

Konsortialführung:	BARMER
Förderkennzeichen:	01NVF16006
Akronym:	AdAM
Projekttitel:	Anwendung für digital gestütztes Arzneimitteltherapie- und Versorgungs-Management
Autor:innen:	<p>P. Kellermann-Mühlhoff, R. Hammerschmidt, M. van den Akker, J. Basten, T. Beckmann, R. Brünn, L. Düvel, D. W. Greiner, P. Ihle, U. Karbach, R. Klaaßen-Mielke, J. Köberlein-Neu, D. Lampe, D. Lemke, C. Muth, A. Piotrowski, B. Surmann, S. Söling, N. Timmesfeld, H. J. Trampisch, AdAM study group.</p> <p>AdAM study group:</p> <p>Marjan van den Akker¹, Jale Basten², Till Beckmann⁷, Benjamin Brandt⁵, Robin Brünn¹, Kiran Chapidi¹, Truc Sophia Dinh¹, Lara Düvel⁷, Benno Flaig¹, Mathias Flume⁵, Ferdinand M. Gerlach¹, Paul Glasziou¹⁵, Ana Isabel Gonzalez-Gonzalez¹⁻³, Daniel Grandt⁴, Simone Grandt¹¹, Wolfgang Greiner⁸, Reinhard Hammerschmidt⁵, Sebastian Harder¹³, Peter Ihle⁹, Julia Jachmich⁵, Ute Karbach^{10, 12}, Petra Kellermann-Mühlhoff⁷, Renate Klaaßen-Mielke², Juliane Köberlein-Neu⁶, Eva Leicher⁵, Dorothea Lemke¹, Frank Meyer⁵, Ingo Meyer⁹, Christiane Muth¹⁻¹⁶, Beate S. Müller¹, Thomas Müller⁵, Rafael Perera¹⁴, Holger Pfaff¹⁰, Alexandra Piotrowski⁶, Johanna Richard⁵, Sara Söling¹⁰, Bastian Surmann⁸, Nina Timmesfeld², Hans J. Trampisch², Viola Zimmer⁶.</p> <p>Institute of General Practice, Goethe University, Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany</p> <p>Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Ruhr University, Bochum, Germany</p> <p>Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Madrid, Spain</p> <p>Department of Internal Medicine, Clinic Saarbrücken, Saarbrücken, Germany</p> <p>Association of Statutory Health Insurance Physicians, Region Westphalia/Lippe, Dortmund, Germany</p> <p>Center for Health Economics and Health Services Research, University of Wuppertal, Wuppertal, Germany</p> <p>BARMER, Statutory Health Insurance, Wuppertal, Germany</p> <p>Department of Health Economics and Health Care Management, Faculty of Health Science, Bielefeld University, Bielefeld, Germany</p> <p>PMV Research Group, Faculty of Medicine, University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany</p> <p>Institute for Medical Sociology, Health Services Research and Rehabilitation Science, Department of Health Services Research, University of Cologne, Cologne, Germany</p> <p>RpDoc®Solutions GmbH, Saarbrücken, Germany</p> <p>Department of Rehabilitation Sociology, Faculty of Rehabilitation Sciences, Technical University Dortmund, Dortmund, Germany</p> <p>Institute for Clinical Pharmacology, Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany</p> <p>Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, Oxford, UK</p> <p>Institute for Evidence-Based Healthcare, Bond University, Robina, Queensland, Australia</p> <p>Department of General Practice and Family Medicine, Medical Faculty OWL, Bielefeld University, Bielefeld, Germany</p>

Förderzeitraum: 1. Januar 2017–30. Juni 2021

Inhaltsverzeichnis

I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	4
II. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	5
III. TABELLENVERZEICHNIS.....	6
1. ZUSAMMENFASSUNG.....	7
1.1 HINTERGRUND	7
1.2 ZIEL	7
1.3 METHODIK.....	7
1.4 DIE AdAM-INTERVENTION ZEIGTE EINEN EINFLUSS AUF DIE VERRINGERUNG DER STERBLICHKEIT BEI PATIENT:INNEN MIT POLYPHARMAZIE	8
1.5 ZENTRALE LESSONS LEARNED	8
2. BETEILIGTE PROJEKTPARTNER:INNEN	9
3. PROJEKTZIELE	10
3.1 HINTERGRUND: POLYPHARMAZIE ALS RISIKOFAKTOR	10
3.2 ZIELE, FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN	10
4. PROJEKTDURCHFÜHRUNG.....	12
4.1 ADAM: EIN DIGITAL UNTERSTÜTZTER PROZESS ZUR OPTIMIERUNG DER MULTIMEDIKATION	12
4.1.1 <i>Nutzung von Krankenkassendaten zur Gewährleistung der Verfügbarkeit notwendiger Informationen zur Arzneimitteltherapie für die Hausärzt:innen</i>	<i>13</i>
4.1.2 <i>Elektronische Unterstützung bei der Arzneimitteltherapieprüfung</i>	<i>13</i>
4.1.3 <i>Patient:innen-Empowerment durch Erläuterungen und zusätzliche Informationen zur Arzneimitteltherapie und zum bundeseinheitlichen Medikationsplan (BMP).....</i>	<i>14</i>
4.1.4 <i>Patient:innen-Empowerment durch die App Meine Medikation</i>	<i>14</i>
4.1.5 <i>Verbesserung des Patient:innenschutzes bei neuen Risikosignalen für zugelassene Arzneimittel.....</i>	<i>14</i>
4.1.6 <i>Patient:innenübergreifendes Risikomanagement auf Ebene der Ärzt:innen.....</i>	<i>15</i>
4.1.7 <i>Entwicklung von Handlungsempfehlungen.....</i>	<i>15</i>
4.2 FUNKTIONSWEISE DES RISIKOCHECKS	15
4.3 REALISIERUNG DES DIGITAL GESTÜTZTEN PROZESSES	18
4.4 BESCHREIBUNG DER VERSORGUNGSLEISTUNGEN UND ZIELGRUPPEN	18
4.5 MAßNAHMEN UND ERFAHRUNGEN BEI DER IMPLEMENTIERUNG	19
4.5.1 <i>Technische Implementierung des AdAM-Systems.....</i>	<i>19</i>
4.5.2 <i>Technischer Betrieb des AdAM-Systems</i>	<i>22</i>
4.5.3 <i>Rekrutierung der Hausärzt:innen</i>	<i>23</i>
4.5.4 <i>Onboarding der Hausärzt:innen.....</i>	<i>23</i>
4.5.5 <i>Rekrutierung der Patient:innen durch die Hausärzt:innen.....</i>	<i>24</i>
4.5.6 <i>Betreuung der Ärzt:innen während der Intervention.....</i>	<i>25</i>
5. METHODIK	26
5.1 EINLEITUNG.....	26
5.2 SUMMATIVE EVALUATION	26
5.2.1 <i>Evaluation der Wirksamkeit</i>	<i>26</i>
5.2.2 <i>Gesundheitsökonomische Evaluation.....</i>	<i>32</i>
5.3 FORMATIVE EVALUATION: FÖRDERNDE UND HEMMENDE FAKTOREN BEI DER IMPLEMENTIERUNG	33
5.3.1 <i>Hausärztliche Perspektive</i>	<i>33</i>
5.3.2 <i>Patient:innenperspektive</i>	<i>34</i>

5.4	PROZESSEVALUATION	34
5.4.1	<i>Dimension „Reach“</i>	34
5.4.2	<i>Dimension „Dose“</i>	35
5.4.3	<i>Dimension „Fidelity“</i>	35
5.4.4	<i>Dimension „Tailoring“</i>	36
5.4.5	<i>Prinzipien der Datenauswertung</i>	36
5.4.6	<i>Einschluss- und Ausschlusskriterien</i>	36
5.4.7	<i>Covid-19-bedingte Auswirkungen auf die Dimension der Prozessevaluation</i>	36
5.5	NACHHALTIGKEITSANALYSE.....	36
5.5.1	<i>Quantitative Analyse</i>	37
5.5.2	<i>Qualitative Analyse</i>	39
5.6	USABILITY-TESTS UND KUND:INNENFEEDBACK ZUR APP <i>MEINE MEDIKATION</i>	40
6.	PROJEKTERGEBNISSE	41
6.1	SUMMATIVE EVALUATION	41
6.1.1	<i>Evaluation der Wirksamkeit</i>	41
6.1.2	<i>Gesundheitsökonomische Evaluation</i>	46
6.2	FORMATIVE EVALUATION	47
6.2.1	<i>Hausärztliche Perspektive</i>	47
6.2.2	<i>Patient:innenperspektive</i>	49
6.3	PROZESSEVALUATION	50
6.4	NACHHALTIGKEITSANALYSEN.....	52
6.5	ANALYSEERGEBNISSE ZUR APP <i>MEINE MEDIKATION</i>	54
7.	DISKUSSION DER PROJEKTERGEBNISSE	55
7.1	ZUSAMMENFASSUNG DER EVALUATIONSERGEBNISSE	55
7.2	BEWERTUNG ZENTRALER EVALUATIONSERGEBNISSE.....	55
7.3	LIMITATIONEN DER EVALUATION DER REAL WORLD-STUDIE ADAM	57
8.	VERWENDUNG DER ERGEBNISSE NACH ENDE DER FÖRDERUNG.....	58
8.1	ADAM ERHÖHT DIE ARZNEIMITTELTERAPIESICHERHEIT.....	58
8.2	ELEMENTE DER NEUEN VERSORGUNGSFORM ADAM	58
8.3	IM RAHMEN VON ADAM IDENTIFIZIERTE HEMMNISSE	60
8.4	NOTWENDIGE WEITERENTWICKLUNG BEI EINER ÜBERFÜHRUNG IN DIE REGELVERSORGUNG	62
8.5	ZUSAMMENFASSENDE EMPFEHLUNG ZUR ÜBERFÜHRUNG IN DIE REGELVERSORGUNG	64
9.	ERFOLGTE BZW. GEPLANTE VERÖFFENTLICHUNGEN	65
10.	LITERATURVEREZEICHNIS	66
11.	ANHANG	71
12.	ANLAGEN	72

I. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
aAdG-NetG	Andere Anwendung des Gesundheitswesens ohne Zugriff auf Dienste der TI in angeschlossenen Netzen des Gesundheitswesens
AdAM	Anwendung für digital unterstütztes Arzneimitteltherapie- und Versorgungs-Management
AdAM-Software	Software für elektronisches Medikationsmanagement ambulant (eMMA [®]) der RpDoc [®] Solutions GmbH, Saarbrücken, im Weiteren AdAM-Software genannt
AdAM-System	Die Gesamtheit des in die Systemlandschaft BARMER und KVWL integrierten AMTS-Web-Service inkl. Komponenten für den Zugriff, das Identitätsmanagement und die Abrechnungsdaten
AIS	Arzt-Informationssystem
AMIB	Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
BARMER	BARMER Krankenkasse (gesetzlich)
BUW	Bergische Universität Wuppertal
cRCT	Cluster-Randomized Controlled Trial
fsQCA	Fuzzy-set Qualitative Comparative Analysis
GVL	Gesundheitliche Versorgungsleistungen
IfA	Institut für Allgemeinmedizin, Goethe-Universität Frankfurt am Main
ITT	Intention-To-Treat
KF	Konsortialführung des AdAM-Projekts
KP	Konsortialpartner des AdAM-Projekts
KVWL	Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe
medCDS	Medikationsbasierter Chronic Disease Score
MRC	Medical Research Council
NoMAD	Normalization Process Theory Measure
NPT	Normalization Process Theory
PCD	Practice Change and Development Model
PIM	Prescription of potentially inappropriate medications
PP	Potenzialpatient:in
PVS	Praxisverwaltungssystem
QCA	Qualitative Comparative Analysis
RCT	Randomized Controlled Trial
RUB	Ruhr-Universität Bochum
SAP	Statistischer Analyseplan
UBI	Universität Bielefeld
UK-IMVR	Universität zu Köln, Institut für Medizinsoziologie, Versorgungsforschung und Rehabilitationswissenschaft
UK-PMV	Universität zu Köln
VPN	Virtual Private Network
W-DWH	Wissenschaftliches Data Warehouse

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überblick AdAM-Prozess	12
Abbildung 2: Übersicht über bis zum Studienabschluss implementierte Warnhinweise in der AdAM-Software nach Angaben der Software-Entwickler.....	17
Abbildung 3: Grobskizze Projektablauf	19
Abbildung 4: AdAM-System-Architektur.....	21
Abbildung 5: Einschreibungsverlauf Ärzt:innen	23
Abbildung 6: Entwicklung der Patient:innenzahlen.....	25
Abbildung 7: Schematische Darstellung des AdAM-Studiendesigns im zeitlichen Ablauf	27
Abbildung 8: Practice Change and Development Model (eigene Darstellung nach Miller et al. 2010).....	37
Abbildung 9: Darstellung der Ergebnisse für den primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte	42
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve im ursprünglich geplanten Cluster-RCT	44
Abbildung 11: Vergleichende Ergebnisse aus den Cox-Modellen für den sekundären Endpunkt Tod	45

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse für den primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte in Haupt- und Sensitivitätsanalysen der logistischen Regressionsmodelle	43
Tabelle 2: Vergleichende Ergebnisse aus den Cox-Modellen für den sekundären Endpunkt Tod.....	45
Tabelle 3: Effektschätzer für den Interventionseffekt auf die Kosten im Rahmen der gesundheitsökonomischen Evaluation	47
Tabelle 4: Implementierungsstrategien auf Basis der QCA und vertiefenden Interviews	54

1. Zusammenfassung

1.1 Hintergrund

Ein Viertel aller BARMER-Patient:innen ist von Multimedikation betroffen und nimmt somit fünf oder mehr Wirkstoffe gleichzeitig ein. Einer Analyse der BARMER zufolge werden Patient:innen jährlich Medikamente mit 454.000 verschiedenen Kombinationen aus zwei Wirkstoffen verschrieben.¹ Die Wechselwirkungen dieser vielen Kombinationen im Blick zu behalten ist eine Aufgabe, die für Ärzt:innen ohne elektronische Unterstützung nicht zu bewältigen ist. Ärzt:innen mangelt es zudem häufig an Transparenz über die Verschreibungs- und Krankheitsgeschichte ihrer Patient:innen. Dies führt nicht selten zu vermeidbaren Risiken und zur Fehlbehandlung, insbesondere wenn Patient:innen mehrere Ärzt:innen in Anspruch nehmen. Zudem stellt die Compliance der Patient:innen eine Herausforderung dar.

1.2 Ziel

Ziel des Projekts AdAM (Anwendung für digital unterstütztes Arzneimitteltherapie- und Versorgungs-Management) ist die Verbesserung der Qualität, Sicherheit, Kosteneffizienz und Koordination der ambulanten Arzneimitteltherapie von Hausärzt:innen für Patient:innen mit Multimedikation. Durch Verringerung der Häufigkeit von Verordnungen mit inadäquatem Risiko sollen Patient:innen vor vermeidbaren Schäden einer Arzneimitteltherapie geschützt werden, zum Beispiel vor Neben- und Wechselwirkungen sowie unangemessenen Dosierungen und der daraus resultierenden Hospitalisierung und dem Tod.^{2,3}

Hierzu wurde ein Arzneimitteltherapie-Management in die ambulante Versorgung in der Region Westfalen-Lippe eingeführt, das die Kenntnis über die Gesamtmedikation gewährleistet und die Ärzt:innen digital mittels einer AMTS-Software bei der Identifikation von Medikations- und Dosierungsrisiken unterstützt. Innerhalb des Projektzeitraums von 2017 bis 2021 versorgten 958 teilnehmende Hausärzt:innen 12.185 Patient:innen der BARMER.

1.3 Methodik

Das primäre Ziel der Evaluation bestand darin, auf Versichertenebene im Rahmen einer prospektiven, Cluster-randomisierten, kontrollierten, unverblindeten Studie mit Parallelgruppenvergleich nachzuweisen, dass ein elektronisches System zur Unterstützung des Medikationsmanagements (komplexe Intervention) den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Krankenhauseinweisungen jeglicher Ursache bei erwachsenen Patient:innen mit Multimedikation im Vergleich zur üblichen Versorgung im Rahmen einer Hausarztpraxis reduziert.

Das sekundäre Ziel war die Bewertung, ob die Intervention bei erwachsenen Patient:innen mit Multimedikation mit mindestens fünf verschiedenen Präparaten (ATC-Codes) über mindestens zwei Quartale a) die Gesamtmortalität vermindert, b) die Hospitalisierung jedweder Genese vermindert, c) die Verschreibungsqualität und Arzneimitteltherapiesicherheit verbessert. Die Kosteneffektivität wurde auf Basis von GKV-Routinedaten bewertet. Die ärztliche und die Patient:innenperspektive wurden auf der Basis von qualitativen Interviews, Fokusgruppensitzungen und eines quantitativen Surveys (formative Evaluation) ermittelt. Mittels einer Prozessevaluation wurde die Implementierung der AdAM-Software auf der Basis von Logdaten ermittelt.

Auf der Organisationsebene werden mit AdAM ein struktureller Organisationswandel sowie eine Verhaltensänderung behandelnder Ärzt:innen auf den Weg gebracht. Die Ausprägung

der beiden Aspekte und damit der hieraus folgende Interventionseffekt werden durch verschiedene Struktur- und Kontextmerkmale beeinflusst. Deren Untersuchung ermöglicht Aussagen über die Nachhaltigkeit der Intervention.

Im Rahmen der Pilotierung der App *Meine Medikation* wurde über einen Crowd-Test, eine BARMER-Versicherten-Befragung sowie die Rezensionen Erkenntnis über die Nützlichkeit und Anwender:innenfreundlichkeit der App erhoben.

1.4 Die AdAM-Intervention zeigte einen Einfluss auf die Verringerung der Sterblichkeit bei Patient:innen mit Polypharmazie

Nahezu bei allen wichtigen Endpunkten war ein Trend zugunsten der AdAM-Intervention erkennbar. Dieser fiel für den sekundären Endpunkt Tod am deutlichsten aus. Hier zeigte sich in den Analysen mittels der Cox-Modelle für alle Analysepopulationen eine signifikante Reduktion der Mortalität durch die AdAM-Intervention. AdAM ist damit die erste digital unterstützte Intervention in ärztlichen Praxen, für die eine Verringerung der Gesamtmortalität bei einer unselektierten und damit heterogenen erwachsenen Patient:innenpopulation mit Multimedikation im Vergleich zur üblichen Versorgung im Rahmen einer Hausarztpraxis gezeigt werden konnte. Dies entspricht einem Zusatznutzen im Vergleich zur heutigen Routineversorgung, der bei Übertragung in die Routineversorgung erreicht werden kann, was dementsprechend zu empfehlen ist. Hinweise auf einen durch die Intervention verursachten patient:innenrelevanten Schaden ergeben weder die summative noch die formative Evaluation (Patient:innenperspektive).

Auf ein Jahr hochgerechnet versterben etwa sieben von 1.000 Patient:innen weniger als in der Regelversorgung. Werden diese beobachteten Effekte auf die gesamte Bundesbevölkerung hochgerechnet, könnten ca. 65.000 bis 70.000 Todesfälle bei erwachsenen Patient:innen vermieden werden.

1.5 Zentrale Lessons Learned

Größtes Hemmnis des AdAM-Projekts war die fehlende Interoperabilität zwischen Praxisinformationssystemen und AMTS-Systemen. Dies betrifft den Austausch von Behandlungsinformationen sowie fehlende Dosierungsschemata in den Medikationsinformationen. Nur mit interoperablen Systemen kann ein effizienter digital gestützter Behandlungsprozess in der Regelversorgung sichergestellt werden.

Darüber hinaus hilft die digitale Integration von medizinischen Leitlinien in AMTS-Systeme sowie deren Schulung einheitliche, fachübergreifende Behandlungsstandards zu verbessern.

AMTS-Systeme sollten sich am Behandlungsprozess orientieren und sich in den Praxisalltag optimal integrieren. Praxen müssen zudem als komplexe lernende Systeme aufgefasst werden, die nicht alle nach denselben inhärenten Prinzipien handeln. Daher sollten Kontextfaktoren identifiziert und Implementierungsstrategien erarbeitet werden, die gezielt auf Praxisprofile zugeschnitten werden.

Für eine hohe Akzeptanz vonseiten der Ärzt:innen ist ein vereinfachter Einschreibeprozess notwendig, der den mühelosen Austausch von Verschreibungsdaten ermöglicht. Im Sinne der Patient:innensicherheit sollten essenzielle Behandlungs- und Medikationsinformationen allen Ärzt:innen ohne bürokratische Hürden zur Verfügung stehen.

2. Beteiligte Projektpartner:innen

Einrichtung	Institut	Projektleitungen/ Ansprechpartner:innen	Verantwortlichkeiten
BARMER (KF)	Abteilung Produktstrategie/ -entwicklung	Petra Kellermann-Mühlhoff	Gesamtprojektmanagement, Implementierung der technischen Plattform und des Datenflusses in Richtung KV, Information der Versicherten und der Hausärzt:innen etc.
Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe (KVWL, KP)	Stabsbereich Unternehmensentwicklung	Reinhard Hammerschmidt	Implementierung des Prozesses in Richtung Hausärzt:innen, Schulungen etc.
Goethe-Universität Frankfurt am Main (KP)	Institut für Allgemeinmedizin	Prof. Dr. Christiane Muth (bis 2020) Prof. Dr. Marjan van den Akker (ab 2021)	Unterstützung der Konsortialführung in organisatorischen Fragen, insbesondere Koordination der Evaluator:innen und Erstellung von Berichten Federführung in der Planung der Intervention Formative Evaluation: Patientenperspektive und Prozessevaluation
Ruhr-Universität Bochum (KP)	Abteilung für medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie	Prof. Dr. Hans-Joachim Trampisch (bis Oktober 2019) Prof. Dr. Nina Timmesfeld (ab Oktober 2019)	Festlegung des Studiendesigns in Abstimmung mit den Projektpartner:innen Formulierung der Hypothesen Auswahl der Methodik für die Hauptauswertung Fallzahlplanung Randomisierung: Entwicklung und Testung eines Programmcodes Mitarbeit an Erstellung und Überarbeitung von Evaluationskonzept und Studienprotokoll Unterstützung bei der Studienregistrierung Erstellung eines Statistischen Analyseplans zur Wirksamkeitsevaluation Summative Evaluation: Wirksamkeitsanalyse
Universität Bielefeld (KP)	Fakultät für Gesundheitswissenschaften, AG 5	Prof. Dr. Wolfgang Greiner	Summative Evaluation: Gesundheitsökonomische Evaluation
Bergische Universität Wuppertal (KP)	Bergisches Kompetenzzentrum für Gesundheitsökonomik und Versorgungsforschung	Prof. Dr. Juliane Köberlein-Neu	Nachhaltigkeitsanalysen
Universität zu Köln (KP)	PMV forschungsgruppe	Dr. Ingrid Schubert (bis März 2019) Ingo Meyer (ab April 2019)	Datenaufbereitung und Pseudonymisierung
Universität zu Köln (KP)	IMVR	Prof. Dr. Holger Pfaff PD Dr. Ute Karbach	Formative Evaluation: Hausärztliche Perspektive

3. Projektziele

3.1 Hintergrund: Polypharmazie als Risikofaktor

Die Digitalisierung hat in viele Bereiche unseres Lebens Einzug gehalten, so auch in die Gesundheitsversorgung. Digitale Informations- und Wissensmanagement-Tools haben das Potenzial, die Patient:innensicherheit zu verbessern. Allerdings sind digitale Unterstützungssysteme in Praxen noch nicht alltäglich. Vor allem Polypharmaziepatient:innen könnten von solchen Unterstützungssystemen profitieren und helfen, die hohe Zahl an Wirkstoff-Kombinationen zu managen,¹ denn die Wechselwirkungen dieser vielen Kombinationen im Blick zu behalten ist eine Aufgabe, die ohne elektronische Unterstützung nur schwer zu bewältigen ist.

Auf der einen Seite verfügen 17 Prozent der Patient:innen nicht über einen ärztlichen Medikationsplan. Auf der anderen Seite sind Medikationspläne häufig nicht vollständig.^{4,5} Dieser Umstand basiert vor allem darauf, dass es Ärzt:innen an Transparenz über die Verschreibungs- und Krankheitsgeschichte ihrer Patient:innen mangelt. Nichtverfügbarkeit behandlungsrelevanter Informationen ist eine wichtige Ursache von vermeidbaren Risiken und von Fehlbehandlung. Insbesondere bei der Behandlung durch mehrere Ärzt:innen werden Doppelverordnungen und andere Risiken aufgrund der fehlenden Transparenz gar nicht oder zu spät erkannt.^{6,7} Patient:innen können diese Lücke ebenfalls oft nicht schließen und damit eine mündige Rolle in ihrer Therapie übernehmen, da nur 30 Prozent der Patient:innen mit bis zu acht Arzneimitteln vollständige Angaben zu ihrer Medikation machen können. Je mehr Wirkstoffe die Patient:innen erhalten, desto geringer wird der Anteil derer, die umfassende Angaben machen können.⁸

Das Fehlen einer systematischen, regelmäßigen Prüfung der Gesamtmedikation bei Multimedikation ist ein weiteres großes Problem: Verordnungsfehler gerade bei Multimedikation sind häufig⁹⁻¹¹ und Multimedikation führt zu vermeidbaren Nebenwirkungen und stationären Aufnahmen.^{12,13} Eine Studie aus Österreich beschreibt, dass 56 Prozent der untersuchten Patient:innen mit Multimedikation von einem Dosierungsfehler betroffen waren, 37 Prozent ein potenziell inadäquates Arzneimittel gemäß PRISCUS-Liste erhielten, 58 Prozent ein klinisch relevantes Interaktionsrisiko ihrer Arzneimittel aufwiesen und im Durchschnitt 2,7 nicht indizierte Arzneimittel erhielten.⁹ Arzneimittelkombinationen mit vermeidbaren Risiken stehen in ursächlichem Zusammenhang mit erhöhter Mortalität.¹⁴⁻¹⁶

Vermeidbare Risiken resultieren bei Patient:innen mit Multimorbidität häufig auch aus der schlechten Kombinierbarkeit der Therapie gemäß den Leitlinien zu einzelnen Erkrankungen. So fanden Dumbreck und Mitarbeiter 133 Arzneimittelwechselwirkungsrisiken für Arzneimittel der in England geltenden Leitlinie für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit Arzneimitteln in Leitlinien für elf andere chronische Erkrankungen.¹⁷

Auf ärztlicher Seite gibt es daher ein großes Bedürfnis nach guter Information, digitaler Unterstützung und Handlungsanleitungen zur Optimierung der Multimedikation. Dies zeigte unter anderem eine Abfrage im Jahr 2016 im Vorfeld des Projekts, in der 985 Praxen (ca. 35 Prozent) der westfälisch-lippischen Hausärzt:innen aktiv ihr Interesse am Thema bekundeten.

3.2 Ziele, Fragestellungen und Hypothesen

Bei der neuen Versorgungsform AdAM handelt es sich um eine komplexe, multifaktorielle, nach Aufklärung der Patient:innen und mit deren Einwilligung erfolgte Intervention zur Optimierung von Qualität, Sicherheit und Kosteneffizienz der Arzneimitteltherapie ambulant behandelter Patient:innen mit Multimedikation (mehr als fünf Arzneimittel über zwei aufeinanderfolgende Quartale). Ziel der AdAM-Intervention war es, durch Verringerung der Häufigkeit von Verordnungen mit inadäquatem Risiko Patient:innen vor vermeidbaren Schäden durch

eine Arzneimitteltherapie zu schützen. Vermeidbare patient:innenrelevante Schäden sind vermeidbare Nebenwirkungen (im Projekt nicht direkt gemessen) und daraus resultierende Hospitalisierungen und Tod.^{2,3}

Die AdAM-Intervention enthält folgende innovative Elemente, die in die ambulante Versorgung in der Region Westfalen-Lippe eingeführt worden sind:

1. Nutzung von Krankenkassendaten zur Unterstützung des Behandlungsprozesses
2. Elektronische Unterstützung der Arzneimitteltherapiesicherheitsprüfung der Ärzt:innen
3. Patient:innenübergreifendes Risikomanagement auf Praxisebene
4. Alarmfunktion zur Warnung der Ärzt:innen bei neu auftretenden Risiken (Rote-Hand-Briefe)
5. Fachgesellschaftenübergreifend konsentierete Multimedikations-Empfehlungen
6. AMTS-Hinweise für Patient:innen zusätzlich zum bundeseinheitlichen Medikationsplan

Untersucht wurde, ob die AdAM-Intervention den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Krankenhauseinweisungen jeglicher Ursache bei erwachsenen Patient:innen mit Multimedikation im Vergleich zur üblichen Versorgung im Rahmen einer Hausarztpraxis reduziert (primärer Endpunkt). Die patient:innenrelevanten Endpunkte Verminderung der Gesamtmortalität und Hospitalisierung jedweder Genese sowie der Surrogatparameter bestimmungsgemäßer Gebrauch von Arzneimitteln (Verschreibungsqualität) wurden als sekundäre Endpunkte untersucht.

Um aufzuzeigen, ob die aus dem Vorhaben resultierende neue Versorgungsform zu einer Weiterentwicklung der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung beitragen kann, wurde ein umfassendes Evaluationskonzept erarbeitet. Die Evaluation hat die neue Versorgungsform kritisch begleitet und leitet sich aus der Untersuchung der Wirksamkeit auf Versichertenebene sowie auf Organisationsebene ab. Auf Versichertenebene wurde untersucht, ob Wirksamkeit und Kosteneffektivität der Intervention durch die Erreichung verschiedener Endpunkte vorhanden sind. Da durch die neue Versorgungsform auch auf der Organisationsebene ein struktureller Wandel sowie eine Verhaltensänderung der Ärzt:innen auf den Weg gebracht werden sollten, wurden diese Aspekte ebenfalls durch die Evaluation analysiert. Sie umfassen verschiedene Struktur- und Kontextmerkmale, welche ergänzend zur reinen Wirksamkeit und Kosteneffektivität untersucht wurden.

4. Projektdurchführung

4.1 AdAM: ein digital unterstützter Prozess zur Optimierung der Multimedikation

AdAM ist eine neue Versorgungsform zur Unterstützung der Hausärzt:innen bei ihrem Versorgungsmanagement multimorbider Patient:innen mit Multimedikation. Sie wurde von der BARMER gemeinsam mit der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe (KVWL) von 2017 bis 2021 realisiert. 958 Hausärzt:innen in Westfalen-Lippe haben sich beteiligt. Eingeschlossen waren damit 12.185 BARMER-Patient:innen; ihre Hausärzt:innen versorgten diese teilweise bis zu drei Jahre lang.

Ausgangspunkt des AdAM-Prozesses sind die Informationen zur Gesundheitshistorie der Patient:innen aus den GKV-Abrechnungsdaten der BARMER, die mithilfe einer auf AMTS spezialisierten Software den Hausärzt:innen nach Einverständnis der Patient:innen über das geschützte Mitgliederportal der KVWL zur Verfügung gestellt wurden. Die Abrechnungsdaten werden zum Beispiel durch patient:innenbezogene Risikohinweise, einen AMTS-Risikocheck und medizinisch-pharmazeutische Fachinformationen angereichert. AdAM versteht sich als ein integrierter Bestandteil des ärztlichen Versorgungsmanagements.

Im Laufe des Projekts wurden zudem Handlungsempfehlungen (siehe Anlage 1) fachgesellschaftenübergreifend zur weiteren Unterstützung der Ärzt:innen bei Therapieentscheidungen erarbeitet, die der AWMF zur Akkreditierung einer S2k-Leitlinie vorgelegt wurden. Die Konsultationsfassung ist September 2022 erschienen. Siehe Anlagen 2 und 3 sowie <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/100-001%20KF.html>.



Abbildung 1: Überblick AdAM-Prozess

AdAM enthält dazu die im Weiteren im Detail beschriebenen innovativen Elemente, die im Laufe des Projekts erstmals in Deutschland in die ambulante Versorgung eingeführt wurden.

4.1.1 Nutzung von Krankenkassendaten zur Gewährleistung der Verfügbarkeit notwendiger Informationen zur Arzneimitteltherapie für die Hausärzt:innen

Hausärzt:innen verordnen in etwa die Hälfte der Arzneimittel ihrer Patient:innen und werden über Verordnungen mitbehandelnder Fachärzt:innen häufig nicht vollständig informiert. Informationsdefizite zur Gesamtmedikation gefährden Patient:innen, da die zur sicheren Verordnung und zum bestimmungsgemäßen Gebrauch von Arzneimitteln erforderlichen informationellen Voraussetzungen nicht gegeben sind. Routinedaten der gesetzlichen Krankenkassen enthalten vollständige und validierte Informationen, unter anderem zu allen verordneten und abgegebenen Arzneimitteln aller gesetzlich Versicherten, wurden bisher aber nicht zur Behandlungsunterstützung genutzt.

Mit AdAM wurden erstmals teilnehmenden Hausärzt:innen elektronisch die bei den Krankenkassen nach §§ 295, 300, 301 und 302 SGB V vorhandenen Abrechnungsdaten (sogenannte Routinedaten – Datensatzbeschreibung für die Anbindung an die AMTS-Software siehe Anlage 4) als erforderliche medizinische Informationen für eine sichere und adäquate Arzneimitteltherapie zur Verfügung gestellt. Die Hausärzt:innen erhielten damit digital einen Überblick über die Gesundheitshistorie ihrer Patient:innen, in der Apotheke abgegebene Arzneimittel, alle mitbehandelnden Ärzt:innen inklusive der von ihnen dokumentierten Diagnosen, der bisherigen Krankenhausbehandlungen und der Inanspruchnahme von Heil- und Hilfsmitteln.

Die bei Hausärzt:innen erprobte Nutzbarmachung von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) unterstützt auch die Kommunikation mit den mitbehandelnden Fachärzt:innen.

4.1.2 Elektronische Unterstützung bei der Arzneimitteltherapieprüfung

In Anbetracht von durchschnittlich 1.860 verschiedenen ambulant verordneten Arzneimittelwirkstoffen in mehr als 454.000 gleichzeitig verordneten Zweierkombinationen von Arzneimittelwirkstoffen und der Erfahrung der einzelnen Hausärzt:innen mit 20 bis 50 Arzneimittelwirkstoffen, die sie selbst regelmäßig verordnen, ist offensichtlich, dass die Beurteilung der Sicherheit von Arzneimittelkombinationen zwingend einer elektronischen Unterstützung bedarf, um bekannte Risiken bei Verordnungsentscheidungen zu kennen und berücksichtigen zu können.¹

Ein zentrales Element des Projekts ist daher die Unterstützung der Ärzt:innen bei der Beurteilung der Arzneimitteltherapie. Hierzu erhalten Ärzt:innen für die Arzneimitteltherapie eingeschlossener Patient:innen Hinweise auf potenziell vermeidbare Risiken der Arzneimitteltherapie. Diese Hinweise stützen sich auf die Fachinformationen der Arzneimittel sowie auf Leitlinien und in Fachzeitschriften publizierte Evidenz zu Risiken der Therapie. Diese Informationen ergänzen die Kenntnis der Ärzt:innen zu Risiken der Arzneimitteltherapie und ermöglichen ihnen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnis entsprechende Therapie. Die Software stellt hierbei kontext- und patient:innenspezifisch Informationen zur Verfügung. Die Bewertung der Informationen und die Behandlungsentscheidung obliegt dabei allein den Ärzt:innen, die diese mithilfe aller ihnen zur Verfügung gestellten Informationen über die Patient:innen beurteilen und auf dieser Basis die therapeutischen Entscheidungen treffen.

Die Hinweise auf potenzielle Risiken beschränken sich auf Risiken mit klinischer Relevanz, dabei aber nicht allein auf die Kombination von Arzneimitteln; sie schließen auch Hinweise auf Dosierung, Kontraindikationen und das Risiko additiver Nebenwirkungen ein. Relevante Informationen wie solche zur Nierenfunktion, zu vorliegenden Allergien werden berücksichtigt und Verordnungsgründe können dokumentiert werden und fließen in den Risikocheck ein.

Die Verfügbarkeit dieser Informationen für die einzelnen Ärzt:innen bei der Prüfung der Therapie schafft die Voraussetzungen für den bestimmungsgemäßen Gebrauch der Arzneimittel und schützt sie vor einem Befunderhebungsmangel durch Verordnung in Unkenntnis bekannter Risiken.

4.1.3 Patient:innen-Empowerment durch Erläuterungen und zusätzliche Informationen zur Arzneimitteltherapie und zum bundeseinheitlichen Medikationsplan (BMP)

Die Nutzung von GKV-Daten zu abgegebenen Arzneimitteln unterstützt die Vollständigkeit des Medikationsplans und vermeidet Fehler bei der Abbildung der Therapie. Für Patient:innen wird darauf basierend der BMP generiert und als Papierdokument abgegeben.

Der Medikationsplan kann für Patient:innen mit Migrationshintergrund auch in englischer, französischer, russischer, spanischer oder arabischer Sprache erstellt werden und enthält Einnahme- bzw. Anwendungshinweise für alle Arzneimittel. Die Behandlungsgründe (Diagnosen) werden in Laiensprache übersetzt, um die therapiebezogene Gesundheitskompetenz und die Adhärenz zu erhöhen.

4.1.4 Patient:innen-Empowerment durch die App *Meine Medikation*

Vonseiten der BARMER wurde die im Projekt lizenzierte White-Label-App *Meine Medikation* als Android- und IOS-Version angeboten. Patient:innen hatten so die Möglichkeit, ihren Medikationsplan digital mit sich zu führen. Außerdem sind mit der App Funktionen verbunden, die das Patient:innenempowerment mithilfe verschiedener Funktionen unterstützen sollen. Patient:innen haben auch die Möglichkeit, sich an die Einnahme erinnern zu lassen, Dosierungen einzugeben und weitere Medikamente wie frei verkäufliche Arzneimittel einzutragen. Sie erhalten darüber hinaus Hinweise, welche frei verkäuflichen Arzneimittel („Selbstmedikation“) nicht gefahrlos mit der verordneten Therapie kombiniert werden sollten, welche Arzneimittel nicht plötzlich abgesetzt werden dürfen oder bei welchen nicht pausiert werden darf und bei welchen Arzneimitteln Risiken durch die Einnahme mit bestimmten Lebensmitteln entstehen könnten.

4.1.5 Verbesserung des Patient:innenschutzes bei neuen Risikosignalen für zugelassene Arzneimittel

Neu beschriebene oder in ihrer Relevanz hochgestufte Risiken werden Ärzt:innen in Deutschland durch sogenannte Rote-Hand-Briefe bekannt gemacht, welche der pharmazeutische Hersteller in Abstimmung mit den Bundesoberbehörden an von ihm auszusuchende Ärzt:innen per Post verschickt. Zwar können sich Ärzt:innen über die Drug-Safety-Mail der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und über Hinweise in Fachzeitschriften über aktuelle AMTS-Risiken informieren, doch ist weder sichergestellt, dass Ärzt:innen, die das von der Risikowarnung betroffene Arzneimittel einsetzen, das Risikosignal zur Kenntnis erhalten, noch, dass informierte Ärzt:innen realisieren, ob und welche ihrer Patient:innen betroffen sind. Ein zusätzliches Risiko entsteht, wenn betroffene Arzneimittel von fachärztlichen Mitbehandelnden, die ihre Patient:innen meist mit größerem Abstand sehen, verordnet werden und die Verordnung den Hausärzt:innen nicht bekannt ist. Risikowarnungen führen daher trotz hoher Relevanz nicht sicher, nicht zeitnah und nicht bei allen betroffenen Patient:innen zu einer Überprüfung der Therapie und ggf. zu einer Korrektur.

Im Projekt sind alle – auch die fachärztlichen – Verordnungen zu einem Patienten bzw. einer Patientin dokumentiert und für die Hausärzt:innen über die Software einsehbar. Bei neuen Risikosignalen können alle mit dem betroffenen Arzneimittel behandelten Patient:innen sowie die verordnenden und die betreuenden Heilberufler:innen identifiziert werden. Die teilnehmenden Ärzt:innen erhalten über die Startseite der Software einen Hinweis auf mögliche

Risiken und den Text des Rote-Hand-Briefs sowie eine Information über die Anzahl der im eingeschriebenen Kollektiv betroffenen Patient:innen unter Nennung von Namen, verordnenden Ärzt:innen und Verordnungsdaten.

Dies ermöglicht erstmals sicher die Identifikation der von neuen Risikosignalen betroffenen Patient:innen, informiert ihre behandelnden Hausärzt:innen ohne Zeitverzug und unterstützt eine zeitnahe Prüfung und ggf. eine Anpassung der Therapie.

4.1.6 Patient:innenübergreifendes Risikomanagement auf Ebene der Ärzt:innen

Zur Qualitätssicherung der Therapie und zur Verbesserung der AMTS ermöglicht der AdAM-Prozess den Hausärzt:innen auch eine patient:innenübergreifende Analyse auf vermeidbare Risiken der Arzneimitteltherapie, losgelöst vom individuellen Patient:innenkontakt. Ausgehend von einer Liste der Risiken ist es möglich, die davon betroffenen einzelnen Patient:innen zu identifizieren. Dies ermöglicht es den Ärzt:innen, sukzessive von ihnen ausgewählte Risiken zu betrachten, zu analysieren und zu minimieren.

Kennziffern, die den Arbeitsstand des AMTS-Managements für die Hausärzt:innen abbilden, sind enthalten (zum Beispiel Nierenfunktion erfasst, Medikations-Anamnese abgeschlossen, BMP gedruckt), um Ärzt:innen in ihrem Arzneimitteltherapie-Management zu unterstützen.

4.1.7 Entwicklung von Handlungsempfehlungen

Vermeidbare Risiken resultieren bei Patient:innen mit Multimorbidität häufig aus der schlechten Kombinierbarkeit der Therapie gemäß den Leitlinien für die einzelnen Erkrankungen. Diese therapeutischen Konflikte und AMTS-Risiken durch parallele Anwendung von Leitlinien für die Einzelerkrankungen sind am besten durch eine fachgesellschaftenübergreifende Diskussion und Konsensfindung zu lösen.

Im Rahmen des Projekts wurden von der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) gemeinsam mit mehr als 20 weiteren Fachgesellschaften Handlungsempfehlungen zur Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität erarbeitet. Zielsetzung war die Entwicklung evidenzbasierter Empfehlungen für Hausärzt:innen und hausärztlich tätige Internist:innen zum Management von Therapiekonflikten im Rahmen einer Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität. Diese Handlungsempfehlungen sollen Ärzt:innen bei der Entscheidung, ob und wie die Medikation bei Multimorbidität optimiert werden kann, unterstützen. Die im Projekt entwickelten Empfehlungen gingen im September 2022 in der S2k-Leitlinie „Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität – Living-Guideline“ auf (Gültigkeit: 01.09.2022 bis 01.09.2023). Die Aktualisierung erfolgt jährlich (siehe Anlage 3).

4.2 Funktionsweise des Risikochecks

Der Risikocheck soll mindestens einmal jährlich durchgeführt werden. Die Eingabe zusätzlicher Parameter wie Nierenfunktionswerte, Körpergewicht, Dosierung der Arzneimittel oder frei verkäufliche Präparate, die eingenommen werden, aber auch die Ergänzung weiterer verschreibungspflichtiger Medikamente ist vorgesehen und wird bei der Prüfung berücksichtigt.

Basis der Prüfung ist die vollständige aktuelle Arzneimitteltherapie der Patient:innen. Hierzu muss in der Praxis erfragt werden, ob und in welcher Dosis die gemäß GKV-Routinedaten dem Patienten bzw. der Patientin verfügbaren Arzneimittel eingenommen werden. Außerdem muss erfragt werden, ob weitere noch nicht der Kasse übermittelte verordnete Arzneimittel eingenommen werden bzw. eine Selbstmedikation erfolgt.

Nach ärztlicher Arzneimittelanamnese unterstützt die AdAM-Software die Ärzt:innen bei der Prüfung der Medikation durch patient:innen- und arzneimittelspezifische Informationen zur Arzneimitteltherapie. Warnhinweise (Alerts) erfolgen in sieben verschiedenen Kategorien. Diese sind in Abbildung 2 aufgelistet und lassen sich drei Bereichen zuordnen: substanzbezogene, dosisbezogene und arzneimitteltherapiebezogene Warnmeldungen. Zusätzlich werden diese Alerts einem von vier Schweregraden zugeordnet (1. „Rot“ = schwerwiegend, 2. „Gelb“ = weniger kritisch, 3. „Grau“ = wahrscheinlich klinisch nicht relevant, 4. „Info“ = rein informativ), die eine Priorisierung der Alerts innerhalb einer Kategorie ermöglichen. Ob und wie eine Warnmeldung behoben wird, obliegt der Therapiehoheit der jeweiligen Ärzt:innen. Wird eine Meldung von den Ärzt:innen etwa als nicht relevant betrachtet oder muss sie aus bestimmten Gründen in Kauf genommen werden, kann die Warnmeldung mit einer Notiz versehen werden, die von der Software erfasst wird. Dies dient zum einen als Gedankenstütze und zeigt zum anderen in der Evaluation auf, dass die Meldung von Ärzt:innen nicht ignoriert, sondern zur Kenntnis genommen und bearbeitet wurde. Diese Meldungen sind in der Software als „justified alerts“ gekennzeichnet, im Gegensatz zu „unjustified alerts“, welche die Medikationsanalyse aufdeckt und die keine weitere Bearbeitung oder Behebung erfahren.

Die Gewichtung der Warnmeldungen beruht auf dem Screening und der Bewertung wissenschaftlicher Publikationen sowie auf Veröffentlichungen von Behörden wie EMA, FDA und BfArM und den Arzneimittelkommissionen der deutschen Ärzteschaft und der deutschen Apotheker. Dies erfolgt laufend durch medizinisches und pharmazeutisches Fachpersonal der RpDoc® Solutions GmbH, die als Technologiepartnerin fungierte, das den UMC-Algorithmus der WHO¹⁸ sowie die Kriterien der *Drug Interaction Probability Scale*¹⁹ zu Rate zieht.



Abbildung 2: Übersicht über bis zum Studienabschluss implementierte Warnhinweise in der AdAM-Software nach Angaben der Software-Entwickler

4.3 Realisierung des digital gestützten Prozesses

Zur Realisierung des digital gestützten strukturierten AdAM-Prozesses wurde ein komplexer technischer Ablauf zwischen der BARMER, dem beauftragten Rechenzentrum der BARMER gkvi und der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe realisiert. AdAM wurde den Hausärzt:innen als Web-Applikation zunächst über das sichere Netz der Kassenärztlichen Vereinigungen (SNK) zur Verfügung gestellt. Die Einführung der Telematikinfrastruktur in den Arztpraxen in 2018 brachte große technische Veränderungen, auch für den AdAM-Prozess mit sich (siehe auch Punkt 4.5.1).

Die Aufgabe die Interoperabilität mit den über 90 Arztinformationssystemen (AIS) im deutschen Markt im Rahmen des Projektes herzustellen, konnte im Rahmen des Innovationsfondsprojektes AdAM nicht gestemmt werden. Die fehlende einheitliche Schnittstelle zu den AIS hatte einen negativen Einfluss auf die Akzeptanz und das Nutzungsverhalten der Ärzt:innen, auch wenn mehrere Versuche unternommen wurden, die Probleme zu lindern. Für eine Überführung in die Regelversorgung ist die Definition einer solchen Schnittstelle hinsichtlich der Akzeptanz neuer digitaler Prozesse im ärztlichen Praxismanagement von sehr großer Bedeutung.

Eine weitere Herausforderung war der Prozess, der mit der Einholung einer schriftlichen Einverständniserklärung zur Einsichtnahme in die bei der Krankenkasse gespeicherten praxisübergreifenden Abrechnungsdaten verbunden war. Die Einbindung in einen reibungslosen Praxisablauf stellt hohe Anforderungen an den Praxisablauf. Auch diesen Prozess gilt es perspektivisch smarter zu gestalten.

4.4 Beschreibung der Versorgungsleistungen und Zielgruppen

Gegenstand der Versorgungsleistung war die Verbesserung von Qualität, Sicherheit und Kosteneffizienz sowie die Koordination der Arzneimitteltherapie bei Patient:innen der BARMER mit fünf und mehr Medikamenten. Die Versorgungsleistungen wurden durch in Westfalen-Lippe zur hausärztlichen Versorgung nach § 73 Abs. 1a Satz 1 SGB V zugelassene Ärzt:innen erbracht. Die teilnehmenden Hausärzt:innen nahmen eine ausführliche Beratung der Versicherten zu ihrer Arzneimitteltherapie vor. Dazu befragten sie diese über ihre Selbstmedikation und informierten sie ausführlich über die Vorteile einer koordinierten Arzneimittelversorgung. Dazu standen den Hausärzt:innen die zuvor beschriebenen elektronischen AMTS-Systeme und bei Bedarf ein pharmakologischer Beratungsdienst zur Verfügung. Nötigenfalls kontaktierten die teilnehmenden Hausärzt:innen die mitverordnenden Fachärzt:innen, um gemeinsam die Therapie zu optimieren. Die teilnehmenden Hausärzt:innen erstellten und pflegten für die Patient:innen einen bundeseinheitlichen Medikationsplan und fügten hier ggf. besondere Einnahmehinweise oder Hinweise zur Selbstmedikation hinzu.

Die Versorgungsleistung gliederte sich in drei Teilleistungen:

- Motivation des Patienten bzw. der Patientin durch teilnehmende Hausärzt:innen zur Teilnahme an der Intervention und anschließende Beratung zur koordinierten Arzneimittelversorgung. Diese Versorgungsleistung wurde pro Patientin bzw. Patient einmal im Kalenderjahr mit 80 Euro vergütet.
- Konsultationen zur Optimierung der Medikation zwischen teilnehmenden Hausärzt:innen und Fachärzt:innen – abrechnungsfähig jeweils einmal je Patientin bzw. Patient durch teilnehmende *Hausärzt:innen* einmal im Kalenderjahr mit 40 Euro.
- Konsultationen zur Optimierung der Medikation zwischen teilnehmenden Hausärzt:innen und Fachärzt:innen – abrechnungsfähig jeweils einmal je Patientin bzw. Patient durch teilnehmende *Fachärzt:innen* einmal im Kalenderjahr mit 40 Euro.

Die Versorgungsleistungen wurden außerhalb der morbiditätsbedingten Gesamtvergütung vergütet und sind nicht Teil der Regelversorgung.

4.5 Maßnahmen und Erfahrungen bei der Implementierung

Mit AdAM führte die BARMER gemeinsam mit der KVWL eine komplexe, multifaktorielle Intervention in die hausärztliche Versorgung in Westfalen-Lippe ein.

Die Implementierung der neuen Versorgungsform gliedert sich in folgende Teilbereiche:

- Technische Implementierung des AdAM-Systems
- Technischer Betrieb des AdAM-Systems durch vier Institutionen
- Rekrutierung der Hausärzt:innen durch die Kassenärztliche Vereinigung
- Onboarding der Hausärzt:innen in die neue Versorgungsform
- Rekrutierung der Patient:innen durch die Hausärzt:innen
- Betreuung der Ärzt:innen während der Intervention

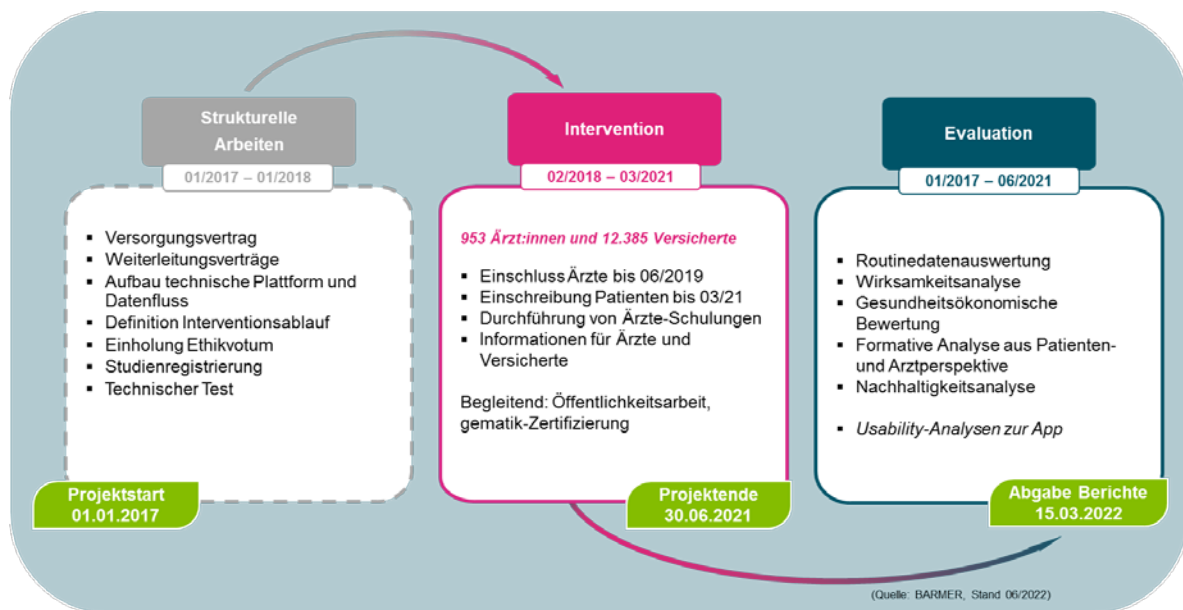


Abbildung 3: Grobskizze Projekttablauf

4.5.1 Technische Implementierung des AdAM-Systems

Zur Realisierung des digital gestützten strukturierten AdAM-Prozesses wurde ein komplexer technischer Workflow zwischen der BARMER, dem beauftragten Rechenzentrum der BARMER gkvi und der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe über das sichere Netz der KVs (SNK) realisiert.

Zur technischen Implementierung des AdAM-Systems wurde hierfür eine redundante Serverumgebung im von der BARMER beauftragten Rechenzentrum erstellt (siehe Abbildung 4). Im Rechenzentrum wurde die von der Firma RpDoc® lizenzierte AMTS-Web-Applikation eMMA installiert. Die Applikation wurde mit der Abrechnungsapplikation bCare der BARMER verbunden, um einen Zugriff auf die Arzneimitteldaten zu ermöglichen. Zum Zugriff auf die AMTS-

Akronym: AdAM

Förderkennzeichen: 01NVF16006

Web-Applikation wurde über das Sichere Netz der KVen eine Verbindung zum Mitgliederportal der KVWL hergestellt. Das Mitgliederportal ermöglicht es niedergelassenen Ärzt:innen in Westfalen Lippe, auf Informationen der KVWL zuzugreifen. Das Mitgliederportal übernahm auch die Authentifizierung und Autorisierung der Ärzt:innen. Eine Autorisierung wurde automatisch erstellt, wenn Ärzt:innen für das Projekt von der KVWL genehmigt wurden. Die Authentifizierung erfolgte zum einen über Passwort und Benutzername und zum anderen über SafeNet (physisch separierte Internetverbindung) oder FlexNet (Software VPN) mit einem Token als zweitem Faktor. Der Start der Telematikinfrastruktur (TI) fiel mit dem Start der AdAM-Intervention zusammen. Dazu wurde der Zugriff auf das Mitgliederportal über die TI ermöglicht. Niedergelassene Ärzt:innen mussten in ihrer Praxis einen Konnektor installieren, der mit einer Institutionenkarte (SMC-B) versehen ist. AdAM wurde damit zum ersten Mehrwertdienst in der TI. Darüber wurden in der TI mehrere Engpässe identifiziert, die von der gematik bzw. Arvato behoben werden mussten. Der Zugriff über SafeNet oder TI bedingte, dass das AdAM-System nur in den Räumlichkeiten der Praxis genutzt werden konnte. Ein Umstand, der von den beteiligten Ärzt:innen immer wieder kritisiert wurde. Auch hatten viele Praxen ihr internes Netz so konfiguriert, dass der Zugriff nur von administrativen Arbeitsplätzen möglich war, nicht aber von Behandlungsplätzen. Eine Nutzung von AdAM während der Anwesenheit des Patienten bzw. der Patientin gestaltete sich so schwer.

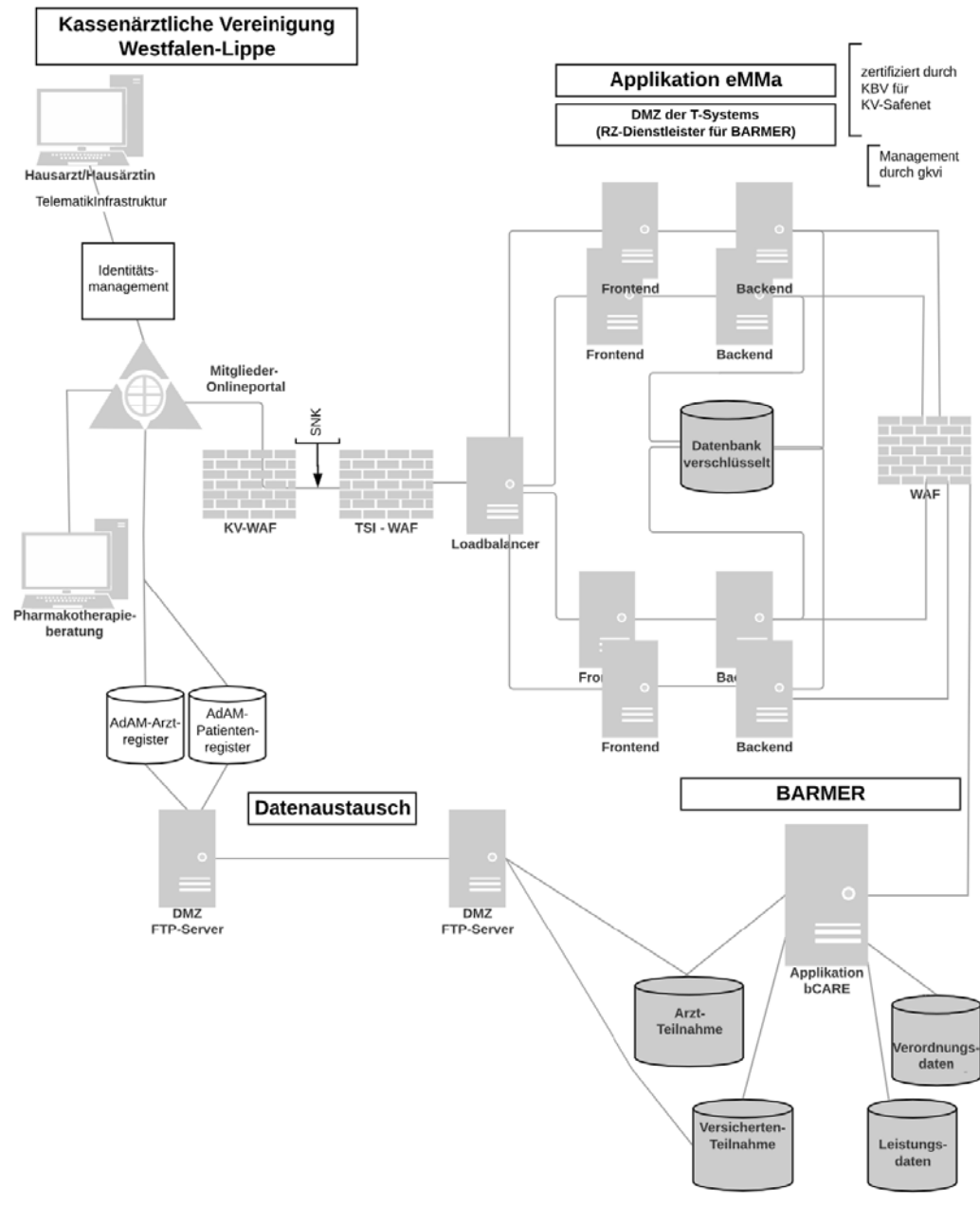


Abbildung 4: AdAM-System-Architektur

Die Implementierung beinhaltete weiterhin einen digitalen Austausch zwischen KVWL und BARMER über die Teilnahme der Ärzt:innen, um so den Zugriff auf das System zu regeln. Auch der Einschreibprozess der Patient:innen wurde größtenteils digitalisiert, sodass die im Original unterschriebene Patient:innenteilnahmeerklärung der Ärzt:innen per Post an die KVWL geschickt werden musste. Hier wurde sie digitalisiert und der BARMER übermittelt. Mittels dieser Daten konnte dann der Zugriff auf das AdAM-System dauerhaft freigeschaltet werden. Dieser Freischaltungsprozess war zeitkritisch und die Digitalisierung fehleranfällig. Im Betrieb führte diese Implementierung immer wieder zu Fehlern, deren Behebung viel Zeit in Anspruch nahm. Durch ein konsequentes Fehlermonitoring konnte die Qualität im Lauf des Projekts so weit gesteigert werden, dass es zu keinen Ausfällen mehr kam. Diese Probleme im Rahmen der Einschreibung könnten vermieden werden, wenn für den Zugriff auf die Medikationsdaten keine papiergebundene Einverständniserklärung der Patient:innen vorliegen müsste.

Die Systeme wurden mehreren Tests und Zertifizierungen unterzogen. Ein Lasttest prüfte, ob die Applikation vielen gleichzeitigen Zugriffen gewachsen war. Es wurde eine sicherheitstechnische Untersuchung als Penetrationstest auf Netzwerk- und Anwendungsebene durch die TÜV Informationstechnik GmbH durchgeführt; er stellte sicher, dass das System keine Schwachstellen aufwies, die ein Abgreifen von Patient:innendaten ermöglichen würden. Dadurch, dass das System nicht im öffentlichen Internet installiert war, war eine grundlegende IT-Sicherheit bereits dadurch gegeben. Sowohl die ausgetauschten Daten waren verschlüsselt als auch eine Transportverschlüsselung aktiv. Ein IT-Sicherheitskonzept sicherte den Betrieb ab. Für den Betrieb im Sicheren Netz der KVen war eine Zertifizierung notwendig. Diese konnte für das erste Jahr von der KVWL im Rahmen einer Eigenzertifizierung übernommen werden. Für den weiteren Betrieb war allerdings eine Zertifizierung durch die KBV nach aAdG-NetG erforderlich. Diese gestaltete sich schwierig, da die KBV und die gematik 2019 kurzfristig vereinbarten, dieses Verfahren auslaufen zu lassen. Damit waren Fremdanwendungen wie das durch die gkvi betriebene AdAM nicht mehr erlaubt. Es drohte die Abschaltung. Um diese Abschaltung zu verhindern, wurde die Betriebsverantwortung auf die KVWL übertragen und AdAM damit zu einer übergangsweise erlaubten Eigenanwendung der KVs. Dauerhaft ist ein Betrieb nur als TI-Anwendung möglich, was eine umfangreiche Zertifizierung erfordert.

4.5.2 Technischer Betrieb des AdAM-Systems

Der Betrieb des AdAM-Systems wurde von der BARMER, von gkvi, KVWL und der RpDoc® Solutions GmbH, der Technologiepartnerin, geleistet. Dementsprechend musste der komplexe Betrieb zwischen diesen vier Organisationen eng abgestimmt werden. Hierfür wurden die Routinestrukturen der beteiligten Partner:innen genutzt. Die Routinestrukturen waren zwar mit personenstarken Servicedesks und digitalen Ticket-Strukturen aufgestellt, dies hatte aber den Nachteil, dass die Partner:innen sich nicht über ein gemeinsames Ticketsystem austauschen konnten, das auf die Herausforderungen eines solch komplexen und innovativen Projekts ausgerichtet war. An den Schnittstellen kam es daher immer wieder zu Reibungsverlusten. Diese konnten zwar im Lauf des Projekts reduziert werden, für zukünftige Anwendungen würde aber ein stabiles, übergreifendes Projektteam außerhalb der Routinestrukturen mehr Konstanz bringen.

Diverse Änderungen an externen Rahmenbedingungen bedingten technische Änderungen im Projekt. So gestaltete sich die Fehlersuche in den ersten Monaten schwierig, da Ausfälle zum Teil in der neu implementierten TI zu suchen waren bzw. in falsch konfigurierten Konnektoren. Auch wurden bei der BARMER mehrere grundlegende IT-Systeme ausgetauscht, die auch für das AdAM-System neue Konfigurationen erforderten.

Der technische Betrieb beinhaltete auch das Patch- und Release-Management. Während des Projekts wurden mehr als zwölf Versionen der lizenzierten AMTS-Software installiert und von der KVWL getestet und freigegeben. Für die Freigabe wurde ein Testkatalog definiert, der in unterschiedlichen Browsern durchlaufen wurde. Im Rahmen der Installation einer Version kam es bei der Inproduktionsnahme zu einem Konfigurationsfehler, der einen mehrtätigen Ausfall nach sich zog.

Kürzere Ausfälle wurden ebenfalls beobachtet. Die lange Kette an technischen Systemen bedingte eine längere Fehlersuche. Ein Muster wiederholte sich dabei immer wieder: Die meisten IT-Systeme waren für Verwaltungsanwendungen erstellt worden, die eine kürzere Unterbrechung durch zum Beispiel Wartungsarbeiten verzeihen. Für medizinische Zwecke ist allerdings eine höhere Verfügbarkeit notwendig. Wartungsarbeiten dürfen nur in kurzen, angekündigten und allen Beteiligten bekannten Zeitfenstern stattfinden. Aktuelle Publikationen legen überdies nahe, dass auch die Telematikinfrastruktur noch nicht das nötige Service-Level erreicht hat.²⁰

4.5.3 Rekrutierung der Hausärzt:innen

Die Hausärzt:innen wurden von der KVWL rekrutiert. Hierzu wurden die Hausärzt:innen über diverse Medien und über einen Zeitraum von zwei Jahren immer wieder angesprochen und zur Teilnahme motiviert. Die direkte Ansprache über Fax, Brief und Telefon und auf Messen, in Qualitätszirkeln und bei Veranstaltungen wurde von Berichten in öffentlichen Medien flankiert. Neben der Web-Präsenz wurde das Projekt über Fernsehen, Radio, Tageszeitung und Zeitschriften, die sich an Ärzt:innen richten, präsentiert. Die effektivste Ansprache gelang mit sehr knappen Faxen und Briefen. Hierbei spielte der Zeitpunkt des Versands offensichtlich eine große Rolle. So waren Anschreiben in und nach den Sommerferien besonders erfolgreich. Faxe hatten dienstags und donnerstags den größten Rücklauf. Wenig erfolgreich war die sehr aufwendige telefonische Rekrutierung, da die Ärzt:innen im Praxisalltag nur sehr schwer zu erreichen sind und wenig Zeit für spontane Telefonate haben.

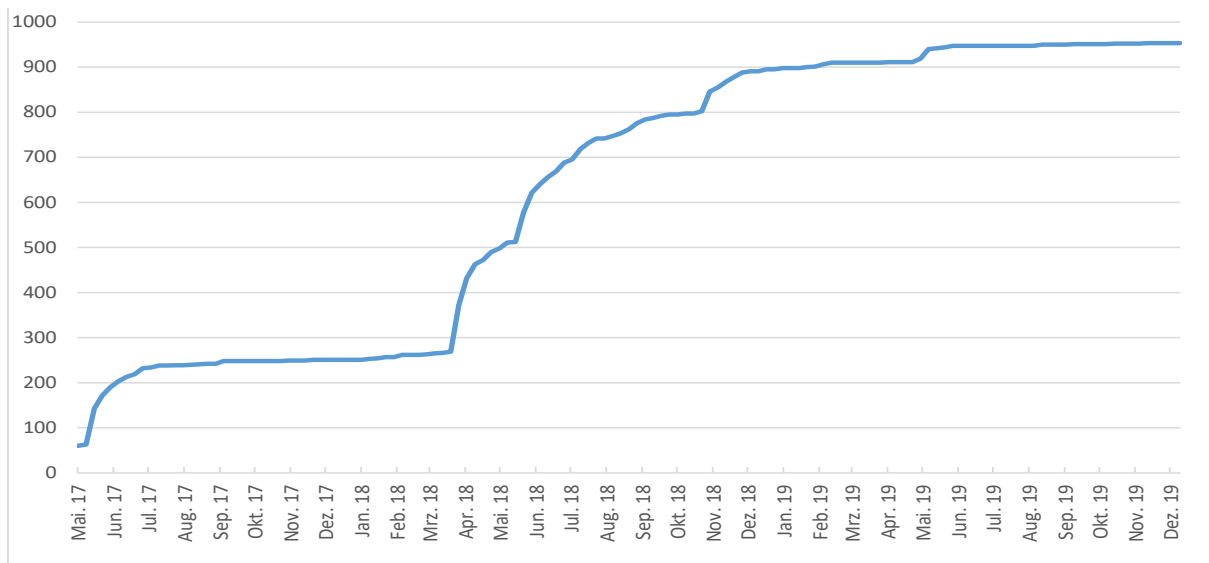


Abbildung 5: Einschreibungsverlauf Ärzt:innen

Die Ärzt:innen erhielten von der KVWL ein Informationspaket (Anlage 5 und 6) und konnten sich anhand eines kurzen Films über den Ablauf des Projekts informieren (KVWL-Informationvideo: [Erklärfilm für Ärzt:innen](#)). Darüber hinaus konnten die Ärzt:innen telefonisch weitere Informationen erhalten, was rege genutzt wurde.

Teilnehmen konnten Ärzt:innen, wenn sie ein kurzes Formular unterschrieben an die KVWL geschickt hatten. Der Eingang wurde bestätigt und im Monatsrhythmus nahm die RUB die Randomisierung vor. Fiel das Los in die Interventionsgruppe, wurde den Ärzt:innen der Zugang unmittelbar danach ermöglicht, der Kontrollgruppe 15 Monate später.

4.5.4 Onboarding der Hausärzt:innen

Zum Onboarding erhielten die Hausärzt:innen von der KVWL ein Informationspaket (siehe Anlage 7), welches zum einen den Zugriff auf das AdAM-System Schritt für Schritt erklärte. Zum anderen erhielten sie Praxishilfen und Checklisten, die die Praxisorganisation unterstützen sollten. Weiterhin wurden Termine für Schulungen in den ersten Wochen nach dem Start vorgeschlagen. Eine Incentivierung der Teilnahme an den Schulungen mit Fortbildungspunkten wurde von der Ärztekammer abgelehnt. Besonders wichtig war es, sowohl Ärzt:innen wie MFAs in getrennten Veranstaltungen anzusprechen. Hierdurch konnte auf die individuellen Anforderungen eingegangen werden. MFAs wurden durch eine PTA geschult; Ärzt:innen durch

eine Apothekerin, um auch hier eine gute Ansprache zu erzielen. Im späteren Verlauf des Projekts wurden die Schulungen als hybride Veranstaltungen sowohl in Präsenz wie auch online angeboten, um den Ärzt:innen die Fahrzeiten zu ersparen. Insgesamt wurden 24 Schulungen für Ärzt:innen und 27 für MFAs durchgeführt. Hinzu kamen 17 individuelle Schulungen in der Praxis.

4.5.5 Rekrutierung der Patient:innen durch die Hausärzt:innen

Von der BARMER bekamen die Hausärzt:innen eine Liste mit Potenzialpatient:innen zugeschickt, um den administrativen Aufwand der Einschreibung zu senken. Die Ärzt:innen sprachen die Patient:innen auf die Teilnahme an. Die Herangehensweise hierfür oblag der Praxis. Manche Praxen bestellten die Patient:innen ein, andere achteten beim Routinekontakt auf eine Einschreibung. Weniger erfolgreich waren nicht proaktive Herangehensweisen, bei denen den Patient:innen nur Informationsmaterial mitgegeben wurde. Insgesamt war es entscheidend, dass das ganze Praxisteam in die Rekrutierung eingebunden war. Personelle Engpässe, zum Beispiel durch Elternzeit, Kündigung oder Erkrankung, waren die häufigsten berichteten Gründe, warum die Rekrutierung ins Stocken geriet. In den meist kleinen Strukturen von Hausarztpraxen lassen sich diese dann nicht auffangen. Flankierend hat die BARMER alle potenziellen AdAM-Patient:innen der teilnehmenden Ärzt:innen von der BARMER über das Projekt schriftlich informiert (Anlage 8) und einen Kurzfilm für die Zielgruppe der Patient:innen veröffentlicht, in dem am Beispiel einer Patientin der Nutzen von AdAM laienverständlich verdeutlicht wurde ([Infofilm Versicherte](#)).

Die Patient:innen unterschrieben eine Teilnahmeerklärung, mit der sie dem behandelnden Arzt bzw. der behandelnden Ärztin Zugriff auf die Abrechnungsdaten gewährten. Die Praxen übernahmen den Versand der Teilnahmeerklärung zur KVWL in dafür bereitgestellten un-freien Umschlägen. Der Verlauf dieser Einschreibung ist in Abbildung 6 auf der nächsten Seite dargestellt. Die Grafik differenziert Patient:innen, die von Interventionspraxen eingeschrieben wurden, und solche, die nach der Kontrollphase einer Praxis eingeschrieben wurden. Weitere Details dazu finden sich im Kapitel 5.2.1.

Ebenso konnte aus dem AdAM-System heraus eine Patient:innenteilnahmeerklärung generiert und ausgedruckt werden, indem die Versichertennummer des Patienten bzw. der Patientin eingegeben wurde.

Außerdem wurde die Rekrutierung im Projektverlauf mehrfach durch externe Ereignisse erschwert. Zum einen ist ein stark saisonaler Verlauf der Patient:inneneinschreibung zu beobachten. Während der Grippe- und Erkältungszeit im ersten Quartal eines Jahres gingen die Neueinschreibungen merklich zurück.

Eine ganz besondere Herausforderung ergab sich durch die SARS-CoV-2-Epidemie ab Februar 2020. Hier brach die Rekrutierung der Patient:innen durch die Hausärzt:innen stark ein. Zum einen waren die Hausärzt:innen in die Bekämpfung der Epidemie eingebunden. Zum anderen wurde chronisch kranken Patient:innen allgemein empfohlen, nur in Notfällen in eine Praxis zu gehen. Nach dem Abklingen der ersten Welle der Pandemie nahmen die Praxisbesuche wieder leicht zu und damit auch die Einschreibungen. Mit einer Entschädigung für den zusätzlichen bürokratischen Aufwand wurden im vierten Quartal 2020 und im ersten Quartal 2021 die bereits durchgeführten Rekrutierungsmaßnahmen (Ärzt:innen- und Versichertenkommunikation) durch weitere Maßnahmen ergänzt, um so die Fallzahlerreichung zu sichern. Die Pauschalen sollten den erhöhten Verwaltungsaufwand bei der Terminfindung und der Sprechstundenlogistik anerkennen. Es war davon auszugehen, dass Patient:innen mit Multimedikation zur Covid-19-Risikogruppe zählen und einen Praxisbesuch mit Ängsten und Vorbehalten verbinden. Daher würden Ärzt:innen bzw. MFAs im Zuge der Rekrutierung länger mit potenziellen AdAM-Teilnehmer:innen sprechen müssen, um diese Ängste und Vorbehalte abbauen

oder ausräumen zu können. Die pauschalen Anreize waren nach der Menge der neu eingeschriebenen Patient:innen gestaffelt. Hieraus ergab sich ein gesteigerter Anreiz, mehr Patient:innen in die Studie einzuschreiben. Bekanntlich traf diese Maßnahme zeitlich auf die Fallzahlenstiege und den folgenden Lockdown, sodass der Effekt der Maßnahme zwar vorhanden war, aber im Umfang begrenzt blieb. Ab dem Jahreswechsel waren die Hausarztpraxen in Westfalen-Lippe eng in die Impfkampagnen in den Seniorenheimen eingebunden.

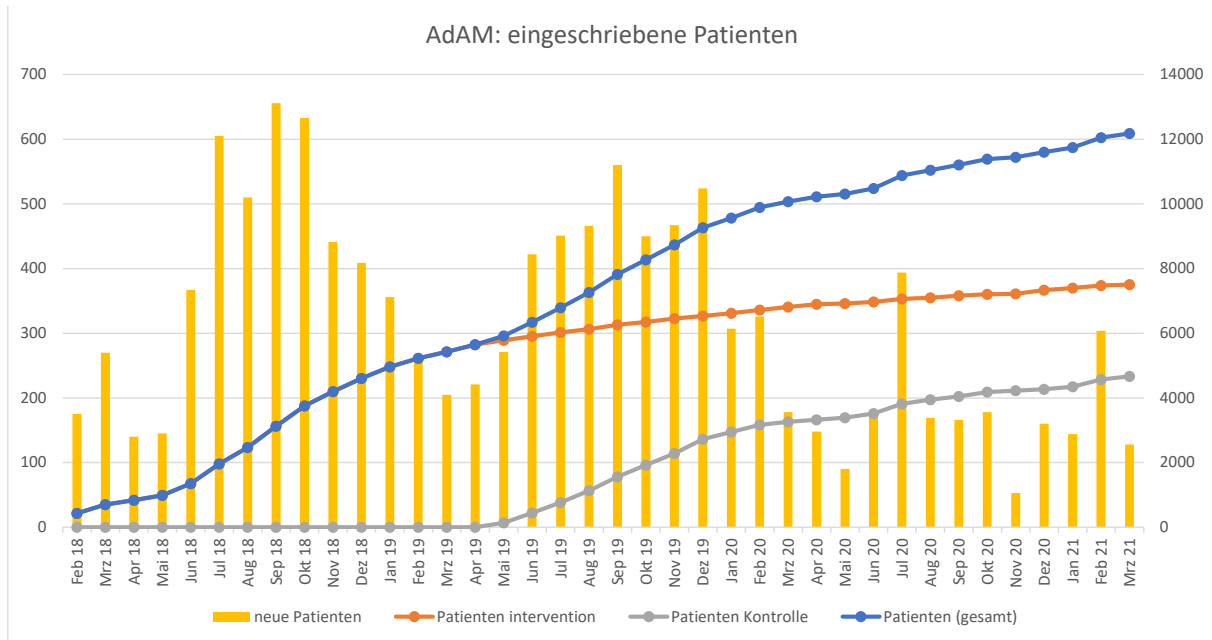


Abbildung 6: Entwicklung der Patient:innenzahlen

4.5.6 Betreuung der Ärzt:innen während der Intervention

Während der Intervention wurden die Ärzt:innen von der KVWL betreut. 2.773 telefonische und Anfragen per E-Mail wurden während des Interventionszeitraums von Februar 2018 bis März 2021 beantwortet. Etwa sechs Monate nach Interventionsstart wurden die Praxen telefonisch kontaktiert und auf die Betreuungsangebote und Schulungen hingewiesen. Mit regelmäßigen Schreiben wurde ebenfalls an das Projekt erinnert, sodass ca. einmal im Quartal ein Kontakt hergestellt wurde. Die Schreiben hatten unterschiedliche Inhalte: Praxishilfen, Hinweise auf Schulungen, Informationen zum AdAM-System, zu Software und Verdienstmöglichkeiten, Motivation zur Einschreibung von weiteren Patient:innen (siehe Anlage 9). Die Schreiben waren personalisiert, um eine möglichst gute Ansprache zu erreichen.

5. Methodik

5.1 Einleitung

Die Evaluation wurde in zwei Phasen unterteilt: Die Evaluationsphase 1 diente zunächst dem Wirksamkeitsnachweis (summative Evaluation) der Intervention auf Versichertenebene. In einer begleitend angelegten Prozessevaluation wurde ergänzend untersucht, warum die Intervention wirkt oder ggf. nicht wirkt und welche Aspekte bei einer flächendeckenden Implementierung berücksichtigt werden sollten. Die formative Evaluation lieferte Erkenntnisse, die eine Anpassung der Intervention nach Abschluss der Studie erlauben, und beinhaltete gleichermaßen die ärzt:innen- und patient:innenseitige Perspektive.

In Evaluationsphase 2 (Nachhaltigkeitsanalyse) wurden Fragestellungen zur nachhaltigen Verstetigung der Intervention adressiert, da keine Studien existieren, welche die Nachhaltigkeit und Implementierung von Konzepten zur Versorgung von Patient:innen mit Mehrfachmedikation über einen Zeitraum von mehr als zwölf Monaten beurteilen. Die Nachhaltigkeitsanalyse ergänzt somit die Wirksamkeitsanalysen um die in der ersten Evaluationsphase nicht zu klärenden notwendigen Aspekte: die Beurteilung der Intervention auf der Organisationsebene der Praxen und die Identifikation notwendiger und hinreichender Bedingungen für eine nachhaltige Implementierung.

5.2 Summative Evaluation

5.2.1 Evaluation der Wirksamkeit

Design: Die Wirksamkeit der Intervention auf Versichertenebene wird im Rahmen einer **prospektiven, Cluster-randomisierten, kontrollierten, unverblindeten Studie** in allgemeinmedizinischen Praxen der Region Westfalen-Lippe untersucht. Als Hauptanalyse wurde in Absprache mit dem Förderer ein **Stepped-Wedge-Design mit offener Kohorte** gewählt, um durch eine Verlängerung des Beobachtungszeitraums die notwendige Power zur Ermittlung von Interventionseffekten zu erzielen. Hierdurch wurde der ursprünglich geplante Parallelgruppenvergleich wie folgt erweitert: Ausgangspunkt waren die im Parallelgruppenvergleich einbezogenen Praxen, für die zusätzliche Daten betreffend den Zeitraum vor und nach der geplanten Parallelgruppenvergleichsphase (Cluster-RCT-Phase) in die Auswertung einbezogen wurden. Damit ergaben sich für jede Praxis eine Kontroll- und eine darauffolgende Interventionsphase (vgl. Abbildung 7). Alle rekrutierten Praxen, die in das AdAM-Projekt eingeschrieben waren, wurden von der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-/Lippe (KVWL) monatlich zur Randomisierung an die RUB übergeben (Randomisierungswelle). Die Randomisierung wurde insgesamt 17-mal durchgeführt. Die Praxen der Interventionsgruppe starteten im Monat nach der Praxisrandomisierung. Eine Ausnahme bildeten die Praxen aus der ersten Randomisierungswelle, die bereits im Juni 2017 randomisiert wurden, aber aus technischen Gründen planmäßig im ersten Quartal 2018 starteten. Hierfür wurden das individuelle Startdatum der Hausärzt:innen und das Randomisierungsdatum der Welle in der Liste der teilnehmenden Hausärzt:innen dokumentiert. Beide Angaben wurden auf Plausibilität geprüft und das Startquartal der Hausärzt:innen des bzw. der jeweiligen Praxis ermittelt. Praxen, die zunächst in die Kontrollgruppe randomisiert wurden, begannen die Intervention wie geplant 15 Monate (fünf Quartale) nach der Randomisierung. Da die Randomisierung in Wellen erfolgte, entspricht das Studiendesign somit einem Stufendesign mit einer Schrittlänge von einem Quartal und insgesamt elf Wechselzeitpunkten.

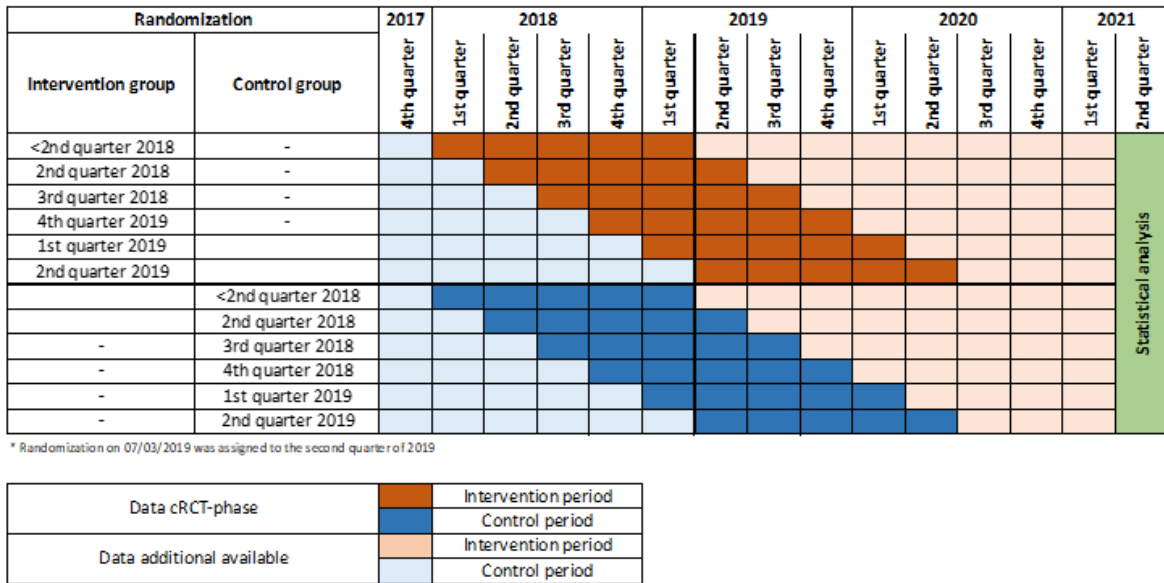


Abbildung 7: Schematische Darstellung des AdAM-Studiendesigns im zeitlichen Ablauf

Fallzahlermittlung bzw. Powerberechnungen: Für die ursprüngliche Fallzahlplanung vergleiche Seite S. 26/27 im Abschnitt 3.1.1. des Evaluationsberichts.

Mit dem Ende der Praxisrekrutierung im Juni 2019 wurde deutlich, dass die angestrebte Anzahl an Praxen nicht erreicht werden konnte. Im Zeitraum vom 27. Juni 2017 bis zum 03.07.3. Juli 2019 wurde eine Kohorte von insgesamt 688 Praxen (mit 937 Hausärzt:innen) in die Interventionsgruppe und die Kontrollgruppe randomisiert.

Die geplante Analyse wurde angepasst, um die erforderliche Power zur Ermittlung der ursprünglich geplanten Interventionseffekte zu erreichen. Für jede Praxis wurden Daten aus einem Zeitraum vor Beginn der Cluster-RCT-Phase (zusätzlicher Kontrollzeitraum) und Daten nach Ende der Cluster-RCT-Phase (zusätzlicher Interventionszeitraum) in die Studie einbezogen (hellblaue und hellorange Flächen in Abbildung 7).

In aufwendigen Simulationen zeigte sich, dass mit der Ausdehnung des Beobachtungszeitraums im Zuge der Umstellung auf ein Stepped-Wedge-Design und die dadurch implizierte höhere Anzahl an Ereignissen eine erhebliche Steigerung der Power erreicht werden konnte.

Ausgehend von 26.832 (39 Patienten pro Praxis bei 688 Praxen) Potenzialpatient:innen in den randomisierten Praxen (n = 688) und einer Teilnahmerate der Patient:innen an der Intervention von 60 Prozent konnte davon ausgegangen werden, dass unter den getroffenen Annahmen (gleiche Anzahl Potenzialpatient:innen in allen Praxen (n = 39), gleiche Anzahl von Praxen zu allen Umstellungszeitpunkten, das heißt Wechsel von der Kontrolle zur Intervention, konstante Ereignisrate in der Kontrollgruppe über alle Quartale) und Analysen auf quartalsweise Daten eine Power von 80 Prozent erreicht werden kann.

Praxiseinschluss und Randomisierung: Die Randomisierung erfolgte auf Praxisebene, das heißt, alle einer Praxis angehörenden Ärzt:innen und Patient:innen erhielten denselben Gruppenstatus, um Kontaminationseffekte zu vermeiden. Die Randomisierung einer Praxis erfolgte, nachdem mindestens eine Ärztin bzw. ein Arzt der Praxis ihr bzw. sein Einverständnis zur Studienteilnahme erklärt hatte. Willigten weitere Ärzt:innen der Praxis zu einem späteren Zeitpunkt in die Teilnahme ein, so wurden auch diese der zugeteilten Gruppe der Praxis zugeordnet. Die Praxen wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 dem Interventions- oder

Kontrollarm zugewiesen. Die balancierte Randomisierung wurde monatlich durchgeführt, um in jedem Quartal Behandlungsgruppen von annähernd gleicher Größe zu erhalten.

Verblindung: Aufgrund der Art der Intervention konnten weder die Hausärzt:innen noch ihre Patient:innen während der Interventionsphase verblindet werden, noch konnte aufgrund der Datengrundlage das AdAM-Studienteam für die Behandlungszuweisung bzw. Gruppenzugehörigkeit in der Auswertung verblindet werden.

Ein- und Ausschlusskriterien: Eingeschlossen wurden hausärztliche Praxen mit

- Gesundheitsleistungen für Patient:innen, die in der gesetzlichen Krankenversicherung BARMER versichert sind,
- Ärzt:innen, die auf Allgemeinmedizin bzw. Innere Medizin spezialisiert sind oder ohne Fachgebiet,
- mindestens zehn potenziell einschussfähigen Patient:innen,
- Zugang zur Website der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe (KVWL) über eine gesicherte Verbindung (VPN), die sowohl von niedergelassenen Ärzt:innen als auch von medizinischen Fachangestellten genutzt werden kann,
- dem Einverständnis der Prüfarzt:innen zur Erfüllung der vertraglichen Verpflichtungen, die sich aus der Studie ergeben,

und erwachsene Patient:innen,

- die im Studienzeitraum bei der BARMER krankenversichert waren und
- Verordnungen über mindestens fünf Präparate (unterschiedliche ATC-Codes) über mindestens zwei Quartale aufwiesen.

Patient:innen, die die oben genannten Einschlusskriterien erfüllen, gelten als sogenannte Potentialpatient:innen.

Für die Teilnahme an der Intervention musste zusätzlich gewährleistet sein, dass die Patientin bzw. der Patient oder ein gesetzlicher Vormund zur Einwilligung befähigt, das heißt geschäftsfähig ist.

Patient:inneneinschluss: Die Daten aller Patient:innen einer in AdAM eingeschriebenen Praxis, die die Einschlusskriterien erfüllten (sogenannte Potenzialpatient:innen), wurden aus pseudonymisierten Arzneimittelabrechnungsdaten der BARMER identifiziert und dem Arzt bzw. /der Ärztin als Hausarzt bzw. Hausärztin zugeordnet, von dem bzw. der sie die meisten Verordnungen im letzten halben Jahr erhalten hatten. Den Ärzt:innen der AdAM-Interventionsgruppe wurde zunächst zu Beginn der Intervention eine Liste ihrer Potenzialpatient:innen per Post zugesandt. Im weiteren Verlauf der Interventionsphase wurden die Patient:innen auf drei Arten rekrutiert:

- Die Hausärzt:innen wurden über ihre Potenzialpatient:innen durch das elektronische Medikationsmanagement-Unterstützungssystem (Software für elektronisches Medikationsmanagement ambulant (eMMa®) der RpDocR Solutions GmbH, Saarbrücken, im Weiteren AdAM-Software genannt) informiert. Dieses zeigte zum Zeitpunkt des Logins eine Liste aller Potenzialpatient:innen an, die zwischenzeitlich ermittelt wurden. So konnte das ärztliche Personal in den Hausarztpraxen seine Potenzialpatient:innen zur Teilnahme einladen. Eine Potenzialpatientin bzw. ein Potenzialpatient erscheint auf der Liste der Potenzialpatient:innen einer AdAM-Hausärztin bzw. eines AdAM-Hausarztes, wenn diese bzw. dieser in den beiden vorletzten Quartalen, die am häufigsten verordnende Hausärztin

bzw. der am häufigsten verordnende Hausarzt war und in diesen beiden Quartalen mindestens vier ATC-Codes verordnet hatte.

- Die BARMER verschickte schriftliche Informationen zur Studie (Informationsschreiben und Flyer) an Potenzialpatient:innen der teilnehmenden Interventionspraxen, damit diese aktiv auf ihre Hausärztin bzw. ihren Hausarzt zugehen konnten. Ziel war es, den Potenzialpatient:innen die Inhalte des AdAM-Projekts zeitnah zu erläutern, Interesse zu wecken und die Einschreibung aktiv zu unterstützen. Die BARMER-Telefonsekretariate standen zur Verfügung, sodass Fragen der Versicherten sofort beantwortet werden konnten. Zusätzlich wurden auf den Internetseiten der BARMER Informationen über die Studie bereitgestellt (tägliche News und FAQ-Liste).
- Die Hausärzt:innen luden Patient:innen aus ihren Praxen ein, welche die Einschlusskriterien erfüllten, aber in den Leistungsdaten (noch) nicht als potenziell teilnahmeberechtigt identifiziert waren (zum Beispiel wegen der Verzögerung der Verarbeitung von Rezeptdaten).

Die Patient:innen wurden nach Einholen einer informierten Zustimmung von den Ärzt:innen in die neue Versorgungsform eingeschrieben und mit der neuen Versorgungsform behandelt.

Potenzialpatient:innen, deren Praxen sich in der Kontrollphase befanden, wurden weiterhin, wie gewohnt, versorgt, bis ihre Praxis fünf Quartale nach der Randomisierung auf die Intervention umgestellt wurde. Die Rekrutierung der Patient:innen und die Durchführung der Intervention für die ehemaligen Kontrollpraxen erfolgte dann ebenfalls wie oben beschrieben. **Outcomes:** Das **primäre Ziel** dieser Studie bestand darin, nachzuweisen, dass ein elektronisches System zur Unterstützung des Medikationsmanagements (komplexe Intervention) den **kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Krankenhauseinweisungen** jeglicher Ursache bei erwachsenen Patient:innen mit Multimedikation im Vergleich zur üblichen Versorgung im Rahmen einer Hausarztpraxis reduzierte.

Das zweite Hauptziel war die Bewertung, ob die Intervention

- die Gesamtmortalität vermindert,
- die Hospitalisierung jedweder Genese vermindert und
- die Verschreibungsqualität und Arzneimitteltherapiesicherheit

bei erwachsenen Patient:innen mit Multimedikation verbessert.

Zur Bewertung von Verschreibungsqualität und Arzneimitteltherapiesicherheit wurden aus der Literatur a priori eine Reihe von Kriterien definiert.

Statistische Auswertung:

Primärer Endpunkt: Der primäre Endpunkt wurde pro Quartal während des gesamten Datenerhebungszeitraums von 14 Quartalen (4. Quartal 2017 bis 1. Quartal 2021) erhoben. Das Beobachtungsende (Austritt aus der Kohorte) für alle Patient:innen war das Ende des 1. Quartals 2021.

Sekundäre Endpunkte: Die Daten für die Ermittlung der sekundären Endpunkte Krankenhausaufenthalte und Tod lagen identisch zum primären Endpunkt vor. Die Daten für die übrigen sekundären Endpunkte lagen bis einschließlich zum 4. Quartal 2020 vor, da die Verordnungsdaten für das 1. Quartal 2021 bis zum Studienende nicht vorlagen.

Die sekundären medikationsbezogenen 29 Endpunkte schlüsselten sich auf in 19 „PIM-related high-risk prescribing“ (SOpim) und zehn „underused medication“ (SOum), die auf Quartals-ebene berechnet wurden, sowie acht krankenhausbegogene Endpunkte, die wiederum aus den 29 medikationsbezogenen Endpunkten aggregiert berechnet wurden. Zur Ermittlung der Endpunkte wurden von Mitarbeiter:innen des IfA Referenzen identifiziert, die zeigen konnten, dass gewisse Kombinationen ein hohes Gesundheitsrisiko für Patienten bergen. Diese Risiken betreffen gastrointestinale Blutungen,²¹⁻²⁴ kardiovaskuläre Komplikationen^{21-23,25-27} und Stürze.²⁷ Den Risikokombinationen wurden von den Mitarbeiter:innen strukturiert die betreffenden ICD- und ATC-Codes zugeordnet und kombiniert. Die Endpunkte sind entsprechend dieser Definitionen gruppenweise über Boolesche Operatoren (OR, AND, ANY, EXCLUDE) verknüpft worden und lagen als EXCEL-Datei (siehe Anlage 10) vor. Diese Datei wurde automatisiert in die Projektdatenbank importiert. Per SQL-Skript wurden sowohl die ATC- und ICD-Angaben als auch die Booleschen Operatoren im Sinne eines Parser-Vorgangs in einen Syntaxbaum umgewandelt. Per SQL-basierter und dynamisch programmierter Schleifensteuerung konnten so aus den versichertenbezogenen Verordnungs- und Diagnose-Tabellen der Datenbank (siehe unten) das Auftreten oder Fehlen von quartalsbezogenen bzw. ereignisbezogenen (Krankenhausaufenthalte) Endpunkten versichertenbezogen berechnet werden.

Die primäre Analyse erfolgte nach dem **Intention-To-Treat-Prinzip (ITT) anhand der Leistungsdaten der Krankenkasse BARMER (Sekundärdatenanalyse)**. Für die Sekundärdatenanalyse wurde als Datenquelle das wissenschaftliche Datawarehouse (W-DWH) der BARMER genutzt. Der Zugang erfolgt über personalisierte, tokenbasierte, zeitlich begrenzte und geschützte Zugänge. Die Identifikatoren von Versicherten und Leistungserbringer:innen sind vollständig anonymisiert. Die Versicherten der RCT-Studie waren geflaggt und als solche als Teilnehmer:innen erkennbar. Für die teilnehmenden Ärzt:innen stand ebenfalls eine anonymisierte Referenzliste zur Verfügung. Eine Re-Identifikation sowohl von teilnehmenden Versicherten als auch teilnehmenden Ärzt:innen war technisch nicht möglich. Innerhalb der Datenbank konnten die Tabellen über die eindeutigen anonymisierten Studienidentifikatoren auf Versichertenebene und Ärzt:innen- bzw. Praxisebene verlinkt werden.

Die ITT-Population war eine offene Kohorte aus Patient:innen von teilnehmenden AdAM-Hausärzt:innen.

Zum Eintritt in die Kohorte mussten die Patient:innen im Zeitraum vom 4. Quartal 2017 bis zum Ende des 1. Quartals 2021 die folgenden drei Kriterien (Eintrittskriterien) erfüllen:

- Die bzw. der Versicherte erfüllt die Ein- und Ausschlusskriterien für eine Potenzialpatientin bzw. einen Potenzialpatienten (vgl. Ein- und Ausschlusskriterien).

- Die bzw. der Versicherte stand auf der Potenzialpatient:innenliste einer AdAM-Hausärztin bzw. eines AdAM-Hausarztes (Details siehe Eintrittskriterien in die ITT-Population im Evaluationsbericht).
- Die Ärztin bzw. der Arzt hat die Patientin bzw. den Patienten in einem Quartal, in dem diese bzw. dieser auf der Potenzielliste stand, bzw. im nachfolgenden Quartal behandelt (Details siehe Evaluationsbericht: Eintrittskriterien in die ITT-Population im Evaluationsbericht).

Nach dem ITT-Prinzip werden die Praxen und ihre Patient:innen quartalsweise entsprechend der ihr randomisierten Gruppe ausgewertet. Eine Praxis und ihre Potenzialpatient:innen wurden aus der Hauptanalyse (Kontroll- und Interventionsphase) ausgeschlossen, wenn nicht mindestens eine Patientin bzw. ein Patient während der Interventionsphase eingeschlossen wurde (so genannte inaktive Praxen).

Modellierung: Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte mittels eines gemischten logistischen Modells mit der Behandlung als festem Faktor und einem zufälligen Praxen-, einem zufälligen Behandlungseffekt in den Praxen und einem zufälligen Patient:inneneffekt. Letzterer war erforderlich, da im Allgemeinen pro Patient:in Beobachtungen aus mehreren Quartalen in die Analyse eingehen. Das gewählte Design machte es darüber hinaus erforderlich, Zeiteffekte im Modell zu berücksichtigen. Dies geschah über die Einbindung des Quartals als fester Effekt in das Modell. Darüber hinaus wurden das Alter, das Geschlecht, die Pflegestufe und der medikationsbezogene Chronic Disease Score (medCDS; nur der Teil, der auf Grundlage der ATC-Klassifikation berechnet wird) als feste Einflussfaktoren berücksichtigt.

Aufgrund des Voranschreitens der Zeit nehmen Erkrankungslast und das Alter zu, sodass diese Kovariablen im Modell über die Zeit angepasst werden müssen. Diese Adjustierung erfolgte auf zwei unterschiedliche Arten: Bei der ersten Variante wurden im Modell das quartalsweise angepasste Alter, die Pflegestufe und der medCDS und bei der zweiten Variante nur die jeweiligen Werte bei Eintritt in die Kontroll- bzw. Interventionsphase berücksichtigt. Die quartalsweise Adjustierung hat den Nachteil, dass sich eine eventuelle Verbesserung der Kovariablen durch die Intervention zuungunsten des Interventionseffekts auswirkt.

Die oben beschriebenen Modelle wurden auf vier unterschiedliche Populationen angewendet:

- Studienpopulation ohne inaktive Praxen (geplante Hauptanalyse)
- Gesamte Studienpopulation (geplante Sensitivitätsanalyse)
- Studienpopulation ohne inaktive Praxen und nur bis einschließlich Quartal 12 (4. Quartal 2019), das heißt Quartale vor Beginn der Corona-Pandemie (geplante Sensitivitätsanalyse)
- Ursprünglich geplanter Parallelgruppenvergleich ohne inaktive Praxen, das heißt, die Praxen mit ihren Patient:innen werden, wie ursprünglich geplant, ab Randomisierung fünf Quartale beobachtet (geplante Sensitivitätsanalyse; entspricht dem dunkelblauen bzw. orangen Bereich in Abbildung 7. In dieser Population wurden Alter, Pflegestufe und medCDS zu Beginn der Cluster-RCT-Phase berücksichtigt.

Zusätzlich zu den logistischen Modellen mit Messwiederholungen, die für den sekundären Endpunkt Tod nur bedingt geeignet sind, wurden für diesen Endpunkt Cox-Modelle mit zeitabhängigen Kovariablen (Ausnahme: Auswertung des Cluster-RCTs) und einer robusten Varianzschätzung durch Berücksichtigung der Patienten-ID bestimmt. Der Annahme für Cox-Regressionen, dass die Hazardverhältnisse über die Zeit konstant sind (Proportional-Hazards-Annahme), hat man sich grafisch im Falle des ursprünglich geplanten Cluster-RCTs versichert. In dieser Population wurden Alter, Pflegestufe und medCDS zu Beginn der Cluster-RCT-Phase

und in den anderen Populationen phasenweise adjustiert berücksichtigt. Im Unterschied zu den logistischen Modellen konnten aufgrund von Konvergenzproblemen nicht alle zufälligen Effekte gleichzeitig im Modell verwendet werden, sondern es war immer nur die Berücksichtigung eines Cluster-Effektes möglich. Allerdings waren auch bei den logistischen Modellen die zufälligen Effekte für die Cluster-ID sehr klein, sodass die Entscheidung letztendlich darauf fiel in der Cox-Analyse den Patienteneffekt zu berücksichtigen. Als Sensitivitätsanalyse wurden die analogen Cox-Modelle nur mit Cluster-ID anstelle der Patienten-ID berechnet. Die Ergebnisse änderten sich dadurch nicht.

„Dosis-Wirkungs-Analyse“: Beim Stepped-Wedge-Design konnten durch die zeitversetzte Implementierung der Intervention Patient:innen, die verstarben, während sie noch Teil der Wartegruppe waren, nicht mehr – wie im Protokoll vorgesehen – in die Interventionsphase eintreten. Da die in der Wartegruppe Verstorbenen nicht mit Beginn der Interventionsphase in die Teilnahme an der Studie einwilligen konnten, konnten sie auch nicht in einer Per-Protocol-Analyse in den kombinierten primären Endpunkt „Hospitalisierung und Tod“ eingehen. Dadurch entsteht ein Selektionsbias. Anstelle der Per-Protocol-Analyse wurde somit zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Anteil der eingeschriebenen Patient:innen und der Ereignisrate ein gemischtes Poissonmodell auf Clusterebene mit der abhängigen Variable „Anzahl Ereignisse im primären Endpunkt“ gerechnet. Als unabhängige Variablen gingen der Anteil eingeschriebener Patient:innen, das mittlere Alter, die mittlere Pflegestufe und der mittlere medCDS pro Cluster sowie ein zufälliger Clustereffekt in das Modell ein. Der Effektschätzer aus diesem Modell ist als maximal möglicher Interventionseffekt zu interpretieren, sofern alle Potenzialpatient:innen eingeschrieben werden würden.

Subgruppenanalysen: Alle Subgruppenanalysen wurden in der Studienpopulation ohne inaktive Praxen und nur in den Quartalen vor Beginn der Corona-Pandemie durchgeführt. Die Wahl der Subgruppen ist darin begründet, dass man innerhalb dieser von größeren Therapieeffekten ausgehen würde, da die jeweils ausgeschlossenen Patient:innen voraussichtlich nicht oder nur eingeschränkt in Hausarztpraxen behandelt werden bzw. ihre Medikationen eher von Fachärzt:innen überwacht und eingestellt werden.

Folgende Subgruppen wurden definiert:

- Patient:innen, die keine oder nur für ein Quartal eine Tumordiagnose/-behandlung im Studienverlauf aufwiesen (geplante Subgruppenanalyse)
- Patient:innen, die nicht dialysepflichtig im Studienverlauf waren (geplante Subgruppenanalyse)
- Patient:innen, die nicht Palliativpatient:innen im Studienverlauf waren (geplante Subgruppenanalyse)
- Patient:innen mit einer Pflegestufe von ≤ 2 (ungeplante Subgruppenanalyse)

5.2.2 Gesundheitsökonomische Evaluation

Für die gesundheitsökonomische Evaluation wurde die GKV-Perspektive eingenommen und die Routinedaten wurden quartalsweise bezogen auf Versichertenebene ausgewertet. Die Analysen der gesundheitsökonomischen Evaluation erfolgten, analog zur Evaluation der Wirksamkeit, nach dem ITT-Prinzip. Im Rahmen der primären Analysen der gesundheitsökonomischen Evaluation wurde das ITT-Kollektiv inklusive der inaktiven Cluster berücksichtigt. Die Analyse des ITT-Kollektivs ohne die inaktiven Cluster bildete eine sekundäre Analyse.

Die entstandenen Kosten und die in Anspruch genommenen Leistungen wurden deskriptiv anhand von Mittelwerten ausgewertet. Für die Gesamtkosten und die ausgewählten Leis-

tungsbereiche (ambulante Kosten, stationäre Kosten, Arzneimittelkosten) wurde mittels linear gemischter Modelle der Einfluss der Intervention auf die entstandenen Kosten ausgewertet. Anschließend wurde im Rahmen einer Kosten-Effektivitäts-Analyse das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis für den kombinierten Endpunkt Hospitalisierung und bzw. oder Tod berechnet. Durch eine probabilistische Sensitivitätsanalyse wurde die Robustheit des Ergebnisses des inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses überprüft. Eine detailliertere Beschreibung des methodischen Vorgehens bei der gesundheitsökonomischen Evaluation ist dem Evaluationsbericht zu entnehmen.

5.3 Formative Evaluation: fördernde und hemmende Faktoren bei der Implementierung

5.3.1 Hausärztliche Perspektive

Die hausärztliche Perspektive hinsichtlich der förderlichen und hemmenden Faktoren bei der Implementierung und Anwendung der AdAM-Software wurde in der formativen Evaluation untersucht.

Im Rahmen der qualitativen Teilstudie wurde zunächst eine thematische Literaturrecherche im Bereich der Implementierungsforschung durchgeführt, um theoriebasiert Leitfäden zu entwickeln. Insgesamt wurden acht Einzelinterviews (siehe Anhang 1) und zwei Fokusgruppen mit insgesamt sieben Teilnehmenden der Kontrollgruppe (siehe Anhang 2) und zwei Fokusgruppen mit insgesamt zwölf Teilnehmenden der Interventionsgruppe (siehe Anhang 3) geführt. Die Rekrutierung sowie die Ansprache und der Zeitpunkt der Ansprache der Ärzt:innen erfolgte aus datenschutzrechtlichen und implementierungspraktischen Gründen mit Unterstützung der KVWL. Die Ansprache geschah auf verschiedenen Wegen: Es wurden sowohl Flyer zur freiwilligen Teilnahme in der Interventionsgruppe im Rahmen der Ärzt:innenschulungen verteilt sowie per Fax versendet (Kontrollgruppe). Die Auswahl der Interviewteilnehmenden erfolgte anhand der Kriterien Alter, Geschlecht, Region sowie Zugehörigkeit zur Warteliste Kontrollgruppe oder Interventionsgruppe. Die Interviews und Daten aus den Fokusgruppen wurden per Audioaufnahme aufgezeichnet und regelgeleitet wörtlich transkribiert. Die Datenauswertung erfolgte inhaltsanalytisch²¹ mit dem Ziel, eine Bandbreite relevanter Themen zu erfassen. Ergebnisse wurden genutzt, um passende Instrumente für die postalische Fragebogenerhebung auszuwählen oder zu entwickeln. In einem weiterführenden Analyseschritt mit dem Ziel der Habitus-Rekonstruktion wurde die dokumentarische Methode angewendet.²² Hierzu wurde das Datenmaterial der Fokusgruppendifkussionen mit einem hohen Anteil an Narrationen und selbstläufigen Interaktionen sequenziell analysiert. Die Kodierungen der Inhaltsanalyse sowie Interpretationen und die Auswahl der Sequenzen für die Analyse mit der dokumentarischen Methode erfolgten durch zwei unabhängig kodierende wissenschaftliche Projektmitarbeiter:innen. Abschließend wurden die qualitativen Ergebnisse in institutsinternen Forschungsworkshops reflektiert und konsentiert. Für die Analyse wurde unterstützend die Software MAXQDA 12 eingesetzt.

Im Rahmen der quantitativen Teilstudie wurde anhand der recherchierten Literatur und der Ergebnisse der qualitativen Teilstudie ein Fragebogen zur standardisierten Befragung aller teilnehmenden Ärzt:innen entwickelt (siehe Anhang 4). Ein Pretesting des Erhebungsinstruments wurde durchgeführt. Um eine angemessene Rücklaufquote zu erreichen, wurden die Teilnehmenden in Anlehnung an Dillmann's Total-Design-Methode dreimal an die Teilnahme an der Befragung erinnert.²³ Die quantitativen Daten wurden deskriptiv ausgewertet, Zusammenhangsanalysen und eine Strukturgleichungsmodellierung durchgeführt. Zusätzlich wurde ein standardisierter Kurzfragebogen entwickelt (siehe Anhang 5), um teilnehmende, aber inaktive Hausärzt:innen zu befragen.

5.3.2 Patient:innenperspektive

Da die Auswertung von Interventionsstudien sich häufig auf den Effekt der Intervention beschränkt, werden negative Begleiterscheinungen oft nicht untersucht. Um auch diesen Aspekt in der AdAM-Studie abzudecken und um eine mögliche Umsetzung in die Regelversorgung zu erleichtern, wurden förderliche und hinderliche Faktoren bei der Implementierung der Intervention aus Sicht der teilnehmenden Patient:innen ermittelt. Hierzu wurden qualitative Interviews mit den Betroffenen durchgeführt. Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auf nicht beabsichtigte negative Konsequenzen gelegt, wie etwa Unbehagen gegenüber der neuen Technologie oder ein Informationsaustausch zwischen verschiedenen Heilberufler:innen.

