgruppe und 21 in der Kontrollgruppe verzeichnet. Auch hinsichtlich der Mortalität (7 Fälle in der Interventionsgruppe, 6 Fälle in der Kontrollgruppe), der Einweisungen in Pflegeheime (1 Einweisung in der Interventionsgruppe, 3 Einweisungen in der Kontrollgruppe) und der selbstbewerteten Lebensqualität (EQ-5D) können keine signifikanten Unterschiede im Beobachtungszeitraum festgestellt werden. Lediglich die Anzahl der verordneten Arzneimittel wird in der Interventionsgruppe signifikant reduziert (durchschnittliche Reduktion um 0,87 Arzneimittel pro Patientin/Patient).

Limitiert ist die Studienqualität aufgrund der geringen Standardisierung der Intervention (nur eine einzige Pharmazeutin führte sämtliche Reviews durch). Darüber hinaus wurden alle Studienteilnehmer aus derselben Ordination rekrutiert. Das Bias-Risiko für diese Studie wird als mittel eingeschätzt.

Lisby et al. 2010¹⁶⁹ untersuchen den Einfluss eines interdisziplinären systematischen Arzneimittelreviews auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei Patientinnen/Patienten ab 70 Jahren, die auf eine Station für Innere Medizin eingewiesen wurden. Weiter wird der Einfluss dieser Intervention auf Morbidität und Mortalität (Dauer bis zur

ersten Wiederaufnahme, Anzahl der Wiederaufnahmen, Inanspruchnahme von ärztlicher Versorgung im niedergelassenen Bereich) und auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten gemessen. Die Patientinnen und Patienten werden nach Aufnahme ins Studienkrankenhaus und standardmäßiger Behandlung (Überprüfung der Arzneimitteltherapie durch einen Assistenzarzt bei Aufnahme und Kontrolle binnen 24 Stunden nach Aufnahme durch einen Facharzt für Innere Medizin) randomisiert. Erst nach dieser Versorgung wird die Intervention durchgeführt (Arzneimittelreview durch einen klinischen Pharmazeuten und einen klinischen Pharmakologen unter Berücksichtigung der Krankenakte und Laborwerte). Die aus dem interdisziplinären Arzneimittelreview abgeleiteten Empfehlungen werden der/dem behandelnden Ärztin/Arzt nur schriftlich übermittelt. Die Studie zeigt im dreimonatigen Nachbeobachtungszeitraum weder signifikante Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Dauer des Krankenhausaufenthaltes noch bei den sekundären Endpunkten (Dauer bis zur ersten Wiederaufnahme, Anzahl der Wiederaufnahmen, Inanspruchnahme von ambulanten Gesundheitsdienstleistungen). Die Autoren führen dieses Ergebnis zum Teil darauf zurück, dass die standardmäßige Versorgung im Studiensetting bereits sehr gut ist, andererseits werden auch nur weniger als die Hälfte der schriftlichen Empfehlungen, die aus dem Arzneimittelreview resultieren, durch die Ärztinnen/Ärzte umgesetzt. Im Rahmen dieser Studie wird eine Subgruppenanalyse mit jenen Patientinnen und Patienten durchgeführt, bei denen die Empfehlungen des interdisziplinären Teams durch die behandelnden Ärzte umgesetzt wurden, und festgestellt, dass diese Patientengruppe eine deutlich höhere Aufenthaltsdauer zeigt. Die Autoren vermuten, dass es sich bei dieser Gruppe um Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenderen Erkrankungen handelt und die behandelnden Ärztinnen/Ärzte bei dieser Patientengruppe die Empfehlungen eher aufgreifen. Insofern plädieren sie, Arzneimittelreviews gezielt für spezifische Patientengruppen und nicht undifferenziert für alle Patienten durchzuführen.

Durch die fehlende Verblindung sowie durch die Tatsache, dass die behandelnden Ärztinnen/Ärzte in beiden Studienarmen tätig waren, wird die Beurteilung des Interventionseffekts erschwert. Das Bias-Risiko für diese Studie wird aber insgesamt als gering eingeschätzt.

Olsson et al. 2010¹⁹⁸ untersuchen in ihrer Interventionsstudie mit $n = 302$ Studienteilnehmern, inwieweit ein patientenorientiertes Arzneimittelmonitoring in Pflegeheimen mit einer Verbesserung der Arzneimitteltherapie im Zusammenhang steht. Die Studienintervention setzt sich zusammen aus einer Arzneimittelanamnese, der Dokumentation sämtlicher in Anspruch genommener Gesundheitsdienste und einem ärztlichen Arzneimittelreview. Auf dieser Basis erfolgt eine Adaption der laufenden Arzneimitteltherapie. Interventionsgruppe sind vier Pflegeeinrichtungen in Schweden, während vier weitere Pflegeeinrichtungen als Kontrollgruppe fungieren. Die Studienergebnisse zeigen eine signifikante Verbesserung der Verordnungsqualität (Reduktion von Medi-

kationsfehlern) und einen verringertem Arzneimittelverbrauch (Reduktion der verordneten Arzneimittel). Auf die Mortalität hat die Intervention keinen Einfluss.

Limitiert wird die Studienqualität vor allem durch die geringe Standardisierung der Intervention und der Endpunkte. Darüber hinaus fehlen Daten zu Drop-out-Raten. Die (zunächst geplante) Randomisierung der teilnehmenden Pflegeeinrichtungen konnte nicht realisiert werden. Insgesamt wird das Bias-Risiko der Studienergebnisse als hoch bewertet.

Sellors et al. 2003²⁴¹ gehen in ihrer Studie mit n = 889 Teilnehmern ebenfalls der Frage nach, welchen Einfluss Arzneimittelreviews durch Pharmazeutinnen/Pharmazeuten bei älteren Patientinnen und Patienten (> 65 Jahren) mit Polypharmazie haben. Die Intervention findet in Hausarztpraxen statt und hat das Ziel, die Komplexität der Arzneimitteltherapie zu reduzieren und patientenrelevante Endpunkte zu verbessern. Studienendpunkte sind Anzahl der täglich einzunehmenden Arzneimittel, Arzneimittelkosten, Inanspruchnahme und Kosten von Gesundheitsdienstleistungen sowie die selbstbewertete Lebensqualität (SF-36). Die Studie zeigt bei keinem der angeführten Endpunkte einen signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Das Bias-Risiko für diese Studie wird als gering eingeschätzt.

Trygstad et al. 2005²⁶⁸ gehen in ihrer Studie der Frage nach, ob ein (zusätzlicher) computergestützter Arzneimittelreview durch Pharmazeutinnen/Pharmazeuten einen Einfluss auf die Verschreibungsqualität bei gleichzeitiger Reduktion der Kosten hat. Die Untersuchung stellt die Ergebnisse einer Intervention in 253 Pflegeheimen jenen in 131 Kontrolleinrichtungen gegenüber, wobei der Arzneimittelreview in eine Reihe von Maßnahmen eingebettet ist, die im Studienort (North Carolina, USA) im Rahmen eines Gesundheitsfürsorgeprogramms (Medicaid) zur Verbesserung der Arzneimittelversorgung der Bevölkerung durchgeführt werden. Von der North Carolina Polypharmacy Initiative (NCPPI) werden verpflichtende Arzneimittelreviews, die von Konsiliar-Pharmazeutinnen/Pharmazeuten gemeinsam mit den behandelnden Ärztinnen/Ärzten in Pflegeheimen erstellt werden, und die landesweit durchgeführten sogenannten Drug Utilization Reviews (die den Einsatz bestimmter Arzneimittel im Fokus haben) zusammengeführt. Bei der hier beschriebenen Intervention werden aus den Medicaid-Abrechnungsbelegen für alle Patientinnen/Patienten der teilnehmenden Pflegeheime computergestützt Arzneimittelprofile erstellt. Diese enthalten Warnungen hinsichtlich potenzieller arzneimittelassoziierter Probleme gemäß Beers-Liste, aufgrund von ökonomischen Kriterien oder auf Basis einer sogenannten „Clinical Initiatives List“ sowie Warnungen zu potenziellen Mehrfachverschreibungen und Therapiedauer. (Die „Clinical Initiatives List“ listet 16 Arzneimittel bzw. Arzneimittelklassen, deren Anwendung bei der Studienpopulation kritisch zu prüfen ist). Die Pharmazeutinnen/Pharmazeuten prüfen die generierten Warnungen und erstellen für jede/n Patientin/Patienten – unter Berücksichtigung der Patientenakte – Empfehlungen für die/den behandelnde/n Ärztin/Arzt und dokumentieren die Umsetzung dieser Empfehlungen.

Endpunkte sind der Rückgang der Warnungen sowie die Kosten für die Arzneimitteltherapie. Die Studienergebnisse zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe beim Rückgang der computergenerierten Warnungen, die aufgrund der Beers-Liste, der Therapiedauer oder aufgrund potenzieller Mehrfachverschreibungen erzeugt wurden. Hingegen zeigt sich ein signifikanter Interventionseffekt bei den Warnungen, die aufgrund der ökonomischen Kriterien oder aufgrund der „Clinical Initiatives List“ generiert wurden. Die geringe Anzahl von Empfehlungen für Therapieänderungen auf Basis der Beers-Liste ist laut Studienautoren auch darauf zurückzuführen, dass bereits die obligatorischen in Pflegeheimen durchgeführten Arzneimittelreviews (sogenannte „Drug Regimen Reviews“) die Arzneimittel der Beers-Liste berücksichtigen.

Eine weitere Publikation von **Trygstad et al.**²⁶⁹ aus dem Jahr 2009 bezieht sich ebenfalls auf diese Studie, inkludiert jedoch auch prospektiv durchgeführte Arzneimittelreviews durch Pharmazeutinnen/Pharmazeuten. Im Rahmen dieser Studie werden Patientenkohorten in Bezug auf die Intervention (prospektives und/oder retrospektives Arzneimittelreview), die Empfehlungen durch Pharmazeutinnen/Pharmazeuten und die Umsetzung dieser Empfehlungen gebildet. Wie in der früheren Publikation von Trygstad ist es das Studienziel, die Effekte der Interventionen auf die Arzneimitteltherapie, die Kosten und die Anzahl der Warnungen zu prüfen. Zusätzlich werden auch die Interventionseffekte auf die Anzahl von Krankenhauseinweisungen untersucht. Die Studienergebnisse zeigen die stärkste Reduktion der Arzneimittelkosten in der Kohorte mit dem retrospektiven Review. Für diese Patientengruppe zeigt sich auch eine Reduktion des relativen Risikos für Hospitalisierungen. Aber auch für die Gesamtpopulation zeigt sich eine signifikante Reduktion der Arzneimittelkosten, deren monatlicher Betrag die Kosten des retrospektiven Reviews übersteigt. Für Warnungen, die auf Basis der Beers-Liste, der Therapiedauer oder der potenziellen Mehrfachverschreibungen generiert werden, zeigt sich in keiner Kohorte ein signifikanter Interventionseffekt. Die computergenerierten Warnungen für die „Clinical Initiatives List“ (siehe oben) zeigen ebenso wie jene aufgrund ökonomischer Kriterien für alle Kohorten einen signifikanten Rückgang im Vergleich zur Kontrollgruppe. Insofern bestätigen die Auswertungen von Trygstad et al. 2009 die Ergebnisse der vorangehenden Publikationen auf Basis einer differenzierteren Auswertung.

Beide Studien von Trygstad weisen methodische Einschränkungen auf. In beiden Studien erfolgt keine Randomisierung; die Pflegeheime entscheiden selbst, ob sie in der Interventions- oder in der Kontrollgruppe teilnehmen wollen. Die Studienendpunkte weisen eine geringe Patientenrelevanz auf, nur in der Studienauswertung von 2009 wird die Hospitalisierungsrate berichtet. Vorteilhaft sind die Größe der Studienpopulation und die hohe Anzahl der teilnehmenden Pharmazeutinnen/Pharmazeuten. Das Bias-Risiko wird für diese Studie als mittel eingeschätzt.

Vinks et al. 2009²⁸⁰ untersuchen in ihrer kontrollierten Interventionsstudie an n = 174 Polypharmaziepatienten im Alter von über 65 Jahren, inwieweit eine von niedergelassenen Pharmazeutinnen/Pharmazeuten durchgeführte Auflistung empfohlener Anpassungen der Arzneimitteltherapie die Anzahl möglicher arzneimittelassoziierter Probleme reduziert. Der Beobachtungszeitraum (Follow-up) beträgt vier Monate. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Reduktion der Anzahl an arzneimittelassozierten Problemen in der Interventionsgruppe und legen damit einen positiven Einfluss der Intervention der Pharmazeutinnen/Pharmazeuten auf die Verschreibungsqualität für die untersuchte Studienpopulation nahe. Eine signifikante Reduktion der Anzahl der verordneten Arzneimittel durch die Intervention wird nicht beobachtet.

Die Studie weist relevante methodische Schwächen auf. Da zu Studienbeginn die Patientinnen/Patienten der Interventionsgruppe eine signifikant höhere Anzahl an Arzneimitteln und arzneimittelassozierten Problemen als die Kontrollgruppe zeigen, ist ein Selektionsbias anzunehmen. Lerneffekte der Pharmazeutinnen/Pharmazeuten und eine nicht intendierte „Mitbehandlung“ der Kontrollgruppe können durch die Studiendurchführung nicht ausgeschlossen werden. Das Bias-Risiko für diese Studie wird als hoch bewertet.

4.2.2 Ergebnisse der zusätzlichen Literatursuche nach systematischen Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit elektronischer Verordnungssysteme

Wie im vorangegangenen Kapitel zur Methodik bereits dargestellt, wurde eine zusätzliche Literatursuche nach systematischen Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit von CPOE/CDS-Systemen ohne Selektion nach Polypharmazie und Alter durchgeführt. Die nachfolgende Tabelle stellt die Hauptergebnisse der identifizierten neun systematischen Übersichtsarbeiten in Hinblick auf die Endpunkte der Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts dar. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre (d. h. ab 2006) eingegrenzt.

Tabelle 4.4:
Systematische Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit von CPOE/CDS-Systemen
ohne Selektion nach Polypharmazie und Alter

Autor, Jahr	Anzahl inkludier- ter Studien	Endpunkte (Anzahl Studien mit signifikanter Reduktion des Endpunkts / Anzahl Studien, in denen Endpunkt geprüft wurde)				
		Medikations- fehler	potenzielle UAE	(tatsächliche) UAE	Hospitali- sierung	Mortalität
Ammenwerth et al. 2008 ⁶	25	23/25	6/9	4/7	k. A.	k. A.
Bryan et al. 2008 ⁴¹	17	5/5	1/1	k. A.	0/1	k. A.
Eslami et al. 2008 ⁶⁸	67	19/24 (Endpunkte zusammengefasst)		(7/10)*	k. A.	0/2*
Reckmann et al. 2009 ²¹⁷	12	12/12	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Robertson et al. 2010 ²¹⁹	21	10/10	10/10	1/3	0/4	0/1
Stürzlinger et al. 2009 ²⁶⁰	12	8/8	1/2	1/2	k. A.	k. A.
Wolfstadt et al. 2008 ²⁹⁴	10	k. A.	5/10 (Endpunkte zusammengefasst)		k. A.	k. A.
Wong et al. 2010 ²⁹⁵	4	k. A.	k. A.	1/4	k. A.	k. A.
Yourman et al. 2008 ²⁹⁹	10	8/10 (Endpunkte zusammengefasst)		k. A.	0/2	k. A.

CPOE = Computerized Physician Order Entry, CDS = Clinical Decision Support, UAE = unerwünschte Arzneimittelereignisse, k. A. = keine Angabe (das heißt, der betreffende Endpunkt wurde in der systematischen Übersichtsarbeit nicht untersucht bzw. nicht dargestellt)

* von Eslami et al. für CPOE/CDS-System berichtet (keine eindeutige Signifikanzprüfung); für CPOE ohne CDS wurden keine Effekt auf UAE festgestellt

** Studie von Han et al. 2006 zeigt eine Erhöhung der Mortalitätsrate nach Einführung von CPOE/CDS

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Die neun identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten ergeben ein weitgehend konsistentes Ergebnismuster: Medikationsfehler sowie potenzielle UAE werden durch die Anwendung der CPOE/CDS-Systeme signifikant verringert. (Potenzielle UAE sind Medikationsfehler, die das Potenzial haben, die Patientin / den Patienten zu schädigen, unabhängig von einer tatsächlichen Schädigung). Der Effekt der CPOE/CDS-Systeme auf die Häufigkeit (tatsächlicher) UAE kann von den inkludierten Übersichtsarbeiten nicht eindeutig beurteilt werden. Die für diesen Endpunkt umfangreichste und qualitativ hochwertige Übersichtsarbeit von Ammenwerth et al.⁶ kommt zu dem Ergebnis, dass in den vier der sieben Primärstudien, die diesen Endpunkt prüfen, das relative

Risiko für das Auftreten von UAE um 35 bis 84 Prozent reduziert wird. In den drei anderen – von Ammenwerth et al. inkludierten – Primärstudien konnte keine Reduktion der UAE beobachtet werden. Die drei Übersichtsarbeiten von Robertson et al. 2010²¹⁹, Stürzlinger et al. 2009²⁶⁰ und Wong et al. 2010²⁹⁵ berichten ebenfalls gemischt signifikante und nicht-signifikante Ergebnisse in Primärstudien hinsichtlich der Reduktion von UAE und stellen daher in ihren Schlussfolgerungen eine widersprüchliche Evidenzlage für den Endpunkt UAE fest.

In keiner der inkludierten Übersichtsarbeiten wird eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungsrate oder der Mortalität durch die Anwendung elektronischer Verordnungssysteme festgestellt^{41, 68, 219, 299}. Jedoch schlussfolgern die Autoren, dass die vorhandene Evidenz für eine abschließende Bewertung der Effekte auf die Hospitalisierung und die Mortalität unzureichend ist. Die in der Übersichtsarbeit von Eslami et al.⁶⁸ inkludierte Primärstudie von Han et al. 2005¹¹⁷ zeigt eine unerwartete Erhöhung der Mortalitätsrate nach Einführung des elektronischen Verordnungssystems auf einer Kinderstation. In einer vergleichbar konzipierten Nachfolgestudie⁶⁰ wurde dieses negative Ergebnis jedoch nicht repliziert.

5 Synthese der Evidenz

Fragestellung 1 – Wirksamkeit elektronischer Verordnungssysteme

Eine Synthese der Evidenz im eigentlichen Sinne ist für Fragestellung 1 aufgrund der kleinen Anzahl inkludierter Studien sowie aufgrund der Heterogenität der einzelnen Studien nur mit erheblichen Einschränkungen möglich. In den nachfolgenden zwei Übersichtstabellen sind die Eckdaten der inkludierten Studien sowie die Ergebnisse der Qualitätsbewertung zusammenfassend dargestellt. Wie in den beiden Tabellen ersichtlich, unterscheiden sich die eingeschlossenen Studien vor allem hinsichtlich des Studiendesigns, der untersuchten Endpunkte sowie in Bezug auf das Studiensetting deutlich voneinander. Eine elektronische Arzneimittelverordnung mit Entscheidungsunterstützung (CPOE/CDS-System) stellt in allen fünf inkludierten Studien die geprüfte Studienintervention dar, aber auch hier zeigen sich Unterschiede zwischen den Studien. Bei Tamblyn et al.²⁶² kommt ein CPOE/CDS-System zum Einsatz, mit dem – basierend auf einem Expertenkonsensus – Warnungen für 159 klinisch relevante Verordnungsprobleme generiert werden. Van Doormal et al.²⁷⁵ setzen in ihren zwei Studienkrankenhäusern zwei unterschiedliche CDS-Systeme ein. Das CPOE/CDS-System von Bertsche et al.²⁶ fokussiert auf die Arzneimittelinteraktionsprüfung und stellt eine kombinierte Intervention dar, weil zusätzlich eine Kontrolle der elektronisch generierten Arzneimittelprüfung durch einen klinischen Pharmazeuten stattfindet.

Das Studiensetting ist in drei der inkludierten Studien stationär in einem Krankenhaus^{26, 53, 275}. Zwei dieser Studien werden auf Intensivstationen durchgeführt^{26, 53}. Dagegen untersuchen Tamblyn et al.²⁶² ambulant betreute Patientinnen und Patienten. Bei Jugde et al.¹³⁶ bilden Pflegeheime in den USA das Studiensetting.

Tabelle 5.1:
Übersicht Evidenz zur Fragestellung 1 (elektronische Verordnungssysteme bei Polypharmazie)

Autor, Jahr	Setting	Intervention	Endpunkte ¹	Hauptergebnis
Bertsche et al. 2010 ²⁶	Krankenhaus, Intensivstation	CPOE/CDS-System und zusätzliche Kontrolle durch klinischen Pharmazeuten; Informationen zu potenziellen AM-Interaktionen, zu patientenbezogenen Auswirkungen sowie zum Management der potenziellen Interaktionen wurden an betreuenden Arzt weitergeleitet. Entsprechende Anpassung der Therapie durchgeführt.	» Potenzielle AM-Interaktionen » AM-Interaktionsbezogene UAE	» Signifikante Reduktion der Patientenzahl mit mindestens einer potenziellen AM-Interaktion (RRR = 18 %) » Signifikante Reduktion der Patienten mit mindestens 1 UAE (RRR = 43 %)
Colpaert et al. 2006 ⁵³	Krankenhaus, Intensivstation	CPOE/CDS-System mit Integration patientenbezogener Daten; Warnung zu potenziellen UAW an den betreuenden Arzt	» Medikationsfehler (Kategorien: leicht, schwer, letal, potenzielle Fehler); Kategorisierung durch unabhängiges Expertenteam » UAE	» Signifikant weniger Verschreibungsfehler (leichte und schwere) » Signifikant weniger unerwünschte Arzneimittelereignisse in der Interventionsgruppe » Keine Unterschiede hinsichtlich schwerwiegender UAE (Hospitalisierung, UAE mit Todesfolge)
Judge et al. 2006 ¹³⁶	Langzeitpflegeeinrichtung	Einsatz von CDS-System zusätzlich zu bestehendem CPOE	» Einfluss von Warnungen durch zusätzliches CDS-System auf das ärztliche Ordnungsverhalten » Tatsächlich erfolgte angemessene Verordnungen	» Warnungen durch CPOE/CDS-System führen zu einer geringfügigen (knapp signifikanten) tatsächlichen Veränderung der ärztlichen Arzneimittelverordnungen (RR = 1,11) » Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Angemessenheit der AM-Verordnungen
Tamblyn et al. 2003 ²⁶²	Ambulant	COPE zur vollständigen elektronischen Erfassung der Arzneimitteltherapie (auch Verschreibungen von nicht studienbeteiligten Ärzten erfasst) CDS-System zur Identifizierung von insgesamt 159 klinisch relevanten Ordnungsproblemen inklusive Vorschlag zu therapeutischen Alternativen	» Unangemessene Arzneimittelverordnungen	» Signifikant weniger neue Verordnungen von unangemessenen Arzneimitteln in der Interventions- und in der Kontrollgruppe » Signifikant häufigeres Absetzen von unangemessenen Arzneimitteln mit potenzieller Arzneimittelinteraktion und Doppelverordnungen » Verstärkung der positiven Effekte des CDS-Systems bei Ärztinnen/Ärzten, die im Umgang mit Computern erfahren sind

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 5.1 – Seite 2 von 2

Autor, Jahr	Setting	Intervention	Endpunkte ¹	Hauptergebnis
Van Door-maal et al. 2009 ²⁷⁵	Stationär; zwei Krankenanstalten	CPOE/CDS-System Warnhinweise für Arzneimittelinteraktionen, Überdosierung und mögliche Allergien	» Verordnungen mit Medikationsfehlern (administrative Fehler, Dosierungsfehler, Behandlungsfehler, Umsetzungsfehler) » UAE unterschiedlichen Schweregrads (auch UAE-bedingte Hospitalisierung und Mortalität)	» Signifikante Reduktion von fehlerhaften Verordnungen unmittelbar nach Einführung von CPOE/CDS » Keine signifikante Reduktion von UAE durch CPOE/CDS » Keine Reduktion der UAE-bedingten Hospitalisierung und Mortalität

AM = Arzneimittel, CPOE = Computerized Physician Order Entry (elektronisches Verordnungssystem), CDS = Clinical Decision Support (klinische Entscheidungshilfe), RR = Risikoreduktion, RRR = relative Risikoreduktion, AM = Arzneimittel, UAE = Unerwünschtes Arzneimittelereignis

¹ nur jene Endpunkte dargestellt, die für diesen HTA-Bericht relevant sind (siehe PICO-Tabelle, Kap.2.1)

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Übereinstimmend zeigen alle fünf eingeschlossenen Studien^{26, 53, 136, 262, 275}, dass Medikationsfehler durch die Anwendung von elektronischen Verordnungssystemen (CPOE/CDS-Systemen) signifikant reduziert werden. Ebenfalls übereinstimmend zeigen jenen vier Studien, die potenzielle UAE als Endpunkt untersuchen^{26, 53, 136, 262}, eine signifikante Reduktion der potenziellen UAE. (Potenzielle UAE sind Medikationsfehler, die das Potenzial haben, die Patientin / den Patienten zu schädigen, unabhängig von einer tatsächlichen Schädigung). Der Interventionseffekt auf (tatsächliche) UAE wird nur in drei der fünf eingeschlossenen Studien untersucht^{26, 53, 275}. Von diesen können Bertsche et al.²⁶ und Colpaert et al.⁵³ eine signifikant geringere Häufigkeit der (geringfügigen) UAE nach der elektronischen Arzneimittelprüfung feststellen. In der Studie von Van Dormaal et al. ist dieser Effekt nicht nachweisbar. Nur in den zwei Studien von Van Dormaal et al.²⁷⁵ und Colpaert et al. 2006⁵³ wurden auch die Hospitalisierung und die Mortalität als Endpunkte geprüft (als UAE-bedingte Hospitalisierung bzw. als UAE mit Todesfolge). Beide Studien können keine signifikanten Effekte der CPOE/CDS-Systeme auf die Hospitalisierung oder die Mortalität feststellen.

Wie in der nachfolgenden Tabelle ersichtlich, sind die Studie von Judge et al.¹³⁶ und die Studie von Tamblyn et al.²⁶² randomisiert kontrollierte Studien, wobei Tamblyn et al.²⁶² die Randomisierung der Patientinnen und Patienten auf der Ebene der betreuenden Ärztinnen/Ärzte durchführen (Clusterrandomisierung). Aufgrund fehlender Angaben zu relevanten Patientencharakteristika in den Studiengruppen (v. a. Alter, Geschlecht und Gesundheitsstatus) sowie fehlender Angaben zu methodischen Aspekten (v. a. Randomisierung, Drop-out-Raten) ist das Bias-Risiko für die Studie von Judge et al. unklar. Tamblyn et al. publizieren ebenfalls keine Angaben zu Drop-out-Raten und beschreiben die Randomisierung ihrer Studienteilnehmer nur unzureichend. Das Bias-Risiko für die Studie von Tamblyn et al. wird als mittel bewertet. Beide Studien prüfen darüber hinaus Endpunkte mit geringer Patientenrelevanz. Bei Bertsche et al.²⁶ werden die Kontrollgruppe und die Interventionsgruppe konsekutiv geprüft, wodurch sich das Bias-Risiko erhöht. Van Dormaal et al.²⁷⁵ bezeichnen ihr Studiendesign als unkontrollierte, unterbrochene Zeitreihenanalyse, für die ein hohes Bias-Risiko anzunehmen ist. Die Studie von Colpaert et al.⁵³ wird methodisch gut durchgeführt; aufgrund des Studiendesigns (randomisierte Querschnittstudie) ist aber ebenfalls eine Erhöhung des Bias-Risikos anzunehmen.

Tabelle 5.2:

Übersicht Qualität der Evidenz zur Fragestellung 1 (elektronische Verordnungssysteme bei Polypharmazie)

Autor, Jahr	Studiendesign	Studienpopulation	Land	Limitationen	Bias-Risiko
Bertsche et al. 2010 ²⁶	Konsekutiv kontrollierte Interventionsstudie	n = 265	Deutschland	» Geringe Teststärke zur Prüfung bestimmter UAE (z. B. QT-Verlängerung, Hypokaliämie)	mittel
Colpaert et al. 2006 ⁵³	Prospektive, kontrollierte Querschnittstudie	n = 90	Belgien	» Geringe Teststärke zur Prüfung von UAE	mittel
Judge et al. 2006 ¹³⁶	Randomisiert kontrollierte Studie	n = 445	USA	» Fehlende Angaben zu relevanten Patientencharakteristika (v. a. Alter, Geschlecht, Gesundheitsstatus, Kofaktoren) » Methodische Aspekte (Randomisierung, Verblindung, Drop-out-Raten) können wegen unzureichender Angaben nicht bewertet werden » Patientenrelevanz der Endpunkte unklar	unklar
Tamblyn et al. 2003 ²⁶²	Cluster-randomisierte kontrollierte Interventionsstudie	n = 107 Ärztinnen/Ärzte n = 12.560 Patientinnen/Patienten	Kanada	» Fehlende Angaben zur Drop-out-Raten sowie zu Aspekten der Randomisierung » Geringe Patientenrelevanz der Endpunkte	mittel
Van Doormaal et al. 2009 ²⁷⁵	unterbrochene Zeitreihenanalyse (interrupted time-series)	Prä-Implementierungsphase: n = 592 Post-Implementierungsphase: n = 603	Dänemark	» Keine eigentliche Kontrollgruppe » Studiengruppen in den beiden Studienkrankenhäusern unterscheiden sich hinsichtlich ihrer prognostischen Faktoren » Intervention in den beiden beteiligten Studienkrankenhäusern nicht einheitlich (unterschiedliche CPOE/CDS-Systeme eingesetzt)	hoch

n = number (Anzahl), UAE = unerwünschtes Arzneimittelereignis, CPOE = Computerized Physician Order Entry (elektronisches Verordnungssystem), CDS = Clinical Decision Support (klinische Entscheidungshilfe)

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Die für diesen HTA-Bericht ebenfalls a priori festgelegten Studienendpunkte Lebensqualität, Therapietreue (Compliance) und Kosten werden in den eingeschlossenen Studien zur Fragestellung 1 nicht geprüft bzw. nicht explizit dargestellt.

Die Synthese der fünf inkludierten Studien zur Beantwortung der Fragestellung 1 ergibt zusammengefasst folgende Aussagen:

- » Die Anwendung von Systemen der elektronischen Arzneimittelverordnung (CPOE/CDS-Systemen) führt zu einer signifikanten Reduktion von Medikationsfehlern bei Patientinnen und Patienten mit Polypharmazie älter als sechzig Jahre. Die Stärke der Evidenz für diesen Effekt ist hoch.
- » CPOE/CDS-Systeme können die Häufigkeit von (nicht schwerwiegenden) UAE reduzieren. Die Stärke der Evidenz für diesen Effekt ist moderat.
- » Auf Basis der inkludierten Studien können signifikante Effekte von CPOE/CDS-Systemen auf die Hospitalisierung und die Mortalität nicht festgestellt werden. Für eine abschließende Bewertung ist die Evidenz jedoch unzureichend.
- » Keine der inkludierten Studien zur Wirksamkeit elektronischer Verordnungssysteme bei Patientinnen und Patienten mit Polypharmazie älter als sechzig Jahre prüft Interventionseffekte hinsichtlich der Endpunkte Lebensqualität und Therapietreue. In keiner der inkludierten Studien werden auf Österreich übertragbare Kosteneffekte der elektronischen Verordnungssysteme bewertet.

Fragestellung 2 – andere Maßnahmen als elektronische Verordnungssysteme

Wie bereits in Kapitel 1.4 zum wissenschaftlichen Hintergrund ausgeführt, werden verschiedene Interventionen zur Reduktion unerwünschter Folgen der Polypharmazie eingesetzt. Der Großteil der vorliegenden Studien untersucht Formen des Arzneimittelreviews, d. h. der kritischen Evaluation der Arzneimitteltherapie, wobei sich die Interventionen in ihrer konkreten Ausprägung wie auch in der Zielsetzung unterscheiden. Zumeist wird ein multidisziplinärer Ansatz verfolgt, d. h., die Arzneimittelreviews werden von Pharmazeutinnen und Pharmazeuten durchgeführt und mögliche Probleme und Maßnahmen an die Ärztinnen und Ärzte kommuniziert^{37, 61, 91, 93, 96, 104, 121, 160, 166, 169, 241, 268, 269, 280}. Nur Olsson et al.¹⁹⁸ untersuchen einen Arzneimittelreview, der nur von Ärztinnen/Ärzten durchgeführt wird. Bei Gallagher et al. 2001⁸⁵ orientiert sich der Arzneimittelreview an einem „screening tool“ zur Reduktion inadäquater Arzneimittelverschreibung bei älteren Patientinnen/Patienten (START/STOPP-Kriterien). Denneboom et al. 2007⁶¹ konzentrieren sich auf die Art der Kommunikation zwischen Ärztinnen/Ärzten und Pharmazeutinnen/Pharmazeuten bei der Durchführung multidisziplinärer Arzneimittelreviews. Die Intervention des Arzneimittelreviews durch niedergelassene Apothekerinnen und Apotheker setzt bei Hugtenburg et al. 2009¹²⁹ auf Patientenebene an. Nur eine Studie untersucht die Effektivität einer Schulungsmaßnahme mit und ohne zusätzliche patientenbezogene Beratung der Ärztinnen/Ärzte

durch Pharmakologinnen/Pharmakologen³⁷. In den Studien von Gillespie et al.⁹⁶, Sellors et al.²⁴¹, Denneboom et al.⁶¹, Trygstad et al.^{268, 269} und Garfinkel et al.⁹³ werden auch Effekte der untersuchten Intervention auf Kosten bzw. Kostenaspekte erhoben. Cowper et al. 1998⁵⁵ ermitteln die Kosten-Effektivität der Intervention aus der Studie von Hanlon et al.¹²¹. Keine der dargestellten Ergebnisse zu Kosten sind auf das österreichische Gesundheitssystem übertragbar.

Aufgrund der Heterogenität der Interventionen und der verschiedenen Settings, in denen die inkludierten Studien durchgeführt werden, ist eine quantitative Synthese der Ergebnisse (d. h. Metaanalyse) nicht sinnvoll. Die beiden nachfolgenden Tabellen geben einen Überblick der zentralen Studieninhalte sowie eine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Evidenz zur Fragestellung 2.

Tabelle 5.3:

Übersicht Evidenz zur Fragestellung 2 (andere Maßnahmen bei Polypharmazie außer elektronische Verordnungssysteme)

Autor, Jahr	Setting	Intervention	Endpunkte I	Hauptergebnis
Intervention: Einsatz von Listen oder Handbüchern				
Gallagher et al. 2011 ⁹¹	Stationär (Krankenhaus)	Arzneimittelreview mit STOPP/START-Kriterien, davon abgeleitete Änderung der Arzneimitteltherapie	» Angemessenheit der Arzneimitteltherapie (MAI) » Untermedikation (Assessment of Underutilization, AOU) » Hospitalisierung (Wiederaufnahmen, Aufenthaltsdauer) » Mortalität	» Signifikant mehr Verbesserung der Angemessenheit der Arzneimitteltherapie (MAI) in der Interventions- als in der Kontrollgruppe » Signifikant weniger Untermedikation (AOU) in der Interventions- als in der Kontrollgruppe » Keine signifikanten Interventionseffekte auf Dauer des Krankenhausaufenthalts, Krankenhauswiederaufnahmen und Mortalität
Intervention: Arzneimittelreview – Evaluation der Arzneimitteltherapie				
Denneboom et al. 2007 ⁶¹	Ambulant	Arzneimittelreview durch Pharmazeuten und Arzt in gemeinsamer Fallkonferenz Vergleichsintervention: Arzneimittelreview nur durch Pharmazeuten, anschließend schriftliches Feedback an den Arzt	» Anzahl der Arzneimittelmodifikationen » Kosten, Kosteneinsparungen	» Fallkonferenz führt zu signifikant mehr Modifikationen der Arzneimitteltherapie als schriftliches Feedback
Garfinkel et al. 2007 ⁹³	Pflegeheim	Arzneimittelreview mit selbst entwickeltem Algorithmus; dementsprechende Anpassung der Arzneimitteltherapie (v. a. Reduktion der Anzahl der Arzneimittel)	» 1-Jahres-Mortalitätsrate » jährliche Aufnahme rate in akute Notfalleinrichtungen » Arzneimittelkosten	» In der Interventionsgruppe zeigen sich nach Anpassung/Reduktion der Anzahl der Arzneimittel geringere Mortalität, geringere Rehospitalisierungsrate sowie geringere Arzneimittelkosten als in der Kontrollgruppe
Gillespie et al. 2009 ⁹⁶	Stationär	Arzneimittelreview durch Pharmazeuten; Beratung des Hausarztes bzgl. Präparat, Dosis und erforderlichem Monitoring; Schulung des Patienten während des Krankenhausaufenthalts; Empfehlungen zur AM-Therapie zum Entlassungszeitpunkt; Follow-up-Telefonat 2 Monate nach Entlassung	» Häufigkeit der Krankenhausaufnahmen (Notaufnahme und Wiederaufnahmen; gesamt und AM-bezogen) » Kosten	» Keine signifikante Reduktion der Krankenhausaufnahmen insgesamt, aber signifikante Reduktion der AM-bezogenen Krankenhauswiederaufnahmen » Reduktion der Gesamtkosten in der Interventionsgruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe

Fortsetzung nächste Seite

Autor, Jahr	Setting	Intervention	Endpunkte ¹	Hauptergebnis
Graffen et al. 2004 ¹⁰⁴	Ambulant (Hausarzt- praxis)	Arzneimittelreview durch Pharmazeuten (Fallbesprechung zwischen Pharmazeut und Hausarzt, allfällige Umsetzung der Verordnungsänderung durch den Hausarzt)	» Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) » AM-bedingte Krankenhausaufnahmen	» Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Gesamtscore der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Signifikant bessere Werte bei 2 von 9 Subskalen (Vitalität und psychisches Wohlbefinden) in der Interventionsgruppe » Keine signifikanten Interventionseffekte auf AM-bedingte Krankenhauseinweisungen (in der gesamten Studienpopulation nur 2 AM-assoziierte Krankenhauseinweisungen)
Hanlon et al. 1996 ¹²¹	Ambulant (Ambulanz)	Arzneimittelreview gemäß MAI durch Pharmazeuten; schriftliche Empfehlungen und Besprechung mit behandelndem Arzt; Konsultation des Patienten; Maßnahmen zur Förderung der Compliance durch Pharmazeuten	» Angemessenheit der Arzneimitteltherapie (MAI) » UAE » Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) » Compliance	» Signifikante Verbesserung des MAI » Keine signifikanten Effekte der Intervention auf UAE gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) oder Compliance
Kwint et al. 2010 ¹⁶⁰	Ambulant	Arzneimittelreview durch Pharmazeut	» Arzneimittelbezogene Probleme, die zu einer Empfehlung für eine Änderung der AM-Therapie führen » UAE	» Signifikante Reduktion der arzneimittelbezogenen Probleme (die zu einer Empfehlung führen) um 29 % im Vergleich zu 5 % in der Kontrollgruppe » Kein signifikanter Interventionseffekt auf UAE
Lenaghan et al. 2007 ¹⁶⁶	Ambulant (Hausbesuch)	Arzneimittelreview durch einen Pharmazeuten (Durchsicht und Bewertung des Arzneimittelprofils unter Berücksichtigung der Krankengeschichte; Prüfung der Arzneimittelvorräte, Schulung der Patienten, Patientengespräch; Abstimmung zwischen Arzt und Pharmazeut, allfällige Umsetzung der Verordnungsänderung durch den Arzt; Follow-up-Besuch des Pharmazeuten beim Patienten)	» Krankenhausaufnahmen (jeglicher Art) » Mortalität » selbstbewertete Lebensqualität (EQ-5D)	» Keine signifikanten Interventionseffekte auf Anzahl der Krankenhausaufnahmen, Mortalität und selbstbewertete Lebensqualität (EQ-5D)

Fortsetzung nächste Seite

Autor, Jahr	Setting	Intervention	Endpunkte ¹	Hauptergebnis
Lisby et al. 2010 ¹⁶⁹	Stationär (Innere Medizin)	Arzneimittelreview in Abstimmung zwischen klinischem Pharmazeuten und klinischem Pharmakologen; schriftliche Empfehlungen an den behandelnden Arzt	» Anzahl der Krankenhausaufnahmen (Wiederaufnahmen nach Entlassung) » Mortalität » selbstbewertete Lebensqualität (EQ-5D)	» Keine signifikanten Effekte der Intervention auf Krankenhausaufnahmen, Mortalität oder selbstbewerte Lebensqualität
Olsson et al. 2010 ¹⁹⁸	Pflegeheim	Arzneimittelanamnese und -review, Adaption der laufenden AM-Therapie	» Mortalität » Anzahl Arzneimittel » Ausmaß der Inanspruchnahme von Gesundheitsdiensten	» Reduktion der Anzahl an Arzneimitteln, jedoch kein Einfluss auf die Mortalität durch die Intervention » Unklare Auswirkung auf Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen
Sellors et al. 2003 ²⁴¹	Ambulant (Hausarzt- praxen)	Arzneimittelreview durch Pharmazeuten (strukturierte Bewertung der Arzneimitteltherapie unter Berücksichtigung der Krankengeschichte, schriftliche Empfehlungen und Fallbesprechung zwischen Pharmazeut und Hausarzt); allfällige Änderung der AM-Therapie durch Hausarzt, Folgetreffen zwischen Hausarzt und Pharmazeut (Evaluierung)	» Lebensqualität (SF-36) » Arzneimittelkosten	» Keine signifikanten Interventionseffekte auf Lebensqualität (SF-36) und Arzneimittelkosten
Trygstad et al. 2005 ²⁶⁸ und 2009 ²⁶⁹	Pflegeheim	Review der Arzneimittel (für die eine computergenerierte Warnung erfolgte) durch Pharmazeuten; Berücksichtigung der Patientenakte; allfällige Empfehlung zur Änderung der AM-Therapie an den Arzt (Fax, Telefon oder schriftliche Anmerkung in der Patientenakte)	» Anzahl der computergenerierten Warnungen (diese berücksichtigen u. a. die Beers-Liste, potenzielle Mehrfachverschreibungen und ökonomische Kriterien) nach dem Arzneimittelreview durch Pharmazeuten » Kosten der Arzneimitteltherapie » (Anzahl der Krankenhausaufnahmen)	» Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Warnungen aufgrund der Beers-Liste, der Therapiedauer und potenzieller Mehrfachverschreibungen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe » Signifikante Reduktion der Warnungen aufgrund ökonomischer Kriterien » Reduktion der durchschnittlichen AM-Kosten/Patient in der Interventionsgruppe im Studienzeitraum » Knapp 60 % der Empfehlungen (aufgrund der AM-Reviews) werden von den Ärzten umgesetzt. Der größte Anteil der Empfehlungen wurde für die Anwendung kostengünstigerer AM gegeben. » (Senkung des RR für Hospitalisierung) ²
Vinks et al. 2009 ²⁸⁰	Ambulant	Empfehlungen durch Pharmazeuten zur Optimierung der Arzneimitteltherapie	» Häufigkeit von potenziellen arzneimittelassoziierten Problemen » Anzahl Arzneimittel	» Reduktion der Häufigkeit von arzneimittelinduzierten Problemen durch die Intervention » Keine Reduktion der Anzahl der Arzneimittel

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung von Tabelle 5.3. – Seite 4 von 4

Autor, Jahr	Setting	Intervention	Endpunkte ¹	Hauptergebnis
Intervention: Spezifische Unterstützungsmaßnahmen für Ärzte – Schulungsmaßnahmen				
Bregnhøj et al. 2009 ³⁷	Ambulant (Hausarztpraxis)	Interventionsgruppe 1: Schulung des Arztes zu Polypharmazie bei älteren Patienten, kombiniert mit patientenbezogenen Empfehlungen durch Pharmazeuten und Pharmakologen Interventionsgruppe 2: Nur Schulung des Arztes zu Polypharmazie bei älteren Patienten (keine patientenbezogenen Empfehlungen)	» Angemessenheit der Arzneimitteltherapie (MAI)	» Verbesserung der Arzneimitteltherapie (MAI) nur in Interventionsgruppe 1 (Schulung in Kombination mit patientenbezogenen Empfehlungen)
Interventionen, die beim Patienten ansetzen				
Hugtenburg et al. 2009 ¹²⁹	Ambulant (Hausbesuch)	Arzneimittelreview durch niedergelassenen Apotheker nach Entlassung aus dem Krankenhaus. Hausbesuch durch Apotheker, Erstellung einer AM-Übersicht und eines Einnahmeplans für den Patienten und den Hausarzt	» Mortalität	» Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Mortalität zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

AM = Arzneimittel, AOU = Assessment of Underutilization, MAI = Medication Appropriateness Index, n = number (Anzahl), RR = relatives Risiko, UAE = Unerwünschte Arzneimittelereignisse

¹ nur jene Endpunkte dargestellt, die für diesen HTA-Bericht relevant sind (siehe PICO-Tabelle, Kap. 2.1)

² Daten zur Anzahl der Hospitalisierungen aus Trygstad et al. 2009

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQ

Tabelle 5.4:

Übersicht Qualität zur Fragestellung 2 (andere Maßnahmen bei Polypharmazie außer elektronische Verordnungssysteme)

Autor, Jahr	Studiendesign	Studien- population	Land	Limitationen	Bias-Risiko
Intervention: Einsatz von Listen oder Handbüchern					
Gallagher et al. 2011 ⁸⁶	RCT	n = 400	Irland	» keine Verblindung der Intervention » geringe Teststärke für Endpunkt Mortalität » zu kurzes Follow-up für Endpunkte Stürze und Krankenhauswiederaufnahmen	gering
Intervention: Arzneimittelreview – Evaluation der verordneten bzw. eingenommenen Arzneimittel					
Denneboom et al. 2007 ⁶¹	RCT (Cluster)	n = 738	Niederlande	» Fehlende Daten (Randomisierung, prognostische Faktoren in den Studiengruppe) » „convenience bias“ (studienbeteiligte Pharmazeuten suchten ihnen vorbekannte Ärztinnen/Ärzte selbst aus)	hoch
Garfinkel et al. 2007 ⁹³	Kontrollierte Interventionsstudie	n = 190	Israel	» Keine Randomisierung » Potenzielle Überschätzung des Interventionseffekts, da einige Patienten vor Studienbeginn inadäquate AM-Therapie erhalten haben	mittel
Gillespie et al. 2009 ⁹⁶	RCT	n = 400	Schweden	» Bezüglich Endpunkt Krankenhausaufnahmen: beschränkte Information zur Nutzung von extramuralen Einrichtungen durch die Patienten während der Follow-up-Phase » Insgesamt nur 3 Pharmazeuten in die Studie involviert	gering
Graffen et al. 2004 ¹⁰⁴	RCT	n = 402	Australien	» Wesentliche methodische und inhaltliche Aspekte werden nicht näher ausgeführt (v. a. Patientencharakteristika zwischen den Studiengruppen, prognostische Faktoren nach der Randomisierung) » Quasi-Randomisierung » Studienintervention nur von einem Pharmazeuten durchgeführt	hoch
Hanlon et al. 1996 ¹²¹	RCT	n = 208	USA	» Dieselben Ärzte für Interventions- und Kontrollgruppe (Übertragung von Lerneffekte in Kontrollgruppe) » Nahezu ausschließlich männliche Studienteilnehmer » Review durch einen einzelnen Pharmazeuten; allerdings klares Studienprotokoll	gering
Kwint et al. 2010 ¹⁶⁰	RCT	n = 118	Niederlande	» Geringe Patientenrelevanz der untersuchten Endpunkte » Geringe Teststärke zur Prüfung von UAE » Medikamentenanamnesen der Studienteilnehmer zum Teil unvollständig » Interventions- und Kontrollgruppe wurden von denselben Ärzten und Pharmazeuten betreut; damit Risiko für nicht beabsichtigte Effekte in der Kontrollgruppe	mittel
Lenaghan et al. 2007 ¹⁶⁶	RCT	n = 136	Großbritannien	» Intervention wurde von einer einzigen Pharmazeutin durchgeführt » Geringe Teststärke für Endpunkt Krankenhauseinweisungen	mittel
Lisby et al. 2010 ¹⁶⁹	RCT	n = 100	Dänemark	» Ärzte in beiden Studienarmen tätig (Übertragung von Lerneffekten)	gering

Fortsetzung nächste Seite

Autor, Jahr	Studiendesign	Studien- population	Land	Limitationen	Bias-Risiko
Olsson et al. 2010 ¹⁹⁸	Kontrollierte Interventions- studie	n = 302	Schweden	» Geringe Standardisierung der Intervention » Kriterien zur Adaption der Arzneimitteltherapie unklar » Fehlende Daten zur Drop-out-Rate » keine (primär geplante) Randomisierung der Pflegeheime	hoch
Sellors et al. 2003 ²⁴¹	RCT (Cluster- randomisierung)	n = 889	Kanada	» Sogenannter „convenience bias“ (Auswahl bereits bekannter Pharmazeuten); jedoch hohe Anzahl teilnehmender Pharmazeuten	gering
Trygstad et al. 2005 ²⁶⁸	Kontrollierte Kohortenstudie	n = 7362	USA	» Keine Randomisierung (Selbstzuteilung der Pflegeheime zu Interventions- oder Kontrollgruppe) » Geringe Patientenrelevanz der untersuchten Endpunkte	mittel
Vinks et al. 2009 ²⁸⁰	Kontrollierte Interventions- studie	n = 174	Niederlande	» Unterschiede in prognostischen Faktoren in den Studiengruppen (höhere Anzahl an Arzneimitteln und arzneimittelassoziierten Problemen in der Interventionsgruppe zu Studienbeginn); Selektionsbias durch fehlende Randomisierung? » Lerneffekt auf Seiten der Pharmazeuten mit nicht intendierter „Mitbehandlung“ der Kontrollgruppe wird durch Studiendurchführung nicht ausgeschlossen » Potenzielle Non-Compliance der Patienten in Bezug auf tatsächliche Arzneimittelaufnahme	hoch
Intervention: Spezifische Unterstützungsmaßnahmen für Ärzte – Schulungsmaßnahmen					
Bregnhøj et al. 2009 ³⁷	RCT	n = 166	Dänemark	» Patientendaten werden nicht direkt aus den Krankengeschichten entnommen, sondern von den Allgemeinmedizinerinnen in unterschiedlicher Quantität und Qualität übermittelt » Verschreibungen durch andere Ärzte als von den studienbeteiligten Allgemeinmediziner werden nicht mitberücksichtigt » Nur 15 % der zur Teilnahme eingeladenen Ärzte haben sich tatsächlich an der Studie beteiligt (dadurch Selektionsbias?)	hoch
Interventionen, die beim Patienten ansetzen					
Hugtenburg et al. 2009 ¹²⁹	Kontrollierte Interventions- studie	n = 715	Niederlande	» Fehlende Randomisierung » Hohe Drop-out-Rate » Signifikante Unterschiede in prognostischen Faktoren zwischen den Studiengruppen (AM-Anzahl, Alter)	hoch

n = number (Anzahl), RCT = Randomized controlled trial (Randomisiert kontrollierte Studie), AM = Arzneimittel

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Bezogen auf die Endpunkte dieses HTA-Berichts, ergibt die Synthese der inkludierten Evidenz zur Wirksamkeit anderer Maßnahmen als elektronische Verordnungssysteme folgendes Bild:

- » Kritische Arzneimittelreviews sind wirksam, um die **Angemessenheit der Arzneimitteltherapie** (operationalisiert anhand des Medication Appropriateness Index, MAI) bei älteren Polypharmaziepatienten zu verbessern. Alle drei Studien, die diesen Endpunkt prüfen, zeigen signifikante Interventionseffekte^{37, 91, 121}. Die Stärke der Evidenz für diesen intermediären Endpunkt ist hoch.
- » Zwei weitere Studien zeigen eine signifikante Reduktion sogenannter **arzneimittelbezogener Probleme** (drug-related problems)^{160, 280}, und in einer Studie wird eine signifikante Reduktion der Untermedikation nach einem Arzneimittelreview bei Patientinnen und Patienten mit Polypharmazie festgestellt⁹¹. Diese Studienergebnisse sind damit ebenfalls ein Hinweis auf eine Verbesserung der Angemessenheit der Arzneimitteltherapie durch Arzneimittelreviews.
- » Nur eine inkludierte Studie untersucht explizit die Effekte eines Arzneimittelreviews auf **unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)** und kann für diesen Endpunkt keinen Effekt zeigen¹²¹. Die Evidenz zur Bewertung der Wirksamkeit von Arzneimittelreviews auf UAW ist unzureichend.
- » Hinsichtlich der Auswirkungen von Arzneimittelreviews auf Aspekte der **Hospitalisierung** sind die Ergebnisse heterogen. Vier von sechs Studien können keine signifikanten Effekte auf die allgemeinen Krankenhausaufnahmen nachweisen^{86, 96, 166, 169}. Eine Studie zeigt eine signifikante Reduktion der Hospitalisierung nach einem Arzneimittelreview⁹³, und eine weitere Studie zeigt eine signifikante Reduktion der arzneimittelbezogenen Krankenhausaufnahmen⁹⁶. Die Teststärken dieser Studien zur Prüfung der Interventionseffekte auf die Hospitalisierung sind jedoch gering. Die Stärke der Evidenz für den Endpunkt Hospitalisierung ist als niedrig einzustufen.
- » Fünf der sechs Studien, die – in unterschiedlichem Setting und mit unterschiedlicher Zielgruppe – die **Mortalität** erfassen, zeigen keinen signifikanten Effekt von Arzneimittelreviews auf diesen Endpunkt^{86, 129, 166, 169, 198}. Nur eine rezente Studie kann eine Reduktion der Mortalitätsrate nach einem Arzneimittelreview nachweisen. Für sämtliche sechs Studien ist eine geringe Teststärke zur Prüfung der Mortalität anzunehmen. Die Stärke der Evidenz zur Auswirkung von Arzneimittelreviews auf die Mortalität wird insgesamt als niedrig eingestuft.
- » Die Wirksamkeit von Arzneimittelreviews zur Verbesserung der **patientenbezogenen Lebensqualität** wird in fünf Studien erhoben^{104, 121, 166, 169, 241}. In keiner Studie wird ein signifikanter Effekt auf den Gesamtscore der verwendeten Lebensquali-

tätsskalen beobachtet. Die Stärke der Evidenz ist moderat, dass Arzneimittelreviews keinen Effekt auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten ausüben.

- » Die einzige inkludierte Studie, in der die Auswirkung eines Arzneimittelreviews auf die Therapietreue (Compliance) geprüft wird, zeigt ebenfalls keinen Interventions-effekt¹²¹.
- » In keiner der inkludierten Studien zur Fragestellung 2 (andere Maßnahmen als elektronische Verordnungssysteme) werden auf Österreich übertragbare Kosten-effekte bewertet.

6 Diskussion der Ergebnisse

Fragestellung 1 – elektronische Verordnungssysteme

Als ein Hauptergebnis der systematischen Literatursuche zur Beurteilung der Wirksamkeit der elektronischen Arzneimittelverordnung (CPOE/CDS-Systeme) zur Reduktion der Risiken und Folgen von Polypharmazie bei Patientinnen und Patienten älter als sechzig Jahre (Fragestellung 1) ist festzustellen, dass insgesamt nur fünf Studien identifiziert werden konnten, die sämtliche Einschlusskriterien für diesen HTA-Bericht erfüllen. Es liegt somit nur sehr wenig geeignete Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung 1 vor. Der häufigste Ausschlussgrund von ansonsten thematisch potenziell geeigneter Literatur ist das Nichterfüllen des Kriteriums für Polypharmazie (fünf oder mehr gleichzeitige Arzneimittel). Im Anhang (Kap. 8.7) sind die im Rahmen der Zweitselektion ausgeschlossenen Publikationen inklusive Ausschlussgrund aufgelistet.

Die insgesamt fünf inkludierten Studien, die sich auf Polypharmaziepatienten beziehen^{26, 53, 136, 262, 275}, zeigen übereinstimmend, dass Systeme der elektronischen Arzneimittelverordnung (CPOE/CDS-Systeme) wirksam sind, um Medikationsfehler zu reduzieren. Zwei von drei inkludierten Studien, die UAE als Endpunkte erfassen, zeigen eine signifikante Reduktion von (nicht schwerwiegenden) UAE durch elektronische Verordnungssysteme bei Patientinnen und Patienten mit Polypharmazie. Zwei inkludierte Studien erfassen die Hospitalisierungsrate und die Mortalität im Zusammenhang mit UAE. Beide Studien können keine Veränderung dieser Endpunkte durch elektronische Verordnungssysteme feststellen. Keine der inkludierten Studien zur Wirksamkeit elektronischer Verordnungssysteme untersucht den Endpunkt Lebensqualität.

Insgesamt ist die Stärke der Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung 1 gering. Das Bias-Risiko der beiden randomisiert kontrollierten Studien^{136, 262} wird durch relevante methodische Schwächen (v. a. unzureichende Beschreibung der Randomisierung und fehlende Angaben der Drop-out-Raten) erhöht. Die anderen drei inkludierten Studien weisen ein Studiendesign auf (konsekutiv kontrollierte Interventionsstudie²⁶, Querschnittsstudie⁵³, unterbrochene Zeitreihenanalyse²⁷⁵), das grundsätzlich nicht geeignet ist, Ergebnisse mit geringem Bias-Risiko zu produzieren. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass die inkludierten Studien – mit Ausnahme von Tamblyn et al. 2003 – für die Endpunkte Mortalität und Hospitalisierung eine zu geringe Teststärke aufweisen. Da diese Endpunkte in den untersuchten Studienpopulationen relativ selten auftreten (d. h. geringe Ereignisraten aufweisen), sind für eine hinreichende statistische Prüfung eines Interventionseffekts größere Studienpopulationen erforderlich, als tatsächlich untersucht wurden. Die in den inkludierten Studien teilweise kurzen Nachbeobachtungszeiträume (5 Wochen⁵³, 3 Monate²⁶, 5 Monate²⁷⁵) verstärken diese methodische Limitation.

Mit dem Ziel, die Zuverlässigkeit der Ergebnisse zur Wirksamkeit der elektronischen Verordnungssysteme bei Polypharmaziepatienten besser beurteilen zu können, wurde eine zusätzliche Literaturrecherche nach rezenten systematischen Übersichtsarbeiten ohne Einschränkung auf Polypharmazie und Alter durchgeführt. Anhand dieser zusätzlichen Suche wurden neun geeignete Übersichtsarbeiten gefunden^{6, 41, 67, 68, 217, 219, 260, 294, 295, 299}. Diese Übersichtsarbeiten ergeben folgendes, weitgehend konsistentes Ergebnismuster: Elektronische Verordnungssysteme führen zu einer deutlichen Reduktion von Medikationsfehlern (inklusive potenzieller UAE). Nicht eindeutig ist dagegen der Effekt der elektronischen Verordnungssysteme auf (tatsächliche) UAE. Die für diesen Endpunkt umfangreichste und qualitativ hochwertige Übersichtsarbeit von Ammenwerth et al. kommt zu dem Ergebnis, dass in den vier der sieben Primärstudien, die diesen Endpunkt prüfen, das relative Risiko für das Auftreten von UAE um 35 bis 84 Prozent reduziert wird. In den drei anderen – von Ammenwerth et al. inkludierten – Primärstudien konnte keine Reduktion der UAE beobachtet werden. Keine der im Rahmen der zusätzlichen Literatursuche für diesen HTA-Bericht gefundenen Übersichtsarbeiten stellt eine signifikante Verringerung der Hospitalisierungsrate oder der Mortalität durch den Einsatz elektronischer Verordnungssysteme fest.

In der Zusammenschau zeigen die Ergebnisse, dass die Effekte der elektronischen Verordnungssysteme bei älteren Patientinnen und Patienten mit Polypharmazie nicht wesentlich anders sind als die Effekte in einer nicht nach Polypharmazie und Alter selektierten Population. Die Hauptegebnisse der systematischen Übersichtsarbeiten unterstützen damit eindeutig die in diesem HTA-Bericht gefundenen Ergebnisse zur Wirksamkeit elektronischer Verordnungssysteme bei Patientinnen und Patienten mit Polypharmazie.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Österreich

Insgesamt ist anzunehmen, dass die geprüften CPOE/CDS-Systeme sowie die berichteten Effekte nicht generalisierbar sind und nur eine sehr eingeschränkte Übertragbarkeit auf Österreich gegeben ist. Die beiden in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien mit den deutlichsten Effekten wurden als Single-Center-Studien im intensivstationären Setting durchgeführt (Bertsche et al. 2011²⁶, Colpaert et al. 2006⁵³). In einer rezenten Studie zeigen Metzger et al. 2010¹⁸³, dass die Installation desselben CPOE/CDS-Systems in verschiedenen Krankenhäusern zu unterschiedlicher Performanz – mit teilweise erheblichen Abweichungen – führt. Insgesamt verweisen mehrere Studienergebnisse darauf, dass die Wirksamkeit von CPOE/CDS-Systemen sehr stark von Kontext und Setting ihrer Anwendung, vom konkreten Verordnungsprozess und der Organisationsstruktur sowie von der Akzeptanz der Anwenderinnen und Anwender abhängig ist^{9, 147, 183, 211, 262}.

Schwächen bestehender Systeme der elektronischen Arzneimittelverordnung

Als eher für das österreichische Gesundheitssystem nutzbar wird nachfolgende Kurzanalyse der Schwächen bzw. Erfolgsfaktoren elektronischer Verordnungssysteme erachtet, die auf Basis der bestehenden Literatur und der Rückmeldungen der Expertengruppe identifiziert wurden:

Mehrere Studien verweisen auf das sogenannte „over-alerting“ durch elektronische Verordnungssysteme^{5, 273, 287}. „Over-alerting“ bezeichnet das Problem, dass derzeit eingesetzte elektronische Verordnungssysteme aus Anwendersicht eine hohe Rate klinisch unbedeutender Warnungen generieren. Weingart et al. 2009²⁸⁸ beziffern anhand objektivierter Daten den Anteil klinisch unbedeutender Warnungen mit 37 Prozent. Roberts et al. 2009²¹⁸ stellen eine Rate falsch positiver Warnungen durch CPOE/CDS-Systeme von 94 Prozent fest. Jedenfalls erhöhen klinisch unbedeutende Warnungen in der Folge das Risiko, dass die klinisch relevanten Warnungen übergangen werden^{5, 273, 287}. Auf der Basis einer Übersichtsarbeit berichten van der Sijs et al. 2006²⁷³, dass 49 bis 96 Prozent der Warnungen von Ärztinnen/Ärzten übergangen werden. Wird das Problem des „over-alerting“ nicht rechtzeitig verbessert, besteht die Gefahr, dass das elektronische Verordnungssystem von den Anwendern (in der Regel Ärztinnen und Ärzten) grundsätzlich abgelehnt wird. Es ist dann oft schwierig, diese Personen erneut zur Anwendung von elektronischen Verordnungssystemen zu motivieren²⁷³. Vor diesem Hintergrund wird von zahlreichen Studienautoren auf die Notwendigkeit einer klaren Priorisierung und Filterung der Warnungen hingewiesen^{5, 273, 287}.

Auf der anderen Seite gibt es Befunde sowie Rückmeldungen der Expertengruppe, dass teilweise relevante Warnungen nicht generiert werden. Darüber hinaus wurde in mehreren Studien gezeigt, dass durch elektronische Verordnungssysteme neue Fehler wie z. B. falsche Dosierungsvorschläge, inkorrekte Verabreichungsformen oder falsche Intervalle bei der Antibiotikatherapie erzeugt wurden^{18, 53, 117, 147, 285}.

Häufig erfolgt im Rahmen der elektronischen Arzneimittelprüfung keine ausreichende Berücksichtigung von individuellen Patientendaten (z. B. verminderte Nierenfunktion, Allergien, Zusatzerkrankungen)^{147, 285}. Für die oft multimorbiden und älteren Polypharmaziepatienten können jedoch nur jene Verordnungssysteme korrekte Warnungen erstellen, die individuelle Patientendaten in ihren Prüfalgorithmus integrieren.

Immer wieder wird kritisiert, dass die Anwendung elektronischer Verordnungssysteme einen höheren zeitlichen Aufwand als herkömmliche Verschreibungsformen (z. B. papierbasiert) verursacht¹⁵⁹. Die Studienlage liefert hierzu widersprüchliche Ergebnisse²¹. Für eine erfolgreiche Implementierung und Anwendung eines elektronischen Verordnungssystems wird eine umfassende Analyse und etwaige Reorganisation des

Verschreibungsprozesses sowie eine ausreichende Schulung der Anwender als wichtige Voraussetzung erachtet⁵.

Erfolgsfaktoren hinsichtlich Wirksamkeit von elektronischen Verordnungssystemen

In Rahmen mehrerer Übersichtsarbeiten²⁶⁰ wurden jene Faktoren zusammengetragen, die die Implementierung, Anwendung und Wirksamkeit von elektronischen Verordnungssystemen positiv beeinflussen können. Im Folgenden werden einige wichtige Erfolgsfaktoren aufgelistet.

Zahlreiche Publikationen verweisen nachdrücklich auf die Wichtigkeit einer begleitenden Schulung und Unterstützung der Anwender während der Implementierungsphase des elektronischen Verordnungssystems^{9, 211, 242}.

Grundvoraussetzung für relevante Warnungen durch elektronische Verordnungssysteme ist, dass Patientendaten (auch z. B. zu Allergien oder Dauermedikation) vollständig in das System eingegeben werden. Eine Vernetzung mit anderen elektronischen Krankenhausinformationssystemen (KIS) wird dringend angeraten^{147, 232}. CPOE/CDS-Systeme, die individuelle therapierelevante Patientendaten berücksichtigen, zeigen z. B. hinsichtlich Dosisanpassung eine klare Verbesserung der Arzneimitteltherapie²⁴⁰.

Eine regelmäßige Überprüfung vor allem in Bezug auf die Vor- und Standardeinstellungen des verwendeten elektronischen Verordnungssystems ist notwendig. Wie oben bereits angeführt, werden durch das elektronische Verordnungssystem teilweise neue Fehler produziert^{18, 53, 117, 147, 285}.

Der zugrundeliegende Algorithmus der elektronischen Arzneimittelprüfung ist regelmäßig auf Aktualität (auch z. B. in Bezug auf Generika) sowie hinsichtlich der Angemessenheit der Warnungen zu überprüfen. Um die Eignung der elektronischen Arzneimittelprüfung speziell für ältere Patientinnen und Patienten (mit Polypharmazie) zu erhöhen, wird die Implementierung von Listen inadäquater Arzneimittel (PIM-Listen) in den elektronischen Prüfalgorithmus als sinnvoll erachtet. Für Österreich bietet sich an, die vor kurzem erarbeitete österreichische Adaption der PRICUS-Liste¹⁷⁴ in die eingesetzten elektronischen Verordnungssysteme zu integrieren.

Im Vergleich zu elektronischen Verordnungssystemen, die ausschließlich Warnungen generieren, zeigen jene Systeme, die zusätzlich konkrete Empfehlungen zu Medikationsalternativen anbieten (CDS-Systeme), eine höhere Akzeptanz bei ärztlichen Anwendern¹⁴⁸.

Fragestellung 2 – andere Maßnahmen als elektronische Verordnungssysteme

Fast alle eingeschlossenen Studien zur Fragestellung 2 (andere Maßnahmen als elektronische Verordnungssysteme zur Reduktion unerwünschter Folgen der Polypharmazie bei Patientinnen und Patienten ab sechzig Jahren) beziehen sich auf kritische Arzneimittelreviews (vgl. Kapitel 4.2.1). Nur in einer Studie wird explizit die Anwendung von Listen (STOPP/START-Kriterien, Gallagher et al. 2011⁹¹) als Studienintervention geprüft und eine Verbesserung der Angemessenheit der Arzneimitteltherapie sowie eine Reduktion der Untermedikation erreicht. Indirekt kommen Arzneimittel Listen aber auch bei Arzneimittelreview zum Einsatz, da beispielsweise die Beers-Liste¹⁹ und ihre Adaptionen⁷⁵ als Kriterien zur Überprüfung der Arzneimitteltherapie herangezogen werden. Erforderlich ist jedenfalls die Anpassung der Arzneimittel Listen an das konkret verfügbare bzw. eingesetzte Arzneimittelangebot eines Landes. Die Durchführung von Arzneimittelreviews (in der Regel mit Einbindung klinischer Pharmazeutinnen/Pharmazeuten und/oder Pharmakologinnen/Pharmakologen) führt einheitlich zu einer signifikanten Verbesserung der Verordnungsqualität (v. a. durch eine Reduktion unangemessener Arzneimittel bei älteren Polypharmaziepatienten). Jedoch zeigt nur eine Studie eine signifikante Reduktion der Hospitalisierung nach einem Arzneimittelreview⁹³ und nur eine weitere Studie eine signifikante Reduktion der arzneimittelbezogenen Krankenhauswiederaufnahmen⁹⁶. Ebenfalls in nur einer Studie (Garfinkel et al.⁹³) wird eine geringere Mortalität nach einem Arzneimittelreview und einer entsprechenden Therapieanpassung beobachtet. Sämtliche anderen Studien stellen keine signifikanten Effekte auf patientenrelevante Endpunkte wie UAW, Hospitalisierung, Mortalität oder Lebensqualität fest^{198, 166, 169, 96, 91, 121, 241}. Wie bereits in der Diskussion zur Fragestellung 1 ausgeführt, ist auch für die Studienergebnisse zur Fragestellung 2 anzunehmen, dass die Teststärken der inkludierten Studien zur Prüfung der Endpunkte Hospitalisierung und Mortalität zu gering sind.

In Anbetracht der schwachen Interventionseffekte der derzeit bestehenden Studienergebnisse fallen die Effekte auf, die Garfinkel et al.⁹³ zeigen konnten. Garfinkel et al. führen einen Arzneimittelreview auf Basis eines selbst entwickelten Algorithmus durch (sogenannter „geriatric-palliative approach“, geriatrisch-palliativer Ansatz), der vor allem auf die Reduktion der Anzahl der Arzneimittel abzielt. Sie können mit diesem Ansatz eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungsrate und der Mortalität erzielen. Der Ansatz wird an älteren, gebrechlichen Bewohnerinnen und Bewohnern eines Pflegeheimes angewendet. Diese Einschränkung ist relevant, da diese Gruppe nur eine Subpopulation in einem speziellen Setting darstellt. Garfinkel et al. versuchen gezielt jene Arzneimittel zu reduzieren, die für gebrechliche, betagte Patientinnen und Patienten nicht eindeutig angemessen sind. Eine mögliche Erklärung für den Erfolg des Ansatzes im Vergleich zu den anderen Interventionsstudien ist eventuell auch das hohe Alter und die vergleichsweise hohe Morbidität der untersuchten Patienten, da hier Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe eher statistisch signifikant abgebildet werden können. Jedenfalls stellen der Ansatz und die Ergebnisse von

Garfinkel et al. eine erste empirische Ausgangsbasis zu patientenrelevanten Effekten von Arzneimittelreviews dar, die in weiteren Studien und bei anderen Studiengruppen untersucht werden sollten.

Zu Schulungsmaßnahmen von Ärztinnen/Ärzten wurde nur eine Studie identifiziert³⁷. Diese zeigte, dass eine Schulung zu Polypharmazie inklusive konkreter Besprechung der Arzneimitteltherapie der studienbeteiligten Patientinnen/Patienten die Verschreibungsqualität (MAI) im Vergleich zu keiner Schulung verbessert. Die – ebenfalls geprüfte – allgemeine Schulung zu Polypharmazie ohne konkrete patientenbezogene Rückmeldung zeigt keine Effekte. Auf Basis dieses Einzelbefunds können jedoch keine belastbaren Aussagen zu Schulungen von Ärztinnen/Ärzten für Polypharmaziepatienten abgeleitet werden, obwohl gerade spezifische Schulungsmaßnahmen in der Literatur sowie von der Expertengruppe dieses HTA-Berichts als effektiv betrachtet werden^{79, 143, 170}.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Österreich

Die Generalisierbarkeit und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Österreich werden als insgesamt moderat bis gering eingeschätzt. Eine wichtige Einschränkung der Generalisierbarkeit der Studienergebnisse ergibt sich, weil die untersuchten Arzneimittelreviews größtenteils nur von einzelnen oder wenigen Pharmazeutinnen/Pharmazeuten durchgeführt wurden^{96, 104, 121, 166}. Zusätzlich wird die Generalisierbarkeit der Ergebnisse verringert, wenn die angewendeten Kriterien der Arzneimittelreviews nicht transparent sind^{169, 198} oder sich stark an der Erfahrung und den Kommunikationskompetenzen einzelner Pharmazeutinnen/Pharmazeuten bzw. Pharmakologinnen/Pharmakologen orientieren^{37, 61, 169, 198}.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Österreich wird vor allem reduziert durch die in Österreich andere berufliche Funktion und strukturelle Einbindung von Pharmazeutinnen/Pharmazeuten und klinischen Pharmakologinnen/Pharmakologen als in Gesundheitssystemen von Studienländern wie den USA^{121, 268}, Großbritannien¹⁶⁶ oder Skandinavien^{37, 96, 169, 198}. Darüber hinaus erschwert das unterschiedliche Spektrum der verfügbaren und tatsächlich eingesetzten Arzneimittel in den Studienländern eine direkte Übertragbarkeit von Listen unangemessener Arzneimittel auf Österreich. Vor diesem Hintergrund scheint die kürzlich publizierte österreichspezifische PIM-Liste besonders wertvoll zu sein. Für die Ergebnisse zu den Kosteneffekten der geprüften Interventionen ist ebenfalls festzustellen, dass diese wegen der unterschiedlichen Verfügbarkeit von Arzneimitteln, der Ordnungsstruktur und differierender Arzneimittelpreise nicht direkt auf das österreichische Gesundheitssystem übertragbar sind.

Vergleichbare andere Studienergebnisse

Eine Reihe von (systematischen) Übersichtsarbeiten beschäftigt sich zwar mit der Wirksamkeit von Interventionen zur Reduktion von Polypharmazie bzw. mit der Verbesserung der Angemessenheit der Arzneimitteltherapie. Da die nachfolgend kurz diskutierten Übersichtsarbeiten aber nicht sämtliche Einschlusskriterien für diesen HTA-Bericht erfüllt haben, wurden sie nicht eingeschlossen.

Fulton et al. 2005⁸³ kommen in ihrer Übersichtsarbeit zu der Schlussfolgerung, dass keine geeignete Evidenz vorhanden ist, um die Wirksamkeit von Interventionen zur Reduktion von Polypharmazie in der Primärversorgung zu beurteilen. In der Übersichtsarbeit von Hajjar et al. 2007¹⁰⁸ steht die Reduktion der Anzahl von Arzneimitteln bei Polypharmazie im Vordergrund. Die inkludierten Studien zu patientenorientierten Maßnahmen (u. a. Arzneimittelübersicht, Arzneimittelreview) zeigen Interventionseffekte hinsichtlich dieses Endpunkts. Eine inkludierte Arbeit zu einer gezielten geriatrischen Betreuung konnte darüber hinaus Effekte auf die Angemessenheit der Arzneimitteltherapie zeigen. Hajjar et al. stellen aber fest, dass die alleinige Reduktion der Anzahl eingenommener Arzneimittel nicht zwingend eine qualitative Verbesserung der Arzneimitteltherapie darstellt. Der 22 Studien umfassende Review von Holland et al. 2008¹²⁶ zur Effektivität von Arzneimittelreviews durch klinische Pharmazeutinnen/Pharmazeuten bei älteren Patientinnen und Patienten zeigt ebenfalls keine klaren positiven Effekte auf patientenrelevante klinische Endpunkte wie Hospitalisierungsrate, Mortalität oder Lebensqualität. Die inkludierten Studien ergeben jedoch Hinweise, dass intermediäre Endpunkte wie die Anzahl der verschriebenen Arzneimittel, die Therapie-treue (Compliance) und das Patientenwissen positiv beeinflusst werden können. Auch Loganathan et al. 2011¹⁷⁰ können in ihrem Review zur Optimierung der Qualität der Verschreibung in Pflegeheimen keine Effekte von Arzneimittelreviews auf die Morbidität feststellen. Hingegen zeigen sich in der Mehrzahl der bei Loganathan et al. inkludierten Studien Effekte auf die Verschreibungsqualität durch Schulungsmaßnahmen sowie durch einen multidisziplinären Informationsaustausch. Auch Forsetlund et al. 2011⁷⁹ schließen in ihrem Review von Interventionen zur Reduktion unangemessener Verschreibung in Pflegeheimen, dass Schulungsmaßnahmen und Arzneimittelreviews unter bestimmten Umständen die Angemessenheit der Arzneimitteltherapie positiv beeinflussen können, dass die Qualität der vorhandenen Evidenz jedoch keine Bewertung der Effekte auf patientenrelevante Endpunkte (v. a. Morbidität, Hospitalisierung, Mortalität) zulässt. In der Übersichtsarbeit von Kaur et al. 2009¹⁴³ zeigen sich erwünschte Effekte von spezifischen Schulungsmaßnahmen (beispielsweise zu Wirkstoffen mit hohem Nebenwirkungs- und Interaktionspotenzial) auf die Verschreibung der entsprechenden Arzneimittel. Interventionen durch Pharmazeutinnen und Pharmazeuten sowie multidisziplinäre Interventionen können zum Teil eine Verbesserung der Verschreibungsqualität erzielen. Zusätzlich liegen weitere Primärstudien vor, die ebenfalls zeigen, dass kritische Arzneimittelreviews (insbesondere bei selektiven Patientengruppen) die Arzneimitteltherapie verbessern können, vor allem hinsichtlich

der Dosisanpassung (z. B. bei Patientinnen/Patienten mit Nierenversagen; Falconnier et al. 2005⁷¹).

Insgesamt fügt sich das Ergebnismuster des vorliegenden HTA-Berichts sehr gut in das Ergebnismuster der vergleichbaren publizierten Literatur zu Interventionen bei älteren Polypharmaziepatienten: Es werden zwar Interventionseffekte auf die Verschreibungsqualität festgestellt; großteils können jedoch keine signifikanten Interventionseffekte auf patientenrelevante Endpunkte gezeigt werden.