Patient:innen, die bereits an der Intervention teilnahmen, wurden von der BARMER angeschrieben oder von ihren teilnehmenden Hausärzt:innen angesprochen, ob sie an einem Interview teilnehmen wollten. Es war vorgesehen, etwa 20 Patient:innen einzeln via Telefon befragen zu lassen. Die ausgewählten Patient:innen sollten möglichst divers bezüglich Alter, Geschlecht und zugeordneter Interventionspraxis sein. Da sich gerade in der Anfangsphase die Rekrutierung als schwierig erwies, wurde die Studienpopulation auf ein Convenience Sample aus Patient:innen der Teilnehmer:innen der Ärzt:innenbefragung umgestellt und beschlossen, die Rekrutierung nicht bei starr 20 Teilnehmer:innen zu beenden, sondern sobald eine Datensättigung vorlag. Da individuell auf die Teilnehmer:innen zugegangen und zeitnah Interviewtermine vereinbart wurden, war ein Drop-out nicht zu erwarten.

Für die Interviews wurden semistrukturierte Leitfäden (siehe Anhang 6) entwickelt und in drei Interviews pilotiert. Die Interviews wurden telefonisch durchgeführt, bei vorliegendem Einverständnis der Patient:innen aufgezeichnet und transkribiert. Die qualitative Inhaltsanalyse dieser Transkripte erfolgte nach wissenschaftlichen Standards²⁴ unabhängig durch zwei Wissenschaftler:innen per deduktiv-induktivem Ansatz.

5.4 Prozessevaluation

Die im Rahmen von AdAM durchgeführte Prozessevaluation umfasst vier Dimensionen der Implementation und Anwendung der AdAM-Software. Sie orientiert sich an britischen Konsensus-Empfehlungen, der „Medical Research Council Guidance“ und dem „MRC process evaluation framework“.²⁵ Die in den MRC-Guidelines definierten Dimensionen und die Anpassung an die Anwendung der AdAM-Software werden im Folgenden kurz erläutert.

5.4.1 Dimension „Reach“

Diese Dimension beschäftigt sich mit der Reichweite der Intervention, das heißt mit der Frage, ob die Studienteilnehmer:innen interveniert wurden, die dafür laut Studienprotokoll vorgesehen waren, und wie diese sich von der definierten Intention-To-Treat-Studienpopulation bezüglich Alter, Geschlecht und Krankheitsstatus unterscheiden. Dies dient zum einen dem Nachweis, ob eine Strukturgleichheit unter den teilnehmenden Ärzt:innen besteht, zum anderen zeigt es, ob spezielle Patient:innengruppen prioritär interveniert werden.

Dazu wurden

- die in der AdAM-Software intervenierten Patient:innen (= PP2-Population) mit den „nur“ eingeschriebenen AdAM-Teilnehmer:innen (= Studienteilnehmer:innen ohne Intervention = PP1-Population)
- und die in der AdAM-Software intervenierten Patient:innen (= PP2-Population) mit den Versicherten, die „nur“ auf der Potenzialliste (= ITT-Population) standen, verglichen.

Analog dazu wurden die Vergleiche auf Hausärzt:innen- und Praxisebene durchgeführt. Die Daten für die Patient:innenvergleiche wurden mit pseudonymisierten Daten aus dem W-DWH

der BARMER, die Vergleiche auf Ärzt:innen- und Praxisebene wurden mittels pseudonymisierter Daten der KVWL durchgeführt. Methodisch wurden die Gruppenvergleiche mittels logistischer Regression durchgeführt, wobei die Gruppenzugehörigkeit als abhängige Variable definiert wurde.

5.4.2 Dimension „Dose“

In dieser Dimension wurde untersucht, ob und wie stark sich die Warnmeldungen zum Arzneimittelregime eines Patienten oder einer Patientin in der AdAM-Software innerhalb des definierten Zeitraums reduziert haben und ob es Priorisierungen bezüglich des Schweregrads und der Art der Warnmeldungen gab. Als definierter Zeitraum wurden zwei Datumsstempel in der AdAM-Software implementiert: T_0 (Datum): erster Aufruf des Patienten bzw. der Patientin in der AdAM-Software; T_1 (Datum): zwei Monate später. Die Zeitspanne von zwei Monaten zwischen T_0 und T_1 wurde als pragmatischer Kompromiss gewählt, einerseits um zu gewährleisten, dass genügend Zeit für das Medikationsreview und die Medikationsanpassung auf Patient:innenseite zur Verfügung steht. Auf der anderen Seite sollte die Wahrscheinlichkeit der Verschreibung einer neuen medikamentösen Therapie berücksichtigt werden. Aus eigener Vorstudie liegen uns dazu Daten vor, nach denen in mehr als 80 % aller Patient:innen mindestens eine Veränderung der verordneten Wirkstoffe im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten registriert wurde.³³

Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die nur die Warnmeldungen zu T_1 mit einbezogen, sofern diese ärztlicherseits nicht mit einer Notiz versehen worden waren, sodass Warnmeldungen, deren Risiken dem Arzt bzw. der Ärztin bekannt waren, die aber als wenig relevant für den Patienten bzw. die Patientin eingeschätzt wurden oder die in Kauf genommen werden mussten, ausgeschlossen wurden. Dies unterstreicht die Individualität jedes Einzelfalls und berücksichtigt die Therapiehoheit der Ärztin bzw. des Arztes.

Als weitere Sensitivitätsanalysen wurden in der „Dose“-Dimension (und nachfolgend in der „Fidelity“-Dimension) nur die PP2-Populationen untersucht, die das erste Einschlusskriterium (Anamnese komplett) erfüllt haben (siehe Ein- und Ausschlusskriterien unter Punkt 5.2.1). Hier ist davon auszugehen, dass durch Auslösung des Buttons „Anamnese komplett“ der Arzt bzw. die Ärztin im Sinne der Intervention gearbeitet hat und die Alerts vollständig generiert werden konnten.

Um für den Clustereffekt auf Ärzt:innenebene zu adjustieren, wurde ein Multilevel-Modell mit der pseudonymisierten Ärzt:innen-ID als Zufallseffekt gerechnet. Die Gesamtzahl der Alerts ging dabei als abhängige Variable in das Modell und die Zeitpunkte T_0 und T_1 als Prädiktoren ein. Zusätzlich wurde das Modell nach Alter, Geschlecht und Anzahl der Verordnungen stratifiziert. Weiterhin wurde die Vollständigkeit der Dokumentation verschiedener physiologischer Parameter wie Gewicht, Körpergröße und Kreatininwert der Patient:innen in der AdAM-Software untersucht.

5.4.3 Dimension „Fidelity“

Diese Dimension untersucht die „Vertrauenswürdigkeit“ der Umsetzung der Intervention und wurde in AdAM so operationalisiert, dass schwerwiegende Warnmeldungen als besonders handlungsbedürftig angesehen wurden. Sofern alle Warnmeldungen dieser Stufe in einem Fall aufgelöst oder mit einer Begründung versehen wurden, galt dieser als erfolgreich bearbeitet im Sinne der „Fidelity“-Dimension. Es erfolgte eine prozentuale Berechnung pro Alert-Kategorie dazu, welcher Anteil an Patient:innen eine solche Behandlung erfahren hatte.

5.4.4 Dimension „Tailoring“

In dieser Dimension wurde untersucht, welche individuellen Anpassungen an der Intervention vorgenommen worden sind, um sie besser in die tägliche Praxisroutine einzugliedern. Dazu wurde zeitlich die Nutzungshäufigkeit (Wochentage, Monate, Quartale etc.) der AdAM-Software an T₀ untersucht.

5.4.5 Prinzipien der Datenauswertung

Die Datenauswertung in der Prozessevaluation ist explorativer Natur und basiert daher größtenteils auf deskriptiver Statistik. Wenn Signifikanztests durchgeführt worden sind, wurde zweiseitig getestet mit einem Signifikanzniveau von alpha = 5 Prozent.

5.4.6 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Alle Patient:innen wurden eingeschlossen, für die einer der folgenden Punkte zutrifft:

- Es wurde in der AdAM-Software durch die Ärztin bzw. den Arzt „Anamnese komplett“ bestätigt.
- Es wurde ein Medikationsplan aus der AdAM-Software heraus gedruckt.
- Es wurden mindestens fünf Medikamente in die AdAM-Software eingegeben.

Die Einschlusskriterien wurden dabei in absteigender Reihenfolge prioritär behandelt. Zusätzlich wurden für den Gruppenvergleich der Patient:innen in der Dimension „Reach“ alle Potenzialpatient:innen der ITT-Population betrachtet.

5.4.7 Covid-19-bedingte Auswirkungen auf die Dimension der Prozessevaluation

Um die Folgen der Covid-19-Pandemie auf das Nutzungsverhalten der AdAM-Software abzuschätzen, wurden einzelne Indikatoren der untersuchten Dimensionen im Vergleich vor und während der Pandemie berechnet. Die Unterscheidung der Zeiträume vor und während der Pandemie wurde anhand von T₀ festgelegt (Stichtag 01.04.2020).

5.5 Nachhaltigkeitsanalyse

Die Nachhaltigkeitsanalyse im Rahmen des AdAM-Projekts zielt darauf ab, die Kontextfaktoren zu ergründen, in denen die Anwendung der neuen Versorgungsform AdAM stattfindet. Mit Kontextfaktoren sind Aspekte gemeint, die einen Einfluss auf die Arbeit in einer Arztpraxis haben. Dazu können Eigenschaften des Teams bzw. der Individuen zählen, aber auch äußere Rahmenbedingungen. Durch klassische Studiendesigns wie zum Beispiel eine randomisierte kontrollierte Studie werden diese Kontextfaktoren in der Regel ausgeschlossen, um Verzerrungen zu vermeiden.

Im Gegensatz dazu zielt die vorliegende Nachhaltigkeitsanalyse darauf ab, ebendiese Kontextfaktoren zu ergründen, um ein besseres Verständnis interner Implementierungs- und Anwendungsprozesse zu generieren. Die Nachhaltigkeitsanalyse soll helfen, Erkenntnisse abzuleiten, wie Implementierungsprozesse in Bezug auf die Verstetigung und bzw. oder Ausweitung der neuen Versorgungsform AdAM gestaltet werden können. Als Methode wurde dafür die Qualitative Comparative Analysis (QCA) angewendet, welche sowohl quantitative (Identifikation relevanter Kontextfaktoren) als auch qualitative Analysen (Verständnis der Implementierungsmechanismen) mit Blick auf einen festgelegten Outcome umfasst.

5.5.1 Quantitative Analyse

Den Nachhaltigkeitsanalysen wurde als theoretische Grundlage das aus den USA stammende Practice Change and Development Model (PCD)^{26,27} zugrunde gelegt und im Rahmen eines standardisierten Fragebogens (Survey 2) operationalisiert. Im PCD-Modell werden Praxen in diesem Modell als komplexe, adaptive Systeme verstanden, die durch vier sich wechselseitig bedingende Faktoren determiniert werden (siehe Abbildung 8). Die oberen beiden Elemente beziehen sich auf das Innere, die unteren beiden auf das Äußere der Praxis.

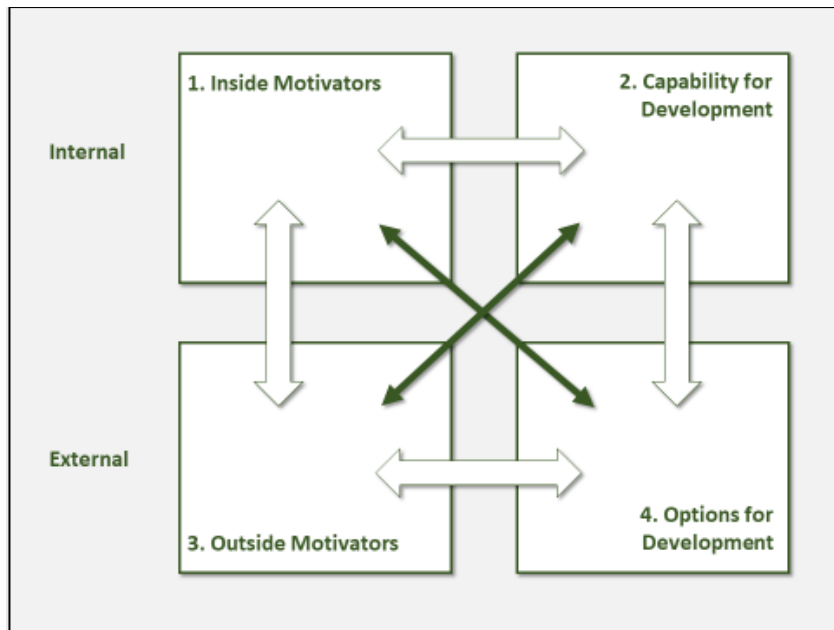


Abbildung 8: Practice Change and Development Model (eigene Darstellung nach Miller et al. 2010)

Die *Inside Motivators* sind eigene motivationale Anreize der Praxen. Sie können sich durch hohes Engagement der Praxisleitung genauso wie durch (einzelne) motivierte Mitarbeitende äußern. Im Survey wurden die *Inside Motivators* (s.o.) mit dem standardisierten Instrument ORIC operationalisiert, das die Veränderungsbereitschaft misst, eine für den organisatorischen Wandel notwendige kollektive Eigenschaft.²⁸

Die inneren Eigenschaften, die eine Praxis zum Wandel befähigen, werden unter *Capability for Development* zusammengefasst. Hierzu gehören die personellen und zeitlichen Ressourcen sowie die Resilienz des Teams (*adaptive reserve*), die sich unter anderem daraus speist, ob eine unterstützende Leitung, eine positive Fehler- und Lernkultur, gute Kommunikation sowie effektives Teamwork vorherrschen. Ist die Resilienz stark ausgeprägt, vermag eine Praxis auch in Krisen oder bei großen Veränderungen zu lernen und sich weiterzuentwickeln. Operationalisiert wurde die *Capability* ebenfalls durch ein standardisiertes Befragungsinstrument, den *Practice Adaptive Reserve* (PAR) Questionnaire.²⁹ Zusätzlich wurden zwei selbstentwickelte Statements zu den Ressourcen der Praxen berücksichtigt:

- „Wir verfügen über die zeitlichen Ressourcen, um uns einem solchen Projekt angemessen widmen zu können.“
- „Wir verfügen über die personellen Ressourcen (Ausbildung und Skills der Mitarbeitenden), um uns einem solchen Projekt angemessen widmen zu können.“

Um sich der Motivation, die von außen angeregt wird (*Outside Motivators*), anzunähern, wurde die Rolle der Projektführung (KVWL und BARMER) abgefragt. Hierbei wurde zwischen der Motivation zur Einführung bzw. zur laufenden Anwendung der AdAM-Intervention unterschieden:

- *„Die Kommunikation zum Projekt durch KVWL und BARMER hat mich motiviert, AdAM in meine Arztpraxis einzuführen.“*
- *„Die Kontaktaufnahmen der KVWL während der Projektlaufzeit haben mich motiviert, AdAM anzuwenden.“*

Um einzuschätzen, ob die AdAM-Intervention aus Sicht der Praxen eine geeignete Möglichkeit zum Wandel (*Options for Development*) bietet, wurden drei Statements ausgewählt, die sich auf die Potenziale der Intervention beziehen:

- *„Wir empfinden die AdAM-Software als Bereicherung unserer bisherigen technischen Ausstattung.“*
- *„Meine Erwartungen an die Nutzung der AdAM-Software haben sich erfüllt.“*
- *„Die AdAM-Software gibt mir Entscheidungs- und Handlungssicherheit im Rahmen der Arzneimitteltherapie meiner Patient:innen.“*

Die beschriebenen inneren und äußeren Faktoren werden in der QCA auf ihr Zusammenwirken und ihre Bedeutung für das Vorliegen eines bestimmten Outcomes hin analysiert. Für die Nachhaltigkeitsanalyse wurde hierbei nicht auf den primären Endpunkt der Studie zurückgegriffen, sondern ein eigener Outcome mit implementierungswissenschaftlichem Fokus entwickelt und ebenfalls im Survey abgefragt. Die Befragten sollten rückblickend einschätzen, ob sie die Intervention ihrem eigenen Empfinden nach sinngemäß anwenden konnten: *„Ich habe die AdAM-Software bei allen eingeschriebenen Patient:innen, wann immer aus meiner Sicht notwendig, eingesetzt.“*

Der Survey (siehe Anhang 7) enthielt zur besseren Einbettung des PCD in den Gesamtkontext des Projekts sowie zur Interpretation des Implementierungserfolgs und der QCA-Ergebnisse mit Blick auf das Nutzungsverhalten zusätzliche Items. Erhoben wurden die wahrgenommene Relevanz des Themas Multimedikation, das Nutzungsverhalten der Befragten, bewertende Resümeefragen sowie demografische Angaben der Befragten bzw. der Praxis.

Der zweite AdAM-Survey wurde als separate und inhaltlich vom ersten Survey losgelöste Querschnittserhebung von September bis Dezember 2020 durchgeführt. Der Versand der Fragebögen erfolgte aus datenschutzrechtlichen Gründen ähnlich dem ersten Survey durch die KVWL. Angeschrieben wurden 750 aktiv am Projekt AdAM teilnehmende Ärzt:innen, das heißt alle Ärzt:innen in Praxen, welche durch den Einschluss von Patient:innen mit der Intervention in Berührung gekommen sind. Die Auswahl des Adressat:innenkreises erfolgte durch die KVWL auf Basis der zum 01.09.2020 vorliegenden Einschlussdokumentation.

Da die Cluster-RCT zum Befragungszeitpunkt abgeschlossen war und somit alle am Projekt teilnehmenden Praxen den Interventionsstatus erreicht hatten, stand für den Versand des zweiten Surveys eine deutlich größere Anzahl an aktiven Praxen zur Verfügung als beim ersten Survey (vgl. Kapitel 5.3.1).

Die im Rahmen des zweiten Surveys erhobenen Daten bilden die primäre Datenbasis für die Nachhaltigkeitsanalyse. Die Auswertung der Fragebogendaten erfolgte mittels fuzzy-set Qualitative Comparative Analysis (fsQCA). Bei der QCA handelt es sich um einen mengentheoretischen Ansatz, welcher in der Politik- bzw. Sozialwissenschaft seinen Ursprung hat. Die Methode nutzt ein auf Boolescher Algebra basierendes Minimierungsverfahren, um Muster von Eigenschaften zu identifizieren, mit denen das Outcome interpretiert werden kann.^{30,31} Die Eigenschaften wurden in der vorliegenden Analyse durch das operationalisierte PCD besetzt. Ziel der QCA war es, Aussagen darüber zu treffen, welche Kombinationen aus Eigenschaften zu einem Implementierungserfolg führten, um darüber Erkenntnisse für eine mögliche Ausweitung der Intervention abzuleiten.

Die praktische Umsetzung der AdAM-QCA erfolgte mit der Software R (Version 4.0.5) und dem Package „QCA“ (Version 3.12).³² Die vier Elemente des PCD gingen als vier Bedingungen in die

Analyse ein. Die Rohdaten aus dem Fragebogen wurden zunächst gemittelt, auf Praxisebene aggregiert und anschließend für die QCA kalibriert. Da die zugrunde liegenden Items im Fragebogen mittels fünfstufiger Likert-Skala abgefragt wurden (1 = *stimme überhaupt nicht zu*, 2 = *stimme eher nicht zu*, 3 = *teils – teils*, 4 = *stimme eher zu*, 5 = *stimme voll und ganz zu*), orientierte sich die Kalibrierung an dieser Skala. Festgelegt wurden drei qualitative Schwellenwerte, die mittels der direkten Kalibrierungsmethode umgesetzt wurden.

Das Ergebnis der QCA bildete die Basis für weitere methodische Schritte. Es konnten zwei Muster von Eigenschaften identifiziert werden, die im Zusammenhang mit einem erreichten Outcome standen. Da es sich um Eigenschaften der Arztpraxen handelt, wurden diese beiden Muster als Organisationstyp 1 bzw. 2 benannt.

Zur Beschreibung und Interpretation der Organisationstypen wurden weitere Items aus dem Fragebogen deskriptiv ausgewertet. Zusätzlich flossen Daten aus anderen Arbeitspaketen des Projekts als Sekundärquellen in die Nachhaltigkeitsanalysen ein (Strukturdaten der KVWL, Nutzungsdaten der Software, Kennzahlen der Patient:innen aus Routinedaten). Sie wurden aggregiert auf Praxisebene bzw. vergrößert geliefert, sodass eine Rückidentifizierung einzelner Akteur:innen nicht möglich war.

5.5.2 Qualitative Analyse

Die Samplingstrategie orientierte sich an den QCA-Ergebnissen. Zunächst wurden Scores^{31,33} berechnet, um die Zugehörigkeit der Fälle zu den Organisationstypen zu ermitteln (insgesamt 38 Fälle). Da es sich bei der QCA um eine mengentheoretische Methode handelt, werden die Bedingungen und der Outcome als Grad ihrer Zugehörigkeit zu definierten Sets gemessen. Dieser Grad wird mit einem Wert zwischen 0 und 1 ausgedrückt.^{33,31}

Dieses Prinzip wurde genutzt, um die Zugehörigkeit der Praxen zu den beiden Organisationstypen zu bestimmen: Lag sowohl in der Kombination der Bedingungen als auch im Outcome ein Wert von $\geq 0,5$ vor, galt die jeweilige Praxis als sogenannter typischer Fall des Organisationstypen („typical case“).³¹ Im Ergebnis konnten 17 Praxen eindeutig dem Organisationstyp 1 und 31 Praxen dem Organisationstyp 2 zugewiesen werden.

Ziel war es, durch gezielte Ansprache der „typical cases“ mindestens fünf Vertreter:innen je Organisationstyp zu interviewen, um eine Sättigung zu erreichen. In der Summe sollten zehn Interviews in die Analyse eingehen. Im September 2021 erfolgte eine schriftliche Intervieweinladung. Es folgten mehrere Reminder im Abstand von je zwei Wochen sowie eine telefonische Nachfassaktion. Den Interviews lag ein strukturierter Leitfaden (siehe Anhang 8) zugrunde. Entsprechend dem theoretischen Modell, welches für die QCA verwendet wurde, enthielt der Leitfaden Fragen zu den vier Elementen des Practice Change and Development Models. Ziel war es, zum einen die Ergebnisse der QCA zu überprüfen, zum anderen sollten vertiefende Fragen Hinweise zu den Mechanismen geben, die eine erfolgreiche Implementierung der AdAM-Software förderten. Dafür wurde in der Auswertung der Interviews der Ansatz der Realist Evaluation verwendet.³⁴ Die Auswertung erfolgte mit einem Rapid-Ansatz, der auf einer gerichteten qualitativen Inhaltsanalyse basiert, das heißt, die Ergebnisse wurden deduktiv ausgewertet.³⁵ Unmittelbar nach dem Interview erfasste die interviewführende Wissenschaftlerin ihre Ergebnisse tabellarisch. Dabei wurde die Struktur des Leitfadens übernommen: Unterteilt wurden die vier Konstrukte des PCD. Zu jedem Konstrukt wurden eine Zusammenfassung, eine Rationale und gemäß dem Ansatz der Realist Evaluation eine Zuordnung von Kontext, Mechanismus und Outcome vorgenommen. Eine zweite Wissenschaftlerin hörte die Audioaufnahme des Interviews ab und erfasste mit derselben Methode ihre Ergebnisse. Anschließend wurden die Ergebnisse gegenübergestellt und diskutiert. Schließlich wurden konkrete Vorschläge für Implementierungsstrategien abgeleitet.

5.6 Usability-Tests und Kund:innenfeedback zur App *Meine Medikation*

Im ersten Schritt wurde ein sogenannter Crowdtest mit Probanden durchgeführt. Ziel war es, Erkenntnisse über die Nutzungsfreundlichkeit der einzelnen Funktionen der App zu sammeln. Hierzu durchliefen 35 Tester:innen zwölf Use Cases auf ihren Smartphones mit Android sowie IOS und teilten hierzu ihre Erfahrungen mit. Die Teilnehmer:innen stammten aus elf verschiedenen Bundesländern, waren zwischen 31 und 77 Jahre alt und in 15 verschiedenen Branchen tätig. Die Schwerpunkte der Untersuchung lagen auf der Erfassung der Medikamente, dem Einnahmeplan und dem Check von Risiken und Nebenwirkungen. Mithilfe dieses Crowdtests wurden Probleme bei der Nutzung identifiziert und Handlungsempfehlungen zu ihrer Verbesserung entwickelt. Weiter wurde beurteilt, ob die Erwartungen und Wünsche der Zielgruppe erfüllt werden.

Erkenntnisse wurden zu den folgenden Kategorien gesammelt: erster Eindruck, Struktur und Ablauf, Design, Einnahmeplan, Erinnerungsfunktion, Neben- und Wechselwirkungscheck sowie Bearbeitung des Medikationsplans.

Darüber hinaus wurde eine Online-Versichertenbefragung durchgeführt, an der sich 18 Versicherte beteiligten, und Rezensionen in den App-Stores analysiert.

6. Projektergebnisse

6.1 Summative Evaluation

6.1.1 Evaluation der Wirksamkeit

Im Gesamtbild ergibt sich ein positiver Trend der Punktschätzer zugunsten der AdAM-Intervention in verschiedenen Endpunkten sowie im kombinierten primären Endpunkt. Allerdings konnten in den geplanten Hauptanalysen keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe gezeigt werden. Aufgrund des Nichterreichens des Rekrutierungsziels erfolgte ein Wechsel des Studiendesigns vom Cluster-RCT auf ein Stepped-Wedge-Design mit dem Ziel, die Studienpower für die bereits rekrutierten Studienteilnehmer:innen zu maximieren. Wegen der Problematik möglicher Zeiteffekte bei Stepped-Wedge-Studien wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Darin zeigten sich signifikante positive Effekte der AdAM-Intervention auf Mortalität und Hochrisiko-Verordnungen. Insgesamt zeigte sich jedoch, dass die geringe Teilnahme sowohl bezüglich der Teilnahmebereitschaft der Praxen an der Studie als auch bezüglich der geringen Einschreibequote von Potenzialpatient:innen in die AdAM-Intervention für die Evaluation, insbesondere die Erreichung der geplanten Power, problematisch ist. Beides lag deutlich hinter den ursprünglichen Planungen zurück. So konnten anstelle der geplanten 1.078 Praxen nur 688 Praxen (aufgrund der Nebenbetriebsstätten und Praxiswechsel ergaben sich für die Analyse 746 Praxen) für die Studie rekrutiert werden. Insgesamt willigten 937 Ärzt:innen in die Studienteilnahme ein. Das Problem mit der Teilnahmebereitschaft zeigte sich dann auch durch den hohen Anteil von 45 Prozent inaktiven Praxen, das heißt Praxen, die bei keiner einzigen Patientin bzw. keinem einzigen Patienten die AdAM-Intervention durchführten. Nur bei 54 der 325 inaktiven Praxen kann die fehlende Anwendung in Zusammenhang mit der Corona-Pandemie gesehen werden, da ein Interventionsstart nach deren Beginn lag, sodass in den meisten Fällen andere Gründe vorliegen müssen. Auch bei den aktiven Praxen lag die mittlere Einschreibequote der Potenzialpatient:innen nur bei 27 Prozent und damit deutlich unter den ursprünglich angestrebten 80 Prozent. Dies bedingt einen deutlich kleineren (verdünnten) Effekt in der Gesamtpopulation. So reduziert sich das erwartete quartalsweise Odds Ratio (OR) aus den Planungsannahmen von 0,95 bei einer Teilnahmequote von 30 Prozent auf 0,98.

Entsprechend zeigte sich in der geplanten Hauptanalyse inklusive aller Quartale und ohne die inaktiven Praxen keine signifikante Reduktion im kombinierten primären Endpunkt durch die Intervention (1,00 (95 Prozent CI 0,95, 1,05; $p = 0,96$)). Ein ähnliches Bild ergab sich auch für alle wichtigen sekundären Endpunkte, wie Abbildung 9 und Tabelle 1 zeigen.

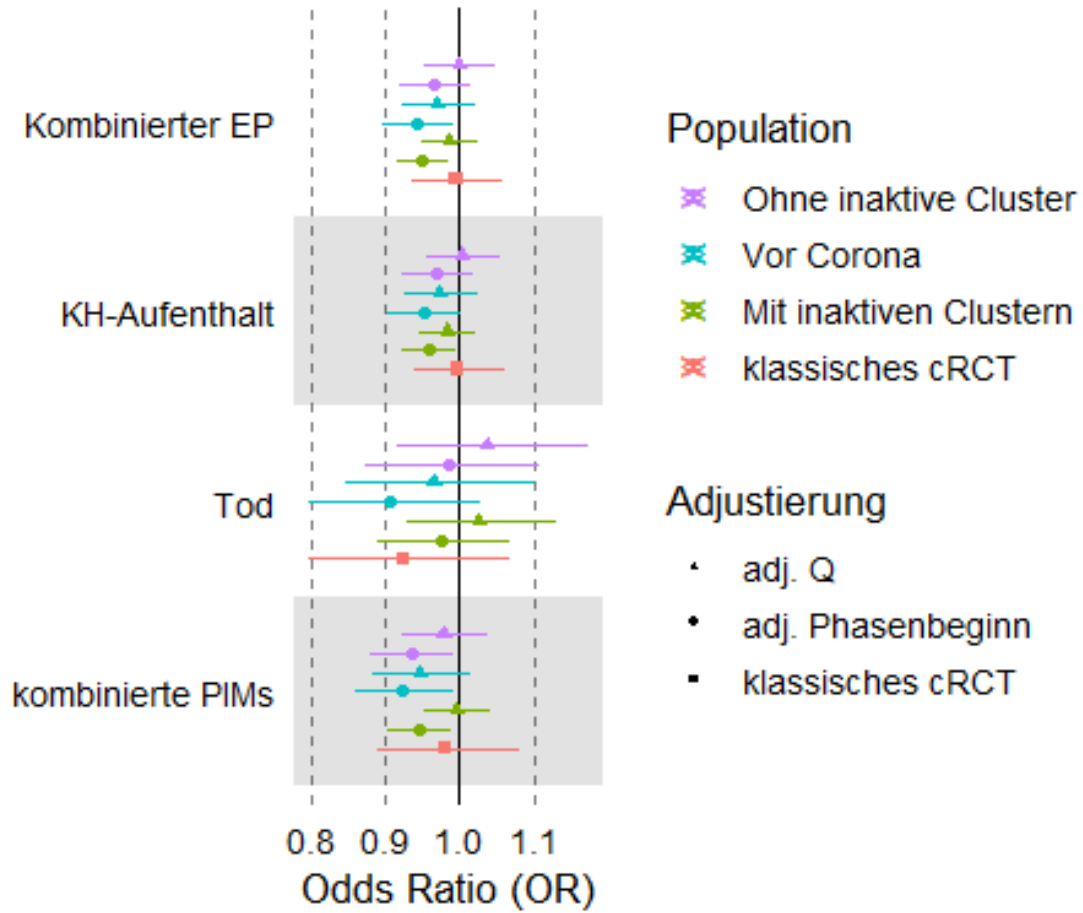


Abbildung 9: Darstellung der Ergebnisse für den primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte

Legende: Dargestellt sind die Ergebnisse in den verschiedenen Analysepopulationen (Farben) und für die verschiedenen Adjustierungsvarianten (Symbole). Ein OR kleiner eins spricht dabei für die Intervention. Adjustierungen: adj. Q – quartalsweise Adjustierung von Alter, Pflegestufe und medCDS, adj. Phasenbeginn – Adjustierung bei Eintritt in die Kontroll- und Interventionsphase von Alter, Pflegestufe und medCDS, klassisches cRCT – Adjustierung bei Beginn der Cluster-RCT-Phase von Alter, Pflegestufe und medCDS. Abk.: kombinierter EP – kombinierter Endpunkt für Gesamtmortalität und Krankenhauseinweisung jedweder Genese (primärer Outcome), KH-Aufenthalt – sekundärer Endpunkt Krankenhauseinweisung, kombinierte PIMs – entspricht SOPim-C (Patients with any risk factor and one or more high-risk prescriptions as defined in SOPim measures 20 to 22), vgl. Tabelle 51 im Anhang des Evaluationsberichts.

Tabelle 1: Ergebnisse für den primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte in Haupt- und Sensitivitätsanalysen der logistischen Regressionsmodelle

Population	Kombinierter EP		KH-Aufenthalt		Tod		Kombinierte PIMs	
	OR (95 % CI) ¹	p-Wert	OR (95 % CI) ¹	p-Wert	OR (95 % CI) ¹	p-Wert	OR (95 % CI) ¹	p-Wert
Ohne inaktive Cluster adj. Q	1,00 (0,95 to 1,05)	0,96	1,00 (0,95 to 1,05)	0,92	1,04 (0,92 to 1,17)	0,57	0,98 (0,92 to 1,04)	0,47
Vor Corona adj. Q	0,97 (0,92 to 1,02)	0,24	0,97 (0,92 to 1,02)	0,30	0,97 (0,85 to 1,10)	0,60	0,95 (0,88 to 1,01)	0,12
Mit inaktiven Clustern adj. Q	0,99 (0,95 to 1,02)	0,48	0,98 (0,95 to 1,02)	0,39	1,03 (0,93 to 1,13)	0,61	1,00 (0,95 to 1,04)	0,85
Ohne inaktive Cluster adj. Phasenbeginn	0,96 (0,92 to 1,01)	0,15	0,97 (0,92 to 1,02)	0,21	0,98 (0,87 to 1,11)	0,79	0,93 (0,88 to 0,99)	0,023
Vor Corona adj. Phasenbeginn	0,94 (0,90 to 0,99)	0,025	0,95 (0,90 to 1,00)	0,061	0,91 (0,80 to 1,03)	0,12	0,92 (0,86 to 0,99)	0,029
Mit inaktiven Clustern adj. Phasenbeginn	0,95 (0,91 to 0,99)	0,007	0,96 (0,92 to 1,00)	0,027	0,97 (0,89 to 1,07)	0,59	0,95 (0,90 to 0,99)	0,016
Klassisches cRCT mit Parallelgruppen-vergleich adj. cRCT-Phasenbeginn	1,00 (0,94 to 1,06)	0,87	1,00 (0,94 to 1,06)	0,93	0,92 (0,80 to 1,07)	0,29	0,98 (0,89 to 1,08)	0,69

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

Lediglich in zwei Sensitivitätsanalysen, basierend auf einer Adjustierung mit den Kovariablen zu dem jeweiligen Phasenbeginn, zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Allerdings weichen die Schätzungen des Therapieeffekts dieser Analysen von der Analyse des Cluster-RCTs ab, sodass durchaus eine verzerrte Schätzung möglich erscheint. Sämtliche berechneten Konfidenzintervalle für das OR des primären Endpunkts beinhalten das aufgrund der niedrigen Teilnahmequote zu erwartende OR von 0,98, sodass ein Interventionseffekt im Bereich der Planungsannahmen nicht ausgeschlossen werden kann.

Insgesamt war nahezu bei allen wichtigen Endpunkten und nahezu in allen Analysepopulationen ein Trend zugunsten der AdAM-Intervention erkennbar. Dieser fiel für den sekundären Endpunkt Tod am deutlichsten aus. Die Kaplan-Meier-Kurve für den Parallelgruppenvergleich

in dem ursprünglich geplanten Cluster-RCT zeigt, dass die Proportional-Hazards-Annahme für Cox-Regressionen erfüllt ist (Abbildung 10).

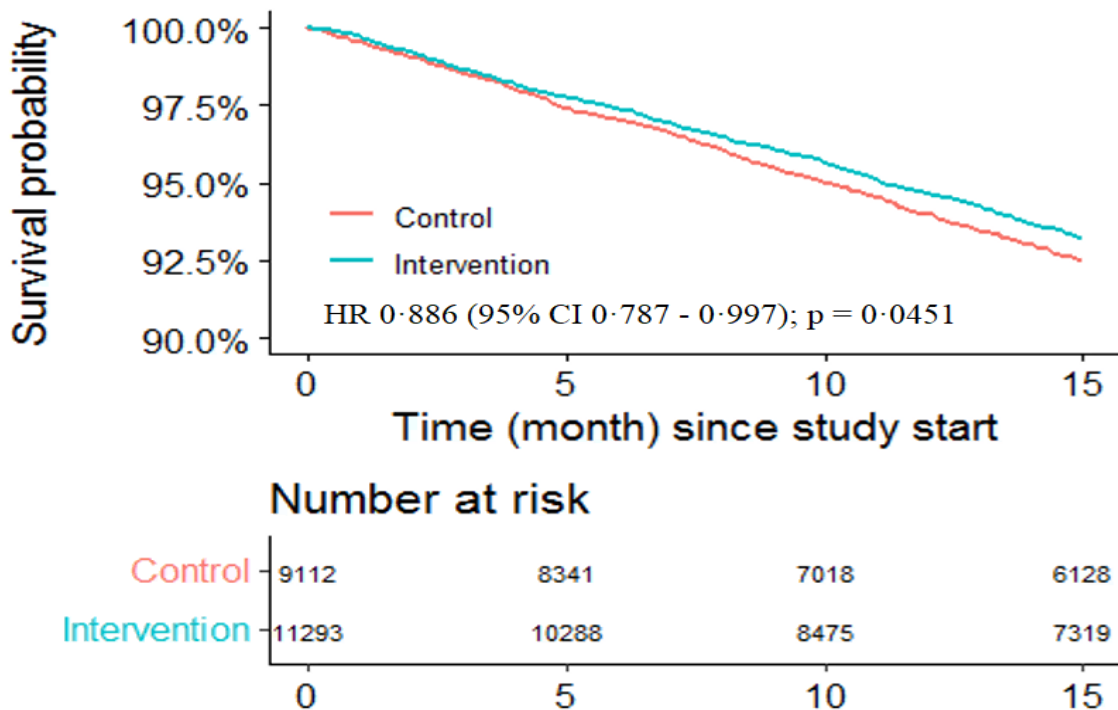


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve im ursprünglich geplanten Cluster-RCT

Somit wurden zusätzlich zu den logistischen Modellen mit Messwiederholungen für den Endpunkt Tod als ungeplante Sensitivitätsanalyse noch Cox-Modelle bestimmt. Hier zeigte sich in den Analysen mittels der Cox-Modelle für alle Analysepopulationen eine signifikante Reduktion der Mortalität durch die AdAM-Intervention, wie Abbildung 11 und Tabelle 2 zeigen. Diese lag zwischen 10 und 20 Prozent % (HR zwischen 0,8 und 0,9). Nach einem Jahr ergab sich eine geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit von 94% in der Kontrollgruppe und 94,7% in der Interventionsgruppe. Auf ein Jahr hochgerechnet versterben somit etwa sieben von 1.000 Patient:innen weniger als in der Regelversorgung. Werden diese beobachteten Effekte auf die gesamte Bundesbevölkerung hochgerechnet (nicht standardisiert), könnten ca. 65.000 bis 70.000 Todesfälle bei erwachsenen Patient:innen vermieden werden.

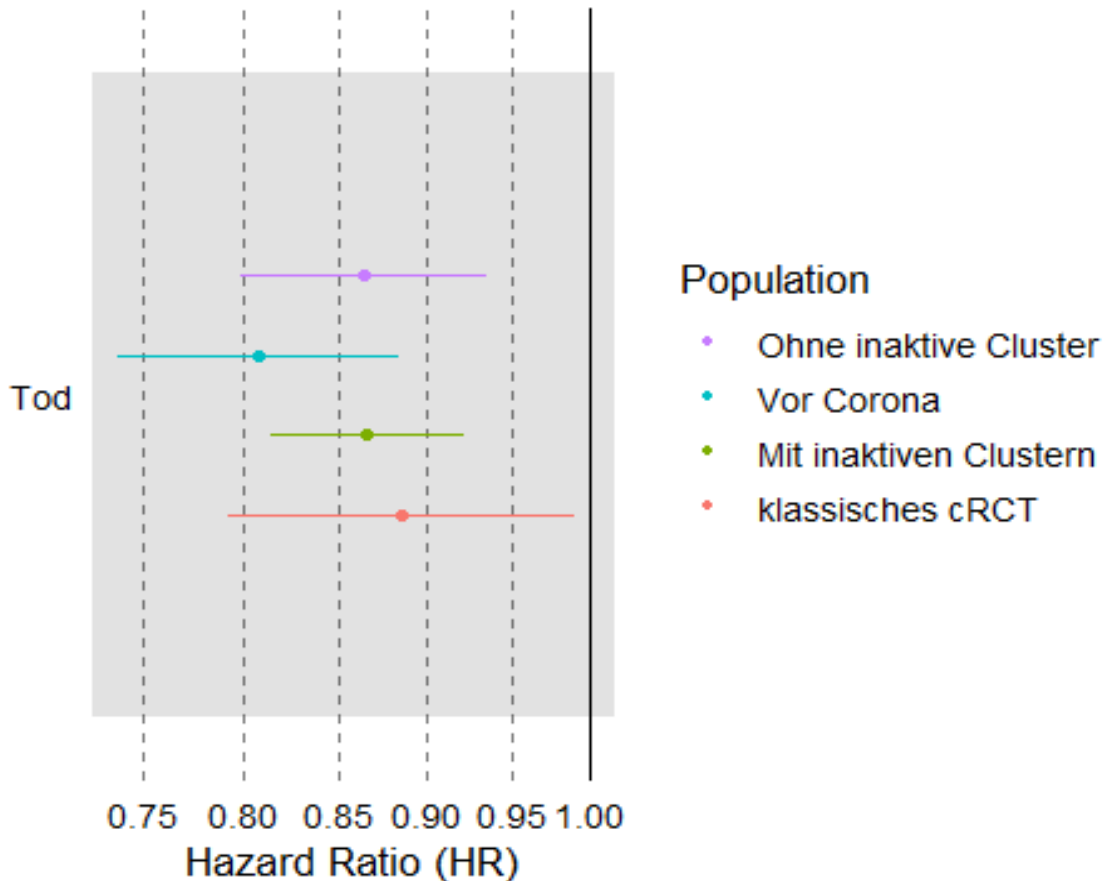


Abbildung 11: Vergleichende Ergebnisse aus den Cox-Modellen für den sekundären Endpunkt Tod

Tabelle 2: Vergleichende Ergebnisse aus den Cox-Modellen für den sekundären Endpunkt Tod

Population	HR (95 % CI) ¹	p-Wert
Ohne inaktive Cluster	0,86 (0,80 to 0,94)	< 0,001
Vor Corona	0,81 (0,74 to 0,88)	< 0,001
Mit inaktiven Clustern	0,87 (0,81 to 0,92)	< 0,001
Klassisches cRCT	0,89 (0,79 to 0,99)	0,034

¹HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

Die Analyse der weiteren Endpunkte bezüglich Medikation und deren unerwünschten Ereignissen ergab allerdings nur in Einzelfällen signifikante Unterschiede mit geringen Effektstärken. Der zusammengesetzte sekundäre Endpunkt der PIM-bezogenen risikoreichen Verschreibungen, der einen plausiblen *biologischen* Wirkmechanismus der AdAM-Intervention auf den primären Endpunkt beschreibt, zeigte in der Hauptanalyse eine nicht signifikante Verbesserung. In den Sensitivitätsanalysen mit geänderten Adjustierungsvariablen wurde eine signifikante Reduktion dieses zusammengesetzten sekundären Endpunkts durch die Intervention gezeigt. Die einzelnen Komponenten des zusammengesetzten sekundären Endpunkts wurden auf Basis einer Literaturrecherche dahingehend ausgewählt, dass sie mit einer erhöhten Rate

unerwünschter Arzneimittelwirkungen, Krankenhauseinweisungen und/oder Mortalität assoziiert sind. Allerdings zeigte sich bezogen auf die einzelnen Komponenten dieses sekundären Endpunkts der PIM-bezogenen risikoreichen Verschreibungen kein einheitlicher Trend. Schlussendlich bleibt der genaue Wirkmechanismus daher unklar (detaillierte Ergebnisse siehe Anhang 9).

Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen Teilnehmer:innenquote einer Praxis und Interventionseffekt der Praxis (sogenannte „Dosis-Wirkungs-Analyse“) zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang. Dies bedeutet, dass der Effekt der AdAM-Intervention in den Praxen am größten war, in denen der Anteil der teilnehmenden Patient:innen am höchsten war. Der Koeffizient dieses Regressionsmodells ist dabei ein grober Schätzer für den zu erwartenden möglichen Interventionseffekt bei 100 Prozent Teilnahmequote. Laut diesem Modell wäre somit bei 100 Prozent Teilnahmequote ein RR von 0,95 zu erwarten. Allerdings müssen sicherlich die Annahmen dieses Modells kritisch hinterfragt werden, da zum Beispiel von einem Lerneffekt der Praxen auszugehen ist, sodass ab einer gewissen Anzahl an mit der AdAM-Software intervenierten Patient:innen der Zugewinn bei den nachfolgenden Patient:innen vermutlich geringer ausfällt.

Limitationen: Die geringe Rekrutierungsraten der Praxen und die geringe Teilnahmequote der Patient:innen erforderten eine geänderte Analysestrategie.

Anstelle des ursprünglich geplanten cRCT, welches bis auf die fehlende und auch nicht mögliche Verblindung wenige Möglichkeiten für eine systematische Verzerrung der Studienergebnisse besaß, wurde auf eine Analysestrategie gewechselt, die sich an ein Stepped-Wedge-Design anlehnt, um weiterhin eine Power von 80 Prozent zu erreichen. Es ist allerdings bekannt, dass Stepped-Wedge-Designs anfällig für Zeiteffekte sind. Diese spielen bei der AdAM-Studie, bedingt durch Corona, eine besonders große Rolle. Infolge der Corona-Pandemie kam es zu einer deutlichen Senkung der Krankenhausaufenthalte, auch bei der Studienpopulation. Da dies in einen Abschnitt fiel, in dem die meisten Cluster sich schon in der Interventionsphase befanden, ist es nahezu unmöglich, diesen Zeiteffekt geeignet herauszurechnen. Aus diesem Grund erfolgten auch über die geplanten Analysen hinaus weitere Sensitivitätsanalysen, zum Beispiel die Nichtberücksichtigung der Corona-Quartale in verschiedenen Analysen.

Gesamtfazit: Aus Sicht der summativen Evaluation wäre bei einer Übernahme in die Regelversorgung das Hauptaugenmerk auf die Erhöhung der Anwendungsquote in den einzelnen Praxen zu legen. In der Dosis-Wirkungs-Analyse zeigte sich, dass durch die Erhöhung der Anwendungsquote eine Steigerung des Interventionseffekts im Sinne einer Senkung des Auftretens von Krankenhausaufenthalten und Todesfällen zu erreichen ist. Dabei scheint es, dass die AdAM-Intervention insbesondere einen Beitrag zur Senkung der Mortalität leistet und weniger zur Senkung der Krankenhausaufenthalte. Allerdings sind weiterführende Analysen notwendig, um den „Wirkmechanismus“ besser zu verstehen.

6.1.2 Gesundheitsökonomische Evaluation

In den primären Analysen der gesundheitsökonomischen Evaluation konnte kein statistisch signifikanter Effekt bezüglich der Intervention auf die Gesamtkosten und die Kosten in den betrachteten Leistungsbereichen festgestellt werden. In sämtlichen Analysen der Gesamtkosten deuteten die Effektschätzer für die AdAM-Intervention geringere Kosten während der Interventionsphase der Studie an, verglichen mit der Kontrollphase. Durch die fehlende statistische Signifikanz kann die Zufälligkeit dieser Ergebnisse allerdings nicht ausgeschlossen werden. Analoge Ergebnisse gelten auch für die Analysen des stationären Sektors und des Arzneimittelsektors, wo die Kosten für die Interventionsphase ebenfalls geringer waren, die Ergebnisse aber auch keine statistische Signifikanz aufwiesen. Lediglich im ambulanten Bereich ergaben sich in der primären Analyse höhere Kosten in der Interventionsphase. Sensitivitäts-

analysen für diesen Sektor haben zudem gezeigt, dass es statistisch signifikante Kostensteigerungen in den Analysen ohne die Patient:innen der inaktiven Cluster und für den Zeitraum vor der Corona-Pandemie gegeben hat. Es ist allerdings anzunehmen, dass diese Kostensteigerungen auf die für das Projekt eingeführten Sonder-EBM-Ziffern zurückzuführen sind. Schließt man die durch diese EBM-Ziffern entstandenen Kosten aus, so ist der Kostenunterschied zwischen Interventions- und Kontrollphase annähernd null. Die genauen Werte für die Effektschätzer mitsamt zugehörigen p-Werten aus den primären und allen sekundären Analysen der gesundheitsökonomischen Evaluation sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Effektschätzer für den Interventionseffekt auf die Kosten im Rahmen der gesundheitsökonomischen Evaluation

	Primäre Analyse		Ohne Inaktive		Vor Corona		Pflegegrad ≤ 2		Ohne AdAM-EBM	
	Schätzer (95 % KI)	p- Wert	Schätzer (95 % KI)	p- Wert	Schätzer (95 % KI)	p- Wert	Schätzer (95 % KI)	p- Wert	Schätzer (95 % KI)	p- Wert
Gesamtkosten	-23,3 (-107,8 to 61,2)	0,589	-7,2 (-109,7 to 95,3)	0,891	-18,2 (-107,4 to 71,0)	0,690	-40,1 (-106,4 to 26,2)	0,236		
Ambulante Kosten	2,8 (-3,2 to 8,7)	0,360	9,3 (1,9 to 16,6)	0,014*	7,1 (0,2 to 14,0)	0,043*	5,8 (-0,6 to 12,2)	0,076	0,0 (-5,9 to 5,9)	0,990
Stationäre Kosten	-34,6 (-92,2 to 23,0)	0,240	-19,9 (-90,6 to 50,8)	0,581	-49,6 (-113,8 to 14,5)	0,129	-41,8 (-94,4 to 10,8)	0,120		
Arzneimittelkosten	-6,5 (-26,3 to 13,4)	0,522	-15,3 (-39,2 to 8,5)	0,207	-0,5 (-18,9 to 17,9)	0,955	-11,3 (-33,7 to 11,2)	0,326		

Im Rahmen der Kosten-Effektivitäts-Analyse der AdAM-Intervention konnte ebenfalls kein eindeutiges Ergebnis festgestellt werden. Das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis auf Basis der nicht signifikanten Ergebnisse der primären Analysen aus Effekt- und gesundheitsökonomischer Evaluation deuten an, dass die AdAM-Intervention wirksamer und kostensparender ist als die Regelversorgung. Eine probabilistische Sensitivitätsanalyse zeigte, dass die Intervention hinsichtlich des primären Endpunkts mit einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 72,4 Prozent, mindestens aber mit 60,9 Prozent kosteneffektiv ist.

6.2 Formative Evaluation

6.2.1 Hausärztliche Perspektive

Das Institut für Medizinsoziologie, Versorgungsforschung und Rehabilitationswissenschaft (IMVR) der Universität zu Köln hat im Rahmen der AdAM-Evaluation eine begleitende (formative) Evaluation durchgeführt, um die Barrieren und förderlichen Faktoren der Einführung der AdAM-Software aus Sicht der teilnehmenden Hausärzt:innen zu erfassen. Hierbei wurden qualitative Methoden und quantitative Methoden der empirischen Sozialforschung angewandt.

Qualitative Teilstudie

Um die hausärztlichen Erfahrungen und Erwartungen an die AdAM-Software zu erfassen, wurden teilnehmende und (noch) nicht teilnehmende Hausärzt:innen im Rahmen von qualitativen Interviews und Gruppendiskussionen (Fokusgruppen) befragt. Insgesamt wurden acht leitfadengestützte Interviews und vier Fokusgruppen mit insgesamt 27 Hausärzt:innen durchgeführt (siehe Anlage 11).

Vier Hauptthemen wurden in einer inhaltsanalytischen Datenauswertung identifiziert: (1) Sensibilisierung für Risiken der Polypharmazie, (2) Auswirkungen auf die interdisziplinäre Zusammenarbeit und die Beziehung zwischen Ärzt:innen und Patient:innen, (3) Lerneffekte und (4) Kommunikationsprozesse. Zusätzlich konnten hausärztliche Orientierungsrahmen beschrieben werden, die das hausärztliche Verhalten im Implementierungsprozess beeinflussten. Die Rücklaufquote der Befragung beträgt 68 Prozent (n = 218).

Quantitative Teilstudie mit aktiven Hausärzt:innen

Die zweite quantitative Hauptbefragung richtete sich an die Hausärzt:innen, die aktiv im AdAM-Projekt tätig waren. Die Ergebnisse der vorherigen qualitativen Teilstudie sowie die aktuelle Fachliteratur dienten als Grundlage, um einen Fragebogen zu entwickeln. Dieser Fragebogen wurde im 3. Quartal 2019 postalisch an 319 teilnehmende Hausärzt:innen gesandt. Diese Gruppe ist die Interventionsgruppe 1. Die Mitglieder dieser Gruppe erhielten im 3. Quartal 2019 den AdAM-Fragebogen, wenn sie mindestens eine Patientin bzw. einen Patienten eingeschrieben hatten und mindestens sechs Wochen Erfahrungen mit der Nutzung der AdAM-Software sammeln konnten.

Der AdAM-Fragebogen enthält Fragen zu Themen der Teilnahmemotivation, Anwendung, Funktion und zu den Rahmenbedingungen der AdAM-Software und weiteren Kontextfaktoren (siehe Anhang 1).

Als Motivation zur Teilnahme am AdAM-Projekt wurde am häufigsten und von fast 90 Prozent (n = 195) der Ärzt:innen die Unterstützung bei Multimedikation angegeben. Hier sahen die Ärzt:innen einen Bedarf, obwohl sie seit durchschnittlich 26 Jahren als Ärzt:innen tätig waren. Als Vorteile der Intervention gaben die Ärzt:innen im Freitextfeld die gewonnene Transparenz bezüglich der Gesamtmedikation und den Lerneffekt durch die Intervention an. Gewonnene Handlungssicherheit und aktualisiertes pharmakologisches Wissen wurden ebenfalls als Vorteile genannt.

Als hilfreich bewerteten 68 Prozent (n = 144) der Ärzt:innen die Risikoanalyse und 61 Prozent (n = 104) die Übersicht über die verordneten und abgegebenen Arzneimittel. Die Glaubwürdigkeit beider Informationen (Rezept- und Diagnosehistorie (n = 182), Risikoanalyse (n = 172)) wurde von über 85 Prozent der Ärzt:innen bestätigt. 64 Prozent (n = 137) der Ärzt:innen bewerteten die Nebenwirkungsanalyse als sehr bzw. eher hilfreich; diese wurde von 89 Prozent (n = 191) der Ärzt:innen genutzt.

70 Prozent (n = 147) der befragten Hausärzt:innen gaben zusammenfassend an, dass die AdAM-Intervention zur Patient:innensicherheit beiträgt.

Der Zeitaufwand für die AdAM-Intervention wurde dagegen als Problem thematisiert. Hierzu trugen mehrere Faktoren bei: 42 Prozent (n = 90) der Ärzt:innen konnten die AdAM-Anwendung nicht über ihren Sprechzimmer-Computer nutzen und hatten damit während der Vorstellung der Patient:innen und bei arzneitherapeutischen Entscheidungen keine unmittelbare Unterstützung durch die AdAM-Software. Dies wurde als Barriere thematisiert. 73 Prozent (n = 153) der Ärzt:innen gaben an, keine digitalen Unterstützungssysteme beim Verschreiben von Medikamenten zu verwenden.

95 Prozent (n = 199) der Ärzt:innen bezeichneten daher die Ärzt:innenhonorierung im Projekt in Anbetracht des erhöhten Zeitbedarfs als notwendig. Zeitmangel war der deutlich am häufigsten angegebene Grund für die Inaktivität eingeschriebener Ärzt:innen.

Durchschnittlich wurden 60 Prozent der Potenzialpatient:innen mit AdAM versorgt (Berechnung der Ausschöpfungsquote auf Grundlage der Selbsteinschätzung von Ärzt:innen von n =

198). Der Anteil war signifikant höher bei Ärzt:innen, die Zugang zur Anwendung im Sprechzimmer hatten, und bei denen, die an einer AdAM-Schulung teilgenommen hatten. Es erfolgte eine mindestens jährliche Überprüfung der Medikation (44 Prozent; n = 84), zum Teil eine anlassbezogene Prüfung (40 Prozent; n = 77), bei einem kleinen Teil der Patient:innen eine regelmäßige Prüfung (16 Prozent; n = 31).

Der Großteil der Ärzt:innen (77 Prozent; n = 164) fühlte sich durch die Anwendung weder in der Autonomie eingeschränkt noch überfordert (81 Prozent; n = 172) oder in der Entscheidungsfindung behindert (79 Prozent; n = 167).

In den Gruppenvergleichsanalysen zeigten sich vereinzelt signifikante, jedoch schwache Zusammenhänge zwischen soziodemografischen Merkmalen (Geschlecht, Alter, Region) und interventions- und prozessbezogenen Merkmalen der Implementierung. Beim Gruppenvergleich zwischen interventions- und prozessbezogenen Merkmalen zeigte sich insbesondere, dass die Schulungsteilnahme positiv auf durchgeführte Therapieänderungen ($p = 0,006$; $p < 0,01$; $\Phi = 0,194$), eine erhöhte Ausschöpfungsquote ($p < 0,05$; diff.: $-5,21$) und eine erhöhte Risikowahrnehmung ($p < 0,001$; diff. = $-0,48$) wirkt. Auf die Akzeptanz der Intervention wirkten sich folgende interventions- und prozessbezogenen Merkmale positiv aus: direkter Zugang zur Software im Sprechzimmer ($p < 0,05$; diff.: $-0,21$), keine andere Verwendung digitaler Unterstützungssysteme ($p < 0,05$; diff. = $0,31$), Bewertung der Risikoanalyse-Informationen als glaubwürdig ($p < 0,001$; diff. = $-0,92$).

Die einzelnen Konstrukte des Technikakzeptanzmodells sind durchschnittlich eher schwach von den Ärzt:innen bewertet worden (wahrgenommene Nutzerfreundlichkeit: mean = 3,18; Std. Dev. = 0,86; wahrgenommene Nützlichkeit: mean = 2,42; Std. Dev. = 0,96; Verhaltensabsicht bzw. Akzeptanz: mean = 2,43; Std. Dev. = 0,95).

Abschließend muss darauf hingewiesen werden, dass die qualitativen und die quantitativen Studien während des Implementierungsprozesses durchgeführt wurden. Die Ergebnisse haben daher einen prozesshaften Charakter und sind im Rahmen des Veränderungsprozesses der Implementierung zu interpretieren.

6.2.2 Patient:innenperspektive

Insgesamt wurden sieben Patienten und sieben Patientinnen im Alter zwischen 56 und 88 Jahren eingeschlossen. Die von ihnen berichteten Erfahrungen und Erlebnisse lassen sich sieben verschiedenen Kategorien zuordnen.

Hierbei lässt sich feststellen, dass die befragten Patient:innen der Intervention und dem Einsatz eines digitalen Programms zur Entscheidungsunterstützung positiv gegenüberstehen. Negative Konsequenzen wurden trotz expliziter Nachfrage nicht genannt. Ihre medikamentöse Therapie ist ein Teil ihres Lebens, der allerdings auch teilweise Probleme bereitet. Dass diese gelöst oder zumindest abgemildert werden, ist die Hoffnung vieler Patient:innen beim Einsatz entsprechender Software. Diese durchweg positive Einstellung beruht nicht zuletzt auf dem großen Vertrauen, das die befragten Patient:innen ihren Hausärzt:innen entgegenbringen. Dies ist jedoch auch die größte Limitation der durchgeführten Befragung: Die Patient:innen, die sich zur Teilnahme bereit erklärt hatten, hatten sehr wahrscheinlich ein ohnehin gutes Verhältnis zu ihren Hausärzt:innen, sodass negative Ansichten zu entdecken unwahrscheinlicher war. Auch bemerkten viele Befragte keine Veränderung in der Versorgung durch die Teilnahme an AdAM. Dies kann allerdings auch dafürsprechen, dass sich die Intervention „geräuschlos“ in die Versorgung integrieren lässt.

Zentrales Ergebnis zur Analyse der Patient:innenperspektive

Die Patient:innen erkennen an, dass das Management von Multimedikation eine herausfordernde Aufgabe ist, die Hausärzt:innen allein gar nicht stemmen können. Daher unterstützen sie den Einsatz von Software im Hintergrund genauso wie die interprofessionelle Zusammenarbeit mit Fachärzt:innen, deren Behandlungsergebnisse den Hausärzt:innen uneingeschränkt zur Verfügung stehen sollten, und Apotheker:innen, deren Expertise als Arzneimittelexpert:innen geschätzt wird.

6.3 Prozessevaluation

Von der Gesamtheit von 10.860 Patient:innen und 527 Ärzt:innen in der Interventionsgruppe wurden 1.403 bzw. 62 für die Analyse ausgeschlossen, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten.

Dimension „Reach“

Die PP2-Population (alle in der AdAM-Software intervenierten Patient:innen) ist gekennzeichnet durch ein unausgeglichenes Geschlechts- (34 Prozent Männer) und eine rechtsschiefe Altersverteilung (Mittelwert: 72,7 Jahre, Median: 75 Jahre). Die Alters- und Geschlechtsstratifizierung zeigt ab dem 70. Lebensjahr eine starke Überrepräsentation von Frauen. Die PP2-Patientinnen sind im Median 76 Jahre (Mittelwert 73,7) alt, die Männer etwas jünger (im Median 71 Jahre, Mittelwert: 70,4).

Auf einen Vergleich mit der PP1-Population, die nur sieben Patient:innen enthält, wurde verzichtet. In den Vergleich PP2- versus ITT-Patient:innen gingen insgesamt 9.432 PP2- und 34.495 ITT-Patient:innen ein. Die Altersmittelwerte unterscheiden sich kaum [72,0 (PP2) versus 71,8 (ITT)]. Dagegen sind prozentual mehr Männer in der PP2-Gruppe vertreten als in der ITT-Population (39,2 Prozent versus 36,6 %). In der PP2-Gruppe sind eher Patient:innen mit einer geringeren Pflegestufe zu finden. Der Anteil der Patient:innen ohne Pflegestufe lag in der PP2-Gruppe bei 79,6 Prozent, während er in der ITT-Gruppe bei 71,4 Prozent lag. Mit Zunahme der Pflegestufe reduziert sich die Wahrscheinlichkeit der Teilnahme in der PP2-Gruppe und damit der Einschreibung in die Intervention.

Für den Vergleich PP2- versus PP1-Ärzt:innen wurden 465 PP2-Ärzt:innen und 109 PP1-Ärzt:innen identifiziert. Für den zweiten Vergleich PP2- versus ITT-Population konnten 351 Ärzt:innen identifiziert werden, die Patient:innen nur auf der Potenzielliste und nicht für die AdAM-Studie eingeschrieben hatten. Die Ergebnisse zeigen, dass die PP2-Ärzt:innen im Mittel um 3 Prozent jünger waren als die der beiden Vergleichsgruppen. Zusätzlich zeigt sich, dass Ärzt:innen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung in der Interventionsgruppe landeten, häufiger die Software nutzten als die Kontrollgruppe, die den Zugang erst später erhielt. Kein Unterschied zwischen den Gruppen besteht beim Geschlecht, der Teilnahme an einem Ärzt:innennetzwerk und der Fachgruppe der Ärzt:innen.

In die Praxenvergleiche gingen 347 PP2-Praxen, 81 PP1-Praxen und 248 ITT-Praxen ein. Für den Vergleich PP2- versus PP1-Praxen ergeben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede, was auch dem Umstand der geringen Fallzahl auf Seiten der PP1-Praxen geschuldet sein dürfte. Der Vergleich mit Einzelpraxen zeigt, dass Gemeinschaftspraxen mit höherer Wahrscheinlichkeit die AdAM-Software nutzen und dass auch die Praxen, die in der Interventionsgruppe starteten, etwa doppelt so häufig Software-Nutzer:innen sind. Da durch die Randomisierung allerdings mehr Gemeinschaftspraxen in der Interventionsgruppe landeten, kann es nicht ausgeschlossen werden, dass die signifikant höhere Software-Nutzung in Gemeinschaftspraxen aus der ungleichen Verteilung der Gemeinschaftspraxen resultiert. Bei der Anzahl der Ärzt:innen sowie der Dauer des Praxisbestands in Jahren zeigt sich kein signifikanter Gruppenunterschied.

Dimension „Dose“

Bei der Adjustierung für die Anzahl der Verordnungen lässt sich feststellen, dass sich die Zahl der Warnmeldungen in der Software durch die Intervention kaum verändert. Lediglich für die Subgruppe der Patient:innen mit vollständig bestätigter Anamnese in der Software zeigt sich eine Abnahme des Medians von drei auf zwei Warnmeldungen innerhalb des Beobachtungszeitraums von zwei Monaten. Bezüglich der Warnmeldungen kann für die Kategorien Dosis und Nierenfunktion eine Abnahme um etwa 5 bzw. 6 Prozent der Warnmeldungen über das gesamte Patient:innenkollektiv beobachtet werden. Warnungen zu Arzneimittelinteraktionen und geriatrisch potenziell ungeeigneter Medikation (PRISCUS) blieben in etwa konstant, wohingegen die Meldungen zu Doppelverordnungen und Allergien um 3 Prozent zunahm. Beim Patient:innenkollektiv mit zehn oder mehr Verordnungen lässt sich eine leicht stärkere Reduktion der Warnmeldungen erkennen; auch die Reduktion der schwerwiegenden Meldungen fiel generell höher aus. Bei Patient:innen mit in der Software bestätigter Anamnese (Sensitivitätsanalyse) ist nochmals eine stärkere Reduktion der Warnmeldungen zu beobachten.

Auch nach Stratifizierung der Patient:innen nach Alter (18–64, 65–84 und 85+ Jahre) und Geschlecht zeigte sich beim Multilevel-Modell, dass größtenteils keine oder nur geringe Reduktionen der Warnmeldungen erzielt wurden, von denen die wenigsten signifikant waren. Die Reduktion der Warnmeldungen erhöht sich in den Sensitivitätsanalysen, die auch die bearbeiteten, aber nicht aufgelösten Warnmeldungen als Veränderung einbezogen. Das kann ein Indiz dafür sein, dass die Ärzt:innen manche Warnmeldungen als irrelevant oder unumgänglich einordneten. Zusätzlich verstärkt sich die Reduzierung der Warnmeldungen in der Subgruppe „Anamnese komplett“. Dabei zeigten die dosisbezogenen Warnmeldungen am häufigsten signifikante Reduktionen, gefolgt von den nierenbezogenen Meldungen, die teilweise noch etwas stärker reduziert wurden. Vereinzelt wurden auch Interaktionsmeldungen signifikant reduziert.

Dimension „Fidelity“

Die meisten vollständigen Bearbeitungen wurden bei den Dosis-, Nieren- und Interaktionswarnmeldungen erreicht, wobei der Anteil der Patient:innen zwischen 14 und 18 Prozent schwankt. Bei den Doppelverordnungen und Allergien wurden nur bei weniger als 5 Prozent die schwerwiegenden Warnmeldungen komplett bearbeitet. Ein Zusammenhang zwischen der Verordnungsanzahl und dem Anteil der Patient:innen mit einer kompletten Reduzierung der Warnmeldungen kann nicht festgestellt werden. Bei Patient:innen mit bestätigter Anamnese in der AdAM-Software sind mehr vollständige Bearbeitungen der Dosis-, Nieren- und Interaktionswarnmeldungen zu beobachten (zwischen 25 und 30 Prozent der Patient:innen). Es ist kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Verordnungen und der Anzahl der komplett bearbeiteten Warnmeldungen zu T₁ erkennbar.

Dimension „Tailoring“

Es zeigt sich eine Häufung der Einschreibezahlen an Tagen mit üblicherweise verstärkter Praxistätigkeit (Dienstag und Donnerstag), aber auch an den Wochenenden gab es eine nennenswerte Zahl an Einschreibungen. Gegen Ende eines jeden Jahres steigen die Einschreibezahlen noch einmal erheblich, besonders im September und Dezember, um im ersten Quartal des Folgejahres wieder abzufallen.

Covid-19-bedingte Auswirkungen auf die Dimension der Prozessevaluation

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Pandemie deutliche Auswirkungen auf die Anwendung der AdAM-Software hatte. So war in der Zeit vor der Pandemie vor allem eine Reduzierung der Warnmeldungen bei Patient:innen mit einer über dem Median gelegenen Anzahl von

Warnhinweisen zu beobachten, während die Verteilung der Warnhinweise in der Pandemie keine Änderung der Verteilung zwischen den beiden Zeitpunkten zeigt. Pandemiebedingt wurden ab April 2020 deutlich weniger Patient:innen eingeschrieben, als aus den Vorjahren zu erwarten war, und die häufigen Nutzungstage der Software haben sich auf das Wochenende bzw. auf den Wochenanfang verschoben. Auch wurden weniger Patient:innenfälle den definierten Fidelity-Kriterien entsprechend vollständig bearbeitet.

6.4 Nachhaltigkeitsanalysen

Quantitative Analyse

Insgesamt konnte ein Rücklauf von 326 ausgefüllten Fragebögen verzeichnet werden (43,46 Prozent). Nach Aggregation sowie Bereinigung der Daten gingen 224 Fälle in die QCA ein. Die Ergebnisse der fsQCA zeigten zwei Organisationstypen, die hinsichtlich des Implementierungs-Outcomes erfolgreich waren. In beiden Organisationstypen waren sowohl interne als auch externe Faktoren des Practice Change and Development Models relevant, sie unterschieden sich jedoch in ihrer Zusammensetzung.

Organisationstyp 1: Werden die Potenziale der Intervention erkannt (*Options for Development*) und liegt Veränderungsbereitschaft (*Inside Motivators*) vor, kann auch unter weniger idealen internen Bedingungen (fehlende Resilienz bzw. Ressourcen) erfolgreich implementiert werden. In Organisationstyp 1 waren vergleichsweise mehr Praxen vertreten, die an der vorbereitenden AdAM-Schulung teilgenommen hatten. Im Zusammenhang mit den QCA-Ergebnissen lässt dies die Interpretation zu, dass die Schulung – und damit eine bessere Vorbereitung auf die alltägliche Nutzung – womöglich einen Mangel an internen Kapazitäten für die Veränderung (das heißt nicht erfüllte *Capability for Development*) zu kompensieren vermag. Zudem waren in diesem Organisationstyp tendenziell mehr Praxen vertreten, die eine entscheidungsunterstützende Funktion bereits aus ihrem Praxisverwaltungssystem kannten. Dies könnte ein Erklärungsansatz dafür sein, dass die Potenziale der Intervention von diesem Organisationstyp besser wahrgenommen wurden und die *Options for Development* daher Teil der Konfiguration dieses Typs waren.

Organisationstyp 2: Praxen, die über entsprechende Ressourcen bzw. Resilienz (*Capability for Development*) und über ein hohes Maß an innerer und äußerer Motivation (*Inside Motivators* und *Outside Motivators*) verfügen, können erfolgreich implementieren, auch ohne dass die Ausgestaltung der Intervention (*Options for Development*) einen relevanten Faktor darstellt. Dies deutet darauf hin, dass diese starken inneren Faktoren einen gewissen Grad der Unabhängigkeit gegenüber den Projektvorgaben mit sich bringen. In diesem Organisationstyp waren vergleichsweise mehr Einzelpraxen vertreten. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass die äußere Motivation einen relevanten Faktor darstellt. Der Austausch mit Fachkolleg:innen innerhalb der eigenen Praxis fehlte und wurde womöglich im Außen gesucht. Im Vergleich zu Organisationstyp 1 nahmen die Praxen des Organisationstyps 2 weniger an den angebotenen AdAM-Schulungen teil. Auch verfügten sie weniger häufig über eine ähnliche Funktion in ihrem PVS. Hierin könnte eine Erklärung dafür liegen, wieso der NoMAD bei diesem Organisationstyp signifikant höher ausfiel: Der Lerneffekt war größer und damit der Normalisierungsprozess spürbarer.

Qualitative Analyse

Durchgeführt wurden zwei Interviews mit Vertreter:innen des Organisationstyps 2. Die Befragten waren Ärzt:innen aus Einzelpraxen, somit hatten sie auch die Funktion der Praxisleitung inne. Interviewt wurden eine Frau und ein Mann, beide älter als 65 Jahre.

Insgesamt konnten die Kontextfaktoren, die sich im QCA-Ergebnis als hinreichend für das Implementierungs-Outcome herausstellten, in den zwei geführten Interviews bestärkt werden.

Zusätzlich konnte im Dialog vertieft werden, welche Dynamiken im Team damit verbunden waren und welche Mechanismen eine Rolle für die Erreichung des Outcomes gespielt haben. Es zeigte sich, dass die Ausgangslage vor Implementierung der AdAM-Software von Motivation zur Teilnahme und Offenheit gegenüber dem Thema Multimedikation geprägt war (*Inside Motivators*). Beide Praxen etablierten eine individuelle Arbeitsteilung. Eine Praxis behielt diese über die Dauer der Projektteilnahme bei, in der anderen konnte sie sich nicht durchsetzen. Nichtsdestotrotz kann dies als Hinweis dafür gewertet werden, dass unterschiedliche Skills bzw. zeitliche und personelle Ressourcen im Teamgefüge wahrgenommen und strategisch eingesetzt werden (*Capability for Development*). Außerdem zeigten die Gespräche, dass Schwächen in der technischen Anwendung der AdAM-Software gesehen und mit individuellen Strategien kompensiert wurden, was als Bestätigung dafür gewertet wurde, dass es sich um Praxen handelt, die über ein hohes Maß an Resilienz verfügen (*Capability for Development*).

Neben der inneren Motivation spielten auch äußere motivierende Faktoren eine Rolle. Konkret benannt wurden ärztliche Kolleg:innen außerhalb der eigenen Praxis und die finanzielle Vergütung im Rahmen des Projekts (*Outside Motivators*). In den Interviews konnte zudem bestätigt werden, dass die Konsortialführung durch die BARMER und die KVWL einen positiven Effekt auf die Motivation zur Projektteilnahme hatte. Dies gilt insbesondere für die KVWL als Vertretung der Ärzt:innenschaft (*Outside Motivators*).

Beide Interviewten berichteten, dass sich die Software nicht „nebenbei“ bedienen ließ und Mehrarbeit verursachte (*Options for Development*). Trotzdem zeigten beide die Bereitschaft, diese Probleme zu kompensieren, was womöglich auch von der hohen Motivation der Befragten geprägt ist (*siehe Inside Motivators*). Es erklärt aber, warum im Rahmen der QCA-Ergebnisse dieses Element nicht relevant war für den Organisationstyp 2. Trotzdem konnte in den Interviews herausgearbeitet werden, dass ein Nutzen gesehen wird, für den es sich lohnt, die Hürden zu überwinden. Konkret wurden eine erhöhte Entscheidungssicherheit und ein genereller Wissenszuwachs genannt. Dies führe zu einer gesteigerten Achtsamkeit in Bezug auf potenzielle Risiken, von denen alle Patient:innen profitieren würden.

Da die Rekrutierung pandemiebedingt vorzeitig abgebrochen werden musste, konnte keine ausreichende Zahl an Praxen für die qualitative Befragung rekrutiert werden. Insgesamt konnte die Sättigung nicht erreicht werden. Organisationstyp 1 ist in dieser Auswertung nicht vertreten.

Im Ergebnis der Nachhaltigkeitsanalyse zeigt sich, dass Praxen als komplexe lernende Systeme aufgefasst werden müssen, die nicht alle nach denselben inhärenten Prinzipien handeln. Das Wissen darüber, welche Kontextfaktoren gut für die Implementierung funktionieren, kann ein mögliches Rollout der neuen Versorgungsform AdAM unterstützen. Implementierungsstrategien könnten gezielt auf Praxisprofile zugeschnitten werden; entsprechende Ressourcen könnten vor Implementierungsbeginn (zum Beispiel durch Trainings- und Schulungsmaßnahmen) gefördert werden.

Die Analysen weisen darauf hin, dass die teilnehmenden Praxen individuelle Handlungsmuster und Herangehensweisen herausbildeten. Das Projekt bzw. die vermittelten Projektinhalte dienen als auslösender Mechanismus, der Veränderungsprozesse anstößt.³⁶ Dabei zeigte sich, dass das innere und äußere Setting der Praxen in einem gegenseitigen, lernenden Austausch stehen.³⁷ Dieser Betrachtungsweise folgend kann konstatiert werden, dass die Organisationen nicht nur auf Input von außen reagieren, sondern ihr eigenes lernendes Umfeld schaffen – dass also Veränderung im Inneren der Organisation beginnt.³⁷ Diese individuellen Herangehensweisen sollten als eigene wichtige Ressource bei der Implementierung betrachtet und gefördert werden. Entsprechend ist es wichtig, die individuellen Fähigkeiten und das eigenverantwortliche Handeln zu unterstützen. Auf den Ergebnissen der Nachhaltigkeitsanalysen beruhend, konnten erste Implementierungsstrategien auf Basis der Normalisierungsprozess-theorie^{38,39} abgeleitet werden, die eine Implementierung evidenzbasierter Praktiken im Setting ambulanter Praxen unterstützen könnten (Tabelle 4).

Ableitung Implementierungsstrategie	Referenz
1. Adressieren von (veränderten) Rollen im Team: Wer kann welche Anteile bei der Implementierung übernehmen? Wer hat welche Kompetenzen?	Interview 2A
2. Transparente Benennung von Aufgaben und Zuständigkeiten	Interview 2A
3. Bewusstsein schaffen für Veränderung der Arbeitsroutinen	Interview 2A
4. Regelmäßige Feedbackschleifen/Supervision/Teammeetings	Interview 2A
5. Multiplikatoren nutzen (Fachkolleg:innen, Netzwerke etc.)	Interview 2B
6. Beispiele aufzeigen für eine mögliche Integration in die Arbeitsroutine (Best Practice als Implementierungsstrategie)	Interview 2B

Tabelle 4: Implementierungsstrategien auf Basis der QCA und vertiefenden Interviews

6.5 Analyseergebnisse zur App *Meine Medikation*

Die Ergebnisse des Crowdtests zeigten, dass die App *Meine Medikation* attraktiv ist und vor allem Personen ab 55 Jahre anspricht. Insgesamt fanden sich die Tester:innen gut zurecht und hoben einzelne Funktionen wie die Checks für Wechsel- und Nebenwirkungen sowie die Erinnerungsfunktionen lobend hervor.

Zudem wurden alle AdAM-Versicherten bis zum Alter von 75 Jahren angeschrieben und über die Möglichkeit einer Teilnahme an einer Online-Befragung informiert. Insgesamt haben sich 18 Versicherte beteiligt. Im Ergebnis wurden die Funktionalitäten der App hinsichtlich der technischen und praktischen Handhabung positiv bewertet.

Die App *Meine Medikation* wurde von 1.780 BARMER-Versicherten als Android-Version und von rund 920 BARMER-Versicherten als iOS-Version heruntergeladen (Stand 13.12.2021). Insgesamt wurden acht Rezensionen mit Hinweisen zu technischen Problemen bei Smartphones mit dem Android-Betriebssystem beschrieben. Einen wesentlichen Optimierungsbedarf haben die Scanfunktionen. Die fehlende Sensitivität dieser Funktionen wurde mit einem Release behoben. Die Problematik, die insbesondere Android-Nutzer geäußert haben, dass das Auslesen bzw. Erfassen von halben Tabletten in der App *Meine Medikation* zu Problemen führe, konnte nicht gelöst werden und ist endgerätebedingt.

7. Diskussion der Projektergebnisse

7.1 Zusammenfassung der Evaluationsergebnisse

Im Gesamtbild ergibt sich ein positiver Trend der Effekte zugunsten der AdAM-Intervention im kombinierten primären Endpunkt sowie in verschiedenen sekundären Endpunkten. Allerdings konnten in den geplanten Hauptanalysen keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollphase gezeigt werden. Die Einschätzung, dass die AdAM-Intervention wahrscheinlich dennoch wirksam ist, wird durch die Ergebnisse der Evaluation insgesamt gestützt.

Die mehrdimensionale Evaluation der neuen Versorgungsform AdAM hat gezeigt, dass

- die AdAM-Intervention in den a priori geplanten Hauptanalysen keine signifikanten Verbesserungen im kombinierten Endpunkt Krankenhauseinweisung oder Tod jeglicher Genese erwirkt hat,
- in den a priori geplanten Analysen im Trend Verbesserungen im primären Endpunkt sowie in zentralen sekundären Endpunkten wie Hochrisiko-Verordnungen und Sterblichkeit erkennbar waren,
- in einer post hoc durchgeführten Sensitivitätsanalyse eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit in der mit AdAM behandelten Interventionsgruppe beobachtet wurde,
- aus Patient:innensicht Zustimmung zur Anwendung der Intervention bestand und keine Hinweise auf unbeabsichtigte Technikfolgen zu erheben waren,
- auf ärztlicher Seite eine erhöhte Sensibilisierung für Medikationsrisiken durch die Intervention erfolgte und eine deutliche Verbesserung der Informationsqualität berichtet wurde,
- die Intervention in der gesundheitsökonomischen Evaluation auf Basis der nicht signifikanten Schätzer für den primären Endpunkt und für die Gesamtkosten in der Tendenz sowohl wirksam als auch kostensparend ist und sich damit eine Überlegenheit der Intervention gegenüber der Regelversorgung andeutet,
- die Implementierung der Intervention in der Breite (Anteil der erreichten Teilnehmenden) und Tiefe (Intensität der durchgeführten Intervention bei den Teilnehmenden) nicht den gewünschten Grad erreicht hat,
- zu der unzureichenden Implementierung sowohl Limitationen der technischen Umsetzbarkeit (insbesondere fehlende Konnektivität zu Praxisverwaltungssystemen mit resultierenden vermeidbaren Aufwänden für die Nutzer:innen) als auch unzureichend genutzte Schulungs- und Beratungsangebote in relevantem Umfang beigetragen haben,
- Einstellungen und organisationsabhängige Aspekte auf Seiten der Nutzer:innen in Praxen je nach Ausprägung implementationsförderlich oder -hinderlich wirken können.

7.2 Bewertung zentraler Evaluationsergebnisse

Vorteile der holistischen AdAM-Intervention: Bei mehr als 10.000 bekannten Erkrankungen⁴³ und aktuell 1.860 BARMER-Versicherten verordneten Wirkstoffen ergeben sich zahllose potenzielle AMTS-Risiken. Werden in anderen Studien oft gezielte Interventionen zur Reduktion bestimmter Risiken eingesetzt,⁴⁴ was den Anteil der Patient:innen vermindert, die profitieren können,⁴⁵⁻⁴⁹ wirkte AdAM gesamtheitlich.

Evaluation patienten:innenrelevanter Outcomes: Die meisten Polypharmaziestudien berichten ausschließlich Prozess-Outcomes (zum Beispiel Angemessenheit von Multimedikation);

diese sind wenig geeignet, da Multimedikation sehr instabil ist (ca. 50 Prozent der Medikamente werden in sechs Monaten verändert).^{50, 51}

Outcomes in GKV-Routinedaten: Primäre Datenerhebung ist zwar meist vorteilhaft, aber eine typische Bias-Quelle in Polypharmaziestudien.^{41,52-54} In der AdAM-Studie wurden „harte“ patient:innenrelevante Outcomes (Tod, Hospitalisierung) untersucht, außerdem Prozess-Outcomes in GKV-Routinedaten, was häufigen Bias entgegengewirkt.

Wirksamkeit: Die Mortalitätsreduktion wurde in AdAM in einer Post-hoc-Analyse beobachtet und der Wirkmechanismus statistisch nicht befriedigend aufgeklärt. Mortalitätsreduktion infolge von *Medikationsoptimierung* wurde bislang nur in einer Metaanalyse und nur für ältere, nicht aber für unselektierte Patienten mit Polypharmazie berichtet, wobei die Mortalitätsreduktion relativ 26% und absolut 1,4 Prozentpunkte betrug Prozent⁴⁰. In einem weiteren systematischen Review zur Reduktion von Medikamenten (*Deprescribing*) wurde ebenfalls ein mortalitätsreduzierender Effekt ermittelt, allerdings in anderen Settings und auch nur für selektierte Patienten bei gezieltem Absetzen von einzelnen, bestimmten Medikamenten.⁴²

Gesundheitsökonomische Evaluation: Diese weltweit erste gesundheitsökonomische Evaluation eines elektronisch gestützten holistischen Medikationsreviews bei Patient:innen mit Multimedikation im hausärztlichen Setting⁵⁵ zeigte keinen signifikanten Effekt der Intervention auf die Kosten; in der Tendenz waren die Kosten der Interventionsphase jedoch geringer als die der Kontrollphase. Die Kostensteigerung im ambulanten Sektor beruhte auf projektspezifischen Sonderabrechnungsziffern. Unveränderte Arzneimittelkosten durch fehlende Reduktion von Arzneimitteln in AdAM sind ein häufiges Phänomen in Studien zur *Medikationsoptimierung*,⁴¹ da Medikationsreviews auch Unterversorgung aufdecken.⁵²

Ärztliche Perspektive: Analysen zeigten eine Sensibilisierung für Multimedikations-Risiken, schwache Ausprägungen von potenziell implementationsförderlichen Faktoren (z.B. pro-aktives Leadership-Verhalten⁵⁶; siehe Anlage 12), geringe Schulungsnachfrage (besonders bei inaktiven Ärzt:innen) sowie erwartete Barrieren durch Zeitmangel und Komplexität der Intervention, die auch in anderen Studien beschrieben wurden.^{57,58} Die Literatur liefert Hinweise dazu, wie die Implementationstiefe durch weitere Maßnahmen verbessert werden kann.⁵⁹⁻⁶¹ Allerdings stellt sich weiterhin die Frage, wie die Gruppe der inaktiven Ärzt:innen angesprochen werden kann.

Patient:innenperspektive: Befragte Patient:innen schätzten ihre Hausärzt:innen als vertrauensvolle Ansprechpartner:innen und bewerteten digitale Programme zur Überprüfung von Multimedikation unterstützend – konsistent zu anderen Untersuchungen.^{62,63, 64} Neu – da bislang kaum explizit untersucht⁶⁵ – war, dass Patient:innen auf Befragen keine Bedenken gegenüber der Technologie und dem Austausch bzw. Teilen von Daten zwischen ihren Hausärzt:innen und den behandelnden Fachärzt:innen äußerten.

Prozessevaluation: Die geringe bis moderate Reduktion von Warnhinweisen in der AdAM-Software erklärt die geringen Interventionseffekte in primären und sekundären Endpunkten der AdAM-Studie und kann mit Ergebnissen eines systematischen Reviews, nach denen Ärzt:innen CDSS-generierte Warnmeldungen häufig als nicht hilfreich betrachten und diese ignorieren, interpretiert werden.⁶⁶ Zugleich könnte die Nutzung der AdAM-Software zur Vermeidung von Todesfällen geführt haben, da bei ambulanten Patient:innen auftretende Nebenwirkungen auch mit erhöhter Mortalität assoziiert sind.^{67,68}

Nachhaltigkeitsanalyse: Die AdAM-Implementierung gelang, wenn teilnehmende Praxen individuelle Herangehensweisen zur Schaffung eines eigenen lernenden Umfelds ausbildeten; dabei wirkten innere und äußere „Trigger“ (Schulung mit Trainingseffekt für effektiven Interventionsablauf, Kompensationseffekte auf geringe Ressourcen, externe Motivation etc.) im

Sinne von komplexen lernenden Systemen, die bislang in Studien zumeist (einseitig) auf interne Prozesse^{69,70} bzw. auf die Ebene der handelnden Individuen^{69,71} reduziert wurden.⁷²⁻⁷⁴ AdAM-Nachhaltigkeitsanalysen unterstreichen die Bedeutung von Implementierungsstrategien, mit denen das Bewusstsein für Veränderungsprozesse geschärft, die Akteur:innen durch konkret zugewiesene Rollen und Aufgaben motiviert und einbezogen werden und ein regelmäßiger Austausch (zum Beispiel Feedbackprozesse) fester Bestandteil ist.

7.3 Limitationen der Evaluation der Real World-Studie AdAM

Geringere Teilnahmequote als erwartet: Dieser Umstand machte einen Wechsel vom robusten cRCT- zum Stepped-Wedge-Design erforderlich, um dem Powerverlust zu begegnen. Damit ist jedoch ein höheres Risiko für eine systematische Verzerrung der Studienergebnisse verbunden, insbesondere für Zeiteffekte. In AdAM betraf dies den primären Endpunkt und sekundäre Endpunkte durch pandemiebedingte Veränderungen von Krankenhauseinweisungen und Übersterblichkeit, weshalb vermutlich die Sensitivitätsanalyse ohne Corona-Quartale die valideren Ergebnisse liefert. Die Zeiteffekte des Kohortendesigns (einerseits Fortschreiten von Krankheitslast und Alter, andererseits Therapieeffekte) konnten, da teilweise gegenläufig ausgerichtet, durch Adjustierung nicht befriedigend kontrolliert werden, sodass cRCT-basierte Auswertungen robustere Schätzer liefern, jedoch geringere Power als andere Analysen aufweisen.

Interventionseffekt geringer als erwartet: Die geringe Reduktion von Hochrisiko-Verschreibungen (sekundäre Outcomes), geringe Einschreiberaten je Praxis in „Dosis-Wirkungs-Analysen“ und geringe Reduktion von Warnhinweisen in der Prozessevaluation zeigten, dass die angestrebte Interventionsintensität nicht erreicht wurde. Dazu trugen weiterhin bei: die breit angelegten Einschlusskriterien für Patient:innen (bei einem relevanten Teil gibt es wenig Raum für Verbesserungen, wie in einem deutschen cRCT gezeigt wurde⁵²), Zeiteffekte (zum Beispiel partiell unzureichende Dauer von Intervention und Follow-up für spät eingeschlossene Patient:innen, „Totzeit“ zwischen Einschreibung und tatsächlichem Interventionsbeginn, die in Analysen nicht berücksichtigt werden konnte) sowie Nutzungsprobleme der AdAM-Software.

Limitationen bei der Nutzung von GKV-Routinedaten: Verzögerungen bei der Übermittlung von Verwaltungsdaten wirkten sich negativ auf i) die Intervention aus (Ärzt:innen wurden teilweise veraltete Verordnungen in der AdAM-Software angezeigt, was deren Akzeptanz und Praktikabilität einschränkte) und ii) die Evaluation (sekundäre Endpunkte zu Hochrisiko-Verordnungen konnten im letzten Quartal nicht analysiert werden). *Real World-Effekte:* Durch Praxiswechsel bzw. Tätigkeit von Ärzt:innen in mehreren Praxen sowie Patient:innen, die von mehreren Ärzt:innen einer Praxis betreut wurden, entstanden Unschärfen in der Clusterstruktur, wenngleich der Anteil betroffener Ärzt:innen und Patient:innen gegenüber der Gesamtzahl der ausgewerteten Cluster gering ist. Weitere Unschärfen bestanden in zeitlichen Bezügen (zum Beispiel Dokumentation ambulanter Diagnosen mit Quartalsbezug und Impact auf die Analysen sekundärer Endpunkte zu Hochrisiko-Verordnungen mit Diagnosebezug).

Limitationen bei der Nutzung von Logdaten (Prozessevaluation): Aufgrund der fehlenden Schnittstelle zur Praxissoftware kann ein „under-reporting“ (Ärzt:innen ändern zwar die Medikation in Kenntnis von Warnhinweisen, dokumentieren dies aber nur in der Praxis-, nicht jedoch in der AdAM-Software) zu einer Unterschätzung der Reduktion von Warnhinweisen in der Prozessevaluation geführt haben. Auch wirkten vorab zu definierende Messzeitpunkte in den Logdaten und fehlende Verknüpfungsmöglichkeiten mit anderen Datenquellen limitierend.

8. Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

8.1 AdAM erhöht die Arzneimitteltherapiesicherheit

Aufgrund der wahrscheinlichen Wirksamkeit auf patient:innenrelevante Endpunkte, vor allem auf den sekundären Endpunkt Tod sowie Prozessparameter zur Versorgungsqualität bzw. Arzneimitteltherapiesicherheit, und einer möglichen Kosteneffektivität bei gleichzeitiger Abwesenheit von negativen Technikfolgen für Patient:innen empfehlen wir die Einführung eines jährlich zu erfolgenden elektronisch unterstützten Medikationsmanagements für erwachsene Patient:innen mit Multimedikation in die Regelversorgung.

AdAM – Hausärzt:innen in Westfalen-Lippe verringern die Sterblichkeit von Patient:innen mit Polypharmazie

Zunächst einmal: Schwieriger als unter Covid-19 hätten die Rahmenbedingungen für diese komplexe Intervention nicht sein können. Infolge der Corona-Pandemie kam es zu einer deutlichen Senkung der Krankenhausaufenthalte, auch bei der Studienpopulation. Ein Problem, weil eigentlich der kombinierte Endpunkt aus Sterblichkeit und Krankenhausaufnahme untersucht werden sollte. Auch war die Teilnahmequote der Praxen und Patient:innen geringer als zum Zeitpunkt der Planung der Studie erwartet.

Es zeigte sich bei nahezu allen wichtigen Endpunkten ein Trend zugunsten der AdAM-Intervention. Dieser fiel für den sekundären Endpunkt Tod am deutlichsten aus. Hier zeigte sich in den Analysen mittels der Cox-Modelle für alle Analysepopulationen eine signifikante Reduktion der Mortalität durch die AdAM-Intervention. Die Reduktion der Mortalität durch AdAM lag zwischen 10 und 20 Prozent. Pro Quartal überlebten durch die neue Versorgungsform zwei von 1.000 Patient:innen mehr als bei der bisher üblichen Routineversorgung. Auf ein Jahr hochgerechnet sind das etwa sieben von 1.000 Patient:innen, die durch die AdAM-Intervention weniger versterben. Werden die beobachteten Effekte der AdAM-Intervention auf die Bundesbevölkerung hochgerechnet, könnten jährlich ca. 65.000 bis 70.000 Todesfälle vermieden werden.

In der Dosis-Wirkungs-Analyse zeigte sich, dass eine höhere Anwendungsquote auch einen höheren Interventionseffekt im Sinne einer Senkung des Auftretens von Krankenhausaufenthalten und Todesfällen aufwies.

8.2 Elemente der neuen Versorgungsform AdAM

Da davon auszugehen ist, dass mit einer höheren Anwendungsquote auch ein höherer Interventionseffekt verbunden ist, werden die im folgenden beschriebenen Elemente der neuen Versorgungsform AdAM für die Übertragung in die Regelversorgung empfohlen. Begleitend hierzu sollten Qualitätsindikatoren etabliert werden, mit welchen ein kontinuierliches Monitoring, z.B. im Rahmen der Qualitätsberichterstattung, möglich ist.

Hausärzt:innen erhalten umfassende Transparenz über die Gesamtmedikation – eine Voraussetzung für sichere Verordnungen

Durch die Nutzung von Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenkassen zur Behandlungsunterstützung wird durch den digital unterstützten strukturierten AdAM-Prozess erstmals die Kenntnis sowohl aller abgegebenen Arzneimittel als auch der Heil- und Hilfsmittel sowie der Hauptdiagnosen gewährleistet. Dies ist Voraussetzung für eine sichere Verordnung und den

bestimmungsgemäßen Gebrauch von Arzneimitteln, die nach Rückmeldung der teilnehmenden Ärzt:innen in der Routineversorgung nicht gewährleistet sind, was ein vermeidbares AMTS-Risiko darstellt.

Transparenz zur Gesamtmedikation und der Therapie durch mitbehandelnde Fachärzt:innen und Krankenhäuser findet hohe Akzeptanz der teilnehmenden Ärzt:innen und wird durchgehend gewünscht.

Adäquate Risikodetektion erfordert elektronische Unterstützung der Hausärzt:innen bei der Prüfung der Arzneimitteltherapie

Ambulant werden BARMER-Versicherten 1.860 verschiedene Arzneimittelwirkstoffe in mehr als 454.000 Kombinationen von zwei Wirkstoffen verordnet. Diese Verordnungen erfolgen bei multimorbiden Patient:innen üblicherweise durch drei bis fünf Ärzt:innen; teilweise sind sogar mehr Ärzt:innen beteiligt.¹ Die Beurteilung der Arzneimitteltherapie – insbesondere bei Multimedikation – wird durch eine elektronische Unterstützung der Ärzt:innen, wie sie in AdAM realisiert wurde, wesentlich unterstützt. Hervorzuheben ist hierbei die Prüfung von Arzneimittelinteraktionen, der Dosierung und nierenfunktionsabhängige Dosierungen sowie Kontraindikationen.

Inhaltliche Hilfestellungen durch die neue S2k-Leitlinie zur Multimorbidität tragen zur Lösung von Therapiekonflikten bei

Vermeidbare Risiken der Arzneimitteltherapie resultieren bei Patient:innen mit Multimorbidität in relevantem Umfang aus der unzureichenden Abstimmung von Behandlungsempfehlungen für die Einzelerkrankungen. Diese Therapiekonflikte sollten durch einen Konsens der zuständigen Fachgesellschaften gelöst werden. Hausärzt:innen wünschen sich hier eine bessere inhaltliche Unterstützung. Dem wurde durch die Einrichtung einer fachgesellschaftenübergreifenden Arbeitsgruppe, koordiniert durch die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, welche diese Regeln im Rahmen des Projekts entwickelt hat, Rechnung getragen. Die im Projekt entwickelten Handlungsempfehlungen sind in eine durch die AWMF akkreditierte S2k-Leitlinie zur Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität – Living Guideline überführt worden und seit dem 01.09.2022 gültig. Eine Überarbeitung erfolgt jährlich.

Patient:innen werden bei neuen Risikosignalen für zugelassene Arzneimittel zeitnah geschützt

Pharmakovigilanz identifiziert Risiken zugelassener Arzneimittel, bewertet diese und leitet notwendige Maßnahmen zum Schutz der Patient:innen ein. Um nun aber ein adäquates Risikomanagement bei neuen Risikosignalen („Rote-Hand-Brief“) zu ermöglichen, müssen betroffene Patient:innen und betreuende Hausärztinnen und Hausärzte ohne Zeitverzug identifiziert und informiert werden können. Dies ist in der bisherigen Routineversorgung nicht gewährleistet und wurde mit der neuen Versorgungsform AdAM umgesetzt.

Risikomanagement wird patient:innenübergreifend möglich

Adäquates Risikomanagement des von dem Arzt bzw. der Ärztin behandelten Patient:innenkollektivs setzt die Möglichkeit voraus, Patient:innen mit bestimmten Risiken zu identifizieren. Die neue Versorgungsform AdAM bietet diese Funktionalität und unterstützt Ärzt:innen damit effektiv bei der Optimierung der AMTS der Patient:innen, unabhängig von einzelnen Patient:innenkontakten.

Entlastung der Ärzt:innen durch Arbeitsteilung im Praxisteam

Die neue Versorgungsform AdAM wurde auf die gesamte Praxis und das gesamte Praxisteam ausgerichtet. Ein Großteil der Arbeiten wird in den Praxen von MFAs übernommen. Eine klare

Arbeitsteilung zwischen verwaltenden und erfassenden Tätigkeiten bei den MFAs und der Beurteilung der Medikation auf Seiten der Ärzt:innen entlastet die Ärzt:innen und strukturiert den Ablauf in der Praxis.

Schulungen und Support bauen Implementierungshürden ab

Die Einführung der AdAM-Intervention wurde durch ein umfassendes Schulungs- und Betreuungsprogramm begleitet. Eine komplexe Intervention erzeugt viele Frage, wie formale, technische und pharmazeutische Aspekte zu handhaben sind. Dieses Informationsbedürfnis zu decken, ist ein wesentlicher Erfolgsfaktor, da kurzfristig vorhandene Hürden schnell überwunden werden können. Durch den Austausch mit den teilnehmenden Ärzt:innen ergaben sich im Rahmen des Supports wichtige Impulse für den Abbau von Implementierungshürden der NVF.

8.3 Im Rahmen von AdAM identifizierte Hemmnisse

Die folgenden Barrieren und Hemmnisse trugen zur Reduktion des Interventionseffekts bei und sind bei Verwendung nach dem Ende der Förderung zu vermeiden oder zu minimieren.

Fehlende standardisierte Schnittstellen für Interoperabilität

Das Fehlen einer standardisierten Schnittstelle zwischen Arztinformationssystemen und AMTS-Software-Modulen – wie in AdAM verwendet – führt zu einem zeitaufwendigen Parallelbetrieb in der ärztlichen Praxis und mindert deren Akzeptanz.

Komplexität der Intervention

AdAM-Praxen empfanden die Implementierung der NVF oftmals als (zu) komplex. Diese Einschätzung ist auf die große Breite an Organisationformen der teilnehmenden Hausarztpraxen, aber auch auf die Intervention selbst zurückzuführen. Nicht für jede Praxis war im Rahmen der Projektierung eine optimale Integration der Intervention möglich.

Defizitäre Kodierung der Arzneimitteltherapie

Die defizitäre Kodierung der Arzneimitteltherapie verhindert bislang eine automatisierte Verarbeitung. Hauptkritikpunkt ist die mangelnde Kodierung von Dosierschemata. Auf dem Rezept sind diese zwar abgedruckt, aber nicht in den Rezeptdaten kodiert, das heißt, es ist keine strukturierte, maschinenverarbeitbare Angabe des Dosierungsintervalls vorgesehen und darüber hinaus gibt es auch keine Möglichkeit der Kodierung komplexer Dosierungsregimes. Resultat ist die Notwendigkeit zur manuellen Nachbearbeitung jeder Dosierung eines Arzneimittels bei Übernahme in eine AMTS-Software – ein nicht leistbarer Arbeitsaufwand für die Ärzt:innen. Auch beim BMP und eBMP ist dieses Problem vorhanden. Der BMP und auch der eBMP sind damit als Datenaustauschformat zwischen Ärzt:innen unzureichend. Mit der Einführung des E-Rezepts sollten die für die AMTS-Prüfung notwendigen Informationen maschinenverarbeitbar kodiert werden und der eBMP um diese Informationen ergänzt werden.

Zielkonflikt fachliche Tiefe und effiziente Bedienung

Die eingesetzte AMTS-Software weist eine große fachliche Tiefe und Präzision auf. Diese Komplexität trifft auf die Notwendigkeit in der Ärzt:innenschaft, Patient:innen sehr effizient zu behandeln. Hieraus resultierte ein Zielkonflikt, der seitens der Ärzt:innen zu einem selektiven Einsatz der Software in komplexen Behandlungsfällen führte und damit Auswirkungen auf das Nutzungsverhalten hatte.

Hohe technische Komplexität erschwerte den Implementierungsprozess

Für die Nutzung im klinischen Regelbetrieb sind eine sehr hohe technische Verfügbarkeit und Verlässlichkeit erforderlich. Die technische Komplexität der AdAM-Anwendung war sehr hoch und sehr viele Akteur:innen waren an der technischen Bereitstellung beteiligt; teils Akteur:innen außerhalb des Projektkonsortiums. Eine ausreichende Zuverlässigkeit konnte erst im Laufe des Projekts erzielt werden.

Fehlende Zugangsmöglichkeiten am Behandlungsplatz

Zu Beginn des Projekts im Jahr 2016 war die genutzte Zugangstechnologie (FlexNet) auf administrative Tätigkeiten ausgerichtet und damit in den Praxen häufig nicht am Behandlungsplatz verfügbar. Die Einführung der Telematikinfrastruktur ab Anfang 2018 und die fortschreitende Nutzung des Internets haben dazu geführt, dass zunehmend auch die Behandlungsplätze adäquat mit den Netzen verbunden wurden. Auch das Mitgliederportal der KVWL als Zugangsweg zu AdAM wird heute viel umfassender genutzt und ist damit in den Praxen etablierter, als dies zu Projektbeginn 2016 der Fall war.

Entlassdokumentationen von Krankenhäusern nicht verfügbar

Die unsichere und häufig nicht zeitnahe Verfügbarkeit der Therapieempfehlung des Krankenhauses bei Entlassung und die fehlende Verfügbarkeit in elektronischer Form induzieren Risiken nach Krankenhausentlassungen, die durch die AdAM-Intervention nicht behoben werden konnten.

Zeitverzug bei Abrechnungsdaten

Die Nutzung von Abrechnungsdaten in AdAM war ein Erfolgsfaktor des Projekts. Allerdings besteht ein Zeitverzug zwischen der Abgabe der Arzneimittel in der Apotheke und dem Erscheinen in den Abrechnungsdaten von ca. sechs bis neun Wochen. Dieser Zeitverzug erhöht das Risiko der Nichtbeachtung neu verordneter Arzneimittel und bei den Ärzt:innen den Aufwand zur Anamneseerhebung. Durch eine technologische Weiterentwicklung des eRezepts könnte der bestehende Zeitverzug stark reduziert werden.

Durch fehlende Einbeziehung der Fachärzt:innen in die Nutzung der AdAM-Software werden Fachärzt:innen nicht regelhaft und strukturiert in die Optimierung der Gesamtmedikation einbezogen. Es fehlt in der Zusammenarbeit ein strukturierter Austausch darüber, wer etwas wann und warum an der Arzneimitteltherapie geändert hat. Auch fachlich ist die interprofessionelle Zusammenarbeit verbesserungswürdig.

Administrative Hürden

Die Freigabe der Daten zur Krankheitsgeschichte der Patient:innen erfordert die schriftliche Einwilligung der Ärzt:innen und Patient:innen. Dadurch entsteht ein großer Mehraufwand, der keinen therapeutischen Nutzen hat. Die strukturierte, softwareunterstützte AMTS-Prüfung mit einem ärzt:innenübergreifenden Gesamtblick auf die Medikation durch Hausärzt:innen sollte Teil der Regelversorgung und nicht durch zusätzliche „Einschreibungshürden“ ausgebremst werden. Datenschutzrechtliche Belange müssen dabei berücksichtigt werden, das heißt, die Patient:innen bleiben Eigentümer:innen ihrer Daten. Die Einführung einer Opt-out-Regelung könnte diese Einschreibungshürden beheben.

Effektstärke der Intervention durch fehlende Verfügbarkeit der Multimedikations-Regeln gehemmt

Die Entwicklung der für die Optimierung der Arzneimitteltherapie erforderlichen Regeln zur Auflösung von Therapiekonflikten durch schlecht vereinbarte Leitlinien für chronische Einzelerkrankungen war ein Bestandteil des AdAM-Projekts, sodass Empfehlungen während der Interventionsphase nicht vorlagen. Ihre Wirksamkeit kann daher nicht durch die untersuchten Endpunkte im Projekt adäquat beurteilt werden.

Die fehlende Verfügbarkeit von Multimedikations-Regeln führte dazu, dass Regeln vermittelnde Schulungen – welche zur Gewährleistung einer Umsetzung im sinnvollen Umfang erforderlich sind – nicht erfolgen konnten.

8.4 Notwendige Weiterentwicklung bei einer Überführung in die Regelversorgung

Standardisierte Schnittstellen zwischen AMTS-Systemen und PVS erforderlich

Es sollten Schnittstellen wie die Verordnungsdatenschnittstelle der KBV dahingehend weiterentwickelt werden, dass zwischen einer AMTS-Software und allen Praxisverwaltungssystemen (PVS) reibungslos alle Verordnungsdaten ausgetauscht werden können. Dies vermeidet zeitaufwendige und fehleranfällige Doppeldokumentationen.

Leitlinie Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität zur Anwendung bringen

Die Leitlinie Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität wird als S2k-Living Guideline bei der AWMF kontinuierlich weiterentwickelt und in der Software hinterlegt, um Empfehlungen der Fachgesellschaften ohne Zeitverzug zu disseminieren und zur Anwendung zu bringen.

Schulungskampagnen unterstützen die Implementierung der Leitlinie

Zur Verbesserung der Effektstärke der Intervention sollten multimediale On-demand-Fortbildungen zu den Empfehlungen der S2k-Living Guideline für Ärzt:innen eingesetzt werden. Diese sollten in Form von Kampagnen gebündelt werden und so zielgerichtet Probleme in der Arzneimitteltherapie adressieren.

AMTS-Kennziffern unterstützen die Eigenbeurteilung

In der AMTS-Software könnten Kennziffern einer Vergleichsgruppe die Eigenbeurteilung der Ärzt:innen unterstützen.

Screening der Patient:innenpopulation hilft AMTS-Risiken zu identifizieren

Die ganze Patient:innenpopulation weist für die Ärzt:innen bislang unbekanntes AMTS-Risiken auf. Multimorbidität ist kein hinreichendes Kriterium für AMTS-Risiken. Es sollten daher adäquate Anreize und Lösungen geschaffen werden, um die gesamte Patient:innenpopulation zeiteffizient und softwarebasiert auf AMTS-Risiken screenen zu können.

Die Entlassmedikation der Krankenhäuser sollte strukturiert und digital erfolgen

Die Therapieempfehlung des Krankenhauses und die darauf aufbauende Entlassmedikation sollten in strukturierter, elektronischer Form dokumentiert werden und weiterbehandelnden Ärzt:innen ohne Zeitverzug zur Verfügung stehen.

Reduktion der Komplexität

Die neue Versorgungsform sollte weiter in ihrer Komplexität reduziert werden, um sie in einer breiteren Zahl von organisatorischen Settings und Behandlungssituation anwendbar zu machen.

Medikationscheck zum Zeitpunkt der Verordnung

Während AdAM auf die Optimierung einer bestehenden Multimedikation von Polypharmaziepatient:innen abzielt, sollten Ärzt:innen perspektivisch bereits zum Zeitpunkt der Verordnung unterstützt werden und damit die Initiierung nicht angemessener bzw. inadäquat risikobehafteter Akut-Therapie im besten Fall mit der ersten Verordnung verhindern.

User Interface vereinfachen

AMTS-Software sollte so (weiter-)entwickelt werden, dass sie ein einfaches, prozessgestütztes User Interface besitzt, welches ohne zusätzlichen Aufwand während der Behandlung eingesetzt werden kann.

Digitale Vernetzung von Ärzt:innen und Apotheker:innen

Verordnete und in der Apotheke bezogene Arzneimittel sollten zum Zeitpunkt der Verordnung und Abgabe digital dokumentiert und bereitgestellt werden, um für Patient:innen, Apotheker:innen und Ärzt:innen eine jederzeit aktuelle und vollständige Arzneimitteldokumentation zu gewährleisten.

Aktuelle Medikation jederzeit verfügbar

Am Versorgungsgeschehen Beteiligte sollten die jeweils aktuelle Medikation jederzeit einsehen und sich über die Medikation strukturiert austauschen können. Das betrifft Fachärzt:innen, Krankenhäuser, Apotheken, aber letztlich auch weitere Gesundheitsberufe wie die in der Pflege. In verständlicher Form sind ebenso die Patient:innen daran zu beteiligen. Dies impliziert auf der einen Seite, eine technische Basis für diesen Austausch zu schaffen, auf der anderen Seite aber auch, interprofessionelle Arbeitsweisen zu ermöglichen.