Limitationen des vorliegenden Berichts

Für den vorliegenden HTA-Bericht werden folgende Limitationen festgestellt:

- » Die Auswahl der Ein- und Ausschlusskriterien für diesen HTA-Bericht ist vor dem Hintergrund der insgesamt schwachen Evidenzlage eventuell zu restriktiv. Vor allem das gewählte Kriterium für Polypharmazie (mindestens fünf gleichzeitige Arzneimittel) wurde von einigen thematisch potenziell passenden Studien nicht erfüllt. Dazu ist jedoch zu bedenken, dass in der ersten Fassung der Fragestellung für diesen Bericht in Abstimmung mit dem Auftraggeber ein noch strengeres Kriterium für Polypharmazie konzipiert war: Patienten mit schwerwiegenden Formen der Polypharmazie (mehr als acht gleichzeitige Arzneimittel) sollten die zu untersuchende Studienpopulation darstellen. Im Verlauf der Literaturrecherche sowie in Abstimmung mit der Expertengruppe wurde jedoch deutlich, dass es zu Maßnahmen bei schwerwiegenden Formen der Polypharmazie so gut wie keine Evidenz gibt.
- » Grundsätzlich ist fraglich, ob eine quantitative Definition der Polypharmazie, das heißt die Definition anhand einer bestimmten Anzahl gleichzeitig verordneter Arzneimittel, zielführend ist. Bei multimorbiden Patientinnen und Patienten kann auch eine hohe Anzahl an Arzneimitteln indiziert und klinisch sinnvoll sein. Von mehreren Autoren wird daher diskutiert, ob in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte die Definition von Polypharmazie anhand der inadäquaten, klinisch nicht indizierten Arzneimittel sinnvoller sein könnte^{83, 108, 201}.
- » Die geprüften Endpunkte sind in den eingeschlossenen Studien zum Teil nicht klar definiert bzw. zwischen den einzelnen Studien uneinheitlich; ein Vergleich der Interventionseffekte wird dadurch erschwert. Dies trifft vor allem auf intermediäre Endpunkte zu (z. B. Medikationsfehler, potenzielle UAE, arzneimittelbezogene Probleme). Darüber hinaus erfolgt in den eingeschlossenen Studien zum Teil keine Differenzierung des Schweregrads von UAE (schwerwiegende versus nicht schwerwiegende).
- » Im Rahmen dieses HTA-Berichts konnte keine Nutzen-Schaden-Bilanz der untersuchten Maßnahmen erstellt werden. Grund hierfür ist, dass die identifizierten Studien zu den negativen Folgen der Interventionen keine hinreichenden Ergebnisse berichten.

- » Die systematische Aufbereitung von organisatorischen, juristischen, ethischen oder sozialen Aspekten der untersuchten Maßnahmen zur Reduktion von Polypharmazie ist nicht Teil der Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts. Gerade im Themenbereich der elektronischen Verordnungssysteme können diese Aspekte jedoch von besonderer Relevanz sein (z. B. Datenschutz, soziale und organisatorische Aspekte bei der Implementierung von elektronischen Verordnungssystemen).

Weiterer Forschungsbedarf

Der Bedarf an weiterer Primärforschung zur Wirksamkeit von Maßnahmen bei Polypharmazie ist evident. Vor allem sind dringend Primärstudien erforderlich, die mit ausreichender Teststärke Effekte auf patientenrelevante Endpunkte (UAE, Morbidität, Hospitalisierung, Mortalität) untersuchen. Darüber hinaus ist für diese Interventionsstudien ein kontrolliertes – und nach Möglichkeit randomisiertes – Multi-Center-Design mit einer klaren Standardisierung der geprüften Maßnahmen zu fordern, damit auch zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse belastbare Aussagen möglich sind. In Anbetracht der vergleichsweise kleinen Ereignisraten für Hospitalisierung und Mortalität, die kausal mit Polypharmazie in Verbindung stehen, und vor dem Hintergrund, dass für randomisierte Interventionsstudien oft nur relativ kleine Studiengruppen rekrutiert werden können, sollte jedoch auch geprüft werden, ob pragmatische Kohortenstudien, für die eher ausreichend große Studiengruppen gewonnen werden können, zur Beurteilung von patientenrelevanten Effekten besser geeignet sind als randomisiert kontrollierte Studien.

Laufende Studien

Sowohl in Österreich als auch international werden aktuell einige vielversprechende Studien zu Maßnahmen bei Polypharmazie durchgeführt. Von der Paracelsus-Universität Salzburg wird derzeit eine Multi-Center-Studie koordiniert (PRIMA, Polypharmacy: reduction of inappropriate medication and adverse drug events in older patients: a randomized controlled trial, Sönnichsen 2011²⁵⁰), mit der gezeigt werden soll, dass eine komplexe Intervention aus einer konsensusbasierten Empfehlung zum Absetzen von unangemessenen Arzneimitteln zusammen mit individuellem Feedback und Fortbildung der behandelnden Ärzte zu einer Reduktion von unerwünschten Arzneimittelereignissen, einer Abnahme von Notaufnahmen und einer Verbesserung der Lebensqualität führt.

Seit dem Frühjahr 2011 wird mit 140 Hausarztpraxen in Deutschland die sogenannte RIME-Studie durchgeführt. Mit Hilfe eines clusterrandomisierten kontrollierten Designs wird getestet, ob die Implementierung einer verkürzten PRISCUS-Liste (d. h. einer Liste inadäquater Arzneimittel für ältere Patientinnen und Patienten) zu einer Reduktion von potenziell inadäquater Medikation in der Hausarztpraxis führt¹⁸⁸.

Im Herbst 2011 wurde die Datenerhebung der – ebenfalls in Deutschland durchgeführten – PRIMUM-Pilotstudie abgeschlossen. Mit dieser Studie werden die Perspektiven von Hausärzten und Patienten zur Priorisierung und Optimierung der Schmerztherapie bei älteren, multimorbiden Patientinnen und Patienten mit Polypharmazie analysiert¹⁸⁹. Erste Ergebnisse zeigen, dass bei dieser Patientengruppe eine verbesserte Schmerztherapie oft das wichtigste Therapieziel darstellt.

In den Niederlanden wird derzeit die sogenannte PIL-Studie (Polypharmacy Intervention Limburg) mit Polypharmaziepatienten durchgeführt. Es handelt sich um eine randomisiert kontrollierte Studie, mit der evaluiert wird, ob eine komplexe Intervention, in der Ärztin/Arzt und Pharmazeut/in gemeinsam Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie erarbeiten, zu einer Verbesserung der Verschreibungsqualität führt²⁷¹. Von einer weiteren laufenden randomisiert kontrollierten Studie aus den Niederlanden werden in Kürze Ergebnisse erwartet, die die Effekte der Einbindung von Pharmazeutinnen/Pharmazeuten zur Verbesserung der Schnittstellenproblematik zwischen intra- und extramuraler Versorgung von Polypharmaziepatienten genauer analysieren wird¹.

Ebenfalls an der Paracelsus-Universität Salzburg wurde vor kurzem eine – zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden HTA-Berichts noch nicht publizierte – systematische Übersichtsarbeit fertiggestellt, die untersucht, ob elektronische Verordnungssysteme zu einer Verbesserung der Arzneimittelsicherheit in der Allgemeinpraxis führen. Im Rahmen der Präsentation der vorläufigen Ergebnisse schlussfolgern die Studienautoren, dass die Effekte der elektronischen Verordnungssysteme noch nicht überzeugend sind und dass eine Weiterentwicklung dieser Systeme erforderlich sei¹⁶¹.

Relevante, österreichbezogene Informationen zur Wirksamkeit der elektronischen Arzneimittelpflichtprüfung dürfen von dem bereits mehrfach angeführten Pilotprojekt zur e-Medikation der ELGA GmbH erwartet werden. Zusätzlich ist von der wissenschaftlichen Aufbereitung dieses Pilotprojekts eine Analyse der konkreten Verbesserungsmaßnahmen für e-Medikation zu erwarten. Nach derzeitigem Kenntnisstand werden Ergebnisse dieser Evaluierung 2012 vorliegen.

Abschließend wird auf ein derzeit in Erstellung befindliches Cochrane-Review verwiesen (Protokoll: Patterson et al.²⁰¹). Diese systematische Übersichtsarbeit bewertet die Wirksamkeit von Maßnahmen zur Reduktion einer inadäquaten Arzneimitteltherapie bei älteren Patientinnen und Patienten mit Polypharmazie und bearbeitet damit eine vergleichbare Fragestellung wie der vorliegende HTA-Bericht. Laut Auskunft der Studienautoren ist als Publikationsdatum für dieses Cochrane-Review das Frühjahr 2012 geplant.

7 Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Schlussfolgerungen

Auf Basis der bestehenden Evidenz ergeben sich folgende Schlussfolgerungen:

- » Systeme der elektronischen Arzneimittelverordnung sind wirksam, um Medikationsfehler bei älteren Patientinnen und Patienten mit Polypharmazie zu reduzieren.
- » Elektronische Verordnungssysteme können die Häufigkeit von (nicht schwerwiegenden) UAE reduzieren.
- » Effekte von elektronischen Verordnungssystemen auf die Hospitalisierungs- oder Mortalitätsrate bei Polypharmaziepatienten können auf Basis der derzeit vorhandenen Evidenz nicht nachgewiesen werden. Für eine abschließende Bewertung der elektronischen Verordnungssysteme hinsichtlich der Endpunkte Hospitalisierung und Mortalität ist die Evidenz unzureichend, da die beiden inkludierten Studien, die diese Endpunkte prüfen, hierfür eine zu geringe Teststärke aufweisen.
- » Für das österreichische Gesundheitssystem sind von einer sorgfältigen Evaluierung des ELGA-Pilotprojekts zur e-Medikation eher konkrete Verbesserungsmaßnahmen abzuleiten als von den bestehenden Studienergebnissen, die nur sehr eingeschränkt auf das österreichische Gesundheitssystem übertragbar sind.
- » Hinsichtlich anderer Maßnahmen zeigt sich, dass kritische Arzneimittelreviews mit Einbindung von klinischen Pharmazeutinnen/Pharmazeuten und/oder klinischen Pharmakologinnen/Pharmakologen sowie die ärztliche Anwendung von Listen mit unangemessenen Arzneimitteln (sogenannte PIM-Listen) wirksam sind, um die Häufigkeit von Medikationsfehlern zu reduzieren und die Angemessenheit der Arzneimitteltherapie bei älteren Patientinnen und Patienten mit Polypharmazie zu erhöhen.
- » Für Arzneimittelreviews gibt es Einzelbefunde zur reduzierten Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate.
- » Die eingeschlossene Evidenz ist zur Bewertung der Wirksamkeit von Schulungsmaßnahmen für Ärztinnen und Ärzte unzureichend. Von der Expertengruppe dieses HTA-Berichts werden Schulungsmaßnahmen jedenfalls ausdrücklich als wirksame Maßnahme bei Polypharmaziepatienten genannt.
- » Werden in den nächsten Jahren keine geeigneten Maßnahmen zur Reduktion der Polypharmazie ergriffen, ist vor allem aufgrund der erwarteten demografischen Entwicklung, das heißt der Zunahme älterer, multimorbider Patientinnen und Patienten, mit einer Verschärfung des Problembereichs Polypharmazie zu rechnen.

Empfehlungen

- » Weitere Aktivitäten sind erforderlich, um in der Bevölkerung das Problembewusstsein für Polypharmazie zu erhöhen und bei Gesundheitsdienstleistern den Kenntnisstand zu Maßnahmen bei Polypharmazie zu verbessern.
- » Eine kontinuierliche Evaluierung und Weiterentwicklung elektronischer Verordnungssysteme ist erforderlich.
- » Zur zuverlässigen Beurteilung der Wirksamkeit von Maßnahmen gegen Polypharmazie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (wie schwerwiegender UAE, Hospitalisierung und Mortalität) sind Studien mit klarer Standardisierung der Maßnahmen an größeren Studienpopulationen notwendig.
- » Eine (stärkere) Einbindung von klinischen Pharmazeutinnen und Pharmazeuten sowie von klinischen Pharmakologinnen und Pharmakologen in das Management der Arzneimitteltherapie von Patientinnen und Patienten mit Polypharmazie scheint sinnvoll zu sein.

8 Anhang

8.1 Darlegung von Interessenkonflikten

Tabelle 8.1:
Darlegung von Interessenkonflikten

Name	Organisation	Funktion im Rahmen des Projektes	Interessenkonflikte
OA Dr. Jochen Schuler	Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, PMU Salzburg	Externer Begutachter	Keine
Univ.-Prof. Dr. Walter Haefeli	Abteilung für Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie, Universitätsklinik Heidelberg	Externer Begutachter	Keine
Mag. Katja Antony	Gesundheit Österreich GmbH	Autorin	Keine
Dr. Alexander Eisenmann	Gesundheit Österreich GmbH	Projektkoordinator, Autor	Keine
Mag. (FH) Daniela Pertl	Gesundheit Österreich GmbH	Autorin	Keine
Univ.-Doz. Dr. Sophie Brunner-Ziegler	Gesundheit Österreich GmbH	Autorin	Keine
Mag. Barbara Fröschl	Gesundheit Österreich GmbH	Interne Qualitätssicherung	Keine

Quelle und Darstellung: GÖG BIQG

8.2 Auswertungen der Argumentationsgruppe 2. Quartal 2010

Nachfolgend sind die Datentabellen zu den Heilmittelverordnungen abgebildet, wie sie von der Argumentationsgruppe Heilmittel am 19. September 2011 an die Gesundheit Österreich GmbH übermittelt wurden. Der Auswertungszeitraum ist das 2. Quartal 2010.

Tabelle 8.2:

Datentabelle 1 – Auswertung Argumentationsgruppe Heilmittel 2011

Anspruchsberechtigte der 12 an der Datenauswertung beteiligten Sozialversicherungsträger (BGKK, WGKK, NÖGKK, OÖGKK, SGKK, TGKK, STGKK, KGKK, VGKK, SVA, SVB, BVA) Stand: Mai 2010)	
Altersdekade	Anspruchsberechtigte
0 bis 9 Jahre	901.169
10 bis 19 Jahre	1.075.436
20 bis 29 Jahre	1.042.855
30 bis 39 Jahre	1.089.333
40 bis 49 Jahre	1.361.707
50 bis 59 Jahre	1.075.678
60 bis 69 Jahre	860.236
70 bis 79 Jahre	625.790
80 bis 89 Jahre	363.614
über 89 Jahre	56.622

Quelle und Darstellung: Argumentationsgruppe Heilmittel 2011

Tabelle 8.3:

Datentabelle 2 – Auswertung Argumentationsgruppe Heilmittel 2011

Patienten mit Heilmittelverordnungen (HM-VO)				
Altersdekade	1–5 Wirkstoffe*	6–10 Wirkstoffe*	11–15 Wirkstoffe*	> 15 Wirkstoffe*
0 bis 9 Jahre	232.719	5.946	467	67
10 bis 19 Jahre	239.875	4.609	309	33
20 bis 29 Jahre	303.702	8.404	995	256
30 bis 39 Jahre	366.999	16.958	2.432	755
40 bis 49 Jahre	523.536	39.590	6.727	2.434
50 bis 59 Jahre	510.068	75.534	14.218	5.180
60 bis 69 Jahre	485.541	132.659	26.653	8.745
70 bis 79 Jahre	300.261	139.949	34.235	11.112
80 bis 89 Jahre	148.641	102.235	29.334	9.094
über 89 Jahre	16.912	11.401	3.691	1.195

Quelle und Darstellung: Argumentationsgruppe Heilmittel 2011

Tabelle 8.4:

Datentabelle 3 – Auswertung Argumentationsgruppe Heilmittel 2011

Anteile bezogen auf Anspruchsberechtigte				
Altersdekade	1-5 Wirkstoffe	6-10 Wirkstoffe	11-15 Wirkstoffe	> 15 Wirkstoffe
0 bis 9 Jahre	25,82%	0,66%	0,05%	0,01%
10 bis 19 Jahre	22,30%	0,43%	0,03%	0,00%
20 bis 29 Jahre	29,12%	0,81%	0,10%	0,02%
30 bis 39 Jahre	33,69%	1,56%	0,22%	0,07%
40 bis 49 Jahre	38,45%	2,91%	0,49%	0,18%
50 bis 59 Jahre	47,42%	7,02%	1,32%	0,48%
60 bis 69 Jahre	56,44%	15,42%	3,10%	1,02%
70 bis 79 Jahre	47,98%	22,36%	5,47%	1,78%
80 bis 89 Jahre	40,88%	28,12%	8,07%	2,50%
über 89 Jahre	29,87%	20,14%	6,52%	2,11%

Quelle und Darstellung: Argumentationsgruppe Heilmittel 2011

8.3 Suchstrategie

Database: Ovid MEDLINE(R) <May 10, 2011>

Search Strategy:

-
- 1 Polypharmacy/ (1555)
 - 2 (polypharma\$ or polypragmas\$ or polypragmatism or polypharmacotherap\$).ti,ab,kw. (2369)
 - 3 (multiple adj1 drug?).ti,ab,kw. (4709)
 - 4 ((multidrug\$ or multi-drug\$) adj2 (therap\$ or prescription or prescribing or treatment or regime\$)).ti,ab,kw. (2500)
 - 5 Drug Therapy, Computer-Assisted/ (1199)
 - 6 Hospital Information Systems/ (9460)
 - 7 Decision Support Systems, Clinical/ (3552)
 - 8 Clinical Pharmacy Information Systems/ (1012)
 - 9 Medical Order Entry Systems/ (993)
 - 10 Drug Therapy, Computer-Assisted/ (1199)
 - 11 ((computer-assisted or computer assisted or computer-aided) adj2 (decision making or drug therap\$)).ti,ab,kw. (64)
 - 12 (computerized adj2 decision support).ti,ab,kw. (310)
 - 13 Computerized physician order entry.ti,ab,kw. (389)
 - 14 ((medica\$ or clinical) adj2 decision support system?).ti,ab,kw. (641)
 - 15 (medica\$ adj2 (alert adj1 system?)).ti,ab,kw. (4)
 - 16 medica\$ order entry system?.ti,ab,kw. (13)
 - 17 (E-prescription\$ or e-medication or e-prescribing or electronic prescription? or electronic medication or electronic prescribing).ti,ab,kw. (620)

- 18 (CPOE or CDS or CDSS).ti,ab,kw. (5158)
- 19 (under-prescri\$ or underpresri\$ or underprescribing?).ti,ab,kw. (191)
- 20 (over-prescri\$ or overprescri\$).ti,ab,kw. (491)
- 21 (medication error? or adverse drug event? or medication-related problem? or adverse drug reaction? or drug safety).ti,ab,kw. (11648)
- 22 Medication Errors/pc [Prevention & Control] (3496)
- 23 Electronic Prescribing/ (237)
- 24 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 23 (20527)
- 25 ((appropriat\$ or inappropriat\$ or optimal or sub-optim\$ or suboptim\$ or unnecessary or correct or incorrect or excessi\$ or multiple or conflicting or inconsist\$ or contradict\$ or con-current or redundant) adj2 ((drug adj2 administration) or medicat\$ or prescri\$ or drug re-gime\$)).ti,ab,kw. (6069)
- 26 1 or 2 or 3 or 4 or 19 or 20 or 25 or 21 or 22 (29647)
- 27 24 and 26 (1199)

Database: Ovid MEDLINE(R) <May 17, 2011>

Search Strategy:

-
- 1 Polypharmacy/ (1564)
 - 2 (polypharma\$ or polypragmas\$ or polypragmatism or polypharmacotherap\$).ti,ab,kw. (2376)
 - 3 ((multiple adj1 drug\$) or (multiple adj2 medicat\$) or (excessive adj2 medicat\$)).ti,ab,kw. (5771)
 - 4 ((multidrug\$ or multi-drug\$) adj2 (therap\$ or prescri\$ or treatment or regime\$)).ti,ab,kw. (2507)
 - 5 (over-prescri\$ or overprescri\$ or overmedication or over-medication).ti,ab,kw. (626)
 - 6 ((inappropriate\$ or sub-optim\$ or suboptim\$ or unnecessary or incorrect or excessi\$ or multiple or conflicting or inconsist\$ or contradict\$ or concurrent or redundant) adj2 (medicat\$ or prescri\$ or drug administration or drug therap\$ or drug dos\$ or drug-use or drug utili\$)).ti,ab,kw. (4645)
 - 7 (under-prescri\$ or underprescri\$ or undermedicat\$ or under-medicat\$).ti,ab,kw. (562)
 - 8 Drug Interactions/ (70658)
 - 9 Medication Errors/ (8566)
 - 10 drug agonism/ or drug antagonism/ or drug inverse agonism/ or drug toxicity/ (9230)
 - 11 Prescription Drugs/ae [Adverse Effects] (220)
 - 12 Drug Therapy/ae [Adverse Effects] (6856)
 - 13 (indication error\$ or medication error? or medication-related problem? or drug administration error? or medication-related problem?).ti,ab,kw. (2664)
 - 14 ((adverse or negative) adj2 (health outcome? or drug reaction? or drug event? or drug effect?)).ti,ab,kw. (9947)
 - 15 (ADR or ADE).ti,ab,kw. (5607)
 - 16 (hospitalism or geriatric syndrome? or mortality or costs).ti,ab,kw. (454496)
 - 17 ((appropriate\$ or optim\$ or correct\$ or consist\$ or improv\$) adj2 (medicat\$ or prescri\$ or drug dos\$ or drug administration or drug therap\$ or drug-use or drug utili\$)).ti,ab,kw. (7636)
 - 18 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 (15152)
 - 19 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 (558204)
 - 20 ((beer\$ adj2 criter\$) or (priscus\$ adj2 list) or Medication Appropriateness Index or MAI or PRICUS or PIM or STOPP).ti,ab,kw. (2875)
 - 21 18 and 19 and 20 (137)
 - 22 17 and 18 and 19 (221)
 - 23 18 and 19 (3101)
 - 24 17 or 18 (22215)
 - 25 19 and 24 (4372)
 - 26 (measure\$ or intervention\$ or procedure\$ or technique\$ or method\$ or tool? or device? or initiative? or instrument?).ti,ab,kw. (5252180)
 - 27 (avoid\$ or eliminate\$ or limit\$ or prevent\$ or reduc\$ or improv\$ or optimi\$ or correct\$ or minim\$ or declin\$ or decreas\$ or identif\$).ti,ab,kw. (6111770)
 - 28 26 and 27 (2794103)
 - 29 17 or 20 or 28 (2799764)
 - 30 18 and 19 and 29 (1366)
 - 31 limit 30 to (yr="1995 -Current" and (english or german)) (1170)

8.4 Datenbanken und Suchstrategie der zusätzlichen Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten zur Fragestellung 1

Datenbanken (Treffer)

Medline	(374)
Embase	(242)
CDSR	(57)
DARE	(23)
EED	(12)
HTA	(13)
Summe	621
nach Deduplikation	399

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1948 to Present>, Ovid MEDLINE(R) 1948 to Present with Daily Update
Search Strategy:

- 1 Decision Support Systems, Clinical/ (7776)
- 2 Medical Order Entry Systems/ (2248)
- 3 Drug Therapy, Computer-Assisted/ (2532)
- 4 Electronic Prescribing/ (611)
- 5 ((computer-assisted or computer-aided) adj2 (decision making or drug therap\$)).ti,ab,kw. (132)
- 6 (computerized physician order entr\$ or computerized provider order entr\$ or medica\$ order entry system\$).ti,ab,kw. (1282)
- 7 ((medica\$ or clinical) adj2 decision support system?).ti,ab,kw. (1387)
- 8 (E-prescription\$ or e-medication or e-prescribing\$ or electronic prescription? or electronic medication or electronic prescribing).ti,ab,kw. (1363)
- 9 (CPOE or CDS or CDSS).ti,ab,kw. (10394)
- 10 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 (22542)
- 11 ((systematic adj3 literature) or systematic review* or meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 ex-tract*)).ti,ab. (157847)
- 12 ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt. (120112)
- 13 11 or 12 (210879)
- 14 10 and 13 (404)
- 15 limit 14 to yr="2006 -Current" (274)

Tabelle 8.5:

Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Volltexte für die zusätzliche Literatursuche nach systematischen Übersichtsarbeiten zur Fragestellung 1

Ausschlusskriterien	
<i>Formale Ausschlusskriterien</i>	
A1	Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind
A2	Duplikate
A3	Publikationsdatum vor dem Jahr 2006
A4	Studien ohne Bezug zu Österreich oder einem vergleichbaren Land (europäische Länder, Kanada, Neuseeland, USA, Australien)
<i>Thematische Ausschlusskriterien</i>	
A5	Andere Intervention als elektronische Verordnungssysteme mit klinischer Entscheidungshilfe (CPOE/CDS-Systeme)
A6	Andere Fragestellung
A7	Andere Zielgruppe / Population (Anmerkung: Alter sowie Studienpopulation ohne Polypharmazie sind kein Ausschlussgrund)
A8	Andere Endpunkte als Medikationsfehler, unerwünschtes Arzneimittelereignis, Hospitalisierung und Mortalität
<i>Studiendesign</i>	
A9	Anderes Studiendesign als systematische Übersichtsarbeiten / HTA / Metaanalysen
Einschlusskriterien	
E1	Systematische Übersichtsarbeiten / HTA / Metaanalysen

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

8.5 Tabellen Datenextraktion und Qualitätsbewertung

Tabelle 8.6:

Bertsche et al. 2010 – Datenextraktion

Prevention of adverse drug reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system. Intensive Care Med 36:665–672				
Ziel/Fragestellung	Kann eine elektronische Arzneimittelprüfung, die in eine bestehende klinische Versorgung integriert wird, die Häufigkeit von Arzneimittelinteraktionen sowie interaktionsbezogene unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) reduzieren?			
Studiendesign	Prospektive, konsekutiv kontrollierte Interventionsstudie			
Auswahlkriterien der Population	Einschluss: ≥ 8 gleichzeitig verschriebene Arzneimittel Ausschluss: k. A.			
Endpunkte	Primär: UAW durch Arzneimittelinteraktion (AM-Interaktion) (drug–drug interaction–related adverse drug reactions, DDI-related ADRs) Sekundär: QT-Verlängerung, Arrhythmie, Hypertonie, Hypotonie, Hypokaliämie, andere UAW			
Studiendauer/Follow-Up	6 Monate (3 Monate Kontrollphase, 3 Monate Interventionsphase)			
Land	Deutschland			
Bereich	Intensivstation (Krankenhaus)			
Intervention	» Arzneimittelverschreibungen und medizinische Patientendaten in Datenbank eingegeben und durch Interaktionssoftware geprüft » Ergebnis der elektronischen Interaktionsprüfung zusätzlich durch klinischen Pharmazeuten geprüft » Informationen zu potenziellen AM-Interaktionen, deren patientenbezogene Auswirkungen sowie Empfehlungen zur Handhabung der AM-Interaktionen wurden dem betreuenden Oberarzt weitergeleitet			
Kontrolle	Elektronische Interaktionsprüfung wie bei Intervention, jedoch nur Warnungen zu potenziell lebensbedrohlichen Interaktionen an Arzt weitergeleitet			
Studiengröße	Gesamt: $n = 265$ Interventionsgruppe: $n = 136$ Kontrollgruppe: $n = 129$			
Alter (Jahre, Durchschnitt $\pm$ SD)	Interventionsgruppe: $61,0 \pm 15,2$ Kontrollgruppe: $61,9 \pm 14,9$			
Anzahl gleichzeitige Verordnungen (Durchschnitt $\pm$ SD)	Interventionsgruppe: $13,6 \pm 3,8$ Kontrollgruppe: $13,9 \pm 4,1$			
Ergebnisse	Endpunkt	Kontrollgruppe n (%)	Interventionsgruppe n (%)	RRR
	Patienten mit mindestens 1 Arzneimittelinteraktion	90 (66 %)	70 (54 %)	18 %
	Patienten mit mindestens 1 UAW	60 (40 %)	32 (35 %)	43 %
	UAW: QT-Verlängerung	15 (11 %)	5 (4 %)	64 %
	UAW: Hypokaliämie	14 (10 %)	2 (2 %)	80 %
	» Signifikante Reduktion (RRR = 18 %) der Patientenzahl mit mindestens 1 AM-Interaktion in der Interventionsgruppe » Signifikante Reduktion (RRR = 43 %) der Patientenzahl mit mindestens 1 UAW in der Interventionsgruppe » Innerhalb der Patienten mit UAW: signifikant weniger QT-Verlängerungen und			

Prevention of adverse drug reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system. Intensive Care Med 36:665–672

	Hypokaliämien in der Interventionsgruppe
Bias-Risiko	Mittel (konsekutives Studiendesign; zu geringe Teststärke für Prüfung einzelner Kategorien von UAW)
Sponsoren	–
Kommentare	–

AM = Arzneimittel, k. A. = keine Angabe, n = number (Anzahl), RRR = Relative Risikoreduktion, SD = standard deviation (Standardabweichung), UAW = Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.7:
Bertsche et al. 2010 – Qualitätsbewertung

Kriterien zur Beurteilung von Kohortenstudien	Ja		Nein		Unklar
SELEKTION					
Wurden die Studiengruppen aus derselben Population und während derselben Zeitperiode rekrutiert?			x (konsekutives Studiendesign)		
Wurde durch die Autoren ausgeschlossen, dass ein definierter Endpunkt bereits zu Studienbeginn vorhanden war?	x				
Wurden Interventionen in allen Gruppen auf gleiche Art und Weise beurteilt?	x				
VERGLEICHBARKEIT					
Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ausreichend beschrieben?	x				
Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ähnlich?	x				
ENDPUNKTE					
Wurden Endpunkte auf dieselbe Art und verblindet beurteilt?			x (Endpunkte nicht verblindet beurteilt)		
Wurden potenzielle Confounder in der statistischen Auswertung berücksichtigt?			x		
War die Studienlaufzeit adäquat und für alle Gruppen identisch?	x				
Gab es eine hohe Drop-out-Rate? (> 20 %)			x (bezogen auf 7-tägigen Verbleib in Intensivabteilung)		
Gab es eine hohe differenzielle Drop-out-Rate? (> 15 %)			x		
Beurteilung des Bias-Risikos	Gering	Mittel	Hoch		Unklar
		x			
Kommentare					
-					

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.8:
Bregnhøj et al. 2009 – Datenextraktion

Combined intervention program reduces inappropriate prescribing in elderly patients exposed to pharmacy in primary care	
Ziel/Fragestellung	Analyse der Auswirkung eines einfachen oder kombinierten Schulungsprogramms auf das Verschreibungsverhalten von niedergelassenen Ärzten für Allgemeinmedizin
Studiendesign	Randomisiert kontrollierte Studie
Auswahlkriterien der Population	Einschlusskriterien: Alter: ≥ 65 Jahre; laufende Arzneimitteltherapie mit mindestens 5 Arzneimitteln in den vergangenen 3 Monaten; Informed Consent Ausschlusskriterien: k. A.
Endpunkte	» Medication Appropriateness Index (MAI)
Studiendauer/Follow-Up	Follow-up nach 12 Monaten
Land	Dänemark
Bereich	Ambulant
Intervention	Randomisierung von 41 Allgemeinmedizinerinnen in 2 Interventionsgruppe und 1 Kontrollgruppe: Interventionsgruppe 1: Schulung zu Polypharmazie bei älteren Patienten und konkrete, patientenbezogene Empfehlungen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapie Interventionsgruppe 2: Schulung mit allgemeiner Information zu Polypharmazie bei älteren Patienten
Kontrolle	Kontrollgruppe (Gruppe 3): Keine Schulung, kein Feedback
Studiengröße	Interventionsgruppe 1: $n = 79$ ($w = 68,4\%$) Interventionsgruppe 2: $n = 61$ ($w = 62,3\%$) Kontrollgruppe: $n = 72$ ($w = 66,7\%$)
Alter (Jahre, Durchschnitt $\pm$ SD)	Interventionsgruppe 1: $77,1 \pm 6,9$ Interventionsgruppe 2: $75,0 \pm 7,0$ Kontrollgruppe: $77,0 \pm 7,89$
Anzahl gleichzeitige Verordnungen	≥ 5
Ergebnisse	» Verbesserung des MAI in der Interventionsgruppe mit kombiniertem Schulungsprogramm; keine Verbesserung des MAI in den beiden anderen Gruppen » Mittlere Senkung des MAI: -5 (95 % KI: $-7,3, -2,6$) » Mittlere Reduktion der laufenden Arzneimitteltherapie: $-1,03$ (95 % KI: $-1,7; -0,3$)
Bias-Risiko	hoch
Auftraggeber/Sponsoren	Horslev Foundation, Danish Research Foundation for General Practice, Health Insurance Foundation, Copenhagen County Health Administration
Kommentare	Limitationen: Daten werden nicht direkt aus den Krankengeschichten entnommen, sondern von den Ärztinnen/Ärzten für Allgemeinmedizin in unterschiedlicher Quantität und Qualität übermittelt; Verschreibungen von anderer als den studienbeteiligten Allgemeinmedizinerinnen wurden nicht mitberücksichtigt; nur 15 % der zur Studienteilnahme eingeladenen Ärztinnen/Ärzte beteiligten sich tatsächlich an der Studie (Selektionsbias)

KI = Konfidenzintervall, MAI = Medication Appropriateness Index, n = number (Anzahl), SD = standard deviation (Standardabweichung), w = weiblich

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.9:
Bregnhøj et al. 2009 – Qualitätsbewertung

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja		Nein		Unklar
SELEKTION					
Ist die Randomisierung korrekt durchgeführt worden?	x				
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)					x
VERGLEICHBARKEIT					
Waren wesentliche Charakteristika der Studiengruppen ähnlich ?	x				
Wurde die Verblindung adäquat durchgeführt?			x		
ENDPUNKTE					
War die Drop-out Rate unter 20 % ?	x				
War die differentielle Drop-out Rate unter 15 % ?	x				
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?			x		
Gab es wenige bzw. keine Ausschlüsse nach der Randomisierung (post randomization exclusions)?			x		
Waren die Gruppen nach der Randomisierung in wesentlichen prognostischen Merkmalen gleich?	x				
Beurteilung des Bias-Risikos	Gering	Mittel	Hoch		Unklar
			x		
Kommentare					
Limitationen siehe Datenextraktionstabelle oben					

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.10:
Colpaert et al. 2006 – Datenextraktion

Impact of computerized physician order entry on medication prescription errors in the intensive care unit: a controlled cross-sectional trial. Critical Care 10:R21				
Ziel/Fragestellung	Prüfung der Auswirkungen eines elektronischen Verordnungssystems auf Medikationsfehler in intensivmedizinischen Einrichtungen			
Studiendesign	Prospektive, kontrollierte Querschnittstudie			
Auswahlkriterien der Population	Patienten auf chirurgischer Intensivstation; keine weiteren Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien			
Endpunkte	Arzneimittelverschreibungsfehler; unterteilt in Kategorien hinsichtlich ihrer (potenziell) schädlichen Wirkung für den Patienten: » leichte Verschreibungsfehler: kein Schadenspotenzial für Patientin/den Patienten » abgefangene („intercepted“) Verschreibungsfehler: vorhandenes Schadenspotenzial, aber Fehler rechtzeitig erkannt; keine unerwünschte Wirkung bei Patientin/Patient » schwere Verschreibungsfehler: nicht rechtzeitig erkannte Verschreibungsfehler, die aber keine Patientenschaden verursacht haben sowie tatsächliche unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) unterschiedlichen Schweregrads Die Beurteilung der Verschreibungsfehler erfolgt durch ein unabhängiges, nicht an der Studiendurchführung beteiligtes Expertenteam (1 klinischer Pharmazeut, 2 Pflegefachkräfte für intensivmedizinisch betreute Patientinnen/Patienten)			
Studiendauer/Follow-Up	5 Wochen			
Land	Belgien			
Bereich	Krankenhaus, Intensivstation			
Intervention	Anwendung eines elektronischen Verordnungssystems mit Arzneimittelinteraktionsprüfung (CPOE/CDSS), patientenbezogene Daten wurden in Arzneimittelprüfung integriert CPOE/CDSS-Warnungen an betreuende/n Ärztin/Arzt			
Kontrolle	Herkömmliche Versorgung (usual care), kein elektronisches Verordnungssystem			
Studiengröße	Gesamt: n = 90 (bzw. 160 Patiententage und 2.510 Verschreibungen) Interventionsgruppe: 80 Patiententage, 1.286 Verschreibungen Kontrollgruppe: 80 Patiententage, 1.224 Verschreibungen			
Alter (Jahre, Median)	Interventionsgruppe: 61,5 Kontrollgruppe: 54,0			
Anzahl gleichzeitige Verordnungen (Median, Interquartilbereich)	Interventionsgruppe: 17 (11–20) Kontrollgruppe: 15 (12,25–18)			
Ergebnisse	Endpunkt	Interventionsgruppe n (%)	Kontrollgruppe n (%)	p
	Verschreibungsfehler gesamt	44 (3,4 %)	331 (27,0 %)	< 0,001
	Leichte Verschreibungsfehler pro 100 Verschreibungen	0,7	18,0	< 0,001
	Schwere Verschreibungsfehler	23	60	< 0,001
	UAEs gesamt	2	12	< 0,001
	» Signifikant weniger Verschreibungsfehler (leichte und schwere) in der Interventionsgruppe » Signifikant weniger (nicht schwerwiegende) UAE in der Interventionsgruppe » In beiden Studiengruppe (Intervention, Kontrolle) sind keine fatalen Verschrei-			

Impact of computerized physician order entry on medication prescription errors in the intensive care unit: a controlled cross-sectional trial. Critical Care 10:R21

	bungsfehler aufgetreten (UAE mit Todesfolge)
Bias-Risiko	mittel
Sponsoren	Keine Angaben
Kommentare	-

n = number (Anzahl), CPOE = Computerized Physician Order Entry, CDSS = Clinical Decision Support System, SD = standard deviation (Standardabweichung), p = Irrtumswahrscheinlichkeit, UAE = Unerwünschtes Arzneimittelereignis

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.11:
Colpaert et al. 2006 – Qualitätsbewertung

Kriterien zur Beurteilung von Kohortenstudien	Ja	Nein	Unklar	
SELEKTION				
Wurden die Studiengruppen aus derselben Population und während derselben Zeitperiode rekrutiert?	x			
Wurde durch die Autoren ausgeschlossen, dass ein definierter Endpunkt bereits zu Studienbeginn vorhanden war?		x		
Wurden Interventionen in allen Gruppen auf gleiche Art und Weise beurteilt?	x			
VERGLEICHBARKEIT				
Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ausreichend beschrieben?	x			
Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ähnlich?			x	
ENDPUNKTE				
Wurden Endpunkte auf dieselbe Art und verblindet beurteilt?			x (keine Verblindung)	
Wurden potenzielle Confounder in der statistischen Auswertung berücksichtigt?	x			
War die Studienlaufzeit adäquat und für alle Gruppen identisch?	x			
Gab es eine hohe Drop-out-Rate? (> 20 %)		x		
Gab es eine hohe differenzielle Drop-out-Rate? (> 15 %)		x		
Beurteilung des Bias Risikos	Gering	Mittel	Hoch	Unklar
		x		
Kommentare				
Bei einigen Patientinnen/Patienten werden die Verschreibungsfehler mehrfach erhoben; sehr kleine Stichprobe; geringe Teststärke zur Unterschiedsprüfung hinsichtlich UAE zwischen Interventions- und Kontrollgruppe				

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.12:

Denneboom et al. 2007 – Datenextraktion

Treatment reviews of older people on polypharmacy in primary care: cluster controlled trial comparing two approaches, British Journal of General Practice, 57: 723–731	
Ziel/Fragestellung	Untersuchung, welche Art der Therapieüberwachung (Fallkonferenz versus schriftlicher Feedback-Verkehr) zu unterschiedlichen Zeitpunkten eher zu einer Modifizierung der Arzneimitteltherapie führt und Evaluierung der damit verbundenen Kosten und Kosteneinsparungen
Studiendesign	Randomisiert kontrollierte Studie (Clusterrandomisierung)
Auswahlkriterien der Population	Einschlusskriterien: Alter ≥ 75 Jahre, laufende Arzneimitteltherapie mit mindestens 5 Arzneimittel Ausschlusskriterien: k. A.
Endpunkte	Primärer Endpunkt: Anzahl der Arzneimittelmodifikationen Sekundäre Endpunkt: Kosten, Kosteneinsparungen
Follow-Up	9 Monate
Land	Niederlande
Bereich	Ambulant
Intervention	Fallkonferenz
Kontrolle	Schriftlicher Feedback-Verkehr
Studiengröße	Gesamt: n = 738 (w = 62 %) Interventionsgruppe: n = 387 Kontrollgruppe: n = 351
Alter	Durchschnittsalter: 81 Jahre
Anzahl gleichzeitig eingenommene AM / gleichzeitige Verordnungen	≥ 5 Durchschnitt: 7,2
Ergebnisse	In der Fallkonferenz wurden mehr Arzneimittelmodifikationen initiiert als in der Gruppe der Patientinnen/Patienten mit schriftlichem Feedback-Verkehr (42 versus 22; p = 0,02). Der Unterschied blieb 6 Monate nach Studienbeginn signifikant (36 versus 19; p = 0,02) und war nach 9 Monaten nicht mehr signifikant. Zusätzliche Kosten in der Fallkonferenz-Gruppe wurden durch die gering höhere Kosteneinsparung in dieser Gruppe gedeckt.
Bias-Risiko	Hoch
Auftraggeber/Sponsoren	Research grant von der Royal Association for the Advancement of Pharmacy
Kommentare	Limitationen: keine Berücksichtigung von Arzneimittelinteraktionen, Aufzeichnungen bezüglich Zeitaufwand erfolgte nur von 37 % der Ärztinnen/Ärzte; „convenience bias“, das heißt die Pharmazeutinnen und Pharmazeuten suchten ihnen vorbekannte Ärztinnen/Ärzte selbst aus

k. A. = keine Angabe, n = number (Anzahl), p = Irrtumswahrscheinlichkeit, w = weiblich

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.13:
Denneboom et al. 2007 – Qualitätsbewertung

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja		Nein		Unklar	
SELEKTION						
Ist die Randomisierung korrekt durchgeführt worden?	x					
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)					x	
VERGLEICHBARKEIT						
Waren wesentliche Charakteristika der Studiengruppen ähnlich ?					x	
Wurde die Verblindung adäquat durchgeführt?						
ENDPUNKTE						
War die Drop-out Rate unter 20 % ?			x			
War die differentielle Drop-out Rate unter 15 % ?			x			
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?			x			
Gab es wenige bzw. keine Ausschlüsse nach der Randomisierung (post randomization exclusions)?			x			
Waren die Gruppen nach der Randomisierung in wesentlichen prognostischen Merkmalen gleich?					x	
Beurteilung des Bias-Risikos	Gering		Mittel		Hoch	
					x	
Kommentare						
-						

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.14:

Garfinkel et al. 2007 – Datenextraktion

The war against Polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people, IMAJ 9:430-434	
Ziel/Fragestellung	Auswirkung einer Modifizierung der laufenden Arzneimitteltherapie auf Mortalität, Aufnahme in akute Notfalleinrichtungen und Kosten in einem geriatrischen Patientenkollektiv
Studiendesign	Unkontrollierte Interventionsstudie
Auswahlkriterien der Population	Einschlusskriterien: k. A. Ausschlusskriterien: k. A.
Endpunkte	» Primärer Endpunkt: 1-Jahres-Mortalitätsrate » Sekundärer Endpunkt: Jährliche Aufnahme in akute Notfalleinrichtungen, Arzneimittelkosten
Studiendauer/Follow-Up	12 Monate
Land	Israel
Bereich	Stationär
Intervention	Arzneimittelreview („geriatric-palliative approach“); dementsprechende Anpassung der Arzneimitteltherapie (v. a. Reduktion der Anzahl der Arzneimittel)
Kontrolle	Kein Arzneimittelreview
Studiengröße	Interventionsgruppe: n = 119 (w = 87) Kontrollgruppe: n = 71 (w = 44)
Alter	Durchschnittsalter: 81,2 ± 8,3 Jahre
Anzahl gleichzeitig eingenommene AM / gleichzeitige Verordnungen	7,09
Ergebnisse	Bei 119 Patientinnen/Patienten wurden 332 unterschiedliche Arzneimittel abgesetzt (durchschnittlich 2,8 Arzneimittel pro Patientin/Patient). Reduktion der Anzahl der Arzneimittel führte zu keinen unerwünschten klinischen Ereignissen, jedoch zu einer substantiellen Kostenreduktion. 1-Jahres-Mortalitätsrate: Interventionsgruppe: 21 %; Kontrollgruppe: 45 % (p = 0,001) Jährliche Aufnahme in akute Notfalleinrichtungen: Interventionsgruppe: 11,8 %; Kontrollgruppe: 30 % (p < 0,002)
Bias-Risiko	mittel
Auftraggeber/Sponsoren	k. A.
Kommentare	Limitation: keine Randomisierung; fehlende Angaben zu Drop-out Raten, eventuell Überschätzung des Interventionserfolgs da Patienten vor Studienbeginn teilweise unzureichende Arzneimitteltherapie erhalten haben

k. A. = keine Angabe, n = number (Anzahl), p = Irrtumswahrscheinlichkeit, w = weiblich,

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.15:
Garfinkel et al. 2007 – Qualitätsbewertung

Kriterien zur Beurteilung von Kohortenstudien	Ja	Nein	Unklar	
SELEKTION				
Wurden die Studiengruppen aus derselben Population und während derselben Zeitperiode rekrutiert?	x			
Wurde durch die Autoren ausgeschlossen, dass ein definierter Endpunkt bereits zu Studienbeginn vorhanden war?	x			
Wurden Interventionen in allen Gruppen auf gleiche Art und Weise beurteilt?	x			
VERGLEICHBARKEIT				
Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ausreichend beschrieben?	x			
Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ähnlich?	x			
ENDPUNKTE				
Wurden Endpunkte auf dieselbe Art und verblindet beurteilt?	x (keine Verblindung)			
Wurden potenzielle Confounder in der statistischen Auswertung berücksichtigt?		x (nicht ausreichend)		
War die Studienlaufzeit adäquat und für alle Gruppen identisch?	x			
Gab es eine hohe Drop-out-Rate? (> 20 %)			x	
Gab es eine hohe differenzielle Drop-out-Rate? (> 15 %)			x	
Beurteilung des Bias-Risikos	Gering	Mittel	Hoch	Unklar
		x		
Kommentare				
-				

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.16:
Gallagher et al. 2011 – Datenextraktion

Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. Clinical Pharmacological and Therapeutics, 89 (6): 845–854	
Ziel/Fragestellung	Führen die Anwendung der START/STOPP-Kriterien und davon abgeleitete Empfehlungen für das betreuende medizinische Team zu einer verbesserten Medikamentenverschreibung bei älteren, hospitalisierten Patientinnen und Patienten?
Studiendesign	Randomisiert kontrollierte Studie
Auswahlkriterien der Population	Einschlusskriterien: » Alter $\geq$ 65 Jahre » Krankenhausaufnahme über Notaufnahme » Freiwillige Teilnahme Ausschlusskriterien: » Akut lebensbedrohlich oder terminale Erkrankung » Krankenhausaufnahme oder Betreuung 1 Jahr vor Studienbeginn durch Fachärztin/arzt für Geriatrie, Fachärztin/arzt für Psychiatrie mit Spezialisierung auf Betreuung älterer Patientinnen/Patienten oder klinischen Pharmazeutinnen/Pharmazeuten
Endpunkte	Primäre Endpunkte: » Medication Appropriateness Index (MAI) » Untermedikation erfasst mittels Assessment of Underutilization (AOU) Sekundäre Endpunkte: » Häufigkeit von Stürzen » Gesamtmortalität » Dauer des Krankenhausaufenthalts » Anzahl der Konsultationen von Fachärztinnen/Fachärzten für Allgemeinmedizin
Studiendauer/Follow-Up	Studiendauer: 6 Monate Follow-Up: 2, 4 und 6 Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus
Land	Irland
Bereich	Krankenhaus, stationär
Intervention	» Anwendung von STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions) und START (Screening Tool to Alert to Right Treatment) » Davon abgeleitet insgesamt 183 Empfehlungen für die/den betreuende/n Ärztin/Arzt » 91 % der STOPP-Empfehlungen und 97 % der START-Empfehlungen wurden von betreuenden Ärzten akzeptiert und die Verschreibung wurde entsprechend geändert
Kontrolle	Herkömmliche pharmazeutische Versorgung
Studiengröße	Gesamt: n = 382 (w = 53,2 %) Interventionsgruppe: n = 190 Kontrollgruppe: n = 192
Alter (Jahre, Median)	Interventionsgruppe: 74,5 Kontrollgruppe: 77
Anzahl gleichzeitige Verordnungen (Median, Interquartilsbereich)	Interventionsgruppe: 8 (5–10) Kontrollgruppe: 7 (5–10)

Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. Clinical Pharmacological and Therapeutics, 89 (6): 845–854

	Endpunkt	Interventions- gruppe n (%)	Kontrollgruppe n (%)	p
Ergebnisse	Verbesserung MAI (Entlassung)	135 (71,1 %)	68 (35,4 %)	< 0,001
	Verbesserung AOU (Entlassung)	60 (31,6 %)	20 (10,4 %)	< 0,001
	» Angemessenheit der Arzneimitteltherapie (erfasst mittels MAI) wurde in der Interventionsgruppe signifikant stärker verbessert als in der Kontrollgruppe			
	» Untermedikation (erfasst mittels AOU) wurde in der Interventionsgruppe stärker reduziert als in der Kontrollgruppe			
Bias-Risiko	» Keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe hinsichtlich Gesamtmortalität, Häufigkeit von Stürzen und Krankenhauswiederaufnahmen sowie der Dauer des Krankenhausaufenthalts			
	» Statistischer Trend zu weniger Konsultationen von Ärztinnen/Ärzten für Allgemeinmedizin in der Interventionsgruppe			
Sponsoren	Health Research Board of Ireland (Clinical Research Training Fellowship)			
Kommentare	Limitationen:			
	» eingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Rahmenbedingungen da Single-Center-Studie			
	» keine Verblindung der Intervention			
	» geringe Teststärke zur Prüfung von Unterschieden hinsichtlich Mortalität			
	» zu kurzes Follow-up zur Prüfung von Unterschieden bezüglich Stürzen und Krankenhauswiederaufnahmen			
	» wichtige patientenrelevante Endpunkte wie Lebensqualität oder UAE wurden nicht erfasst			

AOU = Assessment of Underutilization, MAI = Medication Appropriate Index, n = number (Anzahl), SD = standard deviation (Standardabweichung), p = Irrtumswahrscheinlichkeit, UAE = Unerwünschtes Arzneimittelereignis, w = weiblich

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.17:
Gallagher et al. 2011 – Qualitätsbewertung

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja		Nein		Unklar	
SELEKTION						
Ist die Randomisierung korrekt durchgeführt worden?	x					
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x					
VERGLEICHBARKEIT						
Waren wesentliche Charakteristika der Studiengruppen ähnlich?	x					
Wurde die Verblindung adäquat durchgeführt?			x			
ENDPUNKTE						
War die Drop-out Rate unter 20 % ?	x					
War die differentielle Drop-out Rate unter 15 % ?	x					
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x					
Gab es wenige bzw. keine Ausschlüsse nach der Randomisierung (post randomization exclusions)?			x			
Waren die Gruppen nach der Randomisierung in wesentlichen prognostischen Merkmalen gleich?			x			
Beurteilung des Bias Risikos	Gering x		Mittel		Hoch	
					Unklar	
Kommentare						
-						

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.18:

Gillespie et al. 2009 – Datenextraktion

A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older, Arch Intern Med, 169(9): 894–900	
Ziel/Fragestellung	Untersuchung der Auswirkung von Arzneimittelreviews und weiteren Maßnahmen durch Pharmazeutinnen/Pharmazeuten im Krankenhaus auf Morbidität und Inanspruchnahme von Spitalspflege bei alten Patientinnen und Patienten.
Studiendesign	Randomisiert kontrollierte Studie
Auswahlkriterien der Population	Einschlusskriterien: Alter ≥ 80 Jahre, Informed consent Ausschlusskriterien: rezente Teilnahme an einer Studie, geplante Aufnahme
Endpunkte	» Primärer Endpunkt: Hospitalisierung (Notaufnahme und Wiederaufnahmen); gesamt und arzneimittelbezogen » Sekundäre Endpunkt: Kosten
Follow-Up	12 Monate
Land	Schweden
Bereich	Stationär
Intervention	1) Erhebung der Arzneimittelanamnese, 2) Durchsicht der Anamnese durch Pharmazeutin/Pharmazeuten und Beratung der Hausärztin/des Hausarztes bzgl. Präparat, Dosierung und erforderlichem Monitoring; Therapieentscheidung durch Hausärztin/den Hausarzt; 3) Patientenschulung während des Aufenthalts; Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie an Patientin/Patient und Hausärztin/Hausarzt zum Entlassungszeitpunkt, 4) Follow-up-Telefonat 2 Monate nach Entlassung.
Kontrolle	Standard-Versorgung ohne die Involvierung von Pharmazeutinnen/Pharmazeuten
Studiengröße	Interventionsgruppe: n = 182 (w = 57,7 %) Kontrollgruppe (KG): n = 186 (w = 59,7 %)
Alter (Durchschnitt, SD):	Interventionsgruppe: 86,4 Jahre $\pm$ 4,2 Kontrollgruppe: 87,1 Jahre $\pm$ 4,1
Anzahl gleichzeitig eingenommene AM / gleichzeitige Verordnungen	Interventionsgruppe: 8,7 $\pm$ 4,5 Kontrollgruppe: 7,3 $\pm$ 4,4
Ergebnisse	Interventionsgruppe: Nicht signifikante Reduktion der Krankenhausaufenthalte um 16 % (1,88 (95 % KI: 0,72–0,99) vs. 2,24 (KG), p = 0,849) Nicht signifikante Reduktion der Konsultation von Notfalleinrichtungen um 47 % (0,35 (95 % KI: 0,37–0,75) vs 0,66 (KG), p = 0,53) Signifikante Reduktion der arzneimittelbezogenen Wiederaufnahmen im Krankenhaus um 80 % (0,06 (95 % KI: 0,10–0,41 vs 0,32 (KG), p = 0,20) Gesamtkosten pro Patienten/Patient in der Interventionsgruppe um 230 US-Dollar geringer als in der Kontrollgruppe
Bias-Risiko	Gering
Auftraggeber/Sponsoren	Uppsala County Council, Uppsala, University, Apoteket AB and Swedish Society of Pharmaceutical Sciences
Kommentare	Limitationen: Eingeschränkte Generalisierbarkeit, da insgesamt nur drei Pharmazeutinnen/Pharmazeuten in die Studie involviert waren; hohe Mortalitätsrate bei relativ kleiner Studiengröße; eingeschränkte Information bezüglich des Aufsuchens von Primary-Care-Einrichtungen während der Follow-up-Phase

KG = Kontrollgruppe, n = number (Anzahl), p = Irrtumswahrscheinlichkeit, SD = standard deviation (Standardabweichung), vs = versus, w = weiblich

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.19:
Gillespie et al. 2009 – Qualitätsbewertung

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja		Nein		Unklar			
SELEKTION								
Ist die Randomisierung korrekt durchgeführt worden?	x							
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x							
VERGLEICHBARKEIT								
Waren wesentliche Charakteristika der Studiengruppen ähnlich?	x							
Wurde die Verblindung adäquat durchgeführt?								
ENDPUNKTE								
War die Drop-out Rate unter 20 % ?	x							
War die differentielle Drop-out Rate unter 15 % ?	x							
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?			x					
Gab es wenige bzw. keine Ausschlüsse nach der Randomisierung (post randomization exclusions)?			x					
Waren die Gruppen nach der Randomisierung in wesentlichen prognostischen Merkmalen gleich?	x							
Beurteilung des Bias-Risikos	Gering		Mittel		Hoch		Unklar	
	x							
Kommentare								
-								

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.20:
Graffen et al. 2004 – Datenextraktion

Quality use of medicines in the rural ambulant elderly: a pilot study The international Journal of Rural and Remote Health Research, Education, Practice and Polycys. 1–6	
Ziel/Fragestellung	1. Ermittlung des Einflusses eines Arzneimittelreviews auf die Lebensqualität von älteren Patientinnen und Patienten (> 65 Jahren), die fünf oder mehr AM einnehmen, zu Hause leben und ambulant von Hausärztin/Hausarzt betreut werden. 2. Feststellung des Einflusses eines „Medication Review Prozesses“ auf die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen, wie arzneimittelassoziierte Krankenhauseinweisungen, bei Personen die nicht-institutionalisiert leben und von Hausärztin/Hausarzt aktiv behandelt werden.
Studiendesign	Randomisiert kontrollierte Studie (RCT)
Auswahlkriterien der Population	Einschlusskriterien: » Alter > 65 Jahre » 5 oder mehr Arzneimittel (AM) » Leben im häuslichen Umfeld (ambulant, living independently) » Fähig, aktiv die schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme zu geben Zusätzlich ein weiteres der folgenden Einschlusskriterien: » Anticholinergic medication » Anticonvulsant medication » Antipsychotic medication » Narcotic Medication » Benzodiazepines » Medication with a narrow therapeutic index » Mehr als 12 Arzneimitteldosen pro Tag » Mehr als 6 Diagnosen » Geringes Körpergewicht (BMI < 22 kg/m²) Ausschlusskriterien: » Signifikante Demenz » Unzureichende Sprachkenntnisse (Englisch) » Nicht zur selbständigen Einnahme der AM fähig
Endpunkte	» Primärer Endpunkt: gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten nach 6 Monaten (SF-36) » Sekundäre Endpunkt: arzneimittelbedingte Krankenhauseinweisungen (retrospektiv, aus Patientinnen/Patientenangaben, Entlassungsbriefen und Aufzeichnungen von Hausärztin/ Hausarztes)
Studiendauer/Follow-Up	6 Monate Beobachtungszeitraum pro Patientin/Patient, 18 Monate Gesamtstudienzeit
Land	Australien
Bereich	Ambulant
Intervention	Review des AM-Therapie der Patientinnen/Patienten durch Pharmazeutin/Pharmazeuten; Fallbesprechung des AM-Therapie und der abgeleiteten Empfehlungen zwischen Pharmazeutin/Pharmazeut und Hausärztin/Hausarzt; Besprechung der vereinbarten Empfehlungen; Änderungen der AM-Verordnung
Kontrolle	Kein Arzneimittelreview

Quality use of medicines in the rural ambulant elderly: a pilot study
The International Journal of Rural and Remote Health Research, Education,
Practice and Polycs. 1–6

Studiengröße	Gesamt: n = 402 (w = 61,2 %), Interventionsgruppe: n = 202; Kontrollgruppe: n = 200 N = 58 drop-outs
Alter	Durchschnittsalter ($\pm$ SD): 77,7 $\pm$ 6,6 Jahre Altersrange: 66 – 102 Jahre
Anzahl gleichzeitig eingenommene AM / gleichzeitige Verordnungen	Durchschnittliche Anzahl an AM: 8,4 AM pro Patientin/Patient
Ergebnisse	» Prozessergebnisse: Pharmazeuten gaben in den Fallbesprechungen von 202 Patientinnen/Patienten (Interventionsgruppe) Empfehlungen für 687 Änderungen der Dosis, Verabreichungsform oder –häufigkeit. 243 Änderungen der AM-Verordnung wurden von den Hausärztinnen/Hausärzten nach Besprechung mit den Patientinnen/Patienten übernommen. » Lebensqualität (SF-36): keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Gesamtscores zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Signifikant besserer Werte bei 2 von 9 Subskalen (Vitalität und psychisches Wohlbefinden) in der Interventionsgruppe. » Arzneimittelbedingte Krankenhauseinweisungen: in der gesamten Studienpopulation (n = 402) 2 arzneimittelassoziierte Krankenhauseinweisungen. Kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.
Bias-Risiko	Hoch
Auftraggeber/Sponsoren	Keine Angaben
Kommentare	Die Autorinnen/Autoren formulieren in der Ergebnisdiskussion Bedenken hinsichtlich der signifikanten Unterschiede in den beiden Subskalen Vitalität und psychisches Wohlbefinden und nehmen an, dass diese Ergebnisse wahrscheinlich durch zusätzliche ärztliche Aufmerksamkeit in der Interventionsgruppe mitverursacht wurden.

AM = Arzneimittel, m = männlich, n = number (Anzahl), RCT = randomisiert kontrollierte Studie, SD = standard deviation (Standardabweichung), w = weiblich

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.21:

Graffen et al. 2004 – Qualitätsbewertung

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar	
SELEKTION				
Ist die Randomisierung korrekt durchgeführt worden?		x		
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)		x		
VERGLEICHBARKEIT				
Waren wesentliche Charakteristika der Studiengruppen ähnlich?			x (fehlende Daten)	
Wurde die Verblindung adäquat durchgeführt?	Keine bzw. unklare Verblindung			
ENDPUNKTE				
War die Drop-out Rate unter 20 % ?	x			
War die differentielle Drop-out Rate unter 15 % ?	x			
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?			x	
Gab es wenige bzw. keine Ausschlüsse nach der Randomisierung (post randomization exclusions)?	x			
Waren die Gruppen nach der Randomisierung in wesentlichen prognostischen Merkmalen gleich?			x	
Beurteilung des Bias-Risikos	Gering	Mittel	Hoch	Unklar
			x	
Kommentare				
Wesentliche methodische Aspekte (z. B. Patientencharakteristika) werden nicht ausreichend klar dargestellt.				

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.22:
Hanlon et al. 1996 – Datenextraktion

A Randomized, Controlled Trial of a Clinical Pharmacist Intervention to Improve Inappropriate Prescribing in Elderly Outpatients with Polypharmacy, The American Journal of Medicine, Volume 100, 1996, S. 428 – 437	
Ziel/Fragestellung	Untersuchung der Wirksamkeit langfristiger Interventionen durch klinische Pharmazeutinnen/Pharmazeuten in den Behandlungsprozess von älteren Personen ≥ 65 Jahre mit Polypharmazie unter Einbindung der Patientinnen/Patienten und der Allgemeinmedizinerinnen/Allgemeinmediziner
Studiendesign	Randomisiert kontrollierte Studie
Auswahlkriterien der Population	Einschlusskriterien: » Alter ≥ 65 Jahre » 5 oder mehr (regelmäßige, verordnete) AM Ausschlusskriterien: » Patientinnen/Patienten mit geplanten Operationen » Patientinnen/Patienten in Pflegeheimen (nursing homes) » Patientinnen/Patienten mit eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten (bestimmt mittels Mental Status Questionnaire), wenn keine pflegende Person bei der Intervention zur Verfügung steht
Endpunkte	Endpunkte: » Angemessenheit der AM Therapie (Medication Appropriateness Score, MAI) » Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) » Unerwünschte Arzneimittelereignisse (Interview und Assessment durch Pharmazeutin/Pharmazeuten) » Compliance bei der AM-Therapie und Wissen über die AM-Therapie (Patientenangaben) » Anzahl der AM (regelmäßig verordnete AM) » Patientenzufriedenheit (Fragebogeninterview, vier Fragen des Health Care Attitude Questionnaires) » Umsetzung der Empfehlungen durch Allgemeinmedizinerin/Allgemeinmediziner (Anteil der umgesetzten Empfehlungen an den schriftlichen Empfehlungen im Rahmen der Voruntersuchungen)
Studiendauer/Follow-Up	1 Jahr Follow-up
Land	USA (General Medicine Clinic, Durham, Veterans Affairs Medical Centre; provider of longitudinal primary care)
Bereich	Ambulant
Intervention	» Voruntersuchungen für Intervention und Kontrolle: Interviews mit Patientinnen/Patienten, Erhebung der medizinischen Anamnese. Erhebung der Krankenakten (Laborwerte, AM-Therapie, Entlassungsbriebe etc. der vergangenen zwei Jahre). » Systematischer Review der Arzneimitteltherapie (unter Verwendung des Medication Appropriateness Index, MAI). » Erarbeitung von schriftlichen Empfehlungen für die Allgemeinmedizinerin/den Allgemeinmediziner für AM, die durch ein MAI Kriterium als unangemessen eingestuft wurden » Umfassendes Interview durch Pharmazeuten mit Patientin/Patienten (und evt. Überarbeitung der schriftlichen Empfehlungen an die Allgemeinmedizinerin/den Allgemeinmediziner). » Standardmäßige Versorgung (usual care) und Versorgung durch klinischen Pharmazeuten. Das umfasst die Übermittlung der schriftlichen Empfehlungen aus dem AM-Review an dem Allgemeinmediziner und kurze Besprechung der Empfehlungen » Konsultation der Patientin/des Patienten nach dem Arztbesuch (Aufklärung hinsichtlich allfälliger Probleme und Veränderungen der AM-Therapie, Förderung der Compliance (mit Unterstützungsmaßnahmen wie z. B. Kalender, generelle Aufklärung über AM).
Kontrolle	Kein AM-Review, aber Voruntersuchungen (s. o., Empfehlungen für die Kontrollauswertungen am Studienende); Standardmäßige Versorgung (usual care),
Studiengröße	n = 208 (w = 1,9 %)

A Randomized, Controlled Trial of a Clinical Pharmacist Intervention to Improve Inappropriate Prescribing in Elderly Outpatients with Polypharmacy, The American Journal of Medicine, Volume 100, 1996, S. 428 – 437	
	Interventionsgruppe: n = 105 (w = 2) Kontrollgruppe: n = 103 (n = 36 ohne follow-up)
Alter	Durchschnittsalter ($\pm$ SD): Interventionsgruppe: 69,7 $\pm$ 3,5 Kontrollgruppe: 69,9 $\pm$ 4,1
Anzahl gleichzeitiger Verordnungen (Durchschnitt $\pm$ SD)	Interventionsgruppe: 7,6 $\pm$ 2,8 Kontrollgruppe: 8,2 $\pm$ 2,7
Ergebnisse	» Angemessenheit der AM-Therapie (MAI): 24 % bzw. 28 % Verbesserung in der Interventionsgruppe, 6 % bzw. 5 % Verbesserung in der Kontrollgruppe nach 3 bzw. 12 Monaten (jeweils $p < 0,001$) » Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36): keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe » Keine signifikanten Unterschiede bei UAW, Compliance und Wissen über die Medikation, Anzahl der AM und Patientenzufriedenheit » Umsetzung der Empfehlungen durch Allgemeinmedizinerin/Allgemeinmediziner: Von den schriftlich festgehaltenen Empfehlungen in der Voruntersuchung wurden 55,1 % in der Interventionsgruppe vs. 18,9 % in der Kontrollgruppe umgesetzt ($p < 0,001$)
Bias-Risiko	Gering
Auftraggeber/Sponsoren	National Institute of Aging, American Independence Centre
Kommentare	Die Autorinnen/Autoren wiesen auf eine mögliche Beeinflussung der Studienergebnisse hin, weil die studienbeteiligten Ärztinnen/Ärzte sowohl Patientinnen/Patienten der Interventions- als auch der Kontrollgruppe behandelt haben (dadurch möglicher Wissenstransfer zwischen den Studiengruppen). Die Versorgung der Kontrollgruppe (usual care) umfasst die Kontrolle der AM vor und nach einer ärztlichen Konsultation und Besprechung der AM-Therapie mit den Patientinnen/Patienten. Die Autorinnen/Autoren nehmen an, dass dadurch die Compliance beeinflusst wurde.

AM = Arzneimittel, MAI = Medication Appropriate Index, n = number (Anzahl), w = weiblich, p = Irrtumswahrscheinlichkeit, SD = standard deviation (Standardabweichung), UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung, s. o. = siehe oben, USA = United States of Amerika

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.23:
Hanlon et al. 1996 – Qualitätsbewertung

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar
SELEKTION			
Ist die Randomisierung korrekt durchgeführt worden?	x		
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x		
VERGLEICHBARKEIT			
Waren wesentliche Charakteristika der Studiengruppen ähnlich ?		x (in der Auswertung berücksichtigt)	
Wurde die Verblindung adäquat durchgeführt?	x		
ENDPUNKTE			
War die Drop-out Rate unter 20 % ?	x		
War die differentielle Drop-out Rate unter 15 % ?	x		
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x		
Gab es wenige bzw. keine Ausschlüsse nach der Randomisierung (post randomization exclusions)?	x		
Waren die Gruppen nach der Randomisierung in wesentlichen prognostischen Merkmalen gleich?		x (in der Auswertung berücksichtigt)	
Beurteilung des Bias Risikos	Gering	Mittel	Hoch
	x		
Kommentare			
» Sämtliche Interventionen wurden von nur einem Pharmazeuten durchgeführt (allerdings klares Interventionsprotokoll)			
» Fast ausschließlich männliche Studienteilnehmer (Veteran Affairs Medical Centre)			

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.24:

Hugtenburg et al. 2009 – Datenextraktion

Medication review and patient counselling at discharge from the hospital by community pharmacists, Pharmacy World & Science, 31, S. 630 – 637	
Ziel/Fragestellung	Untersuchung des Einflusses des sogenannten IBOM-1-Protokolls (Protokoll der Association of Amsterdam Community Pharmacists für die Betreuung von Patientinnen/Patienten, die aus dem Krankenhaus entlassen werden und fünf oder mehr AM-Verordnungen haben) auf die Arzneimitteltherapie, die Patientenzufriedenheit, die Compliance und die Mortalität.
Studiendesign	Kontrollierte Interventionsstudie
Auswahlkriterien der Population	» Einschlusskriterien: Patientinnen/Patienten einer Apotheke, die sich zur Teilnahme in die Interventions- oder Kontrollgruppe gemeldet haben; Entlassung aus dem Krankenhaus; Einnahme von 5 oder mehr verordneten Arzneimittel » Ausschlusskriterien: Aufnahme in ein Pflegeheim (nursing home); Sprachliche Probleme; psychische Erkrankungen
Endpunkte	» Vergleich der AM-Therapie vor und nach dem KH-Aufenthalt (AM-Verordnungen, Änderung der Dosierung, Änderung der Einnahmeform, Generikasubstitution) » Zufriedenheit der Patienten/Patientinnen mit der Apothekerleistung » AM-Einnahme nach 9 Monaten – Vergleich, ob die AM, die für chronische Erkrankungen verschrieben wurden, noch eingenommen werden » Zeitaufwand für die Intervention und Veränderung der AM Kosten » Mortalität
Studiendauer/Follow-Up	9 Monate
Land	Niederlande
Bereich	Ambulant
Intervention	Versorgung nach dem IBOM-1-Protokoll: » Arzneimittelreview der neuverordneten AM » Arzneimittelreview der Arzneimitteltherapie vor Krankenhausaufenthalt unter Berücksichtigung allfälliger AM-Vorräte » Hausbesuch durch den Apotheker innerhalb 1 Woche nach Entlassung aus Krankenhaus, Erstellung und Aushändigung einer AM-Übersicht und eines täglichen Einnahmeplans sowie Übersendung dieser an Hausarzt » zeitliche Abstimmung der AM-Einnahme » Überprüfung der AM-Vorräte
Kontrolle	Standardmäßige Versorgung (entsprechend dem nationalen niederländischen Apothekenstandard): Elektronische Überprüfung hinsichtlich AM-Interaktionen und Kontraindikationen (Pharmacy Administration and information System, PAIS); Lieferung oder Abgabe der AM, teilweise mit einem automatisch durch das PAIS generierten Informationsbrief zu neuen AM; zusätzliche mündliche Aufklärung in der Apotheke, wenn die AM persönlich abgeholt werden.
Studiengröße	Gesamt: n = 715 (w = 374, 52%) Interventionsgruppe: n = 336 (w = 172) Kontrollgruppe: n = 379 (w = 202)
Alter (Durchschnittsalter ± SD):	Interventionsgruppe: 67,7 ± 15,0 Jahre Kontrollgruppe: 72,7 ± 2,3 Jahre (p = 0,004)

**Medication review and patient counselling at discharge from the hospital by community pharmacists,
Pharmacy World & Science, 31, S. 630 – 637**

Anzahl gleichzeitig eingenommene Medikamente / gleichzeitige Verordnungen	Anzahl verordneter AM ($\pm$ SD): Interventionsgruppe: $7,8 \pm 2,6$ AM Kontrollgruppe: $7,1 \pm 2,3$ AM ($p < 0,001$)
Ergebnisse	» Kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Mortalität zwischen Interventions- und Kontrollgruppe Prozessergebnisse: » Vergleich der AM-Therapie vor und nach dem KH-Aufenthalt: signifikant häufiger Nichtabgabe verordneter AM, häufiger zusätzliche Abgabe von AM, häufiger Änderung der Dosierung, sowie häufiger Kontaktaufnahme mit den behandelnden Ärztinnen/Ärzten oder dem entlassenden Krankenhaus in der Interventionsgruppe » Keine signifikanten Unterschiede bei der Änderung der Einnahmeform, der Generikasubstitution und der Änderung der AM-Therapie auf Grund eines PAIS Signals » Patientenzufriedenheit mit der Apothekerleistung in der Interventionsgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe » Keine Unterschiede bezüglich AM-Einnahme für chronische Erkrankungen nach 9 Monaten » Durchschnittlicher Zeitaufwand für die Intervention: $26,3 \pm 15,7$ Minuten Reduktion der durchschnittlichen AM-Kosten: $19,5 \pm 47,9$ Euro
Bias-Risiko	Hoch
Auftraggeber/Sponsoren	AGIS Health Insurance Company WINap – Dutch Scientific Institute of the Pharmacists
Kommentare	Die Studie fokussiert auf die Prozesse der Patientenversorgung durch Apothekerin/Apotheker. Das IBOM-1 Protokoll (und damit auch die Studienintervention) sind nur wenig standardisiert. Die Angemessenheit der Arzneimitteltherapie wird subjektiv beurteilt

AM = Arzneimittel, IBOM-1 Protokoll = Protokoll der Association of Amsterdam Community Pharmacists, n = number (Anzahl), SD = standard deviation (Standardabweichung), p = Irrtumswahrscheinlichkeit, PAIS = Pharmacy Administration and information System, w = weiblich, KH = Krankenhaus

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.25:
Hugtenburg et al. 2009 – Qualitätsbewertung

Kriterien zur Beurteilung von Kohortenstudien	Ja	Nein	Unklar	
SELEKTION				
Wurden die Studiengruppen aus derselben Population und während derselben Zeitperiode rekrutiert?	x			
Wurde durch die Autoren ausgeschlossen, dass ein definierter Endpunkt bereits zu Studienbeginn vorhanden war?	x			
Wurden Interventionen in allen Gruppen auf gleiche Art und Weise beurteilt?		x		
VERGLEICHBARKEIT				
Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ausreichend beschrieben?	x			
Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ähnlich?		x		
ENDPUNKTE				
Wurden Endpunkte auf dieselbe Art und verblindet beurteilt?	Keine Verblindung			
Wurden potenzielle Confounder in der statistischen Auswertung berücksichtigt?			x	
War die Studienlaufzeit adäquat und für alle Gruppen identisch?	x			
Gab es eine hohe Drop-out-Rate? (> 20 %)			x	
Gab es eine hohe differenzielle Drop-out-Rate? (> 15 %)		x		
Beurteilung des Bias-Risikos	Gering	Mittel	Hoch	Unklar
			x	
Kommentare				
Limitationen: Studienbeteiligte Apotheken konnten sich selbst der Interventions- oder Kontrollgruppe zuordnen (Selektionsbias); unterschiedliche Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Studiengruppen (Arzneimittellanzahl, Alter); Beurteilung der Angemessenheit der Arzneimitteltherapie wird nicht objektiviert, Interventionen in der Kontrollgruppe unklar (elektronische Arzneimittelprüfung)				

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.26:
Judge et al. 2006 – Datenextraktion

Prescribers' responses to alerts during medication ordering in the long term care setting Journal of the American Medical Informatics Association, Volume 13, Number 4, Jul/Aug 2006						
Ziel/Fragestellung	Verbesserung der Arzneimittelsicherheit in der Langzeitpflege durch Untersuchung jener Arzneimittelverordnungen, die in einem computerunterstützten Entscheidungssystem (computerized clinical decision support system, CDSS) eine Warnung generieren sowie Bewertung des Einflusses dieser Warnungen auf das Verhalten der Ärztinnen und Ärzte.					
Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studie					
Auswahlkriterien der Population	Einschlusskriterien: k. A. Ausschlusskriterien: k. A.					
Endpunkte	» Häufigkeit von Arzneimittelverordnungen, mit denen eine elektronische Warnung einhergeht » Einfluss einer Warnung auf das Verhalten der Ärztinnen und Ärzte während der Arzneimittelverordnung					
Studiendauer	12 Monate (2002 bis 2003)					
Land	USA					
Bereich	Pflegeheime					
Intervention	CPOE/CDSS mit integrierter Alarmfunktion zur Identifizierung von potenziellen AM-Interaktionen, UAE, AM mit eingeschränkter Dosierungsbandbreite für ältere Patientinnen/Patienten, AM mit erhöhtem Risiko für UAE bei älteren Patientinnen/Patienten. Die Warnungen bilden spezifische Instruktionen sowie Empfehlungen für die AM-Verordnung bzw. mögliche Nebenwirkungen (NW) ab und erscheinen in einem Pop-up Feld bei Eingabe der AM-Verordnung					
Kontrolle	CPOE/CDSS ohne Anzeige der Warnung bei Eingabe der Verordnung (Warnungen wurden für die Ergebnisauswertung in einer Prüfdatei erfasst.)					
Studiengröße	n = 445 Einwohner der Langzeitpflegeeinrichtung (w = k. A.) in insg. 7 Abteilungen Interventionsgruppe: 3 Abteilungen; Kontrollgruppe: 4 Abteilungen					
Alter	Keine detaillierten Angaben (>60 Jahre)					
Anzahl gleichzeitige Verordnungen	Insgesamt 47.997 AM-Verordnungen während der Studiendauer; durchschnittlich 9 AM pro Patientin/Patient pro Monat					
Ergebnisse	Anzahl (n) der Warnungen unterteilt nach Interventions- und Kontrollgruppe sowie Kategorie inkl. Anzahl geeigneter gesetzter Handlungen durch die verordnende Ärztinnen/Ärzte					
		Intervention		Kontrolle		
	Kategorie Warnung	War- nun- gen (n)	Hand- lungen (n, %)	War- nun- gen (n)	Hand- lungen (n, %)	RR 95% KI
	NW-Risiko ZNS	447	78 (17)	427	53 (12)	1,4 1,0; 1,9
	NW-Risiko Konstipation	271	60 (22)	307	75 (24)	0,91 0,67; 1,2
	Warfarin	248	61 (25)	269	19 (7)	3,5 2,1; 5,7
	Potenzielle Niereninsuffizienz/gestörter Elektrolythaushalt	288	146 (51)	221	133 (60)	0,84 0,72; 0,99
	Hypokaliämie	233	151 (65)	178	118 (66)	0,98 0,85; 1,1

Prescribers' responses to alerts during medication ordering in the long term care setting
Journal of the American Medical Informatics Association, Volume 13, Number 4, Jul/Aug 2006

	Dosierung	189	20 (11)	206	17 (8)	1,3	0,69; 2,4
	Hyperkaliämie	140	53 (38)	129	59 (46)	0,83	0,62; 1,1
	Anticholinerge NW	75	18 (24)	53	13 (25)	0,98	0,53; 1,8
	Mehrere Thrombozyten- aggregations- hemmer	42	7 (17)	27	9 (33)	0,50	0,21; 1,2
	AM- Interaktionen	42	10 (24)	30	4 (13)	1,8	0,62; 5,2
	Phenytoin	7	2 (29)	14	13 (93)	0,31	0,09; 1,0
	Gesamt	1.982	606	1.861	513	1,1	1,00; 1,2
Bias-Risiko	Unklar (fehlende Angaben)						
Auftraggeber/Sponsoren	Sponsor: Agency for Healthcare Research and Quality						
Kommentare	Limitationen: Mögliche Überlappungen der Effekte zwischen Interventions- und Kontrollgruppe durch Austausch von Aufgaben der Studienärzte; Durchführung der Studie in Pflegeeinrichtung mit teilweise umfangreicher Informationstechnologieinfrastruktur; Schwächen der CPOE-Systeme (v. a. zur Berechnung der Tagesdosis)						

CPOE = Computerized Physician Order Entry, CDSS = Clinical Decision Support System, KI = Konfidenzintervall, k. A. = Keine Angabe; n = number (Anzahl), NW = Nebenwirkung, ZNS = Zentralnervensystem, RR = relatives Risiko, w = weiblich

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.27:
Judge et al. 2006 – Qualitätsbewertung

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja		Nein		Unklar	
SELEKTION						
Ist die Randomisierung korrekt durchgeführt worden?					x	
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)					x	
VERGLEICHBARKEIT						
Waren wesentliche Charakteristika der Studiengruppen ähnlich?	x					
Wurde die Verblindung adäquat durchgeführt?					x	
ENDPUNKTE						
War die Drop-out Rate unter 20 % ?					x	
War die differentielle Drop-out Rate unter 15 % ?					x	
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?			x			
Gab es wenige bzw. keine Ausschlüsse nach der Randomisierung (post randomization exclusions)?					x	
Waren die Gruppen nach der Randomisierung in wesentlichen prognostischen Merkmalen gleich?	x					
Beurteilung des Bias-Risikos	Gering		Mittel		Hoch	
					Unklar	
						x
Kommentare						
Fehlende Daten zu relevanten Patientencharakteristika (v. a. Alter, Geschlecht), zu Aspekten der Randomisierung, zur Verblindung; Drop-out Raten sind wegen unzureichender Angaben ebenfalls nicht nachvollziehbar bzw. können nicht bewertet werden.						