Kodierung der Arzneimitteltherapie verbessern

Die die Arzneimitteltherapie abbildende Kodierung ist so weiterzuentwickeln, dass sie inhaltlich vollständig auch komplexe Dosierungsschemata umfasst sowie fehlerfreie und automatisierte Kommunikation erlaubt. Darüber hinaus muss nachvollziehbar sein, was wann von wem und warum geändert wurde.

Bei Implementierungskonzepten Organisationsmerkmale von Praxen berücksichtigen

Zur Steigerung der Nachhaltigkeit der Einführung von elektronisch unterstützten Medikationsreviews in die Regelversorgung wird empfohlen, spezifische Implementierungskonzepte (zum Beispiel Stärkung von implementierungspraktischen Fertigkeiten wie Planung eines strukturierten Veränderungsprozesses) einzusetzen, die auch Organisationsmerkmale von Praxen berücksichtigen.

Evaluation von Prozessparametern zur AMTS auch in der Regelversorgung

Eine kontinuierliche Evaluation von Prozessparametern zur Verschreibungsqualität und Arzneimitteltherapiesicherheit sowie die Prüfung zusätzlicher patient:innenrelevanter Outcome-Parameter sollte die Einführung in die Regelversorgung begleiten, um die Maßnahme an zukünftige Erfordernisse adjustieren zu können.

Austausch von Medikationsdaten als Regelversorgung verstehen

Über ergänzende Regelungen im Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V), zum Beispiel in § 67, § 284 und § 291, sollte ein digital unterstütztes Arzneimitteltherapie-Management mithilfe der Medikationsdaten als interdisziplinäre Aufgabe der Leistungserbringer:innen auf Bundesebene definiert werden. Damit verbunden wäre eine beträchtliche Akzeptanzsteigerung auf Seiten der Leistungserbringer:innen, da so der hohe Aufwand für die Einschreibung von Patient:innen bei selektivvertraglichen Lösungen nicht entstehen würde.

Selektivverträge behindern Interoperabilität

Selektivvertragliche Regelungen nach § 140a SGB V sind für die Optimierung der Regelversorgung ungeeignet, da Zielsetzung von Selektivverträgen – wie der Begriff schon ausdrückt – nicht die Regelversorgung ist. Eine selektivvertragliche Regelung würde auf Dauer zu redundanten technischen Strukturen führen und den Anforderungen der Telematikinfrastruktur nach interoperablen Lösungen zuwiderlaufen.

8.5 Zusammenfassende Empfehlung zur Überführung in die Regelversorgung

Aufgrund der wahrscheinlichen Wirksamkeit auf patient:innenrelevante Endpunkte und Prozessparameter zur Versorgungsqualität und Arzneimitteltherapiesicherheit sowie einer möglichen Kosteneffektivität bei gleichzeitiger Abwesenheit von negativen Technikfolgen für Patient:innen empfehlen wir die Einführung eines jährlich zu erfolgenden elektronisch unterstützten Medikationsreviews für erwachsene Patient:innen mit Multimedikation in die Regelversorgung. Bei AdAM handelt es sich um einen digital unterstützten Arzneimitteltherapie- und Versorgungs-Management-Prozess als Baustein einer umfassend zu digitalisierenden Gesundheitsversorgung. Hierzu bedarf es einer Vision, die über die bestehende Architektur der Telematikinfrastruktur hinausgeht und konsequent auf den ärzt:innen- und patient:innenrelevanten Nutzen ausgerichtet ist. AdAM ist in diesem Kontext ein Baustein, der auf die Zielerreichung eines zukunftsfähigen Gesundheitswesens hinwirkt. Die folgenden Punkte sollten daher bei der Überführung in die Regelversorgung in den Blick genommen werden:

- Größtes Hemmnis des AdAM-Projekts war das Fehlen einer standardisierten Schnittstelle und adäquater Kodierung der Arzneimitteltherapie zur Ermöglichung von Interoperabilität zwischen Praxisinformationssystemen und AMTS-Systemen. Dies betrifft den Austausch von Behandlungsinformationen sowie fehlende Dosierungsschemata in den Medikationsinformationen. Nur mit interoperablen Systemen kann ein effizienter, digital gestützter Behandlungsprozess sichergestellt werden; sie sind daher eine zentrale Voraussetzung für die Überführung in die Regelversorgung.
- Die Integration von Behandlungsempfehlungen und Leitlinien in AMTS-Systeme und die Schulung der Leitlinien helfen, einheitliche, fachübergreifende Behandlungsstandards zu verbessern.
- AMTS-Systeme sollten sich am Behandlungsprozess orientieren und in den Praxisalltag optimal integrieren lassen.
- Praxen müssen als komplexe lernende Systeme aufgefasst werden, die nicht alle nach denselben inhärenten Prinzipien handeln. Daher sollten Kontextfaktoren identifiziert und Implementierungsstrategien erarbeitet werden, die gezielt auf Praxisprofile zugeschnitten werden.
- Für eine hohe Akzeptanz vonseiten der Ärzt:innen ist ein vereinfachter Einschreibeprozess notwendig, der den mühelosen Austausch von Verschreibungsdaten ermöglicht. Im Sinne der Patient:innensicherheit sollten essenzielle Behandlungs- und Medikationsinformationen allen Ärzt:innen ohne bürokratische Hürden zur Verfügung stehen.

9. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

- Müller BS, Klaaßen-Mielke R, Gonzalez-Gonzalez AI, AdAM study group et al. Effectiveness of the application of an electronic medication management support system in patients with polypharmacy in general practice: a study protocol of cluster-randomised controlled trial (AdAM). *BMJ Open* 2021;11:e048191. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048191> (siehe Anlage 13)
- Brünn R, Müller BS, Flaig B et al. “I must, and I can live with that”: a thematic analysis of patients’ perspectives on polypharmacy and a digital decision support system for GPs. *BMC Fam Pract* 22, 168 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12875-021-01517-6> (siehe Anlage 14)
- Brünn R, Lemke D, Chapidi K et al. Use of an electronic medication management support system in patients with polypharmacy in general practice: study protocol of a quantitative process evaluation of the AdAM trial. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. January 2022. <https://doi.org/10.1177/20420986211073215> (siehe Anlage 15)
- Brünn R, Lemke D, Basten J et al. Use of an Electronic Medication Management Support System in Patients with Polypharmacy in General Practice: A Quantitative Process Evaluation of the AdAM Trial. *Pharmaceuticals*. 2022; 15(6):759. <https://doi.org/10.3390/ph15060759> (siehe Anlage 16)
- Söling S, Köberlein-Neu J, Müller BS et al. From sensitization to adoption? A qualitative study of the implementation of a digitally supported intervention for clinical decision making in polypharmacy. *Implement Sci*. 2020;15(1):82. <https://doi.org/10.1186/s13012-020-01043-6> (siehe Anlage 11)
- Söling S, Pfaff H, Karbach U et al. How is leadership behaviour associated with organization-related variables? Translation and psychometric evaluation of an implementation leadership scale in German primary healthcare. *BMC Health Serv Res* 22(1):1065. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08434-z> (siehe Anlage 12)
- Geplant: Effectiveness of the application of an electronic medication management support system in patients with polypharmacy in general practice: results of cluster-randomised controlled trial (AdAM). *Lancet Digital health*
- Geplant: Effects of the Covid-19 pandemic on methodology in science. *BMC Health Services Research*
- Geplant: Söling et al. (2022). Contextualizing technology acceptance in the implementation of a polypharmacy application: A structural equation model (in Vorbereitung für Einreichung)
- Piotrowski A, Söling S, Coenen J, Muth C, Rupietta C, Karbach U, Köberlein-Neu J (2021): Understanding implementation in primary care practices. An analysis based on the Practice Change and Development Model. *European Implementation Event 2021, Den Haag*
- Piotrowski A, Söling S, Coenen J, Muth C, Rupietta C, Karbach U, Köberlein-Neu J (2021): Implementierung innovativer Versorgungskonzepte im Setting Hausarztpraxis. Eine Analyse mittels fuzzy-set Qualitative Comparative Analysis. *20. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung (DKVF), Berlin*
- Geplant: Piotrowski A, Söling S, Coenen J, Muth C, Rupietta C, Karbach U, Köberlein-Neu J (o. J.): Understanding implementation in primary care practices: A fuzzy-set qualitative comparative analysis (*Titel vorläufig*)
- Geplant: Piotrowski A, Köberlein-Neu, J (o. J.): Realist evaluation of mechanisms promoting implementation processes in primary care practices (*Titel vorläufig*)

10. Literaturverzeichnis

1. Grandt D, Lappe V, Schubert I. *BARMER Arzneimittelreport 2018*; 2018.
2. Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jonsson AK, Andersson Sundell K, Petzold M, Hagg S. Prevalence, nature and potential preventability of adverse drug events - a population-based medical record study of 4970 adults. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(1):170-183. doi:10.1111/bcp.12314
3. Assiri GA, Shebl NA, Mahmoud MA, et al. What is the epidemiology of medication errors, error-related adverse events and risk factors for errors in adults managed in community care contexts? A systematic review of the international literature. *BMJ Open*. 2018;8(5):e019101. doi:10.1136/bmjopen-2017-019101
4. Green CF, Burgul K, Armstrong DJ. A study of the use of medicine lists in medicines reconciliation: please remember this, a list is just a list. *Int J Pharm Pract*. 2010;18(2):116-121.
5. Balon J, Thomas SA. Comparison of hospital admission medication lists with primary care physician and outpatient pharmacy lists. *J Nurs Scholarsh*. 2011;43(3):292-300. doi:10.1111/j.1547-5069.2011.01409.x
6. Hajjar ER, Hanlon JT, Sloane RJ, et al. Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(9):1518-1523. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53523.x
7. Meyer C, Stern M, Woolley W, Jeanmonod R, Jeanmonod D. How reliable are patient-completed medication reconciliation forms compared with pharmacy lists? *Am J Emerg Med*. 2012;30(7):1048-1054. doi:10.1016/j.ajem.2011.06.038
8. Leal HM, Abellan AJ, Casa Pina MT, Martinez CJ. [Patients on multiple medication: do they know the right doses? Do they take their medications correctly?]. *Aten. Primaria*. 2004;33(8):451-456.
9. Koper D, Kamenski G, Flamm M, Böhmendorfer B, Sönnichsen A. Frequency of medication errors in primary care patients with polypharmacy. *Fam Pract*. 2013;30(3):313-319. doi:10.1093/fampra/cms070
10. Panesar SS, deSilva D, Carson-Stevens A, et al. How safe is primary care? A systematic review. *BMJ Qual Saf*. 2016;25(7):544-553. doi:10.1136/bmjqs-2015-004178
11. Abramson EL, Bates DW, Jenter C, et al. Ambulatory prescribing errors among community-based providers in two states. *J Am Med Inform Assoc*. 2012;19(4):644-648. doi:10.1136/amiainl-2011-000345
12. Slabaugh SL, Maio V, Templin M, Abouzaid S. Prevalence and risk of polypharmacy among the elderly in an outpatient setting: a retrospective cohort study in the Emilia-Romagna region, Italy. *Drugs Aging*. 2010;27(12):1019-1028. doi:10.2165/11584990-000000000-00000
13. Thomsen LA, Winterstein AG, Søndergaard B, Haugbølle LS, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother*. 2007;41(9):1411-1426. doi:10.1345/aph.1H658
14. Pasina L, Djade CD, Nobili A, et al. Drug-drug interactions in a cohort of hospitalized elderly patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(10):1054-1060. doi:10.1002/pds.3510
15. Oertle M. Frequency and nature of drug-drug interactions in a Swiss primary and secondary acute care hospital. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13522. doi:10.4414/smw.2012.13522
16. Espinosa-Bosch M, Santos-Ramos B, Gil-Navarro MV, Santos-Rubio MD, Marín-Gil R, Villacorta-Linaza P. Prevalence of drug interactions in hospital healthcare. *Int J Clin Pharm*. 2012;34(6):807-817. doi:10.1007/s11096-012-9697-0
17. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ*. 2015;350:h949. doi:10.1136/bmj.h949

18. Meyboom RH, Hekster YA, Egberts AC, Gribnau FW, Edwards IR. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1997;17(6):374-389. doi:10.2165/00002018-199717060-00004
19. Horn JR, Hansten PD, Chan L-N. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother.* 2007;41(4):674-680. doi:10.1345/aph.1h423
20. Maus T. Medizinischer Pannendienst. *Heise.* Published January 28, 2022. Accessed February 23, 2022. <https://www.heise.de/select/ct/2022/4/2201414452085806986>.
21. Mayring P. Qualitative Inhaltsanalyse - ein Beispiel für Mixed Methods. 2012.
22. Kleemann, Frank, Uwe Krähnke, and Ingo Matuschek, ed. *Interpretative Sozialforschung: Eine Praxisorientierte Einführung.* Springer VS; 2009.
23. Dillman et al., ed. *Internet, Phone, Mail, and Mixed-Mode Surveys: The Tailored Design Method.* Wiley & Sons; 2014.
24. Kuckartz U, Rädiker S. *Qualitative Inhaltsanalyse: Methoden, Praxis, Computerunterstützung.* 5. Auflage. Beltz Juventa; 2022.
25. Moore GF, Audrey S, Barker M, et al. Process evaluation of complex interventions: Medical Research Council guidance. *BMJ.* 2015;350:h1258. doi:10.1136/bmj.h1258
26. Cohen D, McDaniel RR, Crabtree BF, et al. A practice change model for quality improvement in primary care practice. *J Healthc Manag.* 2004;49(3):155-68; discussion 169-70.
27. Miller WL, Crabtree BF, Nutting PA, Stange KC, Jaén CR. Primary care practice development: a relationship-centered approach. *Ann Fam Med.* 2010;8 Suppl 1:S68-79; S92. doi:10.1370/afm.1089
28. Weiner BJ. A theory of organizational readiness for change. *Implementation Sci.* 2009;4:67. doi:10.1186/1748-5908-4-67
29. Jaén CR, Crabtree BF, Palmer RF, et al. Methods for evaluating practice change toward a patient-centered medical home. *Ann Fam Med.* 2010;8 Suppl 1:S9-20; S92. doi:10.1370/afm.1108
30. Fiss PC. A set-theoretic approach to organizational configurations. *AMR.* 2007;32(4):1180-1198. doi:10.5465/amr.2007.26586092
31. Schneider CQ, Wagemann C. *Set-Theoretic Methods for the Social Sciences: A Guide to Qualitative Comparative Analysis.* Cambridge University Press; 2013.
32. Dusa A. *QCA with R. A Comprehensive Resource.* Springer International Publishing; 2019.
33. Meuer J, Rupietta C. Integrating QCA and HLM for Multilevel Research on Organizational Configurations. *Organizational Research Methods.* 2017;20(2):324-342. doi:10.1177/1094428116665465
34. Pawson R, Tilley N. *Realistic Evaluation.* Reprinted. SAGE; 2010.
35. Nevedal AL, Reardon CM, Opra Widerquist MA, et al. Rapid versus traditional qualitative analysis using the Consolidated Framework for Implementation Research (CFIR). *Implementation Sci.* 2021;16(1):67. doi:10.1186/s13012-021-01111-5
36. Braithwaite J, Churrua K, Long JC, Ellis LA, Herkes J. When complexity science meets implementation science: a theoretical and empirical analysis of systems change. *BMC Med.* 2018;16(1):63. doi:10.1186/s12916-018-1057-z
37. Miller WL, Rubinstein EB, Howard J, Crabtree BF. Shifting Implementation Science Theory to Empower Primary Care Practices. *Ann Fam Med.* 2019;17(3):250-256. doi:10.1370/afm.2353
38. May C, Finch T. Implementing, Embedding, and Integrating Practices: An Outline of Normalization Process Theory. *Sociology.* 2009;43(3):535-554. doi:10.1177/0038038509103208
39. Bracher M, May CR. Implementing and Embedding Health Informatics Systems - Understanding Organizational Behaviour Change Using Normalization Process Theory (NPT). *Stud Health Technol Inform.* 2019;263:171-190. doi:10.3233/SHTI190121
40. Bloomfield HE, Greer N, Linsky AM, et al. Deprescribing for Community-Dwelling Older Adults: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2020;35(11):3323-3332. doi:10.1007/s11606-020-06089-2

41. Johansson T, Abuzahra ME, Keller S, et al. Impact of strategies to reduce polypharmacy on clinically relevant endpoints: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(2):532-548. doi:10.1111/bcp.12959
42. Page AT, Clifford RM, Potter K, Schwartz D, Etherton-Beer CD. The feasibility and effect of deprescribing in older adults on mortality and health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(3):583-623. doi:10.1111/bcp.12975
43. BfArM. Wieviele Schlüsselnummern gibt es in der ICD-9 und ICD-10? BfArM. Kodiersysteme/ICD-10/FAQ. Published February 21, 2022. Accessed February 21, 2022. https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/FAQ-Ansprechpersonen/_node.html;jsessionid=4279F990DB6B1522B74DA0F3284E10CE.intranet672
44. Dreischulte T, Donnan P, Grant A, Hapca A, McCowan C, Guthrie B. Safer Prescribing--A Trial of Education, Informatics, and Financial Incentives. *N Engl J Med.* 2016;374(11):1053-1064. doi:10.1056/NEJMsa1508955
45. Sell R, Schaefer M. Prevalence and risk factors of drug-related problems identified in pharmacy-based medication reviews. *Int J Clin Pharm.* 2020;42(2):588-597. doi:10.1007/s11096-020-00976-8
46. Rudolf H, Thiem U, Aust K, et al. Reduction of Potentially Inappropriate Medication in the Elderly--Results of a Cluster- Randomized, Controlled Trial in German Primary Care Practices (RIME). *Dtsch Arztebl Int.* 2021;(Forthcoming). doi:10.3238/arztebl.m2021.0372
47. Migliazza K, Bähler C, Liedtke D, Signorell A, Boes S, Blozik E. Potentially inappropriate medications and medication combinations before, during and after hospitalizations: an analysis of pathways and determinants in the Swiss healthcare setting. *BMC Health Serv Res.* 2021;21(1):522. doi:10.1186/s12913-021-06550-w
48. Krüger C, Schäfer I, van den Bussche H, et al. Comparison of FORTA, PRISCUS and EU(7)-PIM lists on identifying potentially inappropriate medication and its impact on cognitive function in multimorbid elderly German people in primary care: a multicentre observational study. *BMJ Open.* 2021;11(9):e050344. doi:10.1136/bmjopen-2021-050344
49. Schmiedl S, Rottenkolber M, Szymanski J, et al. Preventable ADRs leading to hospitalization - results of a long-term prospective safety study with 6,427 ADR cases focusing on elderly patients. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(2):125-137. doi:10.1080/14740338.2018.1415322
50. Buedingen F von, Hammer MS, Meid AD, Müller WE, Gerlach FM, Muth C. Changes in prescribed medicines in older patients with multimorbidity and polypharmacy in general practice. *BMC Fam Pract.* 2018;19(1):131. doi:10.1186/s12875-018-0825-3
51. Lam KD, Miao Y, Steinman MA. Cumulative changes in the use of long-term medications: a measure of prescribing complexity. *JAMA Intern Med.* 2013;173(16):1546-1547. doi:10.1001/jamainternmed.2013.7060
52. Muth C, Uhlmann L, Haefeli WE, et al. Effectiveness of a complex intervention on Prioritising Multimедication in Multimorbidity (PRIMUM) in primary care: results of a pragmatic cluster randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2018;8(2):e017740. doi:10.1136/bmjopen-2017-017740
53. Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9:CD008165. doi:10.1002/14651858.CD008165.pub4
54. French DP, Miles LM, Elbourne D, et al. Reducing bias in trials due to reactions to measurement: experts produced recommendations informed by evidence. *J Clin Epidemiol.* 2021;139:130-139. doi:10.1016/j.jclinepi.2021.06.028
55. Romano S, Figueira D, Teixeira I, Perelman J. Deprescribing Interventions among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review of Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics.* 2021. doi:10.1007/s40273-021-01120-8
56. Aarons GA, Ehrhart MG, Farahnak LR, Hurlburt MS. Leadership and organizational change for implementation (LOCI): a randomized mixed method pilot study of a leadership and

- organization development intervention for evidence-based practice implementation. *Implementation Sci.* 2015;10(1):11. doi:10.1186/s13012-014-0192-y
57. Nyhlén L, Modig S. Tidsbrist största hindret för att utföra basal läke-medelsgenomgång. Enkätstudie till primärvårdsläkare i Region Skåne: [Lack of time is the greatest impeding factor to carrying out clinical medication reviews]. *Läkartidningen*. 2017. <https://lup.lub.lu.se/search/publication/e388f329-af2a-4b7e-97d1-303a82bc83ab>
58. Gulland A. Doctors cite lack of time as greatest barrier to research. *BMJ*. 2016;352:i1488. doi:10.1136/bmj.i1488
59. Luo J, Dancel E, Bains S, Fanikos P, Fischer MA. Academic Detailing in the New Era of Diabetes Medication Management. *Curr Diab Rep*. 2019;19(12):140. doi:10.1007/s11892-019-1252-0
60. Langaas HC, Hurley E, Dyrkorn R, Spigset O. Effectiveness of an academic detailing intervention in primary care on the prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(4):577-586. doi:10.1007/s00228-018-02611-y
61. Shankar PR, Jha N, Piryani RM, Bajracharya O, Shrestha R, Thapa HS. Academic detailing. *Kathmandu Univ Med J*. 2010;8(29):126-134. doi:10.3126/kumj.v8i1.3235
62. Clyne B, Cooper JA, Boland F, Hughes CM, Fahey T, Smith SM. Beliefs about prescribed medication among older patients with polypharmacy: a mixed methods study in primary care. *Br J Gen Pract*. 2017;67(660):e507-e518. doi:10.3399/bjgp17X691073
63. Moen J, Bohm A, Tillenius T, Antonov K, Nilsson JLG, Ring L. "I don't know how many of these medicines are necessary." - a focus group study among elderly users of multiple medicines. *Patient Educ Couns*. 2009;74(2):135-141. doi:10.1016/j.pec.2008.08.019
64. Uhl MC, Muth C, Gerlach FM, Schoch G-G, Müller BS. Patient-perceived barriers and facilitators to the implementation of a medication review in primary care: a qualitative thematic analysis. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):3. doi:10.1186/s12875-017-0707-0
65. Patschkowski C, González AI, Blom JW, Glynn LG, van Driel ML, Muth C. Underreporting of Harms in Heart Failure Trials: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*. 2020;96(10):406-413.
66. Poly TN, Islam MM, Yang H-C, Li Y-CJ. Appropriateness of Overridden Alerts in Computerized Physician Order Entry: Systematic Review. *JMIR Med Inform*. 2020;8(7):e15653. doi:10.2196/15653
67. Jonsson AK, Hakkarainen KM, Spigset O, Druid H, Hiselius A, Hagg S. Preventable drug related mortality in a Swedish population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(2):211-215. doi:10.1002/pds.1890
68. Wester K, Jonsson AK, Spigset O, Druid H, Hagg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(4):573-579. doi:10.1111/j.1365-2125.2007.03064.x
69. Jeffries M, Salema N-E, Laing L, et al. The implementation, use and sustainability of a clinical decision support system for medication optimisation in primary care: A qualitative evaluation. *PLoS One*. 2021;16(5):e0250946. doi:10.1371/journal.pone.0250946
70. Taheri Moghadam S, Sadoughi F, Velayati F, Ehsanzadeh SJ, Poursharif S. The effects of clinical decision support system for prescribing medication on patient outcomes and physician practice performance: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2021;21(1):98. doi:10.1186/s12911-020-01376-8
71. Jeffries M, Phipps DL, Howard RL, Avery AJ, Rodgers S, Ashcroft DM. Understanding the implementation and adoption of a technological intervention to improve medication safety in primary care: a realist evaluation. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):196. doi:10.1186/s12913-017-2131-5
72. Alexander JA, Hearld LR. The science of quality improvement implementation: developing capacity to make a difference. *Medical Care*. 2011;49 Suppl:S6-20. doi:10.1097/MLR.0b013e3181e1709c

Akronym: AdAM

Förderkennzeichen: 01NVF16006

73. Crabtree BF, Nutting PA, Miller WL, et al. Primary care practice transformation is hard work: insights from a 15-year developmental program of research. *Medical Care*. 2011;49 Suppl:S28-35. doi:10.1097/MLR.0b013e3181cad65c
74. Mendel P, Chen EK, Green HD, et al. Pathways to Medical Home Recognition: A Qualitative Comparative Analysis of the PCMH Transformation Process. *Health Serv Res*. 2018;53(4):2523-2546. doi:10.1111/1475-6773.12803

11. Anhang

- Anhang 1: Leitfaden Ärzt:innenperspektive Einzelinterviews
- Anhang 2: Leitfaden Ärzt:innenperspektive Kontrolle Fokusgruppe
- Anhang 3: Leitfaden Ärzt:innenperspektive Intervention Fokusgruppe
- Anhang 4: Ärzt:innensurvey
- Anhang 5: Ärzt:innensurvey kurz
- Anhang 6: Leitfaden Patient:innenperspektive
- Anhang 7: Ärzt:innensurvey Nachhaltigkeit
- Anhang 8: Ärzt:inneninterviewleitfaden Nachhaltigkeit
- Anhang 9: Ergebnistabellen Wirksamkeitsanalyse

12. Anlagen

Anlage 1: Informationen zur Vorgehensweise, zu den teilnehmenden Fachgesellschaften und der Sachstand der S2k-Leitlinie Multimedikation

Anlage 2: Publikation: Entwicklung von Empfehlungen zum Management von Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität

Anlage 3: Publikation: S2k-Leitlinie Konsultationsfassung „Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität – Living-Guideline“

Anlage 4: Datensatzbeschreibung Krankenkassenabrechnungsdaten

Anlage 5: Rekrutierungsschreiben an Ärzt:innen

Anlage 6: Flyer für Ärzt:innen

Anlage 7: Informationspaket Onboarding der Ärzt:innen

Anlage 8: Flyer für Versicherte

Anlage 9: Motivationsschreiben zur Einschreibung von weiteren Patient:innen

Anlage 10: Beschreibung sekundäre Outcomes

Anlage 11: Publikation Ärzt:innenperspektive: From sensitization to adoption? A qualitative study of the implementation of a digitally supported intervention for clinical decision making in polypharmacy

Anlage 12: Publikation Ärzt:innenperspektive: How is leadership behavior associated with organization-related variables? Translation and psychometric evaluation of the implementation leadership scale in German primary healthcare

Anlage 13: Publikation Studienprotokoll Wirksamkeitsanalyse

Anlage 14: Publikation Patient:innenperspektive: “I must, and I can live with that”: a thematic analysis of patients’ perspectives on polypharmacy and a digital decision support system for GPs

Anlage 15: Publikation Studienprotokoll Prozessevaluation

Anlage 16: Publikation Prozessevaluation: Use of an Electronic Medication Management Support System in Patients with Polypharmacy in General Practice: A Quantitative Process Evaluation of the AdAM Trial

Leitfaden AdAM (Einzelinterviews)

LEITFRAGE	INHALTLICHE SCHWERPUNKTE/THEMEN	NACHFRAGEN (kontext-, individuell)	NOTIZEN
Begrüßung	Vorstellung des Interviewers		
Ziele	Was wir in unserem Projekt untersuchen möchten ist, wie Ärzte die Einführung von AdAM wahrnehmen und wie die Einführung die Versorgungssituation von multimorbiden Patienten verändert.		
Organisation	Für das Interview stehen uns 30-45 min. zur Verfügung, je nach Antwortverhalten des Interviewten. Falls Sie während des Interviews eine Pause machen möchten, sagen Sie bitte Bescheid.		
Einwilligung in Aufnahme	Da wir das Interview gerne aufzeichnen möchten, bitten wir um Ihre Einverständnis, um den Gesprächsverlauf nicht zu unterbrechen und die spätere Auswertung zu erleichtern. Die generierten Daten werden vertraulich behandelt und anonym ausgewertet. Wenn Sie einzelne Stellen im Nachhinein für die Auswertung nicht mehr zur Verfügung stellen möchten, haben Sie die Möglichkeit dies mitzuteilen.		
Nachfragen	Gibt es noch Fragen zum Ablauf?		
Versorgungssituation			
Polypharmazie			
1. Bitte beschreiben Sie, wie aus Ihrer Sicht eine gute Patientenversorgung von multimorbiden Patienten mit Multimedikation/Polypharmazie geleistet werden kann.		a) Erzählen Sie bitte von einer Situation (einem Patienten) , in der (bei dem) aus Ihrer Sicht die Versorgung des Patienten mit Multimedikation gut erbracht wurde.	

		b) Bitte erläutern Sie, was aus Ihrer Perspektive die Gründe dafür waren, dass Sie eine gute Versorgung erbringen konnten.	
2. Bitte beschreiben Sie, wie aus Ihrer Sicht eine weniger gute Patientenversorgung von multimorbiden Patienten mit Multimedikation/Polypharmazie aussieht.		<p>a) Erzählen Sie bitte von einer Situation (einem Patienten), in der (bei dem) aus Ihrer Sicht die Versorgung des Patienten mit Multimedikation weniger gut erbracht wurde.</p> <p>b) Bitte erläutern Sie, was aus Ihrer Perspektive die Gründe dafür waren, dass eine weniger gute Versorgung erbracht wurde.</p> <p>c) Welche weiteren Gründe existieren, die aus Ihrer Perspektive eine gute Patientenversorgung erschweren?</p>	
3. In welchem Rahmen dokumentieren Sie die Multimedikation in Ihrer Praxis bzw. was wird dokumentiert?		a) Bitte beschreiben Sie, wie die Dokumentation der Multimedikation eines Patienten in Ihrer Praxis verläuft und wer daran beteiligt ist (z.B. MFA) und wie dokumentiert wird (z.B. per Computer, per Hand)	Schlagworte: Medikationsplan

AdAM			
<p>Wir interessieren uns insbesondere für die Einführung von AdAM in Ihre Praxis.</p> <p>Bitte erzählen Sie, inwieweit Sie mit den Mitteln, die Ihrer Praxis zur Verfügung stehen, AdAM in Ihren Arbeitsalltag integrieren konnten.</p>		<ul style="list-style-type: none"> a) Wie kann „AdAM“ Ihrem Verständnis nach die Versorgungssituation verbessern? b) Was hat Sie motiviert an AdAM teilzunehmen und welche Erwartungen hatten Sie an das Projekt? c) Inwiefern hat die technische Ausstattung Ihrer Praxis die Entscheidung zur Teilnahme beeinflusst? d) Inwiefern hat die Vergütung pro Patient die Teilnahme beeinflusst? 	
<p>Erzählen Sie bitte, welche Themen Sie mit Ihren letzten AdAM-Patienten besprochen haben.</p>		<ul style="list-style-type: none"> a) Wie haben Sie Ihren Patienten AdAM erklärt und wie haben sie es aufgenommen? b) Wie besprechen Sie die Verordnungen neuer Medikamente oder das Absetzen mit Ihren Patienten im Rahmen von AdAM und wie nehmen sie es auf? 	
<p>Wir interessieren uns dafür, wie AdAM die Rahmenbedingungen der Versorgungssituation von multimorbiden Patienten in Ihrer Praxis verändert hat, unabhängig von bisher angesprochenen Themen.</p>		<ul style="list-style-type: none"> a) Inwiefern nutzen Sie die Möglichkeit pharmazeutische Informationen, die AdAM Ihnen zur Verfügung stellt, bei Entscheidungen zu Verordnungen oder dem Absetzen von Medikamenten zu verwenden? b) Inwiefern nutzen Sie die Möglichkeit Informationen über die Mitbehandlung Ihres Patienten 	

<p>Bitte erläutern Sie, inwieweit AdAM zur Veränderung der Versorgungssituation beigetragen hat.</p>		<p>durch ärztliche Kolleg*innen, die AdAM Ihnen zur Verfügung stellt, bei Entscheidungen zu Verordnungen oder dem Absetzen von Medikamenten zu verwenden?</p> <p>c) Wie gehen Sie mit Empfehlungen und Warnmeldungen aus AdAM um?</p> <p>d) Inwieweit sollte ihrer Meinung nach AdAM noch verändert werden, um die Versorgungssituation der Patienten zu verbessern?</p>	

Anhang 2: Leitfaden Ärzt:innenperspektive Kontrolle Fokusgruppe

Leitfaden Fokusgruppen: Thema Erwartungen an AdAM				
Zeit		Leitfragen	Nachfragen	Notizen
15 min (16 Uhr- 16.15Uhr)	Einleitung	Vorstellen der Themenblöcke, Einverständniserklärung (am Anfang), Aufwandsentschädigung (am Schluss), Brainstorming (Erwartungen)		
20 min (16.15-16.35 Uhr)	Erzählenreiz/ Einstiegsrunde	Welche Erwartungen haben Sie an AdAM? Was denken Sie, wie kann AdAM Ihr Medikationsmanagement verbessern?	z.B. Interaktionen von Medikamenten, Einsicht über Verschreibungen von Kollegen	Priorisierung von Themen? 3 wichtigsten Punkte aufzählen, auf Moderationskarten schreiben
20 min (16.35- 16.55Uhr)	Versorgungssituation Polypharmazie	Welche (sonstigen) strukturellen Probleme sind aus Ihrer Sicht vorhanden, wenn es um die Versorgung von multimorbiden Patienten geht?	HA als Experten ansprechen, ohne Vorgabe von Kategorien	z.B. Praxisaustattung (IT,Praxisverwaltungs- software), Abrechnungssystem,
15 min (16.55-17.10 Uhr)	Zusammenarbeit mit Kollegen	Welche Erwartungen haben Sie an die Zusammenarbeit mit Kollegen während des Projekts?	Wie ist die Zusammenarbeit bisher?	
15 min (17.10-17.25 Uhr)	Teilnahmemotivation	Warum haben Sie sich entschieden an AdAM teilzunehmen?	Offenheit für Innovationen?	
	Nutzerfreundlichkeit	Was ist Ihnen wichtig bei der Nutzung von Software?		

Zusatzfragen/ Themen			Wie wird Software bislang angewendet?	Oberfläche, Schulungen zur Nutzung, Kunden- Hotline, Infomaterial zur Nutzung
	Erfahrungshintergrund	Welche Erfahrungen haben Sie mit der Praxisverwaltungssoftware bislang gemacht?		
	Organisationskultur Praxis	Worauf legen Sie Wert bei der Organisation/Leitung Ihrer Praxis?	Prinzipien	
	Ist-Zustand-Medikationsmanagement	Wie organisieren Sie die Verordnungen momentan?	Welche Informationsquellen bei neuen Medikamenten etc.?	

Anhang 3: Leitfaden Ärzt:innenperspektive Intervention Fokusgruppe

Leitfaden Fokusgruppen (Interventionsgruppe): Thema Erfahrungen mit AdAM				
Zeit		Leitfragen	Nachfragen	Notizen
15 min (16 Uhr-16.15Uhr)	Einleitung	Vorstellen der Themenblöcke, Einverständniserklärung (am Anfang), Aufwandsentschädigung (am Schluss), Brainstorming (Erwartungen)		
20 min (16.15-16.35 Uhr)	Erzählanreiz/ Einstiegsrunde	Welche Erfahrungen haben Sie bislang mit AdAM gemacht?	Was denken Sie, wie kann AdAM Ihr Medikationsmanagement verbessern? z.B. Interaktionen von Medikamenten, Einsicht über Verschreibungen von Kollegen	Priorisierung von Themen? 3 wichtigsten Punkte aufzählen, auf Moderationskarten schreiben
15 min (16.35-16.50 Uhr)	Vorteile	Welche Vorteile sehen Sie für sich durch die Nutzung der Software?	z.B. mehr Wissen, bessere Arbeitsabläufe, besseres Medikationsmanagement	
15 min (16.50-17.05 Uhr)	Nutzerfreundlichkeit	Wie bewerten Sie die Nutzerfreundlichkeit der Software?	Wie wenden Sie die Software bislang an?	
15 min (17.05-17.20 Uhr)	Unterstützungsbedarf	In welchen Bereichen würden Sie sich Unterstützung bei der Anwendung von AdAM wünschen?	besseres Infomaterial, mehr Schulungen,	

Zusatzthemen/ Fragen	Teilnahme- motivation	Warum haben Sie sich entschieden an AdAM teilzunehmen?	Offenheit für Innovationen?	
	Erfahrungshintergrund	Welche Erfahrungen haben Sie mit der Praxisverwaltungssoftware bislang gemacht?	Gibt es Probleme/laufen mit der Datenübertragung innerhalb von AdAM?	
	Organisationskultur Praxis	Worauf legen Sie Wert bei der Organisation/Leitung Ihrer Praxis?	Prinzipien	
	Ist-Zustand-Medikationsmanagement	Wie organisieren Sie die Verordnungen momentan?	Welche Informationsquellen bei neuen Medikamenten etc.?	
	Versorgungssituation Polypharmazie	Welche (sonstigen) strukturellen Probleme sind aus Ihrer Sicht vorhanden, wenn es um die Versorgung von multimorbiden Patienten geht?	HA als Experten ansprechen, ohne Vorgabe von Kategorien	z.B. Praxisaustattung (IT, Praxisverwaltungssoftware), Abrechnungssystem,
	Zusammenarbeit mit Kollegen	Welche Erfahrungen haben Sie mit der Zusammenarbeit mit Kollegen während des Projekts?	Wie ist die Zusammenarbeit bisher ?	

Universität zu Köln



IMVR • Eupener Straße 129 • D-50933 Köln

Befragung AdAM

Sehr geehrter,

im Rahmen des Projekts AdAM findet eine Evaluation statt. Um Verzerrungen bei der Studiauswertung zu vermeiden, ist es wichtig zu wissen, warum Sie bisher wenige oder keine Patienten eingeschrieben haben. Nur mit Kenntnis der individuellen Gründe können wir die Ergebnisse korrekt einordnen. Wir, das Evaluationsteam der Universität Köln, möchten Sie daher herzlich einladen, unseren Kurzfragebogen auszufüllen.

Herzlichen Dank für Ihre kostbare Zeit,
mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Holger Pfaff

Sara Söling, M.Sc. (Public Health).

Ihr Kontakt bei Fragen?

Ansprechpartnerin: Sara Söling

Tel: 0221 / 478 97106

Mail: sara.soeling@uk-koeln.de

Humanwissen-
schaftliche Fakultät
Medizinische Fakultät

Institut für Medizinsoziologie,
Versorgungsforschung und
Rehabilitationswissenschaft

Direktor

Univ.-Prof. Dr. Holger Pfaff

Sekretariat des Direktors

Tel +49 221 478-97101

Fax +49 221 478-1497101

imvr-chefsekretariat@uk-koeln.de

www.imvr.de

(Mehrfachantworten sind möglich):

- Ich habe zu wenige Informationen, wie das Projekt funktioniert.
- Ich habe zu wenige Informationen, wie die Software funktioniert.
- Ich finde das Projekt zu kompliziert.
- Ich hatte bisher zu wenig Zeit, mich mit dem Thema zu beschäftigen.
- Das Potential an Polypharmaziepatienten ist zu gering für den zusätzlichen Aufwand in der Praxis.
- Unter den vorgeschlagenen Patienten findet sich keine geeignete Menge für die Intervention.
- Ich habe noch Schulungsbedarf.
- Ich habe ausreichende Kenntnisse zum Thema Polypharmazie.
- Ich habe aus Datenschutzgründen Bedenken Patienten einzuschreiben.
- Sonstige Gründe:

- Ich habe Interesse daran, Ihnen meine Einschätzung in einem (telefonischen) Interview mitzuteilen.

Bitte senden Sie Ihre Antwort per Fax an: Fax +49(0)221/478-143836

Universität zu Köln

IMVR • Eupener Straße 129 • D-50933 Köln

Befragung AdAM

Sehr geehrter,

im Rahmen des Projekts AdAM findet eine Evaluation statt. Um Verzerrungen bei der Studienaushwertung zu vermeiden, ist es wichtig zu wissen, warum Sie bisher wenige oder keine Patienten eingeschrieben haben. Nur mit Kenntnis der individuellen Gründe können wir die Ergebnisse korrekt einordnen. Wir, das Evaluationsteam der Universität Köln, möchten Sie daher herzlich einladen, unseren Kurzfragebogen auszufüllen.

Herzlichen Dank für Ihre kostbare Zeit,
mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Holger Pfaff

Sara Söling, M.Sc. (Public Health).

Ihr Kontakt bei Fragen?

Ansprechpartnerin: Sara Söling

Tel: 0221 / 478 97106

Mail: sara.soeling@uk-koeln.de



Humanwissen-
schaftliche Fakultät
Medizinische Fakultät

Institut für Medizinsoziologie,
Versorgungsforschung und
Rehabilitationswissenschaft

Direktor

Univ.-Prof. Dr. Holger Pfaff

Sekretariat des Direktors

Tel +49 221 478-97101

Fax +49 221 478-1497101

imvr-chefsekretariat@uk-koeln.de

www.imvr.de

(Mehrfachantworten sind möglich):

- Ich habe zu wenige Informationen, wie das Projekt funktioniert.
- Ich habe zu wenige Informationen, wie die Software funktioniert.
- Ich finde das Projekt zu kompliziert.
- Ich hatte bisher zu wenig Zeit, mich mit dem Thema zu beschäftigen.
- Das Potential an Polypharmaziepatienten ist zu gering für den zusätzlichen Aufwand in der Praxis.
- Unter den vorgeschlagenen Patienten findet sich keine geeignete Menge für die Intervention.
- Ich habe noch Schulungsbedarf.
- Ich habe ausreichende Kenntnisse zum Thema Polypharmazie.
- Ich habe aus Datenschutzgründen Bedenken Patienten einzuschreiben.
- Sonstige Gründe:

- Ich habe Interesse daran, Ihnen meine Einschätzung in einem (telefonischen) Interview mitzuteilen.

Bitte senden Sie Ihre Antwort per Fax an: Fax +49(0)221/478-143836

AdAM-Fragebogen

Durchgeführt vom:

Institut für
Medizinsoziologie,
Versorgungsforschung und
Rehabilitationswissenschaft



Direktor: Prof. Dr. Holger Pfaff



Gefördert durch:



Förderkennzeichen: 01NVF16006

Hinweise zum Ausfüllen des Fragebogens

In dem vorliegenden Fragebogen werden Sie um Ihre Meinung zu verschiedenen Fragen oder Aussagen gebeten. Dabei gibt es keine richtigen oder falschen Antworten.

- Beantworten Sie bitte alle Fragen vollständig, auch wenn Sie den Eindruck haben, dass sich Fragen wiederholen. Das vollständige Ausfüllen des Fragebogens ist für die spätere Auswertung wichtig.
- Antworten Sie bitte offen und ehrlich.
- Lesen Sie die Fragen sorgfältig durch. Gehen Sie aber bei der Beantwortung zügig durch. Meist ist der erste Einfall der beste.
- Kontrollieren Sie am Ende bitte, ob Sie alle Fragen vollständig ausgefüllt haben.

Wie ausfüllen?	stimme gar <u>nicht</u> zu	stimme eher <u>nicht</u> zu	teils- teils	stimme eher zu	stimme <u>voll</u> und ganz zu
So kreuzen Sie richtig an:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
So nehmen Sie eine Korrektur vor:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen in der Zeit von Montag bis Freitag 10:00 Uhr bis 14:00 Uhr gerne zur Verfügung:

Frau Sara Söling: sara.soeling@uk-koeln.de; Tel.: 0221 / 478 97106

Vielen Dank für Ihre Zeit und Unterstützung!

Inhaltsverzeichnis:

A: Teilnahmemotivation am *AdAM-Projekt*
Frage 1

B: Zur Anwendung der *AdAM-Software* im Allgemeinen
Fragen 1-15

C: Technische Rahmenbedingungen bei der Anwendung der *AdAM-Software*
Fragen 1-4

D: Zu den Funktionen der *AdAM-Software*
Fragen 1-4

E: Zur Anwendung der *AdAM-Software* in Ihrem Praxisalltag
Fragen 1-4

F: Zur Pharmakotherapie
Fragen 1-2

G: Zur Einschreibung Ihrer *AdAM-Patienten*
Fragen 1-2

H: Zur Einführung der *AdAM-Software* in Ihren Praxisalltag
Fragen 1-2

I: Zur digitalen Unterstützung in der Pharmakotherapie
Frage 1

J: Zum Arbeitsklima in der Praxis
Fragen 1-2

K: Angaben zu Ihrer Person

L: Resümee
Fragen 1-3

A: Teilnahmemotivation am AdAM-Projekt

1. Was hat Sie überzeugt am AdAM-Projekt teilzunehmen?

Unterstützung bei Multimedikation	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Vorerfahrung aus ähnlichen Projekten	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Interesse an Digitalisierung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Angemessene Vergütung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Persönliches Interesse	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Sonstiges: _____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

B: Zur Anwendung der AdAM-Software im Allgemeinen

Wir interessieren uns für die Rahmenbedingungen der Anwendung der AdAM-Software in der Arztpraxis. Bitte beantworten Sie folgende Fragen.

1. Haben Sie über Ihren Sprechzimmer-Computer einen direkten Zugang zur AdAM-Software?

ja nein

2. Wann wenden Sie die AdAM-Software an?

Während der Sprechstunde ja nein

Außerhalb der Sprechstunde ja nein

3. Wie häufig wenden Sie die AdAM-Software zur Betreuung Ihrer AdAM-Patienten an?

nie selten gelegentlich oft immer

4. Wie haben Sie die AdAM-Software bislang für Ihre AdAM-Patienten am ehesten angewendet?

Ich wende die AdAM-Software einmal pro Jahr an, seitdem ich meine AdAM-Patienten in die Studie eingeschlossen habe.

Ich wende die AdAM-Software fortlaufend an, wenn ich die Medikation meiner AdAM-Patienten kontrolliere.

Ich wende die AdAM-Software anlassbezogen an, z.B. wenn aktualisierte Rote-Hand-Brief erscheinen.

Ich wende die AdAM-Software anlassbezogen an, z.B. wenn AdAM-Patienten nach einem Krankenhausaufenthalt neue Medikamente erhalten sollen.

5. Wann haben Sie sich das erste Mal in die AdAM-Software eingeloggt?

<input type="checkbox"/> 1. Quartal 2018	<input type="checkbox"/> 1. Quartal 2019
<input type="checkbox"/> 2. Quartal 2018	<input type="checkbox"/> 2. Quartal 2019
<input type="checkbox"/> 3. Quartal 2018	<input type="checkbox"/> 3. Quartal 2019
<input type="checkbox"/> 4. Quartal 2018	<input type="checkbox"/> 4. Quartal 2019

6. Wann haben Sie das erste Mal die AdAM-Software für eine Risikoanalyse angewendet?

<input type="checkbox"/> 1. Quartal 2018	<input type="checkbox"/> 1. Quartal 2019
<input type="checkbox"/> 2. Quartal 2018	<input type="checkbox"/> 2. Quartal 2019
<input type="checkbox"/> 3. Quartal 2018	<input type="checkbox"/> 3. Quartal 2019
<input type="checkbox"/> 4. Quartal 2018	<input type="checkbox"/> 4. Quartal 2019

7. Wie viele BARMER-Patienten (Potenzialpatienten) wurden Ihnen vorgeschlagen?

0 1 - 10 11 - 20 21 - 30 31 - 40 41 - 50 51 - 60 > 60

8. Für wie viele BARMER-Patienten nutzen Sie die AdAM-Software?

1 - 10 11 - 20 21 - 30 31 - 40 41 - 50 51 - 60 > 60

9. Haben Sie an einer AdAM-Schulung teilgenommen?

ja nein



9.a Wenn „ja“, wie gut fühlten Sie sich durch die Teilnahme an der AdAM-Schulung auf den Einsatz der AdAM-Software vorbereitet?

mangelhaft ausreichend befriedigend gut sehr gut

10. Hat eine/r Ihrer Mitarbeiter/innen an einer AdAM-Schulung teilgenommen?

ja nein



10.a Wenn „ja“, wie viele Mitarbeiter/innen haben an einer AdAM-Schulung teilgenommen?

Mitarbeiter/innen

11. Wie viele Mitarbeiter/innen arbeiten in der Arztpraxis insgesamt mit der AdAM-Software?

Mitarbeiter/innen

12. Wie viele Mitarbeiter/innen sind in der Arztpraxis über die AdAM-Software informiert?

Mitarbeiter/innen

13. Enthält Ihr Praxisverwaltungssystem eine entscheidungsunterstützende Funktion für die Pharmakotherapie?

Ja, und ich nutze sie. Ja, aber ich nutze sie nicht. Nein, es enthält keine. Weiß ich nicht.

14. Welche anderen Informationsquellen wenden Sie zur Entscheidungsunterstützung bei Multimedikation an? (Mehrfachnennung möglich)

- Priscus-Liste
- STOPP-START-Screening
- Leitlinie Multimedikation
- Andere: _____

15. Verwenden Sie außer der AdAM-Software noch andere digitale Unterstützungstools beim Verschreiben von Medikamenten (z. B. Apps)?

ja nein



15.a Wenn „ja“, welche anderen digitalen Unterstützungstools wenden Sie beim Verschreiben von Medikamenten an?

Antwort: _____

C: Technische Rahmenbedingungen bei der Anwendung der AdAM-Software

1. Hatten Sie in den ersten drei Monaten nach Bereitstellung der AdAM-Software technische Probleme bei der Anwendung?

ja nein weiß nicht



1.a Wenn „ja“, welche? (Mehrfachnennung möglich)

- Generelle Probleme mit der Internetverbindung (z.B. instabile Verbindung)
- Probleme beim Aufruf von KV SafeNet bzw. KV FlexNet
- Probleme beim Login bzw. Zugriff auf die AdAM-Software über das Mitgliederportal der KVWL
- Probleme während der Anwendung der AdAM-Software
- Weiß ich nicht mehr genau
- Sonstige Probleme, nämlich: _____

2. Hatten Sie in den letzten drei Monaten technische Probleme bei der Anwendung der AdAM-Software?

ja nein weiß nicht



2.a Wenn „ja“, welche? (Mehrfachnennung möglich)

- Generelle Probleme mit der Internetverbindung (z.B. instabile Verbindung)
- Probleme beim Aufruf von KV SafeNet bzw. KV FlexNet
- Probleme beim Login bzw. Zugriff auf die AdAM-Software über das Mitgliederportal der KVWL
- Probleme während der Anwendung der AdAM-Software
- Weiß ich nicht mehr genau
- Sonstige Probleme, nämlich: _____

3. Wie haben Sie die technischen Probleme gelöst?

- Selbständig bzw. im Praxisteam
- Mit Unterstützung der KVWL (Technischer Support der KVWL)
- Mit sonstiger externer Unterstützung
- Ich konnte die technischen Probleme nicht lösen
- Ich hatte keine technischen Probleme

4. Alles in allem, wie häufig sind technische Probleme mit der AdAM-Software aufgetreten?

nie selten gelegentlich oft immer

D: Zu den Funktionen der AdAM-Software

Wir interessieren uns dafür, welche Funktionen der AdAM-Software Sie in Ihrem Praxisalltag anwenden.

1. Welche Informationen zu Ihren AdAM-Patienten waren für Sie im Rahmen der Patientenversorgung besonders hilfreich?	sehr hilfreich	eher hilfreich	teils-teils	eher nicht hilfreich	überhaupt nicht hilfreich	nicht angewendet
Rezepthistorie (Verordnete Arzneimittel)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verordnete Heil- und Hilfsmittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Informationen zu Leistungserbringern (z.B. Name, Kontaktdaten)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erkrankungsübersicht (u.a. Diagnosen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Krankenhausaufenthalte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Informationen aus der Risikoanalyse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Informationen aus der Nebenwirkungsanalyse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1.a Außer den genannten Informationen wünsche ich mir zusätzlich folgende Informationen/Funktionen

Antwort: _____

2. Liefert die AdAM-Software Informationen, die Sie für glaubwürdig halten...?

...bezogen auf zugrundeliegende Daten (z.B. Rezept- u. Diagnosehistorie)? ja nein

...bezogen auf die Risikoanalyse der Software? ja nein

3. Liefert die AdAM-Software genau die Informationen, die Sie benötigen...?

...bezogen auf zugrundeliegende Daten (z.B. Rezept- u. Diagnosehistorie)? ja nein

...bezogen auf die Risikoanalyse der Software? ja nein

4. Haben Sie Therapieänderungen auf Grundlage von Informationen aus der AdAM-Software vollzogen?

ja nein



4.a Wenn "ja": Für wie viele Patienten haben Sie Therapieänderungen auf Grundlage der Informationen aus der AdAM-Software vollzogen?

1 - 10 11 - 20 21 - 30 31 - 40 41 - 50 51 - 60 > 60

E: Zur Anwendung der AdAM-Software in Ihrem Praxisalltag

Wir interessieren uns dafür, welche Herausforderungen und Chancen sich aus Ihrer Sicht ergeben.

Inwiefern stimmen Sie den folgenden Aussagen zu?

1. Die Anwendung der AdAM-Software in der Praxis...	stimme überhaupt nicht zu	stimme eher nicht zu	teils-teils	stimme eher zu	stimme voll und ganz zu
...ermöglicht mir eine schnellere Erledigung meiner Aufgaben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...verbessert meine Arbeitsleistung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...erleichtert mir meine ärztliche Tätigkeit im Praxisalltag.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...ist hilfreich für meine Arbeit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Bitte beantworten Sie auch folgende Fragen.	stimme überhaupt nicht zu	stimme eher nicht zu	teils- teils	stimme eher zu	stimme voll und ganz zu
Ich wende die <i>AdAM-Software</i> für meine Arbeit mit <i>AdAM-Patienten</i> routinemäßig an.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich möchte die <i>AdAM-Software</i> auch zukünftig für meine Arbeit anwenden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Viele der routinemäßig anfallenden Arbeiten habe ich für meine <i>AdAM-Patienten</i> mit Hilfe der <i>AdAM-Software</i> durchgeführt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich denke, dass die Interaktion mit der <i>AdAM-Software</i> klar und verständlich ist.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich finde, die Steuerung der <i>AdAM-Software</i> ist einfach.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Das Erlernen der Bedienung der <i>AdAM-Software</i> war für mich leicht.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es wäre für mich einfach, noch kompetenter in der Anwendung der <i>AdAM-Software</i> zu werden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Wenn ich die <i>AdAM-Software</i> in unserer Praxis anwende,...	stimme überhaupt nicht zu	stimme eher nicht zu	teils- teils	stimme eher zu	stimme voll und ganz zu
...dann werden Praxisabläufe behindert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...dann verstärkt sich der Zeitdruck unter dem ich arbeite.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...fühle ich mich in der ärztlichen Autonomie eingeschränkt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...wird meine Entscheidungsfindung erschwert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...fühle ich mich durch die Informationen überfordert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...setzen mich die Informationen unter Druck.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...verbessert sich die Kommunikation mit fachärztlichen Kollegen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...verbessert sich die Kommunikation mit Apothekern.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...verbessert sich die Kommunikation mit Krankenhäusern.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...verbessert sich die Kommunikation mit meinen <i>AdAM-Patienten</i> .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...kann ich meinen <i>AdAM-Patienten</i> besser erklären, warum Medikamente abgesetzt oder die Medikation geändert werden sollten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Wie sehr haben Sie sich in den <u>letzten zwei Wochen</u> durch Ihre hausärztliche Tätigkeit belastet gefühlt?										
gar nicht belastet										sehr belastet
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

F: Zur Pharmakotherapie

1. Inwiefern stimmen Sie folgenden Aussagen zu?

Ich denke,...	stimme überhaupt nicht zu	stimme eher nicht zu	teils- teils	stimme eher zu	stimme voll und ganz zu
...dass mir die Anwendung der <i>AdAM-Software</i> mehr Sicherheit beim Verschreiben von Arzneimitteln für <i>AdAM-Patienten</i> gibt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...dass ich durch die Anwendung der <i>AdAM-Software</i> aufmerksamer für Medikationsrisiken geworden bin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...dass ich durch die Anwendung der <i>AdAM-Software</i> neu gewonnenes Wissen zur Multimedikation auch auf andere Patienten in der Arztpraxis übertragen kann.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Für wie wahrscheinlich halten Sie es, dass durch die Anwendung der *AdAM-Software* ein kritisches Ereignis mit Patientenschaden (z.B. Krankenhauseinweisung) verhindert werden kann?

sehr unwahrscheinlich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	sehr wahrscheinlich
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	------------------------

G: Zur Einschreibung Ihrer *AdAM-Patienten*

1. Wer pflegt in Ihrer Praxis die Patientendaten in die *AdAM-Software* ein?

...Teilnahmeerklärung/Einschreibung	<input type="checkbox"/> MFA	<input type="checkbox"/> Sie selbst	<input type="checkbox"/> Beide
...Arzneimittel	<input type="checkbox"/> MFA	<input type="checkbox"/> Sie selbst	<input type="checkbox"/> Beide
...Labordaten	<input type="checkbox"/> MFA	<input type="checkbox"/> Sie selbst	<input type="checkbox"/> Beide
...Allergien	<input type="checkbox"/> MFA	<input type="checkbox"/> Sie selbst	<input type="checkbox"/> Beide
...Dosierungen	<input type="checkbox"/> MFA	<input type="checkbox"/> Sie selbst	<input type="checkbox"/> Beide

2. Nach welchen Kriterien wählen Sie Ihre Patienten für die Teilnahme am *AdAM-Projekt* aus?

Ich wähle Patienten aus, die...	stimme überhaupt nicht zu	stimme eher nicht zu	teils- teils	stimme eher zu	stimme voll und ganz zu
...sehr alt sind.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...eher jung sind.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...eine sehr hohe Anzahl an Medikamenten nehmen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...akute Symptome aufweisen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...eine patientenseitige Akzeptanz einer möglichen Medikationsumstellung erwarten lassen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...eine patientenseitige Offenheit gegenüber Digitalisierung erwarten lassen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...bei denen ich einen eingeschränkten Überblick über die Behandlungshistorie habe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Keine Auswahl, da alle Potentialpatienten angesprochen werden					
<input type="checkbox"/> Sonstige, nämlich: _____					

H: Zur Einführung (Implementierung) der *AdAM-Software* in Ihren Praxisalltag

Wir interessieren uns dafür, wie Sie die *AdAM-Software* in Ihren Praxisalltag integriert haben.

1. Bitte geben Sie an, wie sehr Sie folgenden Aussagen zustimmen.

(The Implementation Leadership Scale (ILS): Aarons, G.A. et al. 2014)

	stimme überhaupt nicht zu	stimme eher nicht zu	teils- teils	stimme eher zu	stimme voll und ganz zu
Ich habe einen Plan entwickelt, um die Einführung der <i>AdAM-Software</i> zu vereinfachen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe Hindernisse beseitigt, die der Einführung der <i>AdAM-Software</i> im Wege standen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe Standardverfahren für die Hausarztpraxis zur Einführung der <i>AdAM-Software</i> festgelegt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich weiß wovon ich rede, wenn es um die <i>AdAM-Software</i> geht.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kenne mich mit der <i>AdAM-Software</i> aus.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann Fragen der Mitarbeiter/innen zur <i>AdAM-Software</i> beantworten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich unterstütze die Bemühungen der Mitarbeiter/innen die <i>AdAM-Software</i> anzuwenden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich unterstütze Bemühungen der Mitarbeiter/innen mehr über die <i>AdAM-Software</i> zu erfahren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich erkenne und würdige den Einsatz der Mitarbeiter/innen für die erfolgreiche Einführung der <i>AdAM-Software</i> .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich verfolge die Einführung der <i>AdAM-Software</i> konsequent durch Höhen und Tiefen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bleibe trotz aller Herausforderungen bei der Einführung der <i>AdAM-Software</i> am Ball.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich reagiere auf kritische Punkte im Zusammenhang mit der Einführung der <i>AdAM-Software</i> , indem ich Probleme offen und effektiv angehe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Bitte geben Sie an, wie sehr die folgenden Aussagen auf Ihre Praxis zutreffen.

(Organizational readiness for implementing change. Shea, C.M. et al., 2014)

	stimme überhaupt nicht zu	stimme eher nicht zu	teils- teils	stimme eher zu	stimme voll und ganz zu
Personen, die in dieser Arztpraxis arbeiten, zeigen hohes Engagement bei der Umsetzung der <i>AdAM-Projektinhalte</i> , d. h. den Einsatz der Software und ggf. daraus resultierende Folgen für die Patientenbetreuung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personen, die in dieser Arztpraxis arbeiten, werden tun, was auch immer nötig ist, um die <i>AdAM-Projektinhalte</i> umzusetzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personen, die in dieser Arztpraxis arbeiten, wollen die <i>AdAM-Projektinhalte</i> umsetzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personen, die in dieser Arztpraxis arbeiten, sind fest entschlossen, die <i>AdAM-Projektinhalte</i> umzusetzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personen, die in dieser Arztpraxis arbeiten, sind motiviert, die <i>AdAM-Projektinhalte</i> umzusetzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Fortsetzung: 2. Bitte geben Sie an, wie sehr die folgenden Aussagen auf Ihre Praxis zutreffen.

	stimme überhaupt nicht zu	stimme eher nicht zu	teils- teils	stimme eher zu	stimme voll und ganz zu
Eventuell entstehen bei der Umsetzung der <i>AdAM</i> -Projektinhalte Herausforderungen. Personen, die hier arbeiten, sind zuversichtlich, diese zu meistern.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personen, die in dieser Arztpraxis arbeiten, sind zuversichtlich, dass sie den Verlauf der Anwendung der <i>AdAM</i> -Projektinhalte überblicken können.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personen, die in dieser Arztpraxis arbeiten, sind zuversichtlich, dass sie Aufgaben so koordinieren können, dass die Umsetzung reibungslos abläuft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personen, die hier arbeiten, sind zuversichtlich, dass die Arztpraxis sie dabei unterstützen kann, die <i>AdAM</i> -Projektinhalte umzusetzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

I: Zur digitalen Unterstützung in der Pharmakotherapie

1. Was hat Sie dazu motiviert digitale Unterstützungsmöglichkeiten für die Behandlung von Patienten mit Multimedikation anzuwenden?

Bitte bewerten Sie folgende Optionen.

	stimme überhaupt nicht zu	stimme eher nicht zu	teils- teils	stimme eher zu	stimme voll und ganz zu
Ich denke, dass meine Kollegen von mir erwarten, dass auch ich digitale Unterstützungsmöglichkeiten – wie z.B. die <i>AdAM-Software</i> – anwende.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich denke, dass Personen, die wichtig für mich sind, digitale Unterstützungsmöglichkeiten – wie z.B. die <i>AdAM-Software</i> – anwenden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich denke, dass Personen, die wichtig für mich sind, von mir erwarten, dass ich digitale Unterstützungsmöglichkeiten – wie z.B. die <i>AdAM-Software</i> – anwende.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich denke, dass meine Patienten von mir erwarten, dass ich digitale Unterstützungsmöglichkeiten – wie z.B. die <i>AdAM-Software</i> – für die Patientenversorgung anwende.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich denke, dass die Kassenärztliche Vereinigung (KVWL) von mir erwartet, dass ich digitale Unterstützungsmöglichkeiten – wie z.B. die <i>AdAM-Software</i> – für die Patientenversorgung anwende.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich denke, dass die BARMER von mir erwartet, dass ich digitale Unterstützungsmöglichkeiten – wie z.B. die <i>AdAM-Software</i> – für die Patientenversorgung anwende.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich denke, dass die Gesellschaft von mir erwartet, dass ich digitale Unterstützungsmöglichkeiten – wie z.B. die <i>AdAM-Software</i> – für die Patientenversorgung anwende.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

J: Zum Arbeitsklima in der Praxis

1. Wie sehr stimmen Sie den folgenden Aussagen zu?	stimme überhaupt nicht zu	stimme eher nicht zu	stimme eher zu	stimme voll und ganz zu
In meiner Praxis herrscht Einigkeit und Einverständnis vor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In meiner Praxis haben wir Vertrauen zueinander.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In meiner Praxis gibt es ein „Wir-Gefühl“ unter den Beschäftigten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In meiner Praxis ist das Betriebsklima gut.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In meiner Praxis ist die Bereitschaft, sich gegenseitig zu helfen, groß.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In meiner Praxis vertreten wir viele Werte gemeinsam.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. In der Hausarztpraxis...	stimme überhaupt nicht zu	stimme eher nicht zu	stimme eher zu	stimme voll und ganz zu
...werden Mitarbeiter/innen dazu ermutigt neue Ideen einzubringen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...werden Ideen der Mitarbeiter/innen aufgegriffen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...werden Verbesserungsvorschläge umgesetzt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...verlaufen Bemühungen für bessere Arbeitsabläufe im Sande.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...kann man sich generell die Mühe sparen, Verbesserungsvorschläge zu machen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...finden Forderungen nach besseren Arbeitsbedingungen Beachtung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...ist man offen gegenüber neuen Ideen (Abläufe, Methoden, Technik, usw.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

K: Angaben zu Ihrer Person

Sind Sie...?	Wie alt sind Sie?
<input type="checkbox"/> Weiblich <input type="checkbox"/> Männlich <input type="checkbox"/> Divers	<input type="checkbox"/> 30 bis 40 Jahre <input type="checkbox"/> 41 bis 50 Jahre <input type="checkbox"/> 51 bis 60 Jahre <input type="checkbox"/> Über 60 Jahre
Welche Funktion haben Sie in der Praxis bzw. wie ist Ihr Beschäftigungsstatus?	Wo sind Sie tätig?
<input type="checkbox"/> Praxisinhaber/in <input type="checkbox"/> Angestellte/r (Fach-)Ärztin/Arzt <input type="checkbox"/> Angestellte/r Ärztin/Arzt in Weiterbildung <input type="checkbox"/> Andere Funktion: _____	<input type="checkbox"/> Landgemeinde (unter 5.000 Einwohner) <input type="checkbox"/> Kleine Kleinstadt (5.000 – unter 10.000 Einwohner) <input type="checkbox"/> Größere Kleinstadt (10.000 – unter 20.000 Einwohner) <input type="checkbox"/> Mittelstadt (20.000 – 100.000 Einwohner) <input type="checkbox"/> Großstadt (mehr als 100.000 Einwohner)

Ich arbeite in ...

- einer Gemeinschaftspraxis (Berufsausübungsgemeinschaft)
- einer Praxisgemeinschaft (Praxisorganisationsgemeinschaft)
- einer Einzelpraxis
- einem Medizinischen Versorgungszentrum
- Sonstiges: _____

Bitte nennen Sie Ihre Gebietsbezeichnung:

- Allgemeinmedizinerin/Allgemeinmediziner
- Fachärztin/-arzt für: _____
- Ärztin/Arzt in Weiterbildung zur Fachärztin/-arzt für: _____
- Andere Bezeichnung: _____

Bitte nennen Sie die Dauer Ihrer Berufstätigkeit:

Als Ärztin/Arzt insgesamt: Jahre, davon in einer hausärztlichen ambulanten Praxis Jahre.

L: Resümee

Wir interessieren uns dafür, wie Sie das *AdAM-Projekt* insgesamt bewerten.
Gerne können Sie auch Ihre eigenen Anmerkungen an uns richten.

1. Die Arzthonorierung im *AdAM-Projekt*...

- ...ist notwendig, um den erhöhten Zeitbedarf für die Versorgung meiner *AdAM-Patienten* zu berücksichtigen. ja nein
- ...ist sinnvoll eingesetzt, da ich mir so mehr Zeit für meine *AdAM-Patienten* nehmen kann. ja nein
- ...ist angemessen für die investierte Zeit. ja nein

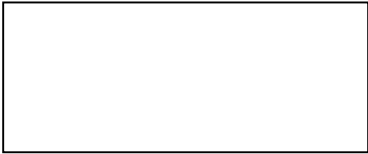
2. Bitte geben Sie eine abschließende Gesamtbewertung für das *AdAM-Projekt* ab.

	stimme überhaupt nicht zu	stimme eher nicht zu	stimme eher zu	stimme voll und ganz zu
Meine Erwartungen an die Anwendung der <i>AdAM-Software</i> haben sich erfüllt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Das <i>AdAM-Projekt</i> trägt zur Erhöhung der Patientensicherheit bei.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Hier haben Sie noch die Möglichkeit weitere Anmerkungen zum *AdAM-Projekt* zu machen:

Bitte stecken Sie nun den ausgefüllten Fragebogen in den bereits frankierten Umschlag und schicken Sie diesen an uns zurück.

Wir bedanken uns recht herzlich für Ihre Unterstützung!



Anhang 6: Leitfaden Patient:innenperspektive

AdAM-Evaluation: Interviewleitfaden zur Erfassung der Patientenperspektive (Stand 18.01.2018)

	Thema	Fragen	Notizen
1	Begrüßung	<p>„Guten Tag, mein Name ist _____. Ich bin _____ (Funktion am Institut beschreiben). Vielen Dank, dass Sie sich zu diesem Telefonat bereit erklärt haben. Wie Sie wissen, wollen wir heute über die Patientenperspektive sprechen.“</p> <p>Wenn <u>vorher</u> ein Termin vereinbart wurde: „Wir hatten ja beim letzten Telefonat schon über das Forschungsvorhaben gesprochen. Haben Sie noch Fragen dazu?“</p> <p>Wenn vorher <u>kein</u> Termin und Patient jetzt interviewt werden möchte, dann weiter mit Vorstellung des Forschungsvorhabens. (Wichtig: klare Differenzierung zwischen AdAM und Telefonat)</p>	<input type="checkbox"/> Einstieg <input type="checkbox"/> Vorstellung AdAM
2	Rahmenbedingungen	<p>„Das gesamte Gespräch wird ca. 20-30 Minuten dauern. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten, denn uns interessiert <u>Ihre</u> persönliche Meinung zu diesem Thema. Sie sind unsere Experte / unser Experte zum Thema Medikamente. All Ihre persönlichen Daten werden anonymisiert, sodass hinterher keine Rückschlüsse auf Ihre Person möglich sind. Ich werde das Gespräch wie angekündigt auf Tonband aufnehmen, damit wir Ihre Aussagen hinterher besser auswerten können. Ist das in Ordnung für Sie?“ [Tonband einschalten.]</p>	<input type="checkbox"/> Einwilligung zur Tonbandaufnahme <input type="checkbox"/> Tonband einschalten
3	Medikation und Medikationsplan	<ol style="list-style-type: none"> 1. „Wie viele Medikamente nehmen Sie ein?“ 2. „Wie kommen Sie damit zurecht?“ („Erzählen Sie doch mal, welche Erfahrungen Sie mit der Einnahme von Medikamenten gemacht haben?“) 3. „Wie sieht das an einem normalen Tag (wie heute) aus? Wie organisieren Sie da die Einnahme Ihrer Medikamente? Stellen Sie Ihre Medikamente selbst für den Tag bereit oder hilft Ihnen dabei jemand?“ 4. „Wie sind Ihre Erfahrungen mit einem Medikationsplan?“ („Es gibt Menschen, die haben im Kopf, welche Medikamente sie nehmen und andere haben das schriftlich. Wie ist das bei Ihnen?“ Woher haben Sie den Plan? Haben Sie den Plan selbst geschrieben oder vom HA bekommen?) 5. „Wie sieht denn Ihr Plan aus?“ Sind da oben so schwarze und weiße Quadrate drauf gedruckt? 6. „Was finden Sie an dem Plan gut bzw. schlecht?“ 7. „Was genau machen Sie mit dem Plan?“ (Wo befindet sich der Plan normalerweise? Tragen Sie den Plan immer bei sich? Wem haben Sie Ihren Plan schon mal gezeigt? Wer hat Sie mal nach einem Medikationsplan gefragt?) 8. „Wie vertragen sie Ihre Medikamente?“ (War das schon mal anders? Was haben Sie dann gemacht? Gibt es jemanden, dem Sie davon berichten, wenn so etwas auftritt?) 9. „Erzählen Sie doch mal, wie das bei Ihnen bisher mit dem Absetzen von Medikamenten war.“ 	<input type="checkbox"/> Einstieg <input type="checkbox"/> Erfahrungen mit Medikamenten <input type="checkbox"/> Medikamentenmanagement <input type="checkbox"/> Medikationsplan <input type="checkbox"/> bMP <input type="checkbox"/> Handhabbarkeit <input type="checkbox"/> Praktikabilität <input type="checkbox"/> Nutzung <input type="checkbox"/> Erfahrungen mit Unverträglichkeiten/ Interaktionen

AdAM-Evaluation: Interviewleitfaden zur Erfassung der Patientenperspektive (Stand 18.01.2018)

		<p>a.) Vom Pat. gewünscht: „Wie ist das, wenn Sie Ihrem HA vorschlagen, ein Med. abzusetzen?“ b.) Vom HA gewünscht? „Wie ist das, wenn Ihr HA Ihnen vorschlägt, ein Med. abzusetzen?“ 10. „Wie informieren Sie sich über Medikamente/Nebenwirkungen?“ (telefonisch bei einer Krankenkassen-Hotline? Internet?) 11. „Nehmen Sie ein Medikament ein, welches Sie eigentlich nicht nehmen wollen?“ 12. „Nehmen Sie auch Medikamente ein, von denen Ihr Hausarzt nichts weiß?“</p>	<input type="checkbox"/> Deprescribing <input type="checkbox"/> Informationsbedarf <input type="checkbox"/> Compliance
4	AdAM	<p>Nun möchte ich auf das Projekt AdAM zu sprechen kommen. 1. „Erzählen Sie doch mal, wie haben Sie von AdAM erfahren?“ (Wie kam es dazu, dass Sie teilgenommen haben?) 2. „Welche Erwartungen hatten Sie, als Sie sich zur Teilnahme bereiterklärt haben?“ („Was sollte sich dadurch für Sie ändern?“ „Was sollte sich dadurch für Ihren HA ändern?“) 3. „Was hat sich für Sie geändert, seitdem Sie bei AdAM teilnehmen?“ 4. „Erzählen Sie doch mal, wie war das denn beim letzten Mal, als Ihr Hausarzt mit Ihnen über Ihre Medikation gesprochen hat?“ (Hat es eine Änderung der Medikation gegeben/ haben Sie einen neuen Plan bekommen? Wie war das bei der Übergabe des neuen Plans? Hat der HA über die neue Medikation gesprochen? Mehr oder weniger als früher?) 5. „Wie wichtig ist es Ihnen, dass Ihr HA über alle anderen Behandlungen Bescheid weiß (z. B. wenn Sie bei anderen Ärzten gewesen sind?) (Gab es schon einmal eine Situation in der Ihr HA etwas über Sie wusste, was Sie ihm nicht erzählt hatten? Wie war das für Sie?) 6. „Wie finden Sie das, dass ihr HA in AdAM ein spezielles Computerprogramm für die Überprüfung Ihrer Medikamente verwendet?“ 7. „Ist Ihnen das insgesamt eher Vertrauen einflößend oder eher unheimlich?“</p>	<input type="checkbox"/> Motivation <input type="checkbox"/> Erwartungen <input type="checkbox"/> Verbesserungen <input type="checkbox"/> Enttäuschungen <input type="checkbox"/> Kommunikation HA-Pat <input type="checkbox"/> Kommunikation HA-Fachärzte <input type="checkbox"/> TAM <input type="checkbox"/> TAM
5	Reflexion	<p>1. „Was finden Sie an AdAM gut?“ 2. „Was stört Sie an AdAM? Welche Nachteile sehen Sie für sich persönlich bzw. für andere Patienten, die an AdAM teilnehmen?“ (Welche Gründe könnten Sie sich vorstellen, warum jemand nicht an AdAM teilnehmen möchte? Haben Sie schon mal überlegt, aus dem Projekt auszusteigen? Von welchen Behandlungen erzählen Sie Ihrem Hausarzt nicht so gerne? Bzw. können Sie sich vorstellen, dass andere Pat. von manchen Arztbesuchen nicht so gerne erzählen? Würden Sie gerne einzelne Fachärzte von der automatischen Mitteilung an Ihren HA ausschließen?) 3. „Würden Sie das Projekt AdAM Ihrer Familie und Ihren Freunden weiterempfehlen?“</p>	<input type="checkbox"/> Förderliche Faktoren <input type="checkbox"/> Hinderliche Faktoren <input type="checkbox"/> Bedenken/Ängste <input type="checkbox"/> Weiterempfehlung
6	Schlusswort	<p>Wir kommen langsam zum Ende unseres Gesprächs. 1. Gibt es noch weitere Dinge, die Sie gerne erzählen würden? 2. Gibt es von Ihrer Seite noch Fragen, Wünsche oder Anmerkungen?</p>	<input type="checkbox"/> Final questions

AdAM-Evaluation: Interviewleitfaden zur Erfassung der Patientenperspektive (Stand 18.01.2018)

7	Soziodemografie	„Abschließend würde ich Sie bitten, zu Ihrer Person folgende Daten zu nennen... <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Alter<input type="checkbox"/> Geschlecht<input type="checkbox"/> Nationalität<input type="checkbox"/> Leben Sie alleine / mit anderen Pers. im Haushalt?<input type="checkbox"/> Stadt/Land(Kleinstadt)/PLZ<input type="checkbox"/> Familienstand: ledig, verheiratet, verwitwet, geschieden<input type="checkbox"/> Schulabschluss<input type="checkbox"/> Welchen Beruf üben Sie aus bzw. haben Sie ausgeübt?<input type="checkbox"/> Berentung/Erwerbstätigkeit<input type="checkbox"/> Anzahl der Medikamente“	
8	Dank	„Vielen Dank, dass Sie an unserem Forschungsvorhaben teilgenommen haben und damit zur Verbesserung der Patientenversorgung beitragen.“	

Anhang 7 zum Ergebnisbericht Arztinterviewleitfaden Nachhaltigkeit

Zusätzlich "soziodemografische Angaben" und "Praxisbezogene Matrix" ausfüllen

Vorab: Einleitung, Vorstellung, Datenschutz

Hintergrund	Ziel	Frage	Immanente Fragen	Quelle
Erzählanreiz	Gedankliche Einstimmung und Reflexion der Beweggründe zur Teilnahme. Außerdem werden hier erste Aspekte zu Inside oder Outside Motivators vermutet.	Bitte erinnern Sie sich einmal zurück an den Beginn des Projekts. Wieso haben Sie sich entschieden am Projekt teilzunehmen? Was waren Ihre Teilnahmegründe?	Wer war Initiator*in? Wie lief die Einführung in Ihrer Praxis ab?	
Kontext: Organisationsstruktur	Einblicke in die Organisation der Praxis; Beschreiben des Kontext.	Wenn Sie sich an einen typischen AdAM-Patienten erinnern, wie funktioniert die Anwendung der Software im Praxisalltag?	Wie hat sich Ihre persönliche Arbeitsroutine durch die Nutzung von AdAM verändert?	
Inside Motivators	Beschreiben von Eigenschaften der MA bzw. der Leitung, Identifikation von treibenden Kräften; Identifikation von Mechanismen.	Welche Rolle spielt Motivation bei einem solchen Projekt?	Wie motiviert waren Ihre Mitarbeitenden, das Projekt umzusetzen? Wie beschreiben Sie Ihre eigene Motivation? Was war der Grund für die hohe / niedrige Motivation? Wie hat sich die Motivation im Laufe des Projektes verändert?	Belrhiti et al. 2020
Capability for Development	Identifikation weiterer Eigenschaften der MA bzw. der Leitung; Identifikation von fördernden Faktoren in Bezug auf die MA bzw. die Leitung. Vertiefung der Resilienz bzw. der Zusammenarbeit in schwierigen Zeiten. Identifikation von Mechanismen.	Welche weiteren Eigenschaften der Mitarbeitenden waren besonders hilfreich bei der Umsetzung des Projektes?	Können Sie mir beschreiben, wie Ihr Team generell mit neuen Situation umgeht? Wie wurde die Arbeit im Projekt durch die Pandemie beeinflusst? Wie sind Sie damit umgegangen? Eigenschaften, die vertiefend abgefragt werden könnten: Teamwork, Sinnhaftigkeit, Anpassungsfähigkeit/ Resilienz Wer ging zur Schulung und warum/wie wurden diese Personen hierfür ausgewählt?	Manzano et al. 2016

Capability for Development	Herausarbeiten der speziellen Rolle der Praxisleitung; Identifikation von fördernden und hemmenden Faktoren; Identifikation von Mechanismen.	Welche Rolle spielt die Praxisleitung aus Ihrer Sicht bei der Einführung bzw. Umsetzung eines solchen Projektes?	<i>Wenn Befragte*r Praxisleitung:</i> Inwiefern haben Sie die Implementierung des AdAM-Projektes unterstützt? Mit welchen Hürden sehen Sie sich konfrontiert in Ihrer Arbeit als Praxisleitung? Wie beschreiben Sie Ihren Einfluss auf das Team?	Belrhiti et al. 2020
			<i>Wenn Befragte*r nicht Praxisleitung:</i> Inwiefern hat die Praxisleitung die Implementierung des AdAM-Projektes unterstützt? Mit welchen Hürden sehen Sie in der Zusammenarbeit mit der Praxisleitung? Wie beschreiben Sie den Einfluss der Leitung auf das Team?	
Outside motivators, Options for Development	Herausarbeiten der Rolle der externen Motivatoren und Möglichkeiten zum Wandel; Identifikation von Mechanismen.	Wir haben nun viel darüber gesprochen, welche Auswirkungen das Projekt auf interne Abläufe hatte. Welche externen Faktoren haben Ihrer Meinung nach Einfluss auf die Umsetzung des Projektes gehabt?	Wer genau hatte Kontakt zur KV/ BARMER? Wie haben Sie den Kontakt empfunden?	
Options for Development	Herausarbeiten der Passgenauigkeit der Intervention; Identifikation bekannten und unbekanntem/ unerwarteten Outcomes.	Ein Ziel von AdAM war es, Ihnen mehr Entscheidungssicherheit bei der Behandlung Ihrer Patient*innen zu verleihen? Ist dieses Ziel aus Ihrer Sicht erreicht worden?	<i>Wenn Ja:</i> Welche weiteren Ziele wurden aus Ihrer Sicht erreicht? <i>Wenn Nein:</i> Welchen anderen Ziele wurden aus Ihrer Sicht erreicht?	Manzano et al. 2016
Scale-Up	Ansprache des übergeordneten Themas (Nachhaltigkeitsanalyse). Suche nach unbekanntem CMO-Relationen.	Für uns ist wichtig durch AdAM für neue Projekte zu lernen. Was ist, basierend auf Ihren Erfahrungen, Ihre wichtigste Botschaft für Nachfolgeprojekte?	Was sollten wir besser machen?	
		Würden Sie nochmal an einem solchen Projekt teilnehmen?	Wieso Ja / wieso Nein? Was sind Ihre Gründe?	
Abschluss		Fallen Ihnen weitere Punkte ein, die durch meine Fragen nicht abgedeckt waren?		



AdAM Befragung

Durchgeführt vom
Lehrstuhl für Versorgungsforschung und
gesundheitsökonomische Evaluation
der Bergischen Universität Wuppertal
Leitung: Prof. Dr. Juliane Köberlein-Neu

Gefördert durch:



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**
Innovationsausschuss

Förderkennzeichen: 01NVF16006



**BERGISCHE
UNIVERSITÄT
WUPPERTAL**

AdAM Ein Projekt von
BARMER und
KWVL



Hinweise zum Ausfüllen des Fragebogens

Im vorliegenden Fragebogen bitten wir Sie, uns Fragen zu beantworten bzw. Ihre Einschätzung zu verschiedenen Aussagen zum Projekt AdAM mitzuteilen.

Falls Sie erst seit kurzer Zeit am Projekt AdAM teilnehmen oder Sie bisher noch keine*n Patient*in eingeschrieben haben sollten: Bitte füllen Sie den Bogen trotzdem aus. Ihre Antworten sind nicht weniger relevant.

Bitte beantworten Sie alle Fragen vollständig, auch wenn Sie den Eindruck haben, dass sich Fragen wiederholen. Dies ist wichtig für die spätere Auswertung der Befragungsergebnisse.

Gefragt ist Ihre Meinung. Es gibt dabei kein Richtig oder Falsch.

Die Ergebnisse werden in aggregierter Form ausgewertet und publiziert. Rückschlüsse auf Ihre Person sind nicht möglich.

Wie ausfüllen?	Stimme gar nicht zu	Stimme eher nicht zu	Teils-teils	Stimme eher zu	Stimme voll und ganz zu
So kreuzen Sie richtig an:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
So nehmen Sie eine Korrektur vor:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Vielen Dank für Ihre Zeit und Unterstützung!

Übersicht:

- A Zur Anwendung der *AdAM*-Software im Allgemeinen
- B 1 Zur Relevanz des Themas Multimedikation
- B 2 Zum Umgang mit Veränderung in Ihrer Arztpraxis
- C Zur Einführung (Implementierung) der *AdAM*-Software in Ihren Praxisalltag
- D Zur Anwendung der *AdAM*-Software in Ihrem Praxisalltag
- E Resümee
- F Angaben zu Ihrer Person und Ihrer Arztpraxis



A. Zur Anwendung der AdAM-Software im Allgemeinen

1. Wann haben Sie sich das erste Mal in die AdAM-Software eingeloggt?

- | | | |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> 1. Quartal 2018 | <input type="checkbox"/> 1. Quartal 2019 | <input type="checkbox"/> 1. Quartal 2020 |
| <input type="checkbox"/> 2. Quartal 2018 | <input type="checkbox"/> 2. Quartal 2019 | <input type="checkbox"/> 2. Quartal 2020 |
| <input type="checkbox"/> 3. Quartal 2018 | <input type="checkbox"/> 3. Quartal 2019 | <input type="checkbox"/> 3. Quartal 2020 |
| <input type="checkbox"/> 4. Quartal 2018 | <input type="checkbox"/> 4. Quartal 2019 | <input type="checkbox"/> nie |

2. Wann haben Sie das erste Mal die AdAM-Software für eine Risikoanalyse angewendet?

- | | | |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> 1. Quartal 2018 | <input type="checkbox"/> 1. Quartal 2019 | <input type="checkbox"/> 1. Quartal 2020 |
| <input type="checkbox"/> 2. Quartal 2018 | <input type="checkbox"/> 2. Quartal 2019 | <input type="checkbox"/> 2. Quartal 2020 |
| <input type="checkbox"/> 3. Quartal 2018 | <input type="checkbox"/> 3. Quartal 2019 | <input type="checkbox"/> 3. Quartal 2020 |
| <input type="checkbox"/> 4. Quartal 2018 | <input type="checkbox"/> 4. Quartal 2019 | <input type="checkbox"/> nie |

3. Haben Sie im Projektzeitraum an einer AdAM-Schulung teilgenommen?

- Ja Nein

3a. Wenn „Ja“, wie gut fühlten Sie sich durch die Teilnahme an der AdAM-Schulung auf den Einsatz der AdAM-Software vorbereitet?

- Mangelhaft Ausreichend Befriedigend Gut Sehr gut

4. Hat eine*r Ihrer Mitarbeitenden an einer AdAM-Schulung teilgenommen?

- Ja Nein

4a. Wenn „Ja“, wie viele Mitarbeitende haben an einer AdAM-Schulung teilgenommen? (Sonst weiter mit 5)

Mitarbeitende

5. Wie viele Mitarbeitende arbeiten in Ihrer Arztpraxis insgesamt mit der AdAM-Software?

Mitarbeitende

6. Sind die Mitarbeitenden in Ihrer Arztpraxis über die AdAM-Software informiert?

- Ja Nein

7. Enthält Ihr Praxisverwaltungssystem eine entscheidungsunterstützende Funktion zum Einsatz bei Multimedikation (wie z.B. Warnmeldungen bei Arzneimittelwechselwirkungen)?

- Ja, und ich nutze sie. Ja, aber ich nutze sie nicht. Nein, es enthält keine. Weiß ich nicht.

8. Nutzen Sie darüber hinaus andere Entscheidungshilfen (Apps, Listen, Leitlinien o.ä.)?

- Ja Nein

**B1. Zur Relevanz des Themas Multimedikation****1. Bitte geben Sie an, wie sehr die folgenden Aussagen auf Sie zutreffen.**

	Stimme überhaupt nicht zu	Stimme eher nicht zu	Teils teils	Stimme eher zu	Stimme voll und ganz zu
Das Thema Multimedikation hat in meinem Praxisalltag einen hohen Stellenwert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Das Thema Multimedikation hat meines Erachtens auch in anderen Praxen einen hohen Stellenwert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine Patient*innen stellen aktiv Fragen zum Thema Neben- und Wechselwirkungen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Das Thema Multimedikation hat in den letzten Jahren an Bedeutung für meine alltägliche Behandlungstätigkeit zugenommen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unsere Mitarbeitenden sind sehr gut über die Risiken von Multimedikation informiert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Technik kann das Praxisteam dabei unterstützen, die Risiken von Multimedikation einzuschätzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

B2. Zum Umgang mit Veränderung in Ihrer Arztpraxis**1. Bitte geben Sie an, wie sehr die folgenden Aussagen auf Ihre Arztpraxis zutreffen.**

(Practice Adaptive Reserve: Jaén et al. 2010)

	Stimme überhaupt nicht zu	Stimme eher nicht zu	Teils teils	Stimme eher zu	Stimme voll und ganz zu
Wir nehmen uns regelmäßig Zeit darüber nachzudenken, wie wir unsere Art, Dinge zu tun, verbessern können.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Mitarbeitenden in unserer Arztpraxis suchen aktiv nach neuen Wegen, um ihre Herangehensweise an Dinge zu verbessern.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mitarbeitende in dieser Arztpraxis sprechen offen darüber, was gut funktioniert und was noch nicht.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Mitarbeitenden sind sich bewusst, wie sich ihr Handeln auf andere Personen in dieser Arztpraxis auswirkt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die meisten Mitarbeitenden in dieser Arztpraxis sind bereit, das Feedback von anderen zu berücksichtigen und ihr Handeln danach auszurichten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diese Arztpraxis ermutigt alle Mitarbeitenden, sich über Ideen auszutauschen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann mich darauf verlassen, dass alle anderen Mitarbeitenden in dieser Arztpraxis ihre Arbeit gut machen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Fortsetzung: Bitte geben Sie an, wie sehr die folgenden Aussagen auf Ihre Arztpraxis zutreffen.					
	Stimme überhaupt nicht zu	Stimme eher nicht zu	Teils teils	Stimme eher zu	Stimme voll und ganz zu
Schwierige Probleme werden in dieser Arztpraxis durch persönliche Gespräche gelöst.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wir nehmen uns regelmäßig Zeit, um darüber nachzudenken, wie wir Dinge tun.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn wir etwas Neues versucht haben, nehmen wir uns Zeit darüber nachzudenken, wie es funktioniert hat.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich stelle sicher, dass wir die Zeit und den Raum haben, die notwendig sind, um Änderungen zur Verbesserung der Versorgung zu diskutieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich schaffe ein Umfeld, in dem man etwas erreichen kann.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich fördere ein Umfeld, in dem man gern arbeitet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich unterstützte Bemühungen zur Veränderung der Praxis nachdrücklich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In dieser Arztpraxis lernt man aus seinen Fehlern.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es ist schwer, in unserer Arztpraxis etwas zu ändern.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fehler haben hier schon zu positiven Veränderungen geführt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Mitarbeitenden in dieser Arztpraxis haben die Informationen, die sie brauchen, um ihre Arbeit gut zu erfüllen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn wir in der Arztpraxis auf ein Problem stoßen, bemühen wir uns ernsthaft, herauszufinden, was wirklich dahinter steckt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe viele Möglichkeiten, mich in meiner Arbeit weiterzuentwickeln.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Mitarbeitenden in dieser Arztpraxis bilden ein echtes Team.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die meisten Mitarbeitenden in dieser Arztpraxis scheinen Spaß an ihrer Arbeit zu haben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diese Praxis zeichnet sich durch ein positives Miteinander und eine positive Arbeitsatmosphäre aus.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



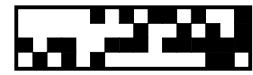
C. Zur Einführung (Implementierung) der *AdAM-Projektinhalte*¹ in Ihren Praxisalltag

1. Bitte geben Sie an, wie sehr die folgenden Aussagen auf Ihre Arztpraxis zutreffen.

(Organizational readiness for implementing change. Lindig et al., 2020)

	Stimme überhaupt nicht zu	Stimme eher nicht zu	Teils teils	Stimme eher zu	Stimme voll und ganz zu
Personen, die in dieser Arztpraxis arbeiten, zeigen hohes Engagement bei der Umsetzung der <i>AdAM-Projektinhalte</i> , d. h. den Einsatz der Software und ggf. daraus resultierende Folgen für die Betreuung der Patient*innen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personen, die in dieser Arztpraxis arbeiten, werden tun, was auch immer nötig ist, um die <i>AdAM-Projektinhalte</i> umzusetzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personen, die in dieser Arztpraxis arbeiten, wollen die <i>AdAM-Projektinhalte</i> umsetzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personen, die in dieser Arztpraxis arbeiten, sind fest entschlossen, die <i>AdAM-Projektinhalte</i> umzusetzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personen, die in dieser Arztpraxis arbeiten, sind motiviert, die <i>AdAM-Projektinhalte</i> umzusetzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eventuell entstehen bei der Umsetzung der <i>AdAM-Projektinhalte</i> Herausforderungen. Personen, die hier arbeiten, sind zuversichtlich, diese zu meistern.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personen, die in dieser Arztpraxis arbeiten, sind zuversichtlich, dass sie den Verlauf der Anwendung der <i>AdAM-Projektinhalte</i> überblicken können.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personen, die in dieser Arztpraxis arbeiten, sind zuversichtlich, dass sie Aufgaben so koordinieren können, dass die Umsetzung reibungslos abläuft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personen, die hier arbeiten, sind zuversichtlich, dass die Arztpraxis sie dabei unterstützen kann, die <i>AdAM-Projektinhalte</i> umzusetzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¹ *AdAM-Projektinhalte* umfasst alle Maßnahmen der neuen Versorgungsform „AdAM“, die in Ihre Arztpraxis eingeführt wurden (bzw. werden).



D1. Zur Anwendung der neuen Versorgungsform *AdAM* in Ihrem Praxisalltag

1. Bitte geben auf einer Skala von 1 bis 10 an, wie sehr die folgenden Aussagen auf Ihre Arztpraxis zutreffen.

(NoMad. Implementation measure based on Normalization Process Theory: Finch et al. 2015)

Wir fühlen uns mit der Anwendung der *AdAM-Software* vertraut.

Überhaupt nicht			Weder noch				Voll und ganz		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Die Anwendungen der *AdAM-Software* ist **gegenwärtig** ein fester Bestandteil unserer Arbeitsroutine.

Überhaupt nicht			Weder noch				Voll und ganz		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Die Anwendung der *AdAM-Software* wird **zukünftig** ein fester Bestandteil unserer Arbeitsroutine werden / bleiben.

Überhaupt nicht			Weder noch				Voll und ganz		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Bitte wählen Sie für jede Aussage eine Antwort aus, die Ihrer Erfahrung am besten entspricht.

	Stimme überhaupt nicht zu	Stimme eher nicht zu	Teils teils	Stimme eher zu	Stimme voll und ganz zu
Ich kann nachvollziehen, inwiefern sich das Medikationsmanagement mit der <i>AdAM-Software</i> vom unserem bisherigen Medikationsmanagement unterscheidet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Mitarbeitenden dieser Arztpraxis haben ein gemeinsames Verständnis vom Zweck der <i>AdAM-Software</i> .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich verstehe, wie die Nutzung der <i>AdAM-Software</i> sich auf das Wesen meiner eigenen Arbeit auswirkt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich erkenne den potenziellen Wert der <i>AdAM-Software</i> für meine Arbeit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es gibt Schlüsselpersonen, die die Anwendung der <i>AdAM-Software</i> vorantreiben und andere mit an Bord holen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich finde, dass meine Rolle es erforderlich macht, mich an der Anwendung der <i>AdAM-Software</i> zu beteiligen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin offen dafür, mit Kolleg*innen auf neue Art und Weise zusammen zu arbeiten, um die <i>AdAM-Software</i> anzuwenden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich werde das Medikationsmanagement mit der <i>AdAM-Software</i> weiterhin unterstützen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann die <i>AdAM-Software</i> leicht in meine bestehende Arbeit integrieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Fortsetzung:

Bitte wählen Sie für jede Aussage eine Antwort aus, die Ihrer Erfahrung am besten entspricht.

	Stimme überhaupt nicht zu	Stimme eher nicht zu	Teils teils	Stimme eher zu	Stimme voll und ganz zu
Die Anwendung der <i>AdAM-Software</i> wirkt sich negativ auf Arbeitsbeziehungen aus.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe Vertrauen in die Fähigkeit anderer, die <i>AdAM-Software</i> anzuwenden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Arbeit wird den Mitarbeitenden mit den geeigneten Fähigkeiten die <i>AdAM-Software</i> anzuwenden zugewiesen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es werden ausreichend Schulungen angeboten, damit das Personal die <i>AdAM-Software</i> anwenden kann.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es sind ausreichend Ressourcen zur Anwendung der <i>AdAM-Software</i> verfügbar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich unterstütze das <i>AdAM-Projekt</i> angemessen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mir sind Erfahrungsberichte über die Effekte der <i>AdAM-Software</i> bekannt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Mitarbeitenden sind sich einig, dass sich der Einsatz der <i>AdAM-Software</i> lohnt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich schätze die Effekte, die die <i>AdAM-Software</i> auf meine Tätigkeit hat.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Feedback zur <i>AdAM-Software</i> kann für zukünftige Verbesserungen genutzt werden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann die Art und Weise anpassen, wie ich mit der <i>AdAM-Software</i> arbeite.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

D2. Zur Anwendung der *AdAM-Software* in Ihrem Praxisalltag**3. Wie häufig wenden Sie die *AdAM-Software* zur Betreuung Ihrer *AdAM-Patient*innen* an?**

Nie Selten Gelegentlich Oft Immer

4. Wie haben Sie die *AdAM-Software* bislang für Ihre *AdAM-Patient*innen* am ehesten angewendet?

- Ich wende die *AdAM-Software* einmalig pro Jahr an, wenn ich meine *AdAM-Patient*innen* in die Studie einschlieÙe.
- Ich wende die *AdAM-Software* fortlaufend an, wenn ich die Medikation meiner *AdAM-Patient*innen* kontrolliere.
- Ich wende die *AdAM-Software* anlassbezogen an, z.B. wenn aktualisierte Rote-Hand-Brief erscheinen.
- Ich wende die *AdAM-Software* anlassbezogen an, z.B. wenn *AdAM-Patient*innen* nach einem Krankenhausaufenthalt neue Medikamente erhalten sollen.



5. Wer pflegt in Ihrer Arztpraxis die Daten der Patient*innen in die AdAM-Software ein?							
... Teilnahmeerklärung / Einschreibung	<input type="checkbox"/> MFA	<input type="checkbox"/> Sie selbst	<input type="checkbox"/> Beide				
... Arzneimittel	<input type="checkbox"/> MFA	<input type="checkbox"/> Sie selbst	<input type="checkbox"/> Beide				
... Labordaten	<input type="checkbox"/> MFA	<input type="checkbox"/> Sie selbst	<input type="checkbox"/> Beide				
... Allergien	<input type="checkbox"/> MFA	<input type="checkbox"/> Sie selbst	<input type="checkbox"/> Beide				
... Dosierungen	<input type="checkbox"/> MFA	<input type="checkbox"/> Sie selbst	<input type="checkbox"/> Beide				
5a. Wenn Sie bei 5. an mindestens einer Stelle „MFA“ angekreuzt haben: Erhält ein*e MFA in Ihrer Arztpraxis einen finanziellen Anreiz, Patient*innen in AdAM einzuschließen? (Sonst weiter mit 6)							
<input type="checkbox"/> Ja				<input type="checkbox"/> Nein			
6. Wie viele BARMER-Patient*innen (AdAM-Potenzialpatient*innen) wurden Ihnen vorgeschlagen?							
<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1-10	<input type="checkbox"/> 11-20	<input type="checkbox"/> 21-30	<input type="checkbox"/> 31-40	<input type="checkbox"/> 41-50	<input type="checkbox"/> 51-60	<input type="checkbox"/> >60
7. Für wie viele BARMER-Patient*innen nutzen Sie die AdAM-Software?							
<input type="checkbox"/> 1-10	<input type="checkbox"/> 11-20	<input type="checkbox"/> 21-30	<input type="checkbox"/> 31-40	<input type="checkbox"/> 41-50	<input type="checkbox"/> 51-60	<input type="checkbox"/> >60	
8. Haben Sie Therapieänderungen auf Grundlage von Informationen aus der AdAM-Software vollzogen?							
<input type="checkbox"/> Ja				<input type="checkbox"/> Nein			
8a. Wenn „Ja“: Für wie viele Patient*innen haben Sie Therapieänderungen auf Grundlage der Informationen aus der AdAM-Software vollzogen? (Sonst weiter mit 9)							
<input type="checkbox"/> 1-10	<input type="checkbox"/> 11-20	<input type="checkbox"/> 21-30	<input type="checkbox"/> 31-40	<input type="checkbox"/> 41-50	<input type="checkbox"/> 51-60	<input type="checkbox"/> >60	
9. Haben Sie die angebotenen Facharztkonsile in Anspruch genommen?							
<input type="checkbox"/> Ja, ein Mal.			<input type="checkbox"/> Ja, des Öfteren.			<input type="checkbox"/> Nein / Nie.	
10. Welche Informationen zu Ihren AdAM-Patient*innen waren für Sie im Rahmen der Versorgung besonders hilfreich?							
	<u>Sehr</u> hilfreich	<u>Eher</u> hilfreich	Teils teils	<u>Eher</u> <u>nicht</u> hilfreich	<u>Überhaupt</u> <u>nicht</u> hilfreich	<u>Nicht</u> angewendet	
Rezepthistorie (Verordnete Arzneimittel)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Verordnete Heil- und Hilfsmittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Informationen zu Leistungserbringern (z.B. Name, Kontaktdaten)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Erkrankungsübersicht (u.a. Diagnosen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Krankenhausaufenthalte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Informationen aus der Risikoanalyse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Informationen aus der Nebenwirkungsanalyse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11. Alles in allem, wie häufig sind technische Probleme mit der AdAM-Software aufgetreten?							
<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Selten	<input type="checkbox"/> Gelegentlich	<input type="checkbox"/> Oft	<input type="checkbox"/> Immer			

**12. Wie haben Sie die technischen Probleme gelöst?**

- Selbständig bzw. im Praxisteam
- Mit Unterstützung der KVWL (Technischer Support der KVWL)
- Mit sonstiger externer Unterstützung
- Ich konnte die technischen Probleme nicht lösen
- Ich hatte keine technischen Probleme

13. Inwiefern stimmen Sie den folgenden Aussagen zu?

Die AdAM-Software...	Stimme überhaupt nicht zu	Stimme eher nicht zu	Teils teils	Stimme eher zu	Stimme voll und ganz zu
...ermöglicht mir eine schnellere Erledigung meiner Aufgaben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...verbessert meine Arbeitsleistung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...erleichtert mir meine ärztliche Tätigkeit im Praxisalltag.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...ist hilfreich für meine Arbeit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14. Bitte beantworten Sie auch folgende Fragen.

	Stimme überhaupt nicht zu	Stimme eher nicht zu	Teils teils	Stimme eher zu	Stimme voll und ganz zu
Ich wende die AdAM-Software für meine Arbeit mit AdAM-Patient*innen routinemäßig an.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich möchte die AdAM-Software auch zukünftig für meine Arbeit anwenden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Viele der routinemäßig anfallenden Arbeiten habe ich für meine AdAM-Patient*innen mit Hilfe der AdAM-Software durchgeführt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich denke, dass die Interaktion mit der AdAM-Software klar und verständlich ist.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich finde, die Steuerung der AdAM-Software ist einfach.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Das Erlernen der Bedienung der AdAM-Software war für mich leicht.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich finde, die AdAM-Software ist während meiner Nutzung durch Updates verbessert worden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es wäre für mich einfach, noch kompetenter in der Anwendung der AdAM-Software zu werden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



15. Wenn ich die AdAM-Software in unserer Arztpraxis anwende,...					
	Stimme überhaupt nicht zu	Stimme eher nicht zu	Teils teils	Stimme eher zu	Stimme voll und ganz zu
...verbessert sich die Kommunikation mit anderen fachärztlichen Kollegen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...verbessert sich die Kommunikation mit Apothekern.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...verbessert sich die Kommunikation mit Krankenhäusern.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...verbessert sich die Kommunikation mit meinen AdAM-Patient*innen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...kann ich meinen AdAM-Patient*innen besser erklären, warum Medikamente abgesetzt oder die Medikation geändert werden sollten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Lieferte die AdAM-Software Informationen, die Sie für glaubwürdig halten...?					
...bezogen auf zugrundeliegende Daten (z.B. Medikations- u. Abrechnungsdaten)?	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Nein		
...bezogen auf die Risikoanalyse der Software?	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Nein		
16a. Lieferte die AdAM-Software genau die Informationen, die Sie benötigen...?					
...bezogen auf zugrundeliegende Daten (z.B. Medikations- u. Abrechnungsdaten)?	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Nein		
...bezogen auf die Risikoanalyse der Software?	<input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Nein		

E. Resümee

1. Bitte geben Sie eine abschließende Gesamtbewertung für das AdAM-Projekt bzw. die AdAM-Software ab.	Stimme überhaupt nicht zu	Stimme eher nicht zu	Teils teils	Stimme eher zu	Stimme voll und ganz zu
Wir verfügen über die zeitlichen Ressourcen, um uns einem solchen Projekt angemessen widmen zu können.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wir verfügen über die personellen Ressourcen (Ausbildung und Skills d. Mitarbeitenden), um uns einem solchen Projekt angemessen widmen zu können.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wir empfinden die AdAM-Software als Bereicherung zu unserer bisherigen technischen Ausstattung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die von der BARMER in der AdAM-Software zur Verfügung gestellten Abrechnungsdaten liefern wertvolle Informationen für die Behandlung meiner Patient*innen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Facharztkonsile unterstützen mich bei der Behandlung meiner Patient*innen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Fortsetzung: 1. Bitte geben Sie eine abschließende Gesamtbewertung für das AdAM-Projekt bzw. die AdAM-Software ab.	Stimme überhaupt nicht zu	Stimme eher nicht zu	Teils teils	Stimme eher zu	Stimme voll und ganz zu
Eine technische Lösung für die Patient*innen, z.B. eine AdAM-App, hätte aus meiner Sicht den Erfolg des Projektes gesteigert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine Erwartungen an die Nutzung der AdAM-Software haben sich erfüllt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die AdAM-Software trägt zur Erhöhung der Patientensicherheit bei.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die AdAM-Software gibt mir Entscheidungs- und Handlungssicherheit im Rahmen der Arzneimitteltherapie meiner Patient*innen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe die AdAM-Software bei allen eingeschriebenen Patient*innen eingesetzt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe die AdAM-Software bei allen eingeschriebenen Patient*innen, wann immer aus meiner Sicht notwendig, eingesetzt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Nutzung der AdAM-Software hat mein Bewusstsein für Medikationsrisiken verändert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durch die Nutzung der AdAM-Software habe ich neu gewonnenes Wissen erlangt, das ich auch auf andere Patient*innen übertragen kann.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Kommunikation zum Projekt durch KVWL und BARMER haben mich motiviert, AdAM in meine Arztpraxis einzuführen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Kontaktaufnahmen der KVWL während der Projektlaufzeit haben mich motiviert, AdAM anzuwenden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. In Anbetracht der Covid-19-Pandemie: Hatte die Pandemie seit März 2020 Auswirkungen auf die Anwendung der AdAM-Software in Ihrer Praxis?					
<input type="checkbox"/> Ja, seltenere Anwendung der AdAM-Software. <input type="checkbox"/> Ja, häufigere Anwendung der AdAM-Software. <input type="checkbox"/> Ja, Anwendung der AdAM-Software wurde temporär pausiert. <input type="checkbox"/> Ja, das AdAM-Projekt wurde vorzeitig beendet. <input type="checkbox"/> Nein, keine Veränderung.					
2a. Wenn Sie „Ja, seltenere Anwendung der AdAM-Software“ angekreuzt haben: Wurde die AdAM-Software seltener eingesetzt, weil: (Sonst weiter mit 2b)					
<input type="checkbox"/> Patient*innen wegen der Pandemie nicht in die Praxis einbestellt werden konnten? <input type="checkbox"/> Patient*innen wegen der Pandemie nicht in die Praxis kommen wollten? <input type="checkbox"/> Andere Aufgaben während der Pandemie eine höhere Priorität hatten? <input type="checkbox"/> Sonstige Gründe <input type="text"/>					



2b. Welche weiteren Anmerkungen im Zusammenhang mit der Covid-19-Pandemie möchten Sie an uns richten?

F. Angaben zu Ihrer Person und Ihrer Arztpraxis

1. Sind Sie...?

- Weiblich Männlich Divers

2. Wie alt sind Sie?

- 30 bis 40 Jahre 41 bis 50 Jahre 51 bis 60 Jahre Über 60 Jahre

3. Wo sind Sie tätig?

- Landgemeinde (unter 5.000 Einwohner)
 Kleine Kleinstadt (5.000 – unter 10.000 Einwohner)
 Größere Kleinstadt (10.000 – unter 20.000 Einwohner)
 Mittelstadt (20.000 – 100.000 Einwohner)
 Großstadt (mehr als 100.000 Einwohner)

4. Welche Funktion haben Sie in der Arztpraxis?

- Praxisinhaber*in
 Angestellte*r Ärztin*Arzt in Weiterbildung
 Angestellte*r (Fach) Ärztin*Arzt
 Andere Funktion:

5. Bitte nennen Sie die Kooperationsform Ihrer Arztpraxis ...

- Gemeinschaftspraxis (Berufsausübungsgemeinschaft)
 Praxismgemeinschaft (Praxisorganisationsgemeinschaft)
 Einzelpraxis –> Weiter mit Frage 8
 Medizinisches Versorgungszentrum
 Sonstiges:

**6. Wie viele Ärzt*innen sind in Ihrer Arztpraxis außer Ihnen tätig?**

Anzahl der in Vollzeit tätigen Ärzt*innen (Sie ausgenommen)

Anzahl der in Teilzeit tätigen Ärzt*innen (Sie ausgenommen)

7. Welche ärztlichen Fachdisziplinen bzw. Spezialisierungen sind außer Ihnen noch in Ihrer Arztpraxis vertreten?

- Allgemeinmedizin
 Innere Medizin
 Gastroenterologie
 Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
 Sonstige:

8. Welche nichtärztlichen Disziplinen sind in welcher Anzahl in Ihrer Arztpraxis tätig?

Disziplin	Anzahl der Mitarbeitende in Vollzeit	Anzahl der Mitarbeitende in Teilzeit
Mitarbeitende für die Anmeldung / Rezeption	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Medizinische*r Fachangestellte*r (MFA)	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Praxismanager*in	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Versorgungsassistent*in in der Hausarztpraxis (VERAH)	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Entlastende*r Versorgungsassistent*in (EVA)	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Sonstige: <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>

9. Bitte nennen Sie Ihre Gebietsbezeichnung:

Allgemeinmediziner*in

Fachärztin*arzt für:

Ärztin*Arzt in Weiterbildung zur Fachärztin*arzt für:

Andere Bezeichnung:

**10. Bitte nennen Sie die Dauer Ihrer Berufstätigkeit:**

- a. Als Ärztin*Arzt insgesamt: Jahre,
- b. davon in einer hausärztlichen ambulanten Arztpraxis Jahre.
- c. davon in **dieser** Arztpraxis Jahre.