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.28:

Kwint et al. 2011 – Datenextraktion

Effects of Medication Review on Drug-Related Problems in Patients Using Automated Drug-Dispensing Systems. <i>Drugs Aging</i> 2011; 28(4): 304–314	
Ziel/Fragestellung	Prüfung des Effekts eines Arzneimittelreviews durch Pharmazeutinnen/Pharmazeuten in Bezug auf arzneimittelbezogene Probleme (drug-related problems) bei älteren Patientinnen und Patienten die Medikamentendispenser verwenden.
Studiendesign	RCT
Auswahlkriterien der Population	» Alter $\geq$ 65 Jahre » Polypharmazie ($\geq$ 5 Arzneimittel) » Anwendung eines Medikamentendispensers
Endpunkte	» Anzahl von arzneimittelbezogenen Problemen, die zu einer Änderungsempfehlungen der Arzneimitteltherapie führen » Anzahl von tatsächlichen Änderungen der Arzneimitteltherapie » Anzahl von Änderungen in Bezug zu einer Empfehlung
Studiendauer/Follow-Up	6 Monate
Land	Niederlande
Bereich	Ambulant
Intervention	Kritischer Review der Arzneimitteltherapie durch Pharmazeutinnen/Pharmazeuten
Kontrolle	Keine kritischer Review
Studiengröße	Interventionsgruppe: n = 63 Kontrollgruppe: n = 55
Alter (Jahre, Durchschnitt)	Interventionsgruppe: 78,7 Kontrollgruppe: n = 80,0
Anzahl gleichzeitig eingenommene AM / gleichzeitige Verordnungen	$\geq$ 5
Ergebnisse	Follow-up 6 Monate nach der Intervention: » Signifikante Reduktion der arzneimittelbedingten Probleme (die zu einer Empfehlung führen) um 29 % im Vergleich zu 5 % in der Kontrollgruppe » Kein signifikanter Interventionseffekt auf unerwünschte Arzneimittelereignisse
Bias-Risiko	Mittel
Auftraggeber/Sponsoren	Apotheek Voorzorg Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy
Kommentare	» Geringe Patientenrelevanz der untersuchten Endpunkte » Zu geringe Teststärke für Prüfung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

n = number (Anzahl), w = weiblich

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.29:
Kwint et al. 2011 – Qualitätsbewertung

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar
SELEKTION			
Ist die Randomisierung korrekt durchgeführt worden?	x		
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)		x	
VERGLEICHBARKEIT			
Waren wesentliche Charakteristika der Studiengruppen ähnlich ?	x		
Wurde die Verblindung adäquat durchgeführt?	Keine Verblindung		
ENDPUNKTE			
War die Drop-out Rate unter 20 % ?	x		
War die differentielle Drop-out Rate unter 15 % ?	x		
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?		x	
Gab es wenige bzw. keine Ausschlüsse nach der Randomisierung (post randomization exclusions)?	x		
Waren die Gruppen nach der Randomisierung in wesentlichen prognostischen Merkmalen gleich?	x		
Beurteilung des Bias-Risikos	Gering	Mittel	Hoch
		x	
Kommentare			
» Geringe Patientenrelevanz der untersuchten Endpunkte			
» Geringe Teststärke zur Prüfung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen			
» Medikamentenanamnesen der Studienteilnehmer zum Teil unvollständig			
» Interventions- und Kontrollgruppe wurden von denselben Ärzten und Pharmazeuten betreut; damit Risiko für nicht beabsichtigte Effekte in der Kontrollgruppe			

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.30:

Lenaghan et al. 2007 – Datenextraktion

Home-based medication review in a high risk elderly population in primary care – the POLYMED randomised controlled trial, Age and Aging, Volume 36, S. 292 – 297	
Ziel/Fragestellung	Erhebung, ob ein Arzneimittelreview durch Pharmazeutin/Pharmazeuten in der Wohnung von älteren Patientinnen/Patienten mit hohem Risiko für arzneimittelassoziierte Probleme zu einer Reduktion der Krankenhauseinweisungen führt. Weiters wurde erhoben, ob sich durch die Intervention Veränderungen hinsichtlich der Mortalität, der Einweisung in Pflegeheime, der Anzahl an verordneten AM oder der selbstbewerteten Lebensqualität der Patientinnen/Patienten zeigen.
Studiendesign	Randomisiert kontrollierte Studie
Auswahlkriterien der Population	» Einschlusskriterien: Alter über 80 Jahre; 4 oder mehr täglich, oral einzunehmende AM » Ausschlusskriterien: Patientinnen/Patienten in Pflegeheimen; Patientinnen/Patienten, die bereits über eine Hilfsmaßnahme für die AM-Einnahme verfügen (medication adherence aid)
Endpunkte	» Primärer Endpunkt: Krankenhauseinweisungen (jeglicher Art) » Sekundäre Endpunkt: Mortalität; Einweisung in Pflegeheime; Anzahl der verordneten AM; selbstbewertete Lebensqualität (EQ-5D)
Studiendauer/Follow-Up	6 Monate
Land	United Kingdom
Bereich	Ambulant – in der Wohnung der Patientinnen/Patienten
Intervention	AM-Review durch Pharmazeutin/Pharmazeuten in Wohnung der Studienteilnehmer; Fallbesprechung mit Hausärztin/Hausarzt und Umsetzung der beschlossenen Maßnahmen durch Hausärztin/Hausarzt
Kontrolle	Kein Arzneimittelreview
Studiengröße	n = 136 Interventionsgruppe: n = 69 Kontrollgruppe: n = 67
Alter (Durchschnitt Jahre)	Interventionsgruppe: 84,5 Kontrollgruppe: 84,1
Anzahl gleichzeitige Verordnungen	Interventionsgruppe: 7,1 Kontrollgruppe: 7,7
Ergebnisse	» Krankenhauseinweisungen (alle Arten): kein signifikanter Unterschied ($p = 0,8$) zwischen Interventionsgruppe (20 Einweisungen) und Kontrollgruppe (21 Einweisungen) im Beobachtungszeitraum (6 Monate) » Mortalität: kein signifikanter Unterschied ($p = 0,81$) zwischen Interventionsgruppe (7 Fälle) und Kontrollgruppe (6 Fälle) im Beobachtungszeitraum (6 Monate) » Einweisungen in Pflegeheime: kein signifikanter Unterschied ($p = 0,30$) zwischen Interventionsgruppe (1 Einweisung) und Kontrollgruppe (3 Einweisungen) im Beobachtungszeitraum (6 Monate) » Selbstbewertete Lebensqualität (EQ-5D): Für 56/69 Interventionsgruppe und 49/67 Kontrollgruppe verfügbar. In beiden Gruppen ist ein Rückgang des Scores zu verzeichnen; kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe im Beobachtungszeitraum » Anzahl der verordneten AM: signifikanter Reduktion in der Interventionsgruppe ($- 0,87$ AM, $p = 0,03$).

Home-based medication review in a high risk elderly population in primary care – the POLYMED randomised controlled trial, Age and Aging, Volume 36, S. 292 – 297	
Bias-Risiko	Mittel
Auftraggeber/Sponsoren	NHS Executive Eastern Region research funding / Holt Medical Practice
Kommentare	Die Autorinnen/Autoren schlussfolgern, dass sich die Studienergebnisse in die bestehende Evidenz einfügen, die zeigt, dass ein allgemeiner Arzneimittelreview für ältere Patientinnen/Patienten keinen relevanten Einfluss auf die Prognose dieser Personengruppe hat.

AM = Arzneimittel, EQ-5D = EuroQuol 5D (Fragebogen zur selbstbewertete Lebensqualität), n = number (Anzahl), p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.31:
Lenaghan et al. 2007 – Qualitätsbewertung

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar
SELEKTION			
Ist die Randomisierung korrekt durchgeführt worden?	x		
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x		
VERGLEICHBARKEIT			
Waren wesentliche Charakteristika der Studiengruppen ähnlich?	x		
Wurde die Verblindung adäquat durchgeführt?			x
ENDPUNKTE			
War die Drop-out Rate unter 20 % ?	x		
War die differentielle Drop-out Rate unter 15 % ?	x		
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x		
Gab es wenige bzw. keine Ausschlüsse nach der Randomisierung (post randomization exclusions)?	x		
Waren die Gruppen nach der Randomisierung in wesentlichen prognostischen Merkmalen gleich?	x		
Beurteilung des Bias-Risikos	Gering	Mittel	Hoch
		x	
Kommentare			
» Intervention wurde nur von einer einzigen Pharmazeutin durchgeführt			
» Alle Studienteilnehmer aus einer einzigen Ordination rekrutiert			

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.32:

Lisby et al. 2010 – Datenextraktion

The Effect of Systematic Medication Review in Elderly Patients Admitted to an Acute Ward of Internal Medicine, Basic and Clinical Pharmacology & Toxicology, 106, S. 422 – 427	
Ziel/Fragestellung	Effekte eines interdisziplinären, systematischen Arzneimittelreviews bei Patientinnen/Patienten ab 70 Jahren, die auf eine Station für Innere Medizin (Akutkrankenhaus) eingewiesen werden auf Hospitalisierung, Inanspruchnahme von ärztlicher Versorgung im niedergelassenen Bereich, Lebensqualität und Mortalität.
Studiendesign	Randomisiert kontrollierte Studie
Auswahlkriterien der Population	Einschlusskriterien: » Alter $\geq$ 70 Jahre » AM-Therapie » Aufnahme in Abteilung für Innere Medizin eines Akutkrankenhauses für voraussichtlich mehr als 24 Stunden Ausschlusskriterien: » suizidgefährdete Patientinnen/Patienten » Patientinnen/Patienten am Lebensende (dying patients) » Patientinnen/Patienten, die nicht in der Lage sind eine Einwilligung zur Studienteilnahme zu geben
Endpunkte	Primärer Endpunkt: » Dauer der KH-aufenthaltes (Stunden ab Aufnahme) Sekundäre Endpunkte: » Zeit bis zur ersten KH-Wiederaufnahme » Anzahl der KH-Wiederaufnahmen » Häufigkeit Aufsuchen einer Notfallambulanz » Inanspruchnahme von ambulanten Gesundheitsdienstleistungen (outpatient care) » Mortalität » selbstbewertete Lebensqualität (EQ-5D)
Studiendauer/Follow-Up	3 Monate ab Randomisierung
Land	Dänemark
Bereich	Stationär (Abteilung für Innere Medizin)
Intervention	» AM-Anamnese; systematischer Arzneimittelreview und Abstimmung zwischen Pharmazeuten und Pharmakologen; schriftliche Dokumentation über Diskrepanzen der AM-Therapie (unangemessene AM, Dosierung, Darreichungsform, Dosierungsschema oder AM-Interaktionen) und Therapie-vorschläge für behandelnde Ärztinnen/Ärzte » Umsetzung der Empfehlungen obliegt Ärztin/Arzt » (Intervention wird nach der standardmäßigen Behandlung durchgeführt)
Kontrolle	Standardmäßige Behandlung (usual care); das heißt, ärztliche Überprüfung der AM-Therapie bei der KH-Aufnahme und Kontrolle binnen 24 Stunden nach KH-Aufnahme durch Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin
Studiengröße	Gesamt: n = 100 (w = 60) Interventionsgruppe: n = 50 Kontrollgruppe: n = 49 (1 drop-out)
Alter (Jahre, Durchschnitt)	Interventionsgruppe: 80,2 Kontrollgruppe: 78,2
Anzahl gleichzeitig eingenommene AM / gleichzeitige Verordnungen	Durchschnitt (95 % KI) Interventionsgruppe: 10,2 (8,9 – 11,5) Kontrollgruppe: 10,1 (8,8 – 11,5)
Ergebnisse	Keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe für nachfolgende Endpunkte (Durchschnitt, 95% KI): » Dauer des KH-Aufenthalts in Stunden

The Effect of Systematic Medication Review in Elderly Patients Admitted to an Acute Ward of Internal Medicine, Basic and Clinical Pharmacology & Toxicology, 106, S. 422 – 427	
	Interventionsgruppe: 239,9 (190 – 290) Kontrollgruppe: 238,6 (138 – 340) » Anzahl der KH-Wiederaufnahmen Interventionsgruppe: 0,4 (0,3 – 0,6) Kontrollgruppe: 0,5 (0,3 – 0,7) » Zeit von Entlassung bis zur ersten KH-Wiederaufnahmen » Anzahl der Besuche der Notfallambulanz Interventionsgruppe: 0,1 (0,0 – 0,2) Kontrollgruppe: 0,1 (0,0 – 0,2) » Inanspruchnahme von ambulanten Gesundheitsdienstleistungen: Interventionsgruppe: 1,2 (0,9 – 1,6) Kontrollgruppe: 1,1 (0,7 – 1,4) » Hausarztkontakte: Interventionsgruppe: 8,8 (7,2 – 10,4) Kontrollgruppe: 10,5 (8,8 – 12,3) » Mortalität (Anzahl Todesfälle %): Interventionsgruppe: 8 (16 %), (7 – 29) Kontrollgruppe: 5 (10 %), (3 – 22) » Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Lebensqualität » Weniger als die Hälfte der vom interdisziplinären Team vorgeschlagenen Therapieänderungen wurde von den behandelnden Ärztinnen/Ärzten umgesetzt.
Bias-Risiko	Gering
Auftraggeber/Sponsoren	ALIS, Amgros I/S (Zentrale Agentur für AM-Beschaffung in öffentlichen Krankenhäusern)
Kommentare	Die Autoren führen eine Subgruppenanalyse für jene Patientinnen/Patienten durch, bei denen die Empfehlungen des interdisziplinären Teams durch die behandelnden Ärztinnen/Ärzte umgesetzt wurden. Diese Patientengruppe zeigt eine höhere KH-Aufenthaltsdauer. Lisby et al. vermuten, dass es sich bei dieser Gruppe um Patientinnen/Patienten mit schwerwiegenderen Erkrankungen handelt und die Ärztinnen/Ärzte bei dieser Patientinnen/Patientengruppe die Empfehlungen eher aufgreifen. Die Studienautoren schlussfolgern, dass Arzneimittelreviews nur für spezifische Patientengruppen sinnvoll sind.

AM = Arzneimittel, EQ-5D = selbstbewertete Lebensqualität, KI = Konfidenzintervall, KH = Krankenhaus, n = number (Anzahl), s. o. = siehe oben, w = weiblich

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.33:

Lisby et al. 2010 – Qualitätsbewertung

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar	
SELEKTION				
Ist die Randomisierung korrekt durchgeführt worden?	x			
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x			
VERGLEICHBARKEIT				
Waren wesentliche Charakteristika der Studiengruppen ähnlich ?	x			
Wurde die Verblindung adäquat durchgeführt?	Keine Verblindung			
ENDPUNKTE				
War die Drop-out Rate unter 20 % ?	x			
War die differentielle Drop-out Rate unter 15 % ?	x			
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x			
Gab es wenige bzw. keine Ausschlüsse nach der Randomisierung (post randomization exclusions)?	x			
Waren die Gruppen nach der Randomisierung in wesentlichen prognostischen Merkmalen gleich?	x			
Beurteilung des Bias Risikos	Gering	Mittel	Hoch	Unklar
	x			
Kommentare				
Studienärzte sind in beiden Studienarmen tätig (Übertragung der Lerneffekten)				

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.34:

Olsson et al. 2010 – Datenextraktion

Patient focused drug surveillance of elderly patients in nursing homes, Pharmacoepidemiology and drug safety, 19: 150–157	
Ziel/Fragestellung	Untersuchung, inwieweit eine patientenorientierte Arzneimittelüberwachung in Pflegeheimen mit einer besseren Behandlungsqualität im Zusammenhang steht.
Studiendesign	Offenen Interventionsstudie
Auswahlkriterien der Population	» Einschlusskriterien: Unterzeichnung einer schriftlichen Einverständniserklärung » Ausschlusskriterien: Wechsel in ein anderes Pflegeheim
Endpunkte	» Mortalität » Anzahl verordneter Arzneimittel » Ausmaß der Inanspruchnahme von Gesundheitsdiensten » Gesundheitszustand
Studiendauer/Follow-Up	Interventionszeitraum: 6 Monate; Follow-up-Zeitraum: 6 Monate
Land	Schweden
Bereich	Pflegeheim
Intervention	1. Erhebung einer Arzneimittelanamnese durch Ärztin/Arzt, auf Basis derer die Weiterführung der laufenden AM-Therapie entschieden wurde 2. Erhebung und Dokumentation aller Änderungen in der laufenden AM-Therapie 3. Registrierung aller in Anspruch genommenen Gesundheitsdienste
Kontrolle	Keine „Intervention“(siehe 1,2,3 unter Intervention)
Studiengröße	Gesamt: n = 302 Interventionsgruppe: n = 135 (w = 99) Kontrollgruppe: n = 167 (w = 116)
Alter (Durchschnitt)	Interventionsgruppe: 86 Jahre Kontrollgruppe: 85 Jahre
Anzahl gleichzeitig eingenommene Medikamente / gleichzeitige Verordnungen	≥ 5
Ergebnisse	» Mortalität: keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe » In der Interventionsgruppe signifikante Reduktion der Anzahl der Arzneimittel pro Patientin/Patient während der Studienperiode » Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen » Keine Interventionseffekte auf den Gesundheitszustand
Bias-Risiko	Hoch
Auftraggeber/Sponsoren	Finanzielle Unterstützung von Örebro County Council
Kommentare	Limitationen: keine (zunächst geplante) Randomisierung der Pflegeheime

n = number (Anzahl), w = weiblich

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.35:
Olsson et al. 2010 – Qualitätsbewertung

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja		Nein		Unklar	
SELEKTION						
Ist die Randomisierung korrekt durchgeführt worden?			x			
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)					x	
VERGLEICHBARKEIT						
Waren wesentliche Charakteristika der Studiengruppen ähnlich ?	x					
Wurde die Verblindung adäquat durchgeführt?			Keine Verblindung			
ENDPUNKTE						
War die Drop-out Rate unter 20 % ?					x	
War die differentielle Drop-out Rate unter 15 % ?					x	
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?			x			
Gab es wenige bzw. keine Ausschlüsse nach der Randomisierung (post randomization exclusions)?					x	
Waren die Gruppen nach der Randomisierung in wesentlichen prognostischen Merkmalen gleich?	x					
Beurteilung des Bias-Risikos	Gering		Mittel		Hoch	
					x	

Kommentare:

- » Geringe Standardisierung der Studienintervention und der Endpunkte
- » Fehlende Daten (Drop-out Rate)

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.36:
Sellers et al. 2003 – Datenextraktion

A randomized controlled trial of a pharmacist consultation programme for family physicians and their elderly patients. Canadian Medical Association Journal, 169 (1), S. 17 – 22	
Ziel/Fragestellung	Einfluss eines Arzneimittelreviews bei älteren Patientinnen/Patienten (> 65 Jahren), die fünf oder mehr AM einnehmen, auf die Anzahl der eingenommenen AM, die Kosten und die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen.
Studiendesign	Randomisiert kontrollierte Studie; Randomisierung erfolgte auf Ebene der Arztpraxen (je 24 Praxen in Interventions- und Kontrollgruppe). Patientinnen/Patienten wurden analog der Arztpraxen der Interventions- oder Kontrollgruppe zugeordnet.
Auswahlkriterien der Population	Einschlusskriterien: » Alter $\geq$ 65 Jahre » 5 oder mehr Arzneimittel (AM) » Ärztinnen/Arztkontakt innerhalb der letzten 12 Monate » keine kognitiven Einschränkungen » Verständnis der englischen Sprache Ausschlusskriterien: » Patientinnen/Patienten mit geplanten Operationen » Patientinnen/Patienten, die auf einen Platz in einem Pflegeheim warten » Patientinnen/Patienten mit palliativer Behandlung
Endpunkte	Primärer Endpunkt: » Anzahl der täglich einzunehmenden AM-Dosen (1 Dosis = 1 Tablette, 1 Teelöffel, 1 Tropfen, 1 Applikation, 1 Dosis Insulin) Sekundäre Endpunkte: » Arzneimittelkosten » Inanspruchnahme und Kosten von Gesundheitsdienstleistungen » Lebensqualität (SF-36)
Studiendauer/Follow-Up	5 Monate
Land	Kanada, Ontario (16 Städte)
Bereich	Ambulant
Intervention	» Erhebung des Arzneimittelprofils und medizinische Anamnese » Strukturierte Bewertung des Arzneimittelprofils durch Pharmazeutin/Pharmazeuten in der Praxis der Hausärztin/des Hausarztes mit den Patientin/Patient » Erstellung von schriftlichen Empfehlungen und Fallbesprechung zwischen Pharmazeutin/Pharmazeut und Hausärztin/Hausarzt » Folgetreffen zwischen Hausärztin/Hausarzt und Pharmazeutin/Pharmazeut 3 Monate und 5 Monate nach der ersten Fallbesprechung, um Umsetzung der Empfehlungen zu besprechen » Jeweils 1 und 3 Monate nach den Treffen zwischen Hausärztin/Hausarzt und Pharmazeutin/Pharmazeut, wird die Arzneimitteltherapie bei der Patientin/bei dem Patienten telefonisch erhoben (teilstrukturiertes Interview)
Kontrolle	Erhebung der selbstbewerteten Lebensqualität am Studienbeginn und -ende (SF-36), Keine weitere Intervention durch Pharmazeutin/Pharmazeut
Studiengröße	Patientinnen/Patienten: n = 889 (w = 64,3 % Intervention, 61,4 % Kontrollgruppe), Interventionsgruppe: n = 431 (drop out: n = 52, davon n = 8 verstorben); Kontrollgruppe: n = 458 (drop out: n = 49, davon n = 7 verstorben);
Alter (Durchschnitt $\pm$ SD):	Interventionsgruppe: 74,0 $\pm$ 6,1 Kontrollgruppe: 74,0 $\pm$ 6,0
Anzahl gleichzeitig eingenommene Medikamente	> 5

A randomized controlled trial of a pharmacist consultation programme for family physicians and their elderly patients. Canadian Medical Association Journal, 169 (1), S. 17 – 22

Ergebnisse	» Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Anzahl und Dosen gleichzeitig eingenommener AM (post Intervention; verordnete AM und OTC): Interventionsgruppe: 8,0 AM bzw. 12,4 Dosen Kontrollgruppe: 7,9 AM bzw. 12,2 Dosen (p = 0,5 für Dosen, p = 0,87 für AM) » AM-Kosten (gesamt bzw. für Versicherung): Interventionsgruppe: 5,01 USD bzw. 3,57 USD Kontrollgruppe: 4,82 USD bzw. 3,76 USD (p = 0,72 bzw. 0,78) » Keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Quantität der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen. » Keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Kosten der in Anspruch genommenen Gesundheitsleistungen. (Gesamtkosten inklusive Intervention über den Studienzeitraum von 5 Monaten 1.281,27 USD in der Interventions- vs. 1.299,37 USD in der Kontrollgruppe, p = 0,45) » Lebensqualität (SF-36): Reduktion des SF-36 in sämtlichen Subskalen zwischen Studienbeginn und -ende, mit Ausnahme der körperlichen Funktionsfähigkeit in der Kontrollgruppe. Keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe
Bias-Risiko	Gering
Auftraggeber/Sponsoren	Health Transition Fund, Health Canada; Unterstützung durch Sachleistungen: Department of Family Medicine, McMaster University und Centre for Evaluation of Medicines, St. Joseph's Healthcare, Hamilton, Ontario
Kommentare	-

AM = Arzneimittel, n = number (Anzahl), OTC = over the counter, p = Irrtumswahrscheinlichkeit, SD = standard deviation (Standardabweichung), s. u. = siehe unten, USD = United States Dollar, w = weiblich

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.37:
Sellers et al. 2003 – Qualitätsbewertung

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar	
SELEKTION				
Ist die Randomisierung korrekt durchgeführt worden?	x (paired clustered RCT)			
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x			
VERGLEICHBARKEIT				
Waren wesentliche Charakteristika der Studiengruppen ähnlich ?	x			
Wurde die Verblindung adäquat durchgeführt?	Keine Verblindung			
ENDPUNKTE				
War die Drop-out Rate unter 20 % ?	x			
War die differentielle Drop-out Rate unter 15 % ?	x			
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x			
Gab es wenige bzw. keine Ausschlüsse nach der Randomisierung (post randomization exclusions)?	x			
Waren die Gruppen nach der Randomisierung in wesentlichen prognostischen Merkmalen gleich?	x			
Beurteilung des Bias-Risikos	Gering	Mittel	Hoch	Unklar
	x			
Kommentare				
» Auswahl der Pharmazeutinnen/Pharmazeuten durch Studienärzte („convenience bias“?)				
» Als primärer Endpunkt wurde die Anzahl der verordneten Arzneimittel gewählt (ermöglicht keine Beurteilung der Qualität der Arzneimitteltherapie)				

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.38:

Tamblyn et al. 2003 – Datenextraktion

The medical office of the 21st century (MOXXI): effectiveness of computerized decision-making support in reducing inappropriate prescribing in primary care Canadian Medical Association, Sept. 16, 2003; 169 (6)	
Ziel/Fragestellung	Können unangemessene Arzneimittelverordnungen durch ein computerunterstütztes Entscheidungssystem reduziert werden, wenn niedergelassene Ärztinnen und Ärzte Zugang zu umfangreichen Arzneimittelinformationen ihrer älteren Patientinnen und Patienten haben?
Studiendesign	Cluster-randomisierte kontrollierte Studie
Auswahlkriterien der Population	Einschlusskriterien für Ärztinnen und Ärzte: » Arztpraxis in Montreal » Alter > 30 Jahre » Mind. 70 % der Arbeitswoche in niedergelassenen Praxis anwesend » Mind. 100 ältere Patientinnen/Patienten als Klienten Einschlusskriterien für Patientinnen und Patienten: » Alter > 65 Jahre » Mind. 2 Arztkonsultationen pro Jahr Ausschlusskriterien: k. A.
Endpunkte	Primärer Endpunkt: » Anzahl und Veränderung unangemessener Arzneimittelverordnungen zu Beginn sowie am Ende der Studie Sekundärer Endpunkt: » Art und Ursprung der unangemessenen Arzneimittelverordnung zu Beginn sowie am Ende der Studie
Studiendauer/Follow-Up	Studiendauer: Januar 1997 bis Februar 1998
Land	Kanada (Quebec)
Bereich	Ambulant
Intervention	CPOE/CDS-System mit integrierter Alarmfunktion zur Identifizierung von insgesamt 159 klinisch relevanten Verordnungsproblemen (Expertenkonsens); Warnungen zu möglichen Konsequenzen sowie Vorschlag therapeutischer Alternativen bei älteren Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung der ärztlichen Meinung. In das CPOE/CDS-System elektronisch geführten Krankenakten der Patientinnen und Patienten wurden alle Medikamente integriert, die von teilnehmenden Studienärztinnen/-ärzten sowie von anderen Ärztinnen/Ärzten verordnet und ausgegebenen wurden.
Kontrolle	CPOE, aber kein CDS-System (elektronische Dokumentation der Gesundheitsprobleme und der verordneten AM)
Studiengröße	Teilnehmende Patientinnen/Patienten: Gesamt: n = 12.560 (w = 7.873), Interventionsgruppe: n = 6.284; Kontrollgruppe: n = 6.276
Alter (Durchschnitt $\pm$ SD):	Interventionsgruppe: 75,4 Jahre ($\pm$ 6,3) Kontrollgruppe: 75,3 Jahre ($\pm$ 6,2)
Anzahl gleichzeitige AM-Verordnungen	Durchschnitt ($\pm$ SD) pro Patient/in im Zeitraum von 18 Monaten vor Studienbeginn Interventionsgruppe: 51,0 (43,1) Kontrollgruppe: 53,3 (40,7)

The medical office of the 21st century (MOXXI): effectiveness of computerized decision-making support in reducing inappropriate prescribing in primary care
Canadian Medical Association, Sept. 16, 2003; 169 (6)

	Absetzen von potenziell unangemessenen AM-Verordnungen während der Studien- laufzeit (13 Monate)				
Ergebnisse		Gruppe	Abgesetzte AM-Verordnungen		RR (KI)
			Anzahl Patienten	Pro 1000 Kontakten*	
	Verordnungsprobleme gesamt				
		Interventionsgruppe	1002	71,4	1.06 (0.89-1.26)
		Kontrollgruppe	1045	67,4	Referenz
	Kontraindikationen zw. Arzneimittel und Erkrankung				
		Interventionsgruppe	552	62,6	1.08 (0.85-1.36)
		Kontrollgruppe	522	57,9	Referenz
	Kontraindikationen zw. Arzneimittel und Alter				
		Interventionsgruppe	330	40,7	0.94 (0.79-1.13)
		Kontrollgruppe	401	42,9	Referenz
	Überhöhte Dauer der Arzneimitteltherapie				
		Interventionsgruppe	196	32,3	1.00 (0.77-1.29)
		Kontrollgruppe	208	32,6	Referenz
	Mehrfachverordnung				
		Interventionsgruppe	146	317,1	0.94 (0.59-1.51)
		Kontrollgruppe	170	334,0	Referenz
	AM-Interaktionen				
		Interventionsgruppe	106	68,6	1.33 (0.90-1.95)
	Kontrollgruppe	89	51,5	Referenz	
Bias-Risiko	Mittel				
Auftraggeber / Sponsoren	Finanzierung durch Fonds de recherche en santé in Québec, Fond d'autoroute à l'information, Medical Research Council, National Health Research and Development Program and Clinidata Inc.				
Kommentare	Laut Autoren könnten zwei Faktoren die Effektivität des CPOE/CDS-Systems beein- flusst haben: Erstens wurde die Höhe der Zuzahlung für verschreibungspflichte Arzneimittel für Patientinnen/Patienten zu Beginn der Studie erhöht, was zu einer Reduktion (9 %) der Anwendung verschreibungspflichtiger Arzneimittel bei älteren Patientinnen/Patienten führte. Zweitens hatten 22 % der teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte in den ersten Monaten Anwendungsprobleme mit dem CPOE/CDS-System. Erst nach sechs Monaten sank dieser Anteil auf 4 %.				

CPOE = Computerized Physician Order Entry, CDS = Computerized Decision Support, AM = Arzneimittel, KI = Konfidenzintervall, n = number (Anzahl), w = weiblich, k. A. = keine Angabe, KI = Konfidenzintervall
 *bei denen Absetzen der AM-Verordnungen möglich war

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.39:
Tamblyn et al. 2003 – Qualitätsbewertung

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja		Nein		Unklar
SELEKTION					
Ist die Randomisierung korrekt durchgeführt worden?	x				
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)			x		
VERGLEICHBARKEIT					
Waren wesentliche Charakteristika der Studiengruppen ähnlich ?	x				
Wurde die Verblindung adäquat durchgeführt?	x				
ENDPUNKTE					
War die Drop-out Rate unter 20 % ?					x
War die differentielle Drop-out Rate unter 15 % ?					x
Wurde eine Intention- to- treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x				
Gab es wenige bzw. keine Ausschlüsse nach der Randomisierung (post randomization exclusions)?					x
Waren die Gruppen nach der Randomisierung in wesentlichen prognostischen Merkmalen gleich?	x				
Beurteilung des Bias-Risikos	Gering		Mittel x		Hoch
					Unklar
Kommentare					
-					

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.40:
Trygstad et al. 2004 – Datenextraktion

Pharmacist Response to Alerts Generated From Medicaid Pharmacy Claims in a Long-Term Care Setting: Results from the North Carolina Polypharmacy Initiative. Journal of Managed Care Pharmacy, Vol 11, S. 575 – 583	
Ziel/Fragestellung	Die Studie geht der Frage nach, ob ein computergestützter Arzneimittelreview durch Pharmazeutinnen/Pharmazeuten einen neutralen oder positiven Einfluss auf die Verschreibungsqualität bei gleichzeitiger Reduktion der Kosten hat.
Studiendesign	Kontrollierte Kohortenstudie
Auswahlkriterien der Population	Einschlusskriterien: » Pflegeheime, die sich an der Studie beteiligen wollen » Bewohnerinnen/Bewohner eines teilnehmenden Pflegeheims mit 18 oder mehr AM-Verordnungen in 90 Tagen vor Studienbeginn Ausschlusskriterien: » Pflegeheime, die nur mit einer bestimmten Apotheke zusammenarbeiten
Endpunkte	» Anzahl der computergenerierten Warnungen basierend auf Beers-Liste, ökonomischen Kriterien und einer „Clinical Initiatives List“ („Clinical Initiatives List“ listet 16 AM bzw. AM-Klassen, die in qualitativer oder ökonomischer Hinsicht zu prüfen sind, sowie potenzielle Mehrfachverschreibungen und Therapiedauer) » Kosten der AM-Therapie » Änderungen der AM-Therapie – nach Art und Grund
Studiendauer/Follow-Up	6 Monate
Land	USA (North Carolina)
Bereich	Pflegeheim
Intervention	Pharmazeutin/Pharmazeut prüft (unter Berücksichtigung der Krankenakten) ein computergeneriertes AM-Profil, das aus den Medicaid-Verordnungsabrechnungen erstellt wird und potenzielle AM-Therapieprobleme ausweist; Pharmazeutin/Pharmazeut entscheidet, ob problematische AM-Verordnungen bestehen; gegebenenfalls Empfehlung zur Änderung der AM-Therapie an Ärztin/Arzt; Prüfung der Umsetzung der Empfehlung durch eine/n Pharmazeutin/Pharmazeuten
Kontrolle	Keine Intervention, d. h. standardmäßige Versorgung, die im Studiensetting (Pflegeheime in North Carolina, USA) auf administrativer Länderebene AM-Initiativen vorsieht
Studiengröße	n = 384 Pflegeheime / 7.362 ausgewertete Patientinnen/Patienten Interventionsgruppe = 253 nursing homes mit 5.160 ausgewertete Patientinnen/Patienten (nach follow-up) (Drop-out zu follow-up 1.184) Kontrollgruppe = 131 nursing homes mit 2.202 ausgewertete Patientinnen/Patienten (nach follow-up)
Alter	Durchschnitt ($\pm$ SD) Interventionsgruppe: 77,57 ($\pm$ 12,72) Kontrollgruppe: 78,65 ($\pm$ 12,46)
Anzahl gleichzeitig eingenommene Medikamente / gleichzeitige Verordnungen	Verordnungen / 90 Tage – Durchschnitt ($\pm$ SD) / Median Interventionsgruppe: 29,04 ($\pm$ 9,92) / 27,0 Kontrollgruppe: 28,18 ($\pm$ 10,74) / 26,0
Ergebnisse	» Änderung der Anzahl computergenerierter Warnungen: ○ Warnungen auf Grund der Beers Liste: keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (– 10,8 % in

**Pharmacist Response to Alerts Generated From Medicaid Pharmacy Claims in a Long-Term Care Setting:
Results from the North Carolina Polypharmacy Initiative. Journal of Managed Care Pharmacy,
Vol 11, S. 575 – 583**

	Interventions- und Kontrollgruppe) ○ Warnungen auf Grund der ökonomischer Kriterien: signifikante Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ($p < 0,01$) – Reduktion von 29,7 % in der Interventions- vs. 14,1 % in der Kontrollgruppe ○ Warnungen auf Grund der „Clinical Initiatives List: statistisch signifikante Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ($p < 0,01$) – Reduktion von 10,8 % in der Interventions- vs. 0,7 % in der Kontrollgruppe ○ Warnungen auf Grund der Therapiedauer und auf Grund potenzieller Mehrfachverschreibungen: keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. » Die durchschnittlichen AM-Kosten pro Patientin/Patient wurden in der Interventionsgruppe im Studienzeitraum um reduziert (– 0,92 %); in der Kontrollgruppe stiegen sie (+ 3,35 %). » Weitere Ergebnisse: Für 3.400 Patientinnen/Patienten wurden 6.360 Empfehlungen abgegeben. 59,8 % der Empfehlungen wurden von den Ärztinnen/Ärzten umgesetzt. Der größte Anteil der Empfehlungen wurde für die Anwendung kostengünstigerer AM gegeben (3.327; zu 62,8 % umgesetzt). Empfehlungen für andere Dosierung wurden großteils umgesetzt (545; zu 81,5 % umgesetzt).
Bias-Risiko	Mittel
Auftraggeber/Sponsoren	AccessCare Inc. (Provider Network, Community of Care North Carolina) American Foundation for Pharmaceutical Education
Kommentare	–

AM = Arzneimittel, n = number (Anzahl), SD = standard deviation (Standardabweichung), u. a. = unter anderem, vs. = versus (gegenüber), w = weiblich

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.41:
Trygstad et al. 2004 – Qualitätsbewertung

Kriterien zur Beurteilung von Kohortenstudien	Ja	Nein	Unklar	
SELEKTION				
Wurden die Studiengruppen aus derselben Population und während derselben Zeitperiode rekrutiert?	x			
Wurde durch die Autoren ausgeschlossen, dass ein definierter Endpunkt bereits zu Studienbeginn vorhanden war?		x		
Wurden Interventionen in allen Gruppen auf gleiche Art und Weise beurteilt?	x			
VERGLEICHBARKEIT				
Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ausreichend beschrieben?	x			
Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ähnlich?	x			
ENDPUNKTE				
Wurden Endpunkte auf dieselbe Art und verblindet beurteilt?	Keine Verblindung			
Wurden potenzielle Confounder in der statistischen Auswertung berücksichtigt?		x		
War die Studienlaufzeit adäquat und für alle Gruppen identisch?			x	
Gab es eine hohe Drop-out-Rate? (> 20 %)		x		
Gab es eine hohe differenzielle Drop-out-Rate? (> 15 %)		x		
Beurteilung des Bias-Risikos	Gering	Mittel	Hoch	Unklar
		x		
Kommentare				
-				

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.42:

Van Doormaal et al. 2009 – Datenextraktion

The influence that electronic prescribing has on medication errors and preventable adverse drug events: an interrupted time-series study, <i>Journal of the American Medical Informatics Association</i> , 16:816–825				
Ziel/Fragestellung	Untersuchung des Effekts eines CPOE/CDS-Systems auf die Inzidenz von Medikationsfehlern und vermeidbaren UAE in zwei Krankenanstalten			
Studiendesign	unterbrochene Zeitreihenanalyse (interrupted time-series)			
Auswahlkriterien der Population	Einschlusskriterien: » alle Patientinnen und Patienten der inkludierten Abteilungen der Krankenanstalten mit einem längeren Aufenthalt als 24 h (inkludierte Abteilungen: 2 Abteilungen für Internistik, Gastroenterologie/Rheumatologie, Geriatrie) Ausschlusskriterien: » keine Angabe			
Endpunkte	» Anzahl an Verordnungen mit Medikationsfehlern; Medikationsfehler werden unterteilt in: administrative Fehler (Fehler bzgl. Lesbarkeit, Patientendaten, Abteilungs- und Verordnerdaten, Arzneimittelname, Darreichungsform etc.), Dosierungsfehler, Behandlungsfehler (Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen, inkorrekte Monotherapie, doppelte Therapien, Fehler im Behandlungs-Monitoring), Umsetzungsfehler (Fehler im Prozess der Interpretation, Prüfung, Umsetzung der Verordnung) » Anteil der Patientinnen/Patienten mit vermeidbaren UAE (vUAE)			
Studiendauer/Follow-Up	Prä-Implementierungsphase: 5 Monate Post-Implementierungsphase: 5 Monate			
Land	Dänemark			
Bereich	Stationär (zwei beteiligte Krankenhäuser)			
Intervention	Post-Implementierungsphase: Datenerfassung erfolgt durch CPOE/CDS-System für 5 Monate (Start: acht Wochen nach Einführung des CPOE/CDS-Systems, um Verzerrung der Ergebnisse aufgrund von Startproblemen der Einführung zu verhindern). Warnhinweise scheinen für Arzneimittelinteraktionen, Überdosierung und mögliche Allergien auf. Bei Auftreten von Warnhinweisen müssen die Ärztinnen/Ärzte das Sicherheitsrisiko bestätigen oder die Verordnung entsprechend ändern. In den beiden beteiligten Krankenhäusern werden unterschiedliche CPOE/CDS-Systeme angewendet.			
Kontrolle	Prä-Implementierungsphase: Datenerfassung erfolgt durch handschriftliche Aufzeichnungen der Ärztinnen/Ärzte 5 Monate vor Einführung des CPOE/CDS-Systems			
Studiengröße	Prä-Implementierungsphase: n = 592 (w = 54,7 %), Post-Implementierungsphase: n = 603 (w = 56,6 %),			
Alter (Durchschnitt ± SD)	Prä-Implementierungsphase: 65,5 (±19,2) Post-Implementierungsphase: 65,1 (±19,1)			
Anzahl gleichzeitige Verordnungen	Prä-Implementierungsphase: durchschnittlich 12,3 (±7,8) Post-Implementierungsphase: durchschnittlich 11,7 (±8,7)			
Ergebnisse	Prä-Implementierungsphase:			
	592 Patientinnen/Patienten mit ins. 5.724 Medikationsfehlern, davon:			
	2.522 Administrative Fehler	1.658 Dosierungsfehler	339 Behandlungsfehler	1.205 Umsetzungsfehler
	0 Fehler in Zusammenhang mit vUAE	34 Fehler in Zusammenhang mit vUAE	55 Fehler in Zusammenhang mit vUAE	13 Fehler in Zusammenhang mit vUAE
92 von 592 Patientinnen/Patienten mit mind. an einem vUAE				

The influence that electronic prescribing has on medication errors and preventable adverse drug events: an interrupted time-series study, Journal of the American Medical Informatics Association, 16:816–825

	Post-Implementierungsphase: 603 Patientinnen und Patienten mit ins. 1.355 Medikationsfehlern, davon:			
	375 Administrative Fehler	658 Dosierungsfehler	216 Behandlungsfehler	106 Umsetzungsfehler
	1 Fehler in Zusammenhang mit vUAW	29 Fehler in Zusammenhang mit vUAW	23 Fehler in Zusammenhang mit vUAW	1 Fehler in Zusammenhang mit vUAW
	44 von 603 Patientinnen/Patienten mit mind. an einem vUAE			
	Einfluss von CPOE/CDS-System auf die AM-Verordnungen (in %) mit ein oder mehreren Medikationsfehlern (gesamte Studienpopulation):			
		β_0 (95 % KI)	β_2 (95 % KI)	β_3 (95% KI)
	Gesamte Studienpopulation	47,87 (44,58; 51,16)	-40,30 (-45,13; -35,48)	-0,92 (-1,31; -0,52)
	β_0 = Medikationsfehlerrate zu Studienstart β_2 = „immediate change“ – mittelfristige Veränderung der Medikationsfehlerrate β_3 = „change in trend“ – Trendveränderung pro Woche			
	Einfluss von CPOE/CDSS auf AM-Verordnungen (in %) mit ein oder mehreren Subtypen von Medikationsfehlern			
	β_0	β_2 (95% KI)	β_3 (95% KI)	
	Administrative Fehler			
	26, 34 (22,94; 29,74)	-30,37 (-35,36; -25,38)	-0,52 (-0,93; -0,10)	
	Dosierungsfehler			
	15,69 (13,21; 18,16)	-13,05 (-16,68; -9,42)	-0,51(-0,81; -0,21)	
	Behandlungsfehler			
	4,71 (3,71; 5,71)	-0,91 (-2,37; 0,56)	-0,01 (-0,13; 0,11)	
	Umsetzungsfehler			
	10, 82 (8,54; 13,11)	-15,30 (-18,65; -11,94)	-0,44(-0,72; -0,16)	
Bias-Risiko	Hoch			
Auftraggeber/Sponsoren	Netherland Organization for Health Research and Development			
Kommentare	Limitationen: » In den beiden Studienkrankenhäusern werden unterschiedliche CPOE/CDS-Systeme angewendet (keine Standardisierung der Intervention) » Datenerhebung ausschließlich während Krankenhausaufenthalt (kein Vor- oder Nachbeobachtungszeitraum) » CPOE/CDS-System nur mit grundlegenden Funktionen ausgestattet (für Überdosierungen, AM-linteraktionen und Allergien wurden Warnhinweise generiert; Keine Warnungen für kontraindizierte AM oder adaptierbare Dosierungen außerhalb der Dosisbandbreite)			

CPOE = Computerized Physician Order Entry; CDS = Clinical Decision Support, UAE = Unerwünschtes Arzneimittelereignis, vUAE = vermeidbares unerwünschtes Arzneimittelereignis, n = number (Anzahl), w = weiblich, SD = standard deviation (Standardabweichung), β_0 = Studienstart, β_2 = mittelfristige Veränderung der Medikationsfehlerrate, β_3 = Trendveränderung pro Woche, KI = Konfidenzintervall

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.43:

Van Doormaal et al. 2009 – Qualitätsbewertung

Kriterien zur Beurteilung von Fall-Kontroll-Studien	Ja	Nein	Unklar
SELEKTION			
Wurde ein „Fall“ exakt definiert?	x (Fall = Aufnahme in Abteilungen der Studienkrankenhäuser + Aufenthalt mind. 24 Stunden)		
Wurden die Studiengruppen aus derselben Population rekrutiert?			x (Zuordnung nicht nachvollziehbar, siehe Kommentar)
Hatten Personen in der Fall- und in der Kontrollgruppe dasselbe Risiko der Exposition ausgesetzt zu werden?	x		
Ist die Verteilung prognostischer Faktoren zwischen den Gruppen ausreichend beschrieben?		x	
Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ähnlich? Ist „Over-matching“ möglich?			x (keine Angaben)
EXPOSITION			
Wurde die Exposition in der Fall- und Kontrollgruppe auf gleiche Art und im besten Fall verblindet beurteilt?		x (bezogen auf die studienbeteiligten Ärztinnen/Ärzte)	
War die Rate der Personen, die eine Beteiligung an der Studie abgelehnt haben, in beiden Gruppen ähnlich?			x (keine Angabe)
Wurde eine adäquate statistische Analyse durchgeführt?	x		
Beurteilung des Bias Risikos	Gering	Mittel	Hoch x
Kommentare			
» Für das Design der Studie von Van Doormaal (unterbrochene Zeitreihenanalyse) sind keine Vorlagen zur Qualitätsbewertung vorhanden. Die Bewertungskriterien für Fall-Kontroll-Studien sind zur Beurteilung der Studien dieser Studie besser geeignet als die Kriterien für Kohortenstudien. » Die Studienpopulationen in den beiden Studienkrankenhäusern unterscheiden sich hinsichtlich ihrer prognostischen Faktoren. Die Zuordnungen zu Prä- und Postinterventionsgruppe ist aus den berichteten Angaben nicht ersichtlich.			

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.44:

Vinks et al. 2009 – Datenextraktion

Pharmacist-based medication review reduces potential drug-related problems in the elderly. Drugs Aging;26(2):123-133	
Ziel/Fragestellung	Prüfung der Wirksamkeit einer von Pharmazeutinnen/Pharmazeuten geleiteten Intervention hinsichtlich der Anzahl arzneimittelassoziierter Probleme bei älteren Patientinnen/Patienten.
Studiendesign	Kontrollierte Interventionsstudie
Auswahlkriterien der Population	» Einschlusskriterien: Alter $\geq$ 65 Jahre; Polypharmazie ($>$ 5 AM) » Ausschlusskriterien: Wohnsitz in Pflegeheimen; Krankenhausaufenthalt während des Jahres vor der Selektion; Patientinnen/Patienten, deren Hausärzte nicht an der Studie teilnehmen wollen
Endpunkte	Primärer Endpunkt: Häufigkeit von potenziellen arzneimittelassozierten Probleme (drug related problems, DRP); eingeteilt in 3 Gruppen: patientenbezogene DRP, verschreiberbezogene DRP, arzneimittelbezogene DRP Sekundäre Endpunkt: Anzahl der Arzneimittel nach der Intervention
Studiendauer/Follow-Up	Rekrutierungszeitraum: 12 Monate Follow-up 4 Monate nach Intervention
Land	Niederlande
Bereich	Ambulant
Intervention	Ausgabe von Listen mit empfohlenen Arzneimittelmodifikationen durch die Pharmazeutin/den Pharmazeuten (in Absprache mit Hausärztin/Hausarzt)
Kontrolle	Keine Abgabe von Empfehlungen betreffend Arzneimittelmodifikation
Studiengröße	Interventionsgruppe: n = 87 (w = 74,7 %) Kontrollgruppe: n = 87 (w = 74,7 %)
Alter (Durchschnitt $\pm$ SD)	Interventionsgruppe: 76,6 Jahre ($\pm$ 6,5) Kontrollgruppe: 76,6 Jahre ($\pm$ 6,4)
Anzahl gleichzeitigen AM-Verordnungen	$\geq$ 6
Ergebnisse	» Signifikante Reduktion der durchschnittlichen Anzahl DRP pro Patient (mittlere Differenz: -16,3 %; 95 % KI: -24,3; -8,3) nach Intervention. » Keine signifikante Reduktion der durchschnittlichen Anzahl an Arzneimitteln/Patientin bzw. Patient nach Intervention (mittlere Differenz: -4,7 %; 95 % KI: -9,6; 0,2)
Bias-Risiko	Hoch
Auftraggeber/Sponsoren	Teilfinanzierung durch einen „educational grant“ der Dutch Albert Bakker Foundation
Kommentare	Limitationen: » nicht intendierte „Mitbehandlung“ der Kontrollgruppe möglich, da Pharmazeutinnen/Pharmazeuten in beiden Studiengruppen tätig » fehlende Randomisierung » (höhere Anzahl an Arzneimitteln und DRP in der Interventionsgruppe zu Studienbeginn) » potenzielle Non-Compliance in Bezug auf tatsächliche Arzneimittelaufnahme.

KI = Konfidenzintervall, n = number (Anzahl), w = weiblich, DRP = Drug related problems

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.45:
Vinks et al. 2009 – Qualitätsbewertung

Kriterien zur Beurteilung von Kohortenstudien	Ja	Nein	Unklar
SELEKTION			
Wurden die Studiengruppen aus derselben Population und während derselben Zeitperiode rekrutiert?		x	
Wurde durch die Autoren ausgeschlossen, dass ein definierter Endpunkt bereits zu Studienbeginn vorhanden war?			x
Wurden Interventionen in allen Gruppen auf gleiche Art und Weise beurteilt?	x		
VERGLEICHBARKEIT			
Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ausreichend beschrieben?		x	
Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ähnlich?		x	
ENDPUNKTE			
Wurden Endpunkte auf dieselbe Art und verblindet beurteilt?		x	
Wurden potenzielle Confounder in der statistischen Auswertung berücksichtigt?		x	
War die Studienlaufzeit adäquat und für alle Gruppen identisch?	x		
Gab es eine hohe Drop-out-Rate? (> 20 %)		x	
Gab es eine hohe differenzielle Drop-out-Rate? (> 15 %)		x	
Beurteilung des Bias Risikos	Gering	Mittel	Hoch
			x
Kommentare			
» fehlende Randomisierung			
» Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen nicht gleich: höhere Anzahl an Arzneimitteln und arzneimittelbezogenen Problemen (drug related problems, DRP) in der Interventionsgruppe zu Studienbeginn			

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

8.6 Publikationen für den wissenschaftlichen Hintergrund

Die nachfolgende Tabelle zeigt jene Publikationen, die nach durchgeführter Zweitselektion zur Beantwortung der Fragestellung im eigentlichen Sinne nicht geeignet sind (siehe Tabellenspalte „Ausschlusskriterium“), die jedoch als Publikationen für den wissenschaftlichen Hintergrund (E6) eingeschlossen wurden.

Tabelle 8.46:

Publikationen für den wissenschaftlichen Hintergrund (E6)

Autor/in, Jahr	Titel	Ausschlusskriterium
Aronson 2009 ⁸	Medication errors: definitions and classification	A6: Andere Fragestellung
Ash 2003 ⁹	Principles for a successful computerized physician order entry implementation	A6: Andere Fragestellung
Aspinall 2007 ¹⁰	Medication errors in older adults: A review of recent publications	A6: Andere Fragestellung
Ballentine 2008 ¹¹	Polypharmacy in the elderly: maximizing benefit, minimizing harm.	A11: Nicht passendes Studiendesign; Narrativer Review
Barnett 2011 ¹³	Prevalence and outcomes of use of potentially inappropriate medicines in older people: cohort study stratified by residence in nursing home or in the community	A6: Andere Fragestellung
Barry 2007 ¹⁵	START (screening tool to alert doctors to the right treatment)—an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients	A6: Andere Fragestellung
Barry 2008 ¹⁴	Inappropriate prescribing in geriatric patients.	A6: Andere Fragestellung
Bates 1999 ¹⁸	The impact of computerized physician order entry on medication error prevention	A6: Andere Fragestellung
Bates 2007 ¹⁷ (Handsuche)	Preventing medication errors: a summary.	A11: Narrativer Review
Berger 2004 ²¹	Computerized physician order entry: helpful or harmful?	A6: Andere Fragestellung
Bergman 2007 ²³	Evaluation of the quality of drug therapy among elderly patients in nursing homes	A6: Andere Fragestellung
Bjerrum 1997 ²⁸	Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of a prescription database	A6: Andere Fragestellung
Black 2011 ²⁹	The impact of eHealth on the quality and safety of health care: a systematic overview	A6: Andere Fragestellung
Böhm 2009 ³²	Gesundheit und Krankheit im Alter	A6: Andere Fragestellung
Bootman 1997 ³⁴	The health care cost of drug-related morbidity and mortality in nursing facilities	A6: Andere Fragestellung
Bourgeois 2010 ³⁵	Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis	A6: Andere Fragestellung
Briesacher 2005 ³⁸	Evaluation of nationally mandated drug use reviews to improve patient safety in nursing homes: a natural experiment	A7: Andere Population
Buck 2009 ⁴²	Potentially inappropriate medication prescribing in outpatient practices: Prevalence and patient characteristics based on electronic health records	A6: Andere Fragestellung
Burkhardt 2007 ⁴³	Prävention unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei älteren Patienten	A11: Nicht passendes Studiendesign
Bushardt 2008 ⁴⁴	Polypharmacy: Misleading, but manageable	A11: Nicht passendes Studiendesign; Narrativer Review
Castelino 2009 ⁴⁶	Targeting suboptimal prescribing in the elderly: A review of the impact of pharmacy services	A11: Nicht passendes Studiendesign; Narrativer Review
Chumney	The effects of pharmacist interventions on patients	A6: Andere Fragestellung

Autor/in, Jahr	Titel	Ausschlusskriterium
2006 ⁵⁰	with polypharmacy	
Crane 2006 ⁵⁶	Preventing medication errors in hospitals through a systems approach and technological innovation: a prescription for 2010	A11: narrativ; keine Studie
Cusack 2008 ⁵⁸	Electronic health records and electronic prescribing: promise and pitfalls.	A11: narrativer Review
Del Becarro 2006 ⁶⁰	Computerized provider order entry implementation: no association with increased mortality rates in an intensive care unit	A6: Andere Fragestellung
Ebbesen 2001 ⁶³	Drug-related deaths in a department of internal medicine	A6: Andere Fragestellung
Ernst 2001 ⁶⁶	Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model	A6: Andere Fragestellung
Faries 2005 ⁷²	Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics	A6: Andere Fragestellung
Fialova 2009 ⁷³	Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives	A6: Andere Fragestellung
Finkers 2007 ⁷⁸	A study of medication reviews to identify drug-related problems of polypharmacy patients in the Dutch nursing home setting	A6: Andere Fragestellung
Frazier 2005 ⁸¹	Health outcomes and polypharmacy in elderly individuals: an integrated literature review	A6: Andere Fragestellung
Fulton 2005 ⁸³	Polypharmacy in the Elderly: A Literature Review	A7: Andere Population
Gallagher 2001 ⁸⁵	The potential for adverse drug reactions in elderly patients	A6: Andere Fragestellung
Gallagher 2008 ⁸⁹	STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria	A6: Andere Fragestellung und keine Interventionsstudie
Gallagher 2008 ⁸⁸	Inappropriate prescribing in older people	A11: Nicht passendes Studiendesign: Narrativer Review
Garfinkel 2010 ⁹²	Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy	A11a: Unkontrollierte Studie
Gellad 2011 ⁹⁴	A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: Looking beyond cost and regimen complexity	A6: Andere Fragestellung
Gnjidic 2010 ⁹⁹	Use of potentially inappropriate medications in the care of frail older people	A6: Andere Fragestellung
Grandt 2005 ¹⁰⁵	Häufigkeit, Relevanz, Ursachen und Strategien zur Vermeidung von Medikationsfehlern	A11: narrativ; keine Studie
Hajjar 2007 ¹⁰⁸	Polypharmacy in elderly patients	A7: Andere Population: Nicht alle inkludierten Primärstudien erfüllen Einschlusskriterien (Muir 2004, Fillit 1999, Fick 2004, Zarowitz 2005, Schmader 2004)
Hamilton 2011 ¹¹⁵ (Handsuche)	Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients	A6: Andere Fragestellung; keine Interventionsstudie

Autor/in, Jahr	Titel	Ausschlusskriterium
Hayes 2007 ¹²⁴	Polypharmacy and the geriatric patient.	A6: Andere Fragestellung
Holland 2008 ¹²⁶	Does pharmacist-led medication review help to reduce hospital admissions and deaths in older people? A systematic review and meta-analysis	A7: Andere Population; Definition Polypharmazie nicht in sämtlichen eingeschlossenen Studien erfüllt
Holt 2010 ¹²⁷	Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list	A6: Andere Fragestellung
Jyrkka 2009 ¹³⁸	Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population	A6: Andere Fragestellung
Kaufman 2002 ¹⁴²	Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey	A6: Andere Fragestellung
Kaushal 2002 ¹⁴⁴	Information technology and medication safety: what is the benefit?	A11: narrativ; keine Studie
Kawamoto 2005 ¹⁴⁸	Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success	A6: Andere Fragestellung
Kelly 2006 ¹⁴⁹	Compelling features of a safe medication-use system	A11: Narrativ; keine Studie
Klarin 2005 ¹⁵³	The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality: a population-based study of the very old	A6: Andere Fragestellung
Klotz 2003 ¹⁵⁴	Drug interactions. Mechanisms and clinical relevance	A6: Andere Fragestellung
Kongkaew 2008 ¹⁵⁵	Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies.	A6: Andere Fragestellung
Krahenbuhl 2008 ¹⁵⁶	Using the costs of drug therapy to screen patients for a community pharmacy-based medication review program	A6: Andere Fragestellung
Kuperman 2007 ¹⁵⁹	Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review.	A6: Andere Fragestellung
Laroche 2007 ¹⁶³	Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list	A6: Andere Fragestellung
Lazarou 1998 ¹⁶⁴	Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies	A6: Andere Fragestellung
Loganathan 2011 ¹⁷⁰	Interventions to optimise prescribing in care homes: systematic review	A7: Andere Population; Polypharmazie nicht in sämtlichen eingeschlossenen Studien
Lund 2010 ¹⁷¹	Inappropriate prescribing predicts adverse drug events in older adults	A6: Andere Fragestellung
McLoad 1997 ¹⁸⁰	Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel	A6: Andere Fragestellung
Meinertz 2005 ¹⁸¹	Polypharmakotherapie – Ein Problem der Evidence-based Medicine	A6: Andere Fragestellung
Nolan 1988 ¹⁹⁵	Prescribing for the elderly. Part I: Sensitivity of the elderly to adverse drug reactions	A6: Andere Fragestellung
O'Mahony 2008 ¹⁹⁷	Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. [Review]	A6: Andere Fragestellung
O'Mahony 2010 ¹⁹⁶	STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age	A6: Andere Fragestellung, keine Interventionsstudie
Page 2010 ¹⁹⁹	Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly	A11: Nicht passendes

Autor/in, Jahr	Titel	Ausschlusskriterium
	patient: defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. [Review]	Studiendesign
Pertl 2010 ²⁰⁶	Pilotphase 2009. HTA-Themenfindung und –priorisierung	A6: Andere Fragestellung
Pham 2007 ²⁰⁸	Minimizing adverse drug events in older patients	A6: Andere Fragestellung
Pirmohamed 2010 ²¹⁰	Drug–drug interactions and adverse drug reactions: Separating the wheat from the chaff	A6: Andere Fragestellung
Poon 2004 ²¹¹	Overcoming barriers to adopting and implementing computerized physician order entry systems in U.S. hospitals	A6: Andere Fragestellung
Preskorn 2007 ²¹³	Polypharmacy: when is it rational?	A6: Andere Fragestellung
Prybys 2004 ²¹⁴	Deadly drug interactions in emergency medicine	A6: Andere Fragestellung
Rochon 2005 ²²⁰	Computerized physician order entry with clinical decision support in the long-term care setting: insights from the Baycrest Centre for Geriatric Care	A6: Andere Fragestellung
Routledge 2004 ²²⁵	Adverse drug reactions in elderly patients.	A6: Andere Fragestellung
Ryan 1999 ²²⁶	Medication compliance and older people: a review of the literature	A6: Andere Fragestellung
Schneeweiss 2002 ²³⁴	Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study	A6: Andere Fragestellung
Schnurrer 2002 ²³⁵	Incidence and prevention of lethal undesirable drug effects	A6: Andere Fragestellung
Schönhöfer 1999 ²³⁶	Klinik-basierte Erfassung Arzneimittel bedingter Erkrankungen im Pharmakovigilanz-System (ZKH Bremen)	A6: Andere Fragestellung
Schuler 2008 ²³⁷	Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria	A6: Andere Fragestellung; Deskriptive Daten zur Häufigkeit von Polypharmazie/unangemessene Verschreibung; keine Maßnahme/Intervention im Sinne der Fragestellung für diesen HTA
Sengstack 2004 ²⁴²	CPOE systems: success factors and implementation issues	A6: Andere Fragestellung
Slain 2008 ²⁴⁷	Discrepancies between home medications listed at hospital admission and reported medical conditions	A6: Andere Fragestellung
Spinewine 2005 ²⁵¹	Appropriateness of use of medicines in elderly inpatients: qualitative study	A6: Andere Fragestellung

Autor/in, Jahr	Titel	Ausschlusskriterium
Steinman 2006 ²⁵⁵	Polypharmacy and prescribing quality in older people	A11: Nicht passendes Studiendesign; keine Maßnahme/Intervention im Sinne der Fragestellung
Steinman 2010 ²⁵⁴	Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium". [Review]	A11: Nicht passendes Studiendesign, Narrativer Review
Storka 2009 ²⁵⁷	Drug interactions in geriatric medicine	A6: Andere Fragestellung
van den Bussche 2011 ²⁷²	Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany	A6: Andere Fragestellung
van der Sijs 2006 ²⁷³	Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry	A6: Andere Fragestellung
Viktil 2008 ²⁷⁹	The Janus face of polypharmacy – overuse versus underuse of medication	A6: Andere Fragestellung
Volkel 2009 ²⁸¹	Hat sich die Arzneitherapiesicherheit in den letzten Jahren in Deutschland verbessert?	A11: Narrativ; keine Studie
Wawruch 2008 ²⁸⁴	Polypharmacy in elderly hospitalised patients in Slovakia	A6: Andere Fragestellung
Weant 2007 ²⁸⁵	Medication-error reporting and pharmacy resident experience during implementation of computerized prescriber order entry	A6: Andere Fragestellung
Weingart 2009 ²⁸⁷	An empirical model to estimate the potential impact of medication safety alerts on patient safety, health care utilization, and cost in ambulatory care	A6: Andere Fragestellung
Wertheimer 2007 ²⁸⁹	Medication errors associated with over-the-counter drugs: Prevalence and reduction strategies	A6: Andere Fragestellung
Wu 2006 ²⁹⁷	Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial	A4: Studie ohne Bezug zu Österreich oder einem vergleichbaren Land (China, Hong Kong)

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

8.7 Ausgeschlossene Literatur

In der folgenden Tabelle sind jene Publikationen dargestellt, die im Rahmen der Zweitselektion für diesen HTA-Bericht ausgeschlossen wurden.

Tabelle 8.47:

Ausgeschlossene Literatur für Fragestellung 1 (elektronische Verordnungssysteme)

Autor/in, Jahr	Titel	Ausschluss- kriterium	Kommentar (AM=Arzneimittel)
Ammenwerth 2008 ⁶	The effect of electronic prescribing on medication errors and adverse drug events: a systematic review	A7: Andere Population	
Barber 2010 ¹²	Electronic prescribing--safer, faster, better?	A10	
Bonnabry 2008 ³³	A risk analysis method to evaluate the impact of a computerized provider order entry system on patient safety	A7: Andere Population	Keine Angabe von Patientencharakteristika bzw. Anzahl AM
Bradley 2006 ³⁶	Evaluation of reported medication errors before and after implementation of computerized practitioner order entry		Volltext nicht erhältlich
Bryan 2008 ⁴¹	The use and effectiveness of electronic clinical decision support tools in the ambulatory/primary care setting: a systematic review of the literature	A7: Andere Population	
Coleman 2006 ⁵²	Monitoring for adverse drug reactions	A7: Andere Population	
Corley 2003 ⁵⁴	Electronic prescribing: a review of costs and benefits	A7: Andere Population	
Egualé 2008 ⁶⁴	Detection of adverse drug events and other treatment outcomes using an electronic prescribing system	A6: Andere Fragestellung	
Eslami 2007 ⁶⁷	Evaluation of outpatient computerized physician medication order entry systems: a systematic review.	A7: Andere Population	
Eslami 2008 ⁶⁸	The impact of computerized physician medication order entry in hospitalized patients--a systematic review.	A7: Andere Population	
Estellat 2007 ⁶⁹	Impact of pharmacy validation in a computerized physician order entry context	A6: Andere Fragestellung	
Fair 2004 ⁷⁰	Pharmacist interventions in electronic drug orders entered by prescribers	A7: Andere Population	Keine Angabe zur AM-Anzahl und Alter

Autor/in, Jahr	Titel	Ausschluss- kriterium	Kommentar (AM=Arzneimittel)
Franklin 2007 ⁸⁰	The impact of a closed-loop electronic prescribing and administration system on prescribing errors, administration errors and staff time: a before-and-after study	A7: Andere Population	Keine Angabe zu Anzahl verordneter AM und Alter
Galanter 2010 ⁸⁴	Analysis of computer alerts suggesting oral medication use during computerized order entry of i.v. medications	A6: Andere Fragestellung	
Govindan 2010 ¹⁰³	Automated detection of harm in healthcare with information technology: a systematic review	A7: Andere Population	
Gurwitz 2008 ¹⁰⁶	Effect of computerized provider order entry with clinical decision support on adverse drug events in the long-term care setting	A7: Andere Population	Aus Studie nicht ersichtlich, ob Kriterium Polypharmazie erfüllt; Autoren kontaktiert; keine Antwort erhalten
Haefeli 2009 ¹⁰⁷	Current challenges in drug and patient safety: The role of electronic drug information systems	A10: Conference Publication	
Hassan 2010 ¹²³	Appropriateness of timing of drug administration in electronic prescriptions	A6: Andere Fragestellung A7: Andere Population	
Haynes 2010 ¹²⁵	Interventions for enhancing medication adherence	A6: Andere Fragestellung	
Hug 2010 ¹²⁸	Adverse drug event rates in six community hospitals and the potential impact of computerized physician order entry for prevention	A7: Andere Population	Keine Angabe zur AM-Anzahl pro Patient; Autoren kontaktiert; keine Antwort erhalten
Johnson 2010 ¹³⁴	Showing Your Work: Impact of annotating electronic prescriptions with decision support results	A7: Andere Population	
Jones 2006 ¹³⁵	Computerized provider order entry: strategies for successful implementation.	A6: Andere Fragestellung	
Karnon 2008 ¹⁴⁰	Modelling the expected net benefits of interventions to reduce the burden of medication errors	A2: Duplikat	
Karnon 2010 ¹³⁹	Medication errors--what is the best way to reduce their impact on patients' health?	A10	
Kaushal 2003 ¹⁴⁷	Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review	A7: Andere Population	
Kaushal 2006 ¹⁴⁵	Return on investment for a computerized physician order entry system	A7: Andere Population	Nicht Polypharmazie; allgemein Kosten/Nutzen eines CPOE-Systems
Kaushal 2010 ¹⁴⁶	Electronic prescribing improves medication safety in community-based office practices	A7: Andere Population	AM-Anzahl unklar, Autoren kontak-

Autor/in, Jahr	Titel	Ausschluss- kriterium	Kommentar (AM=Arzneimittel)
			tiert; keine Antwort erhalten
Kawamoto 2005 ¹⁴⁸	Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success	A6: Andere Fragestellung	
Kilbridge 2006 ¹⁵⁰	Automated surveillance for adverse drug events at a community hospital and an academic medical center	A7: Andere Population	Autoren kontaktiert; keine Antwort erhalten; keine ausreichenden Angaben zur Studienpopulation
Kuperman 2007 ¹⁵⁹	Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review.	A7: Andere Population	Narrativer Review – Inhalte basierend auf Workshop bzw. Literatur; Population der beschriebenen Studien nicht ausreichend dargestellt
Lewis 2009 ¹⁶⁸	Prevalence, incidence and nature of prescribing errors in hospital inpatients: a systematic review.	A6: Andere Fragestellung	
Loganathan 2011 ¹⁷⁰	Interventions to optimise prescribing in care homes: systematic review	A7: Andere Population	Anzahl der AM nicht hinreichend dargestellt
Mahoney 2007 ¹⁷³	Effects of an integrated clinical information system on medication safety in a multi-hospital setting	A7: Andere Population	Keine Angabe zur AM-Anzahl und Alter der Studienpopulation; Autoren kontaktiert; keine Antwort erhalten
Martin 2004 ¹⁷⁷	A drug database model as a central element for computer-supported dose adjustment within a CPOE system	A6: Andere Fragestellung	
Mattinson 2010 ¹⁷⁹	Preventing potentially inappropriate medication use in hospitalized older patients with a computerized provider order entry warning system	A7: Andere Population	Autoren kontaktiert, keine Antwort erhalten. In der Studie keine Angabe zur Anzahl AM/Patient
Mollon 2009 ¹⁸⁵	Features predicting the success of computerized decision support for prescribing: a systematic review of randomized controlled trials	A7: Andere Population	
Monitz 2011 ¹⁸⁶	Addition of electronic prescription transmission to computerized prescriber order entry: Effect on dispensing errors in community	A7: Andere Population	Keine Angabe zu Alter oder AM-Anzahl – nur

Autor/in, Jahr	Titel	Ausschluss- kriterium	Kommentar (AM=Arzneimittel)
	pharmacies		gesamte Anzahl an Verschreibungen dargestellt
Nebeker 2005 ¹⁹²	High rates of adverse drug events in a highly computerized hospital	A7: Andere Population	Keine ausreichende Darstellung der AM-Anzahl und Alter der Studienpopulation
Niazkhani 2010 ¹⁹³	Computerized provider order entry system-- does it support the inter-professional medication process? Lessons from a Dutch academic hospital	A7: Andere Population	
Pearson 2009 ²⁰²	Do computerised clinical decision support systems for prescribing change practice? A systematic review of the literature (1990–2007)	A7: Andere Population	
Peron 2011 ²⁰⁵	Year in review: medication mishaps in the elderly	A8: Andere Outcomes	Keine Angabe der AM-Anzahl; (Primärstudien wurden geprüft; Mattinson et al. bezüglich AM-Anzahl kontaktiert; keine Antwort erhalten
Piontek 2010 ²⁰⁹	Effects of an adverse-drug-event alert system on cost and quality outcomes in community hospitals	A7: Andere Population	Kriterium für Polypharmazie nicht erfüllt
Reckmann 2009 ²¹⁷	Does computerized provider order entry reduce prescribing errors for hospital inpatients? A systematic review	A7: Andere Population	Primärstudien mit Kinder und Erwachsenen inkludiert; keine Altersangabe, keine Angabe der AM-Anzahl
Robertson 2010 ²¹⁹	The impact of pharmacy computerised clinical decision support on prescribing, clinical and patient outcomes: a systematic review of the literature	A7: Andere Population	Keine Angabe der AM-Anzahl
Rommers 2010 ²²³	Development of a computerised alert system, ADEAS, to identify patients at risk for an adverse drug event	A7: Andere Population	Autoren kontaktiert, keine Antwort erhalten
Savage 2010 ²³⁰	Medication errors with electronic prescribing (eP): Two views of the same picture	A7: Andere Population	

Autor/in, Jahr	Titel	Ausschluss- kriterium	Kommentar (AM=Arzneimittel)
Schedlbauer 2009 ²³¹	What evidence supports the use of computerized alerts and prompts to improve clinicians' prescribing behavior?	A6: Andere Fragestellung	Andere Fragestellung: Einfluss der Warnungen auf das Verhalten der Ärztinnen/Ärzte
Shamliyan 2008 ²⁴³	Just what the doctor ordered. Review of the evidence of the impact of computerized physician order entry system on medication errors.	A7: Andere Population	
Shulman 2005 ²⁴⁴	Medication errors: a prospective cohort study of hand-written and computerised physician order entry in the intensive care unit	A7: Andere Population	
Simon 2006 ²⁴⁵	Computerized prescribing alerts and group academic detailing to reduce the use of potentially inappropriate medications in older people	A7: Andere Population	Keine Angabe zur AM-Anzahl
Singh 2009 ²⁴⁶	Prescription errors and outcomes related to inconsistent information transmitted through computerized order entry: a prospective study	A6: Andere Fragestellung A7: Andere Population	
Snyder 2006 ²⁴⁸	Computerized provider order entry system field research: the impact of contextual factors on study implementation	A6: Andere Fragestellung	
Spiro 2008 ²⁵²	Electronic prescribing in long-term care: an overview of five pilot projects	A11	
Sturzlinger 2009 ²⁶⁰	Computerized Physician Order Entry – effectiveness and efficiency of electronic medication ordering with decision support systems	A7: Andere Population	
Subramanian 2007 ²⁶¹	Computerized physician order entry with clinical decision support in long-term care facilities: costs and benefits to stakeholders	A9 Kein ökonomisches Einschlusskriterium erfüllt; A7: Andere Population	Kriterium für Polypharmazie nicht erfüllt; nur CPOE allgemein
Taylor 2002 ²⁶⁶	Quantifying value for physician order-entry systems: a balance of cost and quality	A7: Andere Population	Kriterium für Polypharmazie nicht erfüllt; CPOE allgemein an einem medical centre mit 1000 Betten in drei Einrichtungen.
Taylor 2005 ²⁶⁵	Inappropriate prescribing practices: the challenge and opportunity for patient safety	A7: Andere Population	Keine Angabe zur AM-Anzahl; keine genaue Angabe zum Alter (nur Hinweis auf „ältere“ Patienten)
Terrel	Computerized decision support to reduce	A7: Andere	Autoren kontaktiert