11. Haben Sie neben Ihrer Funktion als Ärztin*Arzt dieser Arztpraxis andere berufliche Engagements? Ja Nein**12. Bitte denken Sie an eine durchschnittliche Arbeitswoche.
Wie teilt sich Ihre Arbeitszeit prozentual auf die folgenden Tätigkeiten auf?**
(Bitte in ganzen Zahlen ohne Nachkommastellen) Sprechstunde (direkter Kontakt zu Patient*innen) Dokumentation Hausbesuche / Rufbereitschaft / Notfalldienst Organisation / Verwaltung der Arztpraxis Qualitätsmanagement / Fort- und Weiterbildung Weitere: **13. Werden in Ihrer Arztpraxis Disease-Management-Programme umgesetzt?** Ja Nein**14. Nimmt Ihre Arztpraxis neben dem AdAM-Projekt an weiteren Selektivverträgen teil
(z.B. Integrierte Versorgungsverträge)?** Ja Nein



9810879

15. Welche weiteren Anmerkungen oder Anregungen zum Projekt *AdAM* möchten Sie an uns richten?

Anhang 9: Ergebnistabellen – Wirksamkeitsevaluation

Primärer und wichtigste sekundäre Endpunkte

Tabelle 1: Tabelle der Ergebnisse für den primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte.

Population	Anzahl Patient:innen	Kombinierter EP		KH-Aufenthalt		Tod		kombinierte PIMs	
		OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert
Ohne inaktive Cluster adj. Q	n = 27.436	1,00 (0,95 to 1,04)	0,87	1,00 (0,95 to 1,05)	0,92	1,04 (0,92 to 1,17)		0,98 (0,92 to 1,04)	0,47
Vor Corona adj. Q (ohne inaktive Praxen)	n = 23.697	0,97 (0,92 to 1,02)	0,24	0,97 (0,92 to 1,02)	0,30	0,97 (0,85 to 1,10)	0,60	0,95 (0,88 to 1,01)	0,12
Mit inaktiven Clustern adj. Q	n = 42.700	0,99 (0,95 to 1,02)	0,48	0,98 (0,95 to 1,02)	0,39	1,03 (0,93 to 1,13)	0,61	1,00 (0,95 to 1,04)	0,85
Ohne inaktive Cluster adj. Phasenbeginn	n = 27.436	0,96 (0,91 to 1,00)	0,062	0,97 (0,92 to 1,01)	0,17	0,98 (0,87 to 1,11)	0,79	0,93 (0,88 to 0,99)	0,023
Vor Corona adj. Phasenbeginn (ohne inaktive Praxen)	n = 23.697	0,94 (0,90 to 0,99)	0,025	0,95 (0,90 to 1,00)	0,061	0,91 (0,80 to 1,03)	0,12	0,92 (0,86 to 0,99)	0,029
Mit inaktiven Clustern adj. Phasenbeginn	n = 42.700	0,95 (0,91 to 0,98)	0,004	0,96 (0,92 to 0,99)	0,018	0,97 (0,89 to 1,07)	0,59	0,95 (0,90 to 0,99)	0,016

Population	Anzahl Patient:innen	Kombinierter EP		KH-Aufenthalt		Tod		kombinierte PIMs	
		OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert
klassisches cRCT mit Parallelgruppenvergleich adj. cRCT-Phasenbeginn (ohne inaktive Praxen)	n = 20409	1,00 (0,94 to 1,06)	0,87	1,00 (0,94 to 1,06)	0,93	0,92 (0,80 to 1,07)	0,29	0,98 (0,89 to 1,08)	0,69

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval; OR < 1 spricht für die Intervention.

Cox-Modelle für den Endpunkt Tod

Tabelle 2: Tabelle der Ergebnisse aus den Cox-Modellen für den sekundären Endpunkt Tod.

Population	HR (95% CI) ¹	p-Wert
Ohne inaktive Cluster	0,86 (0,80 to 0,94)	<0,001
Vor Corona	0,81 (0,74 to 0,88)	<0,001
Mit inaktiven Clustern	0,87 (0,81 to 0,92)	<0,001
klassisches cRCT	0,89 (0,79 to 0,99)	0,034

Subgruppenanalysen

Tabelle 3: Tabelle der Ergebnisse für die verschiedenen Subgruppen bezüglich der wichtigen Endpunkte.

Population	Kombinierter EP		KH-Aufenthalt		Tod		kombinierte PIMs	
	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert
Ohne Tumorpat	0,96 (0,91 to 1,01)	0,14	0,97 (0,92 to 1,02)	0,20	0,94 (0,82 to 1,08)	0,37	0,94 (0,88 to 1,01)	0,087
Ohne Dialysepat.	0,96 (0,91 to 1,01)	0,13	0,96 (0,92 to 1,01)	0,16	0,97 (0,85 to 1,11)	0,68	0,94 (0,88 to 1,01)	0,089
Ohne Palliativpat.	0,96 (0,92 to 1,02)	0,16	0,97 (0,92 to 1,02)	0,21	0,97 (0,85 to 1,11)	0,67	0,94 (0,88 to 1,01)	0,085
niedrige Pflegestufe	0,99 (0,94 to 1,05)	0,70	0,99 (0,93 to 1,04)	0,62	1,08 (0,90 to 1,29)	0,39	0,94 (0,87 to 1,02)	0,12

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval; OR < 1 spricht für die Intervention.

Weitere sekundäre Outcomes - PIM-bezogenen risikoreiche Verschreibungen

Verschreibungen mit hohem Risiko für gastrointestinale Blutungen

Tabelle 4: Tabelle der Ergebnisse für die PIM-bezogenen risikoreichen Verschreibungen für gastrointestinale Blutungen.

Population	SOpim20		SOpim01		SOpim02		SOpim03	
	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert
Ohne inaktive Cluster adj. Q	0,95 (0,88 to 1,03)	0,22	1,16 (0,97 to 1,38)	0,10	0,98 (0,90 to 1,08)	0,70	0,88 (0,72 to 1,06)	0,18
Vor Corona adj. Q	0,92 (0,84 to 1,00)	0,064	1,07 (0,88 to 1,31)	0,50	0,94 (0,85 to 1,04)	0,25	0,87 (0,70 to 1,08)	0,20
Mit inaktiven Clustern adj. Q	0,96 (0,90 to 1,02)	0,23	1,03 (0,90 to 1,18)	0,66	0,96 (0,89 to 1,03)	0,26	0,87 (0,75 to 1,02)	0,093
Ohne inaktive Cluster adj. Phasenbeginn	0,96 (0,89 to 1,04)	0,30	1,17 (0,98 to 1,39)	0,078	0,97 (0,88 to 1,06)	0,48	0,87 (0,72 to 1,06)	0,17
Vor Corona adj. Phasenbeginn	0,92 (0,84 to 1,01)	0,087	1,07 (0,88 to 1,31)	0,48	0,93 (0,84 to 1,03)	0,18	0,87 (0,70 to 1,08)	0,21
Mit inaktiven Clustern adj. Phasenbeginn	0,97 (0,91 to 1,04)	0,37	1,05 (0,91 to 1,20)	0,51	0,95 (0,88 to 1,02)	0,13	0,87 (0,74 to 1,02)	0,085

Population	SOpim20		SOpim01		SOpim02		SOpim03	
	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert
klassisches cRCT mit Parallelgruppenvergleich adj. cRCT-Phasenbeginn	0,99 (0,88 to 1,11)	0,81	1,17 (0,92 to 1,49)	0,19	1,00 (0,88 to 1,15)	0,96	0,99 (0,77 to 1,27)	0,94

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval; OR < 1 spricht für die Intervention. SOpim-20 markiert Patientenquartale mit einem beliebigen Risikofaktor und einer oder mehreren Verordnungen mit hohem Risiko, wie in SOpim-1 bis 8 definiert.

Tabelle 5: Fortsetzung - Tabelle der Ergebnisse für die PIM-bezogenen risikoreichen Verschreibungen für gastrointestinale Blutungen.

Population	SOpim04		SOpim05		SOpim06		SOpim07		SOpim08	
	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert
Ohne inaktive Cluster adj. Q	1,08 (0,79 to 1,48)	0,64	1,07 (0,88 to 1,30)	0,49	0,90 (0,49 to 1,63)	0,72	1,12 (0,90 to 1,39)	0,30	0,89 (0,72 to 1,10)	0,29
Vor Corona adj. Q	1,00 (0,70 to 1,43)	0,98	1,10 (0,88 to 1,36)	0,40	0,91 (0,47 to 1,77)	0,78	1,12 (0,89 to 1,42)	0,34	0,83 (0,66 to 1,05)	0,11
Mit inaktiven Clustern adj. Q	1,22 (0,95 to 1,57)	0,12	1,03 (0,89 to 1,20)	0,66	0,81 (0,51 to 1,31)	0,40	1,01 (0,85 to 1,19)	0,92	0,88 (0,75 to 1,03)	0,11
Ohne inaktive Cluster adj. Phasenbeginn	1,09 (0,80 to 1,49)	0,59	1,05 (0,87 to 1,28)	0,60	0,85 (0,46 to 1,55)	0,59	1,15 (0,93 to 1,42)	0,21	0,91 (0,74 to 1,13)	0,41

Population	SOpim04		SOpim05		SOpim06		SOpim07		SOpim08	
	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert
Vor Corona adj. Phasenbeginn	1,02 (0,71 to 1,45)	0,93	1,09 (0,88 to 1,35)	0,45	0,91 (0,47 to 1,77)	0,79	1,14 (0,89 to 1,45)	0,30	0,85 (0,67 to 1,07)	0,17
Mit inaktiven Clustern adj. Phasenbeginn	1,25 (0,97 to 1,61)	0,085	1,02 (0,88 to 1,18)	0,80	0,78 (0,48 to 1,26)	0,31	1,03 (0,87 to 1,22)	0,75	0,90 (0,77 to 1,06)	0,21
klassisches cRCT mit Parallelgruppenvergleich adj. cRCT-Phasenbeginn	1,01 (0,64 to 1,61)	0,95	1,08 (0,83 to 1,40)	0,56	1,83 (0,74 to 4,55)	0,19	1,11 (0,84 to 1,45)	0,47	0,88 (0,68 to 1,16)	0,37

Kardiovaskuläre Verschreibungen mit hohem Risiko

Tabelle 6: Tabelle der Ergebnisse für die PIM-bezogenen kardiovaskulären Verschreibungen mit hohem Risiko.

Population	SO _{pim21}		SO _{pim09}		SO _{pim10}		SO _{pim11}		SO _{pim12}	
	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert
Ohne inaktive Cluster adj. Q	1,01 (0,95 to 1,07)	0,78	0,96 (0,89 to 1,03)	0,27	1,01 (0,92 to 1,12)	0,81	1,02 (0,90 to 1,17)	0,75	1,36 (1,07 to 1,72)	0,013
Vor Corona adj. Q	1,00 (0,93 to 1,08)	0,91	0,93 (0,85 to 1,02)	0,11	1,00 (0,89 to 1,12)	0,97	1,03 (0,87 to 1,20)	0,76	1,26 (0,96 to 1,65)	0,10
Mit inaktiven Clustern adj. Q	1,01 (0,96 to 1,06)	0,77	0,98 (0,92 to 1,04)	0,49	1,00 (0,93 to 1,08)	0,96	1,07 (0,96 to 1,19)	0,22	1,20 (0,99 to 1,46)	0,059
Ohne inaktive Cluster adj. Phasenbeginn	1,00 (0,94 to 1,06)	0,96	0,98 (0,91 to 1,06)	0,60	1,01 (0,91 to 1,12)	0,84	1,00 (0,87 to 1,14)	0,94	1,29 (1,02 to 1,64)	0,036
Vor Corona adj. Phasenbeginn	0,98 (0,91 to 1,06)	0,61	0,95 (0,87 to 1,03)	0,21	0,99 (0,88 to 1,11)	0,89	1,01 (0,86 to 1,18)	0,94	1,20 (0,91 to 1,58)	0,19
Mit inaktiven Clustern adj. Phasenbeginn	0,98 (0,93 to 1,03)	0,42	1,00 (0,95 to 1,06)	0,93	1,00 (0,92 to 1,08)	0,97	1,04 (0,93 to 1,16)	0,49	1,15 (0,95 to 1,40)	0,14

Population	SOpim21		SOpim09		SOpim10		SOpim11		SOpim12	
	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert
klassisches cRCT mit Parallelgruppenvergleich adj. cRCT-Phasenbeginn	1,03 (0,93 to 1,13)	0,61	0,98 (0,87 to 1,09)	0,70	0,98 (0,84 to 1,13)	0,76	0,97 (0,79 to 1,19)	0,79	1,01 (0,71 to 1,44)	0,95

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval; OR < 1 spricht für die Intervention. SOpim-21 markiert Patientenquartale mit einem beliebigen Risikofaktor und einer oder mehreren Verordnungen mit hohem Risiko, wie in SOpim-9 bis 17 definiert.

Tabelle 7: Fortsetzung - Tabelle der Ergebnisse für die PIM-bezogenen kardiovaskulären Verschreibungen mit hohem Risiko.

Population	SOpim13		SOpim14		SOpim15		SOpim16		SOpim17	
	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert
Ohne inaktive Cluster adj. Q	1,15 (0,84 to 1,56)	0,40	1,02 (0,75 to 1,37)	0,92	1,06 (0,93 to 1,21)	0,38	32,4 (0,03 to 41.065)	0,34	0,94 (0,75 to 1,16)	0,55
Vor Corona adj. Q	1,13 (0,79 to 1,63)	0,49	0,70 (0,47 to 1,03)	0,068	1,09 (0,93 to 1,27)	0,29	78,4 (0,05 to 127.619)	0,25	0,89 (0,69 to 1,14)	0,36
Mit inaktiven Clustern adj. Q	1,08 (0,84 to 1,40)	0,55	0,82 (0,64 to 1,05)	0,11	1,06 (0,95 to 1,17)	0,31	1,61 (0,11 to 24,5)	0,73	0,95 (0,80 to 1,13)	0,57
Ohne inaktive Cluster adj. Phasenbeginn	1,08 (0,79 to 1,47)	0,64	0,97 (0,72 to 1,33)	0,87	1,00 (0,88 to 1,14)	0,95	99,3 (0,19 to 52.858)	0,15	0,86 (0,69 to 1,07)	0,19

	SOpim13		SOpim14		SOpim15		SOpim16		SOpim17	
Population	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert
Vor Corona adj. Phasenbeginn	1,10 (0,76 to 1,57)	0,62	0,72 (0,50 to 1,04)	0,07 8	1,02 (0,87 to 1,19)	0,80	47,8 (0,08 to 30.464)	0,24	0,84 (0,66 to 1,08)	0,18
Mit inaktiven Clustern adj. Phasenbeginn	1,02 (0,79 to 1,32)	0,87	0,77 (0,60 to 0,98)	0,03 4	0,96 (0,86 to 1,06)	0,38	3,01 (0,17 to 53,9)	0,45	0,89 (0,75 to 1,06)	0,19
klassisches cRCT mit Parallelgruppenvergleich adj. cRCT-Phasenbeginn	1,32 (0,83 to 2,10)	0,23	1,22 (0,77 to 1,94)	0,40	1,09 (0,89 to 1,34)	0,38	1,51 (0,05 to 43,9)	0,81	1,02 (0,74 to 1,39)	0,93

Verschreibungen mit hohem Risiko in Bezug auf Stürze

Tabelle 8: Tabelle der Ergebnisse für die PIM-bezogenen Verschreibungen mit hohem Risiko in Bezug auf Stürze.

Population	SOpim22		SOpim18		SOpim19	
	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert
Ohne inaktive Cluster adj. Q	0,99 (0,90 to 1,10)	0,92	0,98 (0,89 to 1,09)	0,73	0,91 (0,66 to 1,25)	0,55
Vor Corona adj. Q	0,98 (0,87 to 1,11)	0,76	0,98 (0,87 to 1,11)	0,75	1,06 (0,74 to 1,53)	0,75
Mit inaktiven Clustern adj. Q	1,02 (0,94 to 1,11)	0,57	1,02 (0,94 to 1,10)	0,69	0,92 (0,72 to 1,19)	0,53
Ohne inaktive Cluster adj. Phasenbeginn	0,90 (0,81 to 1,00)	0,048	0,89 (0,80 to 0,99)	0,029	0,84 (0,61 to 1,16)	0,28
Vor Corona adj. Phasenbeginn	0,91 (0,80 to 1,03)	0,12	0,90 (0,80 to 1,02)	0,11	0,92 (0,64 to 1,32)	0,64
Mit inaktiven Clustern adj. Phasenbeginn	0,92 (0,85 to 1,00)	0,055	0,92 (0,85 to 1,00)	0,040	0,73 (0,57 to 0,94)	0,013
klassisches cRCT mit Parallelgruppenvergleich adj. cRCT-Phasenbeginn	0,89 (0,75 to 1,06)	0,19	0,89 (0,75 to 1,06)	0,19	1,07 (0,66 to 1,73)	0,78

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval; OR < 1 spricht für die Intervention. SOpim-22 markiert Patientenquartale mit einem beliebigen Risikofaktor und einer oder mehreren Verordnungen mit hohem Risiko, wie in SOpim-18 und 19 definiert.

Weitere sekundäre Outcomes - Ursachenspezifische Krankenhauseinweisungen

Ursachenspezifische Krankenhauseinweisungen, denen eine risikobehaftete Verschreibung vorausging

Tabelle 9: Tabelle der Ergebnisse für ursachenspezifische Krankenhauseinweisungen, denen eine risikobehaftete Verschreibung vorausging.

Population	Soh02		Soh03		Soh04	
	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert
Ohne inaktive Cluster adj. Q	0,73 (0,46 to 1,16)	0,19	1,04 (0,90 to 1,21)	0,58	1,18 (0,91 to 1,53)	0,21
Vor Corona adj. Q	0,75 (0,46 to 1,22)	0,25	1,03 (0,88 to 1,21)	0,70	1,11 (0,84 to 1,45)	0,46
Mit inaktiven Clustern adj. Q	0,91 (0,64 to 1,31)	0,63	1,02 (0,91 to 1,15)	0,68	1,15 (0,94 to 1,41)	0,17
Ohne inaktive Cluster adj. Phasenbeginn	0,72 (0,45 to 1,14)	0,16	1,00 (0,86 to 1,15)	0,96	1,15 (0,88 to 1,50)	0,30
Vor Corona adj. Phasenbeginn	0,72 (0,44 to 1,18)	0,19	0,99 (0,84 to 1,16)	0,87	1,08 (0,82 to 1,43)	0,59
Mit inaktiven Clustern adj. Phasenbeginn	0,90 (0,63 to 1,30)	0,59	0,98 (0,87 to 1,10)	0,70	1,12 (0,92 to 1,37)	0,27
klassisches cRCT mit Parallelgruppenvergleich adj. cRCT-Phasenbeginn	0,91 (0,52 to 1,59)	0,74	1,07 (0,90 to 1,27)	0,44	1,08 (0,79 to 1,48)	0,61

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval; OR < 1 spricht für die Intervention.

Ursachenspezifische Krankenhauseinweisungen, denen keine Hochrisiko-Verschreibung vorausgegangen ist

Tabelle 10: Tabelle der Ergebnisse für ursachenspezifische Krankenhauseinweisungen, denen keine Hochrisiko-Verschreibung vorausgegangen ist.

Population	SOh05		SOh06		SOh07	
	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert
Ohne inaktive Cluster adj. Q	0,92 (0,81 to 1,06)	0,25	1,03 (0,94 to 1,14)	0,52	0,94 (0,82 to 1,07)	0,33
Vor Corona adj. Q	0,94 (0,82 to 1,08)	0,38	1,02 (0,92 to 1,14)	0,72	0,92 (0,80 to 1,05)	0,22
Mit inaktiven Clustern adj. Q	0,92 (0,83 to 1,02)	0,11	1,01 (0,93 to 1,09)	0,90	0,90 (0,81 to 0,99)	0,032
Ohne inaktive Cluster adj. Phasenbeginn	0,90 (0,79 to 1,03)	0,13	0,99 (0,89 to 1,09)	0,80	0,92 (0,81 to 1,05)	0,20
Vor Corona adj. Phasenbeginn	0,92 (0,80 to 1,06)	0,25	0,99 (0,88 to 1,10)	0,79	0,90 (0,79 to 1,03)	0,14
Mit inaktiven Clustern adj. Phasenbeginn	0,91 (0,82 to 1,00)	0,055	0,97 (0,89 to 1,04)	0,38	0,88 (0,80 to 0,98)	0,016
klassisches cRCT mit Parallelgruppenvergleich adj. cRCT-Phasenbeginn	0,95 (0,82 to 1,10)	0,48	1,02 (0,90 to 1,15)	0,81	0,95 (0,82 to 1,11)	0,52

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval; OR = 1 würde dafürsprechen, dass die Krankenhauseinweisungen, denen keine Hochrisiko-Verschreibung vorausgegangen ist, in den Gruppen in gleicher Größenordnung vorliegen.

Weitere sekundäre Outcomes - Unzureichend verwendete Medikation

Tabelle 11: Tabelle der Ergebnisse für unzureichend verwendete Medikation.

Population	SOum01		SOum02		SOum03		SOum04		SOum05	
	OR (95% CI) ¹	P-Wert	OR (95% CI) ¹	P-Wert	OR (95% CI) ¹	P-Wert	OR (95% CI) ¹	P-Wert	OR (95% CI) ¹	P-Wert
Ohne inaktive Cluster adj. Q	1,09 (1,00 to 1,19)	0,042	1,09 (1,01 to 1,18)	0,024	1,03 (0,95 to 1,13)	0,43	1,09 (0,83 to 1,41)	0,54	0,97 (0,87 to 1,09)	0,61
Vor Corona adj. Q	1,02 (0,93 to 1,13)	0,65	1,09 (0,99 to 1,20)	0,076	1,05 (0,95 to 1,16)	0,35	1,01 (0,74 to 1,39)	0,94	0,99 (0,87 to 1,13)	0,89
Mit inaktiven Clustern adj. Q	1,07 (1,00 to 1,14)	0,061	1,08 (1,02 to 1,15)	0,012	1,02 (0,95 to 1,09)	0,58	0,95 (0,77 to 1,17)	0,63	1,03 (0,94 to 1,13)	0,56
Ohne inaktive Cluster adj. Phasenbeginn	1,01 (0,93 to 1,10)	0,80	1,04 (0,96 to 1,12)	0,32	0,98 (0,90 to 1,07)	0,64	1,09 (0,84 to 1,43)	0,52	0,93 (0,83 to 1,04)	0,22
Vor Corona adj. Phasenbeginn	0,97 (0,88 to 1,07)	0,50	1,05 (0,95 to 1,16)	0,35	1,03 (0,93 to 1,14)	0,59	1,02 (0,74 to 1,41)	0,88	0,97 (0,84 to 1,11)	0,61
Mit inaktiven Clustern adj. Phasenbeginn	0,98 (0,91 to 1,05)	0,51	1,02 (0,96 to 1,08)	0,54	0,96 (0,90 to 1,03)	0,23	0,96 (0,78 to 1,19)	0,73	0,99 (0,90 to 1,09)	0,85

	SOum01		SOum02		SOum03		SOum04		SOum05	
Population	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert
klassisches cRCT mit Parallelgruppenvergleich adj. cRCT-Phasenbeginn	1,01 (0,90 to 1,14)	0,86	1,01 (0,88 to 1,17)	0,87	1,04 (0,90 to 1,20)	0,61	1,12 (0,76 to 1,66)	0,56	1,05 (0,88 to 1,26)	0,61

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

	SOum06		SOum07		SOum08		SOum09		SOum10	
Population	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert
Ohne inaktive Cluster adj. Q	1,10 (1,02 to 1,18)	0,012	1,16 (1,05 to 1,28)	0,003	1,16 (1,05 to 1,27)	0,003	1,14 (1,04 to 1,26)	0,007	1,04 (0,96 to 1,14)	0,32
Vor Corona adj. Q	1,12 (1,02 to 1,22)	0,013	1,14 (1,02 to 1,29)	0,025	1,11 (0,98 to 1,24)	0,091	1,12 (1,00 to 1,26)	0,055	1,04 (0,94 to 1,14)	0,49
Mit inaktiven Clustern adj. Q	1,07 (1,01 to 1,13)	0,028	1,08 (0,99 to 1,17)	0,066	1,09 (1,01 to 1,18)	0,029	1,11 (1,03 to 1,20)	0,008	1,05 (0,98 to 1,12)	0,20
Ohne inaktive Cluster adj. Phasenbeginn	1,04 (0,96 to 1,12)	0,31	1,05 (0,95 to 1,16)	0,30	1,16 (1,05 to 1,28)	0,003	1,17 (1,06 to 1,29)	0,002	1,02 (0,94 to 1,11)	0,65

	SOum06		SOum07		SOum08		SOum09		SOum10	
Population	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert	OR (95% CI) ¹	p-Wert
Vor Corona adj. Phasenbeginn	1,06 (0,97 to 1,16)	0,20	1,06 (0,95 to 1,20)	0,30	1,11 (0,98 to 1,24)	0,093	1,12 (1,00 to 1,27)	0,056	1,02 (0,92 to 1,12)	0,73
Mit inaktiven Clustern adj. Phasenbeginn	0,99 (0,93 to 1,05)	0,77	0,98 (0,91 to 1,07)	0,71	1,09 (1,01 to 1,18)	0,027	1,11 (1,03 to 1,21)	0,006	1,02 (0,95 to 1,09)	0,55
klassisches cRCT mit Parallelgruppenvergleich adj. cRCT-Phasenbeginn	1,04 (0,93 to 1,17)	0,49	1,13 (0,96 to 1,33)	0,14	1,11 (0,94 to 1,31)	0,23	1,09 (0,92 to 1,30)	0,33	1,04 (0,91 to 1,19)	0,58

„Dosis-Wirkungs-Analyse“

Tabelle 12: Tabelle der Ergebnisse aus der „Dosis-Wirkungs-Analyse“.

Charakteristik	Poisson	
	exp(Beta) (95% CI) ¹	p-Wert
Anteil eingeschriebener Patient:innen	0,95 (0,90 to 0,99)	0,018
mittleres Alter	1,00 (1,00 to 1,01)	0,30
mittlere Pflegestufe	1,23 (1,17 to 1,30)	<0,001
mittlerer Medikationsbezogener Chronic Disease Score (ATC-Anteil)	1,15 (0,96 to 1,37)	0,13

¹CI = Confidence Interval

ANLAGE 1 zum Ergebnisbericht
Informationen zur Vorgehensweise, zu den teilnehmenden
Fachgesellschaften und der Sachstand der S2k-Leitlinie
Multimedikation

Handlungsempfehlungen zu Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität

Der BARMER Arzneimittelreport 2018 zeigt, dass 45 % der Versicherten 3 oder mehr chronische Erkrankungen aufwiesen und jeder 4. Versicherte gleichzeitig mit 5 oder mehr Arzneimitteln behandelt wurde, d.h. die Kriterien für Polypharmazie erfüllt (1). Sowohl Übertherapie, d.h. die Behandlung mit nicht (mehr) erforderlichen Arzneimitteln, als auch Untertherapie, das Fehlen notwendiger Arzneimittel, kann trotz Polypharmazie vorliegen und ist mit patientenrelevantem Schaden assoziiert (2). Das Risiko potenziell gefährlicher Arzneimittelwechselwirkungen steigt mit der Anzahl verordneter Arzneimittel, während die Adhärenz mit zunehmender Anzahl einzunehmender Arzneimittel sinkt (3). Die regelmäßige Prüfung der Arzneimitteltherapie ist daher insbesondere bei Patienten mit Polypharmazie sinnvoll und notwendig und kann Patienten vor vermeidbarem Schaden schützen (4). Problematisch ist hierbei, dass zwar Leitlinien für die evidenzbasierte Behandlung zahlreicher Erkrankungen vorliegen, die parallele Anwendung der Leitlinien für jede einzelne Erkrankung bei Multimorbidität aber zu ungünstigen und risikobehafteten Arzneimittelkombinationen führen kann (5).

Einen Überblick über die Studienlage zur Medikationsbewertung und Hinweise zur Optimierung des Medikationsprozesses gibt die aktuell in Überarbeitung befindliche Hausärztliche Leitlinie Multimedikation (6). Im Fokus dieser Leitlinie stehen jedoch nicht Bewertung und Managementvorschläge für einzelne vermeidbare Risiken der Arzneimitteltherapie. Konkrete Hinweise zur Unterstützung des Arztes für die Beurteilung der Indikationsstellung für und Kombinierbarkeit von Arzneimitteln bei Multimorbidität fehlen für den deutschen Versorgungskontext weitgehend.

Entwicklung von Handlungsempfehlungen im Rahmen des AdAM Projektes

Koordiniert durch die Kommission Arzneimitteltherapie-Management und Arzneimitteltherapiesicherheit der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) ist die Entwicklung von Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie multimorbider Patienten, welche Fachgesellschaften übergreifend formal konsentiert werden und Ärzte bei therapeutischen Entscheidungen unterstützen sowie die Arzneimitteltherapiesicherheit von multimorbiden Patienten verbessern sind im Rahmen des AdAM Projektes in Angriff genommen worden.

Die nachfolgenden Fachgesellschaften haben dabei mitgewirkt:

Fachgesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.
Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V.
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Deutsche Gesellschaft für Hämostaseologie (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. ?)
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.
Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie e.V.
Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmazie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V.
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.
Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.
Verband der deutschen Krankenhausapotheker
Arbeitsgruppe Hausärztliche Internisten der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
DGIM Kommission "Klug Entscheiden"
Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe

Kurzbeschreibung der Methodik der Entwicklung von Empfehlungen

Detektion von Risikosignalen und Priorisierung

Hinweise auf vermeidbare Risikokonstellationen werden durch die beteiligten Fachgesellschaften und durch die Recherche wissenschaftlicher Quellen geliefert.

Suchstrategien orientieren sich z.B. für Nebenwirkungen und Interaktionen von Arzneimitteln an der „Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module IX“ (7). Eine standardisierte Methode zur Entwicklung von Literatursuchen zu Arzneimittel bedingten vermeidbaren Risiken ist nicht etabliert, Empfehlungen sind dafür aber beschrieben (8). Unter Berücksichtigung publizierter Hinweise zur Evidenzsuche zu Arzneimittelinteraktionen wird strukturiert für jedes potentielle Risiko nach publizierter Evidenz gesucht (9, 10).

Bewertung der Kausalität

Für die Bewertung der Kausalität unerwünschter Arzneimittelwirkungen als Ausgangspunkt für die Entwicklung von Handlungsempfehlungen für Patienten mit Multimorbidität wurde der Algorithmus der WHO (WHO-UMC) für die Beurteilung von Risikosignalen aus Kasuistiken genutzt (11).

Als Kriterien für die Bewertung von Fallbeschreibungen zu Arzneimittelinteraktionen werden die Kriterien der DIPS (Drug Interaction Probability Scale) herangezogen (12).

Bewertung der Qualität der Evidenz

Die Bewertung der Qualität der Evidenz orientiert sich am Oxford Level of Evidence (LoE) System (<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>).

Methode der Konsensfindung

Die Diskussion und Verabschiedung der entwickelten Handlungsempfehlungen erfolgte im Rahmen von Konsensuskonferenzen mit strukturierter Konsensfindungstechnik unter neutraler Moderation, ergänzt durch Delphi-Technik, einer mehrstufigen Methode zur Konsensfindung durch stark strukturierte Gruppeninteraktion (13).

Die Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e.V. Vereinigung der Selbsthilfverbände behinderter und chronisch kranker Menschen und ihrer Angehörigen in Deutschland wirkte direkt durch eine mandatierte Vertreterin an der Entwicklung der Empfehlungen mit und vertrat hierbei insbesondere die Anliegen und Perspektiven der Patienten.

Gestaltung der Empfehlungen

Die Gestaltung der Empfehlungen hat einen wesentlichen Einfluss auf ihre Anwendbarkeit und Wirksamkeit in der Praxis. Bei der Formulierung der Handlungsempfehlungen werden die von einer Expertengruppe erarbeiteten Empfehlungen zu Informationsinhalten von Interaktionswarnungen berücksichtigt (14).

Fortschreibung und Aktualisierung

Unter den teilnehmenden Fachgesellschaften bestand Konsens, dass die Entwicklung der Empfehlungen für die Verbesserung der AMTS in der Routineversorgung notwendig und zielführend ist. Es wurde daher beschlossen, in Fortführung der Arbeiten im Rahmen des AdAM Projektes eine S2K-Leitlinie als „Living guideline“ zu entwickeln.

Die Leitlinie wird als S2K-Leitlinie AWMF-Register publiziert und folgt den von der AWMF für diese festgelegten Standards. Der Fortschritt medizinischer Erkenntnis, die kontinuierliche Detektion neuer Risiken der Arzneimitteltherapie und die Zulassung von etwa 20-30 neuen Arzneimittelwirkstoffen pro Jahr machen eine regelmäßige Überprüfung der beschlossenen Empfehlungen und ggf. eine Ergänzung erforderlich. Die Leitlinie wird daher als „living guideline“ konzipiert und kontinuierlich weiterentwickelt. Konsentierete Empfehlungen werden in jährlichem Abstand inhaltlich überprüft.

Angestoßen durch die im AdAM Projekt entwickelten Empfehlungen und mit diesen als Basis erfolgte die Anmeldung und Entwicklung einer S2k-Leitlinie bei der AWMF, die in 2022 veröffentlicht wurde.

Referenzen:

1. Grandt D. Arzneimittelreport 2018. Berlin: BARMER; 2018.
2. Payne RA, Abel GA, Avery AJ, Mercer SW, Roland MO. Is polypharmacy always hazardous? A retrospective cohort analysis using linked electronic health records from primary and secondary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(6):1073-82.
3. Wauters M, Elseviers M, Vaes B, Degryse J, Dalleur O, Vander Stichele R, et al. Too many, too few, or too unsafe? Impact of inappropriate prescribing on mortality, and hospitalization in a cohort of community-dwelling oldest old. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(5):1382-92.
4. Kua CH, Mak VSL, Huey Lee SW. Health Outcomes of Deprescribing Interventions Among Older Residents in Nursing Homes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2019;20(3):362-72 e11.
5. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, Treweek S, Mercer SW, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ.* 2015;350:h949.
6. DEGAM. Hausärztliche Leitlinie: Multimedikation [Registernummer 053 - 043:[Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-043.html>].

7. (EMA) EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module IX – Signal management (Rev 1): European Medicines Agency; 2017 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>].
8. Romagnoli KM, Nelson SD, Hines L, Empey P, Boyce RD, Hochheiser H. Information needs for making clinical recommendations about potential drug-drug interactions: a synthesis of literature review and interviews. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2017;17(1):21.
9. Golder S, Peryer G, Loke YK. Overview: comprehensive and carefully constructed strategies are required when conducting searches for adverse effects data. *J Clin Epidemiol*. 2019;113:36-43.
10. Grizzle AJ, Horn J, Collins C, Schneider J, Malone DC, Stottlemeyer B, et al. Identifying Common Methods Used by Drug Interaction Experts for Finding Evidence About Potential Drug-Drug Interactions: Web-Based Survey. *J Med Internet Res*. 2019;21(1):e11182.
11. Meyboom RH, Hekster YA, Egberts AC, Gribnau FW, Edwards IR. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf*. 1997;17(6):374-89.
12. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother*. 2007;41(4):674-80.
13. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ*. 1995;311(7001):376-80.
14. Floor-Schreudering A, Geerts AF, Aronson JK, Bouvy ML, Ferner RE, De Smet PA. Checklist for standardized reporting of drug-drug interaction management guidelines. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(3):313-8.

**

Entwicklung von Empfehlungen zum Management von Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität

Recommendations for Drug Treatment in Patients with Multimorbidity

Autoren

Daniel Grandt, Thomas Gamstätter, Ulrich R. Fölsch

Institut

Kommission Arzneimitteltherapie-Management und Arzneimitteltherapiesicherheit, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)

Schlüsselwörter

Multimorbidität, Polypharmazie, Arzneimitteltherapiesicherheit, Arzneimittelwechselwirkungen, vermeidbarer Schaden

Key words

multimorbidity, polypharmacy, medication safety, drug interactions, preventable harm

Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2020; 145: 1502–1506

DOI 10.1055/a-1234-9684

ISSN 0012-0472

© 2020. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Daniel Grandt
Klinik für Innere Medizin I
Klinikum Saarbrücken gGmbH, Winterberg 1,
66119 Saarbrücken, Deutschland
danielgrandt@aol.com

ZUSAMMENFASSUNG

Die Anwendung aller Leitlinien für jede Erkrankung eines Patienten mit Multimorbidität kann zu ungeeigneten Arzneimittelkombinationen und vermeidbaren Risiken führen. In einer Fachgesellschaften-übergreifenden, repräsentativen Arbeitsgruppe werden derartige therapeutische Konflikte identifiziert und Empfehlungen zum Management entwickelt, konsentiert und als S2k-Leitlinie formal Konsensus-basiert publiziert. Die Rationale für die Entwicklung der Empfehlungen, ihre Zielsetzung und die angewandte Methodik werden nachfolgend dargestellt. Die Struktur der Empfehlungen sowie ihre Erprobung, Fortschreibung und Aktualisierung werden erläutert.

ABSTRACT

Applying guidelines in patients with multimorbidity can result in dangerous or contraindicated drug-drug and drug-disease-interactions. A representative working group of medical scientific associations identifies such therapeutic conflicts and develops management strategies that will be published as a formally consensus based (S2K) guideline. Rational, aims and methods used are described, as well as evaluation and updating of recommendations.

Hintergrund

Die Behandlung mit 5 und mehr Arzneimitteln wird als Multimedikation oder Polypharmazie bezeichnet. Polypharmazie ist häufig auf das gleichzeitige Vorliegen mehrerer Erkrankungen (Multimorbidität) zurückzuführen. Multimorbidität und Polypharmazie kennzeichnen das Patientenkollektiv in der hausärztlichen Praxis [1, 2]. Der BARMER-Arzneimittelreport 2018 zeigt, dass 45% der Versicherten 3 oder mehr chronische Erkrankungen aufwiesen und jeder 4. Versicherte gleichzeitig mit 5 oder mehr Arzneimitteln behandelt wurde, d. h. die Kriterien für Polypharmazie erfüllt [3]. Sowohl Übertherapie, d. h. die Behandlung mit nicht (mehr) erforderlichen Arzneimitteln, als auch Untertherapie, d. h. das

Fehlen notwendiger Arzneimittel, kann trotz Polypharmazie vorliegen und ist mit patientenrelevantem Schaden assoziiert [4]. Das Risiko potenziell gefährlicher Arzneimittelwechselwirkungen steigt mit der Anzahl verordneter Arzneimittel, während die Adhärenz mit zunehmender Anzahl einzunehmender Arzneimittel sinkt [5]. Die regelmäßige Prüfung der Arzneimitteltherapie ist daher insbesondere bei Patienten mit Polypharmazie sinnvoll und notwendig und kann Patienten vor vermeidbarem Schaden schützen [6]. Problematisch ist hierbei, dass zwar Leitlinien für die evidenzbasierte Behandlung zahlreicher Erkrankungen vorliegen, die parallele Anwendung der Leitlinien für jede einzelne Erkrankung bei Multimorbidität aber zu ungünstigen und risikobehafteten Arzneimittelkombinationen führen kann [7].

Patienten mit Multimorbidität sind in prospektiv-randomisierten Studien zur Arzneimitteltherapie unterrepräsentiert, sodass belastbare Evidenz für arzneitherapeutische Empfehlungen für die Behandlung dieser Patienten häufig fehlt [8]. Einen Überblick über die Studienlage zur Medikationsbewertung und Hinweise zur Optimierung des Medikationsprozesses gibt die aktuell in Überarbeitung befindliche Hausärztliche Leitlinie Multimedikation [9]. Im Fokus dieser Leitlinie stehen jedoch nicht Bewertung und Managementvorschläge für einzelne vermeidbare Risiken der Arzneimitteltherapie. Konkrete Hinweise zur Unterstützung des Arztes für die Beurteilung der Indikationsstellung und die Kombinierbarkeit von Arzneimitteln bei Multimorbidität in Ergänzung dieser Leitlinie sind daher sinnvoll.

Zielsetzung

Ziel der Kommission Arzneimitteltherapie-Management und Arzneimitteltherapiesicherheit der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) ist die Entwicklung von Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie multimorbider Patienten, welche Fachgesellschaften-übergreifend formal konsentiert werden, um Ärzte bei therapeutischen Entscheidungen zu unterstützen sowie die Arzneimitteltherapiesicherheit von multimorbiden Patienten zu verbessern. Diese werden als S2k-Leitlinie als „Living Guideline“ publiziert.

Vermeidbare Risiken der Arzneimitteltherapie

Von den unvermeidbaren Risiken der Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch unterscheidet man vermeidbare Risiken, die durch Abweichen von der adäquaten Therapie resultieren. Schäden können sich sowohl als Neben- und Wechselwirkungen manifestieren, aber auch als das Nichterreichen eines bei adäquater Medikation erreichbaren Therapieziels.

Ungeeignete Kombinationen von Arzneimitteln und resultierende Arzneimittelwechselwirkungen sind gut dokumentierte Ursachen vermeidbarer Schädigung [10]. Auch die Behandlung mit einer inadäquaten Dosierung, z. B. zu hohe Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion, ist häufige Ursache einer vermeidbaren Schädigung von Patienten. Dies gilt auch für die Fortsetzung einer Behandlung bei nicht mehr bestehender Behandlungsindikation oder die Behandlung mit Arzneimitteln trotz bestehender Kontraindikation, z. B. aufgrund von Begleiterkrankungen.

Beispiele sind der Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren ohne rechtfertigende Indikation [11, 12], die Behandlung der asymptomatischen Hyperurikämie mit Xanthinoxidasehemmern [13] oder die Verordnung von nichtsteroidalen Antirheumatika trotz chronischer Herzinsuffizienz [14]. Nicht zuletzt ist der Einsatz von potenziell inadäquaten Arzneimitteln für ältere Patienten gemäß PRISCUS-Liste Ursache einer vermeidbaren Gefährdung von Patienten [15].

Neben den dargestellten ordnungsbedingten vermeidbaren Risiken sind auch Verträglichkeit und Wirksamkeit der Therapie zu berücksichtigen. So können Arzneimittelkombinationen Nebenwirkungen einzelner Arzneimittel potenzieren, z. B. können extrapyramidale Symptome oder nicht tolerable anticholinerge Neben-

wirkungen resultieren. Elektrolytverschiebungen können die kardiale Toxizität verordneter Arzneimittel erhöhen.

Die angestrebten Empfehlungen berücksichtigen alle aufgeführten vermeidbaren Risiken. Die kritische Indikationsprüfung für jedes Arzneimittel hat hierbei als erster Schritt eine besondere Bedeutung. Selbstverständlich sind die Zielvorstellungen der Patienten maßgeblich zu berücksichtigen. Empfehlungen können daher nur als Entscheidungsunterstützung dienen und sind bezüglich ihrer Anwendbarkeit auf den individuellen Patienten vom behandelnden Arzt zu prüfen.

Detektion von Risikosignalen und Priorisierung

Hinweise auf vermeidbare Risikokonstellationen werden durch die beteiligten Fachgesellschaften und durch die Recherche wissenschaftlicher Quellen geliefert. Suchstrategien orientieren sich z. B. für Nebenwirkungen und Interaktionen von Arzneimitteln an der „Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module IX“ [16]. Eine standardisierte Methode zur Entwicklung von Literatursuchen zu möglichen arzneimittelbedingten vermeidbaren Risiken ist nicht etabliert, Empfehlungen sind dafür aber beschrieben [17]. Unter Berücksichtigung publizierter Hinweise zur Evidenzsuche zu Arzneimittelinteraktionen wird strukturiert für jedes potenzielle Risiko nach publizierter Evidenz gesucht [18, 19].

Die Auswahl und Priorisierung von vermeidbaren Risiken für die Entwicklung von Handlungsempfehlungen orientieren sich dann an der Relevanz des Risikos, die durch 3 Faktoren determiniert wird:

1. Ausmaß des individuellen patientenrelevanten Schadens,
2. Häufigkeit des Schadenseintritts (relative und absolute Häufigkeit) und
3. Vermeidbarkeit des Risikos (Verordnungsalternativen, Monitoring).

Bewertung der Kausalität

Zu Kategorisierung der Kausalität unerwünschter Arzneimittelwirkungen stehen verschiedene methodische Ansätze zur Verfügung, von denen der Naranjo-Algorithmus, die modifizierte Logistic-Methode und der WHO-Uppsala-Monitoring-Center-Algorithmus am weitesten verbreitet sind. Diese wurden in einem 2018 publizierten Review verglichen [20]. Für die Bewertung der Kausalität unerwünschter Arzneimittelwirkungen als Ausgangspunkt für die Entwicklung von Handlungsempfehlungen für Patienten mit Multimorbidität ist der Algorithmus der WHO (WHO-UMC) am besten geeignet. Die Kausalitätskategorien sind unter [21] zu finden. Dieser Algorithmus wurde von der WHO unter Einbeziehung nationaler Pharmakovigilanz-Zentren für das International Drug Monitoring Programme entwickelt und ist für die Beurteilung von Risikosignalen aus Kasuistiken geeignet [22]. Im Gegensatz zum Naranjo-Algorithmus ist der WHO-UMC insbesondere auch zur Einschätzung von Organtoxizität, von Nebenwirkungen bei Überdosierung und von Arzneimittelwechselwirkungen geeignet [23, 24].

Als Kriterien für die Bewertung von Fallbeschreibungen zu Arzneimittelinteraktionen werden die Kriterien der DIPS (Drug Interaction Probability Scale) herangezogen [25] (s. Zusatzinfo).

ZUSATZINFO

DIPS-Fragen zur Unterstützung der Beurteilung von Fallbeschreibungen

1. Handelt es sich um eine Beschreibung der Interaktion beim Menschen?
2. Ist die Interaktion bereits beschrieben oder pharmakologisch plausibel?
3. Ist der Verlauf der Interaktion zeitlich vereinbar mit der Arzneimittelgabe?
4. Sistierte die Interaktion nach Absetzen des auslösenden Arzneimittels?
5. Kam es zu erneuter Interaktion bei Reexposition?
6. Gibt es plausible andere Erklärungen für die unerwünschte Wirkung?
7. Gibt es Blutspiegelbestimmungen, welche die Interaktion belegen?
8. Gibt es andere Untersuchungsbefunde, welche die Interaktion belegen?

Bewertung der Qualität der Evidenz

Die Bewertung der Qualität der Evidenz orientiert sich am GRADE-System (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [26]. Hohe Qualität der Evidenz wird bei der Evidenzbewertung generell prospektiv randomisierten Studien und Metaanalysen zugeschrieben. Hinweise auf unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen stammen aber häufig aus Kasuistiken oder nichtrandomisierten Studien. Diese Risikosignale können dennoch plausibel sein und starke Empfehlung zum Schutz vor diesem Risiko rechtfertigen, wie z. B. Rote-Hand-Briefe pharmazeutischer Hersteller oder Drug-Safety mails der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

Beim Fehlen randomisierter Studien kann man GRADE trotzdem anwenden. Für Situationen, in denen prospektiv-randomisierte Studien fehlen, aber überzeugende indirekte Evidenz vorliegt, gibt es innerhalb der GRADE-Systematik das Instrument der „Good Practice Statements“ [27]. Good Practice Statements ermöglichen starke Empfehlungen auch beim Fehlen von randomisierten Studien, sofern indirekte Evidenz die Empfehlung zweifelsfrei unterstützt und weitere Kriterien erfüllt sind [27]. Die Formulierung von Good Practice Statements ist insbesondere dann gerechtfertigt, wenn ausschließlich eine indirekte, komplexe Evidenz vorliegt, deren systematische formale Aufarbeitung nicht zielführend ist. In diesem Fall können verschiedene Nachweisquellen informell verknüpft werden (Linked Evidence), um eine Aussage über den Nettonutzen zu treffen [27]. In Orientierung an die genannten Publikationen werden in der vorliegenden Leitlinie immer dann, wenn Evidenz aus kontrollierten Studien fehlt, indirekte Evidenz aber vorliegt, Empfehlungen daher als Good Practice Statements getroffen und als solche kenntlich gemacht.

Methode der Konsensfindung

Die Diskussion und Verabschiedung der entwickelten Handlungsempfehlungen erfolgt im Rahmen der 2-mal im Jahr stattfindenden Konsensuskonferenzen mit strukturierter Konsensfindungstechnik unter neutraler Moderation, ergänzt durch Delphi-Technik, einer mehrstufigen Methode zur Konsensfindung durch stark strukturierte Gruppeninteraktion [28]. Beide Methoden haben sich bei der Entwicklung von klinischen Leitlinien und bei der Bewertung der klinischen Relevanz von Arzneimittelinteraktionen bewährt [28] und können in Kombination eingesetzt werden, um in Ergänzung zu den schriftlichen Bewertungen eine Diskussion zwischen den Experten zu ermöglichen [29].

Der Vorteil der Kombination beider Methoden ist, dass aufgrund der gleichwertigen Berücksichtigung der Bewertung aller einbezogenen Experten nicht das Risiko der Meinungsdominanz einzelner Experten besteht [30]. Die Delphi-Technik wird im vorliegenden Projekt als 2-stufiges Verfahren eingesetzt. Die Bewertung erfolgt auf einer 9-Punkt-Likert-Skala. Ergänzende Anmerkungen im Freitext sind möglich [29, 30]. Konsens wird festgestellt, wenn die Zustimmung $\geq 75\%$ beträgt. Darunter wird die Empfehlung abgelehnt (Dissens) [29]. Vorgelegte Empfehlungen können grundsätzlich abgelehnt oder zur Überarbeitung zurückverwiesen werden.

Alle mandatierten Vertreter der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen legen als Voraussetzung für ihre Teilhabe an der strukturierten Konsensfindung zu Empfehlungen materielle und immaterielle Interessenkonflikte (COI) gegenüber dem Vorsitzenden der Kommission offen. Der Umgang mit den deklarierten Interessenkonflikten erfolgt in Anlehnung an das AWMF-Regelwerk in Form einer mehrstufigen Bewertung, die sich auf die Berechtigung der Teilhabe der Vertreter am Abstimmungsverfahren auswirkt. Als geringfügig eingestufte COI bleiben ohne Konsequenz, moderate COI bewirken eine Stimmenthaltung und hochgradige COI führen zum Ausschuss von inhaltlichen Diskussionen und Abstimmungen.

Gestaltung der Empfehlungen

Die Gestaltung der Empfehlungen hat einen wesentlichen Einfluss auf ihre Anwendbarkeit und Wirksamkeit in der Praxis. Neben der Beschreibung des vermeidbaren Risikos sollten Managementoptionen zur Risikominimierung angegeben werden, um die Umsetzung der Empfehlung zu erleichtern [31]. Auch eine hohe Spezifität der Warnung, z. B. durch Benennung besonders betroffener Patientengruppen oder Dosierungen, verstärkt ihre Wirksamkeit [32].

Bei der Formulierung der Handlungsempfehlungen werden die von einer Expertengruppe erarbeiteten Empfehlungen zu Informationsinhalten von Interaktionswarnungen berücksichtigt [33]. Neben Angaben zu unerwünschten Wirkungen einer Arzneimittelkombination werden prädisponierende und risikominimierende Patientenfaktoren, die Inzidenz der unerwünschten Wirkungen und das Evidenzniveau für das Interaktionsrisiko benannt. Pharmakologische Plausibilität und der Mechanismus der Interaktion werden dargestellt und Managementoptionen aufgezeigt. Insbe-

sondere erfolgen Hinweise auf gleichwertige therapeutische Alternativen und auf empfohlene Überwachungsmaßnahmen für den Fall der Beibehaltung der Arzneimittelkombination. Nachfolgend wird dies am Beispiel der Hinweise zur Kombination von Trimethoprim oder Cotrimoxazol und ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern veranschaulicht.

FALLBEISPIEL

Die gleichzeitige Behandlung mit Trimethoprim oder Cotrimoxazol und ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern soll nicht erfolgen.

Begründung:

Die Kombination von Trimethoprim als Monopräparat oder als Bestandteil von Cotrimoxazol mit ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten kann zu einer klinisch relevanten Hyperkaliämie führen und geht mit einem erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod einher.

Evidenz für patientenrelevanten Schaden:

Die Kombination von Trimethoprim und ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten war mit einem 7-fach höheren Risiko notfallmäßiger Krankenhausaufnahme wegen Hyperkaliämie verbunden [34]. Eine Studie an mehr als 1,6 Millionen über 65-jährigen Patienten zeigte zudem, dass es bei Vorbehandlung mit einem ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten bei der Gabe von Trimethoprim/Sulfamethoxazol im Vergleich zur Gabe von Amoxicillin vermehrt zu plötzlichem Herztod kam, vermutlich ebenfalls aufgrund einer Hyperkaliämie [35]. Verglichen mit Amoxicillin war eine Trimethoprim-Sulfamethoxazol-Gabe in einer Beobachtungsstudie auch bei älteren Teilnehmern unter Vorbehandlung mit Spironolacton mit einem mehr als doppelt erhöhten Risiko für einen plötzlichen Tod assoziiert [36]. Das Risiko steigt erheblich, wenn bei dieser Kombination gleichzeitig eine eingeschränkte Nierenfunktion vorliegt.

Hinweis für Patienten:

Das Antibiotikum Trimethoprim, das auch in Cotrimoxazol enthalten ist, kann bei Patienten, die sogenannte ACE-Hemmer oder ähnliche Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder Herzmuskelschwäche erhalten, Veränderungen des Kaliumspiegels bewirken und dadurch lebensgefährliche Herzrhythmusstörungen auslösen.

Evaluation der Praxistauglichkeit der Empfehlungen

Die Praxistauglichkeit der Empfehlungen für die Optimierung der Arzneimitteltherapie bei Patienten mit Multimorbidität wird im Rahmen des vom Innovationsfonds geförderten Projekts AdAM (Anwendung digital unterstütztes Arzneitherapie-Managements) in hausärztlichen Praxen im Bereich der kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe evaluiert. Hierbei erfolgt eine strukturierte Erfassung von Verständlichkeit, inhaltlicher Nachvollziehbarkeit

und Umsetzbarkeit der Empfehlungen und ihrer Akzeptanz bei Patienten.

Publikation, Fortschreibung und Aktualisierung

Die Leitlinie wird als S2- Leitlinie im AWMF-Register publiziert und folgt den von der AWMF für diese festgelegten Standards. Der Fortschritt medizinischer Erkenntnis, die kontinuierliche Detektion neuer Risiken der Arzneimitteltherapie und die Zulassung von etwa 20–30 neuen Arzneimittelwirkstoffen pro Jahr machen eine regelmäßige Überprüfung der beschlossenen Empfehlungen und ggf. eine Ergänzung erforderlich. Die Leitlinie wird daher als „Living Guideline“ konzipiert und kontinuierlich weiterentwickelt. Konsentrierte Empfehlungen werden in jährlichem Abstand inhaltlich überprüft.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Meinck M, Lubke N. Geriatric multimorbidity in claims data: part 3: prevalence and predictive power of geriatric conditions in an age-specific systematic sample. *Z Gerontol Geriatr* 2013; 46: 645–657
- [2] van den Bussche H, Koller D, Kolonko T et al. 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
- [3] Grandt D. Arzneimittelreport 2018. Berlin: BARMER. 2018
- [4] Payne RA, Abel GA, Avery AJ et al. Is polypharmacy always hazardous? A retrospective cohort analysis using linked electronic health records from primary and secondary care. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77 (6): 1073–1082
- [5] Wauters M, Elseviers M, Vaes B et al. Too many, too few, or too unsafe? Impact of inappropriate prescribing on mortality, and hospitalization in a cohort of community-dwelling oldest old. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82 (5): 1382–1392
- [6] Kua CH, Mak VSL, Huey Lee SS. Health Outcomes of Deprescribing Interventions Among Older Residents in Nursing Homes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2019; 20 (3): 362–372 e11
- [7] Dumbreck S, Flynn A, Nairn M et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ* 2015; 350: h949
- [8] Hughes LD, McMurdo ME, Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing* 2013; 42 (1): 62–69
- [9] DEGAM. Hausärztliche Leitlinie: Multimedikation. [cited 2020 18.04.]; Registernummer 053-043. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-043.html>
- [10] Pasina L, Djade CD, Nobili A et al. Drug-drug interactions in a cohort of hospitalized elderly patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22 (10): 1054–1060
- [11] Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. *Am J Manag Care* 2010; 16 (9): e228–e234

- [12] Koop H. Prescription and risks of proton pump inhibitor: fiction and facts. *Z Gastroenterol* 2018; 56 (3): 264–274
- [13] Carnovale C, Venegoni M, Clementi E. Allopurinol overuse in asymptomatic hyperuricemia: a teachable moment. *JAMA Intern Med* 2014; 174 (7): 1031–1032
- [14] Scholle O, Kollhorst B, Haug U. Are prescribers not aware of cardiovascular contraindications for diclofenac? A claims data analysis. *J Intern Med* 2019. doi:10.1111/joim.12990
- [15] Endres HG, Kaufmann-Kolle P, Steeb V et al. Association between Potentially Inappropriate Medication (PIM) Use and Risk of Hospitalization in Older Adults: An Observational Study Based on Routine Data Comparing PIM Use with Use of PIM Alternatives. *PLoS One* 2016; 11 (2): e0146811
- [16] (EMA). E.M.A. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module IX – Signal management (Rev 1). 2017 [cited 2019 26.09.2019]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
- [17] Romagnoli KM, Nelson SD, Hines L et al. Information needs for making clinical recommendations about potential drug-drug interactions: a synthesis of literature review and interviews. *BMC Med Inform Decis Mak* 2017; 17 (1): 21
- [18] Golder S, Peryer G, Loke YK. Overview: comprehensive and carefully constructed strategies are required when conducting searches for adverse effects data. *J Clin Epidemiol* 2019; 113: 36–43
- [19] Grizzle AJ, Horn J, Collins C et al. Identifying Common Methods Used by Drug Interaction Experts for Finding Evidence About Potential Drug-Drug Interactions: Web-Based Survey. *J Med Internet Res* 2019; 21 (1): e11182
- [20] Behera SK, Das S, Xavier AS et al. Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharm* 2018; 40 (4): 903–910
- [21] Uppsala Monitoring Center. The use of the WHO-UMC system to standardize case causality assessment. *Im Internet (Stand: 7.9.2020)*: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf
- [22] Meyboom RH, Hekster YA, Egberts AC et al. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997; 17 (6): 374–389
- [23] Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2008; 31 (1): 21–37
- [24] Thaker SJ, Sinha RS, Gogtay NJ et al. Evaluation of inter-rater agreement between three causality assessment methods used in pharmacovigilance. *J Pharmacol Pharmacother* 2016; 7 (1): 31–33
- [25] Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother* 2007; 41 (4): 674–680
- [26] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al. GRADE guidelines: 1. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 64 (4): 383–394
- [27] Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *Journal of Clinical Epidemiology* 2016; 80: 3–7
- [28] Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995; 311: 376–380
- [29] Fitch K, Bernstein SJ, Aquilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, van het Loo M, McDonnell J, Vader JK, Kahan JP. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. 2000 [cited 2019 26.09.2019]. Available from: https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html
- [30] McMillan SS, King M, Tully MP. How to use the nominal group and Delphi techniques. *Int J Clin Pharm* 2016; 38 (3): 655–662
- [31] Seidling HM, Phansalkar S, Seger DL et al. Factors influencing alert acceptance: a novel approach for predicting the success of clinical decision support. *J Am Med Inform Assoc* 2011; 18 (4): 479–484
- [32] Heringa M, van der Heide A, Floor-Schreudering A et al. Better specification of triggers to reduce the number of drug interaction alerts in primary care. *Int J Med Inform* 2018; 109: 96–102
- [33] Floor-Schreudering A, Geerts AF, Aronson JK et al. Checklist for standardized reporting of drug-drug interaction management guidelines. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70 (3): 313–318
- [34] Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1045–1049. doi:10.1001/archinternmed.2010.142
- [35] Fralick M, Macdonald EM, Gomes T et al. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. *BMJ* 2014; 349: g6196. doi:10.1136/bmj.g6196
- [36] Antoniou T, Hollands S, Macdonald EM et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole and risk of sudden death among patients taking spironolactone. *CMAJ* 2015; 187 (4): E138–E143. doi:10.1503/cmaj.140816

1 S2k-Leitlinie Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität – Living Guideline

2 AWMF-Registernummer: 100 – 001

3

4 Autoren

5 Daniel Grandt und Thomas Gamstätter

6 für die Kommission Arzneimitteltherapie-Management und Arzneimitteltherapiesicherheit
 7 der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

8

9 Mitwirkende

10 Tabelle 1: Mitglieder der Kommission AMTM & AMTS der DGIM (Stand: 11/2021)

Priv.Doz. Dr. Andreas Binder	Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.
Dr. Andreas Brückner	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V.
Prof. Dr. Dr. Ingolf Cascorbi	Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie e.V.
Prof. Dr. Rika Draenert	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.
Prof. Dr. med. Tobias Dreischulte	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.
Dr. Simon Driesel	Arbeitsgruppe Hausärztliche Internisten der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
Prof. Dr. Günter Emons	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
Prof. Dr. Christof Fiehn	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.
Prof. Dr. Helge Frieling	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V.
Dr. Thomas Gamstätter	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
Prof. Dr. Daniel Grandt	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. und Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.
Prof. Dr. Winfried Häuser	Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.
Prof. Dr. Andreas Jacobs	Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.
Prof. Dr. Frank Jessen	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V.
PD Dr. Hans-Joachim Kabitz	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Prof. Dr. Hans Christian Kasperk	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V.
Prof. Dr. Winfried V. Kern	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.
Prof. Dr. Jan Kielstein	Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin
Prof. Dr. Jan T. Kielstein	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.
Dr. rer. nat. Christoph Klaas	Verband der deutschen Krankenhausapotheker e.V.
Dr. Peter Klein-Weigel	Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.
Hannelore Loskill	Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e.V.
Prof. Dr. Renke Maas	Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie e.V.
Prof. Dr. Martin Michel	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
Prof. Dr. Wilhelm Niebling	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.
Dr. Gesine Picksak	Verband der deutschen Krankenhausapotheker e.V.
Dr. Ina Riechling	Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmazie e. V.

Dr. Constanze Rémi	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V.
Prof. Christoph Ritter	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
Prof. Dr. Harald Schäfer	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Prof. Dr. Wolfgang von Scheidt	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.
Prof. Dr. Ulrich Seyfert	Deutsche Gesellschaft für Hämostaseologie (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V.)
Prof. Dr. Joachim Spranger	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V.
Prof. Dr. Ulrich Thiem	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V.
Dr. Isabel Waltering	Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmazie e. V.

11

12 Administration

13	Katja Müller M.A.	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V (DGIM), Wiesbaden
14	Dr. Monika Nothacker	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen
15		Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Berlin

16

17 Korrespondenzadresse

18 Prof. Dr. med. Daniel Grandt
19 Klinik für Innere Medizin I
20 Klinikum Saarbrücken gGmbH, Winterberg 1,
21 66119 Saarbrücken, Deutschland
22 danielgrandt@aol.com

23

24

25 Schlüsselwörter (Deutsch):

26 Polypharmazie, Multimedikation, Multimorbidität, Arzneimitteltherapiesicherheit,
27 Arzneimittelinteraktionen.

28 Schlüsselwörter (Englisch):

29 Polypharmacy, multimorbidity, medication safety, drug interactions.

30

31

32 Datum der letzten inhaltlichen Aktualisierung: 01.09.2022

33 Gültigkeit der Leitlinien bis: 01.09.2023

34 Inhaltsverzeichnis

35	Autoren.....	1
36	Mitwirkende	1
37	Administration	2
38	Korrespondenzadresse	2
39	Inhaltsverzeichnis.....	3
40	Informationen zur Leitlinie	4
41	Geltungsbereich und Zweck.....	4
42	Zielorientierung der Leitlinie.....	4
43	Versorgungsbereich	4
44	Anwenderzielgruppe.....	5
45	Patientenzielgruppe.....	5
46	Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	5
47	Repräsentativität der Leitliniengruppe	5
48	Ergänzende Informationen	6
49	Finanzierung der Leitlinie.....	6
50	Grundlagen der Methodik	7
51	Detektion von Risikosignalen und Priorisierung bei der Arzneimitteltherapie	7
52	Bewertung der Kausalität	7
53	Bewertung der Qualität der Evidenz.....	9
54	Methode der Konsensfindung	9
55	Erklärung von und Umgang mit Interessenkonflikten.....	10
56	Externe Begutachtung und Kommentierungsverfahren	11
57	Gestaltung der Empfehlungen	12
58	Evaluation der Praxistauglichkeit der Empfehlungen	12
59	Publikation, Fortschreibung und Aktualisierung	12
60	Implementierung und weitergehende Evaluation	13
61	Partizipative Entscheidungsfindung.....	14
62	Geschlechtsneutrale Formulierung.....	14
63	Weitere redaktionelle Hinweise	14
64	Empfehlungen.....	15
65	Einteilung der Empfehlungen	15
66	Kennzeichnung der Aktualisierung der Empfehlungen.....	15
67	Positiv-Empfehlungen	16
68	Negativ-Empfehlungen.....	24
69	Risiko-Hinweise.....	29
70	Verzeichnis der Empfehlungen	39
71	Literaturverzeichnis	42
72	Tabellarische Darstellung der Interessenkonflikte und ihrer Bewertung.....	52

73 **Informationen zur Leitlinie**

74 **Federführende Fachgesellschaft**

75 Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM).

76 **Geltungsbereich und Zweck**

77 Vermeidbare Risiken der Arzneimitteltherapie sind eine wichtige Ursache
78 patientenrelevanten Schadens [1-3]. Inadäquate Verordnung bzw. Kombination von
79 Arzneimitteln ist dabei die häufigste Ursache vermeidbarer Schädigung durch
80 Arzneimitteltherapie [4, 5]. Multimorbidität ist eine häufige Ursache von
81 Multimedikation [6, 7], wobei sowohl eine Übertherapie als auch eine Untertherapie
82 mit Arzneimitteln mit patientenrelevantem Schaden assoziiert ist [8]. Das gleichzeitige
83 Bestehen von mehreren chronischen Erkrankungen erhöht das Risiko der Verordnung
84 gefährlicher Kombinationen von Arzneimitteln [9, 10] und verstärkt die Notwendigkeit
85 einer regelmäßigen systematischen Prüfung und Konsolidierung der Arzneimittel-
86 therapie [11, 12]. Leitlinien für die Behandlung einzelner Erkrankung berücksichtigen
87 nicht immer oder nicht immer in ausreichendem Umfang die mögliche Koexistenz
88 weiterer Erkrankungen und Hinweise zum Management von hieraus resultierenden
89 therapeutischen Konflikten sind nicht durchgängig vorhanden. Die parallele Anwendung
90 von Leitlinien für einzelne Erkrankungen kann daher bei Patienten mit Multimorbidität
91 zu nicht sinnvoller Kombination von Arzneimitteln, Gefährdung und Schädigung von
92 Patienten führen [13]. Zur Unterstützung des behandelnden Arztes ist es daher sinnvoll,
93 Leitlinienempfehlungen für den Umgang mit derartigen Therapiekonflikten zu
94 formulieren, welche zwischen den für die Behandlung der betroffenen Erkrankungen
95 zuständigen Fachgesellschaften abgestimmt sein sollten [14].

96 **Zielorientierung der Leitlinie**

97 Diese Leitlinie soll Ärzten zu arzneitherapeutischen Entscheidungen bei Patienten mit
98 Multimorbidität und Multimedikation Hinweise auf potenziell vermeidbare Risiken der
99 Arzneimitteltherapie geben und operationalisierbare Empfehlungen zur Risiko-
100 minimierung und Optimierung im Sinne der Patientenpräferenzen und evidenzbasierter
101 Medizin liefern, die zwischen den für die Behandlung der betroffenen Erkrankungen
102 zuständigen Fachgesellschaften abgestimmt sind. Da Patienten mit Multimorbidität
103 häufig nicht in Studien zu Arzneimitteltherapie eingeschlossen werden ist der
104 Expertenkonsens als bestverfügbare Evidenz hier besonders wichtig, Begleitend zu den
105 inhaltlichen Empfehlungen sollen laienverständliche Hinweise für Patienten den Arzt
106 dabei unterstützen, die therapeutische Abwägungsentscheidung dem Patienten zu
107 erläutern, um eine partizipative Entscheidungsfindung zu ermöglichen und die
108 behandlungsbezogene Gesundheitskompetenz und Adhärenz der Patienten zu
109 verbessern.

110 **Versorgungsbereich**

111 Die Leitlinie betrifft Arzneimitteltherapie im ambulanten und stationären
112 Behandlungssektor, sowie bei Sektor übergreifender Behandlung.

113 **Anwenderzielgruppe**

114 Die Leitlinie ist für Ärzte aller Fachrichtungen gedacht, die Patienten mit Arzneimitteln
115 behandeln. Ein besonderer Focus liegt auf Ärzten, welche für die Behandlung und
116 Behandlungscoordination von Patienten mit Multimorbidität und Multimedikation
117 verantwortlich sind. Die Leitlinie dient darüber hinaus der Information von Patienten,
118 bei denen die in der Leitlinie aufgeführten Behandlungsregeln durch den Arzt zur
119 Anwendung kommen.

120 **Patientenzielgruppe**

121 Erwachsene Patienten mit Arzneimitteltherapie.

122 **Zusammensetzung der Leitliniengruppe**

123 Alle bei der AWMF akkreditierten Fachgesellschaften und Patientenvertreter wurden
124 durch die DGIM zur Mitarbeit an der Leitlinie eingeladen. Die Leitliniengruppe ist mit
125 mandatierten Vertretern der unten aufgeführten Fachgesellschaften interprofessionell
126 und interdisziplinär besetzt. Insgesamt arbeiten 23 medizinische und pharmazeutische
127 Fachgesellschaften an der Leitlinie mit. Es besteht unter den Vertretern der
128 Fachgesellschaften ein ausgewogenes Verhältnis von Heilberuflern aus dem stationären
129 und aus dem ambulanten Sektor, sowie aus den verschiedenen Fächern der Medizin
130 und der Pharmazie. Die Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e.V. nimmt als Vertreter
131 der Patienten an der Leitlinienerstellung teil.

132 Koordiniert wird die Leitlinienerstellung, die regelmäßige Überprüfung und die
133 Fortentwicklung der Leitlinie durch Prof. Dr. Daniel Grandt in enger Abstimmung mit der
134 Leitliniengruppe und der Geschäftsstelle der DGIM, sowie der Arbeitsgemeinschaft der
135 wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

136 **Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Fachgesellschaften**

137 Die nachfolgend aufgeführten Fachgesellschaften haben Vertreter für die Mitarbeit an
138 der Leitlinie mandatiert. Die mandatierten Vertreter haben für die jeweiligen
139 Fachgesellschaften und in Abstimmung mit den jeweiligen Fachgesellschaften die
140 Empfehlungen der Leitlinien erarbeitet und konsentiert.

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.

Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V.

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.

Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V.

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
 Deutsche Gesellschaft für Hämostaseologie (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V.)
 Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.
 Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
 Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin e.V.
 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.
 Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie e.V.
 Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmazie e. V.
 Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.
 Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.
 Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V.
 Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V.
 Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.
 Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
 Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.
 Verband der deutschen Krankenhausapotheker e.V.

141 Die Einbindung weiterer Fachgesellschaften wird für die Fortentwicklung der Leitlinie
 142 aktiv betrieben.

143 Weiter arbeiteten an der Leitlinie durch mandatierte Vertreter mit:

Arbeitsgruppe Hausärztliche Internisten der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
 DGIM Kommission "Klug Entscheiden"
 Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe

144 **Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten**

145 Die Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e.V. ist die Vereinigung der Selbst-
 146 hilfverbände behinderter und chronisch kranker Menschen und ihrer Angehörigen in
 147 Deutschland. Sie wirkt direkt durch eine mandatierte Vertreterin an der Entwicklung der
 148 Leitlinie mit und vertritt hierbei insbesondere die Anliegen und Perspektive der
 149 Patienten.

150 **Ergänzende Informationen**

151 Die Leitlinie ist thematisch verbunden mit den beiden nachfolgend benannten
 152 Leitlinien, welche sie synergistisch um die Beurteilung von bei Multimorbidität
 153 auftretenden Arzneimittel-Arzneimittel und Arzneimittel-Erkrankungs-Kombinationen
 154 ergänzt und Management-Hinweise für potenziell vermeidbare Risiken insbesondere
 155 durch schlechte Vereinbarkeit von Leitlinien für Einzelerkrankungen bei Multimorbidität
 156 gibt.

157 - **Hausärztliche Leitlinie: Multimedikation** (Klassifikation: S3, Registernummer 053 – 043)

158 - **Multimorbidität** (Klassifikation: S3, Registernummer 053 – 047)

159 Finanzierung der Leitlinie

160 Die Erstellung der Leitlinie, ihre regelmäßige Überprüfung, sowie inhaltliche
161 Weiterentwicklung durch teilnehmende Fachgesellschaften und ihre mandatierten
162 Vertreter erfolgt durch die beteiligten Fachgesellschaften ohne Finanzierung durch
163 Dritte. Inhaltliche Vorarbeiten der DGIM wurden im Rahmen des vom Innovationsfonds
164 geförderten Projektes AdAM (Anwendung digital gestütztes Arzneimitteltherapie- und
165 Versorgungsmanagement, Förderkennzeichen 01NVF16006) vom Gemeinsamen
166 Bundesausschuss gefördert.

167 Grundlagen der Methodik

168 Die im Folgenden beschriebenen Methoden zur Formulierung der Leitlinien-
169 empfehlungen sind in einem separaten Methodenpapier, welches einen
170 journalseitigen, unabhängigen Peer-Review-Prozess durchlaufen hat, detailliert
171 beschrieben und publiziert [15].

172 Jede Empfehlung wurde im Rahmen einer strukturierten Konsensfindung unter
173 neutraler Moderation (AWMF-Leitlinienberater oder vergleichbare Qualifikation)
174 diskutiert und abgestimmt. Es wurden formale Konsensus Techniken (Delphi-Verfahren
175 und Konsensuskonferenz) genutzt.

176 Detektion von Risikosignalen und Priorisierung bei der Arzneimitteltherapie

177 Hinweise auf vermeidbare Risikokonstellationen wurden durch die beteiligten
178 Fachgesellschaften und durch die Recherche wissenschaftlicher Quellen geliefert.
179 Suchstrategien orientierten sich z.B. für Nebenwirkungen und Interaktionen von
180 Arzneimitteln an der „Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module
181 IX“ [16]. Eine standardisierte Methode zur Entwicklung von Literatursuchen zu
182 möglichen Arzneimittel-bedingten vermeidbaren Risiken ist nicht etabliert. Daher
183 erfolgte eine Orientierung an hierfür beschriebenen Empfehlungen [17-19]. Unter
184 Berücksichtigung publizierter Hinweise zur Evidenzsuche zu Arzneimittelinteraktionen
185 wurde strukturiert für jedes potenzielle Risiko nach publizierter Evidenz gesucht [20,
186 21]. Die Auswahl und Priorisierung von vermeidbaren Risiken für die Entwicklung von
187 Handlungsempfehlungen orientierte sich dann an der Relevanz des Risikos, die durch
188 drei Faktoren determiniert wird:

- 189 1. Ausmaß des individuellen patientenrelevanten Schadens,
- 190 2. Häufigkeit des Schadenseintritts (relative und absolute Häufigkeit) und
- 191 3. Vermeidbarkeit des Risikos (Verordnungsalternativen, Monitoring).

192 **Bewertung der Kausalität**

193 Zu Kategorisierung der Kausalität unerwünschter Arzneimittelwirkungen stehen
 194 verschiedene methodische Ansätze zur Verfügung, von denen der Naranjo Algorithmus,
 195 die modifizierte Logistic Methode und der WHO-Uppsala Monitoring Center
 196 Algorithmus (WHO-UMC) am weitesten verbreitet sind. Diese wurden in einem 2018
 197 publizierten Review verglichen [22]. Für die Bewertung der Kausalität unerwünschter
 198 Arzneimittelwirkungen als Ausgangspunkt für die Entwicklung von
 199 Handlungsempfehlungen für Patienten mit Multimorbidität ist der Algorithmus der
 200 WHO-UMC am besten geeignet. Dieser wurde von der WHO unter Einbeziehung
 201 nationaler Pharmakovigilanz-Zentren für das International Drug Monitoring Programme
 202 entwickelt und ist für die Beurteilung von Risikosignalen aus Kasuistiken geeignet [23].
 203 Im Gegensatz zum Naranjo Algorithmus ist der WHO-UMC Algorithmus insbesondere
 204 auch zur Einschätzung von Organtoxizität, von Nebenwirkungen bei Überdosierung und
 205 von Arzneimittel-Wechselwirkungen geeignet [24, 25].

206 **WHO-Uppsala Monitoring Center Algorithmus nach [23]**

<i>Causality term</i>	<i>Assessment criteria*</i>
Certain	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake • Cannot be explained by disease or other drugs • Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) • Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) • Rechallenge satisfactory, if necessary
Probable / Likely	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake • Unlikely to be attributed to disease or other drugs • Response to withdrawal clinically reasonable • Rechallenge not required
Possible	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake • Could also be explained by disease or other drugs • Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) • Disease or other drugs provide plausible explanations
Conditional / Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality • More data for proper assessment needed, or • Additional data under examination
Unassessable / Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> • Report suggesting an adverse reaction • Cannot be judged because information is insufficient or contradictory • Data cannot be supplemented or verified

207

208 Als Kriterien für die Bewertung von Fallbeschreibungen zu Arzneimittelinteraktionen
209 werden die Kriterien der DIPS (Drug Interaction Probability Scale) herangezogen [26].

210 **DIPS Fragen zur Unterstützung der Beurteilung von Fallbeschreibungen**

- 211 1. Handelt es sich um eine Beschreibung der Interaktion beim Menschen?
- 212 2. Ist die Interaktion bereits beschrieben oder pharmakologisch plausibel?
- 213 3. Ist der Verlauf der Interaktion zeitlich vereinbar mit der Arzneimittelgabe?
- 214 4. Sistierte die Interaktion nach Absetzen des auslösenden Arzneimittels?
- 215 5. Kam es zu erneuter Interaktion bei Re-Exposition?
- 216 6. Gibt es plausible andere Erklärungen für die unerwünschte Wirkung?
- 217 7. Gibt es Blutspiegelbestimmungen, welche die Interaktion belegen?
- 218 8. Gibt es andere Untersuchungsbefunde, welche die Interaktion belegen?

219 **Bewertung der Qualität der Evidenz**

220 Die Bewertung der Qualität der Evidenz orientiert sich am GRADE System (Grading of
221 Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [27]. Hohe Qualität der
222 Evidenz wird bei der Evidenzbewertung generell prospektiv randomisierten Studien und
223 Metaanalysen zugeschrieben. Hinweise auf unerwünschte Arzneimittelwechsel-
224 wirkungen stammen aber häufig aus Kasuistiken oder nicht randomisierten Studien.
225 Diese Risikosignale können dennoch plausibel sein und starke Empfehlung zum Schutz
226 vor diesem Risiko rechtfertigen, wie zum Beispiel Rote-Hand-Briefe pharmazeutischer
227 Hersteller oder Drug-Safety mails der Arzneimittelkommission der deutschen Ärztes-
228 chaft.

229 Beim Fehlen randomisierter Studien kann man GRADE trotzdem anwenden. Für
230 Situationen in denen prospektiv-randomisierte Studien fehlen, aber überzeugende
231 indirekte Evidenz vorliegt, gibt es innerhalb der GRADE Systematik das Instrument der
232 „Good Practice Statements“ [28]. Good Practice Statements ermöglichen starke
233 Empfehlungen auch beim Fehlen von randomisierten Studien, sofern indirekte Evidenz
234 die Empfehlung zweifelsfrei unterstützt und weitere Kriterien erfüllt sind [28]. Die
235 Formulierung von Good Practice Statements ist insbesondere dann gerechtfertigt,
236 wenn ausschließlich eine indirekte, komplexe Evidenz vorliegt, deren systematische
237 formale Aufarbeitung nicht zielführend ist. In diesem Fall können verschiedene
238 Nachweisquellen informell verknüpft werden (Linked-Evidence), um eine Aussage über
239 den Nettonutzen zu treffen [28]. In Orientierung an die genannten Publikationen
240 werden in der vorliegenden Leitlinie immer dann, wenn Evidenz aus kontrollierten
241 Studien fehlt, indirekte Evidenz aber vorliegt, werden Empfehlungen daher als Good
242 Practice Statements getroffen und als solche kenntlich gemacht.

243 **Methode der Konsensfindung**

244 Die Diskussion und Verabschiedung der entwickelten Handlungsempfehlungen erfolgte
 245 im Rahmen mehrerer Konsensuskonferenzen mit strukturierter Konsensfindungs-
 246 technik unter neutraler Moderation, ergänzt durch Delphi-Technik, eingesetzt als
 247 2stufige nicht anonymisierte Methode zur Konsensfindung durch stark strukturierte
 248 Gruppeninteraktion [29]. Die Empfehlungen wurden unter neutraler Moderation wie
 249 folgt abgestimmt: Präsentation der abzustimmenden Empfehlungen im Plenum durch
 250 die für die Erstellung verantwortliche Fachgesellschaft, Gelegenheit zu Rückfragen und
 251 Einbringung von begründeten Änderungsanträgen, Abstimmung der Empfehlungen
 252 und Änderungsanträge. Bei Bedarf: Diskussion, Erarbeitung von Alternativvorschlägen
 253 und endgültige Abstimmung. Endgültige Abstimmung über jede Empfehlung und ggf.
 254 Alternativen im Umlaufverfahren

255 Beide Methoden haben sich bei der Entwicklung von klinischen Leitlinien und bei der
 256 Bewertung der klinischen Relevanz von Arzneimittelinteraktionen bewährt [30] und
 257 können in Kombination eingesetzt werden, um in Ergänzung zu den schriftlichen
 258 Bewertungen eine Diskussion zwischen den Experten zu ermöglichen [30].

259 Der Vorteil der Kombination beider Methoden ist, dass aufgrund der gleichwertigen
 260 Berücksichtigung der Bewertung aller einbezogenen Experten nicht das Risiko der
 261 Meinungsdominanz einzelner Experten besteht[31]. Die Delphi-Technik wurde für die
 262 vorliegende Leitlinie als 2-stufiges Verfahren eingesetzt. Die Bewertung erfolgt auf einer
 263 9-Punkt Likert-Skala. Ergänzende Anmerkungen als Freitext waren möglich [32, 33].
 264 Konsens wurde festgestellt, wenn die Zustimmung $\geq 75\%$ betrug. Bei einer Zustimmung
 265 $< 50\%$ wurde die Empfehlung abgelehnt (kein Konsens) [32]. Empfehlungen konnten
 266 grundsätzlich abgelehnt oder zur Überarbeitung zurückverwiesen werden.

267 **Einteilung der Konsensstärke**

Konsens	Zustimmung (%)
Starker Konsens	>95
Konsens	>75-95
Mehrheitliche Zustimmung	>50-75
Kein Konsens	<50

268 **Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten**

269 Alle mandatierten Vertreter der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen
 270 legten als Voraussetzung für ihre Teilhabe an der strukturierten Konsensfindung zu

271 Empfehlungen materielle und immaterielle Interessenkonflikte (Conflict of Interest,
 272 COI) gegenüber dem Leitlinienkoordinator in Form einer standardisierten Erklärung
 273 (AWMF-Formblatt) oder das Webportal der AWMF Interessenerklärung Online offen.
 274 Interessekonflikte werden in 2jährigem Abstand erneut abgefragt.

275 Als hoher (?) Interessenkonflikt wurden Eigentümerinteressen und Aktien,
 276 Beraterverträge oder Honorare für Vorträge oder andere Aufträge von Herstellern der
 277 zu bewertenden Produkte gewertet, außerdem private Partnerbeziehungen zu
 278 Mitarbeitern des Herstellers. Eine Forschungstätigkeit für den Hersteller wurde als
 279 (moderater?) Interessenkonflikt gewertet, auch ohne, dass persönliche Honorare
 280 entgegengenommen wurden.

281 Erklärungen zu Interessenkonflikten wurden durch den Koordinator gesichtet und
 282 bewertet. Die COI des Koordinators wurden durch Dr. Gamstätter, DGIM, bewertet.

283 Hierbei wurden die nachfolgend dargestellten Kriterien der AWMF angewandt. Die
 284 Definition von Interessenkonflikt und die Diskussion über den Umgang mit
 285 Interessenkonflikten wurde während der Kick-Off Veranstaltung, sowie während
 286 mehrerer Konsensuskonferenzen besprochen.

287 Kriterien für die Bewertung der Interessenkonflikte gemäß Empfehlungen der AWMF
 288 der abgeleitete Umgang wurden wie nachfolgend dargestellt definiert. Der Umgang mit
 289 den deklarierten Interessenkonflikten erfolgte in Anlehnung an das AWMF-Regelwerk
 290 [34] in Form einer mehrstufigen Bewertung, die sich auf die Berechtigung der Teilhabe
 291 der Vertreter am Abstimmungsverfahren auswirkte. Als geringfügig eingestufte COI
 292 blieben ohne Konsequenz, moderate COI bewirkten eine Stimmenthaltung und
 293 hochgradige COI führten zum Ausschluss von Diskussion und Abstimmungen.

Relevanz des Col	Bewertungskriterien	Umgang mit vorhandenen Col
Keine = K	Keine potentiellen Interessenskonflikte oder Keine Relevanz	
Gering = G	<ul style="list-style-type: none"> Vortragshonorar aus der gewerblichen Gesundheitswirtschaft zu einem Thema der LL Drittmittel aus staatlicher Förderung (z.B. DFG, BMBF, EU) zu einem Produkt, welches in der LL behandelt wird 	Keine Einschränkung
Moderat = M	<ul style="list-style-type: none"> Mitglied in einem Advisory Board der gewerblichen Gesundheitswirtschaft zu einem Produkt, welches in der LL behandelt wird Drittmittel aus der gewerblichen Gesundheitswirtschaft zu einem Produkt, welches in der LL behandelt wird 	Stimmenthaltung bei dem Unterthema, in der das betroffene Produkt behandelt wird
Hoch = H	<ul style="list-style-type: none"> Eigentümerinteressen, Besitz von Geschäftsanteilen, persönliche Beziehungen zu einer Firma betreffend, die ein Produkt vermarktet, welches in der LL behandelt wird 	Ausschluss aus den Beratungen, bei dem Unterthema, in der das betroffene Produkt behandelt wird

Col = Conflict of interest

294
 295 Alle mitwirkenden Mandatsträger der Leitliniengruppe arbeiteten ausschließlich
 296 ehrenamtlich. Um das Risiko der Beeinflussung von Leitlinieninhalten durch

297 Interessenkonflikte zu vermeiden, erfolgte eine interdisziplinäre und multi-
298 professionelle Erstellung der Empfehlungen und ein strukturiertes Konsensverfahren
299 mit unabhängiger Moderation.

300 **Interessenkonflikte der Mitgliedern der Leitliniengruppe**

301 Eine detaillierte Aufstellung und Einstufung der Interessenkonflikte findet sich im
302 Anhang der Leitlinie. Die federführenden Autoren sind frei von Interessenkonflikten.
303 Sieben Mitglieder der Leitliniengruppe haben geringe COI und enthielten sich der
304 Abstimmung zu vom COI betroffenen Empfehlungen.

305 **Externe Begutachtung der Leitlinie**

306 Als weiteres Verfahren zur Verringerung des Verzerrungsrisikos bei den Empfehlungen
307 erfolgte eine externe Begutachtung durch Experten für Arzneimitteltherapie bei
308 Multimorbidität ohne Interessenkonflikte, die an der Erstellung der Leitlinie nicht
309 beteiligt waren. Hierfür konnten Frau Prof. Dr. Petra Thürmann, Wuppertal, und Dr.
310 Ulrich Rosien, Hamburg, gewonnen werden, denen für die ehrenamtliche externe
311 Begutachtung der Leitlinie ausdrücklich gedankt wird.

312 Kommentare der externen Gutachter wurden allen Autoren der Leitlinie kommuniziert
313 und Abweichungen bzgl. der Empfehlungen in einem einstufigen DELPHI Verfahren
314 konsentiert und berücksichtigt.

315 **Kommentierungsverfahren**

316 Es erfolgte eine Veröffentlichung der Leitlinie in einer Konsultationsfassung durch und
317 auf der Webseite der AWMF zur öffentlichen Kommentierung für einen Zeitraum von 4
318 Wochen (15.09.-15.10.2022). Die Möglichkeit der öffentlichen Begutachtung und
319 Kommentierung der Konsultationsfassung wurde angewandt, um das Verzerrungsrisiko
320 bei den Empfehlungen zu minimieren. Rückmeldungen wurden allen Mitgliedern der
321 Leitlinienkommission kommuniziert und abgeleitete Anpassungen in einem einstufigen
322 DELPHI Verfahren konsentiert und berücksichtigt. Empfehlungen, bei denen kein
323 starker Konsens bestand wurden nicht aufgenommen, sondern auf der nächsten
324 Kommissionssitzung erneut zur Diskussion gestellt.

325 **Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften /** 326 **Organisationen**

327 Die nach externer Begutachtung und öffentlichem Kommentierungsverfahren
328 überarbeitete Leitlinie wurde durch die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften
329 beschlossen. Die Information und Beantragung des Beschlusses erfolgte durch die
330 mandatierten Vertreter der Fachgesellschaften.

331 **Gestaltung der Empfehlungen**

332 Die Gestaltung der Empfehlungen hat einen wesentlichen Einfluss auf ihre
333 Anwendbarkeit und Wirksamkeit in der Praxis. Neben der Beschreibung des

334 vermeidbaren Risikos sollten Managementoptionen zur Risikominimierung angegeben
335 werden, um die Umsetzung der Empfehlung zu erleichtern [32]. Auch eine hohe
336 Spezifität der Warnung, z.B. durch Benennung besonders betroffener
337 Patientengruppen oder Dosierungen, verstärkt ihre Wirksamkeit [33].

338 Bei der Formulierung der Handlungsempfehlungen wurden die von einer
339 Expertengruppe erarbeiteten Empfehlungen zu Informationsinhalten von
340 Interaktionswarnungen berücksichtigt [35]. Neben Angaben zu unerwünschten
341 Wirkungen einer Arzneimittelkombination wurden prädisponierende und Risiko
342 minimierende Patientenfaktoren, die Inzidenz der unerwünschten Wirkungen und das
343 Evidenzniveau für das Interaktionsrisiko benannt. Pharmakologische Plausibilität und
344 der Mechanismus der Interaktion wurden dargestellt und Managementoptionen
345 aufgezeigt. Insbesondere erfolgten Hinweise auf gleichwertige therapeutische
346 Alternativen und auf empfohlene Überwachungsmaßnahmen für den Fall der
347 Beibehaltung der Arzneimittelkombination. In die Ausgestaltung und Präsentation der
348 Empfehlungen flossen Erkenntnisse eines iterativen Prozesses mit Anwendern ein, der
349 in den folgenden Punkten zusammengefasst ist.

350 **Evaluation der Praxistauglichkeit der Empfehlungen**

351 Die Praxistauglichkeit der Empfehlungen für die Optimierung der Arzneimitteltherapie
352 bei Patienten mit Multimorbidität wurde im Rahmen des vom Innovationsfonds
353 geförderten Projektes AdAM (Anwendung digital unterstützten Arzneitherapie
354 Managements) [36] in hausärztlichen Praxen im Bereich der kassenärztlichen
355 Vereinigung Westfalen-Lippe evaluiert. Hierbei erfolgte eine strukturierte Erfassung von
356 Verständlichkeit, Nachvollziehbarkeit und Umsetzbarkeit der Empfehlungen.

357 **Publikation, Fortschreibung und Aktualisierung**

358 Die Leitlinie wird als Leitlinie der Entwicklungsstufe S2k im AWMF-Register publiziert
359 und folgt den von der AWMF festgelegten Standards. Der Fortschritt medizinischer
360 Erkenntnis, die kontinuierliche Detektion neuer Risiken der Arzneimitteltherapie und
361 die Zulassung von etwa 20-30 neuen Arzneimittelwirkstoffen pro Jahr machen eine
362 regelmäßige Überprüfung der beschlossenen Empfehlungen und kontinuierliche
363 Ergänzung erforderlich. Die Leitlinie wird daher als „living guideline“ konzipiert und
364 kontinuierlich weiterentwickelt.

365 Konsentiertere Empfehlungen werden in jährlichem Abstand nach der Publikation
366 inhaltlich überprüft und ggf. angepasst. Das Datum der initialen Publikation und der
367 letztmaligen turnusmäßig jährlich erfolgenden inhaltlichen Überprüfung wird für jede
368 Empfehlung angegeben. Sollte neue Evidenz zwischenzeitlich die Notwendigkeit der
369 inhaltlichen Überprüfung einer Empfehlung begründen, wird die Empfehlung bis zum
370 Abschluss der inhaltlichen Prüfung als „in Überprüfung befindlich“ gekennzeichnet und

371 die begründende Evidenz angeführt. Perspektivisch wird die Einbindung der
372 Leitlinieninhalte in das Digitalisierungskonzept der AWMF angestrebt.

373

374 **Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie**

375

376 **Implementierung und weitergehende Evaluation**

377 Neben der standardmäßigen Dissemination der Leitlinie über das AWMF-Register sowie
378 Fachmedien der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen, sollen die
379 entwickelten Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie in zwei, über den
380 Innovationsfonds des G-BA finanzierten, cluster-randomisiert kontrollierten Studien zur
381 Arzneimitteltherapiesicherheit bei Multimorbidität [36, 37] und in darauf aufbauenden
382 selektivvertraglichen Versorgungsangeboten als Teil einer multifaktoriellen, digital-
383 gestützten Intervention teilnehmenden Ärzten verfügbar gemacht und auf ihre
384 Praxistauglichkeit hin untersucht werden. Für eine ausführliche Darstellung der neuen
385 Versorgungsform wird auf die diesbezüglichen Publikationen zu den beiden
386 Innovationsfondsprojekten in den Arzneimittelreporten der BARMER 2018 und 2020
387 verwiesen.

388 Im Projekt AdAM (Anwendung digital gestütztes Arzneimitteltherapie- und Versor-
389 gungsmanagement) [36] werden die Empfehlungen für teilnehmende Hausärzte für
390 eingeschriebene Patienten mit Polypharmazie zur Information des Arztes verfügbar
391 gemacht. Die Studie beinhaltet ein detailliertes Evaluationskonzept durch unabhängige
392 Einrichtungen (Institut für Allgemeinmedizin, Goethe-Universität Frankfurt am Main,
393 Prof. Dr. F. Gerlach mit Prof. Dr. W. Greiner (Universität Bielefeld), Dr. I. Schubert (PMV
394 Forschungsgruppe Universität Köln), Prof. Dr. H.-J. Trampisch (Ruhr-Universität
395 Bochum)). Im Projekt TOP (Transsektorale Optimierung der Patientensicherheit) [37]
396 wird der im Rahmen des Projekts AdAM entwickelte Prozess auf die transsektorale
397 Behandlung erweitert. Am TOP Projekt nehmen zwei Pilotkliniken und 12
398 Interventionskliniken in 6 Bundesländern teil. Im Projekt TOP werden auch multimediale
399 Schulungsmodule für teilnehmende Ärzte etabliert, die eine tiefere Verbreitung des
400 Leitlinienwissens im Rahmen der Intervention befördern sollen. Die Studie beinhaltet
401 ein detailliertes Evaluationskonzept durch unabhängige Einrichtungen (Univ.
402 Wuppertal, Kompetenzzentrum Gesundheitsökonomik & Versorgungsforschung, Prof.
403 Köberlein-Neu (verantwortlich); Prof. W. Greiner (Univ. Bielefeld), Dr. Schubert (Univ.
404 Köln)).

405 Aus der Evaluation der angeführten Studien und den Erfahrungen des Einsatzes der
406 Empfehlungen in selektivvertraglichen Versorgungsangeboten, welche auf der in
407 AdAM/TOP entwickelten neuen, digital unterstützten Versorgungsform beruhen, wird
408 eine abgeleitete Beurteilung der Wirksamkeit der implementierten Leitlinienem-

409 pfehlungen erwartet, die eine iterative Optimierung der Empfehlungen (z.B. unter den
410 Aspekten Umsetzbarkeit und patientenrelevanter Zusatznutzen) unterstützen soll.

411 **Partizipative Entscheidungsfindung**

412 Die Empfehlungen der Leitlinie soll die partizipative Entscheidungsfindung von Arzt und
413 Patient unterstützen, indem zu jeder Empfehlung für den Arzt eine korrespondierende
414 laienverständliche Erklärung und Begründung der Therapieänderung formuliert wird.

415 **Geschlechtsneutrale Formulierung**

416 Auf eine geschlechtsspezifische Schreibweise wird zum Zweck der besseren Lesbarkeit
417 verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen in diesem Dokument sind
418 geschlechtsneutral zu verstehen.

419 **Weitere redaktionelle Hinweise**

420 Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess. Alle Angaben,
421 insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, können nur dem
422 Wissensstand zum Zeitpunkt der Drucklegung der Leitlinie entsprechen. Hinsichtlich der
423 angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von
424 Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die
425 Anwender der Leitlinie aufgefordert, Beipackzettel und Fachinformationen der
426 Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu
427 konsultieren. Es wird gebeten, Unklarheiten und inhaltlich uneindeutige oder
428 möglicherweise fehlerhafte Aussagen sollen der Leitlinienadministration mitzuteilen,
429 die eine Überprüfung und ggf. Anpassung oder Klarstellung vornimmt. Der Leser und
430 der die Leitlinie anwendende Arzt bleiben verantwortlich für jede diagnostische und
431 therapeutische Entscheidung, insbesondere zu Auswahl, Kombination und Dosierung
432 von Arzneimitteln.

433 In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht
434 besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden
435 Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen
436 handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede
437 Verwertung außerhalb der Bestimmungen des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche
438 Zustimmung der DGIM unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werks darf in irgendeiner
439 Form ohne schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für
440 Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung,
441 Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.
442 Ausgenommen hiervon ist die zuvor unter „Implementierung und weitergehende
443 Evaluation“ beschriebene Nutzung.

444

445 **Empfehlungen**

446 **Einteilung der Empfehlungen**

447 Da die entwickelten Empfehlungen häufig die gleichzeitige Behandlung mit Arznei-
448 mitteln unterschiedlicher Wirkstoffklassen zur Behandlung von koexistierenden
449 Erkrankungen unterschiedlicher Organsysteme betreffen, ist weder eine Strukturierung
450 der Empfehlungen nach Fachgebieten noch nach Organsystemen oder nach
451 Wirkstoffklassen ohne Dopplungen möglich. Es wurde daher die nachfolgende
452 Einteilung gewählt, welche eine eindeutige Zuordnung von Empfehlungen ermöglicht.

453 **Kategorien der Empfehlungen:**

454 I. **Positiv-Empfehlungen:** Diese empfehlen den Einsatz benannter Arzneimittelwirkstoffe
455 bei bereits erfolgender Behandlung mit anderen Arzneimittelwirkstoffen, ggf. bei
456 spezifizierten Patientengruppen, um ein als relevant eingestuftes Risiko vermeidbarer
457 unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen zu verringern.

458 II. **Negativ-Empfehlungen:** Diese raten von dem Einsatz benannter Arzneimittelwirkstoffe
459 bei bestimmten Erkrankungen wegen eines ungünstigen Risiko/Nutzen Verhältnisses,
460 z.B. wegen hohem Risiko relevanter Nebenwirkungen, oder ungünstiger Wirkung auf
461 die Erkrankung ab. Auch Empfehlungen, welche auf das Vermeiden von nicht
462 indiziertem Einsatz von Arzneimittelwirkstoffen abzielen, werden hier eingeordnet.

463 III. **Risiko-Hinweise:** Diese beziehen sich auf die Bewertung von Kombinationen von
464 Arzneimitteln mit vermeidbarem, relevantem Risiko für alle, oder für einen benannten
465 Teil behandelter Patienten. In Abhängigkeit von Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit
466 des Risikos für exponierte Patienten, der Dringlichkeit der Behandlung, der
467 Verfügbarkeit gleichwertiger therapeutischer Alternativen und der Kontrollierbarkeit
468 des Risikos durch vorausschauendes Risikomanagement können diese Empfehlungen
469 entweder grundsätzlich von der Verordnung der Arzneimittel in benannter Kombination
470 abraten, oder eine Verordnung unter angegebenen risikominimierenden Maßnahmen
471 im Einzelfall als vertretbar bewerten.

472 Innerhalb der drei Kategorien der Empfehlungen richtet sich die Reihenfolge der
473 Empfehlungen nach der Reihenfolge der Erarbeitung und Beschlussfassung. Kategorien
474 werden mit römischen Ziffern, Empfehlungen innerhalb der Kategorien mit arabischen
475 Ziffern fortlaufend nummeriert.

476 **Kennzeichnung der Aktualisierung der Empfehlungen**

477 Für jede Empfehlung wird das Datum der Erstpublikation und Datum der letzten Über-
478 prüfung - soweit bereits erfolgt – monatsgenau angegeben [MM/JJJJ]. In Überprüfung
479 befindliche Empfehlungen werden gekennzeichnet.

480 **I. Positiv-Empfehlungen**

481 Empfehlungen für den Einsatz von Arzneimittelwirkstoffen bei bereits erfolgreicher
482 Behandlung mit einem oder mehreren anderen Arzneimittelwirkstoffen, oder bei einer
483 spezifischen Erkrankungskonstellation, um das Risiko des Auftretens vermeidbarer
484 unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen oder einer Verschlechterung der
485 Erkrankung zu verringern.

486 **I-1 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer und**
487 **einem nicht-steroidalen Antirheumatikum (NSAR) soll für die Dauer der Kombina-**
488 **tionstherapie wegen erhöhten Risikos für gastrointestinale Blutungen regelhaft ein**
489 **PPI verordnet werden.**

490 Konsensstärke: starker Konsens

491 **Begründung**

492 Die Kombination von TAH mit NSAR, einschließlich COX2-selektiver NSAR, erhöht das
493 Risiko für gastrointestinale Blutungen im Vergleich zur Monotherapie mit diesen
494 Wirkstoffen (Incidence Rate Ratio für nicht-selektive NSAR 6,77, 95%-KI 6,09-7,53; IRR
495 für COX2-Hemmer 7,49, 95%-KI 6,22-9,02). Durch eine begleitende Behandlung mit PPI
496 kann das Risiko für gastroduodenale Blutungen bei Patienten unter gleichzeitiger
497 Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und einem nicht-steroidalen
498 Antirheumatikum effektiv reduziert werden [38].

499 Das Risiko für NSAR-bedingte Ulcera und Blutungen des mittleren und unteren
500 Gastrointestinaltraktes wird durch PPI allerdings nicht reduziert [39].

501 **Management-Hinweis:**

502 Verordnung eines PPI bei Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer in
503 Kombination mit einem NSAR.

504 **Hinweis für Patienten**

505 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer
506 („Plättchenhemmer“) wie ASS und einem Schmerzmittel wie Ibuprofen oder Diclofenac,
507 oder anderen sogenannten „nichtsteroidalen Antirheumatika,“ sollte begleitend eine
508 Therapie mit einem Arzneimittel zur Hemmung der Magensäuresekretion, wie
509 Omeprazol oder Pantoprazol, erfolgen, um das Entstehen eines Magengeschwürs und
510 eine Magenblutung zu verhindern. Bei Behandlung mit Clopidogrel sollten Omeprazol
511 und Esomeprazol hierbei vermieden werden.

512 Datum der Publikation: 11/2021

513 **I-2 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer und**
514 **einem Antikoagulans soll für die Dauer der Kombinationstherapie wegen des**
515 **erhöhten Risikos für eine gastrointestinale Blutung regelhaft ein PPI verordnet**
516 **werden.**

517 Konsensstärke: starker Konsens

518 **Begründung**

519 Das Risiko für gastroduodenale Blutungen ist unter einer Kombinationstherapie mit
520 einem Thrombozytenaggregationshemmer und einem Antikoagulanz deutlich erhöht
521 (Incidence Rate Ratio 6,94, 95%-KI 5,86-8,22)[38].

522 **Management-Hinweis:**

523 Verordnung eines PPI in Standarddosierung bei gleichzeitiger Behandlung mit einem
524 Thrombozytenaggregationshemmer und einem Antikoagulans.

525 **Hinweis für den Patienten**

526 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer
527 („Plättchenhemmer“) wie ASS und einem gerinnungshemmenden Arzneimittel sollte
528 gleichzeitig begleitend eine Therapie mit einem Arzneimittel zur Hemmung der
529 Magensäuresekretion, wie Omeprazol oder Pantoprazol, erfolgen, um das Entstehen
530 eines Magengeschwürs und eine Magenblutung zu verhindern.

531 Datum der Publikation: 11/2021

532 **I-3 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer und**
533 **einem systemisch wirksamen Glukokortikoid soll für die Dauer der Kombina-**
534 **tionstherapie wegen des erhöhten Risikos für eine gastrointestinale Blutung**
535 **regelhaft ein PPI verordnet werden. Bei Behandlung mit Clopidogrel sollten**
536 **Omeprazol und Esomeprazol hierbei vermieden werden.**

537 Konsensstärke: starker Konsens

538 **Begründung**

539 Die Kombination von niedrig dosiertem ASS oder einem Nicht-ASS-TAH mit einem
540 systemisch wirksamen Glukokortikoid geht mit einer relevanten Risikoerhöhung für eine
541 obere gastrointestinale Blutung einher (Incidence Rate Ratio 8,37, 95%-KI 7,14-9,81)
542 [38].

543 **Management-Hinweis:**

544 Bei Notwendigkeit der Ko-Verordnung Begleitverordnung eines PPI da hierdurch
545 effektive Reduktion des Risikos [39].

546 **Hinweis für Patienten**

547 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer
548 („Plättchenhemmer“) wie ASS und Cortison sollte gleichzeitig begleitend eine Therapie
549 mit einem Arzneimittel zur Hemmung der Magensäuresekretion, wie Omeprazol oder
550 Pantoprazol, erfolgen, um das Entstehen eines Magengeschwürs und eine
551 Magenblutung zu verhindern.

552 Datum der Publikation: 11/2021

553 **I-4 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (TAH)**
554 **und einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) soll für die Dauer**
555 **der Kombinationstherapie wegen des erhöhten Risikos für eine gastrointestinale**
556 **Blutung regelhaft ein PPI verordnet werden. Bei Behandlung mit Clopidogrel sollten**
557 **Omeprazol und Esomeprazol hierbei vermieden werden.**

558 Konsensstärk: starker Konsens

559 **Begründung**

560 In einer Metaanalyse epidemiologischer Studien fand sich unter einer gleichzeitigen
561 Therapie mit TAH und SSRI ein erhöhtes Risiko für obere gastrointestinale Blutungen
562 (OR 5,00, 95%-KI, 3,49–7,17) [40]. Auch eine gleichzeitige Therapie mit einem NSAR und
563 einem SSRI war in Metaanalysen epidemiologischer Studien mit einem deutlich
564 erhöhten Blutungsrisiko verbunden (OR 6,33, 95%-KI 4,40 – 11,8 [41] [39], OR 4,25, 95
565 %-KI 2,82-6,42 [40], OR 4,02 95%-KI 2,89-5,15 [42]).

566 In aktuellen Leitlinien wird für die gleichzeitige Behandlung mit einem TAH und einem
567 SSRI eine Wirksamkeit für PPI in der Verhinderung oberer gastrointestinaler Blutungen
568 angenommen [40].

569 **Management-Hinweis:**

570 Bei Notwendigkeit der Ko-Verordnung von Thrombozytenaggregationshemmer (TAH)
571 und einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Begleitverordnung
572 eines PPI.

573 **Hinweis für Patienten**

574 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer
575 („Plättchenhemmer“) wie ASS und bestimmten Antidepressiva wie z.B. Citalopram und
576 anderen SSRI sollte gleichzeitig begleitend eine Therapie mit einem Arzneimittel zur
577 Hemmung der Magensäuresekretion, wie Omeprazol oder Pantoprazol, erfolgen, um
578 das Entstehen eines Magengeschwürs und eine Magenblutung zu verhindern.

579 Datum der Publikation: 11/2021

580 **I-5 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem NSAR und einem systemisch wirksamen**
581 **Glukokortikoid soll für die Dauer der Kombinationstherapie wegen des erhöhten**
582 **Risikos für eine gastrointestinale Blutung regelhaft ein PPI verordnet werden.**

583 Konsensstärke: starker Konsens

584 Begründung

585 Eine Therapie mit PPI zur Prophylaxe gastrointestinaler Blutungen wird bei Patienten
586 unter gleichzeitiger Behandlung mit einem NSAR und einem systemisch wirksamen
587 Glukokortikoid basierend auf aktuellen Leitlinien regelhaft empfohlen[39, 43].

588 **Risiko:** Patienten, die gleichzeitig NSAR und orale Glukokortikoide einnahmen, wiesen
589 in einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie ein 15-fach erhöhtes Risiko für ein peptisches
590 Ulkus auf im Vergleich zu denen, die weder NSAR noch Glukokortikoide einnahmen[44].

591 Eine europäische Studie, die 114.835 Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung
592 einschloss, fand unter einer Komedikation von NSAR und Glukokortikoiden ein relatives
593 Risiko von 12,8 (95%-KI 11,17–14,72)[38].

594 Hinweis für Patienten

595 Wenn Schmerzmittel wie Ibuprofen, Diclofenac oder andere sogenannte
596 „nichtsteroidale Antirheumatika“ zusammen mit Arzneimitteln die Kortison enthalten
597 regelmäßig eingenommen werden erhöht dies das Risiko für ein Magengeschwür und
598 eine Magenblutung. Dies kann und sollte durch die begleitende Einnahme eines Mittels
599 zur Verminderung der Magensäurebildung wie z.B. Omeprazol oder Pantoprazol oder
600 andere sogenannte PPI verhindert werden.