Autor/in, Jahr	Titel	Ausschluss- kriterium	Kommentar (AM=Arzneimittel)
2009 ²⁶⁷	potentially inappropriate prescribing to older emergency department patients: a randomized, controlled trial	Population	– keine Antwort; keine Angabe zu Anzahl der AM pro Patient
Varkey 2007 ²⁷⁶	The effect of computerized physician-order entry on outpatient prescription errors	A7: Andere Population	Verschreibungen bei Erwachsenen und Kindern
Weber 2008 ²⁸⁶	An electronic medical record (EMR)-based intervention to reduce polypharmacy and falls in an ambulatory rural elderly population	A6: Andere Fragestellung	Kein CPOE/CDS, sondern Experten- review anhand electronic medical records (EMR)
Williams 2008 ²⁹²	Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review	A6: Andere Fragestellung	
Wolfstadt 2008 ²⁹⁴	The effect of computerized physician order entry with clinical decision support on the rates of adverse drug events: a systematic review.	A7: Andere Population und A8: anderer Outcome	Systematische Übersichtsarbeit; unterteilt Primärstudien nach intensive care unit patients, pediatric patients und older patients. Endpunkt bei älteren Patienten: Häufigkeit von Stürzen; keine Angabe zur AM- Anzahl
Wong 2010 ²⁹⁵	A systematic review of medication safety outcomes related to drug interaction software	A7: Andere Population	
Wu 2007 ²⁹⁸	Cost-effectiveness of an electronic medication ordering and administration system in reducing adverse drug events	A7: Andere Population	Kriterium für Polypharmazie nicht erfüllt
Yourman 2008 ²⁹⁹	Use of computer decision support interventions to improve medication prescribing in older adults: a systematic review.	A7: Andere Population	Keine Angabe zur Anzahl der AM
Zhan 2006 ³⁰²	Potential benefits and problems with computerized prescriber order entry: analysis of a voluntary medication error-reporting database	A7: Andere Population	

AM = Arzneimittel

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

Tabelle 8.48:

Ausgeschlossene Publikationen für Fragestellung 2 (andere Maßnahmen)

Autor/in, Jahr	Titel	Ausschlusskriterium	Kommentar
Alkema 2009 ²	The role of consultant pharmacists in reducing medication problems among older adults receiving Medicaid waiver services	A7: Andere Popula- tion	
Allred 2011 ³	Interventions to optimise prescribing for older people in care homes	A10: Keine Vollpub- likation	Cochrane- Protokoll; Vollpublikation zum Zeitpunkt der Literatursu- che nicht verfügbar
Altavela 2008 ⁴	A prospective trial of a clinical pharmacy intervention in a primary care practice in a capitated payment system	A7: Andere Popula- tion	
Aspinall 2007 ¹⁰	Medication errors in older adults: a review of recent publications.	A6: Andere Fragestellung	
Barry 2006 ¹⁶	Inappropriate prescribing in the elderly: a comparison of the Beers criteria and the improved prescribing in the elderly tool (IPET) in acutely ill elderly hospitalized patients	A6: Andere Fragestellung	
Bergman- Evans 2006 ²⁴	Evidence-based guideline. Improving medication management for older adult clients.	A11: Nicht passendes Studiendesign	Leitlinien
Berthold 2009 ²⁵	Arzneimitteltherapie im Alter: Wo liegen die Probleme? Was soll man tun, was muss man lassen?	A11: Nicht passendes Studiendesign	Narrativ; keine Studie
Bindoff 2007 ²⁷	Development of an intelligent decision support system for medication review	A6: Andere Fragestellung	
Blakey 2000 ³⁰	Clinical and economic effects of pharmacy services in a geriatric ambulatory clinic	A11a: Unkontrollierte Studie	Keine Kontroll- gruppe im eigentlichen Sinn, da keine Aufschlüsselung der Endpunkte nach Interven- tions- und Studiengruppe
Blozik 2010 ³¹	Reduction of inappropriate medications among older nursing-home residents: a nurse-led, pre/post-design, intervention study	A7: Andere Popula- tion	Kriterium für Polypharmazie nicht erfüllt
Brown 2004 (Hands- che) ³⁹	Pharmacists and their effectiveness in ensuring the appropriateness of the chronic medication regimens of geriatric inpatients	A11: Nicht passendes Studiendesign	Retrospektive Fallstudien
Brulhart 2011 ⁴⁰	Multidisciplinary medication review: evaluation of a pharmaceutical care model for nursing homes	A11a: Unkontrollierte Studie	Keine Kontrollgruppe
Cahir 2010 ⁴⁵	Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study	A6: Andere Fragestellung	

Autor/in, Jahr	Titel	Ausschlusskriterium	Kommentar
Castelino 2010 ⁴⁷	Retrospective evaluation of home medicines review by pharmacists in older Australian patients using the medication appropriateness index	A11a: Unkontrollierte Studie	
Castelino 2010 ⁴⁸	Drug Burden Index and potentially inappropriate medications in community-dwelling older people: the impact of Home Medicines Review	A8: Anderer Outcome	
Castellino 2009 ⁴⁶	Targeting suboptimal prescribing in the elderly: A review of the impact of pharmacy services	A7: Andere Population	Nicht sämtliche eingeschlossene Studien erfüllen Einschlusskriterien (Crotty 2004, Coleman 1999, Krška 2001)
Christensen 2004 ⁴⁹	A pharmacy management intervention for optimizing drug therapy for nursing home patients	A11a: Unkontrollierte Studie	
Cohen 2005 ⁵¹	Medication safety program reduces adverse drug events in a community hospital	A11a: Unkontrollierte Studie und A7: Andere Population	
Crotty 2004 ⁵⁷	An outreach geriatric medication advisory service in residential aged care: a randomized controlled trial of case conferencing	A7: Andere Population	
De Smet 2007 ⁵⁹	A composite screening tool for medication reviews of outpatients: general issues with specific examples.	A11: Nicht passendes Studiendesign	Narrativer Review
Elliott 2009 ⁶⁵	Standardised assessment of patients' capacity to manage medications: a systematic review of published instruments.	A6: Andere Fragestellung	
Fick 2004 ⁷⁶	A randomized study to decrease the use of potentially inappropriate medications among community-dwelling older adults in a southeastern managed care organization	A7: Andere Population	
Filit 1999 ⁷⁷	Polypharmacy management in Medicare managed care: changes in prescribing by primary care physicians resulting from a program promoting medication reviews	A11: Nicht passendes Studiendesign	Unzureichende Studienqualität (interne Validität)
Forsetlund 2011 ⁷⁹	Effect of interventions to reduce potentially inappropriate use of medicines in nursing homes: a systematic review of randomised controlled trials	A7: Andere Population	Polypharmaziedefinition nicht erfüllt. Prüfung der Primärstudien durchgeführt
Gallagher 2008 ⁹⁰	STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation	A6: Andere Fragestellung	Validierungsstudie
George 2008 ⁹⁵	A systematic review of interventions to improve medication taking in elderly patients prescribed multiple medications	A7: Andere Population	Nicht alle Primärstudien erfüllen Definition für Polypharmazie

Autor/in, Jahr	Titel	Ausschlusskriterium	Kommentar
Gizzi 2010 ⁹⁷	Assessment of a safety enhancement to the hospital medication reconciliation process for elderly patients	A6: Andere Fragestellung	
Glintborg 2007 ⁹⁸	Insufficient communication about medication use at the interface between hospital and primary care	A6: Andere Fragestellung	
Gommans 2008 ¹⁰⁰	Improving the quality of written prescriptions in a general hospital: the influence of 10 years of serial audits and targeted interventions	A6: Andere Fragestellung	
Govindan 2010 ¹⁰³	Automated detection of harm in healthcare with information technology: a systematic review. [Review]	A7: Andere Population	
Halvorsen 2010 ¹¹⁴	Multidisciplinary intervention to identify and resolve drug-related problems in Norwegian nursing homes	A7: Andere Population	
Hamilton 2009 ¹¹⁶	Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people	A6: Andere Fragestellung	
Hare 1999 ¹²²	Polypharmacy. Reducing adverse events among the elderly in NJ. Part 1	A10: Keine Vollpublikation	
Huisman-Baron 2011 ¹³⁰	Criteria for drug selection in frail elderly persons	A6: Andere Fragestellung	
Jameson 2001 ¹³²	Pharmacotherapy consultation on polypharmacy patients in ambulatory care	A7: Andere Population	Altersdurchschnitt: 51 Jahre
Jano 2007 ¹³³	Healthcare outcomes associated with beers' criteria: a systematic review. [Review]	A6: Andere Fragestellung	
Karnon 2008 ¹⁴⁰	Modelling the expected net benefits of interventions to reduce the burden of medication errors	A7: Andere Population	
Kaur 2009 ¹⁴³	Interventions that can reduce inappropriate prescribing in the elderly: a systematic review. [Review]	A7: Andere Population	
King 2001 ¹⁵¹	Multidisciplinary case conference reviews: improving outcomes for nursing home residents, carers and health professionals	A7: Andere Population	
King 2007 ¹⁵²	The influence of the Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) on inappropriate prescribing in Australian nursing homes	A6: Andere Fragestellung	
Krska 2001 ¹⁵⁷	Pharmacist-led medication review in patients over 65: a randomized, controlled trial in primary care	A8: Anderer Outcome	Nicht passender Endpunkt: "Pharmaceutical care issues"
Lampela 2010 ¹⁶²	Effects of medication assessment as part of a comprehensive geriatric assessment on drug use over a 1-year period: a population-based intervention study	A8: Anderer Outcome	

Autor/in, Jahr	Titel	Ausschlusskriterium	Kommentar
Lee 2006 ¹⁶⁵	Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial	A6: Andere Fragestellung	
Levy 2010 ¹⁶⁷	Beyond the beers criteria: A comparative overview of explicit criteria. [Review]	A6: Andere Fragestellung	
Maeda 2009 ¹⁷²	Systematic review of the effects of improvement of prescription to reduce the number of medications in the elderly with polypharmacy	A1: andere Sprache	Nur Tabellen in englisch; Text japanisch
Marcum 2010 ¹⁷⁶	Interventions to improve suboptimal prescribing in nursing homes: A narrative review. [Review]	A6: Andere Fragestellung	
Marx 2009 ¹⁷⁸	Polypharmacy: a dilemma in primary care? Results of group discussions with general practitioners	A11: Nicht passendes Studiendesign	
Merle 2005 ¹⁸²	Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. [Review]	A11: Nicht passendes Studiendesign	Narrativer Review
Mills 2008 ¹⁸⁴	Effective interventions and implementation strategies to reduce adverse drug events in the Veterans Affairs (VA) system	A7: Andere Population	
Nazareth 2001 ¹⁹⁰	A pharmacy discharge plan for hospitalized elderly patients – a randomized controlled trial	A7: Andere Population	Keine genaue Angabe zur Anzahl der AM
Nkansah 2011 ¹⁹⁴	Effect of outpatient pharmacists' non-dispensing roles on patient outcomes and prescribing patterns [Systematic Review]	A7: Andere Population	
Patterson 2009 ²⁰¹	Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people [Protocol]	A10: Keine Vollpublikation	Autoren kontaktiert. Vollpublikation zum Zeitpunkt der Literatursuche des vorliegenden HTA-Berichts nicht veröffentlicht. Derzeit nur Studienprotokoll erhältlich.
Patterson 2011 ²⁰⁰	A cluster randomized controlled trial of an adapted u.s. Model of pharmaceutical care for nursing home residents in Northern Ireland (fleetwood Northern Ireland study): a cost-effectiveness analysis	A6: Andere Fragestellung	
Peeters 2009 ²⁰³	Assessing the impact of an educational program on decreasing prescribing errors at a university hospital	A7: Andere Population	
Pepper 2008 ²⁰⁴	Medication errors in nursing homes: Incidence and reduction strategies	A11: Nicht passendes Studiendesign	Unsystematische Übersichtsarbeit
Peterson 2003 ²⁰⁷	Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence	A6: Andere Fragestellung	
Poon 2005 ²¹²	Effect of bar-code technology on the incidence of medication dispensing errors and	A10: Keine Vollpublikation	Symposiums- Proceeding

Autor/in, Jahr	Titel	Ausschlusskriterium	Kommentar
	potential adverse drug events in a hospital pharmacy		
Pyszka 2010 ²¹⁵	Identification of inappropriate prescribing in geriatrics at a Veterans Affairs hospital using STOPP/START screening tools	A11: Nicht passendes Studiendesign	Keine Intervention
Raebel 2007 ²¹⁶	Randomized trial to improve prescribing safety in ambulatory elderly patients	A6: Andere Fragestellung	
Rollason 2003 ²²¹	Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist	A8: Anderer Outcome	Anzahl der Arzneimittel
Rommers 2007 ²²²	Preventing adverse drug events in hospital practice: an overview. [Review]	A11: Nicht passendes Studiendesign	Narrativer Review
Ryan 2009 ²²⁸	Appropriate prescribing in the elderly: an investigation of two screening tools, Beers criteria considering diagnosis and independent of diagnosis and improved prescribing in the elderly tool to identify inappropriate use of medicines in the elderly in primary care in Ireland	A6: Andere Fragestellung	
Ryan 2009 ²²⁷	Application of STOPP and START criteria: interrater reliability among pharmacists	A6: Andere Fragestellung	
Ryan 2009 ²²⁹	Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care	A6: Andere Fragestellung	
Schmader 2004 ²³³	Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly		Volltext derzeit nicht erhältlich
Scott 2010 ²³⁸	Quality of drug prescribing in older patients: is there a problem and can we improve it?. [Review]	A11: Nicht passendes Studiendesign	Narrativer Review
Seidling 2007 ²³⁹	Detection and prevention of prescriptions with excessive doses in electronic prescribing systems	A7: Andere Population	
Simon 2006 ²⁴⁵	Computerized prescribing alerts and group academic detailing to reduce the use of potentially inappropriate medications in older people	A6: Andere Fragestellung	
Somers 2010 ²⁴⁹	Contribution of drug related problems to hospital admission in the elderly	A6: Andere Fragestellung	
Starter 2009 ²⁵³	Effect of a retrospective drug utilization review on potentially inappropriate prescribing in the elderly	A6: Andere Fragestellung	
Steinman 2007 ²⁵⁶	Conflicts and concordance between measures of medication prescribing quality	A6: Andere Fragestellung	
Sturgess 2003 ²⁵⁹	Community pharmacy based provision of pharmaceutical care to older patients	A7: Andere Population	Kriterium für Polypharmazie nicht erfüllt
Tamblyn 2008 ²⁶³	A Randomized Trial of the Effectiveness of On-demand versus Computer-triggered Drug Decision Support in Primary Care	A6: Andere Fragestellung	
Tulner 2008 ²⁷⁰	Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance	A6: Andere Fragestellung	

Autor/in, Jahr	Titel	Ausschlusskriterium	Kommentar
Tulner 2008	Discrepancies in reported drug use in geriatric outpatients: relevance to adverse events and drug-drug interactions	A6: Andere Fragestellung	
Van Maanen 2009 ⁶²	Prescribing optimization method for improving prescribing in elderly patients receiving polypharmacy: results of application to case histories by general practioniers	A8: Nicht passender Outcome	
Verrue 2009 Handsu- che ²⁷⁷	Pharmacists' interventions for optimization of medication use in nursing homes: a systematic review.	A7: Andere Popula- tion	Population nicht Polypharmazie ("range of diseases"); eingeschlossene Primärstudien treffen nicht durchgängig Einschlusskrite- rien; Prüfung der inkludierten Primärstudien wurde durchge- führt
Viktil 2007 ²⁷⁸	Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems	A6: Andere Fragestellung	
Wakefield 2010 ²⁸²	Implementation of a telepharmacy service to provide round-the-clock medication order review by pharmacists	A7: Andere Popula- tion	
Walsh 2010 ²⁸³	Take Ten Minutes: A dedicated ten minute medication review reduces polypharmacy in the elderly	A11a: Unkontrollierte Studie	
Wessel 2008 ²⁹⁰	Inappropriate medication use in the elderly: results from a quality improvement project in 99 primary care practices	A7: Andere Popula- tion	
Williams 2004 ²⁹³	The short-term effect of interdisciplinary medication review on function and cost in ambulatory elderly people	A8: Anderer Outcome	Nicht geeigneter Outcome: "functioning" (physical performance test, memory, depression, anxiety scale)
Woodward 2008 ²⁹⁶	Polypharmacy management among Australian veterans: Improving prescribing through the Australian Department of Veterans' Affairs' prescriber feedback programme	A8: Anderer Outcome	

Autor/in, Jahr	Titel	Ausschlusskriterium	Kommentar
Yuan 2003 ³⁰⁰	Effects of ambulatory-care pharmacist consultation on mortality and hospitalization	A7: Andere Population	
Zarowitz 2005 ³⁰¹	Reduction of high-risk polypharmacy drug combinations in patients in a managed care setting	A11a: Unkontrollierte Studie	Longitudinale Kohorten-Studie (Zeitreihe)

AM = Arzneimittel

Quelle und Darstellung: GÖG BIQG

8.8 Literaturvorschläge der externen Gutachter

Tabelle 8.49:

Zusätzliche Literaturvorschläge der externen Gutachter inklusive Selektionsergebnis

Autor/In, Jahr	Titel	Selektionsergebnis
Kwint et al. 2011 ¹⁶⁰	Effects of medication review on drug-related problems in patients using automated drug-dispensing systems: a pragmatic randomized controlled study	Eingeschlossen
Falconnier et al. 2001 ⁷¹	Drug dosage in patients with renal failure optimized by immediate concurrent feedback	A7: Andere Population (ausschließlich Patienten mit Nierenversagen)
White et al. 1984 ²⁹¹	Application of a computerized medical decision-making process to the problem of digoxin intoxication	A3: Publikationsdatum vor 1995
Kucher et al. 2005 ¹⁵⁸	Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients	A6: Andere Fragestellung. Keine Anwendung von CPOE/CDSS im Sinne der Fragestellung des Berichts, sondern computerbasiertes Kalkulationsprogramm zur Identifikation von schwer erkrankten Patientinnen und Patienten (79,7 % onkologische Patientinnen/Patienten; 3-Monats-Mortalität über 20 %) mit hohem Risikos für tiefe Venenthrombosen.
Muir et al. 2001 ¹⁸⁷	Reducing medication regimen complexity: a controlled trial	A8: Andere Endpunkte
Rotman et al. 1996 ²²⁴	A randomized controlled trial of a computer-based physician workstation in an outpatient setting: implementation barriers to outcome evaluation	A6: Andere Fragestellung
Stuijt et al. 2008 ²⁵⁸	Appropriateness of prescribing among elderly patients in a Dutch residential home: observational study of outcomes after a pharmacist-led medication review	A11a: Unkontrollierte Studie
Mannheimer et al. 2006 ¹⁷⁵	Drug-related problems and pharmacotherapeutic advisory intervention at a medicine clinic	A7: Andere Population; Studienpopulation erfüllt nicht mehrheitlich Definition für Polypharmazie

AM = Arzneimittel

Quelle und Darstellung: GÖG BIQG

8.9 Externe Expertinnen und Experten

Tabelle 8.50:
Externe Expertinnen/Experten

Name	Titel	Institution
Alt Marion	Mag.	KRAGES, Burgenländische Krankenanstalten Ges.m.b.H.
Anditsch Martina*	Mag.	Donauspital – SMZ Ost, Anstaltsapotheke
Bauer Michael	Mag.	SVC, Sozialversicherungs–Chipkarten Betriebs– und Errichtungs–gesellschaft m.b.H.
Beubler Eckhard	Prof. Dr.	Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Graz
Fischer Jana	Dr.	Niederösterreichische Gebietskrankenkasse, Abteilung Leistungsökonomie
Frühwald Thomas*	Dr.	Krankenhaus Hietzing, Abteilung für Akutgeriatrie
Gosch Markus*	Dr.	Abteilung für Innere Medizin und Akutgeriatrie, Krankenhaus Hochzirl
Haefeli Walter E.	Prof. Dr.	Abteilung für Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie, Universitätsklinik Heidelberg
Hetz Silvia*	Mag. Dr.	Klinikum Wels–Grieskirchen
Lechleitner Georg	Dr.	TILAK, Abteilung Informationstechnologie
Müllner Marcus	Prof. Dr.	AGES PharmMed
Rafetseder Otto	Dr.	Amt der Wiener Landesregierung, MA 24 – Gesundheits– und Sozial–planung
Schuler Jochen*	Dr.	Univ.–Klinik für Innere Medizin II, Kardiologie und Internistische Intensiv–medizin, PMU Salzburg
Uhl Gerrit Verena	Mag.	PHARMIG

* „Key Informant“

Quelle und Darstellung: GÖG/BIQG

9 Literaturverzeichnis

1. Ahmad A, Hugtenburg J, Welschen LM, Dekker JM, Nijpels G. Effect of medication review and cognitive behaviour treatment by community pharmacists of patients discharged from the hospital on drug related problems and compliance: design of a randomized controlled trial. *BMC Public Health* 2010; 10: 133.
2. Alkema GE, Enguidanos SM, Wilber KH, Trufasius M, Simmons WJ, Frey D. The role of consultant pharmacists in reducing medication problems among older adults receiving Medicaid waiver services. *Consultant Pharmacist* 2009; 24(2): 121–133.
3. Alldred DP, Raynor DK, Hughes C, Barber N, Chen TF, Spoor P. Interventions to optimise prescribing for older people in care homes [Protocol]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; 4.
4. Altavela JL, Jones MK, Ritter M. A prospective trial of a clinical pharmacy intervention in a primary care practice in a capitated payment system. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2008; 14(9): 831–843.
5. Ammenwerth E, Hackl WO, Riedmann D, Jung M. Contextualization of automatic alerts during electronic prescription: researchers' and users' opinions on useful context factors. *Studies in Health Technology & Informatics* 2011; 169: 920–924.
6. Ammenwerth E, Schnell-Inderst P, Machan C, Siebert U. The effect of electronic prescribing on medication errors and adverse drug events: a systematic review. [Review]. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2008; 15(5): 585–600.
7. Argumentationsgruppe Heilmittel. Heilmittelverordnungen 2. Quartal 2010. Datenauswertung von 12 österreichischen Sozialversicherungsträgern für den GÖG-HTA-Bericht Polypharmazie. 2011.
8. Aronson JK. Medication errors: definitions and classification. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2009; 67(6): 599–604.
9. Ash JS, Fournier L, Stavri PZ, Dykstra R. Principles for a successful computerized physician order entry implementation. *Annual Symposium Proceedings/AMIA Symposium* 2003; 36–40.
10. Aspinall S, Sevick MA, Donohue J, Maher R, Hanlon JT. Medication errors in older adults: A review of recent publications. *American Journal Geriatric Pharmacotherapy* 2007; 5(1): 75–84.

11. Ballentine NH. Polypharmacy in the elderly: maximizing benefit, minimizing harm. [Review] [11 refs]. *Critical Care Nursing Quarterly* 2008; 31(1): 40–45.
12. Barber N. Electronic prescribing--safer, faster, better? *Journal of Health Services & Research Policy* 2010; 15: Suppl–7.
13. 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 Quality & Safety* 2011; 20(3): 275–281.
14. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C. Inappropriate prescribing in geriatric patients. [Review] [50 refs]. *Current Psychiatry Reports* 2008; 10(1): 37–43.
15. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'Mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)--an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing* 2007; 36(6): 632–638.
16. Barry PJ, O'Keefe N, O'Connor KA, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly: a comparison of the Beers criteria and the improved prescribing in the elderly tool (IPET) in acutely ill elderly hospitalized patients. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics* 2006; 31(6): 617–626.
17. Bates DW. Preventing medication errors: a summary.[Erratum appears in *Am J Health Syst Pharm.* 2007 Aug 15;64(16):1678]. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2007; 64(16): 1678.
18. Bates DW, Teich JM, Lee J, Seger D, Kuperman GJ, Ma'Luf N, Boyle D, Leape L. The impact of computerized physician order entry on medication error prevention. *J.Am.Med.Inform.Assoc.* 1999; 6(4): 313–321.
19. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch.Intern.Med.* 1991; 151(9): 1825–1832.
20. Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF, Fourrier A, Tavernier B, Ritchie K, Alperovitch A. Inappropriate medication use and risk of falls--a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatr.* 2009; 9: 30.
21. Berger RG, Kichak JP. Computerized physician order entry: helpful or harmful? *Journal of the American Medical Informatics Association* 2004; 11(2): 100–103.
22. Bergk V, Gasse C, Rothenbacher D, Loew M, Brenner H, Haefeli WE. Drug interactions in primary care: impact of a new algorithm on risk determination. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2004; 76(1): 85–96.

23. Bergman A, Olsson J, Carlsten A, Waern M, Fastbom J. Evaluation of the quality of drug therapy among elderly patients in nursing homes. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 2007; 25(1): 9–14.
24. Bergman–Evans B. Evidence–based guideline. Improving medication management for older adult clients. [Review]. *Journal of Gerontological Nursing* 2006; 32(7): 6–14.
25. Berthold HK, Steinhagen–Thiessen E. Drug therapy in the elderly :what are the problems? What are the dos and don'ts? [German]. *Internist* 2009; 50(12): 1415–1424.
26. Bertsche T, Pfaff J, Schiller P, Kaltschmidt J, Pruszydlo MG, Stremmel W, Walter–Sack I, Haefeli WE, Encke J. Prevention of adverse drug reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system. *Intensive Care Medicine* 2010; 36(4): 665–672.
27. Bindoff IK, Tenni PC, Peterson GM, Kang BH, Jackson SL. Development of an intelligent decision support system for medication review. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics* 2007; 32(1): 81–88.
28. Bjerrum L, Rosholm JU, Hallas J, Kragstrup J. Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of a prescription database. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1997; 53(1): 7–11.
29. Black AD, Car J, Pagliari C, Anandan C, Cresswell K, Bokun T, McKinstry B, Procter R, Majeed A, Sheikh A. The impact of eHealth on the quality and safety of health care: a systematic overview. *PLoS Medicine* 2011; 8(1): e1000387.
30. Blakey SA, Hixson–Wallace JA. Clinical and economic effects of pharmacy services in geriatric ambulatory clinic. *Pharmacotherapy* 2000; 20(10): 1198–1203.
31. Blozik E, Born AM, Stuck AE, Benninger U, Gillmann G, Clough–Gorr KM. Reduction of inappropriate medications among older nursing–home residents: a nurse–led, pre/post–design, intervention study. *Drugs & Aging* 2010; 27(12): 1009–1017.
32. Böhm K, Tesch–Römer C, Ziese T. Gesundheit und Krankheit im Alter. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Statistischen Bundesamtes, des deutschen Zentrums für Altersfragen und des Robert–Koch–Instituts 2009; 1–323.
33. Bonnabry P, Despont–Gros C, Grauser D, Casez P, Despond M, Pugin D, Rivara–Mangeat C, Koch M, Vial M, Iten A, Lovis C. A risk analysis method to evaluate the impact of a computerized provider order entry system on patient safety. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2008; 15(4): 453–460.

34. Bootman JL, Harrison DL, Cox E. The health care cost of drug-related morbidity and mortality in nursing facilities. *Archives of Internal Medicine* 1997; 157(18): 2089–2096.
35. Bourgeois FT, Shannon MW, Valim C, Mandl KD. Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2010; 19(9): 901–910.
36. Bradley VM, Steltenkamp CL, Hite KB. Evaluation of reported medication errors before and after implementation of computerized practitioner order entry. *Journal of Healthcare Information Management* 2006; 20(4): 46–53.
37. Bregnhøj L, Thirstrup S, Kristensen MB, Bjerrum L, Sonne J. Combined intervention programme reduces inappropriate prescribing in elderly patients exposed to polypharmacy in primary care. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2009; 65(2): 199–207.
38. Briesacher B, Limcangco R, Simoni-Wastila L, Doshi J, Gurwitz J. Evaluation of nationally mandated drug use reviews to improve patient safety in nursing homes: a natural experiment. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005; 53(6): 991–996.
39. Brown BK, Earnhart J. Pharmacists and their effectiveness in ensuring the appropriateness of the chronic medication regimens of geriatric inpatients. *Consult Pharm.* 2004; 19(5): 432–436.
40. Brulhart MI, Wermeille JP. Multidisciplinary medication review: evaluation of a pharmaceutical care model for nursing homes. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2011; 33(3): 549–557.
41. Bryan C, Boren SA. The use and effectiveness of electronic clinical decision support tools in the ambulatory/primary care setting: a systematic review of the literature. *Informatics in Primary Care* 2008; 16(2): 79–91.
42. Buck MD, Atreja A, Bruncker CP, Jain A, Suh TT, Palmer RM, Dorr DA, Harris CM, Wilcox AB. Potentially inappropriate medication prescribing in outpatient practices: Prevalence and patient characteristics based on electronic health records. *American Journal Geriatric Pharmacotherapy* 2009; 7(2): 84–92.
43. Burkhardt H, Wehling M, Gladisch R. Prevention of adverse drug reactions in older patients. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 2007; 40(4): 241–254.
44. Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: Misleading, but manageable. *Clinical Interventions In Aging* 2008; 3(2): 383–389.

45. Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2010; 69(5): 543–552.
46. Castelino RL, Bajorek BV, Chen TF. Targeting suboptimal prescribing in the elderly: A review of the impact of pharmacy services. *Annals of Pharmacotherapy* 2009; 43(6): 1096–1106.
47. Castelino RL, Bajorek BV, Chen TF. Retrospective evaluation of home medicines review by pharmacists in older Australian patients using the medication appropriateness index. *Annals of Pharmacotherapy* 2010; 44(12): 1922–1929.
48. Castelino RL, Hilmer SN, Bajorek BV, Nishtala P, Chen TF. Drug Burden Index and potentially inappropriate medications in community-dwelling older people: the impact of Home Medicines Review. *Drugs & Aging* 2010; 27(2): 135–148.
49. Christensen D, Trygstad T, Sullivan R, Garmise J, Wegner SE. A pharmacy management intervention for optimizing drug therapy for nursing home patients. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2004; 2(4): 248–256.
50. Chumney EC, Robinson LC. The effects of pharmacist interventions on patients with polypharmacy. *Pharmacy Practice* 2006; 4(3): 103–109.
51. Cohen MM, Kimmel NL, Benage MK, Cox MJ, Sanders N, Spence D, Chen J. Medication safety program reduces adverse drug events in a community hospital. *Quality & Safety in Health Care* 2005; 14(3): 169–174.
52. Coleman JJ, Ferner RE, Evans SJ. Monitoring for adverse drug reactions. [Review]. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2006; 61(4): 371–378.
53. Colpaert K, Claus B, Somers A, Vandewoude K, Robays H, Decruyenaere J. Impact of computerized physician order entry on medication prescription errors in the intensive care unit: a controlled cross-sectional trial. *Critical Care* 2006; 10(1): R21; 1–10.
54. Corley ST. Electronic prescribing: a review of costs and benefits. [Review]. *Topics in Health Information Management* 2003; 24(1): 29–38.
55. Cowper PA, Weinberger M, Hanlon JT, Landsman PB, Samsa GP, Uttech KM, Schmader KE, Lewis IK, Cohen HJ, Feussner JR. The cost-effectiveness of a clinical pharmacist intervention among elderly outpatients. *Pharmacotherapy* 1998; 18(2): 327–332.
56. Crane J, Crane FG. Preventing medication errors in hospitals through a systems approach and technological innovation: a prescription for 2010. *Hospital Topics* 2006; 84(4): 3–8.

57. Crotty M, Halbert J, Rowett D, Giles L, Birks R, Williams H, Whitehead C. An outreach geriatric medication advisory service in residential aged care: a randomised controlled trial of case conferencing. *Age Ageing* 2004; 33(6): 612–617.
58. Cusack CM. Electronic health records and electronic prescribing: promise and pitfalls. [Review] [55 refs]. *Obstetrics & Gynecology Clinics of North America* 2008; 35(1): 63–79.
59. De Smet PA, Denneboom W, Kramers C, Grol R. A composite screening tool for medication reviews of outpatients: general issues with specific examples. [Review]. *Drugs & Aging* 2007; 24(9): 733–760.
60. Del Beccaro MA, Jeffries HE, Eisenberg MA, Harry ED. Computerized provider order entry implementation: no association with increased mortality rates in an intensive care unit. *Pediatrics* 2006; 118(1): 290–295.
61. Denneboom W, Dautzenberg MG, Grol R, De Smet PA. Treatment reviews of older people on polypharmacy in primary care: cluster controlled trial comparing two approaches. *British Journal of General Practice* 2007; 57(542): 723–731.
62. Drenth-van Maanen AC, van Marum RJ, Knol W, van der Linden CM, Jansen PA. Prescribing optimization method for improving prescribing in elderly patients receiving polypharmacy: results of application to case histories by general practitioners. *Drugs Aging* 2009; 26(8): 687–701.
63. Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, Brors O, Hilberg T, Svaar H, Sandvik L. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Archives of Internal Medicine* 2001; 161(19): 2317–2323.
64. Egualé T, Tamblyn R, Winslade N, Buckeridge D. Detection of adverse drug events and other treatment outcomes using an electronic prescribing system. *Drug Safety* 2008; 31(11): 1005–1016.
65. Elliott RA, Marriott JL. Standardised assessment of patients' capacity to manage medications: a systematic review of published instruments. [Review]. *BMC Geriatrics* 2009; 9: 27.
66. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Washington D.C.: 1996)* 2001; 41(2): 192–199.
67. Eslami S, Abu-Hanna A, de Keizer NF. Evaluation of outpatient computerized physician medication order entry systems: a systematic review. [Review]. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2007; 14(4): 400–406.

68. Eslami S, de Keizer NF, Abu-Hanna A. The impact of computerized physician medication order entry in hospitalized patients--a systematic review. [Review]. *International Journal of Medical Informatics* 2008; 77(6): 365–376.
69. Estellat C, Colombet I, Vautier S, Huault-Quentel J, Durieux P, Sabatier B. Impact of pharmacy validation in a computerized physician order entry context. *International Journal for Quality in Health Care* 2007; 19(5): 317–325.
70. Fair MA, Pane F. Pharmacist interventions in electronic drug orders entered by prescribers. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2004; 61(12): 1286–1288.
71. Falconnier AD, Haefeli WE, Schoenenberger RA, Surber C, Martin-Facklam M. Drug dosage in patients with renal failure optimized by immediate concurrent feedback. *Journal of General Internal Medicine* 2001; 16(6): 369–375.
72. Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B, Correll C, Kane J. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry* 2005; 5: 26.
73. Fialova D, Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2009; 67(6): 641–645.
74. Fialova D, Topinkova E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jonsson PV, Carpenter I, Schroll M, Onder G, Sorbye LW, Wagner C, Reissigova J, Bernabei R. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005; 293(11): 1348–1358.
75. 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. *Archives of Internal Medicine* 2003; 163(22): 2716–2724.
76. Fick DM, Maclean JR, Rodriguez NA, Short L, Heuvel RV, Waller JL, Rogers RL. A randomized study to decrease the use of potentially inappropriate medications among community-dwelling older adults in a southeastern managed care organization. *American Journal of Managed Care* 2004; 10(11 Pt.1): 761–768.
77. Fillit HM, Futterman R, Orland BI, Chim T, Susnow L, Picariello GP, Scheye EC, Spoeri RK, Roglieri JL, Warburton SW. Polypharmacy management in Medicare managed care: changes in prescribing by primary care physicians resulting from a program promoting medication reviews. *American Journal of Managed Care* 1999; 5(5): 587–594.

78. Finkers F, Maring JG, Boersma F, Taxis K. A study of medication reviews to identify drug-related problems of polypharmacy patients in the Dutch nursing home setting. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics* 2007; 32(5): 469–476.
79. Forsetlund L, Eike MC, Gjerberg E, Vist G. Effect of interventions to reduce potentially inappropriate use of medicines in nursing homes: a systematic review of randomised controlled trials (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2011; (2).
80. Franklin BD, O'Grady K, Donyai P, Jacklin A, Barber N. The impact of a closed-loop electronic prescribing and administration system on prescribing errors, administration errors and staff time: a before-and-after study. *Quality & Safety in Health Care* 2007; 16(4): 279–284.
81. Frazier SC. Health outcomes and polypharmacy in elderly individuals: an integrated literature review. *Journal of Gerontological Nursing* 2005; 31(9): 4–11.
82. Fröschl B, Brunner-Ziegler S, Eisenmann A, Gartlehner G, Grillich L, Kaminski A, Pertl D, Thaler K, Wild C. *Methodenhandbuch für Health Technology Assessment. Version 1.2010.* 2012; 1–142. Wien, Gesundheit Österreich GmbH.
83. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. [Review] [25 refs]. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 2005; 17(4): 123–132.
84. Galanter W, Liu XF, Lambert BL. Analysis of computer alerts suggesting oral medication use during computerized order entry of i.v. medications. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2010; 67(13): 1101–1105.
85. Gallagher LP. The potential for adverse drug reactions in elderly patients. *Applied nursing research* 2001; 14(4): 220–224.
86. Gallagher P, Baeyens JP, Topinkova E, Madlova P, Cherubini A, Gasperini B, Cruz-Jentoft A, Montero B, Lang PO, Michel JP, O'Mahony D. Inter-rater reliability of STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) criteria amongst physicians in six European countries. *Age & Ageing* 2009; 38(5): 603–606.
87. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. [Review] [65 refs]. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics* 2007; 32(2): 113–121.
88. Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in older people. *Reviews in Clinical Gerontology* 2008; 18(1): 65–76.

89. 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(6): 673–679.
90. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *International Journal of Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2008; 46(2): 72–83.
91. Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clin.Pharmacol.Ther.* 2011; 89(6): 845–854.
92. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Archives of Internal Medicine* 2010; 170(18): 1648–1654.
93. Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *Israel Medical Association Journal: Imaj* 2007; 9(6): 430–434.
94. Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: Looking beyond cost and regimen complexity. *American Journal Geriatric Pharmacotherapy* 2011; 9(1): 11–23.
95. George J, Elliott RA, Stewart DC. A systematic review of interventions to improve medication taking in elderly patients prescribed multiple medications. *Drugs Aging* 2008; 25(4): 307–324.
96. Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D, Garmo H, Hammarlund-Udenaes M, Toss H, Kettis-Lindblad A, Melhus H, Morlin C. A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older: a randomized controlled trial. *Archives of Internal Medicine* 2009; 169(9): 894–900.
97. Gizzi LA, Slain D, Hare JT, Sager R, Briggs F, III, Palmer CH. Assessment of a safety enhancement to the hospital medication reconciliation process for elderly patients. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2010; 8(2): 127–135.
98. Glintborg B, Andersen SE, Dalhoff K. Insufficient communication about medication use at the interface between hospital and primary care. *Quality & Safety in Health Care* 2007; 16(1): 34–39.
99. Gnjdic D, Hilmer SN. Use of potentially inappropriate medications in the care of frail older people. *Aging Health* 2010; 6(6): 705–716.

100. Gommans J, McIntosh P, Bee S, Allan W. Improving the quality of written prescriptions in a general hospital: the influence of 10 years of serial audits and targeted interventions. *Internal Medicine Journal* 2008; 38(4): 243–248.
101. Gosch M. Polypharmazie: Pharmakotherapie mit Qualität. <http://www.geriatrie-online.at/dynasite.cfm?dsmid=89644&dspaid=680722> (10-2-2011).
102. Gosch M, Roller RE. Multiple drug therapy – a challenge for an aging society. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2010; 160(11–12): 261–263.
103. Govindan M, Van Citters AD, Nelson EC, Kelly–Cummings J, Suresh G. Automated detection of harm in healthcare with information technology: a systematic review. [Review]. *Quality & Safety in Health Care* 2010; 19(5): e11.
104. Graffen M, Kennedy D, Simpson M. Quality use of medicines in the rural ambulant elderly: a pilot study. *Rural.Remote.Health* 2004; 4(3): 184.
105. Grandt D, Braun C, Hauser W. Frequency, relevance, causes of and strategies for prevention of medication errors. [German]. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 2005; 38(3): 196–202.
106. Gurwitz JH, Field TS, Rochon P, Judge J, Harrold LR, Bell CM, Lee M, White K, LaPrino J, Erramuspe–Mainard J, DeFlorio M, Gavendo L, Baril JL, Reed G, Bates DW. Effect of computerized provider order entry with clinical decision support on adverse drug events in the long–term care setting. *Journal of the American Geriatrics Society* 2008; 56(12): 2225–2233.
107. Haefeli WE. Current challenges in drug and patient safety: The role of electronic drug information systems. *British Journal of Clinical Pharmacology*. Conference: 2009 Annual Meeting of the German Clinical Pharmacologists Heidelberg Germany. 2009; 68(var.pagings): October.
108. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. [Review]. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2007; 5(4): 345–351.
109. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. [Review] [59 refs]. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2007; 5(4): 345–351.
114. Halvorsen KH, Ruths S, Granas AG, Viktil KK. Multidisciplinary intervention to identify and resolve drug–related problems in Norwegian nursing homes. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 2010; 28(2): 82–88.
115. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Archives of Internal Medicine* 2011; 171(11): 1013–1019.

116. Hamilton HJ, Gallagher PF, O'Mahony D. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatrics* 2009; 9: 5.
117. Han YY, Carcillo JA, Venkataraman ST, Clark RS, Watson RS, Nguyen TC, Bayir H, Orr RA. Unexpected increased mortality after implementation of a commercially sold computerized physician order entry system. *Pediatrics* 2005; 116(6): 1506–1512.
118. Handler SM, Altman RL, Perera S, Hanlon JT, Studenski SA, Bost JE, Saul MI, Fridsma DB. A Systematic Review of the Performance Characteristics of Clinical Event Monitor Signals Used to Detect Adverse Drug Events in the Hospital Setting. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 14 (4) (pp 451–458), 2007. Date of Publication: Jul 2007. 2007; (4): Jul.
119. Hanlon JT, Schmader KE, Koronkowski MJ, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP, Lewis IK. Adverse drug events in high risk older outpatients. *Journal of the American Geriatrics Society* 1997; 45(8): 945–948.
120. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, Cohen HJ, Feussner JR. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J.Clin.Epidemiol.* 1992; 45(10): 1045–1051.
121. Hanlon JT, Weinberger M, Samsa GP, Schmader KE, Uttech KM, Lewis IK, Cowper PA, Landsman PB, Cohen HJ, Feussner JR. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. *American Journal of Medicine* 1996; 100(4): 428–437.
122. Hare GT, Reinhard SC, Brick JH, Tepper C, Zanna MT. Polypharmacy. Reducing adverse events among the elderly in NJ. Part 1. *New Jersey Medicine* 1999; 96(12): 35–38.
123. Hassan A, Haefeli WE. Appropriateness of timing of drug administration in electronic prescriptions. *Pharmacy World and Science* 2010; 32(2): 162–171.
124. Hayes BD, Klein-Schwartz W, Barrueto F, Jr. Polypharmacy and the geriatric patient. [Review]. *Clinics in Geriatric Medicine* 2007; 23(2): 371–390.
125. Haynes BR, Ackloo E, Sahota N, McDonald PH, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence [Systematic Review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; 6.
126. 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. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2008; 65(3): 303–316.

127. Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Deutsches Ärzteblatt International* 2010; 107(31–32): 543–551.
128. Hug BL, Witkowski DJ, Sox CM, Keohane CA, Seger DL, Yoon C, Matheny ME, Bates DW. Adverse drug event rates in six community hospitals and the potential impact of computerized physician order entry for prevention. *Journal of General Internal Medicine* 2010; 25(1): 31–38.
129. Hugtenburg JG, Borgsteede SD, Beckeringh JJ. Medication review and patient counselling at discharge from the hospital by community pharmacists. *Pharmacy World & Science* 2009; 31(6): 630–637.
130. Huisman-Baron M, van d, V, Jansen PA, van Roon EN, Brouwers JR, van Marum RJ. Criteria for drug selection in frail elderly persons. *Drugs & Aging* 2011; 28(5): 391–402.
131. Initiative ELGA. Initiative Elektronische Gesundheits-Akte. www.initiative-elga.at.
132. Jameson JP, VanNoord GR. Pharmacotherapy consultation on polypharmacy patients in ambulatory care. *Annals of Pharmacotherapy* 2001; 35(7–8): 835–840.
133. Jano E, Aparasu RR. Healthcare outcomes associated with beers' criteria: a systematic review. [Review]. *Annals of Pharmacotherapy* 2007; 41(3): 438–447.
134. Johnson KB, Ho YX, Cala CM, Davison C. Showing Your Work: Impact of annotating electronic prescriptions with decision support results. *Journal of Biomedical Informatics* 2010; 43(2): 321–325.
135. Jones S, Moss J. Computerized provider order entry: strategies for successful implementation. [Review]. *Journal of Nursing Administration* 2006; 36(3): 136–139.
136. Judge J, Field TS, DeFlorio M, LaPrino J, Auger J, Rochon P, Bates DW, Gurwitz JH. Prescribers' responses to alerts during medication ordering in the long term care setting. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2006; 13(4): 385–390.
137. Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Drug-related deaths in a university central hospital. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2002; 58(7): 479–482.
138. Jyrkka J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. *Drugs Aging* 2009; 26(12): 1039–1048.

139. Karnon J. Medication errors--what is the best way to reduce their impact on patients' health? *Journal of Health Services & Research Policy* 2010; 15: Suppl-3.
140. Karnon J, McIntosh A, Dean J, Bath P, Hutchinson A, Oakley J, Thomas N, Pratt P, Freeman-Parry L, Karsh BT, Gandhi T, Tappenden P. Modelling the expected net benefits of interventions to reduce the burden of medication errors. *Journal of Health Services & Research Policy* 2008; 13(2): 85-91.
141. Kärntner Gebietskrankenkasse. Website der Kärntner Gebietskrankenkasse. www.kgkk.at.
142. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA* 2002; 287(3): 337-344.
143. Kaur S, Mitchell G, Vitetta L, Roberts MS. Interventions that can reduce inappropriate prescribing in the elderly: a systematic review. [Review]. *Drugs & Aging* 2009; 26(12): 1013-1028.
144. Kaushal R, Bates DW. Information technology and medication safety: what is the benefit? *Quality & Safety in Health Care* 2002; 11(3): 261-265.
145. Kaushal R, Jha AK, Franz C, Glaser J, Shetty KD, Jaggi T, Middleton B, Kuperman GJ, Khorasani R, Tanasijevic M, Bates DW, Brigham and Women's Hospital CPOE Working Group. Return on investment for a computerized physician order entry system. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2006; 13(3): 261-266.
146. Kaushal R, Kern LM, Barron Y, Quaresimo J, Abramson EL. Electronic prescribing improves medication safety in community-based office practices. *Journal of General Internal Medicine* 2010; 25(6): 530-536.
147. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. [Review]. *Archives of Internal Medicine* 2003; 163(12): 1409-1416.
148. Kawamoto K, Houlihan CA, Balas EA, Lobach DF. Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. *BMJ* 2005; 330(7494): 765.
149. Kelly WN, Rucker TD. Compelling features of a safe medication-use system. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2006; 63(15): 1461-1468.
150. Kilbridge PM, Campbell UC, Cozart HB, Mojarad MG. Automated surveillance for adverse drug events at a community hospital and an academic medical center. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2006; 13(4): 372-377.

151. King MA, Roberts MS. Multidisciplinary case conference reviews: improving outcomes for nursing home residents, carers and health professionals. *Pharmacy World and Science* 2001; 23(2): 41–45.
152. King MA, Roberts MS. The influence of the Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) on inappropriate prescribing in Australian nursing homes. *Pharmacy World & Science* 2007; 29(1): 39–42.
153. Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality: a population-based study of the very old. *Drugs Aging* 2005; 22(1): 69–82.
154. Klotz U, Beil W, Gleiter C, Drewelow B, Garbe E, Gillessen A, Mutschler E. Drug interactions. Mechanisms and clinical relevance. *Internist (Berl)* 2003; 44(11): 1444–1449.
155. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. [Review]. *Annals of Pharmacotherapy* 2008; 42(7): 1017–1025.
156. Krahenbuhl JM, Decollogny A, Bugnon O. Using the costs of drug therapy to screen patients for a community pharmacy-based medication review program. *Pharmacy World & Science* 2008; 30(6): 816–822.
157. Krska J, Cromarty JA, Arris F, Jamieson D, Hansford D, Duffus PR, Downie G, Seymour DG. Pharmacist-led medication review in patients over 65: a randomized, controlled trial in primary care. *Age & Ageing* 2001; 30(3): 205–211.
158. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, Goldhaber SZ. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352(10): 969–977.
159. Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, Avery AJ, Gandhi TK, Burns G, Classen DC, Bates DW. Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review. [Review]. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2007; 14(1): 29–40.
160. Kwint HF, Faber A, Gussekloo J, Bouvy ML. Effects of medication review on drug-related problems in patients using automated drug-dispensing systems: a pragmatic randomized controlled study. *Drugs Aging* 2011; 28(4): 305–314.
161. Lainer M, Mann E, Sönnichsen A, Koper D. Führen computerunterstützte (IT)-Interventionen zur Verbesserung der Medikamentensicherheit in der Allgemeinmedizin-Praxis?: eine systematische Übersichtsarbeit von randomisiert kontrollierten Studien. Kongresskatalog vom 45. Kongress für Allgemein- und Familienmedizin der DEGAM, Salzburg 2011; Forum Medizin 21: 61.

162. Lampela P, Hartikainen S, Lavikainen P, Sulkava R, Huupponen R. Effects of medication assessment as part of a comprehensive geriatric assessment on drug use over a 1-year period: a population-based intervention study. *Drugs & Aging* 2010; 27(6): 507–521.
163. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2007; 63(8): 725–731.
164. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279(15): 1200–1205.
165. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296(21): 2563–2571.
166. Lenaghan E, Holland R, Brooks A. Home-based medication review in a high risk elderly population in primary care--the POLYMED randomised controlled trial. *Age Ageing* 2007; 36(3): 292–297.
167. Levy HB, Marcus EL, Christen C. Beyond the beers criteria: A comparative overview of explicit criteria. [Review]. *Annals of Pharmacotherapy* 2010; 44(12): 1968–1975.
168. Lewis PJ, Dornan T, Taylor D, Tully MP, Wass V, Ashcroft DM. Prevalence, incidence and nature of prescribing errors in hospital inpatients: a systematic review. [Review]. *Drug Safety* 2009; 32(5): 379–389.
169. Lisby M, Thomsen A, Nielsen LP, Lyhne NM, Breum-Leer C, Fredberg U, Jorgensen H, Brock B. The effect of systematic medication review in elderly patients admitted to an acute ward of internal medicine. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2010; 106(5): 422–427.
170. Loganathan M, Singh S, Franklin BD, Bottle A, Majeed A. Interventions to optimise prescribing in care homes: systematic review. *Age & Ageing* 2011; 40(2): 150–162.
171. Lund BC, Carnahan RM, Egge JA, Chrischilles EA, Kaboli PJ. Inappropriate prescribing predicts adverse drug events in older adults. *Annals of Pharmacotherapy* 2010; 44(6): 957–963.
172. Maeda K. Systematic review of the effects of improvement of prescription to reduce the number of medications in the elderly with polypharmacy. *Yakugaku Zasshi – Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* 2009; 129(5): 631–645.

173. Mahoney CD, Berard-Collins CM, Coleman R, Amaral JF, Cotter CM. Effects of an integrated clinical information system on medication safety in a multi-hospital setting. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2007; 64(18): 1969–1977.
174. Mann E, Bohmdorfer B, Fruhwald T, Roller-Wirnsberger RE, Dovjak P, Duckelmann-Hofer C, Fischer P, Rabady S, Iglseder B. Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list. *Wien.Klin.Wochenschr.* 2011.
175. Mannheimer B, Ulfvarson J, Eklof S, Bergqvist M, andersen-Karlsson E, Pettersson H, von BC. Drug-related problems and pharmacotherapeutic advisory intervention at a medicine clinic. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2006; 62(12): 1075–1081.
176. Marcum ZA, Handler SM, Wright R, Hanlon JT. Interventions to improve suboptimal prescribing in nursing homes: A narrative review. [Review]. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2010; 8(3): 183–200.
177. Martin P, Haefeli WE, Martin-Facklam M. A drug database model as a central element for computer-supported dose adjustment within a CPOE system. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2004; 11(5): 427–432.
178. Marx G, Pusche K, Ahrens D. Polypharmacy: a dilemma in primary care? Results of group discussions with general practitioners. [German]. *Gesundheitswesen* 2009; 71(6): 339–348.
179. Mattison ML, Afonso KA, Ngo LH, Mukamal KJ. Preventing potentially inappropriate medication use in hospitalized older patients with a computerized provider order entry warning system. *Archives of Internal Medicine* 2010; 170(15): 1331–1336.
180. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Canadian Medical Association Journal* 1997; 156(3): 385–391.
181. Meinertz T, Kähler J. Polypharmakotherapie – Ein Problem der Evidence-based Medicine. *Arzneimitteltherapie* 2005; 23: 176–180.
182. Merle L, Laroche ML, Dantoine T, Charmes JP. Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. [Review]. *Drugs & Aging* 2005; 22(5): 375–392.
183. Metzger J, Welebob E, Bates DW, Lipsitz S, Classen DC. Mixed results in the safety performance of computerized physician order entry. *Health Aff.(Millwood.)* 2010; 29(4): 655–663.

184. Mills PD, Neily J, Kinney LM, Bagian J, Weeks WB. Effective interventions and implementation strategies to reduce adverse drug events in the Veterans Affairs (VA) system. *Quality & Safety in Health Care* 2008; 17(1): 37–46.
185. Mollon B, Chong J, Jr., Holbrook AM, Sung M, Thabane L, Foster G. Features predicting the success of computerized decision support for prescribing: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2009; 9: 11.
186. Moniz TT, Seger AC, Keohane CA, Seger DL, Bates DW, Rothschild JM. Addition of electronic prescription transmission to computerized prescriber order entry: Effect on dispensing errors in community pharmacies. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2011; 68(2): 158–163.
187. Muir AJ, Sanders LL, Wilkinson WE, Schmader K. Reducing medication regimen complexity: a controlled trial. *Journal of General Internal Medicine* 2001; 16(2): 77–82.
188. Müller CA, Wilm S, Thürman PA, Holt S, Thiem U, Hummers-Pradier E, Theile G. Die RIME Studie – eine clusterrandomisierte kontrollierte Studie zur Reduktion von potentiell inadäquater Medikation in der Hausarztpraxis – Studienprotokoll. Kongresskatalog vom 45.Kongress für Allgemein- und Familienmedizin der DEGAM, Salzburg 2011; *Forum Medizin* 21: 57–58.
189. Muth C, Namyst A, Paesel A, Fullerton B, Harder S, Haefeli WE, Rochon J, Gütthlin C, Erler A, Gerlach FM, van den Akker M, Beyer M. Hausärztliche und Patientenperspektive zur Priorisierung und Optimierung der Schmerztherapie bei älteren, multimorbiden Patienten mit Multimedikation. Daten aus der PRIMUM-Pilotstudie (ISRCTN99691973). Kongresskatalog vom 45.Kongress für Allgemein- und Familienmedizin der DEGAM, Salzburg 2011; *Forum Medizin* 21: 58–59.
190. Nazareth I, Burton A, Shulman S, Smith P, Haines A, Timberal H. A pharmacy discharge plan for hospitalized elderly patients—a randomized controlled trial. *Age Ageing* 2001; 30(1): 33–40.
191. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Annals of Internal Medicine* 2004; 140(10): 795–801.
192. Nebeker JR, Hoffman JM, Weir CR, Bennett CL, Hurdle JF. High rates of adverse drug events in a highly computerized hospital. *Archives of Internal Medicine* 2005; 165(10): 1111–1116.
193. Niazkhani Z, Pirnejad H, van der Sijs H, de BA, Aarts J. Computerized provider order entry system—does it support the inter-professional medication process? Lessons from a Dutch academic hospital. *Methods of Information in Medicine* 2010; 49(1): 20–27.

194. Nkansah N, Mostovetsky O, Yu C, Chheng T, Beney J, Bond CM, Bero L. Effect of outpatient pharmacists' non-dispensing roles on patient outcomes and prescribing patterns [Systematic Review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; 1.
195. Nolan L, O'Malley K. Prescribing for the elderly. Part I: Sensitivity of the elderly to adverse drug reactions. *Journal of the American Geriatrics Society* 1988; 36(2): 142–149.
196. O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Hamilton H, Barry P, O'Connor M, Kennedy J. STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *European Geriatric Medicine* 2010; 1(1): 45–51.
197. O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. [Review]. *Age & Ageing* 2008; 37(2): 138–141.
198. Olsson IN, Curman B, Engfeldt P. Patient focused drug surveillance of elderly patients in nursing homes. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2010; 19(2): 150–157.
199. Page RL, Linnebur SA, Bryant LL, Ruscin JM. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. [Review]. *Clinical Interventions In Aging* 2010; 5: 75–87.
200. Patterson SM, Hughes CM, Cardwell C, Lapane KL, Murray AM, Crealey GE. A cluster randomized controlled trial of an adapted u.s. Model of pharmaceutical care for nursing home residents in northern ireland (fleetwood northern ireland study): a cost-effectiveness analysis. *Journal of the American Geriatrics Society* 2011; 59(4): 586–593.
201. Patterson SM, Hughes C, Kerse N, Cardwell CR. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people [Protocol]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 1.
202. Pearson SA, Moxey A, Robertson J, Hains I, Williamson M, Reeve J, Newby D. Do computerised clinical decision support systems for prescribing change practice? A systematic review of the literature (1990–2007). *BMC Health Services Research* 2009; 9: 154.
203. Peeters MJ, Pinto SL. Assessing the impact of an educational program on decreasing prescribing errors at a university hospital. *Journal of Hospital Medicine (Online)* 2009; 4(2): 97–101.
204. Pepper GA, Towsley GL. Medication errors in nursing homes: Incidence and reduction strategies. *Journal of Pharmaceutical Finance, Economics and Policy* 2008; 16(1): 5–133.

205. Peron EP, Marcum ZA, Boyce R, Hanlon JT, Handler SM. Year in review: medication mishaps in the elderly. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2011; 9(1): 1–10.
206. Pertl D, Antony K, Eisenmann A, Fröschl B, Rosian-Schikuta I. Pilotphase 2009. HTA-Themenfindung und -priorisierung. Gesundheit Österreich GmbH, Geschäftsbereich BIQG im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit Wien 2010; 1–47.
207. Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2003; 60(7): 657–665.
208. Pham CB, Dickman RL. Minimizing adverse drug events in older patients. *American Family Physician* 2007; 76(12): 1837–1844.
209. Piontek F, Kohli R, Conlon P, Ellis JJ, Jablonski J, Kini N. Effects of an adverse-drug-event alert system on cost and quality outcomes in community hospitals. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 67 (8) (pp 613–620), 2010. Date of Publication: April 2010. 2010; (8): April.
210. Pirmohamed M. Drug-drug interactions and adverse drug reactions: Separating the wheat from the chaff. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2010; 122(3–4): 62–64.
211. Poon EG, Blumenthal D, Jaggi T, Honour MM, Bates DW, Kaushal R. Overcoming barriers to adopting and implementing computerized physician order entry systems in U.S. hospitals. *Health Aff.(Millwood.)* 2004; 23(4): 184–190.
212. Poon EG, Keohane CA, Yoon CS, Ditmore M, Bane A, Levtzion-Korach O, Moniz T, Rothschild JM, Kachalia AB, Hayes J, Churchill WW, Lipsitz S, Whittlemore AD, Bates DW, Gandhi TK. Effect of bar-code technology on the safety of medication administration. *N.Engl.J.Med.* 2010; 362(18): 1698–1707.
213. Preskorn SH, Lacey RL. Polypharmacy: when is it rational? *J.Psychiatr.Pract.* 2007; 13(2): 97–105.
214. Prybys KM. Deadly drug interactions in emergency medicine. *Emergency Medicine Clinics of North America* 2004; 22(4): 845–863.
215. Pyszka LL, Seys Ranola TM, Milhans SM. Identification of inappropriate prescribing in geriatrics at a Veterans Affairs hospital using STOPP/START screening tools. *Consultant Pharmacist* 2010; 25(6): 365–373.
216. Raebel MA, Charles J, Dugan J, Carroll NM, Korner EJ, Brand DW, Magid DJ. Randomized trial to improve prescribing safety in ambulatory elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 2007; 55(7): 977–985.

217. Reckmann MH, Westbrook JI, Koh Y, Lo C, Day RO. Does computerized provider order entry reduce prescribing errors for hospital inpatients? A systematic review. [Review]. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2009; 16(5): 613–623.
218. Roberts LL, Ward MM, Brokel JM, Wakefield DS, Crandall DK, Conlon P. Impact of health information technology on detection of potential adverse drug events at the ordering stage. *Am.J.Health Syst.Pharm.* 2010; 67(21): 1838–1846.
219. Robertson J, Walkom E, Pearson SA, Hains I, Williamsone M, Newby D. The impact of pharmacy computerised clinical decision support on prescribing, clinical and patient outcomes: a systematic review of the literature. *The International Journal of Pharmacy Practice* 2010; 18(2): 69–87.
220. Rochon PA, Field TS, Bates DW, Lee M, Gavendo L, Erramuspe–Mainard J, Judge J, Gurwitz JH. Computerized physician order entry with clinical decision support in the long-term care setting: insights from the Baycrest Centre for Geriatric Care. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005; 53(10): 1780–1789.
221. Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging* 2003; 20(11): 817–832.
222. Rommers MK, Teepe–Twiss IM, Guchelaar HJ. Preventing adverse drug events in hospital practice: an overview. [Review]. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2007; 16(10): 1129–1135.
223. Rommers MK, Zegers MH, De Clercq PA, Bouvy ML, de Meijer PH, Teepe–Twiss IM, Guchelaar HJ. Development of a computerised alert system, ADEAS, to identify patients at risk for an adverse drug event. *Quality & Safety in Health Care* 2010; 19(6): e35.
224. Rotman BL, Sullivan AN, McDonald TW, Brown BW, DeSmedt P, Goodnature D, Higgins MC, Suermondt HJ, Young C, Owens DK. A randomized controlled trial of a computer-based physician workstation in an outpatient setting: implementation barriers to outcome evaluation. *JAMIA* 1996; 3(5): 340–348.
225. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. [Review]. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2004; 57(2): 121–126.
226. Ryan AA. Medication compliance and older people: a review of the literature. *International Journal of Nursing Studies* 1999; 36(2): 153–162.
227. Ryan C, O'Mahony D, Byrne S. Application of STOPP and START criteria: interrater reliability among pharmacists. *Annals of Pharmacotherapy* 2009; 43(7): 1239–1244.

228. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Barry P, Gallagher P, Byrne S. Appropriate prescribing in the elderly: an investigation of two screening tools, Beers criteria considering diagnosis and independent of diagnosis and improved prescribing in the elderly tool to identify inappropriate use of medicines in the elderly in primary care in Ireland. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics* 2009; 34(4): 369–376.
229. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2009; 68(6): 936–947.
230. Savage I, Cornford T, Klecun E, Barber N, Clifford S, Franklin BD. Medication errors with electronic prescribing (eP): Two views of the same picture. *BMC Health Services Research* 2010; 10: 135.
231. Schedlbauer A, Prasad V, Mulvaney C, Phansalkar S, Stanton W, Bates DW, Avery AJ. What evidence supports the use of computerized alerts and prompts to improve clinicians' prescribing behavior?. [Review]. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2009; 16(4): 531–538.
232. Schiff GD, Klass D, Peterson J, Shah G, Bates DW. Linking laboratory and pharmacy: opportunities for reducing errors and improving care. *Archives of Internal Medicine* 2003; 163(8): 893–900.
233. Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, Sloane R, Ruby CM, Twersky J, Francis SD, Branch LG, Lindblad CI, Artz M, Weinberger M, Feussner JR, Cohen HJ. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. *American Journal of Medicine* 2004; 116(6): 394–401.
234. 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. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2002; 58(4): 285–291.
235. Schnurrer JU, Frolich JC. Incidence and prevention of lethal undesirable drug effects. *Internist (Berl)* 2003; 44(7): 889–895.
236. Schönhöfer PS. Klinik-basierte Erfassung Arzneimittel bedingter Erkrankungen im Pharmakovigilanz-System (ZKH Bremen). *Arzneimitteltherapie* 1999; 17: 83–86.
237. Schuler J, Duckelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2008; 120(23–24): 733–741.

238. Scott I, Jayathissa S. Quality of drug prescribing in older patients: is there a problem and can we improve it? [Review]. *Internal Medicine Journal* 2010; 40(1): 7–18.
239. Seidling HM, Al BA, Kaltschmidt J, Bertsche T, Pruszydlo MG, Haefeli WE. Detection and prevention of prescriptions with excessive doses in electronic prescribing systems. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2007; 63(12): 1185–1192.
240. Seidling HM, Schmitt SP, Bruckner T, Kaltschmidt J, Pruszydlo MG, Senger C, Bertsche T, Walter-Sack I, Haefeli WE. Patient-specific electronic decision support reduces prescription of excessive doses. *Quality & Safety in Health Care* 2010; 19(5): e15.
241. Sellors J, Kaczorowski J, Sellors C, Dolovich L, Woodward C, Willan A, Goeree R, Cosby R, Trim K, Sebaldt R, Howard M, Hardcastle L, Poston J. A randomized controlled trial of a pharmacist consultation program for family physicians and their elderly patients. *Canadian Medical Association Journal* 2003; 169(1): 17–22.
242. Sengstack PP, Gugerty B. CPOE systems: success factors and implementation issues. *Journal of Healthcare Information Management* 2004; 18(1): 36–45.
243. Shamliyan TA, Duval S, Du J, Kane RL. Just what the doctor ordered. Review of the evidence of the impact of computerized physician order entry system on medication errors. [Review]. *Health Services Research* 2008; 43(1): 1–53.
244. Shulman R, Singer M, Goldstone J, Bellingan G. Medication errors: a prospective cohort study of hand-written and computerised physician order entry in the intensive care unit. *Critical Care (London, England)* 2005; 9(5): R516–R521.
245. Simon SR, Smith DH, Feldstein AC, Perrin N, Yang X, Zhou Y, Platt R, Soumerai SB. Computerized prescribing alerts and group academic detailing to reduce the use of potentially inappropriate medications in older people. *Journal of the American Geriatrics Society* 2006; 54(6): 963–968.
246. Singh H, Mani S, Espadas D, Petersen N, Franklin V, Petersen LA. Prescription errors and outcomes related to inconsistent information transmitted through computerized order entry: a prospective study. *Archives of Internal Medicine* 2009; 169(10): 982–989.
247. Slain D, Kincaid SE, Dunsworth TS. Discrepancies between home medications listed at hospital admission and reported medical conditions. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2008; 6(3): 161–166.

248. Snyder R, Weston MJ, Fields W, Rizos A, Tedeschi C. Computerized provider order entry system field research: the impact of contextual factors on study implementation. *International Journal of Medical Informatics* 2006; 75(10–11): 730–740.
249. Somers A, Robays H, Vander SR, Van MG, Bogaert M, Petrovic M. Contribution of drug related problems to hospital admission in the elderly. *Journal of Nutrition, Health & Aging* 2010; 14(6): 477–482.
250. Sönnichsen A, Mann E, Flamm M, Koper D, Hofer–Dückelmann C, Schuler J. Polypharmacy: Reducation of inappropriate medication and adverse drug events in older patients: a randomized controlled trial – Study Protocol of the PRIMA–Study. *Kongresskatalog vom 45. Kongress für Allgemein- und Familienmedizin der DEGAM, Salzburg* 2011; *Forum Medizin* 21: 61.
251. Spinewine A, Swine C, Dhillon S, Franklin BD, Tulkens PM, Wilmotte L, Lorant V. Appropriateness of use of medicines in elderly inpatients: qualitative study. *BMJ* 2005; 331(7522): 935.
252. Spiro RF. Electronic prescribing in long-term care: an overview of five pilot projects. *Consultant Pharmacist* 2008; 23(1): 16–26.
253. Starner CI, Norman SA, Reynolds RG, Gleason PP. Effect of a retrospective drug utilization review on potentially inappropriate prescribing in the elderly. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2009; 7(1): 11–19.
254. Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium". [Review]. *JAMA* 2010; 304(14): 1592–1601.
255. Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *Journal of the American Geriatrics Society* 2006; 54(10): 1516–1523.
256. Steinman MA, Rosenthal GE, Landefeld CS, Bertenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Conflicts and concordance between measures of medication prescribing quality. *Medical Care* 2007; 45(1): 95–99.
257. Storka A, Pleiner J. Drug interactions in geriatric medicine. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2009; 159(17–18): 462–469.
258. Stuijt CC, Franssen EJ, Egberts AC, Hudson SA. Appropriateness of prescribing among elderly patients in a Dutch residential home: observational study of outcomes after a pharmacist-led medication review. *Drugs & Aging* 2008; 25(11): 947–954.
259. Sturgess IK, McElnay JC, Hughes CM, Crealey G. Community pharmacy based provision of pharmaceutical care to older patients. *Pharm. World Sci.* 2003; 25(5): 218–226.

260. Sturzlinger H, Hiebinger C, Pertl D, Traurig P. Computerized Physician Order Entry – effectiveness and efficiency of electronic medication ordering with decision support systems. *GMS Health Technology Assessment* 2009; 5: Doc07.
261. Subramanian S, Hoover S, Gilman B, Field TS, Mutter R, Gurwitz JH. Computerized physician order entry with clinical decision support in long-term care facilities: costs and benefits to stakeholders. [Review]. *Journal of the American Geriatrics Society* 2007; 55(9): 1451–1457.
262. Tamblyn R, Huang A, Perreault R, Jacques A, Roy D, Hanley J, McLeod P, Laprise R. The medical office of the 21st century (MOXXI): effectiveness of computerized decision-making support in reducing inappropriate prescribing in primary care. *Canadian Medical Association Journal* 2003; 169(6): 549–556.
263. Tamblyn R, Huang A, Taylor L, Kawasumi Y, Bartlett G, Grad R, Jacques A, Dawes M, Abrahamowicz M, Perreault R, Winslade N, Poissant L, Pinsonneault A. A Randomized Trial of the Effectiveness of On-demand versus Computer-triggered Drug Decision Support in Primary Care. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2008; 15(4): 430–438.
264. Tamblyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M, Laprise R. Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. *Canadian Medical Association Journal* 1996; 154(8): 1177–1184.
265. Taylor LK, Kawasumi Y, Bartlett G, Tamblyn R. Inappropriate prescribing practices: the challenge and opportunity for patient safety. *Healthcare Quarterly* 2005; 8: Spec–5.
266. Taylor R, Manzo J, Sinnett M. Quantifying value for physician order-entry systems: a balance of cost and quality. *Healthcare Financial Management* 2002; 56(7): 44–48.
267. Terrell KM, Perkins AJ, Dexter PR, Hui SL, Callahan CM, Miller DK. Computerized decision support to reduce potentially inappropriate prescribing to older emergency department patients: a randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society* 2009; 57(8): 1388–1394.
268. Trygstad TK, Christensen D, Garmise J, Sullivan R, Wegner S. Pharmacist response to alerts generated from Medicaid pharmacy claims in a long-term care setting: results from the North Carolina polypharmacy initiative. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2005; 11(7): 575–583.
269. Trygstad TK, Christensen DB, Wegner SE, Sullivan R, Garmise JM. Analysis of the North Carolina long-term care polypharmacy initiative: a multiple-cohort approach using propensity-score matching for both evaluation and targeting. *Clinical Therapeutics* 2009; 31(9): 2018–2037.

270. Tulner LR, Frankfort SV, Gijzen GJ, van Campen JP, Koks CH, Beijnen JH. Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance. *Drugs & Aging* 2008; 25(4): 343–355.
271. van den Akker M, Stoffers J, Lenders D, van Scheijen R, van der Kuy H, Knottnerus A. PIL: Polypharmacy Intervention Limburg. A randomized controlled trial evaluating a complex intervention to optimize medication prescription, using the stepped wedge design. Kongresskatalog vom 45. Kongress für Allgemein- und Familienmedizin der DEGAM, Salzburg 2011; *Forum Medizin* 21: 60–61.
272. van den Bussche H, Koller D, Kolonko T, Hansen H, Wegscheider K, Glaeske G, von Leitner EC, Schafer I, Schon G. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health* 2011; 11: 101.
273. van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2006; 13(2): 138–147.
274. van der Sijs H, Bouamar R, van GT, Aarts J, Berg M, Vulto A. Functionality test for drug safety alerting in computerized physician order entry systems. *International Journal of Medical Informatics* 2010; 79(4): 243–251.
275. van Doormaal JE, van den Bemt PM, Zaal RJ, Egberts AC, Lenderink BW, Kosterink JG, Haaijer-Ruskamp FM, Mol PG. The influence that electronic prescribing has on medication errors and preventable adverse drug events: an interrupted time-series study. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2009; 16(6): 816–825.
276. Varkey P, Aponte P, Swanton C, Fischer D, Johnson SF, Brennan MD. The effect of computerized physician-order entry on outpatient prescription errors. *Managed Care Interface* 2007; 20(3): 53–57.
277. Verrue CL, Petrovic M, Mehuys E, Remon JP, Vander SR. Pharmacists' interventions for optimization of medication use in nursing homes : a systematic review. *Drugs Aging* 2009; 26(1): 37–49.
278. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2007; 63(2): 187–195.
279. Viktil KK, Blix HS, Reikvam A. The Janus face of polypharmacy – overuse versus underuse of medication. *Norsk Epidemiologi* 2008; 18(2): 147–152.

280. Vinks TH, Egberts TC, De Lange TM, de Koning FH. Pharmacist-based medication review reduces potential drug-related problems in the elderly: the SMOG controlled trial. *Drugs & Aging* 2009; 26(2): 123–133.
281. Volkel M, Bussmann-Rolfes A, Frolich JC. Is there an improvement of drug safety in Germany in recent years? [Review]. *Internist* 2009; 50(11): 1281–1289.
282. Wakefield DS, Ward MM, Loes JL, O'Brien J, Sperry L. Implementation of a tele-pharmacy service to provide round-the-clock medication order review by pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2010; 67(23): 2052–2057.
283. Walsh EK, Cussen K. Take Ten Minutes: A dedicated ten minute medication review reduces polypharmacy in the elderly. *Irish Medical Journal* 2010; 103(8).
284. Wawruch M, Zikavska M, Wsolova L, Kuzelova M, Tisonova J, Gajdosik J, Urbanek K, Kristova V. Polypharmacy in elderly hospitalised patients in Slovakia. *Pharmacy World & Science* 2008; 30(3): 235–242.
285. Weant KA, Cook AM, Armitstead JA. Medication-error reporting and pharmacy resident experience during implementation of computerized prescriber order entry. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2007; 64(5): 526–530.
286. Weber V, White A, McIlvried R. An electronic medical record (EMR)-based intervention to reduce polypharmacy and falls in an ambulatory rural elderly population. *Journal of General Internal Medicine* 2008; 23(4): 399–404.
287. Weingart SN, Simchowitz B, Shiman L, Brouillard D, Cyrulik A, Davis RB, Isaac T, Massagli M, Morway L, Sands DZ, Spencer J, Weissman JS. Clinicians' assessments of electronic medication safety alerts in ambulatory care. *Archives of Internal Medicine* 2009; 169(17): 1627–1632.
288. Weingart SN, Toth M, Sands DZ, Aronson MD, Davis RB, Phillips RS. Physicians' decisions to override computerized drug alerts in primary care. *Arch.Intern.Med.* 2003; 163(21): 2625–2631.
289. Wertheimer AI, Santella TM. Medication errors associated with over-the-counter drugs: Prevalence and reduction strategies. *Journal of Pharmaceutical Finance, Economics and Policy* 2007; 15(4): 109–144.
290. Wessell AM, Nietert PJ, Jenkins RG, Nemeth LS, Ornstein SM. Inappropriate medication use in the elderly: results from a quality improvement project in 99 primary care practices. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2008; 6(1): 21–27.

291. White KS, Lindsay A, Pryor TA, Brown WF, Walsh K. Application of a computerized medical decision-making process to the problem of digoxin intoxication. *Journal of the American College of Cardiology* 1984; 4(3): 571–576.
292. Williams A, Manias E, Walker R. Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review. [Review]. *Journal of Advanced Nursing* 2008; 63(2): 132–143.
293. Williams ME, Pulliam CC, Hunter R, Johnson TM, Owens JE, Kincaid J, Porter C, Koch G. The short-term effect of interdisciplinary medication review on function and cost in ambulatory elderly people. *Journal of the American Geriatrics Society* 2004; 52(1): 93–98.
294. Wolfstadt JI, Gurwitz JH, Field TS, Lee M, Kalkar S, Wu W, Rochon PA. The effect of computerized physician order entry with clinical decision support on the rates of adverse drug events: a systematic review. [Review]. *Journal of General Internal Medicine* 2008; 23(4): 451–458.
295. Wong K, Yu SKH, Holbrook A. A systematic review of medication safety outcomes related to drug interaction software. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology* 2010; 17(2): 243–255.
296. Woodward MC, Streeton CL, Guttmann A, Killer GT, Peck RW. Polypharmacy management among Australian veterans: Improving prescribing through the Australian Department of Veterans' Affairs' prescriber feedback programme. *Internal Medicine Journal* 2008; 38(2): 95–100.
297. Wu JY, Leung WY, Chang S, Lee B, Zee B, Tong PC, Chan JC. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333(7567): 522.
298. Wu RC, Laporte A, Ungar WJ. Cost-effectiveness of an electronic medication ordering and administration system in reducing adverse drug events. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2007; 13(3): 440–448.
299. Yourman L, Concato J, Agostini JV. Use of computer decision support interventions to improve medication prescribing in older adults: a systematic review. [Review]. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2008; 6(2): 119–129.
300. Yuan Y, Hay JW, McCombs JS. Effects of ambulatory-care pharmacist consultation on mortality and hospitalization. *American Journal of Managed Care* 2003; 9(1): 45–56.
301. Zarowitz BJ, Stebelsky LA, Muma BK, Romain TM, Peterson EL. Reduction of high-risk polypharmacy drug combinations in patients in a managed care setting. *Pharmacotherapy* 2005; 25(11): 1636–1645.

302. Zhan C, Hicks RW, Blanchette CM, Keyes MA, Cousins DD. Potential benefits and problems with computerized prescriber order entry: analysis of a voluntary medication error-reporting database. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2006; 63(4): 353-358.