601 Datum der Publikation: 11/2021

602 **I-6 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem NSAR und einem Antikoagulanz soll für die**
603 **Dauer der Kombinationstherapie wegen des erhöhten Risikos für eine**
604 **gastrointestinale Blutung regelhaft ein PPI verordnet werden.**

605 Konsensstärke: starker Konsens

606 Begründung

607 Eine Therapie mit PPI zur Prophylaxe gastrointestinaler Blutungen wird bei Patienten
608 unter gleichzeitiger Behandlung mit einem NSAR und einem Antikoagulanz basierend
609 auf aktuellen Leitlinien regelhaft empfohlen[43].

610 **Risiko:** Eine Fallserie, die 114,835 Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung
611 einschloss, fand unter einer Komedikation von NSAR und Antikoagulantien ein relatives
612 Risiko für eine obere gastrointestinale Blutung von 8.69 (95%-KI 7,39–10,35)[38]. In
613 einer retrospektiven Kohortenstudie reduzierte eine begleitende PPI-Medikation das

614 Risiko, wegen einer oberen gastrointestinalen Blutung hospitalisiert zu werden, bei
615 Patienten, die Warfarin zusammen mit einem TAH oder einem NSAR einnahmen, um 45
616 % [45].

617 Hinweis für Patienten

618 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Schmerzmittel wie Ibuprofen oder Diclofenac
619 oder anderen sogenannten „nichtsteroidalen Antirheumatika“ und einem
620 gerinnungshemmenden Arzneimittel sollte gleichzeitig begleitend eine Therapie mit
621 einem Arzneimittel zur Hemmung der Magensäuresekretion, wie Omeprazol oder
622 Pantoprazol, erfolgen, um das Entstehen eines Magengeschwürs und eine
623 Magenblutung zu verhindern.

624 Datum der Publikation: 11/2021

625 **I-7 Nach Stenting der Arteria carotis soll nach initialer dualer Therapie ab dem 2. Monat**
626 **nach Intervention sowie nach Endarteriektomie der A. carotis (CEA) eine dauerhafte**
627 **Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer erfolgen.**

628 Konsensstärke: starker Konsens

629 **Begründung**

630 Aktuelle Leitlinien empfehlen in Analogie zur Behandlung nach Koronarstenting eine
631 periinterventionelle Behandlung mit ASS und Clopidogrel für Patienten mit Stenting der
632 A. carotis (CAS). Durch eine duale Therapie wird das Risiko einer postinterventionellen
633 TIA ohne Erhöhung des Blutungsrisikos gesenkt, wozu (s. I-8) begleitend ein PPI
634 verordnet werden soll [46]. Die Behandlung sollte postinterventionell für mindestens 4
635 Wochen fortgeführt werden[47]. Der Nutzen einer längerfristigen dualen Therapie ist
636 nicht untersucht.

637 Für alle Patienten nach Carotis-Endarteriektomie (CEA) eine Dauertherapie mit niedrig
638 dosiertem ASS zur Reduktion von Mortalität und Morbidität empfohlen[47, 48].

639 Im Intervall zwischen neurologischem Indexereignis und CEA einer symptomatischen
640 Carotisstenose kann die kombinierte Gabe von Acetylsalicylsäure (100mg) und
641 Clopidogrel (75mg) erwogen werden, um das Risiko einer erneuten zerebralen Ischämie
642 zu verringern [47].

643 **Hinweis für Patienten**

644 Wenn eine Operation wegen Verengung („Stenose“) eines das Gehirn versorgenden
645 Blutgefäßes erfolgt ist, sollte lebenslang ein sogenannter „Thrombozyten-
646 aggregationshemmer“ wie ASS eingenommen werden, um die Bildung von Blutge-
647 rinneln und einen Schlaganfall zu verhindern. Das gilt auch wenn zur Behandlung der
648 Engstellung eine Gefäßstütze („Stent“) eingesetzt worden ist.

649 Datum der Publikation: 11/2021

650

651 **I-8 Bei gleichzeitiger Behandlung mit mehreren Thrombozytenaggregationshemmern**
652 **soll für die Dauer der Kombinationstherapie wegen des erhöhten Risikos für eine**
653 **gastrointestinale Blutung regelhaft ein PPI verordnet werden.**

654 Konsensstärke: starker Konsens

655 **Begründung**

656 Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von niedrig
657 dosiertem ASS und Clopidogrel bzw. TAH das Risiko für gastroduodenale Blutungen
658 deutlich erhöht. (OR 7.4, 95%-KI 3.5-15)[49]; Incidence Rate Ratio 5.49, 95%-KI 4,71-
659 6,41)[38, 50].

660 Durch eine begleitende Behandlung mit PPI kann das Risiko für gastroduodenale
661 Blutungen bei Patienten unter dualer Therapie mit Thrombozyten-
662 aggregationshemmern effektiv reduziert werden [38, 49].

663

664 **Hinweis für den Patienten**

665 Bei gleichzeitiger Behandlung mit mehreren Thrombozytenaggregationshemmern
666 reduziert eine begleitende Therapie mit PPI effektiv das Risiko für Magenblutungen.

667 Datum der Publikation: 11/2021

668 **I-9 Patienten mit symptomatischer pAVK sollen mit Clopidogrel oder ASS behandelt**
669 **werden.**

670 Konsensstärke: starker Konsens

671 **Begründung:**

672 Thrombozytenaggregationshemmer reduzieren die Mortalität sowie das Risiko
673 kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit symptomatischer pAVK [51].

674 Clopidogrel zeigte in der CAPRIE Studie bei Patienten mit symptomatischer pAVK
675 gegenüber dem ebenfalls wirksamen ASS eine signifikant stärkere Reduktion des
676 kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall
677 [52]. Die Kombination von ASS und Clopidogrel verringert das Risiko für Myokardinfarkt
678 und ischämischen Schlaganfall gegenüber der jeweiligen Monotherapie bei Patienten
679 mit hohem kardiovaskulären Risiko, einschließlich Patienten mit pAVK, geht jedoch mit
680 einer Erhöhung des Risikos für schwere und leicht Blutungsereignisse einher[53].

681 In der VOYAGER PAD Studie erhöhte additives Rivaroxaban zu ASS signifikant das Risiko
682 für große Blutungsereignisse, senkte aber additiv zu ASS nach perkutaner Intervention
683 der unteren Extremität die Inzidenz vaskulärer Ereignisse [54, 55].

684

685 **Hinweis für den Patienten**

686 Die Behandlung mit ASS oder Clopidogrel verringert bei Engstellen der Schlagadern an
687 Beinen und Armen die Symptome und das Risiko zu versterben.

688 Datum der Publikation: 11/2021

689 **I-10 Alle Patienten mit pAVK sollen einen Lipidsenker erhalten.**

690 Konsensstärke: starker Konsens

691 **Begründung**

692 Statine reduzieren die Mortalität sowie die Rate an vaskulären, kardialen und
693 zerebrovaskulären Ereignissen bei Patienten mit pAVK [56]. Sie verbessern die
694 Symptomatik und Verlängern die maximale Gehstrecke [57].

695 Für den Einsatz von Statinen in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse fand
696 sich kein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen gegenüber Placebo [58]. Aktuelle
697 Leitlinien sprechen eine starke Empfehlung für den Einsatz von Statinen zur
698 Sekundärprävention bei Patienten mit pAVK aus [59].

699 **Hinweis für den Patienten**

700 Statine verbessern bei Patienten mit pAVK das Überleben und die Lebensqualität ohne
701 dabei die Rate an Nebenwirkungen zu erhöhen.

702 Datum der Publikation: 11/2021

703 **I-11 Nach Bypass-Operation bei pAVK der unteren Extremität soll eine Monotherapie mit
704 einem Thrombozytenaggregationshemmer erfolgen.**

705 Konsensstärke: starker Konsens – **Aktuell in Überprüfung befindlich**

706 **Begründung**

707 Die medikamentöse Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer nach
708 peripherer Bypass-Operation reduziert kardio- und zerebrovaskuläre Mortalität sowie
709 das Risiko eines Bypassverschlusses [59, 60].

710 Zur Frage des Stellenwerts einer dualen Therapie mit ASS und Clopidogrel nach
711 peripherer Bypass-Operation ist keine hinlängliche Evidenz vorhanden [59]. Für den
712 Einsatz von niedrig dosiertem ASS nach Bypass-Operation konnte keine Erhöhung des
713 Risikos für Nebenwirkungen gegenüber Placebo gefunden werden [60].

714 **Anlass der Überprüfung der Empfehlung:**

715 Im der doppelblinden, prospektiv-randomisierten VOYAGER Studie zeigte Rivaroxaban
716 2 x 2,5 mg/Tag zusätzlich zu ASS im Vergleich zu ASS + Plazebo eine signifikanten Vorteil
717 bezüglich eines kombinierten patientenrelevanten Endpunktes. Die Übertragbarkeit
718 der Ergebnisse und ihre Bedeutung für die Empfehlung wird analysiert und bewertet
719 werden [61-66].

720 **Hinweis für den Patienten**

721 Thrombozytenaggregationshemmer verbessern bei Patienten nach peripherer Bypass-
722 Operation das Überleben, und die Lebensqualität und die Funktionsfähigkeit des
723 Bypasses, ohne dabei die Rate an Nebenwirkungen zu erhöhen.

724 Datum der Publikation: 11/2021

725 **II. Negativ-Empfehlungen**

726 Empfehlungen, die von dem Einsatz benannter Arzneimittelwirkstoffe bei bestimmten
727 Erkrankungen wegen des als relevant eingestuften Risikos des Auftretens vermeidbarer
728 Nebenwirkungen des Arzneimittel oder der Verschlechterung der Erkrankung abraten.
729 Auch Empfehlungen welche auf das Vermeiden von nicht indiziertem Einsatz von
730 Arzneimittelwirkstoffen abzielen werden hier ebenfalls eingeordnet.

731 **II-1 Bei Monotherapie mit einem systemisch wirksamen Glukokortikoid ist eine PPI-
732 Therapie zur Prophylaxe von gastrointestinalen Blutungen nicht indiziert.**

733 Konsensstärke: starker Konsens

734 **Begründung:**

735 Metaanalysen zeigten kein erhöhtes Risiko für gastroduodenale Ulzera bei Patienten
736 unter Monotherapie mit einem systemisch wirksamen Glukokortikoid gegenüber
737 Kontrollen [67, 68]. Für die Begleitverordnung eines Protonenpumpeninhibitors konnte
738 kein Vorteil gezeigt werden [67].

739 **Hinweis für Patienten:**

740 Wenn man ein Arzneimittel mit Kortison einnimmt, aber keine weiteren Arzneimittel,
741 die zu Magengeschwüren oder Magenblutung führen können, ist die Einnahme eine
742 Arzneimittels zur Hemmung der Magensäuresekretion nicht erforderlich.

743 Datum der Publikation: 11/2021

744 **II-2 Bei Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (niedrig dosiertes
745 ASS oder Nicht-ASS-TAH) soll nicht regelhaft die Verordnung eines PPI erfolgen.**

746 Konsensstärke: starker Konsens

747 **Begründung**

748 Die Erhöhung des Blutungsrisikos durch niedrig dosierte ASS-Langzeittherapie ist gering.
749 Eine PPI-Gabe ist daher nicht bei allen Patienten indiziert, sondern nur bei Patienten,
750 bei denen mindestens ein Risikofaktor für eine gastroduodenale Ulkusblutung vorliegt.

751 Als Risikofaktoren gelten z.B. Alter ≥ 65 Jahren, Ulkusanamnese, eine gleichzeitige
752 Einnahme blutungsinduzierender Medikamente, ein schwerer Verlauf einer
753 Allgemeinerkrankung (z.B. Typ-2-Diabetes), Rauchen, oder eine H. pylori-Infektion [39,
754 43].

755 **Hinweis für Patienten**

756 Patienten die mit einem Arzneimittel zur Verhinderung des Verklumpens von
757 Blutplättchen – einem sogenannten Thrombozytenaggregationshemmer oder „Plätt-

758 chenhemmer“ wie z.B. ASS – behandelt werden, brauchen in der Regel kein zusätzliches
759 Arzneimittel zum Schutz des Magens. Sollten aber zusätzliche Risikofaktoren für die
760 Entwicklung von Magengeschwür und Magenblutung vorliegen, sollte gleichzeitig
761 begleitend eine Therapie mit einem Arzneimittel zur Hemmung der
762 Magensäuresekretion, wie Omeprazol oder Pantoprazol, erfolgen, um das Entstehen
763 eines Magengeschwürs und eine Magenblutung zu verhindern.

764 Datum der Publikation: 11/2021

765 **II-3 Bei Monotherapie mit einem NSAR soll eine PPI-Therapie zur Prophylaxe von**
766 **gastrointestinalen Blutungen nicht regelhaft erfolgen.**

767 Konsensstärke: starker Konsens

768 **Begründung**

769 Ohne das Vorliegen von weiteren Risikofaktoren für eine gastrointestinale Blutung
770 empfehlen aktuelle Leitlinien keine Therapie mit PPI bei Patienten unter Monotherapie
771 mit einem NSAR [43].

772 Risikofaktoren für eine gastrointestinale Blutung bei Patienten unter Monotherapie mit
773 NSAR sind gemäß aktuellen Leitlinien z.B. Alter ≥ 65 Jahren, Ulkusanamnese, eine
774 gleichzeitige Einnahme gerinnungsaktiver Medikamente, ein schwerer Verlauf einer
775 Allgemeinerkrankung (z.B. Typ-2-Diabetes), Rauchen oder eine H. pylori-Infektion [43].

776 **Hinweis für den Patienten**

777 Patienten die mit einem Arzneimittel zur Verhinderung des Verklumpens von
778 Blutplättchen – einem sogenannten Thrombozytenaggregationshemmer oder
779 „Plättchenhemmer“ wie z.B. ASS – behandelt werden, brauchen in der Regel kein
780 zusätzliches Arzneimittel zum Schutz des Magens. Sollten aber zusätzliche
781 Risikofaktoren für die Entwicklung von Magengeschwür und Magenblutung vorliegen,
782 sollte begleitend eine Therapie mit einem Arzneimittel zur Hemmung der
783 Magensäuresekretion, wie Omeprazol oder Pantoprazol, erfolgen, um das Entstehen
784 eines Magengeschwürs und eine Magenblutung zu verhindern.

785 Datum der Publikation: 11/2021

786 **II-4 Allopurinol und auch Febuxostat sind bei Patienten ohne Gichtanfall in der**
787 **Vorgeschichte, chronische Arthritis urica oder gesicherte Tophi nicht indiziert.**

788 Konsensstärke: starker Konsens

789 **Begründung**

790 Nur wenige Patienten mit erhöhten Harnsäurespiegeln entwickeln im Verlauf eine
791 manifeste Gicht [69]. Selbst bei Patienten mit einem Harnsäurespiegel >10 mg/dl
792 kommt es innerhalb von 15 Jahren nur bei jedem zweiten zu einem Gichtanfall [70].

793 Es gibt keinen Beleg für den Nutzen von Harnsäure senkenden Arzneimitteln einer
794 Primärprophylaxe der Gicht. Auch ein ursächlichen Zusammenhang zwischen einer
795 Hyperurikämie und der Entwicklung klinischer Endpunkte wie z.B. kardiovaskulären
796 oder renalen Komplikationen ist nicht belegt [71]. Auch gibt es keinen Nutzenbeleg für
797 Allopurinol zur Verbesserung krankheitsbezogener Endpunkte bei Patienten mit
798 Hyperurikämie bei Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonie oder chronischer
799 Niereninsuffizienz [72-74].

800 Andererseits ist Allopurinol der häufigste Auslöser lebensbedrohlicher kutaner
801 Nebenwirkungen wie Stevens-Johnson Syndrom und toxisch epidermaler Nekrolyse
802 [75].

803 **Ausnahme:** Eine gerechtfertigte Indikation für den Einsatz von Allopurinol stellen
804 seltene angeborene Störungen des Purin-Stoffwechsels (z.B. Lesch-Nyhan-Syndrom)
805 sowie das Tumorlyse-Syndrom dar.

806 **Hinweis für Patienten**

807 Nur bei Menschen, die einen Gichtanfall gehabt haben, sollte ein erhöhter
808 Harnsäurespiegel im Blut medikamentös behandelt werden. Bei Patienten ohne
809 Gichtanfall ist eine Behandlung nicht erforderlich. Die Therapie bringt hier keinen
810 Vorteil, ist aber mit dem Risiko von gefährlichen Nebenwirkungen des Arzneimittels
811 verbunden.

812 Datum der Publikation: 11/2021

813 **II-5 Ältere Patienten sollen wegen des Risikos anticholinergischer Nebenwirkungen nicht mit** 814 **trizyklischen Antidepressiva behandelt werden.**

815 Konsensstärke: starker Konsens

816 **Begründung**

817 Bei einer Therapie mit trizyklischen Antidepressiva sind Patienten im Alter >65 Jahre
818 sowie multimorbide Patienten einem erhöhten Risiko für unerwünschte anticholinerge
819 Wirkungen ausgesetzt.

820 Ältere Patienten mit anticholinerg wirkenden Arzneimitteln haben ein um 20% erhöhtes
821 Risiko einer Krankenhausaufnahme sowie ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für
822 Sturzverletzungen [76, 77]. Ein Einsatz von Anticholinergika ist mit einem vermehrten
823 Auftreten kognitiver Störungen und dementieller Syndrome assoziiert [78-80].

824 Auch gemeinhin als milde erachtete periphere anticholinerge Nebenwirkungen wie
825 reduzierte Drüsensekretion, Sehstörungen oder gastrointestinale Hypomotilität können
826 im Alter Anlass zu weitreichenden Problemen wie Atemwegsinfektionen, erhöhtem
827 Sturzrisiko und Malnutrition sein [80].

828 **Hinweis für Patienten**

829 Eine bestimmte Gruppe von Antidepressiva, die sogenannten „trizyklischen
830 Antidepressiva“ führen bei älteren Menschen häufiger zu schweren Nebenwirkungen
831 und Notwendigkeit von Krankenhausbehandlung. Ab dem 65. Lebensjahr sollten diese
832 Arzneimittel daher vermieden werden.

833 Datum der Publikation: 11/2021

834 **II-6 Amantadin soll wegen des Risikos ausgeprägter Nebenwirkungen einschließlich des**
835 **Delirs nicht zur Behandlung des Morbus Parkinson bei älteren Patienten eingesetzt**
836 **werden.**

837 Konsensstärke: starker Konsens

838 **Begründung**

839 Bei älteren Patienten ist die Clearance von Amantadin reduziert. Unter
840 Standarddosierung sind die Plasma-Konzentrationen erhöht, was das Risiko für
841 neuropsychiatrische Nebenwirkungen erhöht. Eine Therapie mit Amantadin bei älteren
842 Patienten kann zu bedeutsamen neuropsychiatrischen Nebenwirkungen führen, wie
843 z.B. Halluzinationen, Verwirrheitszuständen und Depressionen [81-83].

844 Aufgrund mangelnder Evidenz ist unklar, ob Amantadin eine wirksame Therapie für
845 Levodopa-induzierte Dyskinesien bei Patienten mit Parkinson-Syndrom darstellt [81].

846 **Hinweis für Patienten**

847 Arzneimittel mit dem Wirkstoff Amantadin sollten bei älteren Menschen nicht zur
848 Behandlung des Morbus Parkinson eingesetzt werden. Sie sind bei älteren Menschen
849 weniger oder nicht mehr wirksam, aber mit einem hohen Risiko für schwere
850 Nebenwirkungen verbunden.

851 Datum der Publikation: 11/2021

852

853 **II-7 Patienten mit asymptomatischer pAVK sollen nicht mit einem Thrombozyten-**
854 **aggregationshemmer behandelt werden.**

855 Konsensstärke: starker Konsens

856 **Begründung**

857 Für Patienten mit asymptomatischer pAVK (entsprechend einem erniedrigten Knöchel-
858 Arm-Index $\leq 0,95$) wird keine Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer
859 empfohlen, denn hier konnte kein Nutzen für eine Thrombozytenaggregations-
860 hemmung gezeigt werden [84, 85].

861 Nebenwirkungen treten unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern
862 häufiger auf als unter Placebo. Das Risiko für schwere Blutungsereignisse zeigt sich
863 jedoch nicht statistisch signifikant erhöht [51].

864 Gemäß aktuellen Leitlinien sollten Patienten mit symptomatischer pAVK sowie
865 Patienten nach perkutaner Revaskularisation der unteren Extremität Clopidogrel oder
866 ASS erhalten[84].

867

868 **Hinweis für den Patienten**

869 Engstellungen der Arterien der Arme und Beine ohne dadurch verursachte
870 Beschwerden sollten nicht medikamentös behandelte werden, da dies keine Vorteile,
871 wohl aber das Risiko von Nebenwirkungen bewirkt.

872 Datum der Publikation: 11/2021

873

874

875 **III. Risiko-Hinweise**

876 Empfehlungen, welche die Bewertung von Kombinationen von Arzneimitteln mit
877 relevantem Risiko bei benannten Patientengruppen. In Abhängigkeit von Ausmaß und
878 der Wahrscheinlichkeit des Risikos für exponierte Patienten, der Dringlichkeit der
879 Behandlung, der Verfügbarkeit gleichwertiger therapeutischer Alternativen und der
880 Kontrollierbarkeit des Risikos durch vorausschauendes Risikomanagement können
881 diese Empfehlungen grundsätzlich von der Arzneimittelkombination abraten, oder aber
882 eine Verordnung unter spezifizierten risikominimierenden Maßnahmen im Einzelfall als
883 vertretbar bewerten.

884 **III-1 ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollen wegen fehlenden Nutzens**
885 **der Kombination bei erhöhten Nebenwirkungsrisiken nicht kombiniert werden.**

886 Konsensstärke: starker Konsens

887 **Begründung**

888 Patienten mit Indikation zur Behandlung mit einem ACE-Hemmer oder einem
889 Angiotensin-Rezeptor-Blocker profitieren nicht von einer Kombinationstherapie
890 mehrerer Wirkstoffe aus diesen Arzneimittelklassen bzgl. Gesamtmortalität oder
891 kardiovaskuläre Mortalität [86, 87].

892 Die Kombination geht aber mit vermehrtem Auftreten von Hyperkaliämie, Hypotonie
893 und Therapieabbrüchen aufgrund therapieassoziierter unerwünschter Arzneimittel-
894 wirkungen einher [88].

895 **Management-Hinweis:**

896 Kombination von ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blockern vermeiden.

897 **Hinweis für Patienten**

898 Die gleichzeitige Behandlung mit einem sogenannten „ACE-Hemmer“ und einem
899 sogenannten „Angiotensin-Rezeptor-Blocker“ hat keinen Vorteil im Vergleich zu
900 Behandlung mit nur einem dieser Arzneimittel. Gleichzeitig ist Kombination mit einem
901 deutlich höheren Risiko von Nebenwirkungen im Vergleich zur Einfachtherapie
902 verbunden.

903 Datum der Publikation: 11/2021

904 **III-2 Eine gleichzeitige Behandlung mit Azathioprin und Allopurinol oder Febuxostat soll**
905 **aufgrund des erhöhten Risikos hämatologischer Toxizität und damit schwerwie-**
906 **gender, potenziell tödlicher Nebenwirkungen nicht erfolgen.**

907 Konsensstärke: starker Konsens

908 **Begründung**

909 Allopurinol erhöht die Serumspiegel von Azathioprin und seiner Metabolite über die
910 Hemmung der Xanthinoxidase um das 4- bis 5-fache [89], so dass eine langanhaltende
911 Knochenmarksuppression droht [90-93]. Das Risiko einer Panzytopenie gilt vermutlich
912 ebenso für die Kombination von Azathioprin mit dem Xanthinoxidase-Inhibitor
913 Febuxostat [94].

914 **Management-Hinweis:**

915 Kombination von Azathioprin mit Allopurinol oder Febuxostat vermeiden [93].
916 Ist dies nicht möglich, muss eine 75-prozentige Dosisreduktion von Azathioprin bei einer
917 Kombination mit Allopurinol erfolgen [89, 95].

918 Die Kombination niedrig-dosierter Allopurinolgabe mit Azathioprin zur therapeutischen
919 Augmentation bei „thiopurin hypermethylators“, bei denen Standarddosierungen
920 typischerweise unwirksam sind, ist mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen
921 verbunden und nicht ausreichend durch Studien abgesichert [96, 97]. Aufgrund der
922 unzureichenden Datenlage kann die Sicherheit der Kombination von Allopurinol mit
923 Thiopurinen bei Patienten mit CED nicht beurteilt werden.

924 **Hinweis für Patienten**

925 Die gleichzeitige Behandlung mit Azathioprin und Allopurinol kann zu einer
926 lebensbedrohlichen Schädigung des Knochenmarks und der Blutbildung führen und
927 sollte daher vermieden werden.

928 Datum der Publikation: 11/2021

929 **III-3 Die gleichzeitige Behandlung mit Trimethoprim oder Cotrimoxazol und ACE-**
930 **Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern soll wegen erhöhten Risikos für**
931 **Hyperkaliämie und plötzlichen Herztod nicht erfolgen.**

932 Konsensstärke: starker Konsens

933 **Begründung**

934 Die Kombination von Trimethoprim und ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten
935 war mit einem siebenfach höheren Risiko notfallmäßiger Krankenhausaufnahme wegen
936 Hyperkaliämie verbunden und geht mit einem erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod
937 einher [98, 99]. Das Risiko steigt erheblich, wenn bei dieser Kombination gleichzeitig
938 eine eingeschränkte Nierenfunktion vorliegt.

939 Verglichen mit Amoxicillin war eine Trimethoprim-Sulfamethoxazol Gabe in einer
940 Beobachtungsstudie bei älteren Teilnehmern unter Vorbehandlung mit Spironolacton
941 mit einem mehr als doppelt erhöhten Risiko für einen plötzlichen Tod assoziiert [98,
942 100].

943 **Management-Hinweis:**

944 Kombination von Trimethoprim oder Cotrimoxazol und ACE-Hemmern oder Angio-
945 tensin-II-Rezeptor-Blockern vermeiden.

946 **Hinweis für Patienten**

947 Es wurden vermehrt plötzliche Todesfälle beobachtet, wenn Patienten, die mit
948 sogenannten ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten behandelt bei einer
949 bakteriellen Infektion die Antibiotika Trimethoprim oder Cotrimoxazol erhalten haben.
950 Diese Arzneimittelkombinationen sollten daher vermieden werden.

951 Datum der Publikation: 11/2021

952 **III-4 Eine gleichzeitige Behandlung mit Opioiden und Tranquilizern soll wegen Erhöhung**
953 **der Mortalität nicht erfolgen.**

954 Konsensstärke: starker Konsens

955 **Begründung:**

956 Die gleichzeitige Behandlung mit Opioiden und Tranquilizern ist mit einem erhöhten
957 Risiko für eine Vorstellung in der Notaufnahme oder einer stationären Aufnahme wegen
958 einer Überdosierung, missbräuchliche und süchtige Verwendung und erhöhter
959 Mortalität assoziiert [101-104]. In einer prospektiven amerikanischen Beobachtungs-
960 studie an Seniorenheimbewohnern waren die Todesraten auf Grund von Über-
961 dosierungen unter einer Kombinationstherapie von Opioiden und Benzodiazepinen
962 10mal höher als unter Opioiden alleine [101].

963 **Management-Hinweis:**

964 In Übereinstimmung mit nationaler und internationalen Leitlinien wird empfohlen,
965 Hypnotika und andere Tranquilizer vor Beginn einer Therapie mit opioidhaltigen
966 Arzneimitteln, insbesondere bei älteren Patienten, zu reduzieren oder abzusetzen [105,
967 106]. Ausgenommen sind palliativmedizinische und -intensivmedizinische Anwendung.

968 **Hinweis für den Patienten**

969 Bei gleichzeitiger Behandlung mit starken Schmerzmitteln, sogenannten Opioiden, und
970 beruhigenden Arzneimitteln, sogenannten Tranquilizern wie Benzodiazepinen oder Z-
971 Substanzen wie Zolpidem kommt es gehäuft zu schweren Nebenwirkungen, der
972 Notwendigkeit von Krankenhausbehandlung und vermehrten Todesfällen. Vor dem
973 Beginn einer Therapie mit Opioiden sollte eine Einnahme mit Tranquilizern daher, wenn
974 möglich beendet werden.

975 Datum der Publikation: 11/2021

976 **III-5 Eine gleichzeitige Behandlung mit Johanniskraut und Substraten des CYP3A4-**
977 **Systems mit enger therapeutischer Breite soll nicht erfolgen.**

978 Konsensstärke: starker Konsens

979 **Begründung**

980 Das im Johanniskraut enthaltene Hyperforin ist ein Induktor von CYP450 und von P-
981 Glykoprotein. Der Metabolismus der Substrate wird beschleunigt und die Wirkung der
982 Substrate vermindert [107-109]: In Kombination mit Protease-Inhibitoren besteht das
983 Risiko des Therapieversagens. Auch die Wirkung von oralen Antikoagulanzen kann
984 abgeschwächt werden und die Serumkonzentration des Immunsuppressivums
985 Tacrolimus bei Patienten nach Nierentransplantation wurde um 58% reduziert mit dem
986 Risiko der Transplantatabstoßung [110].

987 Management-Hinweis:

988 Die Anwendung von Johanniskraut haltigen Arzneimitteln ist bei gleichzeitiger Therapie
989 mit von CYP450 und von P-Glykoprotein verstoffwechselten Arzneimitteln wie
990 Ciclosporin oder Tacrolimus, Indinavir, Amprenavir und Irinotecan, sowie Amitriptylin,
991 Nortriptylin, Digoxin, oralen Kontrazeptiva und oralen Antikoagulanzen wie Warfarin
992 kontraindiziert [111, 112].

993 **Hinweis für Patienten**

994 Johanniskraut kann die Wirksamkeit von zahlreichen Arzneimitteln abschwächen oder
995 aufheben. Wenn Arzneimittel verordnet wurden, deren Wirksamkeit durch eine
996 gleichzeitige Einnahme von Johanniskraut beeinträchtigt würde, sollen Johanniskraut-
997 haltige Arzneimittel nicht eingenommen werden. Vor Einnahme von Johanniskraut
998 sollte die Ungefährlichkeit der Kombinierbarkeit mit verordneten Arzneimittel geprüft
999 werden.

1000 Datum der Publikation: 11/2021

1001 **III-6 Citalopram und Escitalopram sollen wegen des Risikos für plötzlichen Herztod nicht**
1002 **mit Arzneimitteln kombiniert werden, die das QTc-Intervall verlängern.**

1003 Konsensstärke: starker Konsens

1004 **Begründung**

1005 Citalopram und Escitalopram verursachen eine dosisabhängige Verlängerung des QTc-
1006 Intervalls und können zu ventrikulären Tachykardien, Torsade-de-pointes-Tachykardien
1007 und plötzlichem Herztod führen [113]. Im Jahr 2011 wurde die Kombination von
1008 Citalopram/Escitalopram mit Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern (z.B.
1009 Amiodaron, Fluconazol, Terfenadin, Sotalol), in zwei „Rote-Hand-Briefen“ als
1010 kontraindiziert eingestuft [114, 115].

1011 **Management-Hinweis:**

1012 Die Kombination von Citalopram/Escitalopram mit anderen das QT Intervall
1013 verlängernden Arzneimittels sollte vermieden werden. Die tägliche Maximaldosis ist im
1014 Alter >65 Jahre auf 20 mg für Citalopram respektive 10 mg für Escitalopram zu
1015 begrenzen. EKG Kontrollen sind indiziert.

1016 **Hinweis für Patienten**

1017 Citalopram und Escitalopram erhöhen das Risiko von gefährlichen Herzrhythmus-
1018 störungen. Sie sollen nicht mit anderen Arzneimittel kombiniert werden, die ebenfalls
1019 derartige Herzrhythmusstörungen oder plötzlichen Herztod verursachen können.

1020 Datum der Publikation: 11/2021

1021 **III-7 Die Dreifach-Kombination von ACE-Hemmern, Diuretika und NSAR („Triple**
1022 **Whammy“) soll wegen des Risikos für ein akutes Nierenversagen nicht eingesetzt**
1023 **werden.**

1024 Konsensstärke: starker Konsens

1025 **Begründung:**

1026 Die Dreifachkombination von Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-blockierenden
1027 Arzneimitteln, NSAR und Diuretika (engl. „triple whammy“) geht mit einem hohen Risiko
1028 für das Auftreten eines akuten Nierenversagens einher (NNH 1:158) [116].

1029 Besonders gefährdet sind Patienten jenseits des 75. Lebensjahres sowie solche mit
1030 vorbestehender chronischer Nierenerkrankung. Das Risiko für eine akute
1031 Verschlechterung der Nierenfunktion ist am höchsten innerhalb der ersten 30 Tage
1032 nach Beginn der Kombinationstherapie [117].

1033 **Management-Hinweis:**

1034 Die Kombination von ACE-Hemmer, Diuretika und NSAR soll vermieden werden.

1035 **Hinweis für Patienten**

1036 Bestimmte, auch auf die Nierendurchblutung wirkende Arzneimittel zur Behandlung
1037 von Bluthochdruck der Herzmuskelschwäche (z.B. ACE-Hemmer) werden häufig und mit
1038 wassertreibenden Arzneimitteln („Diuretika“) kombiniert. Bei diesen Patienten sollten
1039 keine Schmerzmittel von NSAR-Typ (wie z.B. Ibuprofen oder Diclofenac) eingesetzt
1040 werden, weil dies zu einem akuten Nierenversagen führen kann.

1041 Datum der Publikation: 11/2021

1042 **III-8 Während einer Therapie mit Fluorochinolonen sollen keine multivalenten Kationen**
1043 **eingenommen werden, da dies die Aufnahme der Antibiotika und damit ihre**
1044 **Wirkung verhindern kann sowie eine Fluorchinolon-Resistenz begünstigt.**

1045 Konsensstärke: starker Konsens

1046 **Begründung:**

1047 Orale Zubereitungen, die polyvalente Kationen (z.B. Calcium, Eisen, Magnesium oder
1048 Zinken) enthalten, können durch Bildung eines Chelatkomplexes die gastrointestinale
1049 Resorption und damit die Wirkung von Fluorchinolonen verringern [118, 119].

1050 Die Chelatbildung des Fluorchinolons mit polyvalenten Kationen reduziert die
1051 Bioverfügbarkeit und antibiotische Wirksamkeit und begünstigt das Auftreten
1052 resistenter Bakterienstämme [120].

1053 **Management-Hinweis:**

1054 Während einer Therapie mit oralen Fluorchinolonen sollte, auf die Einnahme von
1055 polyvalenten Kationen verzichtet, oder auf einen größtmöglicher Einnahmeabstand
1056 eingehalten werden. Eine intravenöse Verabreichung des Fluorchinolons ist ohne
1057 Interaktion möglich.

1058 **Hinweis für Patienten:**

1059 Bei Behandlung mit bestimmten Antibiotika, sogenannten Fluorchinolonen wie z.B.
1060 Ciprofloxacin sollten nicht gleichzeitig mit Calcium, Eisen, Magnesium oder Zink
1061 eingenommen werden, weil dies die Aufnahme und Wirksamkeit der Fluorchinolone
1062 beeinträchtigen oder aufheben kann. Das gilt auch für Milchprodukte wegen des hohen
1063 Calciumgehalts. Eine um mindestens 2 Stunden zeitversetzte Einnahme ist möglich.

1064 Datum der Publikation: 11/2021

1065 **III-9 Eine gleichzeitige Behandlung von Rifampicin mit hormonellen Kontrazeptiva soll**
1066 **wegen Beeinträchtigung der kontrazeptiven Wirkung nicht erfolgen.**

1067 Konsensstärke: starker Konsens

1068 **Begründung:**

1069 Hormonelle Kontrazeptiva wie Östrogene werden u.a. durch das Cytochrom P450-
1070 Isoenzym (CYP) 3A4 metabolisiert. Rifampicin ist ein starker Induktor von CYP3A4 und
1071 führt hierdurch zu einem beschleunigten Metabolismus hormoneller Kontrazeptiva.
1072 Rifampicin erhöhte in zwei Studien die Häufigkeit der Ovulation unter Einnahme von
1073 hormonellen Kontrazeptiva [121, 122]. Die gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin und
1074 hormonellen Kontrazeptiva kann die Plasmakonzentration und hierdurch
1075 möglicherweise die Wirkung der hormonellen Kontrazeptiva reduzieren [123].

1076 **Management-Hinweis:**
1077 Orale Kontrazeptiva sollten bei gleichzeitiger Einnahme von Rifampin durch ein weitere
1078 Verhütungsmethode ergänzt werden.

1079 **Hinweis für den Patienten:**
1080 Frauen welche hormonelle Kontrazeptive („die Pille“) einnehmen sollten, wenn eine
1081 Behandlung mit dem Antibiotikum Rifampicin erforderlich ist, eine weitere
1082 Verhütungsmethode anwenden, weil dies Rifampicin Wirkung der Pille beeinträchtigen
1083 kann.

1084 Datum der Publikation: 11/2021

1085 **III-10 Eine gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin und Apixaban soll nicht erfolgen, weil**
1086 **hierdurch die antikoagulatorische Wirkung von Apixaban aufgehoben werden kann.**

1087 Konsensstärke: starker Konsens

1088 **Begründung:**
1089 Rifampicin fungiert als starker Induktor sowohl des CYP 3A4 als auch des P-
1090 Glykoproteins und kann durch einen beschleunigten Abbau signifikant die
1091 Plasmakonzentration und somit die antikoagulatorische Wirkung von Apixaban
1092 reduzieren [124]. Bei gleichzeitiger Therapie mit Rifampicin und Apixaban kann es
1093 aufgrund einer Reduktion der antikoagulatorischen Wirksamkeit zum Auftreten von
1094 thrombembolischen Ereignissen kommen [125].

1095 **Management-Hinweis:**
1096 Eine gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin und Apixaban soll nicht erfolgen. Auch
1097 Vitamin-K Antagonisten interagieren mit Rifampicin [126, 127]. Die vorübergehende
1098 Behandlung mit Heparin kann erwogen werden [128].

1099 **Hinweis für Patienten:**
1100 Das Antibiotikum Rifampicin kann die Wirkung von Apixaban abschwächen oder
1101 aufheben. Wenn eine Behandlung mit Rifampicin erforderlich ist, sollte erwogen
1102 werden, ein anderes Arzneimittel als Apixaban zur Verhinderung von Gefäßverschlüssen
1103 einzusetzen.

1104 Datum der Publikation: 11/2021

1105 **III-11 Eine gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin und Vitamin-K-Antagonisten (VKA) soll**
1106 **nicht erfolgen, da bei Kombination der Abbau von VKA beschleunigt wird und nach**
1107 **Absetzen von Rifampicin eine überschießende Antikoagulation auftreten kann.**

1108 Konsensstärke: starker Konsens

1109 **Begründung:**
 1110 Rifampicin kann als Induktor des Cytochrom P450-Isoenzym (CYP) 3A4 durch eine
 1111 Beschleunigung des Abbaus die Plasmakonzentration und damit den
 1112 antikoagulatorischen Effekt des CYP 3A4-Substrates Warfarin sowie anderer Vitamin-K-
 1113 Antagonisten reduzieren und zu thrombembolischen Ereignissen führen. Zudem kann
 1114 bei Absetzen oder Dosisreduktion von Rifampicin und VKA-Einnahme eine
 1115 überschießende Antikoagulation auftreten, wodurch die Gefahr von
 1116 Blutungskomplikationen erhöht wird [129, 130].

1117 **Hinweis für Patienten**

1118 Das Antibiotikum Rifampicin sollte nicht gleichzeitig mit Vitamin-K-Antagonisten zur
 1119 Blutverdünnung eingenommen werden. Die Wirkung der Blutverdünnung wird
 1120 zunächst abgeschwächt, so dass es zu Thrombosen kommen kann. Bei Beendigung der
 1121 Rifampicin Therapie können dann gefährliche Blutungen auftreten. Vor Beginn der
 1122 Therapie mit Rifampicin sollte die Umstellung auf ein anderes blutverdünnendes Mittel
 1123 erfolgen.

1124 Datum der Publikation: 11/2021

1125 **III-12 Eine gleichzeitige Behandlung mit Makrolidantibiotika – insbesondere Azithromycin**
 1126 **– und Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern soll wegen des Risikos für**
 1127 **plötzlichen Herztod nicht erfolgen.**

1128 Konsensstärke: starker Konsens

1129 **Begründung**

1130 Makrolid Antibiotika können das QT-Intervall verlängern und sind mit dem Risiko für
 1131 gefährliche Herzrhythmusstörungen und plötzlichen Herztod assoziiert [131].
 1132 Azithromycin ist wegen seiner QT-Intervall verlängernden Wirkung und langer
 1133 Halbwertszeit besonders problematisch [132, 133]. Die Kombination dieser Antibiotika
 1134 mit weiteren QT-Intervall verlängernden Arzneimitteln erhöht das Risiko und ist
 1135 kontraindiziert [132, 134, 135].

1136 **Management-Hinweise:**

1137 Makrolidantibiotika sollen nicht in Kombination mit anderen das QT-Intervall
 1138 verlängernden Arzneimitteln eingesetzt werden. Falls unvermeidbar sind EKG-
 1139 Kontrollen und Maßnahmen zur Vermeidung einer Hypokaliämie angezeigt.

1140 **Hinweis für Patienten**

1141 Makrolidantibiotika – insbesondere Azithromycin – erhöhen das Risiko von gefährlichen
 1142 Herzrhythmusstörungen. Sie sollen nicht mit anderen Arzneimittel kombiniert werden,

1143 die ebenfalls derartige Herzrhythmusstörungen oder plötzlichen Herztod verursachen
1144 können.

1145 Datum der Publikation: 11/2021

1146 **III-13 Eine gleichzeitige Behandlung mit Clarithromycin und Simvastatin oder Lovastatin**
1147 **soll wegen des Risikos einer Rhabdomyolyse nicht erfolgen.**

1148 Konsensstärke: starker Konsens

1149 **Begründung**

1150 Gemäß den Fachinformationen von Clarithromycin, Simvastatin und Lovastatin ist die
1151 gemeinsame Verabreichung dieser Wirkstoffe aufgrund pharmakokinetischer
1152 Überlegungen und eines möglicherweise erhöhten Risikos, z.B. für Myopathien
1153 (einschließlich Rhabdomyolyse), kontraindiziert. Beobachtungsstudien lassen eine
1154 geringfügige Erhöhung des absoluten Risikos für Rhabdomyolyse und weitere
1155 schwergradige Nebenwirkungen vermuten [136, 137].

1156 **Management-Hinweis:**

1157 Basierend auf pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Untersuchungen
1158 stellen Fluvastatin und Rosuvastatin potentiell sichere Kombinationspartner für eine
1159 Therapie mit Clarithromycin dar [138]. Für Atorvastatin besteht eine Warnung gegen
1160 Dosierungen von mehr als 20 mg täglich bei gleichzeitiger Therapie mit Clarithromycin.

1161 **Hinweis für Patienten:**

1162 Simvastatin und Lovastatin sollten während ein antibiotischen Therapie mit
1163 Clarithromycin wegen des erhöhten Risikos von Nebenwirkungen nicht eingenommen
1164 werden.

1165 Datum der Publikation: 11/2021

1166 **III-14 Eine gleichzeitige Behandlung mit Fluconazol oder Itraconazol und Vitamin-K-**
1167 **Antagonisten soll nicht erfolgen, da dies das Blutungsrisiko erheblich erhöht.**

1168 Konsensstärke: starker Konsens

1169 **Begründung:**

1170 Gleichzeitige Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten und Fluconazol ist mit
1171 Blutungskomplikationen einschließlich intraokularer und gastrointestinaler Blutungen
1172 und epiduralem Hämatom assoziiert [139-141]. Ursächlich ist die Hemmung von
1173 Cytochrom P450-Isoenzymen, die für die Metabolisierung von VKA relevant sind.
1174 Itraconazol weist eine vergleichbare, jedoch schwächere hemmende Wirkung als
1175 Fluconazol auf.

1176 **Management-Hinweis:**
1177 Umstellung auf Heparin oder ein nicht interagierendes Antikoagulans sofern Therapie
1178 mit Fluconazol oder Itraconazol notwendig.

1179 **Hinweis für Patienten:**
1180 Wenn man zur Blutverdünnung einen sogenannten Vitamin-K-Antagonisten einnimmt,
1181 sollte man nicht gleichzeitig zur Behandlung von Pilzinfektionen Fluconazol oder
1182 Itraconazol einnehmen, da dies zu gefährlichen Blutungen führen kann.

1183 Datum der Publikation: 11/2021

1184 **III-15 Patienten, die ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung erhalten, sollen nicht**
1185 **gleichzeitig mit Ibuprofen behandelt werden, da dies die ASS Wirkung aufheben**
1186 **kann.**

1187 **Begründung:**
1188 Die gemeinsame Einnahme von niedrig dosiertem ASS und Ibuprofen könnte die
1189 thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von ASS reduzieren und damit die
1190 kardioprotektiven Effekte bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko reduzieren oder
1191 aufheben [50, 142-146].

1192 Im Jahr 2006 hat die amerikanische FDA einen Warnhinweis bezüglich einer
1193 gemeinsamen Einnahme von niedrig-dosiertem ASS und Ibuprofen ausgesprochen [71].

1194 Eine Reihe von Beobachtungsstudien deutet auf eine Assoziation zwischen NSAR,
1195 insbesondere auch Diclofenac, und dem Risiko für einen akuten Myokardinfarkt hin [50,
1196 144-146].

1197 **Management-Hinweis:**
1198 Patienten mit ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung sollten nicht mit Ibuprofen
1199 behandelt werden. Es ist nicht belegt, dass eine zeitversetzte Einnahme das Risiko
1200 vermeidet.

1201 In vitro Daten zeigen, dass Celecoxib diese Interaktion nicht aufweist [147, 148]. In der
1202 PRECISION Studie hat sich der Einsatz von Celecoxib bei Patienten mit erhöhtem
1203 kardiovaskulären Risiko gegenüber Ibuprofen in Bezug auf gastrointestinale und renale
1204 Nebenwirkungen sowie Krankenhausaufnahmen aufgrund hypertensiver Ereignisse als
1205 vorteilhaft erwiesen [149, 150]. In der SCOT Studie konnte jedoch kein Vorteil einer
1206 Umstellung einer Therapie mit einem nicht-selektiven NSAR auf Celecoxib bezüglich
1207 kardiovaskulärer oder weiterer Endpunkte gezeigt werden [151].

1208 **Hinweis für Patienten:**

1209 Wenn man ASS wegen einer Herz- oder Gefäßerkrankungen einnimmt, sollte man kein
1210 Ibuprofen einnehmen, da dies die schützende Wirkung von ASS aufheben kann.

1211 Datum der Publikation: 11/2021

1212

1213

1214 **Verzeichnis der Empfehlungen**

1215 **Positiv-Empfehlungen:**

- 1216 I-1 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer und
1217 einem nicht-steroidalen Antirheumatikum (NSAR) soll für die Dauer der Kombinations-
1218 therapie wegen erhöhten Risikos für gastrointestinale Blutungen regelhaft ein PPI
1219 verordnet werden.
- 1220 I-2 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer und
1221 einem Antikoagulans soll für die Dauer der Kombinationstherapie wegen des erhöhten
1222 Risikos für eine gastrointestinale Blutung regelhaft ein PPI verordnet werden.
- 1223 I-3 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer und
1224 einem systemisch wirksamen Glukokortikoid soll für die Dauer der Kombina-
1225 tionstherapie wegen des erhöhten Risikos für eine gastrointestinale Blutung regelhaft
1226 ein PPI verordnet werden.
- 1227 I-4 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) und
1228 einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) soll für die Dauer der
1229 Kombinationstherapie wegen des erhöhten Risikos für eine gastrointestinale Blutung
1230 regelhaft ein PPI verordnet werden.
- 1231 I-5 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem NSAR und einem systemisch wirksamen
1232 Glukokortikoid soll für die Dauer der Kombinationstherapie wegen des erhöhten Risikos
1233 für eine gastrointestinale Blutung regelhaft ein PPI verordnet werden.
- 1234 I-6 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem NSAR und einem Antikoagulanz soll für die
1235 Dauer der Kombinationstherapie wegen des erhöhten Risikos für eine gastrointestinale
1236 Blutung regelhaft ein PPI verordnet werden.
- 1237 I-7 Nach Stenting der Arteria carotis soll nach initialer dualer Therapie ab dem 2. Monat
1238 nach Intervention sowie nach Endarteriektomie der A. carotis (CEA) eine dauerhafte
1239 Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer erfolgen.
- 1240 I-8 Bei gleichzeitiger Behandlung mit mehreren Thrombozytenaggregationshemmern soll
1241 für die Dauer der Kombinationstherapie wegen des erhöhten Risikos für eine
1242 gastrointestinale Blutung regelhaft ein PPI verordnet werden.
- 1243 I-9 Patienten mit symptomatischer pAVK sollen mit Clopidogrel oder ASS behandelt
1244 werden.

- 1245 I-10 Alle Patienten mit pAVK sollen einen Lipidsenker erhalten.
- 1246 I-11 Nach Bypass-Operation bei pAVK der unteren Extremität soll eine Monotherapie mit
1247 einem Thrombozytenaggregationshemmer erfolgen.
- 1248 **Negativ-Empfehlungen:**
- 1249 II-1 Bei Monotherapie mit einem systemisch wirksamen Glukokortikoid ist eine PPI-
1250 Therapie zur Prophylaxe von gastrointestinalen Blutungen nicht indiziert.
- 1251 II-2 Bei Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (niedrig dosiertes ASS
1252 oder Nicht-ASS-TAH) soll keine regelhafte Verordnung eines PPI erfolgen.
- 1253 II-3 Bei Monotherapie mit einem NSAR soll eine PPI-Therapie zur Prophylaxe von
1254 gastrointestinalen Blutungen nicht regelhaft erfolgen.
- 1255 II-4 Allopurinol ist bei Patienten ohne Gichtanfall in der Vorgeschichte, chronische Arthritis
1256 urica oder gesicherte Tophi nicht indiziert.
- 1257 II-5 Ältere Patienten sollen wegen des Risikos anticholinergischer Nebenwirkungen nicht mit
1258 trizyklischen Antidepressiva behandelt werden.
- 1259 II-6 Amantadin soll wegen des Risikos ausgeprägter Nebenwirkungen einschließlich des
1260 Delirs nicht zur Behandlung des Morbus Parkinson bei älteren Patienten eingesetzt
1261 werden.
- 1262 II-7 Patienten mit asymptomatischer pAVK sollen nicht mit einem Thrombozyten-
1263 aggregationshemmer behandelt werden.
- 1264 **Risiko-Hinweise:**
- 1265 III-1 ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollen wegen fehlenden Nutzens der
1266 Kombination bei erhöhten Nebenwirkungsrisiken nicht kombiniert werden.
- 1267 III-2 Eine gleichzeitige Behandlung mit Azathioprin und Allopurinol oder Febuxostat soll
1268 aufgrund des erhöhten Risikos hämatologischer Toxizität und damit schwerwiegender,
1269 potenziell tödlicher Nebenwirkungen nicht erfolgen.
- 1270 III-3 Die gleichzeitige Behandlung mit Trimethoprim oder Cotrimoxazol und ACE-Hemmern
1271 oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern soll wegen erhöhten Risikos für Hyperkaliämie
1272 und plötzlichen Herztod nicht erfolgen.

- 1273 III-4 Eine gleichzeitige Behandlung mit Opioiden und Tranquilizern soll wegen Erhöhung der
1274 Mortalität nicht erfolgen.
- 1275 III-5 Eine gleichzeitige Behandlung mit Johanniskraut und Substraten des CYP3A4-Systems
1276 mit enger therapeutischer Breite soll nicht erfolgen.
- 1277 III-6 Citalopram und Escitalopram sollen wegen des Risikos für plötzlichen Herztod nicht mit
1278 Arzneimitteln kombiniert werden, die das QTc-Intervall verlängern.
- 1279 III-7 Die Dreifach-Kombination von ACE-Hemmern, Diuretika und NSAR („Triple Whammy“)
1280 soll wegen des Risikos für ein akutes Nierenversagen nicht eingesetzt werden.
- 1281 III-8 Während einer Therapie mit Fluorochinolonen sollen keine multivalenten Kationen¹
1282 eingenommen werden, da dies die Aufnahme der Antibiotika und damit ihre Wirkung
1283 verhindern kann sowie eine Fluorochinolon-Resistenz begünstigt.
- 1284 III-9 Eine gleichzeitige Behandlung von Rifampicin mit hormonellen Kontrazeptiva soll wegen
1285 Beeinträchtigung der kontrazeptiven Wirkung nicht erfolgen.
- 1286 III-10 Eine gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin und Apixaban soll nicht erfolgen, weil
1287 hierdurch die antikoagulatorische Wirkung von Apixaban aufgehoben werden kann.
- 1288 III-11 Eine gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin und Vitamin-K-Antagonisten (VKA) soll
1289 nicht erfolgen, da bei Kombination der Abbau von VKA beschleunigt wird und Absetzen
1290 von Rifampicin eine überschießende Antikoagulation auftreten kann.
- 1291 III-12 Eine gleichzeitige Behandlung mit Makrolidantibiotika – insbesondere Azithromycin –
1292 und Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern soll wegen des Risikos für
1293 plötzlichen Herztod nicht erfolgen.
- 1294 III-13 Eine gleichzeitige Behandlung mit Clarithromycin und Simvastatin oder Lovastatin soll
1295 wegen des Risikos einer Rhabdomyolyse nicht erfolgen.
- 1296 III-14 Eine gleichzeitige Behandlung mit Fluconazol oder Itraconazol und Vitamin-K-
1297 Antagonisten soll nicht erfolgen, da dies das Blutungsrisiko erheblich erhöht.
- 1298 III-15 Patienten, die ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung erhalten, sollen nicht
1299 gleichzeitig mit Ibuprofen behandelt werden, da dies die ASS Wirkung aufheben kann.

1300 **Stand: September 2022**

1301

1302 **Literaturverzeichnis:**

1303

1304

 1305 1. Pedrós, C., et al., *Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features*. European Journal of Clinical Pharmacology, 2016. **72**(2): p. 219-226.
 1306

 1307 2. Pirmohamed, M., et al., *Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients*. BMJ, 2004. **329**(7456): p. 15-19.
 1308

 1309 3. Endres, H.G., et al., *Association between Potentially Inappropriate Medication (PIM) Use and Risk of Hospitalization in Older Adults: An Observational Study Based on Routine Data Comparing PIM Use with Use of PIM Alternatives*. PLoS One, 2016. **11**(2): p. e0146811.
 1310
 1311

 1312 4. Bates, D.W. and S.P. Slight, *Medication errors: what is their impact?* Mayo Clin Proc, 2014. **89**(8): p. 1027-9.
 1313

 1314 5. Grandt, D., H. Friebel, and B. Müller-Oerlinghausen, *Arzneitherapie(un)sicherheit: Notwendige Schritte zur Verbesserung der Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie*. Dtsch Arztebl, 2005. **102**(8): p. 509-515.
 1315
 1316

 1317 6. Payne, R.A., et al., *Is polypharmacy always hazardous? A retrospective cohort analysis using linked electronic health records from primary and secondary care*. Br J Clin Pharmacol, 2014. **77**(6): p. 1073-82.
 1318

 1319 7. Slabaugh, S.L., et al., *Prevalence and risk of polypharmacy among the elderly in an outpatient setting: a retrospective cohort study in the Emilia-Romagna region, Italy*. Drugs Aging, 2010. **27**(12): p. 1019-28.
 1320

 1321 8. Wauters, M., et al., *Too many, too few, or too unsafe? Impact of inappropriate prescribing on mortality, and hospitalization in a cohort of community-dwelling oldest old*. Br J Clin Pharmacol, 2016. **82**(5): p. 1382-1392.
 1322
 1323

 1324 9. Schneider, K.L., et al., *Potential Drug-Drug Interactions in a Cohort of Elderly, Polymedicated Primary Care Patients on Antithrombotic Treatment*. Drugs Aging, 2018. **35**(6): p. 559-568.
 1325

 1326 10. Bitter, K., J.F. Schlender, and R. Woltersdorf, *[Drug-drug interactions in the elderly : Which ones really matter?]*. Internist (Berl), 2016. **57**(7): p. 728-34.
 1327

 1328 11. Johansson, T., et al., *Impact of strategies to reduce polypharmacy on clinically relevant endpoints: a systematic review and meta-analysis*. Br J Clin Pharmacol, 2016. **82**(2): p. 532-48.
 1329

 1330 12. Kouladjian, L., et al., *Assessing the harms of polypharmacy requires careful interpretation and consistent definitions*. Br J Clin Pharmacol, 2014. **78**(3): p. 670-1.
 1331

 1332 13. Dumbreck, S., et al., *Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines*. BMJ, 2015. **350**: p. h949.
 1333

 1334 14. Hasenfuss, G., et al., *Klug entscheiden: No-Gos bei Medikamentenkombis*. Dtsch Arztebl, 2021. **118**(12): p. A-630.
 1335

 1336 15. Grandt, D., T. Gamstätter, and U.R. Fölsch, *Entwicklung von Empfehlungen zum Management von Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität*. DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2020. **145**(20): p. 1504-1508.
 1337
 1338

 1339 16. European Medicines, A., *Good pharmacovigilance practices*, in European Medicines Agency. 2018.

 1340 17. Romagnoli, K.M., et al., *Information needs for making clinical recommendations about potential drug-drug interactions: a synthesis of literature review and interviews*. BMC Medical Informatics and Decision Making, 2017. **17**(1): p. 21.
 1341
 1342

 1343 18. Golder, S., H.M. McIntosh, and Y. Loke, *Identifying systematic reviews of the adverse effects of health care interventions*. BMC Med Res Methodol, 2006. **6**: p. 22.
 1344

- 1345 19. Golder, S., et al., *Developing efficient search strategies to identify reports of adverse effects in MEDLINE*
1346 *and EMBASE*. Health Info Libr J, 2006. **23**(1): p. 3-12.
- 1347 20. Golder, S., G. Peryer, and Y.K. Loke, *Overview: comprehensive and carefully constructed strategies are*
1348 *required when conducting searches for adverse effects data*. Journal of Clinical Epidemiology, 2019. **113**:
1349 p. 36-43.
- 1350 21. Grizzle, A.J., et al., *Identifying Common Methods Used by Drug Interaction Experts for Finding Evidence*
1351 *About Potential Drug-Drug Interactions: Web-Based Survey*. Journal of Medical Internet Research, 2019.
1352 **21**(1): p. e11182.
- 1353 22. Behera, S.K., et al., *Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions*.
1354 *International Journal of Clinical Pharmacy*, 2018. **40**(4): p. 903-910.
- 1355 23. Meyboom, R.H.B., et al., *Causal or Casual? Drug Safety*, 1997. **17**(6): p. 374-389.
- 1356 24. Thaker, S.J., et al., *Evaluation of inter-rater agreement between three causality assessment methods used*
1357 *in pharmacovigilance*. Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics, 2016. **7**(1): p. 31-33.
- 1358 25. Agbabiaka, T.B., J. Savović, and E. Ernst, *Methods for Causality Assessment of Adverse Drug Reactions*.
1359 *Drug Safety*, 2008. **31**(1): p. 21-37.
- 1360 26. Horn, J.R., P.D. Hansten, and L.-N. Chan, *Proposal for a New Tool to Evaluate Drug Interaction Cases*.
1361 *Annals of Pharmacotherapy*, 2007. **41**(4): p. 674-680.
- 1362 27. Guyatt, G., et al., *GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings*
1363 *tables*. Journal of Clinical Epidemiology, 2011. **64**(4): p. 383-394.
- 1364 28. Guyatt, G.H., et al., *Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the*
1365 *GRADE Working Group*. Journal of Clinical Epidemiology, 2016. **80**: p. 3-7.
- 1366 29. Jones, J. and D. Hunter, *Consensus methods for medical and health services research*. BMJ : British Medical
1367 *Journal*, 1995. **311**(7001): p. 376-380.
- 1368 30. Fitch, K., et al., *The RAND/UCLA appropriateness method user's manual*. 2001.
- 1369 31. McMillan, S.S., M. King, and M.P. Tully, *How to use the nominal group and Delphi techniques*. International
1370 *Journal of Clinical Pharmacy*, 2016. **38**(3): p. 655-662.
- 1371 32. Seidling, H.M., et al., *Factors influencing alert acceptance: a novel approach for predicting the success of*
1372 *clinical decision support*. Journal of the American Medical Informatics Association, 2011. **18**(4): p. 479-
1373 484.
- 1374 33. Heringa, M., et al., *Better specification of triggers to reduce the number of drug interaction alerts in*
1375 *primary care*. International Journal of Medical Informatics, 2018. **109**: p. 96-102.
- 1376 34. AWMF: AWMF-Regelwerk.
- 1377 35. Floor-Schreuderling, A., et al., *Checklist for standardized reporting of drug–drug interaction management*
1378 *guidelines*. European Journal of Clinical Pharmacology, 2014. **70**(3): p. 313-318.
- 1379 36. AdAM – Anwendung digital-gestütztes Arzneimitteltherapie- und Versorgungs-Management - G-BA
1380 *Innovationsfonds*.
- 1381 37. TOP – Transsektorale Optimierung der Patientensicherheit - G-BA *Innovationsfonds*.
- 1382 38. Masclee, G.M.C., et al., *Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations*.
1383 *Gastroenterology*, 2014. **147**(4): p. 784-792.e9; quiz e13-14.
- 1384 39. Scarpignato, C., et al., *Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position*
1385 *paper addressing benefits and potential harms of acid suppression*. BMC medicine, 2016. **14**(1): p. 179.

- 1386 40. Jiang, H.-Y., et al., *Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis*. Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association, 2015. **13**(1): p. 42-50.e3.
1387
1388
- 1389 41. Loke, Y.K., A.N. Trivedi, and S. Singh, *Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2008. **27**(1): p. 31-40.
1390
1391
- 1392 42. Oka, Y., et al., *Meta-analysis of the risk of upper gastrointestinal hemorrhage with combination therapy of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2014. **37**(6): p. 947-953.
1393
1394
- 1395 43. Fischbach, W., et al., *[S2k-guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease]*. Zeitschrift Fur Gastroenterologie, 2016. **54**(4): p. 327-363.
1396
- 1397 44. Piper, J.M., et al., *Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Annals of Internal Medicine, 1991. **114**(9): p. 735-740.
1398
- 1399 45. Ray, W.A., et al., *Association of Proton Pump Inhibitors With Reduced Risk of Warfarin-Related Serious Upper Gastrointestinal Bleeding*. Gastroenterology, 2016. **151**(6): p. 1105-1112.e10.
1400
- 1401 46. Barkat, M., et al., *Systematic Review and Meta-analysis of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy in Carotid Interventions*. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery, 2017. **53**(1): p. 53-67.
1402
1403
- 1404 47. Eckstein, H.H., *S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose“*. AWMF-Registernummer: 004-028, 2020.
1405
- 1406 48. Engelter, S. and P. Lyrer, *Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2003(3).
1407
- 1408 49. Hallas, J., et al., *Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study*. BMJ (Clinical research ed.), 2006. **333**(7571): p. 726.
1409
1410
- 1411 50. Masclee, G.M.C., et al., *Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project*. PloS One, 2018. **13**(11): p. e0204746.
1412
- 1413 51. Wong, P.F., et al., *Antiplatelet agents for intermittent claudication*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011(11).
1414
- 1415 52. Committee, C.S., *A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)*. The Lancet, 1996. **348**(9038): p. 1329-1339.
1416
- 1417 53. Squizzato, A., et al., *Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular events*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017(12).
1418
- 1419 54. Bonaca, M.P., et al., *Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization*. New England Journal of Medicine, 2020. **382**(21): p. 1994-2004.
1420
- 1421 55. Bauersachs, R.M., et al., *Total Ischemic Event Reduction With Rivaroxaban After Peripheral Arterial Revascularization in the VOYAGER PAD Trial*. J Am Coll Cardiol, 2021. **78**(4): p. 317-326.
1422
- 1423 56. Heart Protection Study Collaborative, G., *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial*. The Lancet, 2002. **360**(9326): p. 7-22.
1424
1425
- 1426 57. Momsen, A.H., et al., *Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies*. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery, 2009. **38**(4): p. 463-474.
1427
1428
1429

- 1430 58. Taylor, F., et al., *Statins for the primary prevention of cardiovascular disease*. Cochrane Database of
1431 Systematic Reviews, 2013(1).
- 1432 59. Lawall, H., et al., *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen*
1433 *Verschlusskrankheit*. AWMF-Registernummer 065-003. 30, 2015: p. 125.
- 1434 60. Bedenis, R., et al., *Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery*.
1435 The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(2): p. CD000535.
- 1436 61. Zhang, J., S.R. Vallabhaneni, and G.Y.H. Lip, *Low-dose rivaroxaban plus aspirin for elderly patients with*
1437 *symptomatic peripheral artery disease: is it worth the bleeding risk?* Eur Heart J, 2021. **42**(39): p. 4049-
1438 4052.
- 1439 62. George, E.L. and S. Arya, *Of Life and Limb: Addition of Low-Dose Rivaroxaban for Secondary Prevention*
1440 *After Peripheral Artery Disease Surgery*. Circulation, 2021. **144**(14): p. 1117-1119.
- 1441 63. Ultee, K.H.J., S.L. Steunenberg, and O. Schouten, *Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after*
1442 *Revascularization*. N Engl J Med, 2020. **383**(21): p. 2089-2090.
- 1443 64. Gremmel, T., *Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization*. N Engl J Med, 2020.
1444 **383**(21): p. 2090.
- 1445 65. Bonaca, M.P., R.M. Bauersachs, and W.R. Hiatt, *Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after*
1446 *Revascularization. Reply*. N Engl J Med, 2020. **383**(21): p. 2090-2091.
- 1447 66. Bonaca, M.P., et al., *Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization*. N Engl J Med, 2020.
1448 **382**(21): p. 1994-2004.
- 1449 67. Dorlo, T.P.C., et al., *[Concomitant use of proton pump inhibitors and systemic corticosteroids]*. Nederlands
1450 Tijdschrift Voor Geneeskunde, 2013. **157**(19): p. A5540.
- 1451 68. Conn, H.O. and T. Poynard, *Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during*
1452 *steroid therapy*. Journal of Internal Medicine, 1994. **236**(6): p. 619-632.
- 1453 69. Campion, E.W., R.J. Glynn, and L.O. DeLabry, *Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the*
1454 *Normative Aging Study*. The American Journal of Medicine, 1987. **82**(3): p. 421-426.
- 1455 70. Dalbeth, N., et al., *Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout:*
1456 *an individual participant data analysis*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2018. **77**(7): p. 1048-1052.
- 1457 71. Li, X., et al., *Serum uric acid levels and multiple health outcomes: umbrella review of evidence from*
1458 *observational studies, randomised controlled trials, and Mendelian randomisation studies*. BMJ (Clinical
1459 research ed.), 2017. **357**: p. j2376.
- 1460 72. Givertz, M.M., et al., *Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The*
1461 *Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study*. Circulation, 2015.
1462 **131**(20): p. 1763-1771.
- 1463 73. Gois, P.H.F. and E.R.d.M. Souza, *Pharmacotherapy for hyperuricemia in hypertensive patients*. The
1464 Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017. **4**: p. CD008652.
- 1465 74. Shekelle, P.G., et al., *Management of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of*
1466 *Physicians Clinical Practice Guideline*. Annals of Internal Medicine, 2017. **166**(1): p. 37-51.
- 1467 75. Halevy, S., et al., *Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal*
1468 *necrolysis in Europe and Israel*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2008. **58**(1): p. 25–32.
- 1469 76. Fox, C., et al., *Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the*
1470 *medical research council cognitive function and ageing study*. Journal of the American Geriatrics Society,
1471 2011. **59**(8): p. 1477-1483.
- 1472 77. Richardson, K., et al., *Use of Medications with Anticholinergic Activity and Self-Reported Injurious Falls in*
1473 *Older Community-Dwelling Adults*. Journal of the American Geriatrics Society, 2015. **63**(8): p. 1561-1569.

- 1474 78. Gray, S.L., et al., *Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort*
1475 *study*. JAMA internal medicine, 2015. **175**(3): p. 401-407.
- 1476 79. Carrière, I., et al., *Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly*
1477 *general population: the 3-city study*. Archives of Internal Medicine, 2009. **169**(14): p. 1317-1324.
- 1478 80. Fox, C., et al., *Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium,*
1479 *physical function and mortality: a systematic review*. Age and Ageing, 2014. **43**(5): p. 604-615.
- 1480 81. Crosby, N.J., K. Deane, and C.E. Clarke, *Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease*. Cochrane
1481 Database of Systematic Reviews, 2003(2).
- 1482 82. Schwab, R.S., et al., *Amantadine in the Treatment of Parkinson's Disease*. JAMA, 1969. **208**(7): p. 1168-
1483 1170.
- 1484 83. Verhagen Metman, L., et al., *Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in*
1485 *Parkinson's disease*. Neurology, 1998. **50**(5): p. 1323-1326.
- 1486 84. Aboyans, V., et al., *2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases,*
1487 *in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic*
1488 *disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity*
1489 *arteries* Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and
1490 *Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European*
1491 *Society for Vascular Surgery (ESVS)*. European Heart Journal, 2018. **39**(9): p. 763-816.
- 1492 85. Fowkes, F.G.R., et al., *Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for*
1493 *a low ankle brachial index: a randomized controlled trial*. JAMA, 2010. **303**(9): p. 841-848.
- 1494 86. Whelton, P.K., et al., *2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for*
1495 *the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the*
1496 *American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*.
1497 Hypertension (Dallas, Tex.: 1979), 2018. **71**(6): p. e13-e115.
- 1498 87. Williams, B., et al., *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension*. European Heart
1499 Journal, 2018. **39**(33): p. 3021-3104.
- 1500 88. Makani, H., et al., *Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of*
1501 *randomised trials*. BMJ (Clinical research ed.), 2013. **346**: p. f360.
- 1502 89. Balis, F.M., *Pharmacokinetic drug interactions of commonly used anticancer drugs*. Clin Pharmacokinet,
1503 1986. **11**(3): p. 223-35.
- 1504 90. Zazgornik, J., et al., *Increased danger of bone marrow damage in simultaneous azathioprine-allopurinol*
1505 *therapy*. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 1981. **19**(3): p. 96-7.
- 1506 91. Greif, J. and E. Erdmann, *[Life-threatening interaction between azathioprine and allopurinol]*. Internist
1507 (Berl), 1985. **26**(11): p. 717-9.
- 1508 92. Boyd, I.W., *Allopurinol-azathioprine interaction*. J Intern Med, 1991. **229**(4): p. 386.
- 1509 93. Kennedy, D.T., M.S. Hayney, and K.D. Lake, *Azathioprine and allopurinol: the price of an avoidable drug*
1510 *interaction*. Ann Pharmacother, 1996. **30**(9): p. 951-4.
- 1511 94. Jordan, A. and U. Gresser, *Side Effects and Interactions of the Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat*.
1512 Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 2018. **11**(2).
- 1513 95. Seinen, M.L., et al., *The effect of allopurinol and low-dose thiopurine combination therapy on the activity*
1514 *of three pivotal thiopurine metabolizing enzymes: results from a prospective pharmacological study*. J
1515 Crohns Colitis, 2013. **7**(10): p. 812-9.
- 1516 96. Friedman, A.B., et al., *Randomised clinical trial: efficacy, safety and dosage of adjunctive allopurinol in*
1517 *azathioprine/mercaptopurine nonresponders (AAA Study)*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics,
1518 2018. **47**(8): p. 1092-1102.

- 1519 97. Govani, S.M. and P.D.R. Higgins, *Combination of thiopurines and allopurinol: adverse events and clinical*
1520 *benefit in IBD*. Journal of Crohn's & Colitis, 2010. **4**(4): p. 444-449.
- 1521 98. Antoniou, T., et al., *Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors*
1522 *of the renin-angiotensin system: a population-based study*. Archives of Internal Medicine, 2010. **170**(12):
1523 p. 1045-1049.
- 1524 99. Antoniou, T., et al., *Trimethoprim-sulfamethoxazole and risk of sudden death among patients taking*
1525 *spironolactone*. CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale
1526 canadienne, 2015. **187**(4): p. E138-E143.
- 1527 100. Fralick, M., et al., *Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin*
1528 *system: population based study*. BMJ (Clinical research ed.), 2014. **349**: p. g6196.
- 1529 101. Park, T.W., et al., *Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans*
1530 *receiving opioid analgesics: case-cohort study*. BMJ (Clinical research ed.), 2015. **350**: p. h2698.
- 1531 102. Dasgupta, N., et al., *Cohort study of the impact of high-dose opioid analgesics on overdose mortality*. Pain
1532 Medicine (United States), 2016. **17**(1): p. 85-98.
- 1533 103. Marschall, U., et al., *Long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain in Germany*. European Journal
1534 of Pain (United Kingdom), 2016. **20**(5): p. 767-776.
- 1535 104. Gaither, J.R., et al., *The Association Between Receipt of Guideline-Concordant Long-Term Opioid Therapy*
1536 *and All-Cause Mortality*. Journal of General Internal Medicine, 2016. **31**(5): p. 492-501.
- 1537 105. Furlan, A.D., et al., *Opioids for chronic noncancer pain: a new Canadian practice guideline*. CMAJ: Canadian
1538 Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne, 2010. **182**(9): p. 923-930.
- 1539 106. Häuser, W., *Aktualisierung der S3 Leitlinie „Langzeitanwendungen von Opioiden bei chronischen nicht-*
1540 *tumorbedingten Schmerzen „LONTS“*. Der Schmerz, 2020. **34**.
- 1541 107. Soleymani, S., et al., *Clinical risks of St John's Wort (Hypericum perforatum) co-administration*. Expert Opin
1542 Drug Metab Toxicol, 2017. **13**(10): p. 1047-1062.
- 1543 108. Chrubasik-Hausmann, S., J. Vlachojannis, and A.J. McLachlan, *Understanding drug interactions with St*
1544 *John's wort (Hypericum perforatum L.): impact of hyperforin content*. J Pharm Pharmacol, 2019. **71**(1): p.
1545 129-138.
- 1546 109. Nicolussi, S., et al., *Clinical relevance of St. John's wort drug interactions revisited*. Br J Pharmacol, 2020.
1547 **177**(6): p. 1212-1226.
- 1548 110. Mai, I., et al., *Impact of St John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic*
1549 *acid in renal transplant patients*. Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the
1550 European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 2003. **18**(4): p. 819-822.
- 1551 111. Cristobal Gutierrez, H., et al., *[Decreased everolimus blood concentration associated with consumption of*
1552 *St. John's wort (Hypericum perforatum) extract sweets]*. Farm Hosp, 2017. **41**(4): p. 565-566.
- 1553 112. Scholz, I., et al., *Effects of Hypericum perforatum (St John's wort) on the pharmacokinetics and*
1554 *pharmacodynamics of rivaroxaban in humans*. Br J Clin Pharmacol, 2021. **87**(3): p. 1466-1474.
- 1555 113. Tampi, R.R., et al., *Citalopram, QTc Prolongation, and Torsades de Pointes*. Psychosomatics, 2015. **56**(1):
1556 p. 36-43.
- 1557 114. Pharma, L., *Rote-Hand Brief Citalopram*. 2012.
- 1558 115. GmbH, L., *Rote-Hand Brief Escitalopram*. 2011.
- 1559 116. Dreischulte, T., et al., *Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-*
1560 *angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury*. Kidney
1561 International, 2015. **88**(2): p. 396-403.

- 1562 117. Lapi, F., et al., *Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin*
1563 *receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-*
1564 *control study*. BMJ (Clinical research ed.), 2013. **346**: p. e8525.
- 1565 118. Pitman, S.K., et al., *Revisiting Oral Fluoroquinolone and Multivalent Cation Drug-Drug Interactions: Are*
1566 *They Still Relevant?* Antibiotics (Basel, Switzerland), 2019. **8**(3).
- 1567 119. Lomaestro, B.M. and G.R. Bailie, *Absorption Interactions With Fluoroquinolones*. Drug Safety, 1995. **12**(5):
1568 p. 314-333.
- 1569 120. Cohen, K.A., et al., *Coadministration of oral levofloxacin with agents that impair absorption: impact on*
1570 *antibiotic resistance*. Infection Control and Hospital Epidemiology, 2008. **29**(10): p. 975-977.
- 1571 121. Meyer, B., et al., *A model to detect interactions between roxithromycin and oral contraceptives*. Clinical
1572 Pharmacology and Therapeutics, 1990. **47**(6): p. 671-674.
- 1573 122. Joshi, J., et al., *A Study of Interaction of a Low-Dose Combination Oral Contraceptive With Anti-Tubercular*
1574 *Drugs, in Contraception*. 1980.
- 1575 123. Simmons, K.B., et al., *Drug interactions between rifamycin antibiotics and hormonal contraception: a*
1576 *systematic review*. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology, 2018. **125**(7): p. 804-
1577 811.
- 1578 124. Vakkalagadda, B., et al., *Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Apixaban, an Oral Direct Inhibitor*
1579 *of Factor Xa*. American Journal of Cardiovascular Drugs: Drugs, Devices, and Other Interventions, 2016.
1580 **16**(2): p. 119-127.
- 1581 125. Rogers, K.C., et al., *An Underappreciated and Prolonged Drug Interaction Leads to Ineffective*
1582 *Anticoagulation*. Southern Medical Journal, 2019. **112**(2): p. 125-129.
- 1583 126. Rogers, K.C., et al., *An Underappreciated and Prolonged Drug Interaction Leads to Ineffective*
1584 *Anticoagulation*. South Med J, 2019. **112**(2): p. 125-129.
- 1585 127. Mizera, L., et al., *Problems in anticoagulation of a patient with antibiotic treatment for endocarditis:*
1586 *interaction of rifampicin and vitamin K antagonists*. BMJ Case Rep, 2018. **2018**.
- 1587 128. Fiore, M., et al., *Is Anticoagulation with Novel Oral Anticoagulants an Effective Treatment for Tuberculosis*
1588 *Patients not Achieving a Therapeutic Range with Vitamin K Antagonists? A Systematic Review*. Cardiovasc
1589 Hematol Disord Drug Targets, 2017. **17**(2): p. 105-110.
- 1590 129. Mizera, L., et al., *Problems in anticoagulation of a patient with antibiotic treatment for endocarditis:*
1591 *interaction of rifampicin and vitamin K antagonists*. BMJ case reports, 2018. **2018**.
- 1592 130. Martins, M.A.P., et al., *Rifampicin-warfarin interaction leading to macroscopic hematuria: a case report*
1593 *and review of the literature*. BMC pharmacology & toxicology, 2013. **14**: p. 27.
- 1594 131. Teng, C., et al., *Torsades de pointes and QT prolongation Associations with Antibiotics: A*
1595 *Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System*. Int J Med Sci, 2019. **16**(7): p. 1018-
1596 1022.
- 1597 132. Patel, H., et al., *Prevalence of Cardiac Risk Factors in Patients Prescribed Azithromycin before and after*
1598 *the 2012 FDA Warning on the Risk of Potentially Fatal Heart Rhythms*. Pharmacotherapy, 2020. **40**(2): p.
1599 107-115.
- 1600 133. Howard, P.A., *Azithromycin-induced proarrhythmia and cardiovascular death*. Ann Pharmacother, 2013.
1601 **47**(11): p. 1547-51.
- 1602 134. Saint-Gerons, D.M. and R. Tabares-Seisdedos, *Torsade de pointes associated with chloroquine,*
1603 *hydroxychloroquine, and azithromycin: a retrospective analysis of individual case safety reports from*
1604 *VigiBase*. Eur J Clin Pharmacol, 2021. **77**(10): p. 1513-1521.

- 1605 135. Diaz-Arocutipa, C., A. Branez-Condorena, and A.V. Hernandez, *QTc prolongation in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycin, or lopinavir/ritonavir: A systematic review and meta-analysis*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2021. **30**(6): p. 694-706.
- 1606
- 1607
- 1608 136. Patel, A.M., et al., *Statin Toxicity From Macrolide Antibiotic Coprescription*. *Annals of Internal Medicine*, 2013. **158**(12): p. 869.
- 1609
- 1610 137. Li, D.Q., et al., *Risk of adverse events among older adults following co-prescription of clarithromycin and statins not metabolized by cytochrome P450 3A4*. *Canadian Medical Association Journal*, 2015. **187**(3): p. 174-180.
- 1611
- 1612
- 1613 138. Hougaard Christensen, M.M., et al., *Interaction potential between clarithromycin and individual statins-A systematic review*. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2020. **126**(4): p. 307-317.
- 1614
- 1615 139. Allison, E.J., T.J. McKinney, and J.N. Langenberg, *Spinal epidural haematoma as a result of warfarin/fluconazole drug interaction*. *European Journal of Emergency Medicine: Official Journal of the European Society for Emergency Medicine*, 2002. **9**(2): p. 175-177.
- 1616
- 1617
- 1618 140. Mootha, V.V., M.L. Schluter, and A. Das, *Intraocular hemorrhages due to warfarin fluconazole drug interaction in a patient with presumed Candida endophthalmitis*. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 2002. **120**(1): p. 94-95.
- 1619
- 1620
- 1621 141. Schelleman, H., et al., *Warfarin with fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals: interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding*. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2008. **84**(5): p. 581-588.
- 1622
- 1623
- 1624 142. Saxena, A., et al., *Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets*. *European Journal of Pharmacology*, 2013. **721**(1-3): p. 215-224.
- 1625
- 1626 143. Yokoyama, H., et al., *Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antiplatelet effect of aspirin*. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2013. **38**(1): p. 12-15.
- 1627
- 1628 144. Bally, M., et al., *Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data*. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2017. **357**: p. j1909.
- 1629
- 1630 145. Schmidt, M., H.T. Sørensen, and L. Pedersen, *Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies*. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2018. **362**: p. k3426.
- 1631
- 1632 146. Duong, M., et al., *Coronary Events After Dispensing of Ibuprofen: A Propensity Score-Matched Cohort Study Versus Paracetamol in the French Nationwide Claims Database Sample*. *Drug Safety*, 2018. **41**(11): p. 1049-1058.
- 1633
- 1634
- 1635 147. Gladding, P.A., et al., *The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers*. *Am J Cardiol*, 2008. **101**(7): p. 1060-3.
- 1636
- 1637 148. Li, X., et al., *Differential impairment of aspirin-dependent platelet cyclooxygenase acetylation by nonsteroidal antiinflammatory drugs*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014. **111**(47): p. 16830-5.
- 1638
- 1639 149. Nissen, S.E., et al., *Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis*. *The New England Journal of Medicine*, 2016. **375**(26): p. 2519-2529.
- 1640
- 1641 150. Reed, G.W., et al., *Effect of Aspirin Coadministration on the Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018. **71**(16): p. 1741-1751.
- 1642
- 1643 151. MacDonald, T.M., et al., *Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT)*. *European Heart Journal*, 2017. **38**(23): p. 1843-1850.
- 1644
- 1645
- 1646
- 1647

	Tätigkeit als Beraterin und/oder Gutachterin	Mitgliedschaft in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Besetzte Vortrags- oder Schulungs-tätigkeit	Besetzte Autorinnen- oder Coautorinnen-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigenzümersin-nen-interessen (Patent, Urheberrechten-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von OOI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
FD Dr. Binder, Andreas	Nein	BMS, Pfizer, Bayer, Boehringer, Biotech	BMS/Pfizer, Boehringer	Nein	Daiichi Sankyo; Innovationsfond CKV	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	Arzneimittel genannter Hersteller (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
Dr. Brückner, Andreas	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Dr. Casorbi, Ingolf	Daiichi-Sankyo, Astellas, HMC	Nein	UCB Biopharma, Desitin, Astellas, Pfizer	Nein	BMBF	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	Arzneimittel genannter Hersteller (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. med. Dreanert, Erika	Nein	Eumedica	MSD, Andmore Media GmbH, Medupdate GmbH	eigene Arbeitsgruppe	eigene Arbeitsgruppe; S.Breun-Stiftung	keine	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	Arzneimittel genannter Hersteller (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. med. Dreischulte, Andreas	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Dr. med. Driesel, Simon	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Emons, Cünter	Nein	Nein	Frauenklinik München r.d. Isar/Firma TEVA	Nein	DFC, DKH, DKH, Ferring Arzneimittel GmbH	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften, AWMF	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med. Fiehn, Christof	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	keine
Prof. Dr. med. Friedl, Helge	Recordati Pharma GmbH	Recordati Pharma GmbH, Janssen GmbH	Recordati Pharma, Janssen GmbH, Otsuka GmbH	Recordati	BfArM/BMC, BMBF	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	Arzneimittel genannter Hersteller (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
Dr. med. Camstatter, Thomas	Nein	OCIM: Dömling Autumn School	OCIM, AKA, Uniklinikum Halle	Nein	AdAM Projekt mit C-BA Innovationsfonds, Konsortialführung BARMER CEK, BMC; Dissolve-Projekt, AWMF, MAGIC Evidence Ecosystem Foundation, DCAI, DKG, CCB Usergroup	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften Persönliche Beziehung: Ehefrau Assistenz des Vorstands der Merck GmbH Co. KG, Darmstadt	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med. Grandt, Daniel	BMC	Nein	Mitglied der Jury des MSD Gesundheitspreis	Arzneimittelreport der BARMER	BARMER, AOK Nordost	keine	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften Persönliche Beziehung: Ehefrau, geschäftl. Gesellschafterin RpDoc Solutions GmbH	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med. Häuser, Winfried	Nein	Nein	Biotechvents	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med. Jacobs, Andreas	Nein	Nein	Pfizer	Nein	Robert Bosch Stiftung	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med. Jessen, Frank	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
FD Dr. med. Hans-Joachim, Kahlitz	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Kasperk, Hans-Christian	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med. Winfried V., Kern	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med. Kleistein, Jan	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Dr. rer. nat. Klau, Christoph	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Dr. med. Klein-Weigel, Peter	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Loskill, Hannelore	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Michel, Martin	Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, Dr. Wilmar Schwabe, Astellas	Nein	Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, Dr. Wilmar Schwabe, Astellas	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	Arzneimittel genannter Hersteller (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. med. Niebling, Wilhelm	CEA	Nein	Ärztliche Organisationen	Nein	Öffentliche Gelder	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Dr. Flocke, Cesine	Nein	Nein	Apotheker-kammern	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Dr. Rémy, Constanze	Nein	Nein	Apotheker-kammern	Zeitschrift Krankenhauspharmazie	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Pharm. D. (UFL, USA) Riehling, Ina	Nein	Deutscher Apotheker Verlag, Tilray	Apothekerkammern Deutscher Apotheker Verlag, KIVHC GmbH, Bionorica ethics, Pfizer	Deutscher Apotheker Verlag, Avodas	Nein	keine	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med. Ritter, Christoph	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med. Schäfer, Harald	Nein	Boehringer Ingelheim, Boehringer Ingelheim, BMS, MSD, AstraZeneca	Novartis, Berlin Chemie, Pfizer, Boehringer, AstraZeneca	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	Arzneimittel genannter Hersteller (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. med. von Scheidt, Wolfgang	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med. Seyfert, Ulrich	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med. Spranger, Joachim	Alexion, Bayer AG	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	Arzneimittel genannter Hersteller (gering), Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. med. Thiem, Ulrich	C-BA BMBF, Langbehn-Stiftung HH	Nein	Novartis, MediConsult GmbH	Nein	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine
Dr. Wallering, Isabel	--	Patientenverbände, Projektbeirat MCM8	Apothekerkammern Deutscher Apothekerverlag, Omnicell, Ategris GmbH	Deutscher Apotheker-verlag	Nein	Nein	Mitglied in wissenschaftlichen Fachgesellschaften	kein Thema (keine), keine

Anlage 4: Datensatzbeschreibung Krankenkassenabrechnungsdaten

Datensatzbeschreibung der Routinedaten

Kategorie	Versicherter
Feldname	Datentyp
KVNR	string

Kategorie	Rezept
Feldname	Datentyp
PZN	integer
Anzahl	integer
Datum	date
LANR	string

Kategorie	Diagnosen
Feldname	Datentyp
ICD	string
Datum	date
LANR	string

Kategorie	Prozeduren
Feldname	Datentyp
OPS	string
Datum	date
Lokalisation	string
LANR	string

Kategorie	Prozeduren
Feldname	Datentyp
OPS	string
Datum	date
Lokalisation	string
LANR	string

Kategorie	Krankenaus
Feldname	Datentyp
IK	string
Referenz301	string

Kategorie	Heilmittel
Feldname	Datentyp
Leistungsart	string
Leistung	string
Leistungserbringer	string

Kategorie	Hilfsmittel
Feldname	Datentyp
Positionsnummer	long
DatumVon	date
DatumBis	date
Anzahl	integer
LANR	string

Anlage 5: Rekrutierungsschreiben an Ärzt:innen

Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, 44127 Dortmund

Vorstand

Projekt AdAM
Arzt-Anschreiben vor Einschreibung mit Infoblatt und
ATE

Adressblock
Arzt in HBSNR

Ansprechpartner: Service-Center
Telefon: 0231 9432-1000
Telefax: 0231 9432-87053
E-Mail: service-center@kvwl.de
Internet: www.kvwl.de

Datum: 8. Mai 2017

Innovationsfonds-Projekt AdAM Ihre Teilnahme und Einladung zur Informationsveranstaltung

Anrede_kollegial,

nicht selten werden multimorbide Patienten mit mehreren Grunderkrankungen von mehreren Ärzten mit verschiedenen Arzneimitteln behandelt. Für Sie als behandelnder Hausarzt ist die Gesamtmedikation Ihrer Patienten in diesen Fällen oft schwierig zu überblicken. Gleichzeitig ist eine optimierte Arzneimittel-Therapie ein wichtiger Bereich der ärztlichen Tätigkeit.

Genau an dieser Stelle setzt „AdAM“ an – ein bundesweit einmaliges Modellprojekt zur besseren Betreuung von Patienten mit Multimedikation (sog. Polypharmazie-Patienten). Mithilfe einer digitalen Softwareunterstützung von KVWL und Barmer Krankenkasse haben Sie die Therapie Ihrer Patienten immer im Blick.

Den detaillierten Ablauf des Projektes haben wir für Sie in der Anlage auf einem Infoblatt, welches die Ziele von „AdAM“ und die für Sie relevanten Abläufe erklärt, übersichtlich dargestellt. Sichern Sie sich rechtzeitig einen der wenigen Teilnehmerplätze.

Bitte übersenden Sie uns dafür zeitnah die beigefügte „AdAM“-Teilnahmeerklärung unterschrieben im Original zurück. Einen Freiumschlag haben wir beigefügt. Ebenfalls finden Sie in der Anlage eine Kopie des Vertrages zu Ihrer Information.

Falls Sie sich für eine Projektteilnahme entscheiden, bieten wir Ihnen zusätzlich eine Informationsveranstaltung im Ärztehaus in Dortmund an, und zwar am **Mittwoch, 7. Juni, um 16 Uhr**. Die Veranstaltung ist mit zwei Fortbildungspunkten von der Akademie für ärztliche Fortbildung zertifiziert. Bitte melden Sie sich mit dem beiliegenden Antwortfax bis zum 19. Mai 2017 an und bringen für die Zertifizierung Ihren Barcode-Aufkleber mit.

Während der dreijährigen Projektlaufzeit werden wir weitere Veranstaltungen und auch Fortbildungen auf regionaler Ebene anbieten. Wir werden Sie rechtzeitig darüber informieren.

Schon jetzt möchten wir uns für Ihr Interesse bedanken und freuen uns auf Ihre Impulse bei diesem zukunftsweisenden Projekt.

Für Fragen zum Projekt erreichen Sie gerne unser Service-Center unter o. g. Rufnummer.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen



Dr. med. Wolfgang-Axel Dryden
1. Vorsitzender

Anlage



Fax-Antwort

an 0231 9432-87053

An: Geschäftsbereich Verordnungsmanagement

Von: *LANR – Name Arzt (vorausgefüllt)*

Betreff: Informationsveranstaltung AdAM am 07.06.2017,
 KVWL Dortmund

Ich melde mich zur zertifizierten Informationsveranstaltung „AdAM“ am 07.06.2017 von 16:00 Uhr bis 18:00 Uhr in 44141 Dortmund, Robert-Schimrigk-Straße 4-6 (KVWL) an.

Datum

Unterschrift + Stempel



Ihre Anmeldung erfolgt automatisch.
Sie erhalten keine Anmeldebestätigung.

Anlage 6: Flyer für Ärzt:innen



WAS WILL AdAM ERREICHEN?

Verbesserte Versorgung von Patienten

- Ziel von **AdAM** ist eine verbesserte Versorgung von Patienten, die eine kontinuierliche Medikation mit fünf oder mehr Wirkstoffen über mindestens zwei Quartale hinweg erhalten.
- Sie als behandelnder Arzt bekommen dabei über eine spezielle Software nicht nur eine strukturierte Übersicht der eigenen Verordnungen, sondern auch über die Verordnungen der mitbehandelnden Fachkollegen.
- Ergänzt durch patientenspezifische Hinweise zu Kontraindikationen, potentiellen Wechselwirkungen, sowie Rote-Hand-Briefe und andere relevante Aspekte ist somit eine strukturierte und optimierte Betreuung der Patienten möglich.
- Damit verbessern sich die Qualität und die Sicherheit der Arzneimitteltherapie.
- Über zwei Jahre können in diesem Programm bis zu 40.000 BARMER-Patienten versorgt werden.

SIE HABEN INTERESSE AN AdAM UND WOLLEN SICH EINSCHREIBEN?

Dann kontaktieren Sie **Julia Jachmich** unter:
0231/94 32 95 50
oder besuchen Sie unsere Website zum Projekt:
www.kvwl.de/adam

KVWL Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe | **BARMER**

AdAM Ein Projekt von BARMER und KVWL

Mit AdAM wissen Sie mehr!

FÜR DEN OPTIMALEN DURCHBLICK IN DER MULTIMEDIKATION

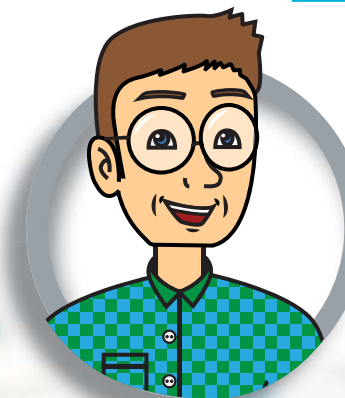


WAS IST AdAM?

Gemeinschaftsprojekt von KVWL und BARMER

- **AdAM** ist ein Gemeinschaftsprojekt von KVWL und BARMER und steht für „Anwendung für digital unterstütztes Arzneimitteltherapie-Management“.
- Das Projekt wird in Kooperation mit verschiedenen Universitäten in NRW und Hessen durchgeführt und mit Mitteln aus dem Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses gefördert.
- **AdAM** sorgt für einen softwaregestützten, kompletten Überblick über die Multimedikation bei Patienten mit Polypharmazie.
- Das Medikationsmanagement in **AdAM** unterstützt den Hausarzt durch konkrete Hinweise zu AMTS-Risiken seiner Patienten.

AdAM IST GUT FÜR SIE UND IHRE PATIENTEN!





WIE PROFITIEREN SIE KONKRET VON AdAM?

Stärkt die Rolle des Hausarztes

- **AdAM** stärkt die Rolle des Hausarztes und seine Kompetenz gegenüber dem Patienten im Bereich der Multimedikation.
- **AdAM** schafft Transparenz, denn Sie als Hausarzt sehen im System auch, was Fachärzte verschreiben.
- **AdAM** legt eine fundierte Basis, um Risiken der Medikation, Dosierungen etc. zu managen.
- Mit **AdAM** erhalten die Hausärzte in Westfalen-Lippe ein aktives Gestaltungspotential und positionieren sich als Innovationstreiber in Sachen Multimedikation.

Die Vorteile von AdAM für Sie auf einen Blick:

- **Mehr wissen:** Softwaregestützter kompletter Überblick über Multimedikation
- **Besser bewerten:** Optimierte Dosierung sowie fundierter Risikocheck
- **Zielgerichtet verbessern:** Den Patienten noch besser betreuen und therapieren

Ihr Aufwand wird mit 80 Euro je Patient und Jahr vergütet. Sollte eine Rücksprache mit dem mitbehandelnden Fachkollegen notwendig sein (Facharztkonsil), kommen weitere 40 Euro je Patient und Jahr hinzu.

Durch die extrabudgetäre Honorierung haben Sie mehr Zeit, mit Ihren Patienten Risiken und Optimierungsmöglichkeiten zu diskutieren und eventuelle Verbesserungspotenziale zu definieren.



WELCHE VORTEILE HABEN IHRE PATIENTEN?

Größere Sicherheit in der Medikation

- Ihr Patient erhält eine noch größere Sicherheit in seiner Medikation – weil er weiß, dass Sie als betreuender Arzt einen umfassenden Überblick über seine therapeutische Situation haben.
- Ihr Patient weiß, dass sein Arzt mit **AdAM** eine optimale Arzneimitteltherapie gewährleisten kann, so dass er sich gut betreut und aufgehoben fühlt.

WELCHE ÄRZTE UND PATIENTEN KÖNNEN TEILNEHMEN?

Teilnahme-Voraussetzungen für Ärzte:

- Zugelassene Allgemeinmediziner, Praktische Ärzte, hausärztlich tätige Internisten
- Mitglied der KVWL
- Relevante Zahl an BARMER-Patienten mit Polypharmazie
- Zugang zum geschützten Mitgliederportal der KVWL
- Schriftliche Teilnahmeerklärung

Teilnahme-Voraussetzungen für Patienten:

- BARMER-Versicherter
- Mehr als fünf verschiedene Wirkstoffe über mindestens zwei Quartale
- Mindestens 18 Jahre alt
- Auch für Heimpatienten und HzV-Patienten
- Schriftliche Zustimmung und Datenfreigabe muss vorliegen



WARUM EINE WISSENSCHAFTLICHE STUDIE?

Überführung in die Regelversorgung

AdAM ist ein durch den Innovationsfonds gefördertes Forschungsprojekt mit einer wissenschaftlichen Evaluation.

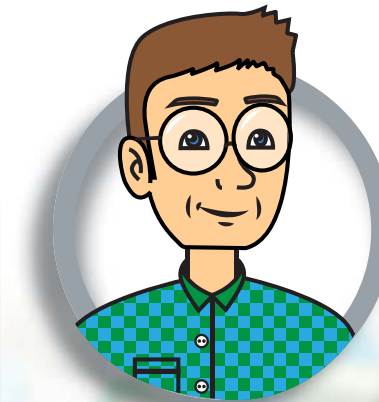
Ziel: Es sollen im besten Falle durch eine positive Evaluation so belastbare Daten zusammengetragen werden, dass von allen Seiten eine schnellstmögliche Überführung in die Regelversorgung gefordert wird.

Aus diesem Grund sind auch verschiedene Universitäten an der wissenschaftlichen Begleitung und Evaluation von **AdAM** beteiligt.

Nach Ihrer Einschreibung werden Sie – wie bei einer klinischen Studie auch – zufällig der Interventions- oder Kontrollgruppe zugeordnet.

Die Interventionsgruppe kann sofort starten. Die Kontrollgruppe startet fünf Quartale später. Selbstverständlich werden auch die Praxen der Kontrollgruppe regelmäßig mit Informationen zum Projektstand versorgt.

Zur Evaluation ist es wichtig zu wissen, dass es keine artzindividuelle Auswertung gibt, sondern die Interventionsgruppe als Ganzes mit der Kontrollgruppe verglichen wird. Die artzindividuellen Daten werden dabei anonymisiert.



AdAM WIRD WISSENSCHAFTLICH BEGLEITET UND AUSGEWERTET!



WIE LÄUFT DAS PROJEKT AB?

Das Projekt AdAM läuft bis zum **31.12.2019**.



Teilnahmeerklärung unterschreiben und abschicken



Randomisierung und Mitteilung an den Arzt, zu welcher Studien- gruppe er gehört



Freischaltung der AdAM-Software im Mitgliederportal der KVWL



Vorgeschlagene Patienten einschreiben



Patienten mithilfe der AdAM-Software während der Projekt- laufzeit betreuen

Die artzseitige Evaluation erfolgt über einen anonymisier- ten Feedbackbogen. Für die Evaluatoren werden lediglich pseudonymisierte Daten bereitgestellt. Die Krankenkasse hat keinen Zugriff auf die verschlüsselten Daten der AdAM-Software.

Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, 44127 Dortmund

An LANR in Praxis

Ansprechpartner: Julia Jachmich
Telefon: 0231 9432-9550
Telefax: 0231 9432-89550
E-Mail: adam@kvwl.de
Internet: www.kvwl.de/adam

Datum: 11. Juni 2018

Innovationsfonds-Projekt AdAM

Anrede foermlich,

vielen Dank für Ihre Anmeldung zu AdAM. Die Universität Bochum hat Sie in die Interventionsgruppe, die ab sofort beginnt die Polypharmazie-Patienten zu betreuen, randomisiert. Die Genehmigung hierfür befindet sich im Anhang.

Die AdAM-Software ist für Sie freigeschaltet.

Mit der Software können Sie Ihre BARMER Patienten zur Polymedikation beraten. Sie benötigen dazu die Einwilligung des Patienten, damit Sie auch die Verordnungen anderer Ärzte einsehen dürfen. Daher erhalten Sie in einigen Tagen vorausgefüllte Patiententeilnahmeerklärungen per Post von der BARMER. Nach Unterschrift des Patienten schicken Sie bitte die Patiententeilnahmeerklärung im Original an die KVWL. Freiumschläge hierfür finden Sie in der Anlage zu diesem Schreiben.

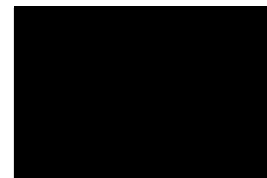
Zum Starten der Software in Ihrer Praxis finden Sie im Anhang eine Kurzanleitung, sowie Hinweise zum Abrechnen.

Wenn Sie Fragen zum Projekt oder zur praktischen Arbeit haben, kontaktieren Sie bitte Frau Jachmich unter der Rufnummer 0231 9432-9550.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Mathias Flume
Geschäftsbereichsleiter Verordnungsmanagement



Julia Jachmich
Beratende Apothekerin

Anlage

Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, 44127 Dortmund

LANR in Praxis

Ansprechpartner: Julia Jachmich
Telefon: 0231 9432-9550
Telefax: 0231 9432-89550
E-Mail: adam@kvwl.de
Internet: www.kvwl.de/adam

Datum: 11. Juni 2018

Innovationsfonds-Projekt AdAM: Genehmigung zur Teilnahme

Anrede foermlich,

wir erteilen Ihnen hiermit widerruflich ab dem 1. April 2018 die Genehmigung, Leistungen nach dem Vertrag AdAM durchzuführen und abzurechnen.

Die Regelungen des Vertrages sind zu beachten und einzuhalten. Die Genehmigung kann widerrufen werden, wenn die Anforderungen und Verpflichtungen nicht oder nicht ordnungsgemäß erfüllt werden. Darüber hinaus steht die Genehmigung unter der Bedingung, dass Sie als Vertragsarzt zugelassen / angestellt sind. Diese Genehmigung wurde auf der Grundlage der geltenden gesetzlichen und vertraglichen Regelungen erteilt. Sollten sich die Voraussetzungen für die Erteilung der Genehmigung ändern, würden wir Sie rechtzeitig über die sich für Sie ergebenden Rechtsfolgen informieren.

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist bei der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe, Robert-Schirrigk-Str. 4-6, 44141 Dortmund, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

Mit freundlichen Grüßen



Andreas Kintrup
Geschäftsbereichsleiter Versorgungsqualität

An LANR in Praxis

Ansprechpartner: Julia Jachmich
Telefon: 0231 9432-9550
Telefax: 0231 9432-89550
E-Mail: adam@kvwl.de
Internet: www.kvwl.de

Datum: 11. Juni 2018

Innovationsfondsprojekt AdAM – Einladung zu einem klinischen und technischen Erfahrungsaustausch

Anrede foermlich,

vielen Dank für Ihre Mitarbeit am Projekt AdAM. Mit Hilfe einer digitalen Softwareunterstützung haben Sie zukünftig arztübergreifend die gesamte Therapie Ihrer teilnehmenden Patienten immer im Blick.

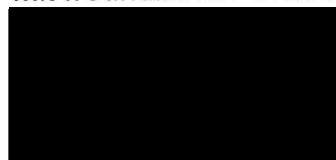
Um uns über Ihre ersten klinischen und technischen Erfahrungen mit dem Projekt AdAM austauschen zu können, möchten wir Sie einladen zu einem ersten Treffen am

10.07.2018 um 19 Uhr in Münster oder
17.07.2018 um 19 Uhr in Dortmund.

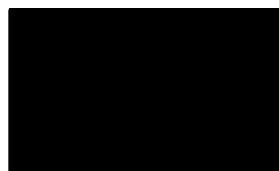
Innerhalb dieses Treffens möchten wir Ihnen, unabhängig davon, ob Sie sich schon mit der Software gearbeitet haben oder nicht, Tipps für den Praxisalltag geben und mit Ihnen erste Multimedikationen genauer betrachten. Mehrere Kollegen von Ihnen testen die Software bereits seit über fünf Monaten für uns und stehen uns mit Ihren vertieften Erfahrungen zur Seite. Für die Fortbildung haben wir Fortbildungspunkte bei der Ärztekammer Westfalen-Lippe für Sie beantragt. Bitte nutzen Sie das Fax-Formular im Anhang zur Anmeldung.

Für Fragen erreichen Sie gerne Frau Jachmich oder das Team des Verordnungsmanagements telefonisch oder per E-Mail.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Mathias Flume
Geschäftsbereichsleiter



Julia Jachmich
Beratende Apothekerin

Fax-Antwort

an 0231 9432-89550

An: Geschäftsbereich Verordnungsmanagement
Von: **Arztname komplett**
LANR: **xxx**
BSNR: **xxx**
Betreff: Fortbildungsveranstaltung zum Innovationsprojekt „AdAM“

Bitte ankreuzen

- Ich melde mich zur Fortbildungsveranstaltung am 10.07.18 um 19 Uhr in Münster an.
- Ich melde mich zur Fortbildungsveranstaltung am 17.07.18 um 19 Uhr in Dortmund an.
- Ich brauche Informationen zum Projekt. Bitte rufen Sie mich unter
Tel. _____ zwischen _____ Uhr und _____ Uhr an.

Datum

Unterschrift + Stempel

An HBSNR in Praxis

Ansprechpartner: Julia Jachmich
Telefon: 0231 9432-9550
Telefax: 0231 9432-89550
E-Mail: adam@kvwl.de
Internet: www.kvwl.de

Datum: 11. Juni 2018

Innovationsfondsprojekt AdAM – Einladung für Ihre Medizinischen Fachangestellten

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für Ihre Mitarbeit am Projekt AdAM.

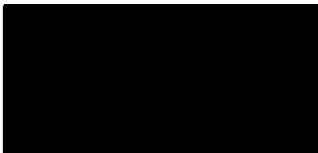
Mehrere Praxen haben uns angefragt, ob wir auch Informationsveranstaltungen für MFAs zu AdAM anbieten. Ziel ist es, dass Ihre Mitarbeiter/-innen Sie effektiv von der Datenvorbereitung bis zur Abrechnung organisatorisch unterstützen können.

Dienstag, den 26.06.2018 um 19 Uhr in Münster oder
Dienstag, den 03.07.2018 um 19 Uhr in Dortmund.

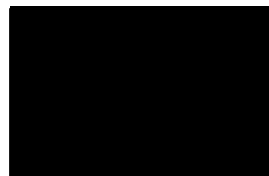
Falls Sie Bedarf für Ihre Mitarbeiter/-innen sehen, schicken Sie uns bitte die vorbereitete Fax-Antwort zurück.

Für Fragen erreichen Sie gerne Frau Jachmich oder das Team des Verordnungsmanagements telefonisch oder per E-Mail.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Mathias Flume
Geschäftsbereichsleiter



Julia Jachmich
Beratende Apothekerin

Anlage

Fax-Antwort

an 0231 9432-89550

An: Geschäftsbereich Verordnungsmanagement

Von: **Praxisname komplett**

BSNR: **xxx**

Anzahl MFAs: _____ (maximal 3), die an der Veranstaltung teilnehmen

Betreff: MFA-Veranstaltung zum Innovationsprojekt „AdAM“

Bitte ankreuzen

- Ich melde meine Mitarbeiter/-innen zur Fortbildungsveranstaltung am 26.06.2018 um 19 Uhr in Münster an.
- Ich melde meine Mitarbeiter/-innen zur Fortbildungsveranstaltung am 03.07.2018 um 19 Uhr in Dortmund an.
- Ich brauche Informationen zum Projekt. Bitte rufen Sie mich unter
Tel. _____ zwischen _____ Uhr und _____ Uhr an.

Datum

Unterschrift + Stempel

Erste Schritte zu der AdAM-Software eMMa

Wie kann ich auf die Software eMMa zum Arzneimitteltherapie-Management zugreifen?

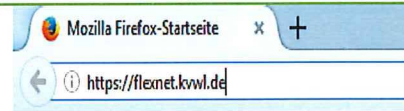
- 1 **Internet Browser** Firefox, Safari, Google Chrome oder Internet Explorer öffnen. Wir empfehlen Firefox.



- 2 A) SafeNet: <https://kvwl.kv-safenet.de> eingeben



- B) FlexNet: <https://flexnet.kvwl.de> eingeben & Token bereithalten



- 3 **Benutzerdaten** für das sichere Mitgliederportal der KVWL eingeben.

Diese wurden Ihnen von der KVWL zugeschickt. Evtl. hält Ihre MFA diese zum Hochladen der Abrechnung vor.

Ihre MFA kann einen separaten Zugang zu AdAM erhalten, um Sie bei der Arbeit zu unterstützen.

Keine Benutzerdaten? Rufen Sie den Mitgliedersupport unter 0231 9432-1000 an.



- A) SafeNet B) FlexNet

- 4 Das Mitgliederportal erscheint: Klicken Sie auf die Kachel **AdAM** und dann auf den **Button AMTS-Anwendung starten**.



- 5 Die Anwendung **RpDoc eMMa** öffnet sich.



Troubleshooting

1 Ich bekomme eine Fehlermeldung angezeigt. Drücken Sie F5 → Die Seite lädt erneut.

2 Ich warte sehr lange, aber es passiert nichts. Versuchen Sie Folgendes:

Gehen Sie **Zurück zur Startseite** von eMMA.

Die Verbindung zu eMMA wird neu aufgebaut.

Gehen Sie **Zurück zur Anmeldung** im Mitgliederportal.

Die Verbindung zum Mitgliederportal wird neu aufgebaut.

3 Ich habe Probleme beim Log-in: Ich bekomme die Meldung **Session abgelaufen**. Ggf. kann es helfen, die Cookies im Browser zu löschen: Drücken Sie STRG-Shift-Entf. Es erscheint ein Dialog. Dort „Cookies löschen“ anklicken, bestätigen und den Browser neu starten.



Bei **technischen Fragen** wenden Sie sich an unser Service Center: Tel. 0231 9432-1000

Bei **fachlichen oder pharmakologischen Fragen** wenden Sie sich an:

Frau Jachmich, Beratende Apothekerin,
KVWL

Frau Richard, Verordnungsmanagement,
KVWL

oder an das Team des
Verordnungsmanagements.



Tel.: 0231 9432-9550
E-Mail: adam@kvwl.de

Abrechnung eines AdAM-Patienten

Die Abrechnung kann einmal jährlich pro Patient, wie im Folgendem beschrieben, getätigt werden:

- 1) Patiententeilnahmeerklärung (PTE) vom Patienten unterschreiben lassen (es reicht einmalig für das Projekt).
- 2) Der abrechnende Arzt muss mit LANR im Briefkopf der PTE stehen.
Gemeinschaftspraxen: Die PTE ist arztbezogen. Lassen Sie daher den Patienten einen Arzt Ihrer Praxis eine PTE unterschreiben.
- 3) Die unterschriebene PTE muss innerhalb von 14 Tagen an die KVWL geschickt werden.
- 4) Der Patient muss in der AdAM-Software als „eingewilligt“ eingetragen sein.
- 5) Zur Abrechnung mit der KVWL tragen Sie folgende Symbolnummern (SNR) ein:

Motivation des Patienten und Überprüfung der Medikation	SNR 91871	80 €/Jahr/Patient
Konsil (als Hausarzt)	SNR 91872	40 €/Jahr/Patient für den Hausarztanteil
Konsil (als Facharzt)	SNR 91873	40 €/Jahr/Patient für Facharztanteil



Bei Fragen zur Abrechnung kontaktieren Sie unser



SERVICE-CENTER

Tel.: 0231 9432-1000

Mo - Do: 7:30 - 17:30 Uhr
Fr: 7:30 - 15:00 Uhr

NOX

Entgelt
zahlt
Empfänger

Deutsche Post 
ANTWORT

Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe

Projekt AdAM

Robert-Schimrigk-Straße 4-6
44141 Dortmund

Anlage 8: Flyer für Versicherte

Was geschieht mit meinen Daten?

Der vollständige Zugriff auf die bei der BARMER gespeicherten Behandlungsdaten ist nur Ärzten möglich, denen die Teilnahme- und Einverständniserklärung schriftlich erteilt wurde. Die für das Projekt erfassten Daten werden verschlüsselt übertragen und verschlüsselt gespeichert. Die Daten können daher nur von den berechtigten Ärzten gelesen und verändert werden.

Die von Ihnen unterschriebene Teilnahme- und Einverständniserklärung wird von der Arztpraxis an die Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe übermittelt und dort elektronisch erfasst. Anschließend wird die Teilnahme- und Einverständniserklärung an die BARMER digital weitergeleitet. Alle teilnehmenden Versicherten werden bei der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe und der BARMER zum Zweck der Projektdurchführung und der Leistungsabrechnung registriert.

Das Projekt wird wissenschaftlich ausgewertet, wobei Ihr Name und andere Identifikationsmerkmale (z. B. Versichertennummer) durch ein Pseudonym ersetzt werden, sodass man bei der Auswertung nicht auf die Identität der teilnehmenden Personen rückschließen kann. Die Auswertung erfolgt durch die am Projekt teilnehmenden Universitäten. Ziel ist es zu prüfen, inwieweit Patienten und Ärzte von dem Projekt profitieren.

Falls Sie zu einem späteren Zeitpunkt Ihre Einwilligung zur Teilnahme widerrufen, werden alle Daten, die im Rahmen des Projektes erhoben wurden, gelöscht.

Impressum

Herausgeber
BARMER, Postfach 110704, 10837 Berlin
Stand: Juni 2019



BARMER

Arzneimittel sicher einnehmen

Anwendung für ein digital gestütztes
Arzneimitteltherapie-Management

AdAM Ein Projekt von
BARMER und
KVWL

An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Ihre an dem Projekt teilnehmende Hausärztin bzw. Ihr teilnehmender Hausarzt steht Ihnen gern für weitere Informationen zur Verfügung.

Unter www.kvwl.de/adam
finden Sie alle an dem Projekt teilnehmenden Ärzte.

Ihre **BARMER** steht Ihnen ebenfalls für weitere Fragen telefonisch aus dem deutschen Fest- und Mobilfunknetz unter der **kostenfreien Rufnummer 0800 333 004 327-331** zur Verfügung.

AdAM Ein Projekt von
BARMER und
KVWL



61001 0619

BARMER

Damit Ihre Arzneitherapie so sicher wie möglich ist



Für viele Krankheiten stehen uns heute wirksame Arzneimittel zur Verfügung. Und es kann vorkommen, dass Sie mehrere Arzneimittel einnehmen müssen. Das Projekt AdAM soll dabei helfen, dass Sie Ihre Medikamente optimal aufeinander abgestimmt einnehmen können. Das Projekt ist auf die Region Westfalen-Lippe begrenzt und wird mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen O1NVF16006 gefördert.

Warum wird das Projekt durchgeführt?

Ziel von AdAM ist die verbesserte Versorgung der BARMER Versicherten, denen wegen chronischer Erkrankungen dauerhaft mehrere Medikamente verordnet werden. Bei diesen Versicherten ist das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen besonders hoch. Durch AdAM soll die medikamentöse Therapie sicherer werden.



Welchen persönlichen Nutzen haben Sie von der Teilnahme an dem Projekt?

Nur wenn Ihre Ärztin/Ihr Arzt alle Informationen zu Ihrer Krankengeschichte und Vorbehandlung kennt, kann die bestmögliche Therapieentscheidung für Sie getroffen werden. Wenn Sie an dem Projekt AdAM teilnehmen, stellt die BARMER Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt die bei der Krankenkasse gespeicherten alle für Ihre Behandlung notwendigen medizinischen Informationen der letzten drei Jahre elektronisch zur Verfügung. Hierzu zählen eine Übersicht der mitbehandelnden Ärztinnen bzw. Ärzte, alle dokumentierten Diagnosen, alle abgerechneten Rezepte sowie Informationen zu Krankenhausaufenthalten (stationäre Diagnosen, Aufnahme- und Entlassungsdatum, Krankenhausname). Durch den Einblick in diese Daten erhalten die Ärzte eine Übersicht über das bisherige Behandlungsgeschehen und können so zum Beispiel gefährliche Wechselwirkungen von Arzneimitteln besser erkennen.

Wie ist der Ablauf des Projektes?

Nachdem Sie von Ihrer Ärztin bzw. Ihrem Arzt ausführlich über das Projekt informiert wurden, erklären Sie schriftlich Ihre Teilnahme. Die teilnehmenden Ärzte erhalten unmittelbar danach die Möglichkeit, Ihre bei der BARMER gespeicherten Behandlungsdaten einzusehen. Dies wird durch eine besonders abgesicherte Datenverbindung von der Arztpraxis über die Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe (KVWL, Sitz in Dortmund, www.kvwl.de) zum Rechenzentrum der BARMER (gkv informatik, Sitz in Wuppertal, www.gkvi.de) ermöglicht. In der Hausarztpraxis werden dann die bei der BARMER gespeicherten Daten im Rahmen des persönlichen Behandlungsgesprächs mit den aktuellen Informationen abgeglichen. Sollten für ein Arzneimittel, das Sie einnehmen, neue Risiken identifiziert worden sein, werden die Ärzte dazu umgehend informiert. Die Therapiefreiheit der Ärzte wird dadurch nicht eingeschränkt. Sollte es erforderlich sein, nimmt Ihre Ärztin/Ihr Arzt Kontakt mit Ihren mitbehandelnden Fachärzten auf und stimmt mit diesen Ihre Medikation ab. Abschließend erhalten Sie einen auf Sie abgestimmten Medikationsplan mit allen wichtigen Informationen.



Wer darf an diesem Projekt teilnehmen?

Es können BARMER Versicherte teilnehmen, die mindestens fünf verschiedene, ärztlich verordnete Medikamente dauerhaft einnehmen und von einer am Projekt teilnehmenden Hausärztin bzw. einem Hausarzt betreut werden.

Entstehen für mich Kosten durch meine Teilnahme an dem Projekt?

Es entstehen für Sie keine Kosten durch die Teilnahme an dem Projekt.

Kann meine Teilnahme an dem Projekt vorzeitig beendet werden?

Die Teilnahmeerklärung können Sie jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne irgendwelche Nachteile in der medizinischen Behandlung widerrufen.



Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, 44127 Dortmund

**Geschäftsbereich
Verordnungsmanagement**

BSNR

Ansprechpartner: Julia Jachmich
Telefon: 0231 9432-9550
Telefax: 0231 9432-89550
E-Mail: adam@kvwl.de
Internet: www.kvwl.de

Datum: April 2019

Innovationsfondsprojekt AdAM – Erste Erfolge und Bitte um Ihre weitere Unterstützung

Kollegiale Anrede,

vielen Dank für Ihre Mitarbeit am Projekt AdAM.

Im Februar 2018 ist das Projekt AdAM als klinische Studie offiziell in den Arztpraxen gestartet. Inzwischen haben 475 Ärzte einen Zugang zu AdAM (weitere 435 folgen ab Mai als Kontrollgruppe). Sie haben über 5300 Patienten eingeschrieben.

Ich persönlich habe seit 2018 selbst Patienten für das Projekt motiviert, eingeschrieben und die einzelnen Therapien – wenn möglich – noch weiter optimiert. AdAM hat mir einen zusätzlichen Überblick über meine Patienten ermöglicht.

Als neues Vorstandsmitglied ist es mir wichtig, eines der größten Multimedikationsprojekte weiter voranzutreiben und Ihnen hilfreiche Informationen für Ihren Praxisalltag zur Verfügung zu stellen. Nutzen Sie das Potential, das Ihnen AdAM für Ihre Behandlung des einzelnen Patienten bietet und schreiben Sie Patienten ein. Für das Gelingen der Studie ist es wichtig, möglichst alle in Frage kommenden Patienten einzuschließen.

Für sämtliche Fragen und Anmerkungen – zur Einschreibung der Patienten oder zum Projekt – stehen Ihnen Frau Jachmich und das Team des Verordnungsmanagement gerne telefonisch und per E-Mail zur Verfügung.

Ich bedanke mich schon jetzt für Ihre Unterstützung.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen



Dr. med. Volker Schrage

Anlage 10: Beschreibung sekundäre Outcomes

Die Anlage ist über den folgenden Link abrufbar: [xxx \(wird ergänzt\)](#)

RESEARCH

Open Access



From sensitization to adoption? A qualitative study of the implementation of a digitally supported intervention for clinical decision making in polypharmacy

Sara Söling^{1*} , Juliane Köberlein-Neu², Beate Sigrid Müller³, Truc Sophia Dinh³, Christiane Muth³, Holger Pfaff¹, Ute Karbach⁴ and AdAM Study Group

Abstract

Objective: Formative evaluation of the implementation process for a digitally supported intervention in polypharmacy in Germany. Qualitative research was conducted within a cluster randomized controlled trial (C-RCT). It focused on understanding how the intervention influences behavior-related outcomes in the prescription and medication review process.

Methods/setting: Twenty-seven general practitioners (GPs) were included in the study in the two groups of the C-RCT, the intervention, and the wait list control group. Behavior-related outcomes were investigated using three-step data analysis (content analytic approach, documentary method, and design of a model of implementation pathways).

Results: Content analysis showed that physicians were more intensely aware of polypharmacy-related risks, described positive learning effects of the digital technology on their prescribing behavior, and perceived a change in communication with patients and pharmacists. Conversely, they felt uncertain about their own responsibility when prescribing. Three main dimensions were discovered which influenced adoption behavior: (1) the physicians' interpretation of the relevance of pharmaceutical knowledge provided by the intervention in changing decision-making situations in polypharmacy; (2) their medical code of ethics for clinical decision making in the context of progressing digitalization; and (3) their concepts of evidence-based medicine on the basis of professional experiences with polypharmacy in primary care settings. In our sample, both simple and complex pathways from sensitization to adoption were observed. The resulting model on adoption behavior includes a paradigmatic description of different pathways and a visualization of different observed levels and applied methodological approaches. We assumed that the GP habitus can weaken or strengthen interventional effects towards intervention uptake. This formative evaluation strategy is beneficial for the identification of behavior-related implementation barriers and facilitators.

(Continued on next page)

* Correspondence: sara.soeling@uk-koeln.de

¹Institute for Medical Sociology, Health Services Research and Rehabilitation Science, Department of Health Services Research, University of Cologne, Cologne, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020, corrected publication 2020. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

(Continued from previous page)

Conclusion: Our analyses of the adoption behavior of a digitally supported intervention in polypharmacy revealed both simple and complex pathways from awareness to adoption, which may impact the implementation of the intervention and therefore, its effectiveness. Future consideration of adoption behavior in the planning and evaluation of digitally supported interventions may enhance uptake and support the interpretation of effects.

Trial registration: [NCT03430336](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03430336), 12 February 2018.

Keywords: Clinical computerized decision support systems, Polypharmacy, Digitalization, Evidence-based medicine, Implementation, Qualitative study

Contributions to the literature

- Digitally supported interventions have not yet been widely evaluated, and it is necessary to demonstrate effectiveness. However, great challenges are associated with obtaining insights into the complexity of adoption behavior, and little research is available in this area.
- This qualitative research synthesis study aims to methodologically and theoretically ground the Medical Research Council's framework for the evaluation of complex interventions for obtaining an in-depth understanding of adoption behavior.
- Our analyses have shown that changes in clinical decision making about polypharmacy may occur if physicians have positive interaction experiences with the intervention, as they perceive an increased risk-awareness and willingness to base clinical decision making on scientific evidence. In comparison, physicians without digital support use habitual strategies in their daily practice to compensate for uncertainties.

Background

A worldwide need exists for optimized and technically supported polypharmacy management in primary health care; such management systems should be based on profound evidence and prevent patient harm [1]. Even though polypharmacy is a controversial term in medical articles, it is typically associated with the use of five or more drugs and defined as a multifactorial problem of older and multimorbid patients [2]. Furthermore, it is associated with excessive and unindicated drug consumption that leads to high-risk prescription scenarios for polypharmacy patients [3]. To increase patient safety and decrease the number of potentially inappropriately prescribed medications or adverse drug events, new interventions such as technology-based management solutions have been developed, implemented, and reviewed [4, 5]. It has been demonstrated that interventions with clinical decision support systems that provide patient-specific alerts have a positive effect on prescription quality and can reduce medication errors in polypharmacy [6, 7]. In addition, there is evidence that decision aids

shown on screen instead of paper-based information, as well as information provided automatically, lead to improved compliance with the recommended practice by physicians [8]. These technical solutions should enable general practitioners (GPs) to appropriately deal with high-risk prescription scenarios in polypharmacy, where they need to balance risks, benefits, and patient requests as well as avoid errors [9, 10]. Nevertheless, research regarding the implementation of health information technology is continuously reporting inconsistent effects concerning the effectiveness of technology-based interventions [7, 11].

In Germany, several health services policies have aimed to drive forward the digitalization of drug therapy safety systems and quality improvements, and many regulations are yet to be implemented in standard care [12]. In the context of the digital transformation of the German health care system, we aimed to understand primary care practitioners' perceptions of a digitally supported intervention for improving medication safety for patients with polypharmacy.

Therefore, in this qualitative study conducted within the scope of the C-RCT project "Application for a Digitally Supported Pharmacotherapy Management System" (AdAM project—original German acronym for the project), processes leading towards adoption were analyzed. Since little is currently known about the processes through which technology-based interventions produce change and through which specific pathways lead to desired outcomes via the implementation process, our implementation process evaluation focused on this area [13]. Our research topic is in line with the Medical Research Council (MRC) framework for the process evaluation of complex interventions (2015) [14]. This framework provides one of the most promising research models for process evaluation. It proposes that a key function of process evaluation is to investigate specific mechanisms through which participants' interactions with the intervention influence outcomes (mechanisms of impact). In accordance with the MRC framework, our study aimed to examine physicians' behavioral interactions with the intervention and related behavior change processes.

Our research questions were the following: (1) how are clinical decision-making processes concerning patients with polypharmacy affected by the digital intervention, and (2) how does the habitus of primary care practitioners influence the adoption of the digital intervention?

Methods

To theoretically substantiate our study, we needed to conceptualize behavior-related outcomes. Therefore, we used the definition of adoption as a phase when the decision to accept and undertake the change(s) is made [15]. “Adoption,” “usage behaviour,” or “uptake” of interventions are examples of many terms that have been used interchangeably in the field of implementation science [16]. Donaldson et al. showed that there are many theoretical approaches in implementation science that describe the same significant problem: the translation of evidence into practice [15].

The data used in this study stem from qualitative interviews and focus groups, which were collected alongside the C-RCT of the AdAM project. We investigated this topic using two different qualitative methodological approaches for data analysis: (1) We used a content-analytical approach to get an overview of the range of participants’ opinions in our study. (2) To get deeper insights into the dynamics of the change processes triggered by the intervention, we used the documentary method (interpretive methodological approach) since it is well suited for examining practical behavior-related actions and interactions [17].

An interpretive methodological approach aims to interpret qualitative data in the context of participants’ life and the interrelatedness of different aspects in life (for example individual, social, historical factors) [18]. A detailed and separate sequence analysis was conducted using a documentary methodological approach. Table 1 summarizes the methodological aspects of the study.

Data saturation was reached in an iterative process. Therefore an adequate sample size was defined as one which allows sufficiently answering the research questions and includes a range of opinions [19]. The transcription of qualitative data was done by a qualified transcription office, following specific transcription rules [20]. A smooth verbatim transcription style was used. Colloquial expressions, incorrect expressions, and incorrect sentence structures were retained. Transcripts were

analyzed in anonymized form. Data was coded by two researchers independently. MAXQDA was used to support data coding. The COREQ checklist was used as a reporting guideline (see Additional file 1) [21].

Data analysis

During the iterative coding process in qualitative data analysis, it is important for (1) content analysis to find main categories under which descriptions and narrations can be subsumed and choose a level of abstraction for labeling categories (individual, social, and health care delivery level). We are speaking about the interventional influences on different levels, if descriptions or narrations of participants indicate that. The individual level is defined by us through codes related to cognitive or emotional experiences by the physicians. The health care delivery level relates to codes that include speeches about perceived changes in interdisciplinary or doctor-patient relationships caused by the intervention that might influence future health care delivery. The social level could be seen as linked to the social group of general practitioners and their perceptions of interventional influences that change their professional role (documentary method analysis).

The (2) documentary methodological approach is related to different theoretical approaches and associated with the fields of social phenomenology, ethnomethodology, and sociology of knowledge. That approach has provided specific theoretical assumptions about the evolution of collective orientations. These are important for understanding data analysis. According to Bohnsack, practical actions and interactions are guided by the habitus of social actors, who share common experience spaces and belong to similar milieus [17].

Habitus has also been defined as an organizing structure of attitudes and dispositions or “second nature,” as the way social actors behave, act, and think; it is attained unconsciously through socialization and is internalized by the actors. As Bourdieu states, practices evolve in social contexts. They can be seen as relatively autonomous, so social actors instantly understand one another if they share a habitus that guides their practical actions [22]. We therefore assume that primary care practitioners share professional experiences that are connected to a particular habitus and guide the way they behave and interact with the intervention in the implementation process.

Table 1 Study design of formative evaluation

Qualitative approaches for data collection	Interviews, focus groups
Qualitative methodological approaches for data analyses	Content analysis, documentary method
Data synthesis	Process-oriented model of implementation pathways

Criteria for applying documentary method

The documentary method is a method of interpretation which is conducted by analyzing sequences of qualitative data (text) in a methodologically controlled way. Constitutive criteria for applying documentary method were complied with 1–3.

- 1) The selection process was passed through by screening of all interviews and focus groups. By consent, two sequences of a focus group (intervention group) were chosen on the basis of the relevance of content and specific text types included, for example narrations and descriptions [FG3, GP_AA-DD, p.5-6, p.22-24].
- 2) Interactive density of discussion during the sequences was high. By analyzing transcripts of focus group discussion, we can observe fundamental forms of sociality. The different forms of sociality are also analyzed using the methodological terminology of the documentary method. As a result, the analysis of interactive references to each other during the focus group discussion will be presented in the discourse organization [17].
- 3) The habitus reconstruction is a step in the process of data analysis with documentary method, in which it is examined how the same topic is dealt with in different ways by participants. Therefore, the different layers of knowledge are sequentially analyzed in the two steps of formulating interpretation (communicative or explicit meaning of talk) and reflective interpretation (conjunctive or implicit meaning of talk). Subsequent to the reconstruction of different layers of knowledge, the frames of orientation or habitus of actors can be described with the aim to understand what guides actors' practical actions.

Description of the intervention

The intervention evaluated in our study took place in general practices in the German state of North Rhine-Westphalia. It included multiple design components (a digitalized clinical decision support system for polypharmacy, patients' medication history and diagnostics, information about other medical specialists, training on system use, management, and technical support for the GPs, recommendations for prescribing in polypharmacy). Patient consent allows the BARMER health insurance company to transfer actual medication data to the decision support system (medication history of the last 36 months). The study's patient inclusion criteria were (1) prescription of five or more drugs continuously throughout the previous 6 months, (2) current insurance coverage by BARMER, and (3) adult without dementia.

Signed up GPs were randomized into the wait list control group or intervention group. The external system provides, e.g., data about the patient's diagnoses, treatment, and hospital stays, and includes an alert system for drug-drug, drug-disease, and drug-age interactions. After 15 months in the wait list control group, GPs switch to the intervention group and receive access to the software. GPs in the control group provide usual care. GPs are compensated for participation in the trial with €80 per year for each patient treated with the aid of the digital application. Concerning reporting standards, the TIDieR-checklist was used (see Additional file 2) [23].

Participants

All contacted GPs were established doctors and provided primary outpatient care. GPs already included in the main trial received an invitation to participate in our qualitative study. The association of statutory health insurance physicians supported the recruitment process by providing the GPs with information about participating in the process evaluation study (via fax or flyer). To participate in the study, interested GPs in the intervention and wait list control group contacted our research department. We conducted interviews with the intervention group to enter the research field and get familiar with the so far made experiences of the physicians with the intervention. Focus groups were conducted with both groups of the RCT. We aimed to compare project-related expectations and experiences, depending on the participants' C-RCT group. Participants were chosen from the RCT to evaluate the physician- and behavior-related barriers and facilitators of the implementation, which might influence the intended results of the RCT. The intervention was planned to be implemented in about 1080 practices. At the time of data collection for our qualitative study, 491 physicians were participating in both groups. Inclusion criteria were that the doctors had registered for the AdAM project and had given consent to participate in an interview or focus group with audio recording. From 36 physicians who gave us feedback for participation, 27 participants of both RCT groups were selected. The following dropout reasons were documented and represent the total number of dropouts ($n = 9$): GPs did not consent to audiotaping ($n = 6$), were not interested in participation ($n = 1$), opted out of the project ($n = 1$), or did not use the digital application ($n = 1$). All interviews with GPs of the intervention group were telephone interviews and conducted by the first author of this article (SS). Focus groups took place close to the medical practices of participating physicians, in buildings of associated medical institutions in Dortmund and Muenster. The first author of this article moderated them without the presence of non-

participants. The researcher introduced herself before all interviews and focus groups and stated her professional and occupational background (health services researcher, qualified in public health and social sciences).

Topic guides

Topic guides were used to structure the interviews and focus groups with GPs. They were created using iterative processes, applying a quality-assuring qualitative method and informed by the Consolidated Framework for Implementation Research (CFIR) [24, 25]. CFIR was used deductively and for matching the inductively developed topics. It includes a collection of important categories and a comprehensive typology in implementation research. In a workshop with a team of five multidisciplinary health services, researchers generated 17 questions related to five topics. Different topic guides for interviews and focus groups with intervention and control groups were developed and structured by main subjects and related questions. The topic guides differed in particular with regard to experiences or expectations concerning the intervention, depending on the participants' C-RCT group and in relation to the narrative stimulus at the beginning of the focus group. Narrative stimulus in the intervention group invited participants to prioritize important experiences in the interaction with the intervention. In the control group, participants were invited to prioritize important expectations of upcoming changes related to the intervention. They were applied to gain a deeper understanding of the polypharmacy management-related health care processes that GPs employed in everyday practice. We considered the topic guides an essential narration stimulus for our research focus on the understanding of participants' perspectives. The following five topics were chosen for process evaluation and qualitative data collection: (1) participants' experiences or expectations towards the AdAM project; (2) GPs' current stage of health care and polypharmacy management [26]; (3) GPs' perceptions of interdisciplinary and doctor-patient cooperation in polypharmacy management; (4) GPs' perceptions of the usability of the digitally supported intervention [27]; (5) organizational culture in the GPs' practices [28–30].

Results

In total, 27 GPs were included in our study, 15 of which were in the intervention group and 12 in the wait list control group. Table 2 shows participant characteristics as well as the average length (with range) of interviews and focus groups. From May through September 2018, in the first year of the implementation, participants were included in the evaluation study. Meanwhile, the overall recruitment process for the inclusion of GPs in the AdAM project was ongoing.

Results of content analysis

Content analysis revealed four general outcomes in both C-RCT groups. They applied to different stages of behavior-related outcomes on the individual level and the health-care delivery level. The behavior-related outcomes mentioned in stage 1 are sensitization to risks related to polypharmacy (a.1) and perceived changes of interdisciplinary and doctor-patient cooperation (b.1). In stage 2, the behavior-related outcomes mentioned are learning effects through using the digital tool (a.2), and overall perceived changes in doctor-patient communication are observed (b.2).

Physicians' views of interventional changes in stage 1

An especially prominent topic mentioned by participants was an emphasis on ideas of sensitization to risks related to polypharmacy. As they saw it, through increased transparency it would be possible to reflect on prescription practices and interdisciplinary or doctor-patient relationships in standard care (a.1).

You get a little more sensitive about the interactions, especially when it comes to specialist medication that you often don't have on your radar. [...] If the patients don't tell us that they are getting the medication, then we don't know either. [FG4, GP_CC, p.14]

I think it's good that polypharmacy is coming into focus. That doctors are sensitized to it, or that everyone is sensitized to it, and patients are also sensitized to it, and it is still a bit difficult to really get down get down from ten to five [drugs], I don't

Table 2 Characteristics of participating GPs

Intervention group	Intervention group		Wait list control group	
	Interviews	Focus groups (n = 2)	Focus groups (n = 2)	Total
Number of participants	8	7	12	27
Female % (n)	25% (2)	43% (3)	67% (8)	48% (13)
Male % (n)	75% (6)	57% (4)	33% (4)	52% (14)
Duration in minutes (min)/hours (h) average (range)	24 min (10–47)	1.21 h (1.15–1.27)	1.16 h (1.11–1.20)	

always see myself in a position to do that, but I think it is important to be more involved than in the past ten years. And the goal is really, yes, maybe less is more. [FG2, GP_DD, p.24]

Participants described a vision where better conversations, grounded on an overview of patients' medication history, would allow better care to be created. Achieving this would mean providing patients with evidence-based explanations on their medication, and for general practitioners to rethink interdisciplinary work with pharmacists, who are consistently identified as important experts (b.1).

So, they [patients] feel safer and also, I think, more confident about why they take something. Because you can explain what the tablets are really good for. [GP7, p.4]

I know it otherwise, as I said, also from the pharmacists, because I constantly or conveniently get information from them, like there is an incompatibility with azithromycin or something else. But where we have a comprehensive medication list from all kinds of doctors who have treated the patient, that has not yet existed. [FG3, GP_BB, p.8]

Physicians' views of interventional changes in stage 2

Participants expressed strong consensus on perceived learning effects triggered by the intervention: to use new, digitally enabled information on polypharmacy increases transferable knowledge into practice and changes dynamics in risky prescription scenarios. Especially the overall aim to facilitate better partnerships between actors in the communication processes related to polypharmacy prescriptions was mentioned (a.2).

I like to use it [digital tool] and see also a lot of sense in it, because I also learn again, refresh again, knowledge that is perhaps still present somewhere in the back of my mind, but to update this again, but I find this information very good.[...] It makes my work as a doctor much easier when prescribing, so I think that makes a lot of sense. [GP1, p.6]

I now find myself with my patients, well, coming to their routine visits, simply perceiving these risks more intensely and then changing it, yes, with the other patients as well, if I consider it initiated. And I found that, for example, quite good. [FG3, GP_DD, p.9]

Looking at the data together during routine visits was specifically intended to improve communication processes for individual patients. The information generated by the digital intervention was also used for initiating medication reviews with specialists (b.2).

I have patients where the medication just did not really fit and where I can exchange views with the specialists, who are also named [in the digital tool], where patients are being treated. [FG4, GP_CC, p.5]

It's good, especially for the patients, they all saw great sense in it and found it good. So, I did that mostly in the presence of the patients, so they immediately saw what kind of information there was about interactions. [GP1, p.2]

The findings by the two RCT groups were similar concerning the awareness of high-risk prescription scenarios of patients with polypharmacy and reflections on changes of professional responsibilities when using digital support for decision-making. The findings differed with regard to expectation of interventional effects. Participants in the control group expressed stronger expectations of the intervention and its effects. An additional data file shows more quotes related to interventional changes in different stages (see Additional file 3). The results of the content analysis will be used in the following to be able to interpret the connections between individual, social, and interprofessional factors in the implementation process and to understand the context in which the habitus works and can be interpreted (documentary method analysis).

Results of the documentary method analysis (formulating interpretation)

The presented core sequence analysis builds the reference point for comparisons between different text passages in our study. Different forms of sociality and the interactive references to each other during the focus group discussion are presented in the discourse organization (Table 3).

At first sight, the formulating interpretation reveals *what* GPs are discussing. It is structured by topics. The introductory subject and proposition contains the description of medication review as a professional task of pharmacists (subtopic 1). In the course of the discussion, the following additional subtopics were identified: (2) balancing the effort and usefulness of the digital intervention; (3) amount of information provided by the digital intervention; (4) deprescribing after hospital discharge; (5) evidence-based clinical decision making vs. "healing art"; (6) long-term medication and acute events.

Table 3 Core sequence analysis

Major topic: habitus of primary care physicians	
Formulating interpretation	Reflecting interpretation (discourse organization)
Subtopic 1: medication review as a professional task of pharmacists	Proposition: introduction of a new frame of orientation
Subtopic 2: balancing effort and usefulness of the digital intervention	Elaboration in the mode of a description with modifying extension
Subtopic 3: amount of information provided by the digital intervention	Background construction in the mode of exemplification with argumentative insertion
Subtopic 4: deprescribing after hospital discharge	Validated elaboration of exemplification in the mode of differentiation
Subtopic 5: evidence-based clinical decision-making vs “healing art”	Opposition in the mode of argumentation
Subtopic 6: long-term medication and acute events	Differentiation in the mode of exemplification

In the next step, the way *how* GPs are discussing these topics is considered. The core sequential analysis with a documentary method approach furthermore demands analyzing the dynamics of interactions between participants during the discussion. *How* the discussion is organized is reflected (discourse organization) and the primary care habitus (re-)constructed.

Results of the documentary method analysis (reflecting interpretation)

In the interplay of the sequence, the ambivalent attitudes of GPs towards evidence-based practices are manifested (subtopics 1–6). *How* the GPs discuss their usual deprescribing practice after hospital discharge documents implicitly a resistance towards integrating external evidence in their decision making (subtopics 4 and 5). Their practical actions are focused on reaching quick decisions on deprescribing based on their professional experience and without a need for external evidence.

In the transitional phase of the implementation of the new digital intervention, previous experiences with evidence-based guidelines are discussed. GPs perceive guidelines as contradictory and not applicable to medical practice in primary care (subtopic 5).

In this context, *how* primary care physicians can “heal” was discussed in comparison to medical specialists (e.g., surgeons), in a juxtaposition of physicians’ different voices and introduced topics. Medical specialists were described as a positive counter-horizon in comparison to primary care physicians because they routinely applied informed consent standards in therapeutic interventions. GPs discussed whether this practice should be transferred to prescribing practices in primary care settings in order to promote safer prescribing in polypharmacy and to share responsibility with the patient. The

discourse organization shows reciprocal increase and promotion, with the dramaturgical climax being reached with the “medical healing” topic (subtopic 5).

From this finding, the generic principle of the primary care habitus—the way GPs cope with the integration of external evidence-based information from the intervention—can be derived. Guidelines for polypharmacy and included external evidence-based information are negatively connotated, and integration into practice generates resistance as a short-term reaction. The benefit of the integration of external evidence was questioned in the context of what healing means in primary care settings. GPs reflected on the opportunity to “heal” patients in a primary care setting in comparison to medical specialists’ settings not being enhanced by using the external evidence base of the digital intervention. Nevertheless, the interactions of the GPs show that they know about the severe effects of polypharmacy (“not only surgeons cut sharply,” GP_DD, p.23) and about the possibility that using the digital tool might enhance the quality of polypharmacy prescriptions. GPs discussed the implementation of the digital intervention in an orientation framework that refers to concepts of evidence-based medicine, adjusted to their professional experiences in primary care settings. Physicians share this common experience space, which is an indicator of a relevant dimension that is part of the primary care habitus.

The evolution of the focus group discussion shows that additional shared experience spaces exist and that various dimensions are layered in primary care habitus. To the extent that physicians belong to different common experience spaces (dimensions) and these reciprocally overlap, the habitus is multidimensional. Another important dimension that is represented in the narrations of physicians is the reasoning about ethical orientation regarding specific values like responsibility, avoiding patient harm, and codes of ethics for healing in primary care. Furthermore, a shared experience space was discovered regarding changing decision-making situations in the context of polypharmacy (subtopic 6).

Since GPs cope with polypharmacy in everyday practice, mostly concerning patients with chronic diseases, external evidence-based information is not perceived as very relevant for decision-making. Nevertheless, the integration of external evidence-based information into practice can become more relevant for GPs in cases where the condition of a patient with polypharmacy becomes acute and the patient requires urgent care as well as in ambiguous decision-making situations. In summary, the following three dimensions are included in the multidimensional habitus and reconstructed in the shared experience spaces of physicians: (1) relevance of pharmaceutical knowledge in shifting decision-making situations in polypharmacy; (2) medical code of ethics

for clinical decision-making in the context of progressing digitalization; (3) concepts of evidence-based medicine based on professional experiences with polypharmacy in primary care settings.

Results of documentary method analysis (primary care physicians’ habitus)

As we showed in the sequence analysis, three main dimensions of habitus were reconstructed (knowledge, ethics, professional experiences). We assume that the multidimensional habitus can lead to ambiguous behavioral outcomes regarding the acceptance of an intervention. The analyzed sequence contains descriptions and narrations leading to the conclusion that professional habitus may weaken or strengthen interventional effects. Because habitus is constituted during the professional socialization of physicians and is part of their professional identity, it is interpreted as a permanent characteristic of each physician that changes rather slowly—depending on physicians’ experiences during the implementation process. We found that physicians who discuss positive learning experiences and tend to base clinical decision-making on scientific evidence also describe themselves as motivated to use the intervention. In these examples, habitus functions as a facilitator of the implementation and can strengthen interventional effects. On the other hand, when the habitus favors resistance against integrating external evidence and an

insistence on well-known practices, habitus functions as a barrier to implementation. In these cases, habitus weakens the motivation to adopt the intervention, and interventional effects on long-term outcomes are delayed.

Results of the process-oriented model of implementation pathways

We aimed to synthesize results of content analysis and documentary method in the process-oriented model of implementation pathways and identify relevant and commonly shared topics among the two C-RCT groups related to

- Stages of behavior-related outcomes and
- The individual, social, and health care delivery level.

Due to our process-related research focus, we allocated the results of content analysis to the different levels and stages in the implementation process. This approach gives us an overview of the subjectively experienced effects of the intervention as perceived by the physicians. In the context of content analytical result, the moderating influence of physicians’ habitus on adoption of the intervention is interpreted (Fig. 1). Scenarios of simple and complex pathways can be differentiated paradigmatically with increasing complexity (a–c):

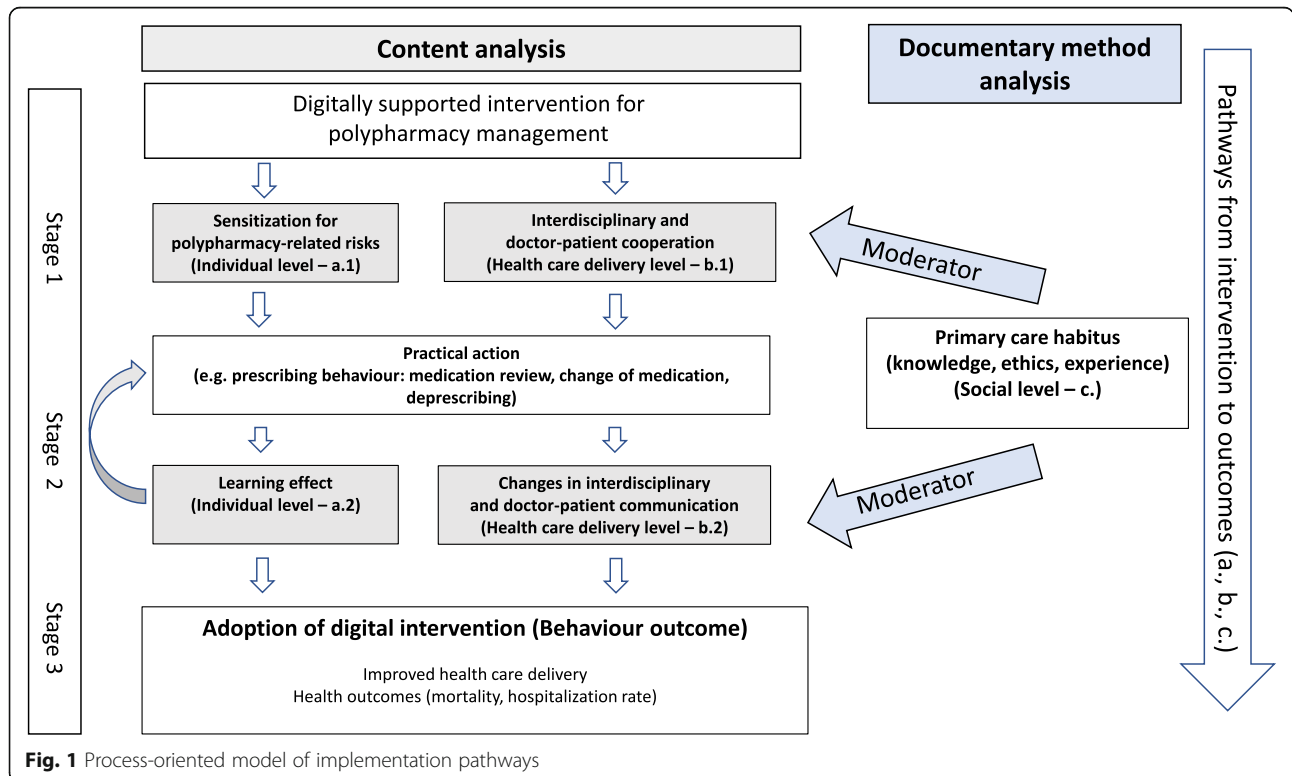


Fig. 1 Process-oriented model of implementation pathways

- a. Simple pathway (positive behavioral outcomes): On the individual level, the digital intervention influences the participants' cognitive experience of becoming sensitized to the risks associated with polypharmacy (stage 1), which leads to the practical action of changing their usual prescribing behavior. Adherence to the recommendations of the digital decision support system and the use of the pharmacological knowledge base results in a learning effect (stage 2). In a feedback loop, prescribing behavior changes sustainably, and the adoption of the intervention (stage 3)—as a regular tool in medical practice—is perceived as beneficial. The description of this pathway is informed by outcomes of content analysis on the individual level (a.1 and a.2).
- b. Complex pathways (unexpected behavioral outcomes): In the context of the digital transformation, physicians perceive a change in familiar forms of cooperation with pharmacists as experts in pharmacotherapy (health care delivery level). Physicians can digitally retrieve information and notes on pharmacotherapy. Additional information about other medical specialists involved in treatment is continuously available. As a result, overall transparency but also complexity in decision-making is increasing. Physicians seek orientation concerning mandatory ethical standards governing their professional responsibilities. The description of this pathway is informed by outcomes of content analysis on the health care delivery level (b.1 and b.2).
- c. Complex pathways (ambiguous behavioral outcomes): Primary care habitus functions as a moderator. It influences how the intervention affects short-, intermediate-, and long-term outcomes. Physicians question the benefits of using the pharmacological knowledge base of the intervention for clinical decision-making. Sensitization to polypharmacy-related risks through the use of the digital intervention is hindered, and learning effects are not experienced (individual level). The impact of risky prescribing behavior on patients' well-being is trivialized by GPs, and information is not shared with patients (health-care delivery level). The usual prescribing practice is maintained (stage 2). The adoption of the intervention is delayed, depending on the level of the primary care habitus, until the benefits of its use are perceived (stage 3). The description of this pathway is informed by outcomes of content analysis and documentary method analysis (c.).

Discussion

This study provides fresh insights into a specific aspect of the implementation process: the complexity of adoption behavior. Our findings show that in implementation science, the combination of qualitative methodological approaches like content analysis and documentary method analysis (habitus reconstruction), and visualization of implementation pathways contributes to the understanding of varying adoption behaviors.

Allocating content analytic results to different stages of behavior-related outcomes adds value to the identification of different pathways. In an empirical analysis, we were furthermore able to observe that physicians' descriptions and narrations are related to experiences on the individual, health care-delivery, and social levels. Even though the habitus of physicians changes rather slowly and can weaken interventional effects promoting adoption, the analysis shows that physicians' positive interaction experiences with the intervention might influence the change in habitus in the long term. The differentiation and visualization of topics in a model of implementation pathways help understand the complexity of adoption behavior. Furthermore, specific implications and policy strategies can be derived, depending on the addressed level.

In contrast to Straßner et al. [31], we found that on the individual level, physicians consider pharmacological information an essential dimension in the prescribing process in polypharmacy. They expect the digital availability of pharmacological knowledge to simplify decision-making. Also, physicians value the fact that recommendations made by the digital intervention can be used to enhance communication about medication changes with the patient. Referring to the digital expert system makes them feel more secure when explaining any initiated medication changes.

Our findings are consistent with previous research by Bauchner, who found that the complexity of clinical decision-making by physicians is embedded in a broad context of social norms [32]. As shown by Vogd, while evidence-based medicine aims to simplify the relationship between medical science and practice, it can instead burden it with more complexity [33]. Our study supports these findings since physicians mention their need for clear external evidence on which to base their decision-making but perceive the provided information as very complex for quick decision-making in practice. Physicians compared previous experiences with evidence-based guidelines with this digital intervention in a way that questioned the benefits of using it. Unexpected in this context was the physicians' discussion of the orientation provided by ethical standards. They perceived the use of digital support to be associated with a change in professional and legal responsibilities.

Like Sinnige et al. [34], we found that physicians employ similar medication management strategies for polypharmacy, although there are variations in actual performance. Our findings also support the idea that physicians value decision support in polypharmacy, especially for geriatric and multimorbid patients. Unlike Sinnige et al., we did not find that physicians wanted the decision support option of meetings with pharmacists in which to discuss patients with complex problems. In our study, physicians perceived the digital intervention itself as a pharmacological expert system that processes patient data in a similar way as a pharmacist. It remains unclear if physicians experience the regular use of the digital intervention to replace the pharmacist, or whether an additional discussion is still needed.

Supporting the results of van de Velde et al. [8], our findings show that the adoption of the intervention critically depends on patient information being provided to physicians fast and automatically, rather than requiring a lengthy search. In Germany, a current (paper-based) medication plan has been mandatory for patients since 2016, and physicians expressed their expectation for this information to also be integrated automatically into the digital system.

Our findings have important implications for upscaling the intervention: Physicians perceive their behaviour to become more transparent through the digitalization of the prescribing process. Therefore, implemented evidence-based tools must be as transparent as possible concerning their database and underlying calculations. Increased transparency is a goal to encourage users to routinely use the intervention and accept the related workload during the implementation process.

Clinical decision-making processes in polypharmacy are influenced by the intervention on several levels that influence each other. It has been shown that there is an individual need for support in the field of polypharmacy, but the adoption of the intervention is strongly influenced by the social environment of the doctors. The professional role of GPs, which is reflected in the habitus of general practitioners and their socialization, is evidence of how strongly the social environment influences the doctors' practical actions in the prescription process and thus the adoption of the intervention. The intervention also influences and changes social relationships in the clinical decision-making process (doctor-patient, interprofessional cooperation), with doctors reporting reassurance in the prescription process while using the intervention, even though the changes in interprofessional cooperation caused by the intervention and their influence on the quality of prescriptions merit further study.

Physicians in the intervention group may change their prescribing behavior and prioritization of important

aspects of clinical decision-making when prescribing polypharmacy - in terms of examining the needs of the individual patient, scientific evidence, and medical experience. Positive interaction experiences with the intervention are associated with physicians' perceptions of an increased risk-awareness and behavioral intention to base clinical decision-making on polypharmacy prescribing on scientific evidence. In comparison, we have found that clinical decision-making on polypharmacy without digital support is associated with great uncertainty. Physicians have developed habitual strategies to compensate for these uncertainties in practice but have expressed a need for new practical approaches to the management of polypharmacy.

Strengths and limitations

The findings of this study reflect the opinions of 27 primary care physicians and provide an in-depth understanding of the GPs' expectations and interactions with the digital intervention. A purposive sampling strategy was planned to be conducted, but we were unable to choose participants exclusively by theoretical characteristics. A pragmatic decision was made to apply a convenient sampling strategy with a purposive aim to collect data from GPs of both C-RCT groups. Data analysis used qualitative data collected in the first year of implementation, so only physicians who were enrolled during that period had the opportunity to participate in our study. It can be assumed that early adopters, who participated in this initial phase of the project, are more engaged and motivated to adopt the intervention. Despite their overall interest in the project, this sample still expressed relatively stable concerns about the adoption of the system. The implication is that although over time, higher numbers of physicians are going to use the intervention, this development will not reliably directly result in routine uptake of the digital intervention in practice.

Conclusion

German physicians experience positive effects and increasing polypharmacy-related risk awareness while applying the digital intervention. They expect the digital expert system to provide reassurance during prescribing processes and benefit their communication with patients concerning medication management. However, they have not yet routinely adopted the intervention.

Physicians are relatively open to change processes in polypharmacy management. In the short term, the intervention sensitizes physicians to polypharmacy-related risks. The intervention also affects interdisciplinary and doctor-patient communication. Therefore, adoption of the digital intervention, behavior changes, and transformation of physicians' habitus are anticipated in the

intermediate and long term. To ensure uptake, it is necessary to address the above-mentioned implications, such as by promoting (1) facilitated positive learning experiences, (2) simplified evidence-based information, and (3) a clarified professional code of ethics and responsibilities. Variations in actual performance and use of the digital intervention are moderated by the physicians' multidimensional habitus (knowledge, ethics, experience). The analysis of the moderating influence of physicians' habitus adds evidence in explaining variations in the effectiveness of digital interventions on health-related outcomes.

Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s13012-020-01043-6>.

Additional file 1. COREQ (COnsolidated criteria for REporting Qualitative research) Checklist.

Additional file 2. The TIDieR (Template for Intervention Description and Replication) Checklist*.

Additional file 3. Stages of behavior-related outcomes of the digital intervention.

Abbreviations

TIDieR: Template for Intervention Description and Replication;
COREQ: Consolidated criteria for reporting qualitative research

Acknowledgements

We wish to thank Benno Flaig for his cooperation in the formative evaluation study and Silke Ohlmeier. We appreciate the project management support that we have received from BARMER (health insurance company) and KVWL (association of statutory health insurance physicians). AdAM Study Group: AdAM consortium partners: Petra Kellermann-Mühlhoff, Dipl.-Soz.-Wiss., Head of Project Management (BARMER, Wuppertal, Germany) (Petra.Kellermann-Muehlhoff@barmer.de), Lara Düvel, M.A. (BARMER, Wuppertal, Germany), Till Beckmann (BARMER, Wuppertal, Germany), Reinhard Hamerschmidt, Dipl.-Geogr., Project Manager (KVWL, Dortmund, Germany), Julia Jachmich, Dipl.-Pharm., Consulting Pharmacist (KVWL, Dortmund, Germany), Eva Leicher, Dipl.-Pharm., Consulting Pharmacist (KVWL, Dortmund, Germany), Benjamin Brandt, Project Administration (KVWL, Dortmund, Germany), Johanna Richard, PTA, Prescription Advice (KVWL, Dortmund, Germany), Frank Meyer, Dipl.-Pharm., MPH, Head of Department Corporate Development (KVWL, Dortmund, Germany), Dr. Mathias Flume, Dipl.-Pharm., MBA, Head of Division Member Service (KVWL, Dortmund, Germany), Thomas Müller, Dipl.-Ök. Member of Executive Board (KVWL, Dortmund, Germany), Prof Dr. Ferdinand M. Gerlach (Institute of General Practice, Goethe-University, Frankfurt/Main, Germany), Dr. Ana Isabel Gonzalez-Gonzalez (Institute of General Practice, Goethe-University, Frankfurt/Main, Germany), Kiran Chapidi, MBA (Institute of General Practice, Goethe-University, Frankfurt/Main, Germany), Robin Brünn (Institute of General Practice, Goethe-University, Frankfurt/Main, Germany), Peter Ihle (PMV research group, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany), Ingo Meyer, M.A. (PMV research group, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany), Prof. Dr. Nina Timmesfeld (Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Ruhr University, Bochum, Germany), Prof. Dr. Hans J. Trampisch (Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Ruhr University, Bochum, Germany), Renate Klaubner-Mielke, Dipl.-Stat. (Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Ruhr University, Bochum, Germany), Jale Basten, M.Sc. (Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Ruhr University, Bochum, Germany), Prof. Dr. Wolfgang Greiner (Faculty of Health Science, Department of Health Economics and Health Care Management, Bielefeld University, Bielefeld, Germany), Bastian Suhmann, M.Sc. (Faculty of Health Science, Department of Health Economics and

Health Care Management, Bielefeld University, Bielefeld, Germany), Alexandra Piotrowski, M.A. (Center for Health Economics and Health Services Research, University of Wuppertal, Germany), Karolina Beifuß, Dipl.-Ök. (Center for Health Economics and Health Services Research, University of Wuppertal, Germany), Sarah Meyer, M.Sc. (Center for Health Economics and Health Services Research, University of Wuppertal, Germany), Prof. Dr. Daniel Grandt (Internal Medicine I, at the Clinic Saarbrücken, Germany), Simone Grandt (RpDoc Solutions GmbH, Germany)

Authors' contributions

SS drafted the first version of the manuscript with input from JKN, HP, and UK. UK, HP, and SS designed the study. SS conducted interviews and focus groups and performed qualitative data analysis and interpretation. UK contributed to the analysis and data interpretation. CM, BSM, and TSN provided substantial conceptual input. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This study was funded by the Innovation Fund of the German Federal Joint Committee (grant no 01NVF16006). The funder had no role in the design of the study, collection, analysis or interpretation of data, or in the writing of the manuscript. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Availability of data and materials

No datasets are available from this study due to participant consent restricting data use to the research team.

Ethics approval and consent to participate

Study design and realization were presented to the ethics committee of the Medical Association of North Rhine (application no. 2017184). No objections were raised to any part of the study. All interviewees and focus group participants gave written informed consent to participate and be audiotaped.

Consent for publication

All participants gave permission for their comments to be published in anonymized form.

Competing interests

All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare that their institutions and work in the research project AdAM are financially supported through grants by the German Federal Joint Committee.

Author details

¹Institute for Medical Sociology, Health Services Research and Rehabilitation Science, Department of Health Services Research, University of Cologne, Cologne, Germany. ²Center for Health Economics and Health Services Research, Schumpeter School of Business and Economics, University of Wuppertal, Wuppertal, Germany. ³Institute of General Practice, Goethe University, Frankfurt, Germany. ⁴Department Sociology in Rehabilitation, Faculty of Rehabilitation Sciences, Technical University Dortmund, Dortmund, Germany.

Received: 29 April 2020 Accepted: 9 September 2020

Published online: 21 September 2020

References

- Molokhia M, Majeed A. Current and future perspectives on the management of polypharmacy. *BMC Fam Pract.* 2017;18(1):70 <https://doi.org/10.1186/s12875-017-0642-0>.
- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, et al. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017;17:230 <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>.
- Mortazavi SS, Shati M, Keshtkar A, Malakouti SK, Bazargan M, Assari S. Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol. *BMJ Open.* 2016;6 <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010989>.
- Meulendijk M, Spruit M, Drenth-van Maanen C, et al. General practitioners' attitudes towards decision-supported prescribing: an analysis of the Dutch

- primary care sector. *Health Informatics J.* 2013;19(4):247–63 <https://doi.org/10.1177/1460458212472333>.
5. Clyne B, Bradley MC, Hughes C, et al. Electronic prescribing and other forms of technology to reduce inappropriate medication use and polypharmacy in older people: a review of current evidence. *Clin Geriatr Med.* 2012;28(2): 301–22 <https://doi.org/10.1016/j.cger.2012.01.009>.
 6. Wolfstadt JI, Gurwitz JH, Field TS, et al. The effect of computerized physician order entry with clinical decision support on the rates of adverse drug events: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2008;23:451–8 <https://doi.org/10.1007/s11606-008-0504-5>.
 7. Lainer M, Mann E, Sönnichsen A. Information technology interventions to improve medication safety in primary care: a systematic review. *Int J Qual Health Care.* 2013;25(5):590–8 <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzt043>.
 8. van de Velde S, Heselmans A, Delvaux N, et al. A systematic review of trials evaluating success factors of interventions with computerised clinical decision support. *Implement Sci.* 2018;13(1):114 <https://doi.org/10.1186/s13012-018-0790-1>.
 9. Avery AA, Barber N, Ghaleb M, et al. Research to investigate the prevalence and causes of prescribing errors in general practice. The PRACtICE study: a report for the GMC. 2011. <https://www.gmc-uk.org/about/what-we-do-and-why/data-and-research/research-and-insight-archive/investigating-the-prevalence-and-causes-of-prescribing-errors-in-general-practice>. Accessed 22 Apr 2020.
 10. Horsky J, Aarts J, Verheul L, et al. Clinical reasoning in the context of active decision support during medication prescribing. *Int J Med Inform.* 2017;97: 1–11 <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2016.09.004>.
 11. Ammenwerth E, Schnell-Inderst P, Machan C, et al. The effect of electronic prescribing on medication errors and adverse drug events: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc.* 2008;15(5):585–600 <https://doi.org/10.1197/jamia.M2667>.
 12. Sommer H, Dwenger A. Der Aktionsplan des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland: Eine Bestandsaufnahme (Action plan of the Federal Ministry of Health for improvement of medication safety in Germany : an inventory). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* 2018;61: 1062–5 <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2778-z>.
 13. Klein KJ, Conn AB, Sorra JS. Implementing computerized technology: an organizational analysis. *J Appl Psychol.* 2001;86(5):811–24 <https://doi.org/10.1037/0021-9010.86.5.811>.
 14. Moore GF, Audrey S, Barker M, et al. Process evaluation of complex interventions: Medical Research Council guidance. *BMJ.* 2015;350:h1258 <https://doi.org/10.1136/bmj.h1258>.
 15. Donaldson NE, Rutledge DN, Ashley J. Outcomes of adoption: measuring evidence uptake by individuals and organizations. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2004;1(Suppl 1):41–52 <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2004.04048.x>.
 16. Chiu TML, Eysenbach G. Stages of use: consideration, initiation, utilization, and outcomes of an internet-mediated intervention. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2010;10:73 <https://doi.org/10.1186/1472-6947-10-73>.
 17. Bohnsack R. Documentary method. In: Flick U, editor. *The SAGE handbook of qualitative data analysis*. London: Sage Publications; 2013. p. 217–33.
 18. Ritchie J, Lewis J, Nicholls CM, Ormston R. *Qualitative research practice: a guide for social science students and researchers*. London: Sage Publications; 2013.
 19. O'Reilly M, Parker N. 'Unsatisfactory saturation': a critical exploration of the notion of saturated sample sizes in qualitative research. *Qualitative Research.* 2012;13:190–7 <https://doi.org/10.1177/1468794112446106>.
 20. Fuß S, Korbach U. *Grundlagen der Transkription: eine praktische Einführung*. Opladen & Toronto: UTB; 2019.
 21. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care.* 2007;19:349–57 <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzm042>.
 22. Bourdieu P. *The logic of practice*. Redwood City: Stanford university press; 1990.
 23. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2014;348:g1687 <https://doi.org/10.1136/bmj.g1687>.
 24. Helfferich C. *Die Qualität qualitativer Daten*. Wiesbaden: Springer; 2011.
 25. Damschroder LJ, Aron DC, Keith RE, et al. Fostering implementation of health services research findings into practice: a consolidated framework for advancing implementation science. *Implement Sci.* 2009;4:50 <https://doi.org/10.1186/1748-5908-4-50>.
 26. Sinnott C, Mercer SW, Payne RA, et al. Improving medication management in multimorbidity: development of the Multimorbidity Collaborative Medication Review And DEcision Making (MY COMRADE) intervention using the Behaviour Change Wheel. *Implement Sci.* 2015;10:132 <https://doi.org/10.1186/s13012-015-0322-1>.
 27. Brunner J, Chuang E, Goldzweig C, et al. User-centered design to improve clinical decision support in primary care. *Int J Med Inform.* 2017;104:56–64 <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2017.05.004>.
 28. Abdekhoda M, Ahmadi M, Gohari M, et al. The effects of organizational contextual factors on physicians' attitude toward adoption of Electronic Medical Records. *J Biomed Inform.* 2015;53:174–9 <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2014.10.008>.
 29. Anderson K, Stowasser D, Freeman C, et al. Prescriber barriers and enablers to minimising potentially inappropriate medications in adults: a systematic review and thematic synthesis. *BMJ Open.* 2014;4:e006544 <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006544>.
 30. Avery AJ, Rodgers S, Cantrill JA, et al. A pharmacist-led information technology intervention for medication errors (PINCER): a multicentre, cluster randomised, controlled trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet.* 2012;379:1310–9 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61817-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61817-5).
 31. Straßner C, Steinhäuser J, Freund T, et al. German healthcare professionals' perspective on implementing recommendations about polypharmacy in general practice: a qualitative study. *Fam Pract.* 2018;35:503–10 <https://doi.org/10.1093/fampra/cmz127>.
 32. Bauchner H, Simpson L, Chessare J. Changing physician behaviour. *Arch Dis Child.* 2001;84:459–62 <https://doi.org/10.1136/adc.84.6.459>.
 33. Vogd W. Professionalisierungsschub oder Auflösung ärztlicher Autonomie. Die Bedeutung von Evidence Based Medicine und der neuen funktionalen Eliten in der Medizin aus System- und interaktionstheoretischer Perspektive (An increase in professionalization or erosion of medical autonomy? The implications of evidence based medicine and the new functional elites in medicine seen from the perspective of systems and interaction theory). *Zeitschrift für Soziologie.* 2002;31:294–315.
 34. Sinnige J, Korevaar JC, van Lieshout J, et al. Medication management strategy for older people with polypharmacy in general practice: a qualitative study on prescribing behaviour in primary care. *Br J Gen Pract.* 2016;66:e540–51 <https://doi.org/10.3399/bjgp16X685681>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



RESEARCH

Open Access



How is leadership behavior associated with organization-related variables? Translation and psychometric evaluation of the implementation leadership scale in German primary healthcare

Sara Söling^{1,2*}, Holger Pfaff¹, Ute Karbach³, Lena Ansmann⁴, Juliane Köberlein-Neu² and AdAM-Study Group

Abstract

Background: The Implementation Leadership Scale (ILS) was developed to assess leadership behavior with regard to being proactive, knowledgeable, supportive, or perseverant in implementing evidence-based practices (EBPs). As part of a study on the implementation of a digitally supported polypharmacy management application in primary care, the original ILS was translated and validated for use in the German language.

Rationale: This study aimed to translate the original ILS into German and evaluate its psychometric properties.

Methods: The validation sample consisted of 198 primary care physicians in a cluster-randomized controlled trial in which the intervention group implemented a digitally supported clinical decision support system for polypharmacy management. The ILS was assessed using a 12-item scale. The study included a process evaluation with two evaluation waves between 2019 and 2021. The ILS was used within this process evaluation study to assess the leadership support with regard to the implementation of the polypharmacy management. The ILS was translated in a multi-step process, including pre-testing of the instrument and triple, back-and-forth translation of the instrument. We tested the reliability (Cronbach's alpha) and validity (construct and criterion-related validity) of the scale.

Results: The four-dimensional structure of the instrument was confirmed (comparative fit index = .97; root mean square error of approximation = .06). Convergent validity was demonstrated by correlations with organizational innovation climate, social capital, and workload, which was consistent with the proposed hypothesis. Criterion-related validity of the ILS was demonstrated by predicting the organizational readiness for change scores using structural equation modeling. The reliability of the scale was good ($\alpha = .875$).

Conclusion: The German version of the ILS created in this study is a reliable and valid measure. The original four-dimensional structure of the ILS was confirmed in a primary care setting. Further psychometric testing is needed to establish the validity and reliability of the ILS and to transfer it to other health care settings. It is a useful tool for

*Correspondence: soeling@wiwi.uni-wuppertal.de

² Center for Health Economics and Health Services Research, Schumpeter School of Business and Economics, University of Wuppertal, Wuppertal, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



identifying the areas for implementation leadership development. Further research is needed on how, why, and when distinct types of leadership behaviors have different effects on healthcare organizations in implementation processes.

Keywords: Digital technology, Leadership, Change management, Organizational culture, Innovation climate, Social Capital, Medication therapy management

Background

Implementing change in healthcare organizations can be challenging. In recent decades, however, there has been a paradigm shift from a simplified and static understanding of implementation processes to a more complex and dynamic one. Hunter (2020) argued that successful implementation comprises the dynamic interplay of facilitating conditions, innovation, recipients, and context [1]. In this complex interplay of significant factors, implementation-supportive leadership behavior is important for a successful change process in healthcare organizations.

In addition to the theoretical assumptions, empirical evidence supports the significance of the role of leaders in the implementation process [2, 3]. Particularly, the full-range leadership model (FRLM), which includes a typology of leadership behaviors such as transformational, transactional, non-transactional laissez faire leadership, has often been used as a conceptual basis in research for investigating correlations between leadership and organizational performance [4–6]. Leadership influences multiple factors in the organizational context – such as culture, communication, networks, and resources – and is the key enabler in creating a climate conducive to the implementation of EBPs [7].

In implementation research, these relevant implementation factors can be mapped to a proven framework for investigating change processes – the consolidated framework for implementation research (CFIR). In the field of health services studies, the conceptual approach of CFIR has often been used to guide and facilitate, plan, and evaluate the implementation of evidence-based practices (EBPs) [8, 9]. From a meta-theoretical perspective on implementation research, this framework provides a compilation of constructs that have been associated with effective implementation [2]. Determinants are grouped within five main domains relevant for implementation research: the intervention, inner setting, outer setting, individuals involved, and process by which implementation is accomplished. The domain “inner setting” contains relevant constructs to capture the internal dynamics of the organization in a focused manner. One important element of the “inner setting” is leadership, which is also linked to the construct of “implementation climate” and “implementation readiness”. Leadership in

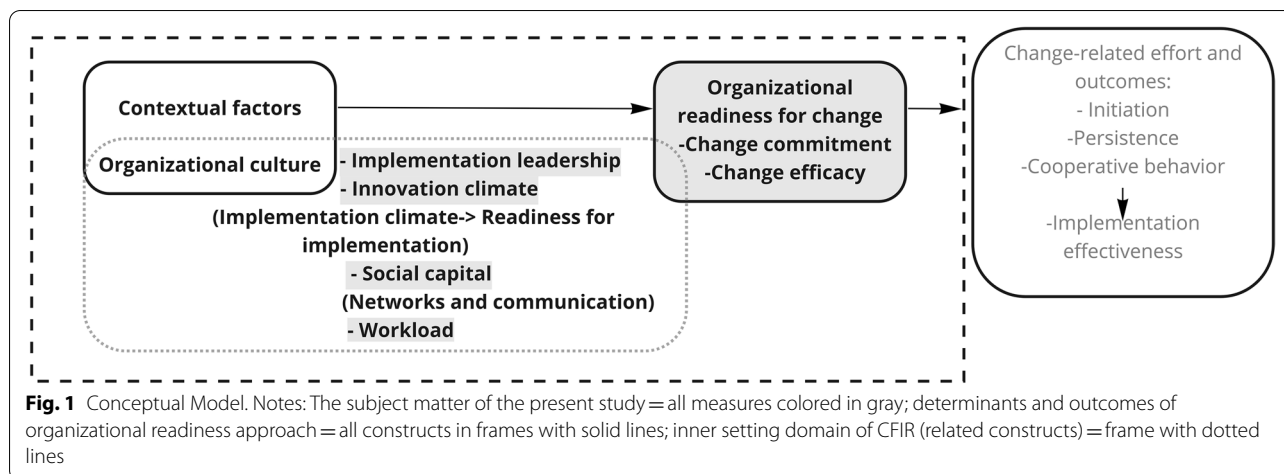
particular and the theories associated with it play an important role in explaining the translation of theory into practice and have evolved and have been integrated into implementation research [10, 11].

In addition to a theoretical conceptualization of leadership in implementation research, there is a body of theoretical literature in health services research: the knowledge translation and exchange literature [12–15]. In this research area, change processes are examined primarily with regard to the exchange of knowledge during change. In the dynamic and interactive change process, the ability to transfer knowledge is defined as a core competency of the leader [13, 16]. Because the nature of knowledge transfer processes is associated with diverse boundaries, the leader needs to be able to recognize and use new knowledge (absorptive capacity). The degree of leaders’ absorptive capacity in knowledge transfer promotes or inhibits organizational learning and facilitates or prevents the successful implementation of change processes at the organizational level [17, 18].

Implementation leadership: a new concept

Implementation leadership (IL) is a recently emerged concept developed on the basis of literature on organizational climate and cultural change [19, 20]. It has been operationalized in using different theoretical leadership models [21, 22]. The Implementation Leadership Scale (ILS), which is the focus of this paper, is based on the full-range leadership model, which includes aspects of the transformational leadership theory, as in the theoretical development of the scale indicated by Aarons et al. (2014) [23]. Other conceptual approaches related to IL include the behavioral leadership model and the Ottawa model of implementation leadership [24] or the hierarchical framework of leadership behaviors [25]. The models and related items differ particularly in their description of the leadership behaviors being measured.

The ILS measures leadership types in the context of EBP implementation. It has been used in many countries such as Greece, Norway, and China and in various settings (e.g., nursing or mental health care settings), and its validity was confirmed [26–28]. It focuses on leader behaviors related to organizational culture and climate-embedding mechanisms that promote strategic climates for EBP implementation. In addition, leadership behaviors that focus on a strategic imperative related to



an implementation outcome such as adopting or applying an EBP may influence team members' attitudes and behaviors regarding the imperative [23]. The four types of leadership behavior in ILS represent specific leadership behaviors – in contrast to general leadership behavior – that leaders may perform to facilitate EBP implementation, for example, removing obstacles to EBP implementation (proactive leadership); communicating benefits of EBP (knowledgeable leadership); recognizing, appreciating, and supporting employee efforts in learning and using EBPs (supportive leadership); and persisting through challenges in implementing EBP (perseverant leadership).

However, to our knowledge, no specific measurement tool is available for the primary care setting in Germany. As the purpose of the study was to identify a process evaluation measure that focused on our primary research question on evaluating barriers and facilitators in the implementation process, we sought a brief and specific measure related to the leadership behavior of primary care physicians (PCPs) – as a facilitating factor. To this end, we investigated the original ILS (leader version), which we translated, and evaluated its application in the German primary care context.

Conceptual model

Assumptions about the interrelationships among the constructs investigated in our study are mainly based on the CFIR and an organizational theory approach. As described by Weiner (2009) or Damschroder (2009), receptive organizational context factors or internal factors of organizations are determinants in the implementation process [29] (see Fig. 1).

Furthermore, two constructs related to the organizational level were investigated in our study. The items in these scales are formulated generically and do not directly

address implementation activities (innovation climate, social capital). One scale is also described in the CFIR in a broader sense as a facilitating factor for implementation processes. It is assigned to the construct on “networks and communication processes” (social capital). In the context of the above classification and description of ILS and CFIR, the social capital scale represents a specific aspect of the networking and communication processes in an organization (CFIR). We hypothesize that social capital facilitates the implementation processes and may be positively associated with leadership [30]. In addition, we hypothesize that support for implementation through quality management implementation practices (measured by ILS) will foster a positive climate for innovation implementation (innovation climate) [19]. In a further step, we included variable workload in our model. It is not directly mentioned in the literature on which our theoretical–conceptual framework is based, but it is reasonable to assume that the workload of leaders increases. However, in our study, we assumed that there cannot be a positive relationship between the two factors. The variable used refers to workload related to general practice activities in primary care, which remained stable in our study (measured by the number of patient appointments during implementation). It therefore does not serve as a direct indicator of implementation activities.

The last construct that is examined in our study – implementation readiness – is operationalized through direct indicators of organizational commitment to the decision of implementing an innovation. These include leadership commitment at the micro level (measured by ILS) and organizational readiness at the meso level (measured by organizational readiness for implementing change [ORIC]). ORIC is conceptualized following Weiner (2009) and measures the extent to which members in an organization are psychologically and

behaviorally prepared to implement organizational change [29, 31]. With reference to our study setting, we assume that the direction of the effect relationship runs from the micro (ILS) to the meso level (ORIC; predictive validity) [32]. Nevertheless, in some situations, leadership behavior may be independent of ORIC. Even if leaders initiate many implementation activities, ORIC may not necessarily be accomplished, for example, if appropriate resources are also not provided at the organizational level. In addition to resource allocation, temporal elements may also have a significant impact on the implementation process. Depending on the phase of the intervention (initiation phase versus implementation phase), the concentration of decision-making autonomy (centralization) by individual actors (e.g., leaders) was found to be negatively or positively associated with innovation [33, 34]. Consequently, the quality of micro- and meso-level relations over time will be decisive to the effectiveness of implementation.

The research questions arising from the conceptual model and setting of our study are as follows: 1) can the validity and reliability of the ILS be confirmed in primary care organizations? and 2) how is the ILS empirically related to social capital, innovation climate, ORIC, and workload in our sample of primary care organizations (construct validity, criterion-related validity)?

Methods

Study design and data collection

In this secondary analysis, data from two surveys were used to examine the psychometric parameters of the German version of the ILS. The data were collected as part of the formative evaluation accompanying the effectiveness study in the project “Application of a digitally supported pharmacotherapy management system” (AdAM project), which was conducted in PCP practices from 2017 to 2021 [35]. The design of the effectiveness study influenced the data collection of this study. Because the effectiveness study was a stepped-wedge, cluster-randomized controlled trial (cRCT) with open cohorts and the second survey exclusively addressed adopters, data of only a subset of the participating physicians in both surveys are available for longitudinal analyses.

Data for the ILS were collected in the first survey as part of an eight-page questionnaire, which included information on physicians’ attitudes regarding uptake of the intervention and other implementation factors. In addition to the ILS, it included a technology acceptance scale, demographic questions (e.g., gender, age, professional experience, and practice structure), and some questions that had been used in previous health services research studies. The results of these additional measurement tools were not used for validation, except

for four measures: organizational innovation climate, social capital, workload, and ORIC. The second survey covered ORIC, process normalization, perceived implementation success, and practice resources. As data were documented pseudonymously, we were able to link both surveys at the participant level. All physicians with fully completed surveys on ILS, innovation climate, social capital, and workload measures at the first time point were included in the construct and criterion validity analyses. Only data sets from fully completed surveys on ILS and ORIC were included in the path analysis for testing predictive validity (data from the ILS at the first time point and from the ORIC at the second time point).

Participating physicians received the questionnaire by mail from the Association of Statutory Health Insurance Physicians of the Region Westphalia/Lippe. The inclusion criteria of this validation study were identical to the inclusion criteria of the formative evaluation study of the AdAM project. The data from the first survey were collected between November 2019 and January 2020. Data from the second survey were collected between September 2020 and December 2020. To increase the response rate, we used the tailored design approach by Dillman (1978), which means that physicians were reminded three times by e-mail to respond to the questionnaire [36]. The first questionnaire was pre-tested with PCPs in two stages: in think-aloud interviews ($n = 4$) to assess the comprehensibility of the questions and in a secondary sample survey by post ($n = 10$) to test whether the skip pattern had the desired effect and whether the entire range of the scales was used and not just one direction. On the basis of the results, minor modifications were made to the overall structure and presentation quality of the final questionnaire.

Setting and sample characteristics

The setting examined in the study was that of outpatient care by PCPs, where a digitally supported and evidence-based clinical decision support system for polypharmacy management was implemented in the AdAM project. PCPs implemented evidenced-based practices—such as digitally supported clinical decision making and medication reviews—for patients in the intervention group at least once a year. The digital software application provides the possibility to update information (e.g., on new diagnoses and prescriptions not yet settled with the patient’s health insurance provider) and to add specific details that are not included in the data submitted to health insurance funds (e.g., height, weight, laboratory test results on renal function, over-the-counter drugs, and medication doses). PCPs then examined patients’ medication regimens, supported by alerts from the

application in case of inappropriate prescriptions (e.g., drug–drug and drug–disease interactions, inappropriate dosages, or potentially inappropriate drugs because of the patient’s age).

The final sample size of the first and second surveys was 219 respondents (68.3% response rate) and 334 respondents (44.5% response rate), respectively. The final measurement model included 198 physicians (see Fig. 2) with complete data in the intervention group from 2018 to 2019 in the AdAM project. The path analysis model included 183 physicians at the first time point and 135 physicians at the second time point (see Table 3). For the second survey, it should be noted that the group was partly different from the first survey – owing to the study design of the effectiveness study (stepped-wedge cRCT with an open cohort). At the second measurement point, there were more participants in the intervention group who could be approached for the survey. But the lower response rate may be related to the fact that the second survey targeted more physicians who had just started using the software and could not yet provide ratings. Nearly all respondents of the first and second surveys were practice owners (92 and 94%, respectively) and were predominantly men (65 and 63%, respectively) and 50–60 years old (46 and 49%, respectively); the participants had an average of 17 years (survey 1) and 18 years (survey 2) of experience working as a PCP. The study population represents the potentially includable population of PCPs in the region where the intervention was implemented in terms of the distribution of sex and age. The distribution in terms of position within the practice (professional title) supports our intention to validate the leader version of

the ILS, as almost all physicians were practice owners and therefore had a leadership role. Consequently, we considered this measurement tool as suitable to be validated with our sample.

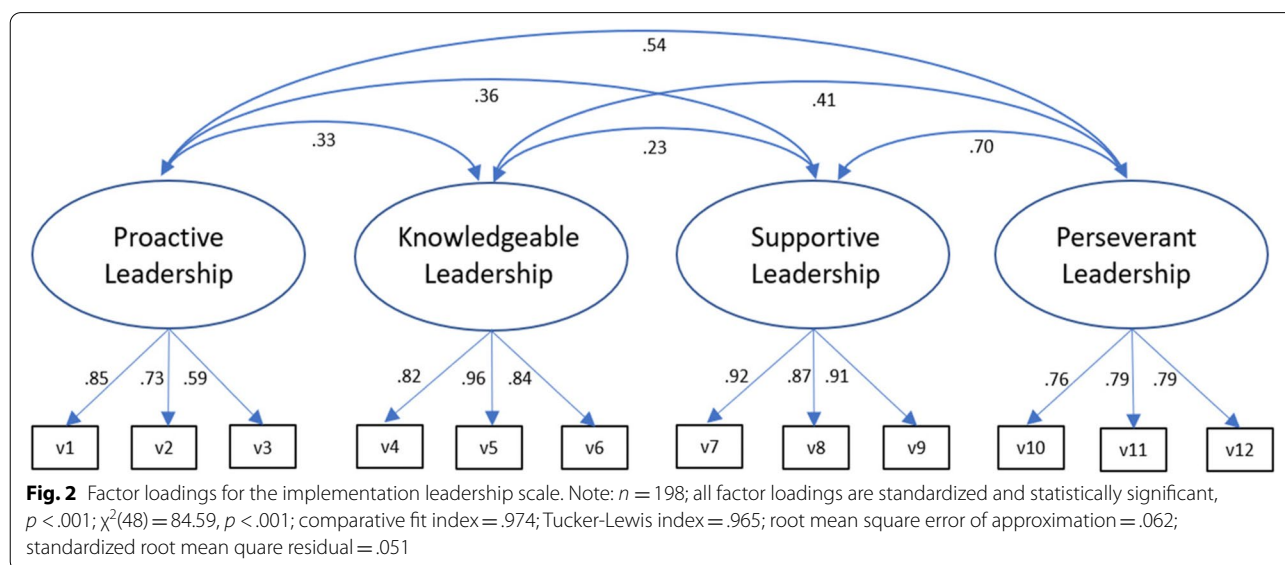
Translation of the implementation leadership scale

The translation process was guided by the recommendations of the World Health Organization for translating measures [37]. These recommendations call for a forward translation and then a back translation, supplemented by discussions on the translation process in which the terminology is discussed with regard to cultural differences in the meaning of the terms. Items were translated by bilingual translators from an independent translation agency. Every item of the scale was translated forward and back by three different bilingual translators. After the translation, three members of the research team rated the forward and back translations with regard to the comprehensibility of the translations for the German context. Each item was assessed and assigned a value of either 0 (no accordance), .5 (accordance, but not for all words), or 1 (accordance), which were summed up, and the final version was discussed. The translation of the scale was checked for comprehensibility in cognitive interviews with PCPs (*n* = 4) during the pre-test of the entire questionnaire. The respondents did not report any difficulties in understanding the individual items or technical terms relating to the ILS.

Measures

Data aggregation

The instruments used have been developed to assess innovation climate, social capital, and organizational



readiness at the organizational level of analysis. Physicians answered the organization-related aspects of our questionnaire as key persons of the participating practice. As recommended, measurement based on individuals' assessments of collective capabilities is preferable when collective outcomes depend on skillful teamwork [38]. All organization-related instruments (organizational innovation climate, social capital, ORIC) and individual-related instruments (ILS, workload) had an adequate item structure (items were written from the perspective of the collective for organization-related instruments and from the perspective of the individual for individual-related instruments). For the above measurement tools, we did not aggregate data at the organizational level because almost all physicians in our sample were solo practice owners and did not work in group practices.

Implementation leadership scale

In the original English version, the four subscales are described following Aarons (2014): “proactive leadership” (items 1 to 3), “knowledgeable leadership” (items 4 to 6), “supportive leadership” (items 7 to 9), and “perseverant leadership” (items 10 to 12) [23]. The scores for each subscale were created by computing mean scores for each set of items related to a given leadership type, with higher scores indicating stronger leadership activities. To adapt the scale to a specific research context, items can be made specific by adding the name of the EBP. In our

survey, the EBP was specified as the use of project software (including digitally supported evidence-based medication management). Physicians were asked to answer the Leader version of the ILS survey on a 5-point Likert scale from 1 (strongly disagree) to 5 (strongly agree; $\alpha = .875$). The English items are presented in the Results section ($\alpha = .875$; see Table 1).

Organizational innovation climate

The “organizational innovation climate” scale consists of seven items and has been used in previous studies in health services research [39]. It measures the extent to which the organization’s current perceived climate promotes innovative ideas and behavior among employees. The items assess the extent to which the ideas, suggestions for improvement, and efforts of the employees regarding the introduction of an innovation are taken into account in the organization (PCP practice). Respondents had to choose one answer on a four-point Likert scale ranging from 1 (strongly disagree) to 4 (strongly agree; $\alpha = .804$).

Social capital

The “social capital” scale consists of six items and has been recently validated as an employee version [30]. It has been characterized by different dimensions related to mutual understanding, warm circle, trust, “we-feeling”

Table 1 Characteristics of the implementation leadership scale, subscales, and item statistics

Item #	Mean (SD)	Factor loading (Std.)	Acceptance (Completion rate in %)	Corrected item-total correlation	Item difficulty
Factor 1: Proactive leadership subscale					
1) I developed a plan to facilitate EBP implementation.	2.23 (1.17)	.845**	98.16	.596	44.6
2) I removed obstacles to implementation of EBP.	2.39 (1.16)	.731**	97.24	.534	47.8
3) I established clear department standards for implementation.	2.30 (1.15)	.592**	98.62	.576	46.0
Factor 2: Knowledgeable leadership subscale					
4) I know about EBP.	3.62 (1.00)	.820**	98.16	.541	72.4
5) I am able to answer staff questions about EBP.	3.41 (1.02)	.959**	98.62	.554	68.2
6) I know what I am talking about when it comes to EBP.	3.44 (1.05)	.839**	98.16	.599	68.8
Factor 3: Supportive leadership subscale					
7) I recognize and appreciate employee efforts.	3.34 (1.22)	.916**	97.24	.739	63.3
8) I support employee efforts to learn more about EBP.	3.31 (1.28)	.871**	98.62	.763	66.2
9) I support employee efforts to use EBP.	3.42 (1.39)	.905**	96.78	.730	68.4
Factor 4: Perseverant leadership subscale					
10) I persevere through the ups and downs of implementing EBP.	2.74 (1.21)	.758**	98.16	.719	54.8
11) I carry on through challenges of implementing EBP.	3.23 (1.16)	.790**	99.08	.691	64.6
12) I react to critical issues regarding implementation of EBP.	3.17 (1.06)	.790**	96.78	.728	63.4
ILS Total	3.07 (.74)				

Notes: n = 198, SD = standard deviation, ** p < .001; items were rated on a 5-point Likert scale ranging from 1 (strongly disagree) to 5 (strongly agree)

(i.e., a sense of being part of a team), mutual help, and shared values. The scale captures the enablement of a person to “coordinate their activities in an implicit and efficient way and to develop a healthy social climate.” The participants answered the items on a 4-point Likert scale ranging from 1 (strongly disagree) to 4 (strongly agree; $\alpha = .899$).

Organizational readiness for implementing change

The “organizational readiness for implementing change” scale with its two subscales “change commitment” and “change efficacy,” proposed by Shea et al. (2014) [31], were recently translated and evaluated for the German context [40]. As recommended in the validation study of the German translation, we used a 9-item version of the scale instead of a 10-item version of the original scale. During the adaptation to the German context, the comprehensibility of item 10 remained low owing to inadequate translation of one term that has a strong cultural connotation and no equivalent phrase in German. Therefore, the item was omitted from the German version. The subscales capture the respondents’ perceived readiness for implementing change at an organizational level using five items (items 1 to 5 = change commitment; $\alpha = .967$) and four items (items 6 to 9 = change efficacy; $\alpha = .956$), respectively, each to be answered on a 5-point Likert scale ranging from 1 (strongly disagree) to 5 (strongly agree).

Workload

The item “workload” measured self-assessed perceptions of PCP workload over the past 2 weeks on a scale from 0 (not at all stressed) to 10 (very stressed; mean = 5.61, standard deviation = 0.20, confidence interval = 5.2–6.0). The item refers to the workload associated with general physician activities in primary care (e.g., diagnostic and therapeutic activities).

Statistical analyses

To assess the psychometric quality of the ILS in primary care organizations, a two-step procedure was conducted [41]. In the first step, a confirmatory factor analysis (CFA)

was used to examine whether the construct of implementation leadership in its four dimensions (namely “proactive leadership” [items 1 to 3], “knowledgeable leadership” [items 4 to 6], “supportive leadership” [items 7 to 9], and “perseverant leadership” [items 10 to 12]) can be confirmed by assessing global and local fit Indices. To test the prerequisites for factor analysis, the Kaiser–Meyer–Olkin (KMO) test for sampling adequacy and Bartlett’s test for sphericity were performed [41]. A factor analysis such as CFA is recommended to confirm content validity [29]. In the second step, bivariate analyses and structural equation modeling (SEM) were conducted to confirm criterion-related validity types such as convergent, discriminant, and predictive validity. Descriptive statistics were calculated for scale items (means, standard deviation, acceptance, inter-item correlations, corrected item-total correlations, item difficulty) and bivariate analyses (correlations; see Table 2). The maximum likelihood (ML) estimation procedure in Stata 15 software was used to test CFA and SEM, and Satorra–Bentler (SB) model fit measures were used to adjust more robust estimators for our study sample. No missing values were imputed for the final measurement model.

Content validity

The first step was the performance of a CFA with four factors for the entire data set. Factorial validity was verified by factor loadings of the 12 items of the ILS, where loadings $\leq .71$ were interpreted as excellent, $\leq .63$ as very good, $\leq .55$ as good, $\leq .45$ as fair, and $\leq .32$ as poor [31]. The following thresholds were used to determine a good model fit: average variance extracted (AVE) $\geq .5$, factor reliability $\geq .6$, reliability (Cronbach’s α) $\geq .7$.

Criterion-related validity

It was not feasible in the present study to test convergent validity with a similar validated instrument. Therefore, we analyzed the relationships between the ILS and theoretically related measures in the “inner setting” domain (CFIR). Bivariate analyses of the ILS were examined through organizational innovation climate, social capital

Table 2 Pearson product-moment correlations of Implementation Leadership Scale scores with organizational innovation climate and social capital scores (convergent validity) and workload scores (discriminant validity)

		Pro-active leadership	Knowledgeable leadership	Supportive leadership	Perseverant leadership	ILS total
Convergent validity	Organizational innovation climate	.311**	.262**	.300**	.479**	.435**
	Social capital	-.060	.082	.230**	.104	.156*
Discriminant validity	Workload	.005	-.040	.051	.020	.065

Note: $n = 198$, * $p < .05$, ** $p < .001$

scores (convergent validity), and the workload measure (discriminant validity; see Table 2).

We conducted a path analysis using the ILS and its subscales and the ORIC and its subscales and testing the predictive validity of ILS. Predictive validity was defined as “the ability of a test to measure an event or outcome in the future” [42]. In the path analysis, the higher-order constructs and subconstructs were modeled as latent variables and linked to their associated measurable indicator variables. A series of global goodness-of-fit indices were used to assess the extent to which the observed data were explained by the proposed models: normed χ^2 -statistic ($\chi^2/df \leq 3$), comparative fit index (CFI), and Tucker–Lewis index ($TLI \geq .95$: acceptable; $TLI \geq .97$: good), and root mean square error of approximation (RMSEA $\leq .08$: acceptable; RMSEA $\leq .05$: good).

Results

Content validity

Responses to the twelve items of the ILS ranged from 1 (strongly disagree) to 5 (strongly agree), with means ranging from 2.23 (item 1) to 3.62 (item 4) and standard deviations ranging between 0.75 and 1.39 (see Table 1). Most participants assigned a rating in the middle of the scale, with a slight tendency to agree. Internal consistency yielded a four-factor solution with a good Cronbach's $\alpha = .875$ (for factor 1: $\alpha = .774$, for factor 2: $\alpha = .911$, for factor 3: $\alpha = .918$, for factor 4: $\alpha = .842$), and inter-item correlation values ranged from .150 to .785 (for factor 1: $r = .439$ to $-.635$, for factor 2: $r = .693$ to $.819$, for factor 3: $r = .762$ to $.816$, for factor 4: $r = .598$ to $.692$). Overall corrected item-total correlations ranged from .534 to .763. Taking all items into account, more than 97% of the measures were answered. Item difficulty ranged from 44.6 (item 1) to 72.4 (item 4). Prerequisites for the factor analysis were met, as the comprehensibility of the translated scale was checked in cognitive interviews; KMO measure was .832, and Bartlett's test of sphericity yielded a χ^2 value 1447.20 ($p < .001$). This indicates that a factor analysis of the data was appropriate [30]. CFA for the hypothesized four-factor structure of the model demonstrated a good fit, as suggested by multiple goodness-of-fit indicators ($n = 198$; $\chi^2(48) = 84.59$, $p < .001$; CFI = .974; TLI = .965; RMSEA = .062; SRMR = .051). Factor reliability exceeded critical values (factor reliability = .77, .90, .92, and .82, respectively; AVE = .53, .76, .80, and .60, respectively).

CFA was used to reproduce the second-order CFA proposed by Aarons for the original ILS with our sample [23]. Because this analysis could not be performed with our sample, we accounted for the theoretically assumed relationships between the subscales by calculating the covariances and achieved a reasonable model fit ($n = 198$;

$p < .001$; $\chi^2(48) = 84.59$, $p < .001$; CFI = .974; TLI = .965; RMSEA = .062; SRMR = .051). Figure 2 provides an overview of the standardized factor loadings and covariances between subscales for the four-factor model. Factor loadings ranged from .59 to .96, and all factor loadings were statistically significant ($p < .001$).

Criterion-related validity

The results of the convergent validity analyses are summarized in Table 2. ILS total score and subscale scores were significantly correlated ($p \leq .001$) with organizational innovation climate, with the correlations ranging from .26 to .48. Supportive leadership was the only ILS subscale that was significantly correlated with social capital scores ($p \leq .01$; $r = .23$). All other ILS subscales individually had no significant correlations, whereas ILS total score was significantly correlated with social capital scores ($p \leq .05$; $r = .15$). ILS total score and subscale scores showed no correlation with workload scores.

Path analysis (SEM) to test predictive validity showed that the ILS total and subscale scores are significantly associated with ORIC total and subscale scores. In the bivariate path models, the influence of knowledgeable leadership on organizational change efficacy is the only one that was not significant, whereas perseverant leadership showed the strongest associations with ORIC (see Table 3).

Discussion

Implementation leadership behavior, as part of the organizational culture and contextual factors that determine implementation outcomes, is important to consider for the successful implementation of EBPs in health-care organizations. The study of the interrelationships of inherent constructs of this implementation-related research subject requires validated scales in the context of ORIC. The main result of this validation study is that implementation leadership behavior is also empirically a relevant influencing factor determining at the organization-related level. The verified psychometric properties prove that the scale can be used in primary care settings. In addition, as suggested in other studies, we examined the influence of the ILS on multiple organizational factors [23]. To the best of our knowledge, our study is the first to validate and apply the scale to a primary health care context.

Our findings confirmed the four-dimensional structure of ILS, and they are consistent with similar ILS validation studies [26–28]; however, the second-order model could not be estimated in the first measurement model. To account for the theoretically assumed relationships between ILS subscales, we allowed for covariances between subscales. Furthermore, the global fit indices as

Table 3 Bivariate and full model of Implementation Leadership Scale (ILS) scores, subscale scores and organizational readiness for implementing change (ORIC) scores and subscale scores

	Change commitment (ORIC subscale; time 2)					Change efficacy (ORIC subscale; time 2)				
	Standardized Path coefficient (S.E.)	SRMR	RMSEA	CFI	TLI	Standardized Path coefficient (S.E.)	SRMR	RMSEA	CFI	TLI
Pro-active leadership (time 1)	403** (.08)	.047	.091	.975	.963	398** (.08)	.059	.074	.981	.969
Knowledgeable leadership (time 1)	191* (.08)	.049	.105	.973	.960	161 (.08)	.033	.011	1.00	.999
Supportive leadership (time 1)	347** (.08)	.048	.128	.959	.939	486** (.07)	.023	.062	1.00	1.00
Perseverant leadership (time 1)	518** (.07)	.021	.084	.980	.971	506** (.07)	.029	.058	.989	.983
ILS total (time 1)	545** (.08)	.065	.058	.966	.960	629** (.07)	.065	.050	.972	.967

Note: *n* = 135; ILS total = second order model; ILS total (time 1) -> ORIC total (time 2) = .593** (.06), standardized root mean square residual = .065, root mean square error of approximation = .055, comparative fit index = .968, Tucker-Lewis index = .960, **p* < .05, ***p* < .001

well as the local fit indices underlined the four-dimensional structure. On the basis of the good results of the measurement model, we retested the original second-order ILS model using SEM in the presence of the ORIC scale. On the basis of these calculations, the second-order ILS could be verified and adopted owing to good global and local fit indices (CFI = .968, RMSEA = .05).

Descriptive findings indicate medium agreement values for the ILS's single items and aggregated mean values with a slight tendency toward agreement; this was especially true regarding the knowledgeable leadership dimension. A possible explanation is that the practice owners, as drivers of implementation, are the first actors in the organization to come into contact with the intervention and have also received training in the use of the software. This then leads to a higher rating of their self-assessed knowledge of the intervention and knowledgeable leadership item. Other forms of leadership behavior may not have received as much training or education among PCPs in private practice, and they may not perceive themselves to be in a managerial role in their practice. Such self-perception is indicated by proactive leadership behavior scores, which measure behavior related to managing activities during the implementation process and were below the middle agreement category for both single items and on average.

The analysis of convergent validity provides insights into the relationship of the ILS with other constructs theoretically related to the conceptualization of the inner setting in CFIR. All ILS subscale scores showed moderate correlation with organizational innovation climate as an organizational context factor. Although organizational climate has been used in other studies to validate

the ILS for discriminant validity, our study showed significant correlations between the constructs [18]. This finding may be related to the fact that the constructs used in other validation studies have been conceptualized differently in comparison with our study, and related items focus on other aspects of organizational climate. In addition, a different conceptual background was chosen for the selection of the constructs in our study by integrating the inner setting description of CFIR. However, a study by Hower et al. (2019) examining the relationship between leadership behavior and innovation climate, as part of the organizational climate construct, confirms our content interpretation and also chose a construct of innovation climate similar to that used in our study [39]. Although the ILS total score and social capital scores also showed a significant correlation, it was only small, as all other ILS subscales showed no correlations with the social capital scores. The significant correlation of the supportive leadership subscale scores with the social capital scale scores was slightly higher than that of the ILS total score and plausible in terms of content because both scales measure aspects of social support within the organization. To select constructs unrelated to the ILS to demonstrate discriminant validity, we used the single item of PCP workload. Although physicians' perceived workload may have been higher owing to additional tasks related to the implementation, our data indicated that PCPs' perceived workload did not affect leadership behavior, and no significant correlations were found.

Criterion-related data analysis showed the predictive validity of leadership for ORIC. The criterion-related analytical approach used in our study was rigorous regarding the temporal element, as the ILS

measurement data were collected prior to the data collection of the ORIC. The PCPs' leadership behavior showed medium to high associations with organizational change commitment and change efficacy. This is consistent with other empirical findings suggesting that leading persons, as change agents, affect team members' willingness to change through their own change behavior [43]. The strongest predictive relationship has been shown between perseverant leadership behavior and commitment to organizational change. One possible explanation is that implementation processes are almost always accompanied by barriers that can only be overcome through perseverant leadership behavior. This behavior in turn has a strong positive influence on organizational commitment and may act as a facilitator in the implementation process. A comparison between the two surveys showed that leadership behavior did not influence the ORIC as strongly over time although the mean values of ORIC remained stable between time points. Over time, other factors may have also influenced the ORIC, for example, seasonal events such as flu outbreaks or the waves of the COVID-19 pandemic, unmet expectations for the project itself, or changes in leadership behavior during implementation.

In the context of the influence of knowledgeable leadership behavior, it is interesting to observe this variable in relation to organizational measurement tools. In the descriptive evaluations, this leadership behavior was rated the highest, whereas the path coefficients of organizational change commitment and organizational change efficacy were only very weakly or not at all associated with the knowledgeable leadership type. One possible explanation for this phenomenon is that the knowledge dimension does not play a relevant role in the social interactions of the organization related to change processes; it may have a considerably greater significance for an individual leader. Another would be that the knowledge dimension may have had a prominent importance in relation to the phase shortly after the decision of adopting the innovation. However, the findings indicate that the knowledge dimension has little to no significance in convincing the PCPs' team members to adopt the intervention. Social skills reflected in supportive leadership behaviors appear to have a stronger impact on organizational team members as personal appreciation for their work is expressed. This seems to be a common paradox in knowledge translation processes and EBP implementation: On the one hand, participants need specific knowledge to apply a new practice. On the other hand, the social processes of the organizational context play an equally important role in acquiring the knowledge in

the first place and successfully adopting it into practice. The individual decision to adopt the innovation, in line with leadership behavior, may have had a positive influence on ORIC at the beginning of the intervention [33, 34]. Further research is needed to investigate whether, for example, centralization of decision making by PCPs in the initiation phase may have a positive effect on ORIC and why the influence changes during the implementation process (time 2).

Strengths and limitations

The results presented must be interpreted in light of the methodological limitations. The high path coefficient between ILS and ORIC may indicate that the constructs conceptually overlap although the two instruments assess at different levels of analyses (micro and meso levels, respectively). Additional assessment has shown that the indicators of all subscales of ILS and ORIC are positively correlated with their associated constructs and explain over 50% of the variance in the indicators (AVE). Only two of the IL subscales (proactive leadership and perseverant leadership behavior) and their indicators share variance with ORIC. Discriminant validity is slightly violated in these relationships. For calculating discriminant validity, we used a strict criterion in these analyses; discriminant validity was assumed only if all AVE values are greater than all squared correlations of latent variables with any other latent constructs. With regard to the discriminant validity of the individual subtypes of ILS, good results were obtained in accordance with the threshold values. Recently presented methodological approaches recommend further analyses to investigate discriminant validity [44]. In addition, some of the bivariate path models used to calculate predictive validity showed RMSEA values above the threshold values. We assume that this is owing to the small number of degrees of freedom in these models [45]. The RMSEA values in the full model and in the overview with the other indices have shown good model fit. Furthermore, another limitation of our study that needs to be discussed is the use of self-assessment instruments. These instruments may bias the results, as self-assessment of one's own abilities and behaviors lead to both underestimation and overestimation. There are several methodological approaches to address problems in self-assessment of leader behavior in general (e.g., by examining convergence [i.e., correlation] between leader and observer ratings) or specifically for physicians' self-assessment abilities [46–49]. From a research practice perspective, it is also important to clarify who the appropriate observers are for the behavior being measured and whether access to them is possible. Incentives to participate in our primary formative evaluation study were offered only to participating physicians, as

the intervention primarily involved a physician activity: prescribing medications. We did not include a separate research question about the perspective of practice staff regarding the intervention although our primary data had indicated that physicians involved their staff and delegated tasks related to the use of the software. Therefore, we did not have the possibility to compare the self-assessment with another (external) assessment in our secondary analysis. Despite the limitations that may occur when using self-assessment measurement instruments, data analyses provided us with important information about areas for improvement in the implementation of the intervention and how they are rated by physicians as the main users of the intervention in practice and the main actors in its implementation. In this sense, their self-assessment is of particular importance for our research question [50]. Furthermore, our findings may be specific for primary care settings and should be tested in other settings in Germany to extend the evidence base of a valid and reliable ILS.

Implications for research and practice

Researchers or organizations may apply the present findings to identify areas for improvement in implementation leadership in their healthcare organizations. Particularly in primary care, further research is needed to examine the effectiveness of implementation strategies focusing on leadership development for PCPs. In addition, the study results suggest that it may also be necessary to investigate how and why the distinct types of leadership behaviors have different effects related to the time point in the implementation process. Some evaluation studies have already considered the temporal element [51]. The organizational approach underlying ILS and management theory (especially with regard to the concept of absorptive capacity), as illustrated, views leadership in the change process as a concept oriented toward strategic capabilities [17, 23]. In contrast to the theory, our empirical results suggest that leadership behavior cannot be interpreted exclusively as a strategic capability. Professional self-concepts may also influence self-assessment of leadership behavior, for instance, the salient low ratings of the proactive leadership behavior type or the high ratings of the knowledgeable leadership type [13]. These findings highlight the need to examine the various occupational group-specific patterns of leadership behavior types in healthcare organizations. As the empirical analyses have shown, the distinct types of leadership behaviors have different effects on the investigated organization-related factors. Assuming that the behavior types are also associated with certain skills, it would also be relevant to

clarify which skills are particularly important during the implementation process in practice.

Conclusion

The ILS is a brief instrument that can be used in health services research to investigate the effects of leadership behaviors during change processes in healthcare organizations and to evaluate interventions to promote supportive implementation activities by key personnel; however, its sensitivity to temporal elements has not been fully demonstrated. In particular, the confirmed associations of the ILS or its subscales with social capital, innovation climate, and ORIC point to the relevance of implementation leadership behavior as a significant resource in the implementation process of innovations in healthcare organizations.

Acknowledgements

We would like to thank Alexandra Piotrowski for the technical support regarding data analysis as well as Karolina Beifuss and the research team involved in the translation of the ILS.

AdAM Study Group: AdAM consortium partners: Petra Kellermann-Mühlhoff, Dipl.-Soz.-Wiss., Head of Project Management (BARMER, Wuppertal, Germany) (Petra.Kellermann-Muehlhoff@barmer.de); Lara Düvel, M.A. (BARMER, Wuppertal, Germany); Till Beckmann (BARMER, Wuppertal, Germany); Reinhard Hamerschmidt, Dipl.-Geogr., Project Manager (KVWL, Dortmund, Germany); Julia Jachmich, Dipl.-Pharm., Consulting Pharmacist (KVWL, Dortmund, Germany); Eva Leicher, Dipl.-Pharm., Consulting Pharmacist (KVWL, Dortmund, Germany); Benjamin Brandt, Project Administration (KVWL, Dortmund, Germany); Johanna Richard, PTA, Prescription Advice (KVWL, Dortmund, Germany); Frank Meyer, Dipl.-Pharm., MPH, Head of Department Corporate Development (KVWL, Dortmund, Germany); Dr. Mathias Flume, Dipl.-Pharm., MBA, Head of Division Member Service (KVWL, Dortmund, Germany); Thomas Müller, Dipl.-Ök. Member of Executive Board (KVWL, Dortmund, Germany); Prof. Dr. Ferdinand M. Gerlach (Institute of General Practice, Goethe-University, Frankfurt/Main, Germany); Prof. Dr. Christiane Muth (Institute of General Practice, Goethe-University, Frankfurt/Main, Germany); Dr. Ana Isabel Gonzalez-Gonzalez (Institute of General Practice, Goethe-University, Frankfurt/Main, Germany); Kiran Chapidi, MBA (Institute of General Practice, Goethe-University, Frankfurt/Main, Germany); Robin Brünn (Institute of General Practice, Goethe-University, Frankfurt/Main, Germany); Peter Ihle (PMV research group, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany); Ingo Meyer, M.A. (PMV research group, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany); Prof. Dr. Nina Timmesfeld (Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Ruhr University, Bochum, Germany); Prof. Dr. Hans J. Trampisch (Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Ruhr University, Bochum, Germany); Renate Klaaßen-Mielke, Dipl.-Stat. (Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Ruhr University, Bochum, Germany); Jale Basten, M.Sc. (Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Ruhr University, Bochum, Germany); Prof. Dr. Wolfgang Greiner (Faculty of Health Science, Department of Health Economics and Health Care Management, Bielefeld University, Bielefeld, Germany); Bastian Suhrmann, M.Sc. (Faculty of Health Science, Department of Health Economics and Health Care Management, Bielefeld University, Bielefeld, Germany); Alexandra Piotrowski, M.A. (Center for Health Economics and Health Services Research, University of Wuppertal, Germany); Karolina Beifuß, Dipl.-Ök. (Center for Health Economics and Health Services Research, University of Wuppertal, Germany); Sarah Meyer, M.Sc. (Center for Health Economics and Health Services Research, University of Wuppertal, Germany); Prof. Dr. Daniel Grandt (Internal Medicine I, at the Clinic Saarbrücken, Germany); Simone Grandt (RpDoc Solutions GmbH, Germany).

Authors' contributions

Sara Söling: Conceptualization, formal analysis, methodology, investigation, writing – original draft; Holger Pfaff: funding acquisition, writing – review

& editing; Ute Karbach: funding acquisition, investigation, writing – review & editing; Lena Ansmann: methodology, writing – review & editing; Juliane Köberlein-Neu: conceptualization, investigation, writing – review & editing. The author(s) read and approved the final manuscript.

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. This study was funded by the Innovation Fund of the German Federal Joint Committee (grant no. 01NVF16006). The funder had no role in the design of the study; collection, analysis, or interpretation of data; or writing of the manuscript.

Availability of data and materials

The datasets generated and analyzed in the current study is not publicly available due to participant consent restricting data use to the research team. With permission of the AdAM consortium partners, represented by the Head of Project Management (BARMER, Wuppertal, Germany) (Petra.Kellermann-Muehlhoff@barmer.de), the data can be made available upon reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study design and evaluation protocol were approved by the ethics committee of the Medical Association of North Rhine (application no. 2017184). No objections were raised to any part of the study. This study processed anonymized data. Participants gave informed consent to participate in the study. All methods were performed in accordance with relevant guidelines and regulations.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

Prof. Holger Pfaff is a member of the editorial board of BMC Health Services Research. All other authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Institute of Medical Sociology, Health Services Research, and Rehabilitation Science, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Faculty of Human Sciences, Eupenerstr. 129, 50933 Cologne, Germany. ²Center for Health Economics and Health Services Research, Schumpeter School of Business and Economics, University of Wuppertal, Wuppertal, Germany. ³Department of Sociology in Rehabilitation, Faculty of Rehabilitation Sciences, Technical University Dortmund, Dortmund, Germany. ⁴Division for Organizational Health Services Research, Department of Health Services Research, School of Medicine and Health Sciences, University of Oldenburg, Oldenburg, Germany.

Received: 26 September 2021 Accepted: 8 August 2022

Published online: 20 August 2022

References

- Hunter SC, Kim B, Mudge A, et al. Experiences of using the i-PARIHS framework: a co-designed case study of four multi-site implementation projects. *BMC Health Serv Res.* 2020;20:573.
- Bass BM. Two decades of Research and Development in transformational leadership. *Euro J Work Orga Psych.* 1999;8:9–32. <https://doi.org/10.1080/135943299398410>.
- Gifford WA, Davies BL, Graham ID, et al. Developing leadership capacity for guideline use: a pilot cluster randomized control trial. *Worldviews Evid-Based Nurs.* 2013;10:51–65. <https://doi.org/10.1111/j.1741-6787.2012.00254.x>.
- Ayolio BJ, Bass BM. The full range leadership development programs: basic and advanced manuals. Avolio & Associates, Binghamton, NY: Bass; 1991.
- Jung DI, Chow C, Wu A. The role of transformational leadership in enhancing organizational innovation: hypotheses and some preliminary findings. *Leadersh Q.* 2003;14:525–44. [https://doi.org/10.1016/S1048-9843\(03\)00050-X](https://doi.org/10.1016/S1048-9843(03)00050-X).
- Hong Y, Liao H, Hu J, et al. Missing link in the service profit chain: a meta-analytic review of the antecedents, consequences, and moderators of service climate. *J Appl Psychol.* 2013;98:237–67. <https://doi.org/10.1037/a0031666>.
- Li S-A, Jeffs L, Barwick M, et al. Organizational contextual features that influence the implementation of evidence-based practices across health-care settings: a systematic integrative review. *Syst Rev.* 2018;7:72. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0734-5>.
- Damschroder LJ, Aron DC, Keith RE, et al. Fostering implementation of health services research findings into practice: a consolidated framework for advancing implementation science. *Implement Sci.* 2009;4:50. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-4-50>.
- Skivington K, Matthews L, Simpson SA, et al. A new framework for developing and evaluating complex interventions: update of Medical Research Council guidance. *BMJ.* 2021;374:n2061. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2061>.
- Yukl G, Gordon A, Taber T. A hierarchical taxonomy of leadership behavior: integrating a half century of behavior research. *J Leadersh Org Stud.* 2002;9:15–32. <https://doi.org/10.1177/107179190200900102>.
- Farahnak LR, Ehrhart MG, Torres EM, et al. The influence of transformational leadership and leader attitudes on subordinate attitudes and implementation success. *J Leadersh Org Stud.* 2020;27:98–111. <https://doi.org/10.1177/1548051818824529>.
- Elledge C, Aworo A, Cochetti J, et al. Characteristics of facilitators in knowledge translation: an integrative review. *Collegian.* 2019;26:171–82. <https://doi.org/10.1016/j.colegn.2018.03.002>.
- Mallidou AA, Atherton P, Chan L, et al. Core knowledge translation competencies: a scoping review. *BMC Health Serv Res.* 2018;18:502. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3314-4>.
- Esmail R, Hanson HM, Holroyd-Leduc J, et al. A scoping review of full-spectrum knowledge translation theories, models, and frameworks. *Implement Sci.* 2020;15:11. <https://doi.org/10.1186/s13012-020-0964-5>.
- Dal Mas F, Garcia-Perez A, Sousa MJ, et al. Knowledge translation in the healthcare sector. *Struct Lit Rev EJKM.* 2020;18. <https://doi.org/10.34190/EJKM.18.03.001>.
- Ward V, Smith S, House A, et al. Exploring knowledge exchange: a useful framework for practice and policy. *Soc Sci Med.* 2012;74:297–304. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2011.09.021>.
- Oborn E, Barrett M, Racko G. Knowledge translation in healthcare: incorporating theories of learning and knowledge from the management literature. *J Health Organ Manag.* 2013;27:412–31. <https://doi.org/10.1108/JHOM-01-2012-0004>.
- Zahra SA, George G. Absorptive capacity: a review, reconceptualization, and extension. *AMR.* 2002;27:185–203. <https://doi.org/10.5465/amr.2002.6587995>.
- Klein KJ, Conn AB, Sorra JS. Implementing computerized technology: an organizational analysis. *J Appl Psychol.* 2001;86(5):811–24. <https://doi.org/10.1037/0021-9010.86.5.811>.
- Schein EH. *Organizational culture and leadership*: John Wiley & Sons; 2010.
- Castiglione SA. Implementation leadership: a concept analysis. *J Nurs Manag.* 2020;28:94–101. <https://doi.org/10.1111/jonm.12899>.
- Carlson MA, Morris S, Day F, et al. Psychometric properties of leadership scales for health professionals: a systematic review. *Implement Sci.* 2021;16:85. <https://doi.org/10.1186/s13012-021-01141-z>.
- Aarons GA, Erhart MG, Farahnak LR. The implementation leadership scale (ILS): development of a brief measure of unit level implementation leadership. *Implement Sci.* 2014.
- Gifford W, Graham I, Ehrhart M, Davies B, & Aarons, G. A. (2017) Ottawa model of implementation leadership and implementation leadership scale: mapping concepts for developing and evaluating theory-based leadership.
- Stetler CB, Ritchie JA, Rycroft-Malone J, et al. Leadership for evidence-based practice: strategic and functional behaviors for institutionalizing EBP. *Worldviews Evid-Based Nurs.* 2014;11:219–26. <https://doi.org/10.1111/wvn.12044>.
- Braathu N, Laukvik EH, Egeland KM, et al. Validation of the Norwegian versions of the implementation leadership scale (ILS) and multifactor leadership questionnaire (MLQ) in a mental health care setting. *BMC Psychol.* 2022;10:25. <https://doi.org/10.1186/s40359-022-00725-8>.

27. Mandrou E, Tsounis A, Sarafis P. Validity and reliability of the Greek version of implementation leadership scale (ILS). *BMC Psychol.* 2020;8:49. <https://doi.org/10.1186/s40359-020-00413-5>.
28. Hu J, Gifford W, Ruan H, et al. Validating the implementation leadership scale in Chinese nursing context: a cross-sectional study. *Nursing Open.* 2021;8:3420–9. <https://doi.org/10.1002/nop2.888>.
29. Weiner BJ. A theory of organizational readiness for change. *Implement Sci.* 2009;4:67. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-4-67>.
30. Ansmann L, Hower KI, Wirtz MA, et al. Measuring social capital of healthcare organizations reported by employees for creating positive workplaces - validation of the SOCAPO-E instrument. *BMC Health Serv Res.* 2020;20:272.
31. Shea CM, Jacobs SR. Organizational readiness for implementing change: a psychometric assessment of a new measure. *Implement Sci.* 2014;9.
32. Paré G, Sicotte C, Poba-Nzaou P, et al. Clinicians' perceptions of organizational readiness for change in the context of clinical information system projects: insights from two cross-sectional surveys. *Implement Sci.* 2011;6:15. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-6-15>.
33. Damanpour F. Organizational innovation: a Meta-analysis of effects of determinants and moderators. *AMJ.* 1991;34:555–90. <https://doi.org/10.5465/256406>.
34. Dewar RD, Dutton JE. The adoption of radical and incremental innovations: an empirical analysis. *Manag Sci.* 1986;32:1422–33. <https://doi.org/10.1287/mnsc.32.11.1422>.
35. Müller BS, Klaaßen-Mielke R, Gonzalez-Gonzalez AI, et al. Effectiveness of the application of an electronic medication management support system in patients with polypharmacy in general practice: a study protocol of cluster-randomised controlled trial (AdAM). *BMJ Open.* 2021;11:e048191. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048191>.
36. Dillman et al. (ed) (2014) Internet, phone, mail, and mixed-mode surveys: The tailored design method. Wiley & Sons.
37. World Health Organization. WHOQOL user manual. Geneva: World Health Organization; 2016. p. 1998.
38. Weiner BJ, Amick H, Lee S-YD. Conceptualization and measurement of organizational readiness for change: a review of the literature in health services research and other fields. *Med Care Res Rev.* 2008;65:379–436. <https://doi.org/10.1177/1077558708317802>.
39. Hower KI, Pfaff H, Kowalski C, et al. Measuring change attitudes in health care organizations. *J Health Organ Manag.* 2019;33:266–85. <https://doi.org/10.1108/JHOM-06-2018-0177>.
40. Lindig A, Hahlweg P, Christalle E, et al. Translation and psychometric evaluation of the German version of the Organisational readiness for implementing change measure (ORIC): a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2020;10:e034380. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034380>.
41. Kline RB. Principles and practice of structural equation modeling, fourth edition. In: Methodology in the social sciences. New York, London: The Guilford Press; 2015.
42. Drost EA. Validity and reliability in social science research. *Educ Res Perspect.* 2011;38:105–23.
43. Krummacker S, Vogel B. An in-depth view of the facets, antecedents, and effects of leaders' change competency. *J Appl Behav Sci.* 2013;49:279–307. <https://doi.org/10.1177/0021886312469442>.
44. Rönkkö M, Cho E. An updated guideline for assessing discriminant validity. *Organ Res Methods.* 2022;25:6–14. <https://doi.org/10.1177/1094428120968614>.
45. Kenny DA, Kaniskan B, McCoach DB. The performance of RMSEA in models with small degrees of freedom. *Social Methods Res.* 2015;44:486–507. <https://doi.org/10.1177/0049124114543236>.
46. Turrentine CG. A comparison of self-assessment and peer assessment of leadership skills. *NASPA J.* 2001;38:361–71. <https://doi.org/10.2202/1949-6605.1142>.
47. Lee A, Carpenter NC. Seeing eye to eye: a meta-analysis of self-other agreement of leadership. *Leadersh Q.* 2018;29:253–75. <https://doi.org/10.1016/j.leafqua.2017.06.002>.
48. Ward M, Gruppen L, Regéhr G. Measuring self-assessment: current state of the art. *Adv Health Sci Educ Theory Pract.* 2002;7:63–80. <https://doi.org/10.1023/A:1014585522084>.
49. Davis DA, Mazmanian PE, Fordis M, et al. Accuracy of physician self-assessment compared with observed measures of competence: a systematic review. *JAMA.* 2006;296:1094–102. <https://doi.org/10.1001/jama.296.9.1094>.
50. Martinez RG, Lewis CC, Weiner BJ. Instrumentation issues in implementation science. *Implement Sci.* 2014;9:118. <https://doi.org/10.1186/s13012-014-0118-8>.
51. Saldana L. The stages of implementation completion for evidence-based practice: protocol for a mixed methods study. *Implement Sci.* 2014;9:43. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-9-43>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



BMJ Open Effectiveness of the application of an electronic medication management support system in patients with polypharmacy in general practice: a study protocol of cluster-randomised controlled trial (AdAM)

Beate S Müller ,¹ Renate Klaaßen-Mielke,² Ana Isabel Gonzalez-Gonzalez ,^{1,3} Daniel Grandt,⁴ Reinhard Hammerschmidt,⁵ Juliane Köberlein-Neu,⁶ Petra Kellermann-Mühlhoff,⁷ Hans J Trampisch,² Till Beckmann,⁷ Lara Düvel,⁷ Bastian Surmann,⁸ Benno Flaig,¹ Peter Ihle,⁹ Sara Söling,¹⁰ Simone Grandt,¹¹ Truc Sophia Dinh,¹ Alexandra Piotrowski,⁶ Ingo Meyer,⁹ Ute Karbach,¹² Sebastian Harder,¹³ Rafael Perera ,¹⁴ Paul Glasziou ,¹⁵ Holger Pfaff,¹⁶ Wolfgang Greiner,⁸ Ferdinand M Gerlach,¹ Nina Timmesfeld,² Christiane Muth ,^{1,17} AdAM study group

To cite: Müller BS, Klaaßen-Mielke R, Gonzalez-Gonzalez AI, *et al.* Effectiveness of the application of an electronic medication management support system in patients with polypharmacy in general practice: a study protocol of cluster-randomised controlled trial (AdAM). *BMJ Open* 2021;**11**:e048191. doi:10.1136/bmjopen-2020-048191

► Prepublication history and additional supplemental material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048191>).

BSM and RK-M are joint first authors.

Received 18 December 2020
Accepted 10 September 2021



© Author(s) (or their employer(s)) 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Dr Ana Isabel Gonzalez-Gonzalez;
gonzalezgonzalez@
allgemeinmedizin.uni-frankfurt.
de

ABSTRACT

Introduction Clinically complex patients often require multiple medications. Polypharmacy is associated with inappropriate prescriptions, which may lead to negative outcomes. Few effective tools are available to help physicians optimise patient medication. This study assesses whether an electronic medication management support system (eMMA) reduces hospitalisation and mortality and improves prescription quality/safety in patients with polypharmacy.

Methods and analysis Planned design: pragmatic, parallel cluster-randomised controlled trial; general practices as randomisation unit; patients as analysis unit. As practice recruitment was poor, we included additional data to our primary endpoint analysis for practices and quarters from October 2017 to March 2021. Since randomisation was performed in waves, final study design corresponds to a stepped-wedge design with open cohort and step-length of one quarter. Scope: general practices, Westphalia-Lippe (Germany), caring for BARMER health fund-covered patients. Population: patients (≥18 years) with polypharmacy (≥5 prescriptions). Sample size: initially, 32 patients from each of 539 practices were required for each study arm (17 200 patients/arm), but only 688 practices were randomised after 2 years of recruitment. Design change ensures that 80% power is nonetheless achieved. Intervention: complex intervention eMMA. Follow-up: at least five quarters/cluster (practice). recruitment: practices recruited/randomised at different times; after follow-up, control group practices may access eMMA. Outcomes: primary endpoint is all-cause mortality and hospitalisation; secondary endpoints are number of potentially inappropriate medications, cause-specific hospitalisation preceded by high-risk prescribing

Strengths and limitations of this study

- We will provide evidence of the effectiveness of an electronic medication management support system in reducing mortality and hospitalisation in adult patients with polypharmacy in real-life general practice.
- The intervention concept is innovative, as it is the first time that information based on claims data is made available to general practitioners (in Germany) in the form of an electronic tool.
- However, claims-based outcome measures also have disadvantages, as data are collected for the purpose of reimbursement, which limits the choice of outcomes.
- A stepped-wedge cluster-randomised design with an open cohort will allow us to overcome insufficient recruitment.
- We included a time variable to adjust for confounding time effects and overcome such methodological shortcomings of stepped-wedge design.

and medication underuse. Statistical analysis: primary and secondary outcomes are measured quarterly at patient level. A generalised linear mixed-effect model and repeated patient measurements are used to consider patient clusters within practices. Time and intervention group are considered fixed factors; variation between practices and patients is fitted as random effects. Intention-to-treat principle is used to analyse primary and key secondary endpoints.

Ethics and dissemination Trial approved by Ethics Commission of North-Rhine Medical Association. Results

will be disseminated through workshops, peer-reviewed publications, local and international conferences.

Trial registration NCT03430336. ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03430336>).

INTRODUCTION

Multiple medications are often required to manage clinically complex patients. Clinicians are frequently challenged by the need to ensure that treatment of complex patients adheres to disease-specific clinical practice guidelines.

Polypharmacy, defined as the use of five or more medications,¹ increases the potential for the prescription of potentially inappropriate medications (PIMs) due to the non-consideration of drug–drug or drug–disease interactions, inappropriate dosages (perhaps due to the age of the patient) as well as unintended duplicate prescriptions.^{2–6} The use of greater numbers of drug therapies has been associated with increased risk of adverse drug reactions⁷ irrespective of age.⁸ It has also been associated with increased risk of hospital admissions,^{9–11} hip fractures in older adults¹² and higher costs and mortality.^{10 11 13}

In line with the increasing number and complexity of medications, polypharmacy is associated with reduced medication adherence in patients. It may also result in undertreatment, particularly in the elderly, in whom too few prescriptions and excessively low dosages have been reported.^{14–16}

Medication errors and omissions are important problems facing routine care in general practice, especially in patients with multimorbidity and multiple prescriptions.^{17–19} They may contribute to patient hospital admissions and mortality, thus additional understanding of such incidents is required.²⁰ As most medication errors and omissions are preventable, raising physicians' awareness of polypharmacy may help to ensure the safe, effective and appropriate use of medication.^{19 21 22}

Medication management strategies allow patients and families to actively participate with their physicians in developing complete and accurate medication lists. To ensure patients receive high-quality healthcare, physicians should be provided with tools that help them avoid risks in the treatment of their patients.^{22–24} Likewise, physicians should have access to continuously available data on quality-oriented aspects to support the control of their patients' treatments.²⁴ Few effective instruments are available to help physicians systematically monitor and optimise the medications their patients take.²² Such tools comprise computerised Decision Support Systems (CDSS) or complex multifaceted pharmaceutical care-based approaches that may incorporate CDSS as part of the intervention. CDSS are computer-based systems providing 'passive and active referential information as well as reminders, alerts and guidelines'.²⁵ A recent systematic review²⁶ concluded that although CDSS may reduce PIMs, additional randomised controlled trials are needed to assess their impact on patient-relevant

outcomes and to evaluate the use of medication targets such as the Screening Tool of Older People's Prescriptions and the Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment (START) criteria.²⁷

Considering that individual, patient-related information relevant for the drug therapy is currently unavailable to physicians and that there is a lack of instruments helping physicians to regularly review their patients' medication, an intervention with a web-based medication management system was developed within the Anwendung für digital unterstütztes Arzneimitteltherapie-Management (AdAM) project. The primary objective of the AdAM trial is, therefore, to assess whether such electronic medication management support system (complex intervention) reduces the combined endpoint of all-cause mortality and all-cause hospital admissions in patients with polypharmacy, compared with usual care and in the real context of a general practice setting. Substudies to be performed will include cost-effectiveness analysis, the analysis of barriers and facilitators through interviews and focus groups with practitioners and interviews with patients, a trial process evaluation as well as sustainability analysis and quality cost accounting systems to explore the relationship between organisational context, implementation process and quality of care (online supplemental additional file 1). However, as this study protocol focuses on the AdAM intervention, these substudies will not be explained in detail in this paper.

AIMS

The AdAM trial aims to:

1. Evaluate whether the complex intervention reduces the combined outcome of all-cause hospitalisation (including night-only and day-only admissions) and all-cause mortality (primary outcome) or any of its components (secondary outcomes) in patients with polypharmacy, compared with usual care.
2. Evaluate whether the complex intervention reduces cause-specific hospitalisation preceded by high-risk prescribing in patients with polypharmacy, compared with usual care (secondary outcomes).
3. Ascertain whether the complex intervention reduces the number of PIMs and Potential Prescribing Omissions as measured using explicit criteria, in patients with polypharmacy, compared with usual care (outcomes of process of care).
4. Assess whether the complex intervention reduces the number of prescribed medications in patients with polypharmacy, compared with usual care (outcomes of process of care).
5. Evaluate whether the complex intervention is effective in reducing the combined primary outcome, or any of its components, in subgroups of patients defined according to age (<65 vs ≥65 years), sex, early and late enrolment (patient does or does not fulfil the inclusion criteria from the moment he or she joins the intervention of the associated practice) and main treating

physician (general practitioner—GP vs specialised physician or hospital outpatient clinics).

METHODS AND ANALYSIS

Study design

The AdAM trial was originally planned as a pragmatic, parallel cluster-randomised controlled trial (cRCT) with 15 months (five quarters) of follow-up per cluster (practice). The general practice was the unit of randomisation and the patient the unit of analysis. Since GPs trained in performing the intervention are unable to provide usual care, a clustered design (practices as clusters) was chosen to reduce treatment group contamination.

Important changes after trial launch

When practice recruitment ended in June 2019, it became obvious that the target numbers of practices and patients would not be achieved. Extensive simulations were, therefore, conducted on the assumptions that the number of eligible patients was the same (39 per practice) in all 688 randomised practices, that 60% of potential patients had enrolled and that the event rate in the control group

would be constant in all quarters. After completing the simulation, we decided to change the design of the trial in such a way that a power of 80% could still be reached. The following changes were made and will be explained in detail in each section of the protocol: (1) primary and secondary outcomes will be measured at regular intervals over 12 quarters, rather than once after five quarters and (2) The statistical analysis will be adapted to take account of the new design.

All changes were made before data from the study population were analysed (figure 1).

Study setting and population

The trial is conducted in general practices in Westphalia-Lippe, Germany.

Inclusion criteria for trial sites (general practices)

All criteria had to be fulfilled:

- ▶ General practices provide health services to patients covered by the BARMER statutory health insurance fund (BARMER).

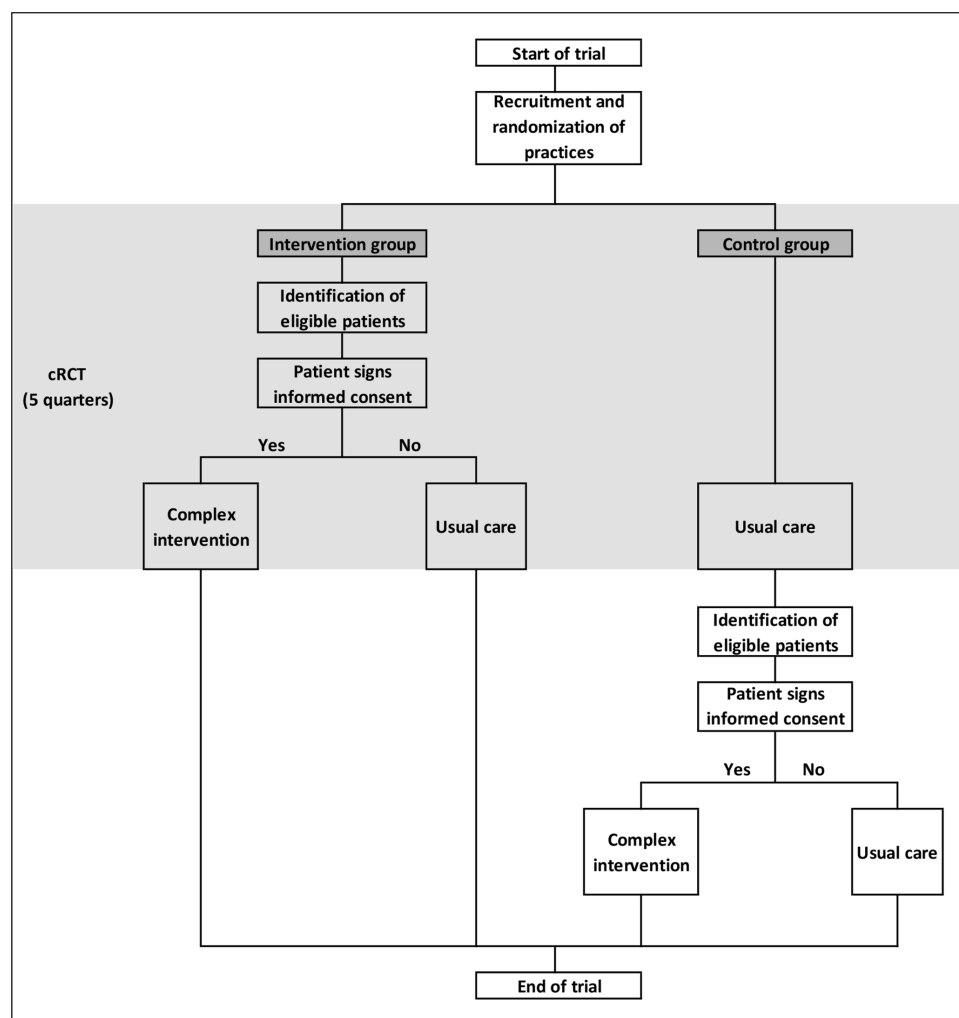


Figure 1 AdAM study flowchart. AdAM, Anwendung für digital unterstütztes Arzneimitteltherapie-Management; cRCT, cluster-randomised controlled trial.



- ▶ Physicians work as GPs and have specialised in general practice, internal medicine or in no particular field.
- ▶ Practices have at least 10 eligible patients.
- ▶ Practices have access to the Westphalia-Lippe Association of Statutory Health Insurance Physicians (KVWL) website through a secure connection that can be used by both GPs and other medical staff (practice nurse and healthcare assistants).
- ▶ Investigators agree to fulfil the contractual obligations arising from the trial.

Inclusion criteria for patients

All criteria had to be fulfilled:

- ▶ Patients are at least 18 years of age and covered by BARMER.
- ▶ They have polypharmacy, defined as the regular intake of at least five drugs (\geq five different Anatomical Therapeutic Chemicals—ATC) in at least one quarter of the previous year. Each of the five ATCs has to be prescribed over at least two consecutive quarter in the previous year.

In order to participate in the intervention, patients had to provide written informed consent (online supplemental additional file 2). They also had to be competent to sign the required documents under law and capable of providing written informed consent to participate in the trial voluntarily. Patients who were not competent to sign the documents under law and were not capable of providing written informed consent to participate in the trial voluntarily (eg, because of dementia) could provide written informed consent signed by an informal caregiver.

No changes were made to setting and study population after trial launch

Recruitment and registration

Recruitment and registration of practices

The KVWL and the BARMER provided a list of general practices that were eligible to participate in the trial. Of these, the KVWL contacted GPs from practices with at least 10 eligible patients by postal mail (written invitation). Reminders were later sent by fax. GPs who wished to participate had to return a signed investigator's agreement form to the KVWL (either by postal mail or fax).

Moreover, the trial was announced in journals and local media (press, radio, television) and communicated to local key stakeholders (moderators of quality circles, managers of practice networks, etc). Local recruitment events were also organised.

Recruitment and registration of patients

STEP 1: before randomisation and quarterly during the intervention period, the BARMER identified eligible patients from the participating general practices based on claims data.

STEP 2: after cluster-randomisation of participating practices, patients in the intervention practices were recruited in three ways:

- ▶ Every quarter, GPs received a list of eligible patients as well as written information and informed consent forms for the patients. The GPs could, therefore, invite eligible patients on their lists to participate.
- ▶ The BARMER sent written information on the study (information letter and a flyer) to eligible patients from participating intervention practices, so that they could actively approach their GPs to find out about the study. The aim was to explain the contents of the AdAM project to eligible patients in good time in order to arouse interest and actively assist in enrolment. The BARMER telephone hotline was available to immediately answer any questions the patients had. Additional information on the study was provided on the BARMER website (daily news and Frequently Asked Questions (FAQ) list).
- ▶ GPs invited patients from their practices that fulfilled the inclusion criteria but had not (yet) been identified as eligible from claims data (eg, due to a delay of data processing).

STEP 3: GPs sent patients' written informed consent to the KVWL. The KVWL digitised the consent forms and transmitted them to BARMER for verification of insurance status. When the results were positive, KVWL permitted GPs to access the electronic medication management support system (eMMA) and forwarded the original consent forms to the BARMER for archiving.

When the follow-up period of the cRCT was over, eligible patients in the control group that were identified in STEP 1 were invited to provide their written informed consent and participate in the intervention. Beginning with STEP 2, the recruitment and registration of control patients followed the same procedure as intervention patients (figure 1).

No changes were made in recruitment and registration after the trial began

Randomisation and allocation concealment

Practices were randomly allocated to the complex intervention or control arm in a ratio of 1:1 (figure 2). Balanced randomisation was performed every month to ensure that the treatment groups were of approximately equal size for each quarter. The KVWL provided lists of participating practices to the Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology (AMIB) at the Ruhr University Bochum, Germany. A study-independent staff member at the AMIB used computer-generated random numbers to generate randomisation lists from the list of participating practices. Randomisation lists were sent to KVWL, which concealed treatment allocation to participating practices. Once a practice was randomised, all eligible patients at the practice were deemed to be intervention or control patients, depending on the arm of the study the practice was allocated to. The first list of eligible patients in the intervention group was made available to participating physicians and the intervention began, after patients had signed the informed consent form. Eligible patients in the control group continued to receive usual

Randomization		2017	2018				2019				2020				Statistical analysis
Intervention group	Control group	4th quarter	1st quarter	2nd quarter	3rd quarter	4th quarter	1st quarter	2nd quarter	3rd quarter	4th quarter	1st quarter	2nd quarter	3rd quarter	4th quarter	
<2nd quarter 2018	-														
2nd quarter 2018	-														
3rd quarter 2018	-														
4th quarter 2019	-														
1st quarter 2019															
2nd quarter 2019															
<2nd quarter 2018															
2nd quarter 2018															
-	3rd quarter 2018														
-	4th quarter 2018														
-	1st quarter 2019														
-	2nd quarter 2019														

* Randomization on 07/03/2019 was assigned to the second quarter of 2019

Data cRCT-phase		Intervention period
		Control period
Data additional available		Intervention period
		Control period

Figure 2 AdAM data availability (time flow). AdAM, Anwendung für digital unterstütztes Arzneimitteltherapie-Management; cRCT, cluster-randomised controlled trial.

care. After signing the informed consent form, eligible patients in the control group were invited to participate in the intervention five quarters after the start of the intervention at the other practices from the same randomisation wave.

No changes were made in randomisation and allocation concealment after the trial began

Blinding

Allocation was disclosed to the practices soon after randomisation and to patients from intervention practices when they were asked to provide their written informed consent. Patients in the control group were not aware of the study until the end of their practice's follow-up period of the cRCT.

Due to the type of intervention, neither GPs and their patients nor the AdAM study team was blinded to the treatment allocation.

No changes were made in blinding after trial commencement

Treatment plan for intervention and control groups

Intervention group

Several key elements of the intervention must be put into place in participating general practices:

1. The web-based, user-initiated CDSS eMMA provides the GP with drug–therapy information that is relevant to participating patients with polypharmacy on demand. The information might include data on diagnoses, treatments (also non-pharmacologic, such as physiotherapy) and medical products (eg, assistive devices). The information is based on claims data gathered from all healthcare professionals involved in the care of the patient (eg, specialised ambulatory care physicians, other GPs, psychotherapists as well as data on hospital stays and prescription data from pharmacies). RpDoc

Solutions GmbH developed eMMA in collaboration with KVWL.

2. GPs can add and modify patient data in eMMA (eg, remove drugs that the patient no longer takes, add new diagnoses, prescriptions and over the counter (OTC) drugs and recent laboratory findings about kidney function, etc) in order to enhance and update relevant information.
3. Aided by eMMA, GPs systematically assess the appropriateness of every patient's medication at least once a year. Alerts will draw the GP's attention to possible drug–drug interactions, drug–disease interactions, age-related PIMs, duplicate medications, renal dose adjustments, allergies, as well as general inappropriateness, such as prescriptions associated with Dear Doctor letters (Rote-Hand-Briefe) and QT prolongation (for a detailed description see online supplemental additional file 3).
4. GPs optimise patient medication.
5. GPs print out the updated medication plan, which includes recommendations on medication use, reasons for prescriptions in lay language, and information on drugs that should be avoided, and hand it out to patients. The plan will also be available in foreign languages for patients that speak poor German.
6. eMMA provides GPs with guidance (eg, recommendations addressing certain types of medication errors and high-risk prescribing that were developed by the German Society for Internal Medicine in collaboration with other scientific medical societies).

Intervention training

GPs were invited to attend two kick-off meetings and a decentralised event on polypharmacy with a consulting pharmacist from KVWL.

**Table 1** Primary outcome measure—CPO—all-cause mortality and all-cause hospitalisation

Number	Outcome
CPO-1	All-cause mortality and all-cause hospitalisation (including emergency admissions).

CPO, composite primary outcome.

GPs and healthcare assistants also could attend a decentralised software training event with consulting pharmacists and IT support staff.

The KVWL has made a training video and an FAQ list for participating practices available on the trial access site.

During practice hours, several telephone hotlines were offered for technical questions (IT support) and to provide on-site support for questions relating to administration, management and use.

The Template for Intervention Description and Replication (TIDieR) checklist was used to ensure that the intervention reporting standards were met (online supplemental additional file 4).

No changes were made to the experimental treatment after the trial commenced.

Control group

For the duration of the cRCT, patients in the control group continued to receive usual treatment from their GP. Five quarters after the start of the intervention at the other practices from the same randomisation wave, control practices could switch to intervention and the patients in these practices had the option to switch to the intervention group on condition that they first provide their written informed consent to receive the intervention.

No changes were made concerning the control group, as the switch to the intervention group was already planned in order to carry out the substudy on sustainability (see online supplemental additional file 1).

Outcome assessment

Primary outcome

The primary outcome is the combined endpoint of all-cause mortality and all-cause hospitalisation (including night-only and day-only admissions) in patients with polypharmacy, as assessed quarterly (table 1).

Secondary outcomes

1. All-cause hospitalisation (quarterly): to evaluate whether the complex intervention reduces all-cause hospitalisation (including day-only or night-only admissions)

Table 2 Secondary outcome measures—hospitalisation* (SOh)

Number	Outcome
SOh-1	All-cause hospitalisation.

*Hospitalisation includes day and night admissions (emergency admissions) combined and separately.

Table 3 Secondary outcome measure—mortality (SOM)

Number	Outcome
SOM-1	All-cause mortality.

(number and duration) in patients with polypharmacy (table 2).

2. All-cause mortality (quarterly): to assess whether the complex intervention reduces all-cause mortality in patients with polypharmacy (table 3).

3. Incidence rate of cause-specific hospitalisation preceded by high-risk prescribing (quarterly): to evaluate whether the complex intervention reduces cause-specific hospital admissions (gastrointestinal bleeding, heart failure, renal failure, fall-related fractures or injuries; including and excluding day-only admissions) preceded by high-risk prescribing in patients with polypharmacy (table 4).

Secondary outcomes concerning process of care

4. Number of PIMs (quarterly): to ascertain whether the complex intervention improves the appropriateness of prescriptions in patients with polypharmacy (tables 5 and 6).

5. Total number of underused medications (quarterly): to assess whether the total number of underused medications (based on the modified START criteria) in patients with polypharmacy does not increase in the intervention group in comparison to the control group (table 7).

6. Total number of prescribed medications (quarterly): To assess whether the complex intervention reduces the total number of prescribed medications in patients with polypharmacy (table 8).

Data for primary and secondary outcomes will be taken from health insurance claims data (BARMER) for the period from the fourth quarter 2017 to the first quarter 2021.

Changes made after trial commencement: initially, we planned a one-time survey of outcomes for a period of five quarters following randomisation. In the end, data on the endpoints were collected quarterly for the period from the fourth quarter 2017 to the first quarter 2021.

See online supplemental additional file 5 for more information about the secondary outcome measures.

Explanatory variables for population characteristics

Patient (first level) variables

- ▶ Sociodemographic patient data: sex, age, insurance status and reason insurance coverage ended (death, change of sickness fund).
- ▶ Outpatient diagnoses and outpatient services: the International Classification of Diseases 10th edition codes²⁸ are used for the outpatient diagnoses, which are documented on a quarterly basis. The services are coded according to the Physician's Fee Scale (Einheitlicher Bewertungsmaßstab).
- ▶ Medication: drugs are identified using their national drug code (pharmaceutical registration number,

Table 4 Secondary outcome measures—cause-specific hospital admissions (SOh)

Number	Outcomes
Cause-specific hospital admissions preceded by high-risk prescribing	
SOh-2	Hospital admissions due to GI bleeding or ulcers in patients at risk for medication-related GI disorders (defined in SOPim 1–8 measures) in the 12 weeks before admission. ³³
SOh-3	Hospital admissions due to acute heart failure or acute renal failure in patients at risk for medication-related cardiovascular disorders (defined in SOPim 9–17 measures) in the 12 weeks before admission. ³³
SOh-4	Hospital admissions due to fall-related fractures or injuries in patients who were at risk for medication-related falls (defined in SOPim 18–19 measures) in the 12 weeks before admission.
Cause-specific hospital admissions not preceded by high-risk prescribing	
SOh-5	Hospital admissions due to GI bleeding or ulcer in patients who were not at risk for medication-related GI disorders (defined in SOPim 1–8 measures) in the 12 weeks before admission.
SOh-6	Hospital admissions due to acute heart failure or acute renal failure in patients who were not at risk for medication-related cardiovascular disorders (defined in SOPim 9–17 measures) in the 12 weeks before admission.
SOh-7	Hospital admissions due to fall-related fractures or injuries in patients who were not at risk for medication-related falls (defined in SOPim 18–19 measures) in the 12 weeks before admission.

Pharma-Zentral-Nummer—PZN), which contains all relevant information such as trade name, active chemical ingredient(s), strength, application, dosage and

indication. The PZN will be linked to the ATC Classification System, which allows analysis to be based on active ingredients, manufacturer and package

Table 5 Secondary outcome measures—PIM-related high-risk prescribing (SOPim)

Number	Outcomes
High risk of GI bleeding	
SOPim-1	Patients with a peptic ulcer, GERD, Crohn's disease or gastritis who were prescribed a traditional oral NSAID* without a gastroprotective drug. ^{33 34}
SOPim-2	Patients aged ≥65 who were prescribed a traditional oral NSAID* without a gastroprotective drug. ³³
SOPim-3	Patients prescribed a platelet aggregation inhibitor excluding heparin and a traditional oral NSAID* without a gastroprotective drug. ^{33 34}
SOPim-4	Patients prescribed a fixed combination of aspirin and clopidogrel or aspirin and either clopidogrel, ticagrelor or prasugrel without a gastroprotective drug. ³³
SOPim-5	Patients prescribed an oral anticoagulant or a direct thrombin inhibitor or a direct factor Xa inhibitor and a traditional oral NSAID* without a gastroprotective drug. ^{33 34}
SOPim-6	Patients prescribed an oral anticoagulant and a platelet aggregation inhibitor excluding heparin without a gastroprotective drug. ^{33 34}
SOPim-7	Patients prescribed SSRI or SSNRI with a traditional oral NSAID* without a gastroprotective drug. ^{35 36}
SOPim-8	Patients prescribed a systemic glucocorticoid with a traditional oral NSAID* without a gastroprotective drug. ³⁵
High-risk cardiovascular prescribing	
SOPim-9	Patients prescribed an ACE inhibitor/ARB/renin inhibitor with an oral NSAID*. ^{33 34}
SOPim-10	Patients prescribed a diuretic with an oral NSAID*. ^{33 34}
SOPim-11	Patients with heart failure prescribed any oral NSAID*. ^{33 34}
SOPim-12	Patients with heart failure prescribed a tricyclic antidepressant. ^{35 37}
SOPim-13	Patients prescribed an ACE inhibitor/ARB/renin inhibitor or a potassium-sparing diuretic including aldosterone antagonists with a potassium supplement. ^{34 35 37}
SOPim-14	Patients with heart failure prescribed a beta-blocking agent, non-selective. ³⁷
SOPim-15	Patients aged ≥65 prescribed a QTc prolongation drug. ^{38 39}
SOPim-16	Patients prescribed two or more QTc prolongation drugs or a QTc prolongation drug with an inhibitor of its isozyme (CYP3A4, CYP2D6) or with known risk factors (heart failure, bradycardia, sick sinus syndrome including tachycardia-bradycardia syndrome, other cardiac arrhythmias including long-QT syndrome). ^{38 39}
SOPim-17	Patients prescribed digitalis glycosides with a non-potassium-sparing diuretic and no potassium supplement. ³⁴
High-risk prescribing with regards to falls	
SOPim-18	Patients aged ≥65 prescribed a drug that increases risk of falling. ³⁸
SOPim-19 a/b	Patients with Parkinson's disease or other degenerative diseases of basal ganglia prescribed a drug that increases risk of falling. ³⁸

High-risk prescribing is related to prescriptions in the previous 12 weeks.

*Information related to NSAID is based on claims data; over-the-counter medications cannot be measured.

ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; GERD, gastroesophageal reflux disease; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; QTc, corrected QT interval; SSRI, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; SSNRI, selective serotonin reuptake inhibitor.

**Table 6** Secondary outcome measures—PIM-related high-risk prescribing composite (SOpim)

Number	Outcomes	
High-risk prescribing composite		
SOpim-20	Patients with any risk factor and one or more high-risk prescriptions as defined in SOpim measures 1–8.	GI risk composite
SOpim-21	Patients with any risk factor and one or more high-risk prescriptions as defined in SOpim measures 9–17.	V risk composite
SOpim-22	Patients with any risk factor and one or more high-risk prescriptions as defined in SOpim measures 18–19.	Fall risk composite
SOpim-C	Patients with any risk factor and one or more high-risk prescriptions as defined in SOpim measures 20–22.	High-risk prescription
Initiation and discontinuation prescription measures		
SOpim-Ci	Patients who were not exposed to high-risk prescriptions (as defined in SOpim-C measures) in the 12 weeks previous to the intervention (as defined by date of the intervention invoice) and who received a high-risk prescription (as defined in SOpim-C measures) within 12 weeks of the beginning of the intervention.	Initiation of high-risk prescriptions
SOpim-Cd	Patients who were exposed to a high-risk prescription (as defined in SOpim-C measure) in the 12 weeks previous to the intervention (as defined by date of the intervention invoice) that did not receive a high-risk prescription within 12 weeks of the beginning of the intervention.	Discontinuation of high-risk prescriptions

CV, cardiovascular; PIM, potentially inappropriate medication.

size. The duration of the therapy will be assessed by means of the defined daily dose and included in the reference table. The data set only includes prescribed medication that is paid for by the insurance fund.

- ▶ Inpatient data: for each hospitalisation, the start and end date, the admission and discharge diagnosis (with date), as well as secondary diagnoses, will be available. Furthermore, operations and treatment procedures are also documented (Operation and Procedure—Code).
- ▶ Long-term nursing care (Sozialgesetzbuch): for patients receiving long-term nursing care, the start and end date, the level and place of care, the costs and type of services (cash, non-cash, combined) are documented in the data set.

Practice profile (second level) variables

- ▶ Single-handed practice/group practice (including ambulatory healthcare centres, along with the number of physicians).

- ▶ Work experience (start and end date of practice according to KVWL data).
 - ▶ Practice size: number of registered patients in most recent quarter.
 - ▶ Participation in a (regional) practice network.
 - ▶ GP profile (second level) variables
 - ▶ Age, gender.
- No changes were made to explanatory variables

Safety monitoring and adverse events

Safety and adverse events were not monitored and reported on, since it was assumed that treatment could not deteriorate as a result of the trial. The study team had no influence on the diagnostic–therapeutic decision-making of GPs and their patients, and analysis of the pseudonymous data will be conducted with a significant delay. GPs and patients could, therefore, not be informed of identified medication errors.

Table 7 Secondary outcome measures—underused medication (SOum)

Number	Outcomes
Underused medication	
SOum-1	Patients with chronic atrial fibrillation who were not prescribed vitamin K antagonists or direct thrombin inhibitors or direct factor Xa inhibitors in the previous 12 weeks. ²⁷
SOum-2	Patients with coronary, cerebral or peripheral vascular disease who were not prescribed an antiplatelet therapy (aspirin or clopidogrel or prasugrel or ticagrelor). ²⁷
SOum-3	Patients with ischaemic heart disease who were not prescribed a beta-blocker. ²⁷
SOum-4	Patients who were prescribed methotrexate without a folic acid supplement in the previous 12 weeks. ²⁷
SOum-5	Patients who were receiving opioids regularly without laxatives in the previous 12 weeks. ²⁷
SOum-6	Patients with systolic heart failure and/or documented coronary artery disease who were not prescribed ACE inhibitors or ARB. ²⁷
SOum-7	Patients with stable systolic heart failure who did not receive appropriate beta-blockers (bisoprolol, nebivolol, metoprolol or carvedilol). ²⁷
SOum-8	Patients not regularly taking an inhaled β_2 agonist or antimuscarinic bronchodilator for mild to moderate asthma or COPD. ²⁷
SOum-9	Patients not regularly taking an inhaled corticosteroid for moderate-severe asthma or COPD. ²⁷
SOum-10	Patients with diabetes with or without serum biochemical renal impairment who did not receive ACE inhibitors or ARB (if intolerant of ACE inhibitors). ²⁷

ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker.

Table 8 Secondary outcome measures and process measures—polypharmacy indicators (SOp)

Number	Outcomes
SOp-1	Number of prescriptions per patient

Testing of these outcomes will be exploratory.

Unintended consequences of using the e-Health technology such as non-acceptance will be investigated qualitatively (online supplemental additional file 1).

Data collection and management

Data collection

Information on all eligible patients was taken pseudonymously from BARMER's claims data. Claims data detail billable interactions (insurer claims) between the insured patients and the healthcare delivery system.

In the trial, the KVWL data are not systematically linked to BARMER's data on either a practitioner or patient level. The KVWL provides sociodemographic data on GPs and practice profiles for both the intervention and control groups.

Data management

The required claims data for all eligible patients in the region covered by the KVWL will be specified in a coordinated Minimum Data Set (MDS) and prepared by the PMV research group in Cologne.

The trial data will be archived for 10 years. BARMER will archive a back-up copy containing the data of all study patients (list of eligible patients, declarations of consent to participate in the trial and on data protection, signed and dated by the patients as well as the data provided for the evaluation) in accordance with European basic data protection regulations. The KVWL will archive documents concerning the general practices/GPs participating in the trial (eg, signed investigator's agreement form). The Institute of General Practice (IGP) will archive the trial master file and any related study plans (MDS and statistical analysis plan). The data provided by KVWL and eMMa, as well as primary data collected in interviews with patients, will be archived by the IGP in accordance with European basic data protection regulations.

End of the trial

The regular end of the intervention and follow-up period for all patients was March 2021.

A patient's participation in the intervention ends prematurely: (1) when he or she switches to another insurance company and/or a non-participating practice or (2) the GP withdraws his or her consent or is no longer licensed to provide health services by the KVWL.

Schedule and duration of the trial

Practice recruitment: 2 May 2017 to 30 June 2019.

Intervention period: 15 February 2018 to 31 March 2021.

Claims data from 1 January 2017 to 31 March 2021 will be used in the analysis. The cohort is open, meaning that patient data are included from the quarter in which the inclusion criteria are met.

Quality control and quality assurance

The principal investigator and a steering committee (comprising representatives of BARMER, KVWL and the evaluation team) guarantee that all processes in the trial comply with Good Clinical Practice (GCP) guidelines and ethical and legal requirements.

BARMER and the KVWL are responsible for monitoring the trial and were in particular responsible for the recruitment of practices and patients, randomisation (supported by the AMIB), the implementation of the intervention and the provision of data to the evaluation team.

A designated advisory board provides advice on questions concerning planning, conducting and analysing the trial.

Changes to data collection and data management: initially, data collection for each practice was to be carried out as a one-time survey to take place after the start of randomisation and over a period of five quarters. In the end, data were collected at regular intervals over 12 quarters from the fourth quarter 2017 to the first quarter 2021 (light blue and light red areas in figure 2).

Sample size

Initially, based on data detailing the incidence of hospitalisation and all-cause mortality in patients with multiple prescriptions, we expected rates of 30% in the control group over a 12-month follow-up period.^{16 17} Based on a duration of 15 months (five quarters), the rates were assumed to be 35.25% in the control group, with a relative reduction of 5% in the intervention group. Based on 80% recruitment of practices and patients and an intra-cluster correlation coefficient of 1%, a sample size of 17200 cluster-randomised patients per group (539 practices per study arm, about 32 patients per practice) is required to detect an absolute difference in the combined endpoint of 1.8% between intervention and control groups (type 1 error of 5% and type 2 error of 15%).

Changes made after trial launch: at the end of practice recruitment in June 2019, it became clear that the target numbers of practices could not be achieved. In the period from 27 June 2017 to 03 July 2019, 688 practices were randomised to the intervention and control groups. Based on the assumptions of 26832 (688*39) eligible patients in the randomised practices, a participation rate of 60% of patients in the intervention group, the same number of practices at all changeover times (ie, the switch from control to intervention group) and a constant event rate in the control group over all quarters, a power of 80% is achievable.

Statistical analysis

Population for analysis

As both patients who met the inclusion and exclusion criteria from the beginning and patients who fulfilled



the inclusion and exclusion criteria after the trial had commenced were able to receive the intervention, the ITT population was an open cohort. Patients from participating practices, therefore, started from the time at which inclusion and exclusion criteria were met during a period stretching from the fourth quarter 2017 to the end of the first quarter 2021. Following the ITT principle, practices and their patients will be analysed quarterly, according to the group to which the practice was allocated, regardless of whether they refused or discontinued the allocated treatment, or whether there were other deviations from the protocol.

For the efficacy analysis, only patients who were selected from the intervention group and for whom the GP had performed the intervention will be considered. This subgroup will be compared with patients in the control group that started the intervention after completion of the cRCT phase. In this population, it will be possible to estimate the maximum possible effect of the intervention, comparable to a per-protocol population.

No changes were made to the population for analysis.

Statistical hypotheses, methods and analyses

The primary objective of this study is to determine whether the complex intervention reduces the combined endpoint of all-cause mortality and all-cause hospitalisation (including night-only and day-only admissions) in adult patients with polypharmacy, as compared with usual care. Statistically, the study objective is formulated as a test of the null hypothesis $H_0: p_1=p_2$ (the two groups do not differ in terms of the quarterly event probability of combined endpoint p_i , where $i=1$ or 2 for intervention or control group, respectively), compared with the alternative hypothesis $H_1: p_1 \neq p_2$ (there is a difference between the two groups).

The analysis is based on quarterly data at a patient level and patients are clustered in practices. We will adjust for the different observation periods and for clustering in the data by fitting an appropriate generalised linear mixed model (GLMM). A mixed logistic regression model will, therefore, be used for all binary outcomes, and especially for the primary endpoint.

Time and treatment group and further confounders such as age, sex, the medCDS prognostic index,²⁹ care level/degree at baseline, days in hospital in the 12 months preceding baseline are considered to be fixed factors. Since all practices were observed under both control and intervention conditions, it will be necessary to include two correlated random cluster-level effects in the model. To gauge the interdependence of individual measurements OTC of the study, additional uncorrelated random effects for patients will also be fitted.

In the AdAM trial, we have assumed that the intervention requires an initial period of adjustment before becoming fully embedded. The intervention effect is, therefore, expected to gradually increase from the time the practice switches to the intervention ($\frac{1}{4}$ in the quarter

of the practice change, $\frac{1}{2}$ in the quarter after the change to intervention and the full effect thereafter).

A similar approach will be used to investigate secondary outcomes, sensitivity and efficacy.

The secondary outcomes 2 (all-cause hospitalisation) and 3 (all-cause mortality) are to be analysed hierarchically, reflecting the rationale of the intervention, with a significant decrease in the combined primary endpoint of all-cause mortality and all-cause hospital admissions (level 1) expected to reflect primarily in a decline in all-cause hospitalisation (level 2). If so, all-cause mortality may also decrease (level 3). Therefore, the prespecified secondary outcomes 2 and 3 will be tested in a confirmatory manner. If no significant differences occur at any level, tests of outcomes on higher levels will be exploratory.

The baseline characteristics of participating practices, GPs and patients will be described according to the initially allocated treatment arm. Categorical data will be presented as frequencies and percentages. Total numbers, mean, SD, median, IQR, minimum and maximum will be provided for continuous data.

All statistical tests will be two sided at a significance level of $\alpha=0.05$. No interim analysis of efficacy will be performed.

Changes made after trial launch: we initially planned to use a GLMM to evaluate the treatment effect in a randomised parallel group design. In addition to considering the treatment group to be a fixed factor, a random effect to account for clustering patients in practices is necessary. Due to the switch to a stepped-wedge design, a more complex model structure was required (see above).

Patient and public involvement

This protocol was developed without patient or public involvement.

ETHICS AND DISSEMINATION

The project is being carried out in accordance with the Medical Association's code of conduct and GCP, and in line with the World Medical Association Declaration of Helsinki.³⁰ The study plans and all patient-related documents have been sent to and approved by the Ethics Commission of the North-Rhine Medical Association (approval date 26 July 2017, approval number 2017184).

All changes made and reported here after the trial began have also been sent to and approved by the above-mentioned ethics committee (approval date 3 April 2020, approval number 6000207769).

The voluntary participation of practitioners in the trial is recorded in writing following their informed decision. Patients were asked for their consent as soon as the practice switched to the intervention. Patients who did not wish to participate continued to receive usual care.

Data protection is guaranteed for all patient-related data. Eligible patients were identified using pseudonymous claims data from BARMER, whereby BARMER previously informed the patient of the opportunity to

participate in the trial. Before the intervention began, patients were separately informed about data protection during the trial and intervention. Patients had to provide their informed consent by signing and dating a declaration.

This study protocol was prepared in accordance with the extension of the Consolidated Standards of Reporting Trials 2010 statement for reporting on cluster randomised trials (online supplemental additional file 6)³¹ and the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials 2013 statement for reporting on clinical trial protocols (online supplemental additional file 7).³²

We will prepare presentations to disseminate the study findings to healthcare stakeholders and patients, and at relevant national and international conferences. We aim to publish the results of the trial in peer-reviewed journals.

Author affiliations

¹Institute of General Practice, Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany

²Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Ruhr University, Bochum, Germany

³Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Madrid, Spain

⁴Department of Internal Medicine, Clinic Saarbrücken, Saarbrücken, Germany

⁵Association of Statutory Health Insurance Physicians, Region Westphalia/Lippe, Dortmund, Germany

⁶Center for Health Economics and Health Services Research, University of Wuppertal, Wuppertal, Germany

⁷BARMER, Wuppertal, Germany

⁸Department of Health Economics and Health Care Management. Faculty of Health Science, Bielefeld University, Bielefeld, Germany

⁹PMV Research Group, Faculty of Medicine, University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany

¹⁰Institute for Medical Sociology, Health Services Research and Rehabilitation Science, Department of Health Services Research, University of Cologne, Cologne, Germany

¹¹RpDoc Solutions GmbH, Saarbrücken, Germany

¹²Department of Rehabilitation Sociology, Faculty of Rehabilitation Sciences, Technical University Dortmund, Dortmund, Germany

¹³Institute for Clinical Pharmacology, Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany

¹⁴Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, Oxford, UK

¹⁵Centre for Research in Evidence-Based Practice (CREBP), Bond University, Robina, Queensland, Australia

¹⁶Institute of Medical Sociology, Health Services Research and Rehabilitation Science, University of Cologne, Cologne, Germany

¹⁷Department of General Practice and Family Medicine, Medical Faculty OWL, Bielefeld University, Bielefeld, Germany

Twitter Rafael Perera @rafaoxford and Holger Pfaff @PfaffHolger

Acknowledgements We would like to thank all practice teams and patients for their participation in the study and also Sandra Rauck and Kiran Chapidi for their contributions as data managers. We appreciate the project management support from BARMER and KVWL. We also thank Phillip Elliott for the language review of the paper.

Collaborators AdAM study group: Julia Jachmich, Eva Leicher, Benjamin Brandt, Johanna Richard, Frank Meyer, Mathias Flume, Thomas Müller, Kiran Chapidi, Robin Brünn, Jale Basten, Karolina Beifuß.

Contributors AIG-G drafted the first version of the manuscript with input from BSM and CM. Critical revision of manuscript for important intellectual content: RK-M, NT and HJT. CM, HJT, FMG, DG, WG, SH, RP, PG, HP, UK, PK-M and PI are responsible for study concept and design. PK-M is the study director. Acquisition of data: BSM, BF, RH, PK-M, TB, LD, TSD, SG, JK-N, AP, UK, SS. Analysis and interpretation of data

will be performed by RK-M, JK-N, HJT, BS, PI, SS, UK, AP, WG, CM, NT, IM. PI is responsible for strategic data management. CM and NT are the chief investigators of the study. All authors reviewed the paper and read and approved the final manuscript. CM and NT shared the last authorship.

Funding This study was funded by the Innovation Fund of the German Federal Joint Committee (grant no 01NVF16006).

Disclaimer The funder had no role in the design of the study, or in writing the manuscript.

Competing interests BSM, RK-M, AIG-G, RH, JK-N, PK-M, NT, TB, LD, BS, BF, PI, SS, TSD, AP, IM, UK, HP, WG, FMG, HJT, CM report grants from the German Federal Joint Committee during the conduct of the study. DG reports grants from BARMER during the conduct of the study and family member works for and holds shares of IT company involved in the project. SG works for and holds shares of IT company involved in the project. SH, RP, PG declare that they have no competing interests.

Patient consent for publication Consent obtained directly from patient(s).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iDs

Beate S Müller <http://orcid.org/0000-0002-6745-1047>

Ana Isabel Gonzalez-Gonzalez <http://orcid.org/0000-0002-1707-0596>

Rafael Perera <http://orcid.org/0000-0003-2418-2091>

Paul Glasziou <http://orcid.org/0000-0001-7564-073X>

Christiane Muth <http://orcid.org/0000-0001-8987-182X>

REFERENCES

- 1 Ferner RE, Aronson JK. Communicating information about drug safety. *BMJ* 2006;333:143–5.
- 2 Weng M-C, Tsai C-F, Sheu K-L, *et al*. The impact of number of drugs prescribed on the risk of potentially inappropriate medication among outpatient older adults with chronic diseases. *QJM* 2013;106:1009–15.
- 3 Campbell SE, Seymour DG, Primrose WR, *et al*. A multi-centre European study of factors affecting the discharge destination of older people admitted to hospital: analysis of in-hospital data from the ACMEplus project. *Age Ageing* 2005;34:467–75.
- 4 Hanlon JT, Schmader KE, Ruby CM, *et al*. Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:200–9.
- 5 Thomsen LA, Winterstein AG, Søndergaard B, *et al*. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother* 2007;41:1411–26.
- 6 Rodrigues MCS, Oliveira Cde, de OC. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem* 2016;24.
- 7 Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255–9.
- 8 Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, *et al*. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med* 2001;161:1629.
- 9 Lu W-H, Wen Y-W, Chen L-K, *et al*. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. *CMAJ* 2015;187:E130–7.
- 10 Frazier SC. Health outcomes and polypharmacy in elderly individuals. *J Gerontol Nurs* 2005;31:4–9.



- 11 Franchi C, Marcucci M, Mannucci PM, *et al.* Changes in clinical outcomes for community-dwelling older people exposed to incident chronic polypharmacy: a comparison between 2001 and 2009. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25:204–11.
- 12 Lai S-W, Liao K-F, Liao C-C, *et al.* Polypharmacy correlates with increased risk for hip fracture in the elderly: a population-based study. *Medicine* 2010;89:295–9.
- 13 Sganga F, Landi F, Ruggiero C, *et al.* Polypharmacy and health outcomes among older adults discharged from Hospital: results from the crime study. *Geriatr Gerontol Int* 2015;15:141–6.
- 14 Crooks J. Rational therapeutics in the elderly. *J Chronic Dis* 1983;36:59–65.
- 15 Vestal RE. Drug use in the elderly. *Drugs* 1978;16:358–82.
- 16 Vestal RE. Aging and pharmacology. *Cancer* 1997;80:1302–10.
- 17 Koper D, Kamenski G, Flamm M, *et al.* Frequency of medication errors in primary care patients with polypharmacy. *Fam Pract* 2013;30:313–9.
- 18 Panesar SS, deSilva D, Carson-Stevens A, *et al.* How safe is primary care? A systematic review. *BMJ Qual Saf* 2016;25:544–53.
- 19 Slabaugh SL, Maio V, Templin M, *et al.* Prevalence and risk of polypharmacy among the elderly in an outpatient setting. *Drugs Aging* 2010;27:1019–28.
- 20 World Health Organization (WHO). *Multimorbidity: technical series on safer primary care*. Geneva, 2016.
- 21 Meid AD, Quinzler R, Freigofas J, *et al.* Medication underuse in aging outpatients with cardiovascular disease: prevalence, determinants, and outcomes in a prospective cohort study. *PLoS One* 2015;10:e0136339
- 22 Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, *et al.* Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;9:CD008165.
- 23 Christie J. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people: a cochrane review summary. *Int J Nurs Stud* 2019;93:84–6.
- 24 Muth C, Blom JW, Smith SM. Evidence supporting the best clinical management of patients with multimorbidity and polypharmacy: a systematic guideline review and expert consensus. *J Intern Med* 2019;283:272–88.
- 25 Bates DW, Kuperman GJ, Wang S, *et al.* Ten commandments for effective clinical decision support: making the practice of evidence-based medicine a reality. *J Am Med Assoc* 2003;289:2523–30.
- 26 Monteiro L, Maricoto T, Solha I, *et al.* Reducing potentially inappropriate prescriptions for older patients using computerized decision support tools: systematic review. *J Med Internet Res* 2019;21:e15385.
- 27 O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, *et al.* STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015;44:213–8.
- 28 World Health Organization (WHO). *ICD-10 transition*. 18. Family practice management, 2011.
- 29 Quinzler R, Freitag MH, Wiese B, *et al.* A novel superior medication-based chronic disease score predicted all-cause mortality in independent geriatric cohorts. *J Clin Epidemiol* 2019;105:112–24.
- 30 World Medical Association. World medical association declaration of helsinki. *JAMA* 2013;310:2191.
- 31 Campbell MK, Piaggio G, Elbourne DR, *et al.* CONSORT 2010 statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ* 2012;345:e5661
- 32 Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, *et al.* SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013;158:200–7.
- 33 Dreischulte T, Donnan P, Grant A, *et al.* Safer prescribing--a trial of education, informatics, and financial incentives. *N Engl J Med* 2016;374:1053–64.
- 34 Muth C, Harder S, Uhlmann L, *et al.* Pilot study to test the feasibility of a trial design and complex intervention on prioritising MULTImedication in multimorbidity in general practices (PRIMUMpilot). *BMJ Open* 2016;6:e011613.
- 35 Bergert F, Braun M, Ehrenthal K. *Hausärztliche Leitlinie multimedikation empfehlungen zum umgang MIT*, 2016.
- 36 Muth C, Kirchner H, van den Akker M, *et al.* Current guidelines poorly address multimorbidity: pilot of the interaction matrix method. *J Clin Epidemiol* 2014;67:1242–50.
- 37 Muth C, Gensichen J, Butzlaff M. *DEGAM Leitlinie, NR. 9: herzinsuffizienz*. Düsseldorf: Omikron Publishing, 2006.
- 38 Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA, *et al.* The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:861–75.
- 39 Crediblemeds. Combined list of drugs that prolong QT and/or cause torsades de pointes (TDP), 2014. Available: <https://www.crediblemeds.org/>

Additional file 1. Brief description of AdAM sub-studies**SUB-STUDY BIELEFELD. HEALTH-ECONOMIC ANALYSIS.**

The aim of this sub-study is to estimate the cost-effectiveness of the AdAM intervention compared to usual care.

The economic analysis will be conducted from a third-party payer perspective, which is the perspective of the statutory health insurance funds in Germany. Health effects will be measured by use of the composite endpoint of the clinical study combining hospital admissions and deaths.

The analysis of all reimbursed direct health care costs will be based on health insurance claims data comprising details on physician visits, inpatient hospital stays, pharmaceuticals (prescription medication), outpatient health care services provided by non-physicians and therapeutic appliances, rehabilitation, and sick pay. Arising costs, such as costs of IT-infrastructure, coordination, maintenance, training and fees, will be used to estimate the overall costs of the AdAM intervention. Fees for physicians will be varied in sensitivity analysis.

The cost-effectiveness of the intervention will be measured by the incremental cost-effectiveness ratio (ICER), which is expressed as the ratio of the difference in overall costs between the control and the intervention group and the difference in effects between both groups. For the ICER calculation of the base case, mean values of costs and effects will be used. In sensitivity analysis, also median values will be used.

Further analyses will be based on the composite endpoint's components (hospital admissions and deaths), on life years gained (LYs), and on quality-adjusted life years (QALYs). To determine the LYs, the remaining life expectancy in both the control and intervention group will be estimated using mortality tables. In order to take into account differences in quality of life between ages when calculating QALYs, age-dependent utility values will be obtained from the literature.

All future costs and health effects will be discounted by 3% per year according to recommendations by the German institute for efficiency and quality in health care (IQWiG). In sensitivity analysis, the discount rate will be varied from 0% to 5%.

SUB-STUDY KÖLN. ANALYSIS OF BARRIERS AND FACILITATORS: QUALITATIVE INTERVIEWS AND FOCUS GROUPS WITH PHYSICIANS.

The aim of this sub-study is to identify factors facilitating or hindering the successful implementation of the intervention from a general practitioner's point of view and evaluate which factors facilitate or hinder the effective performance of systematic medication-checks and optimization. Hereby is expected to get insights how the intervention can be optimized and adapted for general practitioners' high-level acceptance and effectiveness of optimized medication-checks by area-wide implementation.

Therefore a multistage mixed-methods-Approach will be conducted (combination of qualitative and quantitative outcomes) (1).

Level 1: To analyze general practitioners subjectively perceived barriers and resources regarding implementation, guided expert-interviews will be conducted (n= 5-10) (face-to-face-interviews or telephone-interviews) (2,3) to explore the field. Therefore, a convenient sample strategy will be applied. Furthermore, formative evaluation will take part during the trial with two additional time points of qualitative data collection related to relevant emerging topics concerning successful implementation.

Level 2: Results of qualitative data collection will be used for understanding practical orientation patterns of general practitioners (how do they actually use AdAM in real life settings) and their conjunctive experiential space (4). Focus groups with general practitioners of intervention and control group (total, n= 4) will be conducted concerning their experiences and expectations of the project.

Level 3: Results of qualitative data collection will be used to prepare a quantitative general practitioners survey, in which all participating physicians of the intervention group will be asked about barriers and facilitators of the implementation. The survey aims representative detection of general practitioners factors, which facilitate or hinder implementation and identify specific attributes of 'early adapters' and 'late adapters' (5). Quantitative data will be evaluated descriptive and by applying appropriate multiple regression models.

The quality of the qualitative research data collection and analysis in interviews and focus groups is assured by audio recording as well as by transcription according to established standards and by independent coding and subsequent interpretation by a group of researchers. Data analysis will comprise qualitative content analysis according to Kuckartz (6).

Quality assurance concerning the survey conduct is assured by standards of survey development, pretesting, Dillman's Total Design (7) method for increasing response rates and data preparation with the Teleform® software.

SUB-STUDY FRANKFURT. ANALYSIS OF BARRIERS, FACILITATORS AND UNINTENDED CONSEQUENCES: QUALITATIVE INTERVIEWS WITH PATIENTS

The aim of this sub-study is to identify factors facilitating or hindering the successful implementation of the intervention. We especially focus on patient-perceived unintended consequences of the intervention, e.g. fear resulting from the exchange of information between several doctors or resentments towards the implemented technology.

The sub-study starts after the positive ethics vote dedicated to the qualitative study has been received (second vote). Patients who have already received the intervention, can be included in the study (inclusion criterion: invoiced EBM-code). Patients will be recruited by their general practitioners. General practitioners are trustful “gatekeepers” with the potential to motivate patients to participate (8). After written informed consent, contact details will be forwarded to the Institute of General Practice in Frankfurt/Main. A target sample of 20 patients (balanced with regard to sex, age) out of two or more practices will be included in the study.

We will interview the patients via telephone (9); the interviews are expected to take 20-40 minutes each. The interviewer will use a semi-structured interview guide, which will be pilot-tested in three to four think-aloud-interviews beforehand. Interviews will be audio recorded after informed consent and transcribed verbatim according to established standards (10). Data analysis will comprise qualitative content analysis according to Kuckartz (10). Data will be independently coded and subsequently interpreted by two researchers. The strategy of subsumption will be used to develop content categories mixed deductively-inductively. Data will be evaluated supported by software MAXQDA® at Goethe University in the Institute of General Practice in Frankfurt/Main.

ADAM PROCESS EVALUATION

A process evaluation is an essential part of the evaluation of complex medical interventions. The process evaluation in AdAM will study the following aspects:

- 1) Numbers of patients per practice from the list of potentially eligible patients that participated in AdAM (“reach”)
- 2) Enrolment rate of GPs, general practices and patients measured as the number of GPs, general practices and patients per potentially eligible number of GPs, general practices and patients during the 15 months from baseline minus baseline (T1–T0) (“reach”).
- 3) Number of patients per practice that were not included in the list of potentially eligible patients that participated in AdAM to evaluate the number of patients who benefit from the AdAM service.
- 4) Quantitative aspects of the intervention: to which extent was the intervention eMMA[®] applied to patients (“dose”)?
 - a. Number of GPs and general practices who use eMMA[®] to print a medication plan 15 months (once a year and more than once a year) from baseline minus baseline (T1–T0).
 - b. Number of safety key figures retrievals and use of patient safety examination to ensure the frequency of use of eMMA[®] safety functionalities (BRAVO quality indicators).
- 5) Qualitative aspects of the intervention: was the intervention eMMA[®] applied as planned (“fidelity”)?
- 6) Adaptation of the intervention: which modifications were made to adjust the intervention to heterogeneous processes in participating practices (“tailoring”)?

Software log files provided by RpDoc[®]Solutions GmbH will comprise the data needed for analyses. Pseudonyms will be used to prevent identification of individual patients, practices or doctors.

Further details of the process evaluation (detailed research questions, MDS) will be provided a priori to the planned analyses.

ADAM SUSTAINABILITY ASSESSMENT

A fading effect over time in interventions for the improvement of drug management has been mentioned in the literature (11). This sustainability assessment aims to analyze such temporary effects. The goal is to determine if improvements in the prescription of drugs due to eMMa[®] can still be found after more than five quarters. Therefore, it is necessary for both the intervention group and the control group to receive the intervention, i.e. eMMa[®].

The sustainability assessment is meant to provide insights on the planned rollout on larger groups. Therefore, it is necessary for the control group to receive the full intervention.

Any further details will be pre-specified in a separate protocol.

SUB-STUDY WUPPERTAL: QCAS TO EXPLORE THE RELATIONSHIP BETWEEN ORGANIZATIONAL CONTEXT, IMPLEMENTATION PROCESS AND QUALITY OF CARE

The aim of this sub-study is to examine the process of effectiveness development, the interaction among key drivers (configurations of success) and to investigate, how these key drivers influence effect sustainability. The analyses of this sub-study will be based on practices of the intervention group of the parallel cluster-randomised controlled trial (c-RCT) and those practices of the control group who joined the intervention mode 15 months after their recruitment. We will include all control group practices who change intervention status at least until 30/06/2020.

QCAs will be based on a conceptual model comprising contextual and implementation process factors affecting intervention's effectiveness. Research suggests that attributes characterising the organisational context are important for the development of habitual behaviour and the successful adoption of interventions (12). In addition, contemporary definitions of organisations have evolved from a closed-system perspective (organisations = isolated systems with no interaction with their environment) to an open-system perspective. Therefore, organisational attributes will be defined on three distinct levels of analysis: 1) the behaviour of individuals, 2) the structural features and 3) the organisation viewed as an entity operating in a larger system of relations (13).

Analytic methods

In a first step, fuzzy set qualitative comparative analysis will be used to identify pathways – that is, different combinations of organisational attributes and implementation process characteristics – associated with:

1. sites' success in attaining a relative risk reduction in the primary end point at the end of the c-RCT (change is measured in comparison to the control groups' results) – QCA 1,
2. short term effects (change of secondary endpoints after the first five months of intervention) – QCA 2.

In a second step, the findings of the first QCA will be integrated in a multilevel model (two-level HML) in which the cross-level interactions of the pathways will be investigated and mechanisms suited for reaching sustainability at the end of a three month follow-up phase will be explored.

To prepare results of the first QCA for use in HLM, a categorisation of each study site as a member of one of the pathways is planned. Only those practices will be included in the multilevel model that are member of a configuration sufficient for outcome and part of c-RCT's intervention group. To explore mechanisms suited for a sustainable intervention effect, the two-level HLM will be estimated with the pathways (configurations) at the macro level. At the micro level a variable, which measures the stability of the attained performance level (dichotomous definition: "1" if there is no increase in all-causes hospital admissions and all-causes deaths per practice over the follow-up phase, otherwise "0") will be included. As explanatory variables the four constructs of the normalisation process theory (NPT; coherence, cognitive participation, collective action, reflexive monitoring) will be considered. This construct will be measured at the beginning of the follow-up phase and by applying the instrument NoMAD (14). They will describe physicians' views about how an intervention impacts on their work, and their expectations about whether it could become a routine part of their work.

Site sampling and data source:

The first QCA and the multilevel model will include only practices of the intervention group. The second QCA will use practices of the control group as well, after this group has joined the intervention mode.

Parameters corresponding to factors in the conceptual model will be derived from a survey, which is organised in two waves (first in 2019, second in 2020). The outcome measure will be based on secondary data (claims data). In addition, structural data of the practices (e.g. practice infrastructure, patient structure) and use of support will be obtained from other project partners (e.g. by extracting information out of CDSS log files).

REFERENCES

1. Mayring P. Evidenztriangulation in der Gesundheitsforschung. *KzfSS Kölner Zeitschrift für Soziologie und Sozialpsychologie*. 2017 Oct 10;69(S2):415–34.
2. Bogner A, Littig B, Menz W. *Experteninterviews. Theorien, Methoden, Anwendungsfelder*. 3., grundlegend überarbeitete Auflage. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaft; 2009.
3. Christmann G. Telefonische Experteninterviews. In: Alexander Bogner, Beate Littig und Wolfgang Menz (Hg): *Experteninterviews Theorien, Methoden, Anwendungsfelder 3, grundlegend überarbeitete Auflage*. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften; 2009.
4. Bohnsack R. Dokumentarische Methode und sozialwissenschaftliche Hermeneutik. *Zeitschrift für Erziehungswiss*. 2003;6(4):550–70.
5. Rogers EM. Diffusion of preventive innovations. *Addict Behav*. 2002 Nov;27(6):989–93.
6. Kuckartz U. *Einführung in die computergestützte Analyse qualitativer Daten*. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften; 2007.
7. Dillman DA, Smyth JS, Christian LM. *Internet, phone, mail, and mixed-mode surveys: the tailored design method*. Wiley; 2014. 528 p.
8. Helfferich F. *Die Qualität qualitativer Daten. Manual für die Durchführung qualitativer Interviews*, 3. Überarbeitete Auflage. Wiesbaden: GWV Fachverlage GmbH; 2009.
9. Flick U. Leitfaden-Interviews. In: *Qualitative Sozialforschung Eine Einführung*. 7th ed. Reinbeck bei Hamburg: Rowohlt; 2007. p. 194–226.
10. Kuckartz U. *Qualitative Inhaltsanalyse. Methoden, Praxis, Computerunterstützung*. Weinheim: Beltz Juventa; 2012.
11. Avery AJ, Rodgers S, Cantrill JA, Armstrong S, Cresswell K, Eden M, et al. A pharmacist-led information technology intervention for medication errors (PINCER): a multicentre, cluster randomised, controlled trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet [Internet]*. 2012 Apr;379(9823):1310–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611618175>
12. Damschroder LJ, Aron DC, Keith RE, Kirsh SR, Alexander JA, Lowery JC. Fostering implementation of health services research findings into practice: a consolidated framework for advancing implementation science. *Implement Sci*. 2009 Dec 7;4(1):50.
13. Hogg W, Rowan M, Russell G, Geneau R, Muldoon L. Framework for primary care organizations: the importance of a structural domain. *Int J Qual Heal Care*. 2008 Oct;20(5):308–13.
14. Finch T, Girling M, May C, Mair F, Murray E, Treweek S, et al. Nomad: Implementation measure based on Normalization Process Theory [Internet]. 2015 [cited 2018 Jan 25]. Available from: <http://www.normalizationprocess.org/>



Patient information

Application of an electronic medication management support system – AdAM

Dear patient,

Nowadays effective medications are available for the treatment of many illnesses, and it is sometimes necessary that you take a number of different drugs. The aim of the AdAM project is to help ensure that your drugs are carefully selected to avoid unwanted interactions when you take them.

In the following pages, we will explain the project to you and request that you agree to take part in it. The project will be conducted in Westphalia-Lippe and will be scientifically evaluated.

What is the aim of the project?

The BARMER health insurance fund and the Westphalia-Lippe Association of Statutory Health Insurance (SHI) Physicians intend that the AdAM project should further improve the safety of patients taking a number of medications at the same time, and help doctors in the treatment of their patients.

What is new about this project is that your family practitioner will be able to retrieve electronic information from the BARMER database. With the help of these data, participating doctors will gain a more comprehensive overview of all their patients' treatments and prescriptions. Specifically, your family practitioner can access information on the medications, remedies and aids that you have been prescribed in the last 36 months, as well as the diagnoses and treatments that have been documented in the system, including those by other doctors.

All this information will make it easier to check your drug therapy for possible interactions and intolerances. Additionally, you will receive a medication plan with the names of your medications, dosage information, and further easy-to-understand information on taking your drugs.

In order that doctors can call up the required data, every participating practice is electronically linked to an assigned BARMER computer via the Association of SHI Physicians (gkvi, based in Wuppertal, www.gkvi.de).

Who is eligible to participate in the project?

All patients insured by BARMER may participate in the project and receive treatment from one of the participating family practitioners. To be eligible for participation, patients must be taking three prescription medications.

How and what will be scientifically evaluated?

On the one hand, the project will evaluate whether the intervention has enabled hospitalization to be avoided and whether it has led to any changes in drug therapies (project phase 1). On the other hand, the project will check whether these changes have been lasting (project phase 2).

As the first phase of the project is a so-called cluster-randomized study, only half of the participating doctors and their patients may participate in the intervention. It is important to separate the doctors into an intervention group and a control group to determine whether the project has any influence on the success of the therapy. In the second phase of the project, the investigation will aim to determine whether any changes are lasting. In this phase, which will begin after 15 months, doctors in the control group and their patients may also participate in the project intervention.

What is the actual project procedure?

After your doctor has provided you with detailed information and you have read this patient information leaflet, you can provide your written agreement to participate. Subsequently, your family practitioner will immediately be able to retrieve and use data on your treatments that are stored in the BARMER computer. This will be made possible using a particularly secure connection between the family practice and the BARMER computer via the Westphalia-Lippe Association of SHI Physicians (KVWL, based in Dortmund).

The data stored in the BARMER computer and the current status of your treatment will then be compared and updated on the basis of a personal consultation with your doctor in the family practice. After the consultation, the family practitioner will use a computer program that has been specially developed for the project to check your drug therapy for any unwanted interactions.

Should it be necessary, the doctor will contact medical specialists that are treating you and agree on changes to your medication. Afterwards, patients will receive a medication plan that has been updated according to your needs, and which includes all important information.

Will my participation in the project cost anything?

Participation in the project is free of charge for patients.

Can I end my participation in the project prematurely?

The agreement to participate can be withdrawn at any time without providing reasons for doing so, and will not have any negative effects on your medical treatment. It is simply necessary to state that you wish to cancel your participation in written form and send the cancellation letter to BARMER at the following address:

BARMER, Subject: AdAM project, Lichtscheider Str. 89, 42285 Wuppertal

What will happen to my data?

The family practitioner is the only person to have complete access to patients' treatment data stored at BARMER, and you have signed the agreement to participate only with reference to your family practitioner.

The data used in the project will be transmitted and stored in encrypted form. Family practitioners can only make changes to data they have entered into the database during the course of the project.

Your family practice will transmit your signed declaration of consent and agreement to participate to the Westphalia-Lippe Association of SHI Physicians where it will be stored electronically. The signed document will then be forwarded to BARMER. All participating patients will be registered with the Westphalia-Lippe Association of SHI Physicians and the BARMER insurance fund for the purpose of carrying out the project, as well as healthcare accounting.

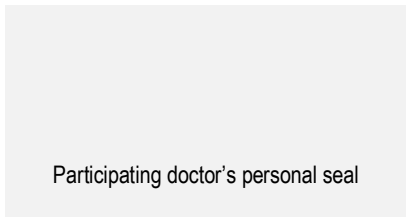
Your family practitioner will be permitted to access all the medical data stored at BARMER for a period of up to three years. The data will include an overview of all the doctors that have treated you, including their documented diagnoses, all prescription invoices and information on hospitalization (inpatient diagnoses, dates of admission and discharge, name of the hospital). You have the right to see, correct and delete data that has been entered into the database by the doctor, as well as the right to object to specific data and the right to data portability.

The data on participating patients will be made available to the universities that have been commissioned to conduct the scientific evaluation in pseudonymized form. Pseudonymized means that names and other personally identifiable information (e.g., social insurance number) will be replaced with artificial identifiers, so that research scientists are unable to recognize the specific person that is referred to.

Should a participating patient file an objection, or wish to discontinue participation in the project, or if the contract with the Westphalia-Lippe Association of SHI Physicians is cancelled, all data that have been collected as part of the project will, on receipt of the corresponding notification, be deleted.

Who do I contact if I have any further questions?

If you have any further questions, please call the toll-free telephone number 0800 333 004 327 331 from a German fixed or mobile phone network.



DECLARATION OF CONSENT AND AGREEMENT TO PARTICIPATE IN THE PROJECT

Application of an electronic medication management support system

The Westphalia-Lippe Association of Statutory Health Insurance Physicians (KVWL) and the BARMER health insurance fund have signed a contract for the application of an electronic medication management support system. In abbreviated form, the project is also known as **AdAM**.

Declaration of consent and agreement to participate

I have been extensively and comprehensively informed about the nature, significance and implications of the AdAM project. I have read and understood the text of the patient information leaflet. I had the opportunity to discuss the implementation of the project with my family practitioner. All my questions were answered to my satisfaction.

I agree to permit my doctor to retrieve data on my invoiced treatments and drug prescriptions from all physicians that have treated me over the past 36 months on an ongoing basis. I would like my doctor to comprehensively check my medication on the basis of a cross-physician overview of all my treatment data. My family practitioner will also receive information on my hospitalizations, including diagnoses documented by hospitals, as well as, for example, invoiced prescriptions for remedies and medical aids, and nursing care. I am pleased that my doctor will be supported by BARMER in my medication and care management.

If necessary, I consent to my doctor contacting my other medical specialists in order to discuss my drug therapy.

My participation in this project is voluntary. Participation under the conditions of the contract begins when I sign this declaration of consent. My participation ends when I revoke or cancel this declaration, when the contract expires, or if I am no longer insured by BARMER.

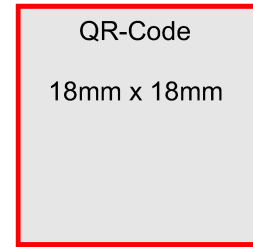
I also agree that the Westphalia-Lippe Association of Statutory Health Insurance Physicians (KVWL, based in Dortmund) and BARMER should collect, process and otherwise use my data in order to carry out this project, as well as for healthcare accounting. This agreement to participate will be electronically recorded at KVWL and transmitted to BARMER. KVWL and BARMER will treat my data confidentially and in compliance with prevailing data protection regulations.

Cancellation policy

I can cancel my participation within two weeks of signing an agreement to participate without providing reasons. To meet the deadline, it is sufficient that notice of cancellation is sent to BARMER in due time. After the deadline has expired, it remains possible to cancel participation in the project. In order to provide notice or cancel, a notice of cancellation should be sent in written form to the following address:

BARMER, Subject: Project AdAM, Lichtscheider Str. 89, 42285 Wuppertal.

Krankenkasse bzw. Kostenträger BARMER		
Name, Vorname des Versicherten <FV31901_Komplettname> <FV31901_Vorname> <FV31901_Strasse> >FV31901_Hausnr> geb. am <FV31901_PLZ> <FV31901_Ort> <FV31901_Gebdatum>		
Kostenträgerkennung 104940005	Versicherten-Nr. <FV31901_KVNR> >	Status
Betriebsstätten-Nr. <FV31901_BSNR>	Arzt-Nr. <FV31901_LELANR>	Datum



Declaration of consent and agreement to participate

DECLARATION OF CONSENT AND AGREEMENT TO PARTICIPATE IN THE PROJECT:

Application of an electronic medication management support system

I agree to participate in the project for the application of drug therapy and care management (AdAM).

I have received one copy each of the patient information leaflet and the declaration of consent. A further copy will remain in the practice and the signed original will be sent by mail to the Association of Statutory Health Insurance Physicians (KVWL, Dortmund), where it will be electronically registered and forwarded to BARMER.

Date (DD. MM.YYYY)

Signature of patient or legal representative

Consent that data may be used for the purpose of scientific evaluation and monitoring

I further agree that, in pseudonymized form and in compliance with prevailing legal requirements, my medical treatment and prescription data may be used for the purpose of scientifically evaluating the cost effectiveness, efficiency and quality of treatment/care management. The scientific evaluation will be conducted by research staff at the participating universities in the German states of North Rhine-Westphalia and Hesse. Pseudonymization means that my name and other identifiers (e.g. social insurance number) will be replaced by labels that rule out the identification of my person.

Date (DD.MM.YYYY)

Signature of patient or legal representative

The physician will mail the original declaration of consent to:

KVWL, Projekt AdAM, Robert-Schimrigk-Str. 4-6, 44141 Dortmund.

A copy will also be provided to the patient, and a further copy included in the patient's records at the practice.

Additional file 3. RpDoc® medical database

Screening for and assessment of drug interactions

Goal setting

The medical-scientific editorial team of RpDoc® Solutions GmbH identifies drug interactions by continuously monitoring medical-scientific publications and the notifications of national and international regulatory authorities. A structured process is then employed to systematically analyze and assess them. To help doctors and pharmacists analyze and evaluate drug therapies, the updated knowledge of management options concerning clinically relevant interactions is then summarized and the interactions and management options, along with references, entered into the RpDoc® medical database.

In addition, the RpDoc® medical database contains recommendations made to avoid specific drug combinations that may result from the parallel application of guidelines for individual diseases in patients with multimorbidity. These recommendations have been unanimously agreed upon by medical and pharmaceutical societies and are published as S2K Guidelines by the AWMF Working Group of Scientific Medical Societies.

The basic principles of screening for and evaluating interactions for the RpDoc® medical databases are presented below.

Screening for interactions

The medical-scientific editorial team of RpDoc® Solutions GmbH monitors more than 8,000 peer-reviewed scientific journals listed in the EMBASE or the PUBMED database every week. Risk warnings issued by American and European regulatory authorities for medicinal products, the FDA and EMA, as well as by the German Federal authorities responsible for pharmaceuticals, the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM), and the Paul-Ehrlich Institute, are also monitored weekly. Risk warnings issued by the Drug Commission of the German Medical Association (AkdÄ) and the Drug Commission of German Pharmacists (AMK) are also taken into account.

Assessment of causality

The WHO UMC algorithm is used to evaluate the causality of adverse drug reactions and the information entered into the RpDoc® medical database.

The various methodological approaches available to categorize the causality of adverse drug reactions were compared in a review published in 2018[1]. The WHO algorithm (WHO-UMC) proved to be the most suitable for assessing the causality of adverse drug reactions resulting from drug interactions. It was developed for the International Drug Monitoring Program by the WHO, in collaboration with national pharmacovigilance centers, and is also suitable for the assessment of warning signals stemming from case reports [2]. In contrast to the Naranjo algorithm, WHO-UMC is also suitable for assessing organ toxicity, side effects of overdoses, and drug interactions [3, 4].

DIPS (Drug Interaction Probability Scale) criteria were used to evaluate case descriptions of drug interactions [5].

Assessment of quality of evidence

The evaluation of quality of evidence is based on the GRADE system (Grading of recommendations Assessment, Development and Evaluation) [6]. In evidence evaluations, prospective randomized studies and meta-analyses are generally assumed to provide high quality evidence. However, indications of adverse drug interactions are often found in case reports and non-randomized studies. Such warnings as those found in Dear Doctor letters from pharmaceutical manufacturers and drug safety mails from the Drug Commission of the German Medical Association can nevertheless be plausible and justify strong recommendations on how to avoid a specific risk.

In the absence of randomized studies, GRADE can still be used. The instrument of "Good Practice Statements" is suitable for situations in which no prospective randomized studies exist, but convincing indirect evidence is available [7]. Good practice statements can justify strong recommendations even if no randomized studies exist, as long as indirect evidence unequivocally supports the recommendation, and other criteria are met [7]. In this case, different sources of evidence can be informally linked (linked evidence) to one another in order to provide information on net benefit [7].

An example of an evaluation of clinical relevance

For liability reasons, pharmaceutical manufacturers provide information on every conceivable risk associated with the use of their drugs, both individually and in combination with other medications, regardless of clinical relevance. When analyzing a drug therapy, consideration of these risk warnings will result in consideration of a high proportion of irrelevant warnings ("alert overkill") [8]. In order to achieve practical relevance, it is necessary to limit warnings to those that are clinically relevant, i.e. to warnings that should be considered when making therapy decisions [9, 10]. The resulting difference is illustrated in the following example:

Product information (Section 4.5) on siponimod (Mayzent) notes that siponimod should not be administered in combination with medicines that "prolong the QT interval". It is only logical that this contraindication is consistently found in databases that contain product information, e.g. in the IBM Micromedex database (classified as "major" = red).

Studies have been submitted by the pharmaceutical company for approval and are available in the European Product Assessment Report of the EMA. These clearly show that siponimod does not increase the QT interval: "A thorough QT study was conducted (study A2118). No effect of siponimod on the QTc interval was detected. ... metabolites are not expected to have significant effects on the QTc interval." (EMA / CHMP / 652767/2019).

However, the studies also show that siponimod lowers the heart rate. A reduction in heart rate extends the intervals measured by ECGs, including the QT interval, but not the frequency-corrected QT interval that determines the risk of sudden cardiac death. The RpDoc® medical database therefore includes no warning against administering siponimod at the same time as QT interval prolonging drugs, but rather against drugs that may result in additive heart rate reduction.

Design of the recommendations

The design of recommendations has a significant influence on their applicability and effectiveness in practice. In order to facilitate the implementation of recommendations, management options aimed at minimizing risks should be provided in addition to descriptions of avoidable risks [11]. When a warning has high specificity, e.g. because it names particularly affected patient groups or dosages, its effectiveness is increased [10].

When formulating recommendations for action, the recommendations developed by a group of experts on the content of interaction warnings are taken into account [12]. In addition to information on the unwanted effects of a specific drug combination, information on predisposing and risk-minimizing factors, the incidence of adverse effects, and the level of evidence concerning the risk of interaction, are also provided. Pharmacological plausibility and the mechanism of interaction are presented in addition to management options. In particular, references are made to equivalent therapeutic alternatives, as well as recommended surveillance measures in case the drug combination is maintained.

Recommendations for action on drug therapies in multimorbidity

There are guidelines for the evidence-based treatment of numerous diseases, but the parallel application of guidelines for each individual disease can, in multimorbidity, lead to unfavorable and risky drug combinations [13].

To resolve these therapeutic conflicts, medical and pharmaceutical scientific societies develop recommendations for action that the AWMF, with the support of the AdAM and TOP innovation fund projects, publishes in S2K Guidelines. RpDoc® Solutions GmbH is involved in both these innovation fund projects as a technology partner, and recommendations developed for drug therapies in multimorbidity are continuously updated in the RpDoc® medical database.

For an overview of the AdAM and TOP projects, please see the brief summary provided by the joint federal committee (<https://innovationsfonds.g-ba.de/>).

References:

1. Behera, S.K., et al., Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharm*, 2018. 40(4): p. 903-910.
2. Meyboom, R.H., et al., Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf*, 1997. 17(6): p. 374-89.
3. Agbabiaka, T.B., J. Savovic, and E. Ernst, Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*, 2008. 31(1): p. 21-37.
4. Thaker, S.J., et al., Evaluation of inter-rater agreement between three causality assessment methods used in pharmacovigilance. *J Pharmacol Pharmacother*, 2016. 7(1): p. 31-3.
5. Horn, J.R., P.D. Hansten, and L.N. Chan, Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother*, 2007. 41(4): p. 674-80.
6. Guyatt, G., et al., GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011. 64(4): p. 383-394.
7. Guyatt, G.H., et al., Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2016. 80: p. 3-7.
8. Glassman, P.A., et al., Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts. *Med. Care*, 2002. 40(12): p. 1161-1171.

9. Wright, A., et al., Reduced Effectiveness of Interruptive Drug-Drug Interaction Alerts after Conversion to a Commercial Electronic Health Record. *J Gen Intern Med*, 2018.
10. Heringa, M., et al., Better specification of triggers to reduce the number of drug interaction alerts in primary care. *Int J Med Inform*, 2018. 109: p. 96-102.
11. Seidling, H.M., et al., Factors influencing alert acceptance: a novel approach for predicting the success of clinical decision support. *J Am Med Inform Assoc*, 2011. 18(4): p. 479-84.
12. Floor-Schreudering, A., et al., Checklist for standardized reporting of drug-drug interaction management guidelines. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014. 70(3): p. 313-8.
13. Dumbreck, S., et al., Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ*, 2015. 350: p. h949.



The TIDieR (Template for Intervention Description and Replication) Checklist*:

Information to include when describing an intervention and the location of the information

Item number	Item	Where located **	
		Primary paper (page or appendix number)	Other † (details)
1.	BRIEF NAME Provide the name or a phrase that describes the intervention.	1, 11	_____
2.	WHY Describe any rationale, theory, or goal of the elements essential to the intervention.	10,11	_____
3.	WHAT Materials: Describe any physical or informational materials used in the intervention, including those provided to participants or used in intervention delivery or in training of intervention providers. Provide information on where the materials can be accessed (e.g. online appendix, URL).	16	_____
4.	WHAT Procedures: Describe each of the procedures, activities, and/or processes used in the intervention, including any enabling or support activities.	16, 17	_____
5.	WHO PROVIDED For each category of intervention provider (e.g. psychologist, nursing assistant), describe their expertise, background and any specific training given.	17	_____
6.	HOW Describe the modes of delivery (e.g. face-to-face or by some other mechanism, such as internet or telephone) of the intervention and whether it was provided individually or in a group.	16, 17	_____
7.	WHERE Describe the type(s) of location(s) where the intervention occurred, including any necessary infrastructure or relevant features.	16, 17	_____

TIDieR checklist

	WHEN and HOW MUCH		
8.	Describe the number of times the intervention was delivered and over what period of time including the number of sessions, their schedule, and their duration, intensity or dose.	16	
	TAILORING		
9.	If the intervention was planned to be personalised, titrated or adapted, then describe what, why, when, and how.	N/A	
	MODIFICATIONS		
10.*	If the intervention was modified during the course of the study, describe the changes (what, why, when, and how).	N/A	
	HOW WELL		
11.	Planned: If intervention adherence or fidelity was assessed, describe how and by whom, and if any strategies were used to maintain or improve fidelity, describe them.	11	
12.*	Actual: If intervention adherence or fidelity was assessed, describe the extent to which the intervention was delivered as planned.	N/A	

** **Authors** - use N/A if an item is not applicable for the intervention being described. **Reviewers** – use ‘?’ if information about the element is not reported/not sufficiently reported.

† If the information is not provided in the primary paper, give details of where this information is available. This may include locations such as a published protocol or other published papers (provide citation details) or a website (provide the URL).

‡ If completing the TIDieR checklist for a protocol, these items are not relevant to the protocol and cannot be described until the study is complete.

* We strongly recommend using this checklist in conjunction with the TIDieR guide (see *BMJ* 2014;348:g1687) which contains an explanation and elaboration for each item.

* The focus of TIDieR is on reporting details of the intervention elements (and where relevant, comparison elements) of a study. Other elements and methodological features of studies are covered by other reporting statements and checklists and have not been duplicated as part of the TIDieR checklist. When a **randomised trial** is being reported, the TIDieR checklist should be used in conjunction with the CONSORT statement (see www.consort-statement.org) as an extension of **Item 5 of the CONSORT 2010 Statement**. When a **clinical trial protocol** is being reported, the TIDieR checklist should be used in conjunction with the SPIRIT statement as an extension of **Item 11 of the SPIRIT 2013 Statement** (see www.spirit-statement.org). For alternate study designs, TIDieR can be used in conjunction with the appropriate checklist for that study design (see www.equator-network.org).

TIDieR checklist

Additional file 5. Specifications related to the secondary outcome measures

Each of the condition listed (•) must be met for the respective secondary outcome to be fulfilled.

SOpim-1:

- Diagnosed with any of the following ICD-10: K20-21, K25-28
- Prescribed ATC M01A (except M01AB55 and M01AE52)
- Not prescribed ATC A02B

SOpim-2:

- Age 65+
- Prescribed ATC M01A (except M01AB55 and M01AE52)
- Not prescribed ATC A02B

SOpim-3

- Prescribed ATC B01AC
- Prescribed ATC M01A (except M01AB55 and M01AE52)
- Not prescribed ATC A02B

SOpim-4

- Prescribed either ATC B01AC34 or a combination of ATC B01AC06 with any of the following

ATC: B01AC04, B01AC24, B01AC22

- Not prescribed ATC A02B

SOpim-5

- Prescribed any of the following ATC: B01AA, B01AE, B01AF
- Prescribed ATC M01A (except M01AB55 and M01AE52)
- Not prescribed ATC A02B

SOpim-6

- Prescribed ATC B01AA

- Prescribed ATC B01AC
- Not prescribed ATC A02B

SOpim-7

- Prescribed any of the following ATC: G04BX18, N06AB, N06AX16, N06AX17, N06AX21
- Prescribed ATC M01A (except M01AB55 and M01AE52)
- Not prescribed ATC A02B

SOpim-8

- Prescribed any of the following ATC: H02AB, H02BX
- Prescribed ATC M01A (except M01AB55 and M01AE52)
- Not prescribed ATC A02B

SOpim-9

- Prescribed ATC C09
- Prescribed ATC M01

SOpim-10

- Prescribed any of the following ATC: C03AA, C03BA, C03CA, C03D, C03E
- Prescribed ATC M01A

SOpim-11

- Diagnosed with ICD-10 I50
- Prescribed ATC M01A

SOpim-12

- Diagnosed with ICD-10 I50
- Prescribed ATC N06AA

SOpim-13

- Prescribed any of the following ATC: C03D, C09
- Prescribed ATC A12BA

SOpim-14

- Diagnosed with ICD-10 I50
- Prescribed any of the following ATC: C07AA, C07BA, C07DA, S01ED (except S01ED02)

SOpim-15

- Age 65+
- Prescribed any of the following ATC: A03FA03, A04AA01, B01AC23, C01BC04, C01BD01, C01BD07, C07AA07, C08DA81, H01BA04, L01XE12, L01XX35, N05AA02, N05AC02, N05AD01, N05AD08, N05AF03, N05AG02, N05AL01, N06AB04, N06AB10, N06DA02, N07BC02, P01BA01, P01BA02

SOpim-16

- Any of the following:
 1.
 - Prescribed any two of the following ATC: A03FA03, A04AA01, B01AC23, C01BC04, C01BD01, C01BD07, C07AA07, C08DA81, H01BA04, L01XE12, L01XX35, N05AA02, N05AC02, N05AD01, N05AD08, N05AF03, N05AG02, N05AL01, N06AB04, N06AB10, N06DA02, N07BC02, P01BA01, P01BA02
 2.
 - Prescribed any of the following ATC: C01BC04, N05AC02, N06DA02, A04AA01, N05AD01, N06AB04, N06AB10
 - Prescribed any of the following ATC: A08AA62, N06AX12, N07BA02, H05BX01, N06AB03, N06AB05, C08DA81
 3.
 - Prescribed any of the following ATC: A04AA01, N05AD01, N06AB04, N06AB10, A03FA03, B01AC23, C08DA81, N05AG02, N07BC02
 - Prescribed any of the following ATC: A02BD04, A02BD05, J01FA09, J05AE02, J02AC02, J02AB02, J05AE03, J05AP53, J05AR10, J05AE01, L01XX47, L01XE42, J01FA15

4.

- Diagnosed with any of the following ICD-10: I50, R00.1, I49.5, I49.8
- Prescribed any of the following ATC: A03FA03, A04AA01, B01AC23, C01BC04, C01BD01, C01BD07, C07AA07, C08DA81, H01BA04, L01XE12, L01XX35, N05AA02, N05AC02, N05AD01, N05AD08, N05AF03, N05AG02, N05AL01, N06AB04, N06AB10, N06DA02, N07BC02, P01BA01, P01BA02

SOpim-17

- Prescribed ATC C01AA
- Prescribed any of the following ATC: C03AA, C03BA, C03CA, C07B, C07C, C08GA23, C09BA, C09BX01, C09BX03, C09DA, C09DX01, C09DX03, C09DX06, C09DX07, C09XA52, C09XA54
- Not prescribed ATC A12BA

SOpim-18

- Age 65+
- Prescribed any of the following ATC: A03CA02, C04AD03, C04AE01, C04AE02, C04AE04, C04AE54, C04AX01, C04AX07, C04AX10, C04AX17, C04AX20, C04AX21, C05CA05, C05CA07, C05CA51, C05CA54, M03BA02, M03BA03, M03BC01, M03BX01, M03BX02, M03BX07, M03BX08, N02AB02, N03AE01, N04AA01, N04AA02, N04AA12, N04AC01, N04BB01, N04BC08, N05AA01, N05AA02, N05AA04, N05BA05, N05AB02, N05AB03, N05AB04, N05AC01, N05AC02, N05AD01, N05AD08, N05AE03, N05AF05, N05AG02, N05AH02, N05AH03, N05BA01, N05BA02, N05BA03, N05BA04, N05BA05, N05BA06, N05BA08, N05BA09, N05BA11, N05BA12, N05BA13, N05BA16, N05BA18, N05BA21, N05CD01, N05CD02, N05CD03, N05CD04, N05CD05, N05CD06, N05CD07, N05CD08, N05CD09, N05CD10, N05CD11, N05CF01, N05CF02, N05CF03, N06AA01, N06AA02, N06AA04, N06AA06, N06AA09, N06AA10, N06AA12, N06AA21, N06AB05, N06AB08, N06AX16, N06DX02

SOpm-19

- Diagnosed with any of the following ICD-10: G20-23
- Prescribed any of the following ATC: A03CA02, C04AD03, C04AE01, C04AE02, C04AE04, C04AE54, C04AX01, C04AX07, C04AX10, C04AX17, C04AX20, C04AX21, C05CA05, C05CA07, C05CA51, C05CA54, M03BA02, M03BA03, M03BC01, M03BX01, M03BX02, M03BX07, M03BX08, N02AB02, N03AE01, N04AA01, N04AA02, N04AA12, N04AC01, N04BB01, N04BC08, N05AA01, N05AA02, N05AA04, N05BA05, N05AB02, N05AB03, N05AB04, N05AC01, N05AC02, N05AD01, N05AD08, N05AE03, N05AF05, N05AG02, N05AH02, N05AH03, N05BA01, N05BA02, N05BA03, N05BA04, N05BA05, N05BA06, N05BA08, N05BA09, N05BA11, N05BA12, N05BA13, N05BA16, N05BA18, N05BA21, N05CD01, N05CD02, N05CD03, N05CD04, N05CD05, N05CD06, N05CD07, N05CD08, N05CD09, N05CD10, N05CD11, N05CF01, N05CF02, N05CF03, N06AA01, N06AA02, N06AA04, N06AA06, N06AA09, N06AA10, N06AA12, N06AA21, N06AB05, N06AB08, N06AX16, N06DX02

SOum-1

- Diagnosed with ICD-10 I48
- Not prescribed any of the following ATC: B01AA, B01AE, B01AF

SOum-2

- Diagnosed with any of the following ICD-10: I20-I22, I24-25, I63-66, I69, I70-72, I74
- Not prescribed any of the following ATC: B01AC04, B01AC06, B01AC22, B01AC24, B01AC34, B01AC36

SOum-3

- Diagnosed with any of the following ICD-10: I20-25
- Not prescribed ATC C07

SOum-4

- Prescribed any of the following ATC: L01BA01, L04AX03, M01CX01

- Not prescribed ATC B03BB

SOum-5

- Prescribed ATC N02A (except N02AA55 and N02AX51)
- Not prescribed any of the following ATC: A06AB, A06AD, A06AH

SOum-6

- Diagnosed with any of the following ICD-10: I20-25, I50
- Not prescribed ATC C09 (except C09X)

SOum-7

- Diagnosed with ICD-10 I50
- Not prescribed any of the following ATC: C07AB02, C07AB07, C07AB12, C07AG02, C07BB02, C07BB07, C07BB12, C07BB22, C07BB27, C07BB52, C07BG02, C07CB02, C07CB22, C07FB02, C07FB07, C07FB12, C07FB13, C07FB22, C07FX03, C07FX04, C07FX05, C07FX06

SOum-8

- Diagnosed with any of the following ICD-10: J44-45
- Not prescribed any of the following ATC: R03AC, R03AK, R03AL, R03BB

SOum-9

- Diagnosed with any of the following ICD-10: J44-45
- Not prescribed any of the following ATC: R03AK (except R03AK01, R03AK02, R03AK03, R03AK04 and R03AK05), R03AL08, R03AL09, R03BA

SOum-10

- Diagnosed with any of the following ICD-10: E10-11, E14
- Not prescribed ATC C09 (except C09X)

Additional file 6. CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a cluster randomised trial

Section/Topic	Item No	Standard Checklist item	Extension for cluster designs	Page No *
Title and abstract				
	1a	Identification as a randomised trial in the title	Identification as a cluster randomised trial in the title	1
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts) ^{1,2}	See table 2	6
Introduction				
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	Rationale for using a cluster design	9
	2b	Specific objectives or hypotheses	Whether objectives pertain to the cluster level, the individual participant level or both	10
Methods				
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	Definition of cluster and description of how the design features apply to the clusters	11
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons		NA
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	Eligibility criteria for clusters	11
	4b	Settings and locations where the data were collected		11
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	Whether interventions pertain to the cluster level, the individual participant level or both	14
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and	Whether outcome measures pertain to the cluster level, the	16

		secondary outcome measures, including how and when they were assessed	individual participant level or both	
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons		NA
Sample size	7a	How sample size was determined	Method of calculation, number of clusters(s) (and whether equal or unequal cluster sizes are assumed), cluster size, a coefficient of intracluster correlation (ICC or k), and an indication of its uncertainty	21
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines		20
Randomisation:				
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence		13
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	Details of stratification or matching if used	13
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	Specification that allocation was based on clusters rather than individuals and whether allocation concealment (if any) was at the cluster level, the individual participant level or both	13
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	Replace by 10a, 10b and 10c	12-14
	10a		Who generated the random allocation sequence, who enrolled clusters, and who assigned clusters to interventions	12-14

	10b		Mechanism by which individual participants were included in clusters for the purposes of the trial (such as complete enumeration, random sampling)	12-14
	10c		From whom consent was sought (representatives of the cluster, or individual cluster members, or both), and whether consent was sought before or after randomisation	12-14
Blinding				
	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how		14
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions		NA
Statistical methods				
	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	How clustering was taken into account	21
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses		NA
Results				
Participant flow (a diagram is strongly recommended)				
	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	For each group, the numbers of clusters that were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	NA
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	For each group, losses and exclusions for both clusters and individual cluster members	NA
Recruitment				
	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up		NA

	14b	Why the trial ended or was stopped		NA
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	Baseline characteristics for the individual and cluster levels as applicable for each group	NA
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	For each group, number of clusters included in each analysis	NA
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	Results at the individual or cluster level as applicable and a coefficient of intracluster correlation (ICC or k) for each primary outcome	NA
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended		NA
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory		NA
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms ³)		NA
Discussion				25
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses		25
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	Generalisability to clusters and/or individual participants (as relevant)	NA
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and		NA

		considering other relevant evidence	
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	7
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	NA
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	26

* Note: page numbers optional depending on journal requirements

REFERENCES

- 1 Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, et al. CONSORT for reporting randomised trials in journal and conference abstracts. *Lancet* 2008, 371:281-283
- 2 Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG at al (2008) CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med* 5(1): e20
- 3 Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, Moher D. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004; 141(10):781-788.



STANDARD PROTOCOL ITEMS: RECOMMENDATIONS FOR INTERVENTIONAL TRIALS

Additional file 7. SPIRIT 2013 Checklist: Recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents*

Section/item	Item No	Description	Page
Administrative information			
Title	1	Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym	1
Trial registration	2a	Trial identifier and registry name. If not yet registered, name of intended registry	8
	2b	All items from the World Health Organization Trial Registration Data Set	8
Protocol version	3	Date and version identifier	34
Funding	4	Sources and types of financial, material, and other support	34
Roles and responsibilities	5a	Names, affiliations, and roles of protocol contributors	33
	5b	Name and contact information for the trial sponsor	33-34
	5c	Role of study sponsor and funders, if any, in study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication, including whether they will have ultimate authority over any of these activities	34
	5d	Composition, roles, and responsibilities of the coordinating centre, steering committee, endpoint adjudication committee, data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a for data monitoring committee)	33

Introduction

Background and rationale	6a	Description of research question and justification for undertaking the trial, including summary of relevant studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention	11-13
	6b	Explanation for choice of comparators	11-13
Objectives	7	Specific objectives or hypotheses	12-13
Trial design	8	Description of trial design including type of trial (eg, parallel group, crossover, factorial, single group), allocation ratio, and framework (eg, superiority, equivalence, noninferiority, exploratory)	13-14
Methods: Participants, interventions, and outcomes			
Study setting	9	Description of study settings (eg, community clinic, academic hospital) and list of countries where data will be collected. Reference to where list of study sites can be obtained	13-14
Eligibility criteria	10	Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists)	13-14
Interventions	11a	Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered	17-19 Additional file 3
	11b	Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease)	23
	11c	Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (eg, drug tablet return, laboratory tests)	17-19
	11d	Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial	17-19
Outcomes	12	Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended	19-21

Participant timeline	13	Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants. A schematic diagram is highly recommended (see Figure)	16 Figure 2
Sample size	14	Estimated number of participants needed to achieve study objectives and how it was determined, including clinical and statistical assumptions supporting any sample size calculations	24
Recruitment	15	Strategies for achieving adequate participant enrolment to reach target sample size	24

Methods: Assignment of interventions (for controlled trials)

Allocation:

Sequence generation	16a	Method of generating the allocation sequence (eg, computer-generated random numbers), and list of any factors for stratification. To reduce predictability of a random sequence, details of any planned restriction (eg, blocking) should be provided in a separate document that is unavailable to those who enrol participants or assign interventions	16, 24-25
Allocation concealment mechanism	16b	Mechanism of implementing the allocation sequence (eg, central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), describing any steps to conceal the sequence until interventions are assigned	16, 24-25
Implementation	16c	Who will generate the allocation sequence, who will enrol participants, and who will assign participants to interventions	16, 24-25
Blinding (masking)	17a	Who will be blinded after assignment to interventions (eg, trial participants, care providers, outcome assessors, data analysts), and how	
	17b	If blinded, circumstances under which unblinding is permissible, and procedure for revealing a participant's allocated intervention during the trial	

Methods: Data collection, management, and analysis

Data collection methods	18a	Plans for assessment and collection of outcome, baseline, and other trial data, including any related processes to promote data quality (eg, duplicate measurements, training of assessors) and a description of study instruments (eg, questionnaires, laboratory tests) along with their reliability and validity, if known. Reference to where data collection forms can be found, if not in the protocol	22-24
	18b	Plans to promote participant retention and complete follow-up, including list of any outcome data to be collected for participants who discontinue or deviate from intervention protocols	22-24
Data management	19	Plans for data entry, coding, security, and storage, including any related processes to promote data quality (eg, double data entry; range checks for data values). Reference to where details of data management procedures can be found, if not in the protocol	22-24
Statistical methods	20a	Statistical methods for analysing primary and secondary outcomes. Reference to where other details of the statistical analysis plan can be found, if not in the protocol	24-25
	20b	Methods for any additional analyses (eg, subgroup and adjusted analyses)	24-25
	20c	Definition of analysis population relating to protocol non-adherence (eg, as randomised analysis), and any statistical methods to handle missing data (eg, multiple imputation)	24-25

Methods: Monitoring

Data monitoring	21a	Composition of data monitoring committee (DMC); summary of its role and reporting structure; statement of whether it is independent from the sponsor and competing interests; and reference to where further details about its charter can be found, if not in the protocol. Alternatively, an explanation of why a DMC is not needed	21-22
	21b	Description of any interim analyses and stopping guidelines, including who will have access to these interim results and make the final decision to terminate the trial	21-22

Harms	22	Plans for collecting, assessing, reporting, and managing solicited and spontaneously reported adverse events and other unintended effects of trial interventions or trial conduct	21-22
Auditing	23	Frequency and procedures for auditing trial conduct, if any, and whether the process will be independent from investigators and the sponsor	21-22
Ethics and dissemination			
Research ethics approval	24	Plans for seeking research ethics committee/institutional review board (REC/IRB) approval	27
Protocol amendments	25	Plans for communicating important protocol modifications (eg, changes to eligibility criteria, outcomes, analyses) to relevant parties (eg, investigators, REC/IRBs, trial participants, trial registries, journals, regulators)	27
Consent or assent	26a	Who will obtain informed consent or assent from potential trial participants or authorised surrogates, and how (see Item 32)	17-19
	26b	Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens in ancillary studies, if applicable	17-19
Confidentiality	27	How personal information about potential and enrolled participants will be collected, shared, and maintained in order to protect confidentiality before, during, and after the trial	22
Declaration of interests	28	Financial and other competing interests for principal investigators for the overall trial and each study site	34
Access to data	29	Statement of who will have access to the final trial dataset, and disclosure of contractual agreements that limit such access for investigators	34
Ancillary and post-trial care	30	Provisions, if any, for ancillary and post-trial care, and for compensation to those who suffer harm from trial participation	21-22

Dissemination policy	31a	Plans for investigators and sponsor to communicate trial results to participants, healthcare professionals, the public, and other relevant groups (eg, via publication, reporting in results databases, or other data sharing arrangements), including any publication restrictions	28
	31b	Authorship eligibility guidelines and any intended use of professional writers	nr
	31c	Plans, if any, for granting public access to the full protocol, participant-level dataset, and statistical code	34
Appendices			
Informed consent materials	32	Model consent form and other related documentation given to participants and authorised surrogates	Additional file 5
Biological specimens	33	Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in the current trial and for future use in ancillary studies, if applicable	nr

*It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the SPIRIT 2013 Explanation & Elaboration for important clarification on the items. Amendments to the protocol should be tracked and dated. The SPIRIT checklist is copyrighted by the SPIRIT Group under the Creative Commons "[Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported](#)" license.

RESEARCH

Open Access



"I must, and I can live with that": a thematic analysis of patients' perspectives on polypharmacy and a digital decision support system for GPs

Robin Brünn^{1*}, Beate S. Müller¹, Benno Flaig¹, Petra Kellermann-Mühlhoff², Ute Karbach³, Sara Söling⁴,
Christiane Muth^{1,5} and Marjan van den Akker¹ AdAM Study consortium

Abstract

Background: To investigate patients' perspectives on polypharmacy and the use of a digital decision support system to assist general practitioners (GPs) in performing medication reviews.

Methods: Qualitative interviews with patients or informal caregivers recruited from participants in a cluster-randomized controlled clinical trial (cRCT). The interviews were transcribed verbatim and analyzed using thematic analysis.

Results: We conducted 13 interviews and identified the following seven themes: the patients successfully integrated medication use in their everyday lives, used medication plans, had both good and bad personal experiences with their drugs, regarded their healthcare providers as the main source of medication-related information, discussed medication changes with their GPs, had trusting relationships with them, and viewed the use of digital decision support tools for medication reviews positively. No unwanted adverse effects were reported.

Conclusions: Despite drug-related problems, patients appeared to cope well with their medications. They also trusted their GPs, despite acknowledging polypharmacy to be a complex field for them. The use of a digital support system was appreciated and linked to the hope that reasons for selecting specific medication regimens would become more comprehensible. Further research with a more diverse sampling might add more patient perspectives.

Trial registration: ClinicalTrials.gov, [NCT03430336](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03430336). Registered on February 6, 2018.

Keywords: Polypharmacy, Patient perspective, Qualitative study, Interviews, Decision support, Primary care

Background

Globally, the number of patients with polypharmacy, commonly defined as the routine use of at least five different drugs daily [1], is rising steeply, often because of multimorbidity [2]. The medical specialists treating the underlying diseases often use differing disease-specific

guidelines, resulting in a complex and sometimes unbalanced treatment regimen [3, 4]. Furthermore, medical specialists often lack an overview of their patients' medication, leading to duplicate prescriptions and treatments with antagonistic effects. Although polypharmacy is not necessarily harmful and many drugs may be required to treat multiple diseases, polypharmacy can become problematic when potentially inappropriate medications are used, or unrecognized side-effects treated with additional medicines [5]. Such mechanisms may result in overdiagnosis and overtreatment [6].

*Correspondence: bruenn@allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de

¹ Institute of General Practice, Goethe University, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



The number of possible drug-drug and drug-disease interactions rises exponentially with the number of drugs taken, possibly leading to therapy failure, worsening conditions, and reinforced effects. Computerized decision support systems (CDSS) that collect and process medical information and check for potential inappropriateness may help deal with this complex situation by indicating to GPs when an intervention might be appropriate. Such a tool and the effects of its use are evaluated in the AdAM study (“*Anwendung für ein digital gestütztes Arzneimitteltherapie- und Versorgungsmanagement*”, or “Application of an electronic medication support system”). In this study, a CDSS was implemented in participating general practices to help GPs assess and improve the therapy regimens of patients with polypharmacy.

From a patient perspective, the high treatment burden associated with polypharmacy may lead to non-adherence and inappropriate medication use [7, 8]. Simultaneously, the importance of including patients’ preferences in medication decisions is widely acknowledged [9]. Little is known about the role of patients in medication reviews, and the information that is available focuses on patients’ views on how they can participate in medication management [10] rather than on their perspectives on digital interventions to support polypharmacy care. Although facilitating pharmaceutical treatment, the digital support system evaluated in the AdAM study may raise a barrier between patients and their healthcare providers by reducing personal contact [11]. Further insight may help in the implementation of digital support systems to deal with polypharmacy, and, if effective, promote patient-centered care. Previous studies of patients that have received medication reviews have shown that patients tend to highlight certain changes [12]. Reviews are seen as beneficial when they involve clear communication and help increase the patient’s understanding of reasons for taking the drugs [13]. However, no digital medication review has yet been assessed.

This qualitative study aims to explore patients’ attitudes and beliefs with respect to coping with polypharmacy, their experiences of integrating polypharmacy into their daily lives, their views on GPs’ use of digital interventions to support medication management, and their concerns about potential negative consequences of the intervention.

Methods

Setting

This qualitative interview study was conducted as part of the AdAM cRCT that began in general practices in the German region of Westphalia-Lippe in 2017 and was completed in 2021. Its aim is to test whether a

digitally supported annual medication review reduces hospitalization and death in polypharmacy patients. To be eligible for participation, patients had to be insured at the BARMER statutory health insurance company, 18 years or older, and have used five or more different medications for at least two quarters at the time of inscription. The complex intervention involved the use of a CDSS in which participating GPs could enter lab results such as kidney function, and claims data on medications and diagnoses. After the GP had entered the data, the CDSS assessed the medications and pointed out drug- and disease-related risks associated with, for example, dose, kidney function and possible interactions. (The CDSS is an expert-based system, i.e., a group of trained experts continuously screen medical publications, as well as notifications of German and international regulatory authorities that are based on the experiences of physicians and pharmacists. It encompasses all medication classes available in Germany. Evidence is systematically analyzed in accordance with the structured WHO UMC algorithm for the categorization of the causality of adverse drug reactions [14], and the quality of evidence appraised according to the GRADE system [15]). The GP then considered the assessment and generally discussed possible changes to the medication regimen with the patient and explained how the changes might be expected to affect him or her in terms of side effects and health improvements. Patients were thus involved in a shared decision-making process rather than in the application of the CDSS. The CDSS was available to physicians in practices randomly allocated to the intervention group. After a fifteen-month waiting period, control-group practices providing usual care switched to the intervention group. The full details of the trial’s design and methods will be published elsewhere.

Population

We originally planned to select a purposive sample, whereby 200 patients participating in AdAM would be identified by BARMER, and stratified by age, sex, and postal code. These patients would be successively invited until a maximum of 20 interview participants had agreed to participate. The considerable organizational effort involved hampered patient recruitment. From January 2018 to October 2019, 15 GPs from the intervention group were asked to invite patients receiving the intervention to participate in this substudy. Interested patients received written information materials and a letter of consent to sign through their GP. To assist in recruitment, two reminders were sent to the practices.

Material and methods

Information was collected using a semi-structured one-to-one telephone interview that was audiotaped and transcribed verbatim. We chose telephone interviews in preference to face-to-face interviews to minimize participation barriers. The interview guideline was broken down into four parts: medication, participation in the digital intervention, reflections on the intervention, and various comments. It consisted of 24 questions in total, not counting questions on socio-demographics (see web appendix). The interview guide was pretested on three representatives from the target population and adjusted accordingly.

From August 2018 to October 2019, either BSM or BF (both academic GPs, MD) called participants at home at a pre-arranged time in order to conduct the interviews. At the start of the interview and under guarantee of anonymity, participants were asked again if they would permit the interview to be audiotaped. Patients were aware of the interviewer's identity, profession and role in the AdAM study. The researchers had no further contact with the patients.

Data analysis

RB and MvdA used thematic analysis to analyze the interviews [16]. Regular discussion meetings took place when blocks of approximately three interviews had been analyzed. In our codebook, we decided upon codes in accordance with the themes used in our interview guide, which facilitated the initiation of data analysis. During the coding process, codes were altered and added when

appropriate. Each researcher independently analyzed the interviews by coding sections according to the categories. Afterwards, coding was compared and discrepancies in findings resolved by discussion. After coding, all relevant citations were grouped according to subthemes in order to put them into context and highlight similar and differing statements. As well as being an effective way of coding, this deductive-inductive procedure allowed room for the addition of relevant codes, so that information outside the scope of the interview guide did not get lost. Illustrative quotes for each category were selected by RB and translated from German to English by a native English speaker. The translations were approved by RB and MvdA.

Results

Thirteen interviews lasting between 11 and 56 (median 18) minutes were conducted. In one phone call, an interviewee was authorized to talk on behalf of her parents (marked with a footnote in Table 1), resulting in 14 cases in all, seven male (aged between 56 and 83, median 63 years) and seven female patients (aged between 62 and 88, median 81 years). The median number of drugs taken was six. Further information about the patients can be found in Table 1.

Patients provided information on seven major themes:

1. Integration of polypharmacy in daily life
2. Use of a medication plan
3. Experiences with and attitudes towards own medication

Table 1 Age, sex, residence, number of chronic prescriptions and other household members reported by participating patients

Patient	Age [years]	Sex	Chronic prescriptions	Other household members	Residence ^b
1	64	M	7	Two sons	Large city
2	88	F	6	None	Large city
3	82	F	5	None	Large city
4 ^a	83	M	6	Spouse	Medium-sized city
5 ^a	83	F	5	Spouse	Medium-sized city
6	66	F	9	Spouse	Medium-sized city
7	66	M	6	Spouse	Medium-sized city
8	58	M	7	Spouse	Medium-sized city
9	56	M	6	Spouse	Medium-sized city
10	60	M	12	None	Large city
11	81	F	8	Spouse	Medium-sized city
12	63	M	6	Spouse	Medium-sized city
13	62	F	8	Spouse	Medium-sized city
14	77	F	6	Spouse	Medium-sized city

^a Interview conducted with their daughter

^b Large city: population 100,000+; medium-sized city: population 20,000—< 100,000

4. Gathering medication-related information
5. Medication changes
6. Relationship with the GP
7. Patients' perspectives of the intervention and the use of digital decision support tools

Data saturation was reached with P10, and the analysis of further interviews provided no additional information. We therefore decided against implementing a new recruitment strategy to achieve the initially planned sample size.

Integration of polypharmacy in daily life

Overall, patients felt confident about dealing with polypharmacy. Although they often considered the number of their drugs to be high, it did not overwhelm them. Patients accepted that their medication belonged to their everyday lives, and organizing it became a ritual that they mostly performed weekly. Patients and family members generally prepared the medication without external help, while some engaged a nursing service.

"I do things the way I learned from my wife—on Sundays, we prepare [the medication] for the week. [...] Then I put them in those little boxes, and everything works flawlessly. [...] Occasionally I forget, but that only happens once, maybe twice, a year." (P7-min4).

Use of a medication plan

Federal health regulations permit patients with three or more medications to request a medication plan. Regardless of whether they had done so, medication plans were handed out to all study participants as part of the intervention, in most cases by their GP. Some kept them alongside their drugs and looked at them when preparing medications, while others ensured they were quickly accessible in case of emergency. Some patients always had their plan on them, e.g., on their phone or as a copy in each of their wallets, sometimes because they had previously been asked for it by staff in a hospital, pharmacy, or practice. Others said it reassured them to have it on them in case of situations in which health information might be crucial.

"If I grab the wallet I need, I can be sure there's a medication plan inside. [...] When we went to Gran Canaria, the physician asked: 'What medicines do you take?' [...] As there are so many, I haven't got a clue when I'm agitated or whatever, [...] but I can show him [...]. This is what I take." (P6-min6).

Patients that had dealt with polypharmacy for some time barely used it if their medication rarely changed.

Patients generally used it as a reminder when becoming accustomed to changes.

"I don't normally use [the medication plan] because [...] I've been doing this for seven years now, so it's stuck in my mind, and I know exactly when and how to take the tablets. I could tell you what they are too [...]. But if you asked me 'are they 5 or 10 mg...?" (P9-min4).

Patients found medication plans easy to read and helpful, especially after alterations, or when the brand name of a medicine had changed. Sometimes, patients struggled with updates and complained that they were not performed automatically, especially when other medical specialists were involved. This sometimes resulted in complicated situations when relying on the plan. One interviewee reported that the nursing service adhered strictly to the medication plan and refused to deviate from it without new written information.

"If we didn't ensure it was continuously updated by calling the practice and asking, [...] the plans would be completely outdated. [...] The fact that the specialists send their reports there is not enough to get them updated. [...] Of course, they're good because they give the nursing service certainty [...] because [they] really watch out that [...] the medication has been officially prescribed by the GP. They often refuse to provide anything that's not explicitly written in the plan." (Daughter of P4/P5 on their behalf-min11).

Experiences with and attitudes towards own medication

Patients described both positive and negative experiences with their medications. Interviewees accepted the need to take them, and not only spoke of having no problems with them but highlighted the positive effects of good adherence. Some were surprised that they didn't experience side effects despite the quantity of their drugs and warnings about potential interactions by healthcare professionals.

"I've never noticed anything, no nausea or skin redness or whatever else they describe. [...] That's what I sometimes find so astonishing. So far, I've tolerated all the drugs I've been given well. [...] I notice myself that it really helps me. If I didn't take my atenolol and amlodipine in the morning, my heart would start racing. [...] As soon as I have the tablets inside me, everything's ok." (P8-min11).

However, many patients did have unwanted reactions to drugs, some minor and seemingly easy to accept, and others severe or intolerable. Some patients felt

overwhelmed by the contrasting views and contradictory advice of healthcare professionals. Pharmacotherapy becomes complicated when certain drugs are regarded as essential by one medical specialist but harmful by another, or when, despite a clear indication, drugs are not prescribed for fear of interactions. Both inappropriate polypharmacy and medication underuse occurred, with patients often having to choose one of two unsatisfactory options without clear advice from a trustworthy expert.

“According to [the GP], taking [...] Spasmex in the evening, as prescribed by the urologist for bladder cramps [...], would clash with the other [drugs]. But the urologist says he cannot deprescribe it. It’s true that it causes mouth dryness, and that exacerbates problems swallowing. [...] One says it’s necessary, and the other says it [...] should be deprescribed. [...] Problems swallowing is a major issue for [my father]. [...] I’d like to get rid of it. But [...] when he has cramps at night, it’s very unpleasant as well.” (Daughter of P4/P5 on their behalf-min5).

“There’s one drug that causes some constipation. But [...] I must, and I can live with that.” (P10-min6)

Patients found it confusing and displeasing when statutory health insurers exchanged a medication for a cheaper generic brand in order to comply with a federal health policy on cost-effectiveness. Apparently, the GP saw no particular reason to overrule the decision.

“[For one drug,] additional costs of more than 200 euros per pack [first] have to be covered by the patient. And then one day, BARMER refused to reimburse the cost and doubted its necessity because there were [cheaper] alternatives, and [my mother] had always had bad experiences with them. [...] And then, [...] after she had bowel surgery [...] and things were really life-threatening, she said: ‘I don’t care anymore, even if I’m reduced to poverty by this, I’m going to take [...] the original brand again.’ And she says she tolerates it much better than other, generic drugs.” (Daughter of P4/P5 on their behalf-min20).

Irrespective of good or bad experiences, some participants were skeptical about pharmaceuticals in general and saw them as a sign of bodily weakness to be avoided and only taken as a last resort. Others presumed the decision to begin pharmacotherapy was influenced by financial interests and questioned the use of some drugs.

“I have to admit, I’d prefer to take none [of the drugs] at all. Because every drug you take is somehow an indication of weakness.” (P7-min11).

“If [...] the [norm] levels are drastically lowered, half the country suddenly has a cholesterol problem because [...] people want to make money out of it. I must admit that I ask myself whether it’s really necessary.” (P9-min12).

Gathering medication-related information

Most patients received information on their drugs from their physician or pharmacist and consulted them when questions arose. Some also asked relatives and friends, especially those working in healthcare. Few consulted the internet or hotlines provided by their health insurer.

“I don’t have internet access. [...] We have a very good pharmacy here. If I hadn’t asked the physician, I’d ask at the pharmacy [...]. ‘What is this for?’ Because sometimes you hear that people at the pharmacy [...] know more [...] than physicians.” (P3-min26).

“My parents expect [...] advice, but I often feel they’re asking too much of me. [...] It’s hard for me to weigh up [interactions]. Fortunately, my sister is a pharmacist and so I always ask her.” (Daughter of P4/P5 on their behalf-min7).

The directions for use were a controversial topic, with some patients reading them very thoroughly and checking for adverse effects and interactions, while others were frightened and confused by the warnings and preferred not to read them for fear of nocebo effects.

“I don’t like [to read leaflets]. Because then there’d be loads of drugs I wouldn’t want to take. [...] I think to myself: ‘Don’t worry about it.’ [...] See how it works out.” (P6-min10)

Medication changes

Both patients and physicians initiated medication changes. When patients wished to stop taking a specific drug due to adverse effects, GPs generally followed their wishes.

“I noticed that I feel much better when I don’t take [a specific drug]. I told [the GP] and since then, we have stopped it.” (P2-min6)

When patients simply wanted to reduce the number of drugs, GPs were reluctant because they felt they were necessary. Patients accepted this decision once GPs had explained their views.

“We tried twice. I asked [the GP] if father really needed the diuretic [...] and each time [...] after

checking the lab results, she said: 'No, he needs it for such and such a reason.'" (Daughter of P4/P5 on their behalf-min17).

When lab results or the patient's constitution encouraged physicians to deprescribe a medication, patients were appreciative.

"I realized [my blood pressure] was very low. [...] [My GP and I] talked about it and realized I was taking half a tablet too much. [...] But we measured my blood pressure for several days first. [...] And once, [...] after taking a blood sample, the GP said [...] my cholesterol level was normal again. [...] Then we reduced [the medication]." (P7-min9).

Patients rarely thought medication changes were attributable to the intervention.

"The only thing that changed was [the treatment of high] cholesterol. The GP wasn't content with [simvastatin] and therefore switched to atorvastatin. [...] It's supposed to act differently." (P9-min15)

Patients sometimes felt their conditions were worsening and asked for dosages to be raised.

"I recently suggested taking more of the diuretic because my feet were swollen. That helped." (P1-min4)

Relationship with the GP

All patients had great trust in their GPs and consequently in their prescribed therapies and the usefulness of the AdAM study. Patients wanted medical specialists to inform their GPs about their treatments because they viewed GPs as their key healthcare providers, whose advice had the highest priority. Acknowledging their own lack of knowledge, patients greatly appreciated their GP's medication expertise. This trust manifested itself in the acceptance of a refusal to follow the patient's desire to change a medication when the GP had explained why.

"I have considerable trust in my GP. When he says: 'You should take this,' [...] I assume it to be true. [...] I think it's always better when people discussing things are experts rather than laypersons. And when my GP explains things afterwards, I understand it, too." (P7-min19).

"He is my main contact in everything. That's why I want him to be informed by other physicians." (P9-min17)

"I asked [my GP]: 'Can we deprescribe something?'

Because it is a lot. And he replied: 'Actually, you need all the drugs.' And that was that as far as I was concerned." (P6-min8)

Patients' perspectives of the intervention and the use of digital decision support tools

All interviewees were invited to participate in AdAM by their GPs. The main reasons for participating were the wish to support research, no expected negative consequences, and the desire to do their GPs a favor. Furthermore, patients hoped to contribute towards raising drug safety by avoiding interactions and reducing the number of their medications.

"Afterwards I expect to be told what was discovered and [to hear] 'Yes, we have this and that proposal for you', perhaps regarding the intake of medications [...] and what might be improved." (P8-min13)

"I had the impression that [the GP] would appreciate it if she could convince me [to participate in the intervention] and that's why I did it. [...] [I had no expectations]." (P10-min9)

Attitudes towards the digital intervention and its intentions were unanimously positive. Patients acknowledged that pharmacotherapy is a highly complex subject that physicians may not be adequately trained in, and they understood that by re-checking the medication, a computer program might prevent errors and provide additional information. One interviewee said the GP invested more time and effort in her case as a result, resulting in improved health. Most participants saw no changes, forgot about the study, or simply waited to see if something would happen. None of the interviewees reported any negative consequences such as fear, discomfort that healthcare providers were sharing information with others, inconvenience caused by the intervention, or concerns about the involvement of information technology.

"Previously, we always had to deliver the information to the [general] practice, which was sometimes tedious. [...] We now hope the information will reach the GP automatically, in its original form, and that she will have an overview. [...] She said she took some extra time during the Christmas holidays to check all the medication. I thought that was extraordinary, and good. [...] Previously, I rather had the impression I was responsible for pointing out difficulties. [...] Now I think [...] things are moving in the right direction by themselves. [...] I can already see that the situation [...] has improved." (Daughter of P4/P5 on their behalf-min37).

"I thought it inspired confidence; because it's a very complex subject. [...] You can't expect one person to know [...] everything. The physician has her experience [...], but it's great that the computer does the preliminary work." (Daughter of P4/P5 on their behalf-min29).

Data protection was a concern, but the participants showed a high level of trust in all those involved and did not comment on the topic in detail. They were happy for their GPs to receive information from other healthcare providers, trusted the scientists using the data for research purposes and had confidence in the guarantee of anonymity. There was no resentment that a device interfered in the therapy, and no deterioration in the trusting relationship with their GPs. The fact that other physicians shared information with the GP was viewed positively.

"That's how things work in today's digital world, and that's why I said it was okay. It can be helpful for me as well. [...] I don't view it as my enemy." (P6-min20)

Discussion

This study revealed that the interviewees had positive attitudes towards the digital intervention. Although encountering drug-related problems, patients seemed to cope well with their medication and had close relationships with their GPs. This lends support to previous studies investigating patients' views on polypharmacy and patient-GP relationships. Clyne et al. found patients had disparate views on medicines, but the vast majority accepted medications as necessary and had trusting relationships with their GPs [17]. Moen et al. reported that adherence depended on the trust patients had in their GPs [18]. Uhl et al. also found that trust in GPs was the reason patients wanted them to conduct medication reviews. Concerns that GPs lack time and pharmacological competence were raised [10], but both could be mitigated through use of a CDSS.

Patients are aware that a lack of knowledge makes them dependent on the goodwill and expertise of their GPs. Although this implies their trust is the result of a knowledge imbalance [19], no participant considered this to be problematic. However, they noted difficulties obtaining plausible information and being understood, especially when polypharmacy-associated problems arose, or the opinions of healthcare providers conflicted with one another. The patients believed GPs provided the best treatment and prescribed the most suitable medications. Nevertheless, they experienced many drug-related problems. Patients expect digital tools to support GPs in the complex management of polypharmacy. They are aware that the subject is highly complex and that a

CDSS has advantages over conventional care but cannot dictate medication changes to the GP, who maintains sovereignty. Since many intervention trials in healthcare fail to report harmful outcomes [20], we explicitly asked whether the GP's use of a CDSS had any unwanted effects, but none of the interviewees reported this to be the case.

Family members may be overburdened when patients with polypharmacy rely on them for information. Since this finding could only be observed in the sole interview conducted with a caregiver, information was limited. However, the literature substantiates this view [21, 22].

This study has several limitations. Cases were picked from only few practices. However, a wide range of topics were extracted from the interviews. Furthermore, patients were recruited by their GPs, which may have resulted in selection bias if GPs only asked patients that were satisfied with the intervention to participate in the interviews. Patients that distrusted their GP would have preferred not to participate in the survey, and patients that declined to participate in the clinical trial from the beginning may also have had very different views from those that did, and perhaps have mistrusted the new digital decision support tool. Furthermore, as no patients from the waiting control group were interviewed, a comparison of the two groups could not be made here. Age and gender were balanced in our sample, but true purposive sampling could not be accomplished due to the small sample size. Therefore, our study can only give a restricted view on the topic but provides first insights that can be elaborated with larger and more diverse samples.

This is one of the first studies to investigate the views of patients with polypharmacy on digital decision support. Patients did not fear the use of a computerized system and appreciated the support it provided to the GP. Embedment in a clinical intervention is another strength since patients could report on their experiences directly. However, many patients had little knowledge about the intervention, and it is questionable to what extent they realized GPs were using a CDSS. On the other hand, this suggests that the digital tool was not perceived as disrupting the close patient-GP relationship, but might rather facilitate communication, as also indicated by a recent qualitative AdAM-substudy [23].

Conclusion

As some patients find their therapy a burden, they hope and expect that the CDSS will facilitate their treatment and improve communication with and between medical specialists. Our study shows that this is also appreciated by patients, as they are generally in favor of physicians sharing information, and acknowledge pharmacists as a

source of drug-related information. Other studies have shown that intensified interprofessional care involving physicians, pharmacists and nurses can improve the treatment of patients with polypharmacy [24–26].

Our analysis shows that the patients interviewed here manage their pharmacotherapy well despite drug-related problems. They see GPs as crucial figures in healthcare, in whom they have great confidence. Patients consider polypharmacy to be a complex field for physicians. They therefore appreciate computerized systems as a second source of information and a precautionary measure that supports GPs in their decision making. As digital tools are highly regarded by patients, their greater use in daily practice should be encouraged.

Abbreviations

AdAM: Application of an electronic medication support system; CDSS: Computerized decision-support system; cRCT: Cluster-randomized controlled trial; GP: General practitioner; P: Patient.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12875-021-01517-6>.

Additional file 1.

Acknowledgements

We would like to express our gratitude to all interviewees for providing their views and sharing their experiences. We would also like to thank Phillip Elliott for translating the quotations and the language review, Juliane Köberlein-Neu for her critical proofreading, and the RpDoc medical-scientific research team for the description of the intervention and the functionality of the CDSS used in the intervention.

AdAM Study consortium

Lara Düvel^a, Till Beckmann^b, Reinhard Hammerschmidt^f, Julia Jachmich^f, Eva Leicher^f, Benjamin Brandt^f, Johanna Richard^f, Frank Meyer^f, Mathias Flume^f, Thomas Müller^f, Ferdinand M. Gerlach^a, Ana Isabel González-González^a, Truc Sophia Dinh^a, Kiran Chapidi^{a,e}, Peter Ihle^g, Ingo Meyer^g, Nina Timmesfeld^h, Hans Joachim Trampisch^h, Renate Klaatzen-Mielke^h, Jale Basten^h, Wolfgang Greinerⁱ, Bastian Surmannⁱ, Holger Pfaff^d, Juliane Köberlein-Neu^j, Alexandra Piotrowski^j, Karolina Beifuß^j, Sarah Meyer^j, Daniel Grandt^k, Simone Grandt^l

^f Association of Statutory Health Insurance Physicians, region Westphalia-Lippe. Robert-Schimrigk-Str. 4–6, 44,141 Dortmund, Germany

^g PMV Research Group, Department of Child and Adolescence Psychiatry, University of Cologne. Herderstr. 52, 50,931 Cologne, Germany

^h Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Ruhr University. Universitätsstr. 105, 44,780 Bochum, Germany

ⁱ Department of Health Economics and Health Care Management, Faculty of Health Science, Bielefeld University. Universitätsstr. 25, 33,615 Bielefeld, Germany

^j Center for Health Economics and Health Services Research, University of Wuppertal. Rainer-Gruenter-Str. 21, 42,119 Wuppertal, Germany

^k Department of Internal Medicine, Clinic Saarbrücken. Winterberg 1, 66,119 Saarbrücken, Germany

^l RpDoc Solutions GmbH. Heinrich-Barth-Str. 1, 66,115 Saarbrücken, Germany

Authors' contributions

Robin Brünn: Formal analysis, writing – original draft, writing – review & editing. Beate S. Müller: Conceptualization, methodology, validation, investigation,

resources, writing – review & editing, project administration. Benno Flaig: Conceptualization, methodology, validation, investigation, resources, writing – review & editing, project administration. Petra Kellermann-Mühlhoff: Conceptualization, writing – review & editing, supervision, project administration, funding acquisition. Ute Karbach: Conceptualization, methodology, writing – review & editing, supervision, funding acquisition. Sara Söling: Conceptualization, methodology, resources, writing – review & editing. Christiane Muth: Conceptualization, methodology, writing – review & editing, supervision, project administration, funding acquisition. Marjan van den Akker: Formal analysis, writing – review & editing, supervision. AdAM Study consortium: Conceptualization, project administration. Roles according to CRediT). The authors read and approved the final manuscript.

Funding

This study was funded by the Innovation Fund of the German Federal Joint Committee (grant no 01NVF16006). The funder had no role in the design of the study, collection, analysis, or interpretation of data, or in the writing of the manuscript. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Availability of data and materials

Data sharing is not applicable to this article as no datasets were generated or analysed during the current study. Transcripts of the patient interviews contain personal data and are therefore only available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The AdAM study was approved by the ethics committee of the Association of Physicians in the German North Rhine region (Ärzttekammer Nordrhein, 2017184, 26.07.2017), that oversees applications from the city of Wuppertal, where the lead manager of the AdAM study (BARMER statutory health insurance) is situated, as was the amendment for the qualitative study reported here (60001561136, 25.05.2018). We confirm that all participants declared their informed consent to participate in a written form and that all personal identifiers have been removed or disguised so that the persons described are not identifiable and cannot be identified through the details of their stories. All methods were carried out in accordance with relevant guidelines and regulations.

Consent for publication

Consent for publication was obtained from all participants.

Competing interests

None.

Author details

¹Institute of General Practice, Goethe University, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, Germany. ²BARMER Statutory Health Insurance Company, Product Strategy and Product Development, Lichtscheider Str. 89, 42285 Wuppertal, Germany. ³Department of Rehabilitation Sociology, Faculty of Rehabilitation Sciences, Technical University Dortmund, Emil-Figge-Str. 50, 44227 Dortmund, Germany. ⁴Institute for Medical Sociology, Health Services Research and Rehabilitation Science, Department of Health Services Research, University of Cologne, Eupener Str. 129, 50933 Cologne, Germany. ⁵Department of General Practice and Family Medicine, Medical Faculty OWL, University of Bielefeld, Universitätsstr. 25, 33615 Bielefeld, Germany.

Received: 21 January 2021 Accepted: 31 July 2021

Published online: 21 August 2021

References

- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17:230. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>.
- Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database

- analysis 1995–2010. *BMC Med.* 2015;13:74. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0322-7>.
3. Boyd CM, Darer J, Boulton C, Fried LP, Boulton L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA.* 2005;294:716–24.
 4. Muth C, Kirchner H, van den Akker M, Scherer M, Glasziou PP. Current guidelines poorly address multimorbidity: pilot of the interaction matrix method. *J Clin Epidemiol.* 2014;67:1242–50. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.07.004>.
 5. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimisation: Making it safe and sound. London; 2013.
 6. McCracken R, McCormack J, McGregor MJ, Wong ST, Garrison S. Associations between polypharmacy and treatment intensity for hypertension and diabetes: a cross-sectional study of nursing home patients in British Columbia Canada. *BMJ Open.* 2017;7: e017430. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017430>.
 7. Altice F, Evarherhe O, Shina S, Carter G, Beaubrun AC. Adherence to HIV treatment regimens: systematic literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence.* 2019;13:475–90. <https://doi.org/10.2147/PPA.S192735>.
 8. Kim SJ, Kwon OD, Cho B, Oh S-W, Lee CM, Choi H-C. Effects of combination drugs on antihypertensive medication adherence in a real-world setting: a Korean Nationwide Study. *BMJ Open.* 2019;9: e029862. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029862>.
 9. Barnett NL, Oboh L, Smith K. Patient-centred management of polypharmacy: a process for practice. *Eur J Hosp Pharm.* 2016;23:113–7. <https://doi.org/10.1136/ejhp-2015-000762>.
 10. Uhl MC, Muth C, Gerlach FM, Schoch G-G, Müller BS. Patient-perceived barriers and facilitators to the implementation of a medication review in primary care: a qualitative thematic analysis. *BMC Fam Pract.* 2018;19:3. <https://doi.org/10.1186/s12875-017-0707-0>.
 11. Alameddine M, Tamim H, Hadid D, Cheaito M-A, Makki M, Maatouk H, Hitti E. Patient attitudes toward mobile device use by health care providers in the emergency department: cross-sectional survey. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020;8: e16917. <https://doi.org/10.2196/16917>.
 12. van Summeren JJ, Schuling J, Haaijer-Ruskamp FM, Denig P. Outcome prioritisation tool for medication review in older patients with multimorbidity: a pilot study in general practice. *Br J Gen Pract.* 2017;67:e501–6. <https://doi.org/10.3399/bjgp17X690485>.
 13. Ahn J, Park JE, Anthony C, Burke M. Understanding, benefits and difficulties of home medicines review – patients' perspectives. *Aust Fam Physician.* 2015;44:249–53.
 14. World Health Organization. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment.
 15. Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Nothacker M, Lange S, et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *J Clin Epidemiol.* 2016;80:3–7. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.07.006>.
 16. Pope C, Mays N, editors. *Qualitative research in health care.* 3rd ed. Malden: Blackwell Publishing Ltd; 2006.
 17. Clyne B, Cooper JA, Boland F, Hughes CM, Fahey T, Smith SM. Beliefs about prescribed medication among older patients with polypharmacy: a mixed methods study in primary care. *Br J Gen Pract.* 2017;67:e507–18. <https://doi.org/10.3399/bjgp17X691073>.
 18. Moen J, Bohm A, Tillenius T, Antonov K, Nilsson JLG, Ring L. "I don't know how many of these medicines are necessary" – a focus group study among elderly users of multiple medicines. *Patient Educ Couns.* 2009;74:135–41. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2008.08.019>.
 19. Joseph-Williams N, Elwyn G, Edwards A. Knowledge is not power for patients: a systematic review and thematic synthesis of patient-reported barriers and facilitators to shared decision making. *Patient Educ Couns.* 2014;94:291–309. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2013.10.031>.
 20. Patschkowski C, González AI, Blom JW, Glynn LG, van Driel ML, Muth C. Underreporting of harms in heart failure trials: a systematic review of randomised controlled trials. *Z Allgemeinmed.* 2020;96:406–13.
 21. Roth DL, Fredman L, Haley WE. Informal caregiving and its impact on health: a reappraisal from population-based studies. *Gerontologist.* 2015;55:309–19. <https://doi.org/10.1093/geront/gnu177>.
 22. Swartz K, Collins LG. Caregiver care. *Am Fam Physician.* 2019;99:699–706.
 23. Söling S, Köberlein-Neu J, Müller BS, Dinh TS, Muth C, Pfaff H, Karbach U. From sensitization to adoption? A qualitative study of the implementation of a digitally supported intervention for clinical decision making in polypharmacy. *Implement Sci.* 2020;15:82. <https://doi.org/10.1186/s13012-020-01043-6>.
 24. Denneboom W, Dautzenberg MGH, Grol R, de Smet PAGM. Treatment reviews of older people on polypharmacy in primary care: cluster controlled trial comparing two approaches. *Br J Gen Pract.* 2007;57:723–31.
 25. Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S, Tannenbaum C. Effect of a pharmacist-led educational intervention on inappropriate medication prescriptions in older adults: The D-PRESCRIBE randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320:1889–98. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.16131>.
 26. Tsakitzidis G, Timmermans O, Callewaert N, Verhoeven V, Lopez-Hartmann M, Truijten S, et al. Outcome indicators on interprofessional collaboration interventions for elderly. *Int J Integr Care.* 2016;16:5. <https://doi.org/10.5334/ijic.2017>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Use of an electronic medication management support system in patients with polypharmacy in general practice: study protocol of a quantitative process evaluation of the AdAM trial

Robin Brünn^{ID}, Dorothea Lemke, Kiran Chapidi, Juliane Köberlein-Neu, Alexandra Piotrowski, Sara Söling, Wolfgang Greiner, Petra Kellermann-Mühlhoff, Nina Timmesfeld, Marjan van den Akker*, Christiane Muth* and AdAM study group†

Abstract

Background: Interventional studies on polypharmacy often fail to significantly improve patient-relevant outcomes, or confine themselves to measuring surrogate parameters. Interventions and settings are complex, with many factors affecting results. The AdAM study's aim is to reduce hospitalization and death by requiring general practitioners (GPs) to use a computerized decision-support system (CDSS). The study will undergo a process evaluation to identify factors for successful implementation and to assess whether the intervention was implemented as intended.

Objective: To evaluate our complex intervention, based on the Medical Research Council's guideline dimensions.

Research Questions: We will assess implementation (reach, fidelity, dose, tailoring) by asking: (1) Who took part in the intervention (proportion of GPs using the CDSS, proportion of patients enrolled in them)? Information on GPs' and patients' characteristics will also be collected. (2) How many and which medication alerts were dealt with? (3) Was the intervention implemented as intended? (4) On what days did GPs use the intervention tool?

Methods: The process evaluation is part of a stepped-wedge cluster-randomized controlled trial. Characteristics of practices, GPs and patients using the CDSS will be compared with the non-participating population. CDSS log data will be analyzed to evaluate how the number of medication alerts changed between baseline and 2 months later, and to identify the kind of alerts that were dealt with. Comparison of enrolled patients on weekdays versus weekends will shed light on GPs' use of the CDSS in the absence or presence of patients. Outcomes will be presented using descriptive statistics, and significance tests will be used to identify associations between them. We will conduct subgroup analyses, including time effects to account for software improvements.

Discussion: This study protocol is the basis for conducting analyses of the quantitative process evaluation. By providing insight into how GPs conduct medication reviews, the evaluation will provide context to the trial results and support their interpretation. The evaluation relies on the proper documentation by GPs, potentially limiting its explanatory power.

Keywords: polypharmacy, clinical decision support, process evaluation, study protocol, primary care

Received: 28 July 2021; revised manuscript accepted: 21 December 2021.

Ther Adv Drug Saf

2022, Vol. 13: 1–14

DOI: 10.1177/
20420986221073215

© The Author(s), 2022.
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-
permissions

Correspondence to:

Robin Brünn
Institute of General
Practice, Goethe
University, Frankfurt am
Main 60590, Germany.
bruenn@
allgemeinmedizin.uni-
frankfurt.de

Dorothea Lemke
Marjan van den Akker
Institute of General
Practice, Goethe
University, Frankfurt am
Main, Germany

Kiran Chapidi
Christiane Muth
Institute of General
Practice, Goethe
University, Frankfurt am
Main, Germany

Department of General
Practice and Family
Medicine, Medical
Faculty OWL, University
of Bielefeld, Bielefeld,
Germany

Juliane Köberlein-Neu
Alexandra Piotrowski
Sara Söling
Center for Health
Economics and Health
Services Research,
Schumpeter School of
Business and Economics,
University of Wuppertal,
Wuppertal, Germany

Wolfgang Greiner
Department of Health
Economics and Health
Care Management,
Faculty of Health Science,
Bielefeld University,
Bielefeld, Germany

**Petra Kellermann-
Mühlhoff**
BARMER Statutory Health
Insurance Company,
Product Strategy and
Product Development,
Wuppertal, Germany

Nina Timmesfeld
Department of Medical
Informatics, Biometry
and Epidemiology, Ruhr
University, Bochum,
Germany

*Contributed equally.

†Membership of the AdAM study group is provided in the Acknowledgements

Introduction

As a result of improvement in medical treatments for formerly fatal chronic diseases, life expectancy, and the number of people with multiple chronic conditions (multimorbidity), has increased throughout the world.¹ Multimorbidity is associated with polypharmacy, the concurrent use of multiple drugs by a patient. There is no consensus on the definition of polypharmacy, but it is commonly defined as the daily intake of at least five different drugs.² Polypharmacy has become more prevalent over the years, with estimates of the number of affected patients ranging from one in five adults³ to more than half the older population (65+).⁴ As large numbers of drugs may be required to treat multiple diseases, polypharmacy may often be appropriate. Nonetheless, inappropriate therapy regimens, with unrecognized duplicate prescriptions or drug–drug and drug–disease interactions may lead to therapy failure, deterioration in conditions or effect reinforcement.⁵

In order to manage patients' medication and avoid inappropriate polypharmacy, many clinical trials, with or without computerized support, have been conducted to examine the effectiveness of medication reviews in recent years. The findings of these trials have been inconsistent and have often failed to generate significant results. In particular, beneficial effects of medication reviews on patient-relevant outcomes could not be proven.^{6,7}

Furthermore, as practices are complex systems in themselves, it is not only the interventions that are often complex.⁸ This implies that many factors influence the measurable outcomes. By assessing factors that may influence intervention outcomes and determining whether the intervention is implemented in the target population as intended, process evaluations can show how the intervention works. Process evaluations can facilitate the interpretation of results and provide insight into reasons for success or failure. The underlying theoretical framework, which is based on a proposal by Wierenga *et al.*,⁹ can be found in Figure 1. This theoretical framework was originally formed by synthesizing relevant frameworks that had previously been used in implementation science.^{10–12} We chose it because it includes a wide range of factors that influence both implementation and the implementation process itself.

The framework also addresses several implementation levels: a macro level (the socio-political system), a meso level (implementing organizations) and a micro level (physicians/staff and patients). Furthermore, the framework takes into account the influence of the employed implementation strategies. It thus provides a comprehensive basis for the discussion of the results of this process evaluation.

The most important domains of a process evaluation are Reach (who received the intervention and who did not?), Dose (how intense was the intervention?), Fidelity (was the intervention delivered as intended?), and Tailoring (how was the intervention altered to imbed it in a daily routine?).¹³

In the AdAM study (‘*Anwendung für ein digital gestütztes Arzneimitteltherapie- und Versorgungsmanagement*’, or ‘application of digitally supported drug-therapy and care management’), the electronic medication management system ‘eMMa’ is used by general practitioners (GPs). In this paper, we describe the process evaluation of the AdAM study, based on log data from eMMa.

The AdAM study

The primary aim of the AdAM study is to determine whether a yearly medication review supported by eMMa effectively reduces the combined endpoint of all-cause hospital admissions and all-cause mortality in adult patients with five or more chronic prescriptions in primary care. The evaluation of eMMa assesses cost-effectiveness, physicians¹⁴ and patients¹⁵ perspectives on the intervention, a sustainability assessment, a qualitative comparative analysis of contextual and implementation process factors, and the process evaluation described in this paper.

Design, setting and population. The full details of the trial design and its methodology will be published elsewhere. Briefly, the AdAM study is a stepped-wedge cluster-randomized controlled trial (cRCT) with open cohorts conducted in general practices in the German region of Westphalia-Lippe from 2017 to 2021. General practices are the units of randomization and all practice patients are treated in accordance with the practice's group assignment. General practices are invited to participate when one or more

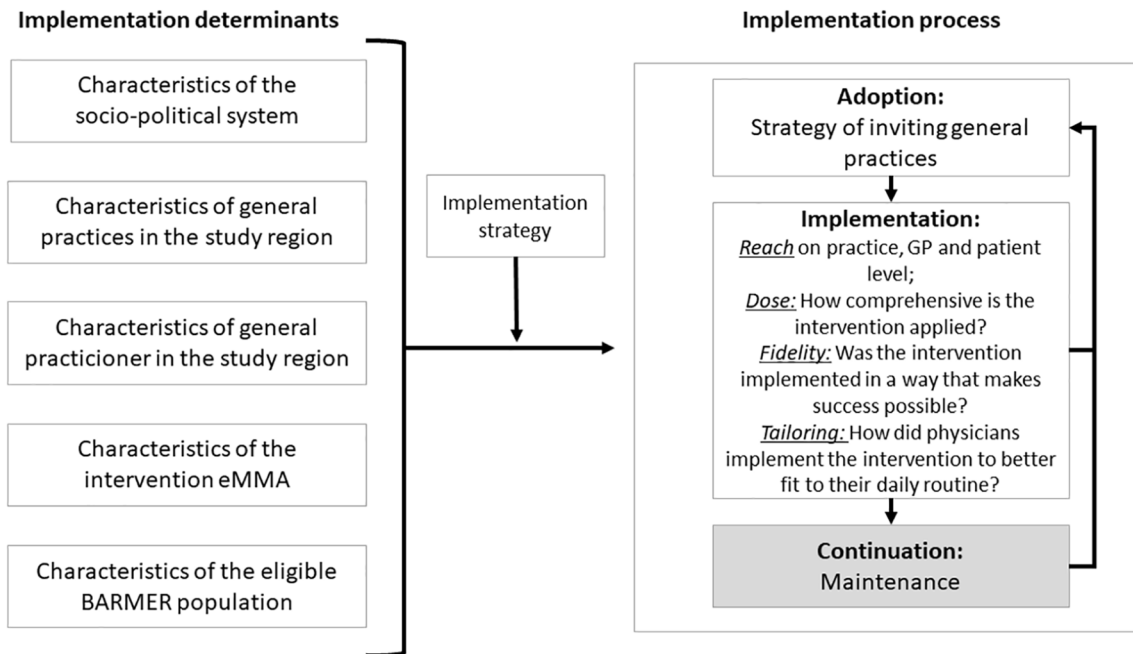


Figure 1. Theoretical framework of the process evaluation based on Wierenga *et al.*⁹ Maintenance of the results is part of another publication of the AdAM study.

physicians in the practice is a GP, an internist, or a physician without specialization that provides primary care in accordance with the KVWL (*Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe*, a regional Association of Statutory Health Insurance Physicians) and that claims data shows to have at least 11 potentially eligible patients. Every month, newly recruited general practices are randomized into either the intervention group or the waiting control group using block randomization of variable block length based on practice IDs. In total, the target number of included practices was 1080. The statutory health insurance company BARMER provides randomized practices in the intervention group with lists of potentially eligible patients based on claims data. As the lists are updated quarterly, the cohort is open. Eligible patients are 18 years or older, have five or more chronic prescriptions (at least five different codes according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System in two consecutive quarters) and are insured by BARMER. They are invited to participate by general practices in the intervention group and are enrolled in AdAM after giving their written informed consent. They are then provided with the experimental treatment foreseen for the intervention group. BARMER also generates lists of potentially eligible patients at general practices in the waiting

control group based on claims data, but do not disclose this information to the practices, which continue to provide usual care. After 15 months in the waiting control group, these practices also receive a list of potentially eligible patients and updated quarterly lists of potentially eligible patients are disclosed to them from then on. Patients on the lists are invited to participate and enrolled in AdAM after giving written informed consent. They then also receive the experimental intervention.

Experimental intervention. Supported by eMMA, GPs conduct medication reviews for patients in the intervention group at least once a year. eMMA is unlocked for general practices in the intervention group, while general practices in the waiting control group have no access to it during the 15-month control period. Practice patients that are potentially eligible for AdAM are identified in eMMA. After a patient is enrolled, the practice receives access to their entire claims data, including diagnoses, prescriptions, and other data on health services utilization such as hospital stays and contacts with other physicians. eMMA provides the opportunity to update information (e.g. on new diagnoses and prescriptions for which claims have not yet been made) and to add specific details that are not included in claims data

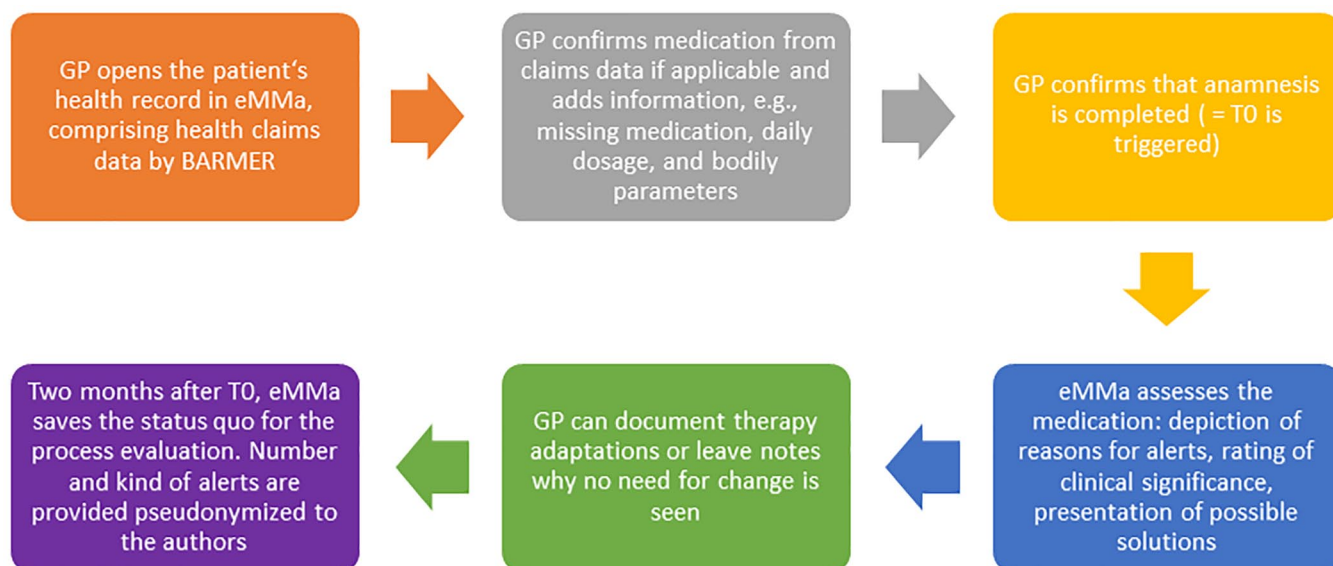


Figure 2. Schematic working process of GPs with eMMA.

(e.g. height, weight, laboratory test results on kidney function, over-the-counter drugs, and medication doses). GPs then examine patients' medication regimens, supported by alerts from eMMA in case of inappropriate prescriptions (e.g. drug-drug and drug-disease interactions, inappropriate dosages, or potentially inappropriate medication because of age).

Alerts are provided by eMMA according to a four-level system denoting severity ('red' for severe, 'yellow' for less critical medication alerts, 'grey' for alerts that are probably not clinically relevant, 'info' for informative content). The severity rating in eMMA is based on continuous screening of medical publications and the notifications of German and international regulatory authorities provided by physicians and pharmacists. The sources are systematically analyzed in accordance with the structured WHO UMC algorithm for the categorization of the causality of adverse drug reactions.¹⁶ Quality of evidence is based on the GRADE system.¹⁷

GPs can optimize treatment accordingly or document reasons for not changing a potentially inappropriate medication (PIM), save the changes in eMMA, print a medication plan, and discuss changes with the patient. This optimization process can be carried out with or without the patient present. A detailed description of the process can be found in Figure 2. Although the process evaluation

compares outcomes at baseline with those 2 months later, GPs can access eMMA at any time and check the alerts both before T1, and afterwards, when data collection for the process evaluation has been completed. Once per year, physicians receive an annual reimbursement of €85 for each patient treated using eMMA.

Intervention training and support. General practice teams are invited to a 2-hour continuing medical education (CME) session on polypharmacy and the main functions of eMMA on a voluntary basis. CME was provided by consulting pharmacists and IT specialists familiar with eMMA at two central locations (Münster and Dortmund), as well as in decentralized KVWL district offices. In addition, FAQ and training videos are provided on the KVWL website. Support hotlines for questions relating to administration, IT and polypharmacy are accessible for GPs upon request. KVWL contacts participating general practices in case of low numbers of visits to the eMMA site, or low rates of enrolled patients, via fax or by phone.

Outcomes. Apart from the combined primary outcome hospitalization or death from any cause, a number of secondary outcomes will be assessed: (1) indicators of high-risk prescribing and (2) specific-cause hospital admissions preceded by high-risk prescribing (e.g. increased risk of gastrointestinal bleeding due to prescription of oral

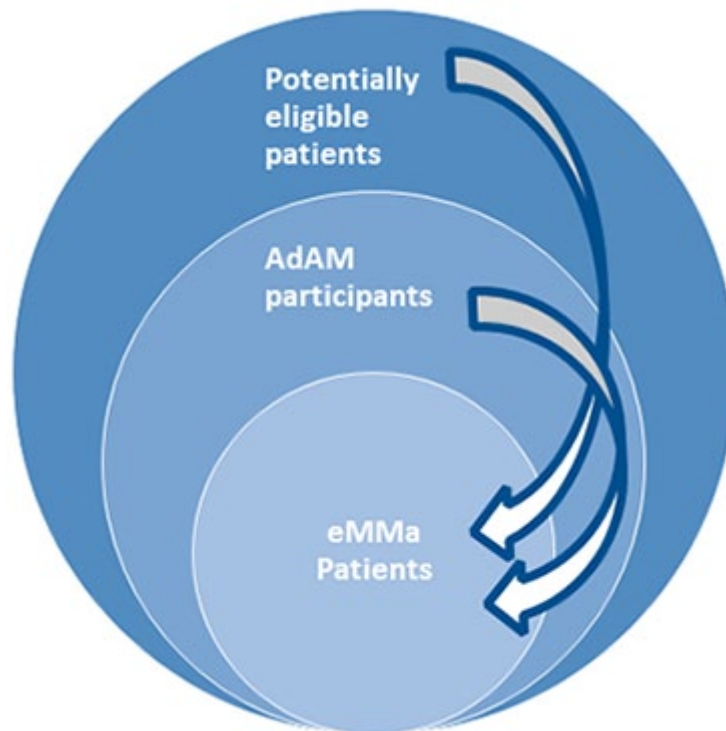


Figure 3. Different populations compared for the reach dimension.

anticoagulants with either non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or platelet aggregation inhibitors without a gastroprotective drug, increased cardiovascular risk due to prescription of oral NSAIDs for either heart failure patients or those receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors^{18,19}), and (3) process measures, such as number of potentially inappropriate medications and underuse of medication (START criteria).²⁰

Methods

Aims and objectives of the process evaluation of the AdAM study

The process evaluation of the AdAM study accompanies an evaluation of the effectiveness of the experimental intervention eMMA, a computerized decision-support system (CDSS). In accordance with the United Kingdom's Medical Research Council guidelines,¹³ our process evaluation will determine whether the intervention was implemented as intended by assessing the following dimensions and questions:

- **Reach:** The question behind this dimension is: **Was the recruitment of patients,**

GPs, and general practices successful?

For this purpose, the study population that was enrolled in eMMA is compared with the eligible but non-enrolled population. Figure 3 provides an overview of the definition of the populations under consideration.

- **Dose:** The overarching question in this dimension deals with how comprehensively the **intervention is applied**. For this purpose, we examine the number, as well as the type (prioritization), of alerts that were responded to, and those that were not.
- **Fidelity:** Was the intervention implemented in such a way that success was possible? To achieve this, we defined several parameters assessed for the 'Dose' domain that we regarded as crucial to the intervention's success and mandatory if the intervention was to be considered **implemented as intended**.
- **Tailoring:** How did physicians ensure the intervention fitted in well with their daily routine? We will assess the temporal dimensions (each day of the week as well as a comparison between working days and weekends) of eMMA usage.

The evaluation of these dimensions will provide greater insight into how GPs deal with the intervention and help explain findings in the main study relating to the primary outcome of hospitalization and death. It will also identify potential pitfalls that should be circumvented in future interventions. More precisely, we gathered information on (1) characteristics of participating GPs and patients, that is, information on bias in the GP population, and on the health of included patients, as this may help explain success and failure (reach); (2) how intensely the intervention was applied, with the aim of determining whether the intensity of the application might explain success or failure (dose); (3) whether tasks the research team considered to be crucial to the intervention's success were actually carried out (fidelity); and (4) how GPs adapted the intervention to facilitate its use on an everyday basis (tailoring).

Data and methods of the process evaluation

Time. Like the trial evaluation, data is collected at two time points, at baseline (T_0), and 2 months later (T_1). T_0 is defined as the moment when the anamnesis has been completed and confirmed by the GP, after which he or she will be able to see the alerts provided by eMMA. If this is not confirmed, surrogate triggers will function as T_0 , depending on any information entered into eMMA (e.g. adding missing dosage, input of physical parameters). Sensitivity analyses will be conducted for patients with a surrogate T_0 . The 2-month time interval between T_0 and T_1 was a compromise: On the one hand, GPs should have enough time to agree with the patient on medication changes, while bearing in mind that such adjustments should be gradual.^{21,22} On the other hand, the interval should not be so long that the health status of patients could deteriorate for reasons unconnected with the intervention.

Population. Different study populations are defined for the four dimensions as follows:

- For the Reach dimension, the enrolled study population consisting of patients, GPs, and general practices (=intervention group) are compared with their non-participating counterparts at T_0 .
- Patients: The population of enrolled patients is compared with the eligible (non-enrolled) BARMER population, as well as with those patients that gave their informed

consent for AdAM but have no activity documented in the eMMA software (=inactive population).

- GPs: The enrolled GPs are compared with the eligible GP population in the study region, as well as with those GPs that gave their informed consent for AdAM but have no patient with documented activity in the eMMA software (=inactive population).
- General practices: The enrolled general practices are compared with the eligible general practice population in the study region, as well as with those practices that gave their informed consent for AdAM but without any patient with documented activity in the eMMA software (=inactive population).
- Dose & Fidelity: The enrolled patient population (=intervention group) is defined as the study population and comparisons are made between T_0 and T_1 .
- Tailoring: The enrolled GP population (=intervention group) is defined as the study population at T_0 .

Outcomes. *Reach* The main focus here is on group comparisons (e.g. proportions, mean values):

- Patients (Is there a prioritization in patient recruitment?):
- Proportion of the enrolled patient population vs eligible (non-enrolled) BARMER population vs inactive patient population.
- Group differences (enrolled vs non-enrolled vs inactive patient population) in terms of patient characteristics (e.g., age, gender, disease score, economic status).
- We will evaluate whether there is an association between the enrollment rate of patients and disrupting factors. These factors will be seasonal influenza, the COVID-19 pandemic, and technical difficulties that make it temporarily impossible to access the software. A time protocol including software updates and technical problems will be provided by KVWL and BARMER.
- GPs (Was there a selection bias in GP recruitment?):
- Proportion of GPs using eMMA compared to the overall GP population in the study region and the inactive GP population.
- Group differences (enrolled vs overall vs inactive) in terms of GP characteristics (e.g., age, sex, specialization).

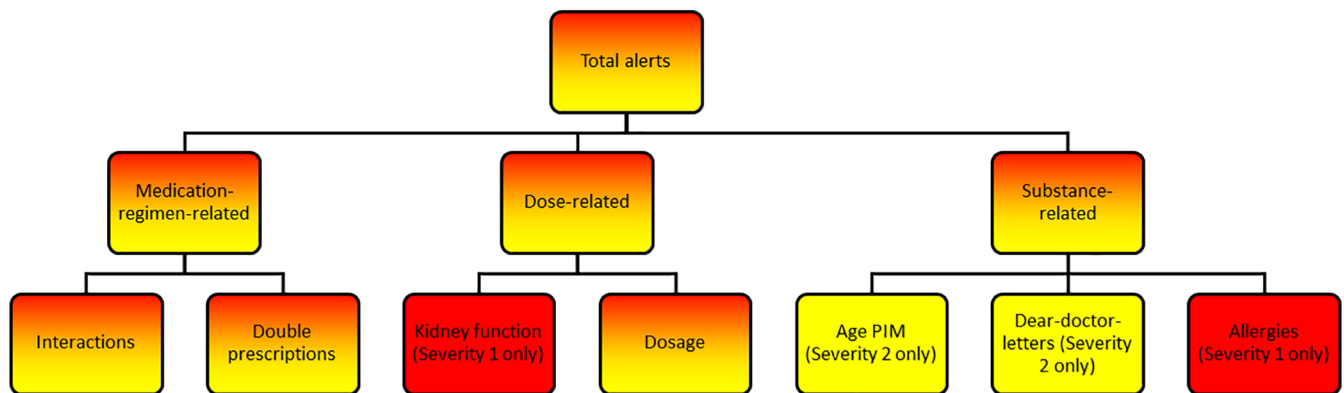


Figure 4. Flowchart of analyzed alerts.

- General practice (Did selection bias influence recruitment at the general practice level?):
- Proportion of general practices using eMMA compared to the entirety of practices in the study region and the inactive GP population.
- Group differences (enrolled vs overall vs inactive) in terms of practice characteristics (e.g., employed GPs, number of patient visits)

A detailed overview of the outcome variables is provided in the data collection section.

Dose To assess the intervention dose, the summed differences in alerts per GP (representing the number of patients treated in eMMA) at T_0 compared to T_1 will be calculated. We will also assess how the number of alerts per patient changes from T_0 to T_1 . Seven different alert categories (see basic alerts in Figure 4) are registered by eMMA, with up to four severity levels for each. This process evaluation only assesses changes in the clinically relevant severity levels 1 ('red') and 2 ('yellow'). Different alert categories will be analyzed separately and aggregated over all alerts. The alerts will be grouped in clinically fitting categories to facilitate interpretation of the results. See Figure 4.

All analyses will take account of alert severity levels and the way the alert is dealt with by the GPs:

- (i) Joint analyses of severity levels 1 and 2 and (ii) only severity level 1 to determine whether severity level 1 alerts were prioritized.

- If the GP provides a note to confirm that he or she is aware of the risk but has nonetheless decided not to change the medication, the respective alerts will include the note. These are referred to as "justified alerts" in Table 1. Alerts that were left unchanged but without a note will be referred to as "unjustified alerts". A sensitivity analysis will be conducted only considering those alerts at T_1 that remain unjustified.

The analysis will be performed for the overall patient population and include exploratory age-sex stratifications.

We will also analyze the percentage of enrolled patients for whom the bodily parameters kidney function, height and weight were entered. Finally, we will record the share of patients that had a printed medication plan and the share for whom a medication change had been documented.

Fidelity We define 'Implementation as intended' as the case when the user reacts to the triggers of all identified severity 1 alerts from the time of enrollment (T_0) to 2 months later (T_1), or provides notes explaining why he or she did not respond to an alert by changing the medication. A software change during the course of the study made it necessary for GPs to confirm that the patient's anamnesis had been completed before they saw the alerts. For this reason, we will conduct specific sensitivity analyses of interventions before and after that date, as well as of the GP population that confirmed completion of the anamnesis.

Tailoring To assess whether eMMA was used in the physicians' spare time or during patient

Table 1. Overview of the analyses.

	Main analysis	Sensitivity analysis
(i) Severity levels 1 and 2	$\begin{aligned} & \text{Difference in all alerts } (T_1 - T_0) \Rightarrow \\ & \text{unjustified alerts } (T1) + \\ & \text{justified alerts } (T1) - \\ & [\text{unjustified alerts } (T0) + \\ & \text{justified alerts } (T0)] \end{aligned}$	$\begin{aligned} & \text{Difference in all alerts } (T_1 - T_0) \\ & = \text{unjustified alerts } (T1) \\ & - [\text{unjustified alerts } (T0) \\ & + \text{justified alerts } (T0)] \end{aligned}$
(ii) Severity level 1	$\begin{aligned} & \text{Difference in severe alerts } (T_1 - T_0) = \\ & \text{unjustified alerts } (T1) + \\ & \text{justified alerts } (T1) - \\ & [\text{unjustified alerts } (T0) + \\ & \text{justified alerts } (T0)] \end{aligned}$	$\begin{aligned} & \text{Difference in severe alerts } (T_1 - T_0) \\ & = \text{unjustified alerts } (T1) \\ & - [\text{unjustified alerts } (T0) \\ & + \text{justified alerts } (T0)] \end{aligned}$

consultations, we will look at the days of the week that patients were enrolled. The ratio of enrollment rates on Fridays, weekends, and public holidays to the rest of the week will be calculated. The number of patients receiving the intervention per day will provide insight into whether GPs worked with eMMA en bloc or sporadically.

Data collection. We will collect data from three different sources:

1. eMMA software saves changes made to a patient's medication by the GP and counts alerts at baseline and 2 months later.
2. KVWL delivers data on physicians. Physicians must be members of the KV to participate in the study, and work in the involved practices. The data will be delivered in aggregated form to ensure anonymity.
3. The BARMER statutory health insurer generates a data warehouse containing information on whether a patient was enrolled in eMMA by their GP or not. Aggregated information on the two patient groups will be provided in order that populations can be compared.

Table 2 provides an overview of the variables that contributed to outcomes. Pharmacovigilance in Germany includes the use of 'Dear-doctor letters' (Rote-Hand-Brief in German). In accordance

with federal health authority regulations, pharmaceutical manufacturers provide informational material on drugs to physicians and pharmacists when alarming new data on specific drugs are available. Pharmacotherapy for specific patients might then be adjusted accordingly.²⁴

Statistical analysis. All outcomes will be presented using descriptive statistics. Mean, standard deviation, median, interquartile range and 95% confidence intervals will be provided for continuous, normally distributed variables. Frequency and percentages will be provided for binary and categorical variables. Poisson confidence intervals will be calculated for count variables that do not follow a normal distribution. For statistical testing, a significance level of $\alpha = 0.05$ (5%) and two-sided hypothesis testing (if not specified otherwise) will be applied. If variables are not normally distributed, non-parametric tests will be conducted. All analyses will be stratified according to the time of the practice's first enrolled patient according to the eMMA software version that was in use at that time. Impact of the COVID-19 pandemic will also be analyzed regarding regional shutdowns and incidences.

Univariate analysis. *Reach* To ensure data privacy, group comparisons in the Reach dimension will only be carried out on a descriptive level. To determine any association between enrollment rates and disrupting factors, we will conduct a

Table 2. Dimensions with all outcomes and the responding variables with their source.

Outcome	Characteristics	Time	Source
Reach			
Group differences between enrolled, non-enrolled and inactive patients	<ul style="list-style-type: none"> • Age • Sex • Economic status • Number of chronic prescriptions at intervention start • Disease score (disease count,²³ medCDS,²¹ Charlson comorbidity index,²² HRQoL comorbidity index)²⁴ 	T0	BARMER
Group differences between enrolled, non-enrolled and inactive GPs	<ul style="list-style-type: none"> • Age • Sex • Specialization type • Percentage of enrolled patients 	T0	KVWL
Group differences between enrolled, non-enrolled and inactive practices	<ul style="list-style-type: none"> • Number of employed physicians • Number of patient visits per quarter • Percentage of eligible patients that were enrolled • Type of practice 	T0	KVWL
Change of enrollment rate per month (overall)	<ul style="list-style-type: none"> • Percentage of eligible patients that were enrolled per month 	Continuously	eMMA
Dose			
Differences in medication interaction alerts per patient and per GP	<ul style="list-style-type: none"> • Number of medication interaction alerts • Number of severity level 1 medication interaction alerts 	T0 to T1	eMMA
Differences in duplicate prescription alerts per patient and per GP	<ul style="list-style-type: none"> • Number of duplicate prescription alerts • Number of severity level 1 duplicate prescription alerts 	T0 to T1	eMMA
Differences in kidney function alerts per patient and per GP	<ul style="list-style-type: none"> • Number of kidney function alerts 	T0 to T1	eMMA
Differences in dosage alerts per patient and per GP	<ul style="list-style-type: none"> • Number of dosage alerts • Number of severity level 1 dosage alerts 	T0 to T1	eMMA
Differences in age-related PIM alerts per patient and per GP	<ul style="list-style-type: none"> • Number of age-related PIM alerts 	T0 to T1	eMMA
Differences in dear-doctor-letter alerts per patient and per GP	<ul style="list-style-type: none"> • Number of dear-doctor-letter alerts 	T0 to T1	eMMA
Differences in allergy alerts per patient and per GP	<ul style="list-style-type: none"> • Number of allergy alerts 	T0 to T1	eMMA
Differences in medication regimen-related (= combined interaction and duplicate prescription) alerts per patient and per GP	<ul style="list-style-type: none"> • Number of medication regimen-related alerts • Number of severity level 1 medication regimen-related alerts 	T0 to T1	eMMA
Differences in dose-related (= combined kidney function and dosage) alerts per patient and per GP	<ul style="list-style-type: none"> • Number of dose-related alerts • Number of severity level 1 dose-related alerts 	T0 to T1	eMMA

(Continued)

Table 2. (Continued)

Outcome	Characteristics	Time	Source
Differences in substance-related (= combined age-related PIM, allergy and dear-doctor-letter) alerts per patient and per GP	<ul style="list-style-type: none"> Number of substance-related alerts 	T0 to T1	eMMA
Differences in total (= combined medication regimen-, dose-, and substance-related) alerts per patient and per GP	<ul style="list-style-type: none"> Number of total alerts Total number of severity level 1 alerts (= interaction, duplicate prescription, kidney function, dosage, and allergy) 	T0 to T1	eMMA
Percentage of patients whose physician parameters were entered into eMMA	<ul style="list-style-type: none"> Number of patients with vs without documented kidney function Number of patients with vs without documented height Number of patients with vs without documented weight function 	T1	eMMA
Percentage of patients with a printed medication plan	<ul style="list-style-type: none"> Number of patients with vs without a printed medication plan in German Number of patients with a printed medication plan in a foreign language vs a printed medication plan in German 	T1	eMMA
Percentage of patients whose medication was changed	<ul style="list-style-type: none"> Any changes occurred in patient's medication (binary variable) 	T1	eMMA
Fidelity			
Number of interventions per GP with reductions of unexplained severity level 1 alerts to zero	<ul style="list-style-type: none"> Number of medication-related alerts of severity level 1 reduced to zero (binary variable) Number of dose-related alerts of severity level 1 reduced to zero (binary variable) Number of allergy alerts reduced to zero (binary variable) 	T0 to T1	eMMA
Tailoring			
Distribution of day of enrollment in eMMA	<ul style="list-style-type: none"> Number of patients involved in the intervention, stratified by day of the week (Monday through Sunday) for all GPs 	T0	eMMA

BARMER, a statutory healthcare service company operating in Germany; eMMA, electronic medication management; GPs, general practitioners; HRQoL, health-related quality of life; KVWL, Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe; PIM, potentially inappropriate medication.

time-series analysis and report the number of days on which such disruption occurred.

Dose Differences in the fall in alerts between T0 (independent variable) and T1 (dependent variable) will be analyzed using the paired T-test and the Wilcoxon rank sum test for all types of alerts (Figure 2, lowest level). The Chi²-Test will be used at T1 to compare documented vs non-documented and printed vs non-printed items in eMMA.

Fidelity The Chi²-Test will be used to test the decline in overall alerts to zero between T0 and T1 for the alert types displayed in Figure 2 (medium level).

Tailoring Differences in the number of patients on individual days of the week, between week-day and weekend as well as between quarters, months and years will be tested using the Chi² test at T0.

Further multivariable (explanatory) analyses/sub-group analyses. *Dose*:

- Age- and sex-stratified analyses of the different alert categories (GP level) and stratification of the number of enrolled patients per GP
- Linear correlations between the different alert types will be represented using the Pearson correlation coefficient plus p-values and corresponding scatterplots.
- Linear or logistic regression will be used to model the relationship between the reduction of all alerts (response variable) and both the different alert categories and patient characteristics (explanatory variables)

Fidelity:

- Age- and sex-stratified analyses of medication regimen*dose*allergy alerts

Tailoring:

- Analyses of weekdays stratified according to number of enrolled patients per GP

Software: R and R Studio will be used to perform data quality checks, data transformation, statistical analysis, graphical visualization, and for reporting. The MySQL database will be used for data storage. To ensure data is imported and exported automatically, a link between the MySQL database and R will be created.

Discussion

This process evaluation will provide insight into the way GPs implement the AdAM intervention. By evaluating the kind of alerts that decrease and those that stay mostly unchanged, it can elucidate which patient groups are prioritized in terms of enrollment and how their medication is assessed. This will help explain findings in the main study. This is one of the first studies to evaluate GPs' decisions in the medication management process and – to the best of our knowledge – the first to support findings with log data from a CDSS. A study protocol describing a plan to conduct a process evaluation on another polypharmacy trial has also recently been published elsewhere.²⁵ Our process evaluation, however, has the strength to use claims data and a digital decision support by a software program. This quantitative research is

part of a more comprehensive process evaluation that includes qualitative data on the perspectives of participating physicians and their patients. This data has already been published.^{14,15}

However, there are some limitations to consider. The process evaluation relies on proper documentation by GPs since log data only show changes made in the system and may not display real life consequences. Still, these changes may be reflected in the potential improvement in primary and secondary outcomes without full visualization in the results of this process evaluation.

Since digital software like eMMA is continuously updated, this intervention will be affected by changes in the usability of the CDSS. Some of these may make it more difficult to compare the actions of GPs at different time points. For example, in the final version of the eMMA software, confirmation that the patient's anamnesis has been completed is required before alerts can be seen by GPs. If changes introduced during the study turn out to be relevant to the process evaluation, sensitivity analysis will be used to examine them. As log data can be used to compare time protocols for updates and technical difficulties that might have hampered the use of eMMA, we will be able to identify links between technical disruptions and the conduct of GPs.

Acknowledgements

We want to express special thanks to Phillip Elliott for the professional language review, and the RpDoc medical-scientific research team for the description of the intervention and the functionality of the CDSS used in the intervention. Members of the AdAM study group: Lara Düvel, MA (BARMER, Wuppertal, Germany), Till Beckmann (BARMER, Wuppertal, Germany), Reinhard Hammerschmidt, Dipl.-Geogr., project manager (KVWL, Dortmund, Germany), Julia Jachmich, Dipl.-Pharm., Consulting Pharmacist (KVWL, Dortmund, Germany), Eva Leicher, Dipl.-Pharm., Consulting Pharmacist (KVWL, Dortmund, Germany), Benjamin Brandt, Project Administration (KVWL, Dortmund, Germany), Johanna Richard, PTA, prescription advice (KVWL, Dortmund, Germany), Frank Meyer, Dipl.-Pharm., MPH, Head of Department Corporate Development (KVWL, Dortmund, Germany), Dr. Mathias Flume, Dipl.-Pharm., MBA, Head of Division Member Service (KVWL, Dortmund, Germany),

Thomas Müller, Dipl.-Ök. Member of Executive Board (KVWL, Dortmund, Germany), Prof. Dr. med. Ferdinand M. Gerlach, MPH (Institute of General Practice, Goethe-University, Frankfurt am Main, Germany), Dr. med. Beate S. Müller (Institute of General Practice, Goethe-University, Frankfurt am Main, Germany), Dr. med. Benno Flaig (Institute of General Practice, Goethe-University, Frankfurt am Main, Germany), Dr. Ana Isabel González-González, PhD (Institute of General Practice, Goethe-University, Frankfurt am Main, Germany), Truc Sophia Dinh (Institute of General Practice, Goethe-University, Frankfurt am Main, Germany), Peter Ihle (PMV research group, University of Cologne, Cologne, Germany), Ingo Meyer, MA (PMV research group, University of Cologne, Cologne, Germany), Prof. Dr. Hans Joachim Trampisch (Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Ruhr University, Bochum, Germany), Renate Klaaßen-Mielke, Dipl.-Stat. (Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Ruhr University, Bochum, Germany), Jale Basten, M. Sc. (Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Ruhr University, Bochum, Germany), Bastian Surmann (Department of Health Economics and Health Care Management, Faculty of Health Science, Bielefeld University, Bielefeld, Germany), Prof. Dr. Holger Pfaff (Institute for Medical Sociology, Health Services Research and Rehabilitation Science, Department of Health Services Research, University of Cologne, Cologne, Germany), Vertr.-Prof. Dr. Ute Karbach (Technical University Dortmund, Department of Rehabilitation Sociology, Faculty of Rehabilitation Sciences, Dortmund, Germany) Karolina Beifuß, Dipl.-Ök. (Center for Health Economics and Health Services Research, University of Wuppertal, Germany), Sarah Meyer, M. Sc. (Center for Health Economics and Health Services Research, University of Wuppertal, Germany), Prof. Dr. Daniel Grandt (Department of Internal Medicine. Clinic Saarbrücken, Germany), Simone Grandt (RpDoc Solutions GmbH, Saarbrücken, Germany).

Author contributions

Robin Brunn: Conceptualization, investigation, methodology, visualization, writing – original draft, writing – review & editing.

Dorothea Lemke: Investigation, methodology, visualization, writing – original draft, writing – review & editing.

Kiran Chapidi: Conceptualization, investigation, methodology, writing – review & editing.

Juliane Köberlein-Neu: Funding acquisition, methodology, project administration, supervision, visualization, writing – review & editing.

Alexandra Piotrowski: Methodology, writing – review & editing.

Sara Söling: Methodology, writing – review & editing.

Wolfgang Greiner: Funding acquisition, project administration, writing – review & editing.

Petra Kellermann-Mühlhoff: Funding acquisition, project administration, writing – review & editing.

Nina Timmesfeld: Funding acquisition, project administration, writing – review & editing.

Marjan van den Akker: Conceptualization, investigation, methodology, project administration, supervision, writing – original draft, writing – review & editing.

Christiane Muth: Conceptualization, funding acquisition, investigation, methodology, project administration, supervision, writing – original draft, writing – review & editing.

Conflict of interest statement

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was supported by the Innovation Fund of the German Federal Joint Committee [grant number 01NVF16006].

Trial registration and ethics approval

ClinicalTrials.gov, NCT03430336. Registered on February 6, 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03430336>. The AdAM study was approved by the ethics committee of the Association of Physicians in the German North

Rhine region (Ärztammer Nordrhein, 2017184, 26th of July, 2017), that oversees applications from the city of Wuppertal, where the lead manager of the AdAM study (BARMER statutory health insurance) is situated. Informed consent to participate is obtained by all patients or a caregiver on the patient's behalf in written form.

ORCID iD

Robin Brünn  <https://orcid.org/0000-0001-9460-8313>

References

1. Population Division, Department of Economic and Social Affairs, United Nations. World population ageing 2019: highlights, 2019, <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>
2. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, *et al.* What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017; 17: 230.
3. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, *et al.* The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med* 2015; 13: 74.
4. Franchi C, Tettamanti M, Pasina L, *et al.* Changes in drug prescribing to Italian community-dwelling elderly people: the EPIFARM-Elderly Project 2000-2010. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 437-443.
5. Duerden M, Avery T and Payne R. *Polypharmacy and medicines optimisation: making it safe and sound*. London: The King's Fund, 2013.
6. Cooper JA, Cadogan CA, Patterson SM, *et al.* Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: a Cochrane systematic review. *BMJ Open* 2015; 5: e009235.
7. Smith SM, Wallace E, O'Dowd T, *et al.* Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD006560.
8. Miller WL, Crabtree BF, Nutting PA, *et al.* Primary care practice development: a relationship-centered approach. *Ann Fam Med* 2010; 8(Suppl. 1): S68-S79; S92.
9. Wierenga D, Engbers LH, van Empelen P, *et al.* What is actually measured in process evaluations for worksite health promotion programs: a systematic review. *BMC Public Health* 2013; 13: 1190.
10. Steckler A, Linnan L and Israel BA (eds). *Process evaluation for public health interventions and research*. San Francisco, CA: Jossey-Bass, 2002.
11. Glasgow RE, Vogt TM and Boles SM. Evaluating the public health impact of health promotion interventions: the RE-AIM framework. *Am J Public Health* 1999; 89: 1322-1327.
12. Damschroder LJ, Aron DC, Keith RE, *et al.* Fostering implementation of health services research findings into practice: a consolidated framework for advancing implementation science. *Implement Sci* 2009; 4: 50.
13. Moore GF, Audrey S, Barker M, *et al.* Process evaluation of complex interventions: Medical Research Council guidance. *BMJ* 2015; 350: h1258.
14. Söling S, Köberlein-Neu J, Müller BS, *et al.* From sensitization to adoption? A qualitative study of the implementation of a digitally supported intervention for clinical decision making in polypharmacy. *Implement Sci* 2020; 15: 82.
15. Brünn R, Müller BS, Flaig B, *et al.* 'I must, and I can live with that': a thematic analysis of patients' perspectives on polypharmacy and a digital decision support system for GPs. *BMC Fam Pract* 2021; 22: 168.
16. World Health Organization. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment, https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf
17. Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, *et al.* Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *J Clin Epidemiol* 2016; 80: 3-7.
18. Dreischulte T, Donnan P, Grant A, *et al.* Safer prescribing: a trial of education, informatics, and financial incentives. *N Engl J Med* 2016; 374: 1053-1064.
19. Muth C, Harder S, Uhlmann L, *et al.* Pilot study to test the feasibility of a trial design and complex intervention on PRIoritising MULTimedication in Multimorbidity in general practices (PRIMUMpilot). *BMJ Open* 2016; 6: e011613.
20. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, *et al.* STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015; 44: 213-218.
21. Quinzler R, Freitag MH, Wiese B, *et al.* A novel superior medication-based chronic disease score predicted all-cause mortality in independent

geriatric cohorts. *J Clin Epidemiol* 2019; 105: 112–124.

22. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, *et al.* Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1245–1251.
23. van den Bussche H, Koller D, Kolonko T, *et al.* 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.
24. Mukherjee B, Ou H-T, Wang F, *et al.* A new comorbidity index: the health-related quality of life comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 309–319.
25. Kyne K, McCarthy C, Kiely B, *et al.* Study protocol for a process evaluation of a cluster randomised controlled trial to reduce potentially inappropriate prescribing and polypharmacy in patients with multimorbidity in Irish primary care (SPPiRE). *HRB Open Res* 2019; 2: 20.

Visit SAGE journals online
[journals.sagepub.com/
home/taw](http://journals.sagepub.com/home/taw)

 SAGE journals



Article

Use of an Electronic Medication Management Support System in Patients with Polypharmacy in General Practice: A Quantitative Process Evaluation of the AdAM Trial

Robin Brünn ^{1,*}, Dorothea Lemke ¹, Jale Basten ², Petra Kellermann-Mühlhoff ³, Juliane Köberlein-Neu ⁴, Christiane Muth ^{1,5}, Marjan van den Akker ^{1,6,7} and on behalf of the AdAM Study Group [†]

- ¹ Institute of General Practice, Goethe University, 60590 Frankfurt am Main, Germany; lemke@allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de (D.L.); christiane.muth@uni-bielefeld.de (C.M.); m.vandenakker@allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de (M.v.d.A.)
- ² Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Ruhr University, 44789 Bochum, Germany; basten@amib.ruhr-uni-bochum.de
- ³ BARMER, Statutory Health Insurance, 42285 Wuppertal, Germany; petra.kellermann-muehlhoff@barmer.de
- ⁴ Center for Health Economics and Health Services Research, Schumpeter School of Business and Economics, University of Wuppertal, 42119 Wuppertal, Germany; koerberlein@wiwi.uni-wuppertal.de
- ⁵ Department of General Practice and Family Medicine, Medical Faculty East-Westphalia, University of Bielefeld, 33615 Bielefeld, Germany
- ⁶ Department of Family Medicine, Care and Public Health Research Institute, Maastricht University, 6200 Maastricht, The Netherlands
- ⁷ Department of Public Health and Primary Care, Academic Centre of General Practice, KU Leuven, 3000 Leuven, Belgium
- * Correspondence: bruenn@allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de
- † Membership of the AdAM study group is provided in the Acknowledgments.



Citation: Brünn, R.; Lemke, D.; Basten, J.; Kellermann-Mühlhoff, P.; Köberlein-Neu, J.; Muth, C.; van den Akker, M.; on behalf of the AdAM Study Group. Use of an Electronic Medication Management Support System in Patients with Polypharmacy in General Practice: A Quantitative Process Evaluation of the AdAM Trial. *Pharmaceuticals* **2022**, *15*, 759. <https://doi.org/10.3390/ph15060759>

Academic Editors:
Charlotte Vermehren and
Niels Westergaard

Received: 10 May 2022

Accepted: 16 June 2022

Published: 17 June 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Polypharmacy is associated with a risk of negative health outcomes. Potentially inappropriate medications, interactions resulting from contradicting medical guidelines, and inappropriate monitoring, all increase the risk. This process evaluation (PE) of the AdAM study investigates implementation and use of a computerized decision-support system (CDSS). The CDSS analyzes medication appropriateness by including claims data, and hence provides general practitioners (GPs) with full access to patients' medical treatments. We based our PE on pseudonymized logbook entries into the CDSS and used the four dimensions of the Medical Research Council PE framework. Reach, which examines the extent to which the intended study population was included, and Dose, Fidelity, and Tailoring, which examine how the software was actually used by GPs. The PE was explorative and descriptive. Study participants were representative of the target population, except for patients receiving a high level of nursing care, as they were treated less frequently. GPs identified and corrected inappropriate prescriptions flagged by the CDSS. The frequency and intensity of interventions documented in the form of logbook entries lagged behind expectations, raising questions about implementation barriers to the intervention and the limitations of the PE. Impossibility to connect the CDSS to GPs' electronic medical records (EMR) of GPs due to technical conditions in the German healthcare system may have hindered the implementation of the intervention. Data logged in the CDSS may underestimate medication changes in patients, as documentation was voluntary and already included in EMR.

Keywords: polypharmacy; medication review; digital decision-support; health services research; general practice; process evaluation

1. Introduction

Life expectancy around the world has risen as a result of improvements in the diagnosis and treatment of chronic and acute diseases, and better living conditions and hygiene [1]. Longer lives increase the likelihood of developing chronic diseases—if more than one

disease occurs in one person at the same time—a condition known as multimorbidity [2]. As increasingly specialized clinical experts use increasingly complex pharmacotherapies to treat individual diseases, while insufficiently taking into account a patient’s multimorbidity, polypharmacy—usually defined as the concurrent intake of at least five different chronic medications [3]—is becoming ever more common [4,5]. There is growing awareness that polypharmacy should itself be treated as a risk factor, since the parallel treatment of different diseases with pharmacotherapy can have contradicting or reinforcing effects that are potentially life-threatening [6]. Polypharmacy is, for example, associated with higher rates of hospitalization [7–9] and death [9], as well as decreased quality of life and higher symptom burden [10].

The use of computerized decision-support systems (CDSS) to prevent or manage problematic polypharmacy has been evaluated in previous studies, and been shown to improve prescribing quality and reduce the prescription of potentially inappropriate medication [11,12]. However, the results have not always been significant [13], and their impact has frequently only been considered independently of patient-relevant outcomes. When they have been linked to patient-relevant outcomes, results have been inconsistent and have lacked robustness [14,15]. Since such interventions are generally complex, knowledge is lacking on what parameters lead to what outcomes, and on whether interventions have actually been implemented as intended. To gain a better understanding of the processes underlying complex interventions, it is recommended that they are accompanied by a preplanned process evaluation [16–18]. A comprehensive process evaluation is also very helpful when complex interventions do not show the anticipated effects. In these cases, the aim of process evaluations is to find the reason(s) for the observed lack of effectiveness. However, few trials follow this advice [19,20].

To circumvent these problems in the AdAM study, a process evaluation based on data logged by a CDSS named “eMMA” (a detailed explanation of the functioning can be found in the Methods section) was carried out with the aim of gaining an insight into how and why the AdAM intervention works the way it does. The study protocol has been published elsewhere a priori [21]. This paper presents the results of the process evaluation of the AdAM intervention, whereby the recommendations of the Medical Research Council (MRC) framework for process evaluations of complex interventions [18] helped us decide on which results to present and on how to structure our report. They also enabled us to provide a multidimensional view of the actual interventions. We ultimately settled on the following research questions: (1) How many and what were the typical characteristics of the GPs and patients that took part in the intervention (i.e., the Intervention “Reach”)? (2) What proportion of medication alerts were handled by GPs, and which were considered high priority (Intervention “Dose”, not to be confused with the dosage of a specific drug)? (3) What proportion of participants received the intervention as intended, thus increasing the likelihood of success (Intervention “Fidelity”)? (4) How did GPs integrate the intervention into their daily routines (Intervention “Tailoring”)?

2. Results

2.1. Intervention Reach

The “Reach” intervention dimension refers to the participants that were actually reached by the intervention. Overall, 42,719 patients were considered potentially eligible in the main intention-to-treat analysis, of whom 9268 patients enrolled and 9261 (22%) showed up in the software (here called the “active population”: AP). The remaining 33,451 patients (78%) did not enroll in the study and made up the non-enrolled potentials (NEP), along with their respective GPs ($n = 351$, 34%) and practices ($n = 248$, 37%), if they agreed to participate in the trial (see Figure 1). Table 1 shows a comparison between the AP and NEP groups for patients. As only 7 of the enrolled patients did not appear in the software (“inactive population”: IP), statistical analysis was not feasible for them. Of 925 eligible GPs from 676 practices, 574 GPs (62%) from 428 practices (63%) agreed to participate in the AdAM study. Of these, 465 GPs (50%) from 347 practices (51%) were

identified as having actively used the software program and thus comprised the AP. The remaining 109 GPs (12%) and 81 practices (12%) belonged to the IP. Since this analysis focuses on the data gathered from the CDSS, no comparison with potentially eligible GPs and practices in the study region could be conducted. Tables 2 and 3 compare the AP to the IP and NEP for GPs and practices.

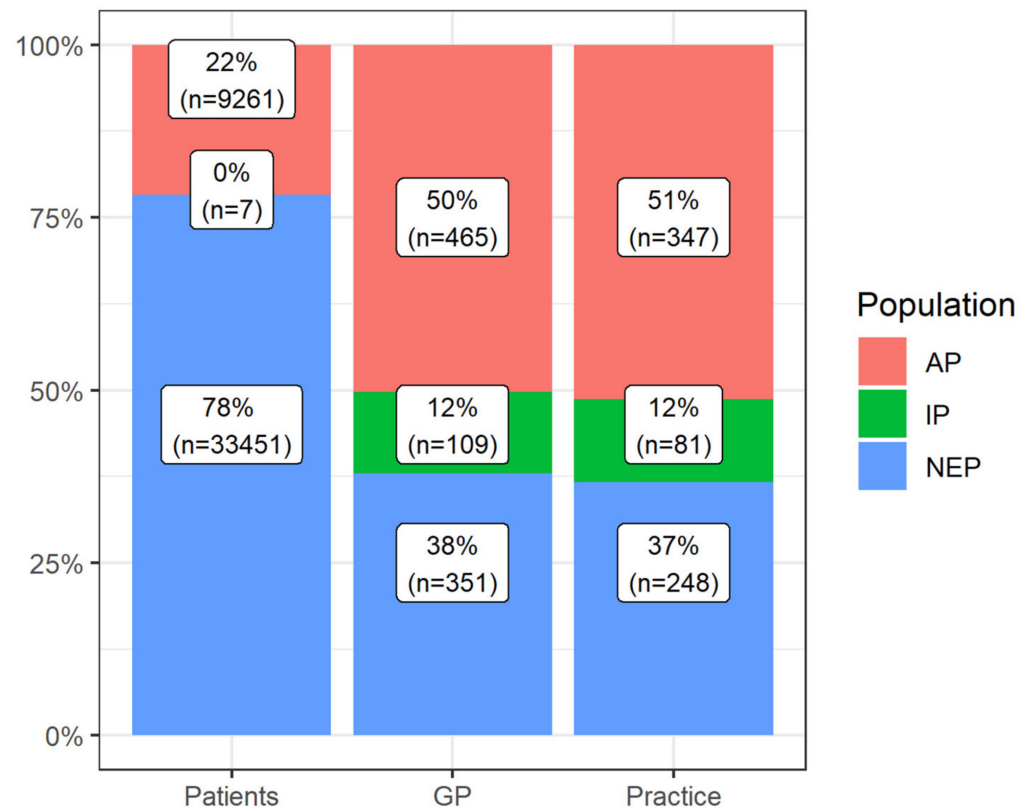


Figure 1. Distribution of patients, GPs, and practices in the defined populations (AP: active population, IP: inactive population, NEP: non-enrolled potentials).

Table 1. Group comparison of AP and NEP patients.

Predictors	OR	95% CI	p-Value
(Intercept)	0.17	0.14–0.19	<0.001
Age	1.01	1.01–1.01	<0.001
Sex (ref: male)			
Female	0.93	0.89–0.98	0.004
medCDS *	1.04	0.98–1.09	0.177
Nursing care level (ref: 0)			
Nursing care level 1	0.76	0.65–0.88	<0.001
Nursing care level 2	0.74	0.68–0.80	<0.001
Nursing care level 3	0.52	0.46–0.57	<0.001
Nursing care level 4	0.34	0.29–0.40	<0.001
Nursing care level 5	0.27	0.21–0.35	<0.001
R ² Tjur		0.011	

* medCDS is a chronic disease score [22].

Table 2. Factors related to the chance of belonging to AP versus IP and AP versus NEP GPs.

Predictors	AP vs. IP			AP vs. NEP		
	OR	95% CI	p-Value	OR	95% CI	p-Value
(Intercept)	24.93	5.11–129.84	<0.001	5.31	1.97–14.51	0.001
Specialization (ref: Specialized in general practice)						
Without specialist qualification	0.48	0.18–1.35	0.145	1.05	0.45–2.42	0.909
Internist active in general practice	0.86	0.55–1.36	0.519	1.27	0.93–1.73	0.137
Other	0.34	0.03–7.45	0.384	1.1	0.10–23.83	0.94
Age GP	0.97	0.94–0.99	0.018	0.97	0.95–0.98	<0.001
Sex GP (ref: male)						
Female	1.03	0.65–1.63	0.906	1.02	0.75–1.38	0.9
GP network (ref: no)						
Yes	0.95	0.61–1.51	0.825	1.21	0.89–1.66	0.232
Randomization group (ref: control)						
Intervention	1.36	0.89–2.08	0.157	1.93	1.45–2.57	<0.001
R ² Tjur	0.023			0.051		

Table 3. Factors related to the chance of belonging to AP versus IP and AP versus NEP practices.

Predictors	AP vs. IP			AP vs. NEP		
	OR	95% CI	p-Value	OR	95% CI	p-Value
(Intercept)	2.41	1.05–5.52	0.037	1.02	0.61–1.72	0.933
Number of GPs	1.22	0.88–1.78	0.277	0.99	0.81–1.22	0.915
Duration of practice	1	0.98–1.03	0.735	0.99	0.97–1.01	0.278
Type of practice (ref: single practice)						
Group practice	0.95	0.48–1.87	0.878	1.75	1.10–2.79	0.018
Medical care center	-	-	0.987	1.12	0.15–9.86	0.913
Randomization group (ref: control)						
Intervention	1.34	0.82–2.18	0.24	2.02	1.45–2.82	<0.001
R ² Tjur	0.009			0.046		

Compared to the NEP patient population, the AP patient group contains more men and is slightly older. The nursing care level is defined in German social security laws and specifies the need for nursing services and the welfare payment a patient is entitled to. A higher nursing care level indicates a greater need for nursing services and a higher welfare payment. With an increasing nursing care level, it was less likely that patients would receive the intervention.

On average, GPs that actively used the software were younger than those that had only inactive or non-enrolled patients. Group practices and practices that were randomized to the intervention group from the beginning were also more frequent users than practices that switched to the intervention group in later waves. No other characteristics had a significant impact on CDSS usage.

2.2. Intervention Dose

The “Dose” intervention dimension provides an insight into the extent to which the intervention was adopted and implemented, i.e., refers to the “dose” of the intervention the participants actually received. Figures 2 and 3 show the distribution of the number of alerts per patient and GP, as tracked by eMMA before and after the intervention. Overall, the numbers remained constant, indicating no improvement in prescribed medications. An

analysis of cases in which a complete anamnesis had been performed and confirmed by GPs, showed a modest reduction in the median number of alerts per patient.

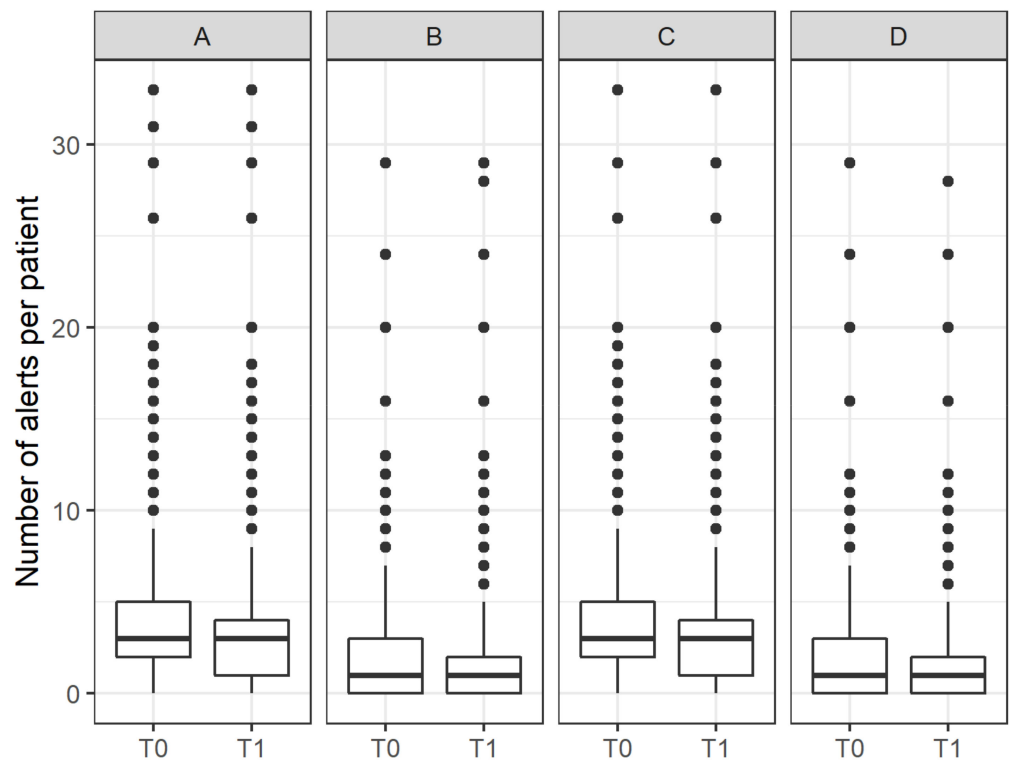


Figure 2. Box plot showing the number of alerts per patient at T₀ and T₁ (A), stratified according to the subgroups “severe alerts” (B), “completed anamnesis” (C), and a combination of both subgroups (D).

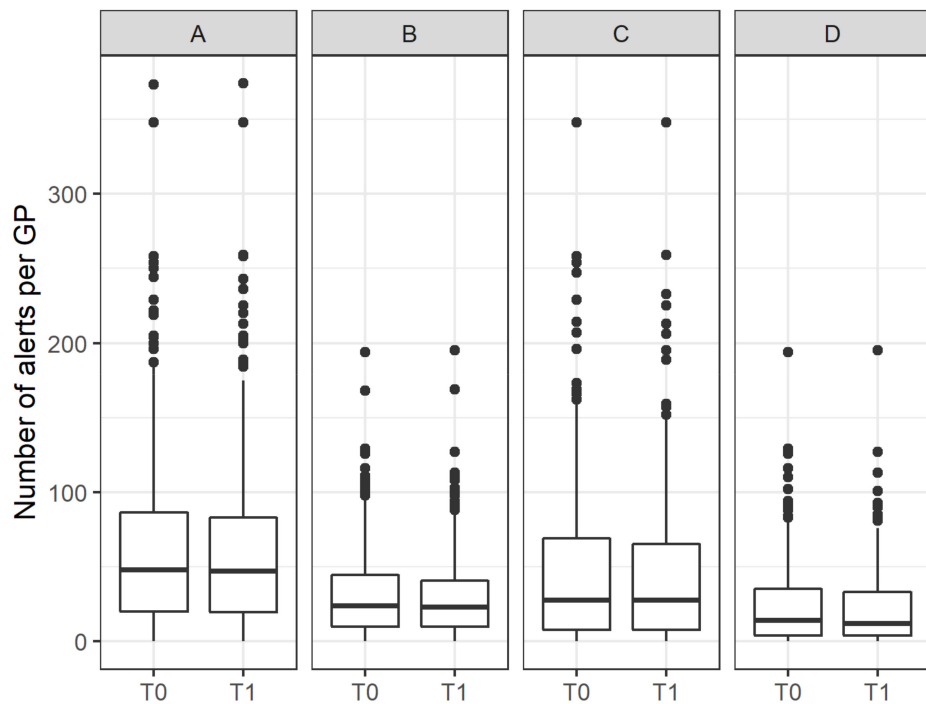


Figure 3. Box plot showing the number of alerts per GP at T₀ and T₁ (A), stratified according to the subgroups “severe alerts” (B), “completed anamnesis” (C) and a combination of both subgroups (D).

After adjusting the number of alerts per GP to take account of the number of treated patients (Figure 4), the alert count remained virtually constant (mostly a max. of ± 1 alert per patient), but there is an inverse correlation between the overall number of patients treated by a GP and the change in the number of alerts.

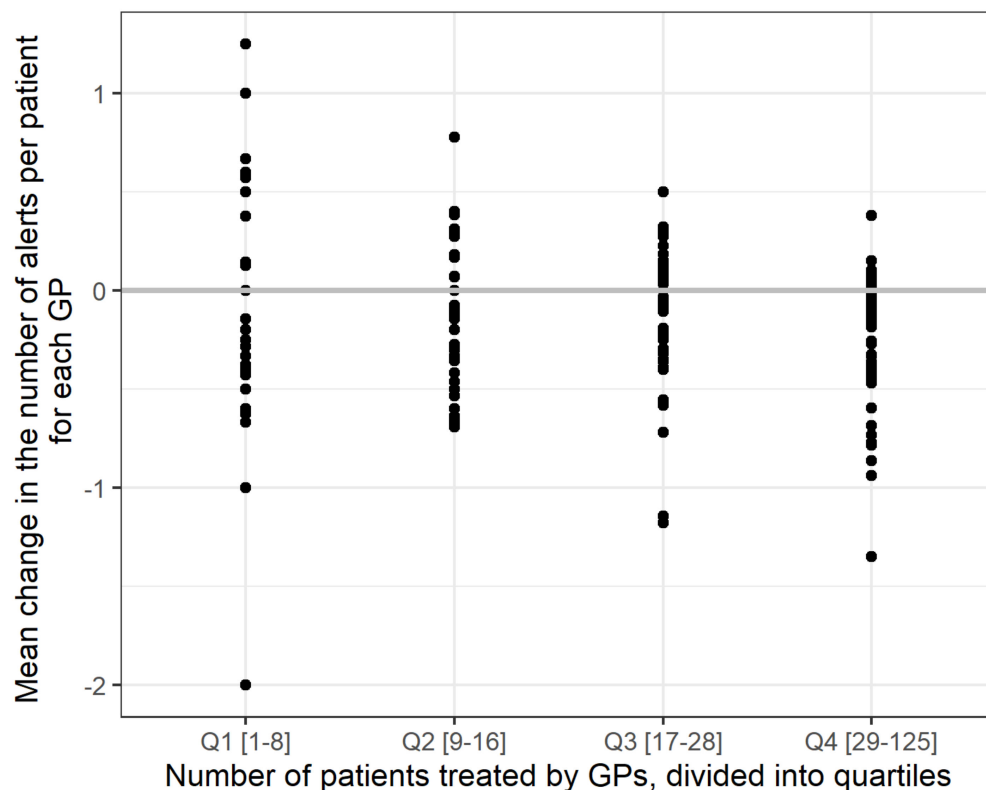


Figure 4. Average change in the number of alerts per GP, stratified according to the number of patients from the active study population treated by the GP (expressed in quartiles).

Stratifying by alert category gives an insight into the kinds of potential inappropriateness that were assessed with a higher priority (Table 4). Since the software did not generate alerts for Dear Doctor Letters, no analysis was conducted in this category. The number of alerts warning of an inappropriate dosage or the unsuitability of a medication in view of a patient’s kidney function declined most frequently. GPs did not appear to pay much attention to alerts relating to potential allergies or duplicate prescriptions, and these actually increased.

Table 4. Overall number of alerts per category at T₀ and change over the course of the study.

Analysis	Alert Category	Number of Alerts at T ₀ (Proportion of Total Alerts)	Change at T ₁ (%)	Number of Alerts of Severity 1 at T ₀ (Proportion of Total Alerts)	Change at T ₁ (%) (Severity 1 Alerts Only)
Main	Dosage	15,790 (56%)	−5.0	9530 (66%)	−6.2
	Kidney	2625 (9%)	−6.2	2625 (18%)	−6.2
	Interaction	5836 (21%)	−0.5	449 (3%)	−6.1
	Duplicate prescription	2323 (8%)	3.2	1615 (11%)	3.8
	Age	1653 (6%)	−0.1	N/A	N/A
	Allergy	143 (1%)	3.4	143 (1%)	3.4

Table 4. Cont.

Analysis	Alert Category	Number of Alerts at T ₀ (Proportion of Total Alerts)	Change at T ₁ (%)	Number of Alerts of Severity 1 at T ₀ (Proportion of Total Alerts)	Change at T ₁ (%) (Severity 1 Alerts Only)
Sensitivity “completed anamnesis”	Dosage	8879 (55%)	−9.6	5337 (66%)	−11.9
	Kidney	1489 (9%)	−11.5	1489 (18%)	−11.5
	Interaction	3400 (21%)	−1.6	250 (3%)	−11.6
	Duplicate prescription	1417 (9%)	3.2	990 (12%)	4.2
	Age	944 (6%)	−1.2	N/A	N/A
	Allergy	83 (1%)	3.4	83 (1%)	3.4

The reduction was greatest when severe alerts and patients that had received a complete anamnesis were the only groups taken into consideration. Potential drug–drug interactions are reacted to much more frequently when the CDSS rates them as “severity level 1”.

Poisson regression analysis resulted in the incidence rate ratios shown in Table 5. Sensitivity analysis for justified alerts is depicted in Table 6. Significant differences in incidence rate ratios are shown in bold.

Table 5. Incidence rate ratio of alerts before and after the intervention, stratified by age, sex, alert category, and severity level.

Severity	Category	Incidence Rate Ratio (T ₁ vs. T ₀)					
		Female			Male		
		<65 Years	≥65 <85	≥85	<65 Years	≥65 <85	≥85
1 & 2	Dosage	0.95 (0.88–1.01)	0.94 (0.92–0.99) **	0.95 (0.90–1.00)	0.96 (0.89–1.03)	0.95 (0.91–1.00)	0.96 (0.88–1.06)
	Kidney	0.93 (0.77–1.13)	0.95 (0.87–1.04)	0.92 (0.81–1.03)	0.94 (0.76–1.14)	0.95 (0.85–1.07)	0.96 (0.78–1.18)
	Interaction	1.01 (0.90–1.13)	1.00 (0.94–1.06)	0.98 (0.89–1.09)	0.99 (0.88–1.12)	0.99 (0.92–1.07)	1.01 (0.87–1.18)
	Duplicate prescription	1.03 (0.90–1.19)	1.04 (0.94–1.15)	1.01 (0.84–1.21)	1.04 (0.88–1.22)	1.04 (0.92–1.17)	1.01 (0.78–1.41)
	Age	1.13 (0.67–1.72)	1.04 (0.99–1.06)	0.99 (0.84–1.15)	1.14 (0.56–1.87)	1.01 (0.88–1.17)	1.00 (0.74–1.43)
	Allergy	1.00 (0.55–1.83)	1.05 (0.74–1.50)	1.05 (0.59–1.85)	1.00 (0.42–2.40)	1.0 (0.57–1.76)	1.17 (0.39–3.47)
1	Dosage	0.93 (0.85–1.02)	0.94 (0.90–0.99) *	0.92 (0.86–0.99) *	0.95 (0.94–1.02)	0.95 (0.90–1.01)	0.94 (0.84–1.07)
	Kidney	0.93 (0.77–1.13)	0.95 (0.87–1.04)	0.92 (0.81–1.03)	0.94 (0.76–1.14)	0.95 (0.85–1.07)	0.96 (0.78–1.18)
	Interaction	0.94 (0.62–1.46)	0.93 (0.76–1.17)	0.93 (0.64–1.30)	0.96 (0.64–1.45)	0.93 (0.71–1.21)	1.04 (0.51–1.89)
	Duplicate prescription	1.04 (0.88–1.23)	1.05 (0.94–1.19)	1.01 (0.81–1.25)	1.05 (0.87–1.28)	1.03 (0.90–1.19)	1.01 (0.74–1.49)
	Age	1.00 (0.55–1.83)	1.05 (0.74–1.50)	1.05 (0.59–1.85)	1.00 (0.42–2.40)	1.00 (0.57–1.76)	1.23 (0.43–3.46)
	Allergy	1.00 (0.55–1.83)	1.05 (0.74–1.50)	1.05 (0.59–1.85)	1.00 (0.42–2.40)	1.00 (0.57–1.76)	1.23 (0.43–3.46)

** $p < 0.01$. * $p < 0.05$.

Table 6. Incidence rate ratio of unjustified alerts before and after the intervention, stratified by age, sex, alert category, and severity level.

Severity	Category	Incidence Rate Ratio (T ₁ vs. T ₀)					
		Female			Male		
		<65 Years	≥65 <85	≥85	<65 Years	≥65 <85	≥85
1 & 2	Dosage	0.85 (0.79–0.91) ***	0.87 (0.84–0.90) ***	0.86 (0.82–0.91) ***	0.86 (0.80–0.93) ***	0.89 (0.85–0.93) ***	0.89 (0.81–0.98) *
	Kidney	0.78 (0.65–0.95) **	0.83 (0.76–0.95) ***	0.83 (0.73–0.94) **	0.83 (0.67–1.03)	0.86 (0.76–0.97) *	0.89 (0.72–1.10)
	Interaction	0.96 (0.86–1.08)	0.92 (0.87–0.98) **	0.90 (0.81–1.00)	0.93 (0.83–1.06)	0.93 (0.86–1.00)	0.93 (0.80–1.09)
	Duplicate prescription	1.00 (0.87–1.14)	1.01 (0.91–1.11)	0.94 (0.79–1.14)	1.02 (0.86–1.20)	1.01 (0.89–1.15)	0.97 (0.74–1.27)
	Age	1.01 (0.78–1.46)	0.95 (0.85–1.02)	0.92 (0.79–1.07)	1.13 (0.59–1.90)	0.94 (0.82–1.11)	0.91 (0.67–1.23)
	Allergy	1.00 (0.55–1.83)	1.02 (0.71–1.46)	0.96 (0.53–1.82)	1.00 (0.42–2.40)	0.92 (0.51–1.63)	1.17 (0.39–3.47)
1	Dosage	0.81 (0.77–0.82) ***	0.85 (0.81–0.89) ***	0.83 (0.77–0.89) ***	0.84 (0.81–0.86) ***	0.87 (0.82–0.93) ***	0.87 (0.82–0.93) ***
	Kidney	0.783 (0.64–0.95) **	0.83 (0.76–0.91) ***	0.83 (0.73–0.94) **	0.83 (0.67–1.03)	0.86 (0.76–0.97) *	0.89 (0.72–1.10)
	Interaction	0.86 (0.55–1.34)	0.85 (0.67–1.07)	0.84 (0.60–1.19)	0.80 (0.52–1.24)	0.79 (0.60–1.04)	0.92 (0.53–1.61)
	Duplicate prescription	1.00 (0.85–1.19)	1.02 (0.91–1.15)	0.94 (0.76–1.18)	1.03 (0.85–1.25)	1.02 (0.88–1.17)	0.99 (0.73–1.36)
	Age	0.96 (0.53–1.72)	1.02 (0.71–1.46)	0.96 (0.53–1.72)	1.00 (0.42–2.40)	0.92 (0.51–1.63)	1.17 (0.39–3.47)
	Allergy	0.96 (0.53–1.72)	1.02 (0.71–1.46)	0.96 (0.53–1.72)	1.00 (0.42–2.40)	0.92 (0.51–1.63)	1.17 (0.39–3.47)

*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$.

Overall, there were only a few significant reductions in alerts, and these were solely in the dosage category (Table 5). However, when alerts flagged as “justified” were left out of the analysis, the picture changed, and a significant reduction in dosage alerts could be detected in all subgroups (Table 6). The same is true for almost all kidney alert subgroups. Point estimates for severity level 1 alerts are equal or lower than those of alerts overall, but the significance of the reduction was limited by low case numbers.

2.3. Intervention Fidelity

The “Fidelity” intervention dimension evaluates how frequently the intervention was implemented in such a way that it was actually possible to achieve the aim of the intervention. Table 7 shows how many patients had severe alerts at T₀ and how many of these cases were satisfactorily dealt with according to the criteria defined in the methods section (confirmed completed anamnesis and zero unjustified alerts of severity level 1 at T₁). The alerts were stratified by category. On a GP level, no participant fulfilled the Fidelity criteria in any given category for all their patients.

Table 7. Proportion of patients fulfilling the Fidelity criteria.

Alert Category	Number of Patients for Whom the Number of Severe Alerts is >0 at T ₀	Number of Patients Fulfilling Fidelity Criteria	Proportion of Patients Fulfilling Fidelity Criteria
Dosage	3210	780	24.3%
Kidney	1322	383	29.0%
Interaction	246	71	28.9%
Duplicate prescription	787	57	7.2%
Allergy	64	4	6.2%

As in the case of the Dose dimension findings, duplicate prescriptions and allergies received little attention in comparison to the other categories.

As far as the more highly prioritized categories are concerned, the GPs acknowledged and dealt with all the severe alerts in fewer than 30% of patients, indicating that the intervention goal was only moderately fulfilled.

Summarizing over all categories, severe alerts were only fully resolved or justified in 889 patients. Figure 5 compares this number to the number of potentially eligible patients, enrolled patients, patients receiving the intervention from their GPs, as well as the number of patients that were treated with an intensity that would have made complete fidelity possible. Figure 5 indicates the steps that had to be accomplished to fulfil Fidelity criteria and shows that many patients were lost on the way.

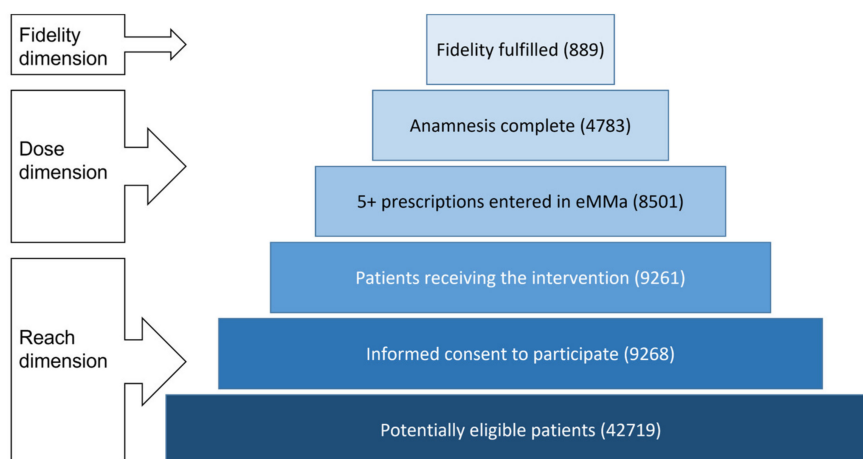


Figure 5. Steps to be climbed in order to achieve Intervention Fidelity. The left-hand legend shows the dimensions impacted by the steps.

2.4. Intervention Tailoring

The “Tailoring” intervention dimension describes how participating GPs handled the intervention, and gives an indication how the intervention could be adapted to fit better into daily routines. Figure 6 shows on which days of the week T_0 was triggered for patients, i.e., when the first GP assessment appeared in the software. In Figure 7, the same distribution is shown for the months of the year and in Figure 8, for the whole intervention period.

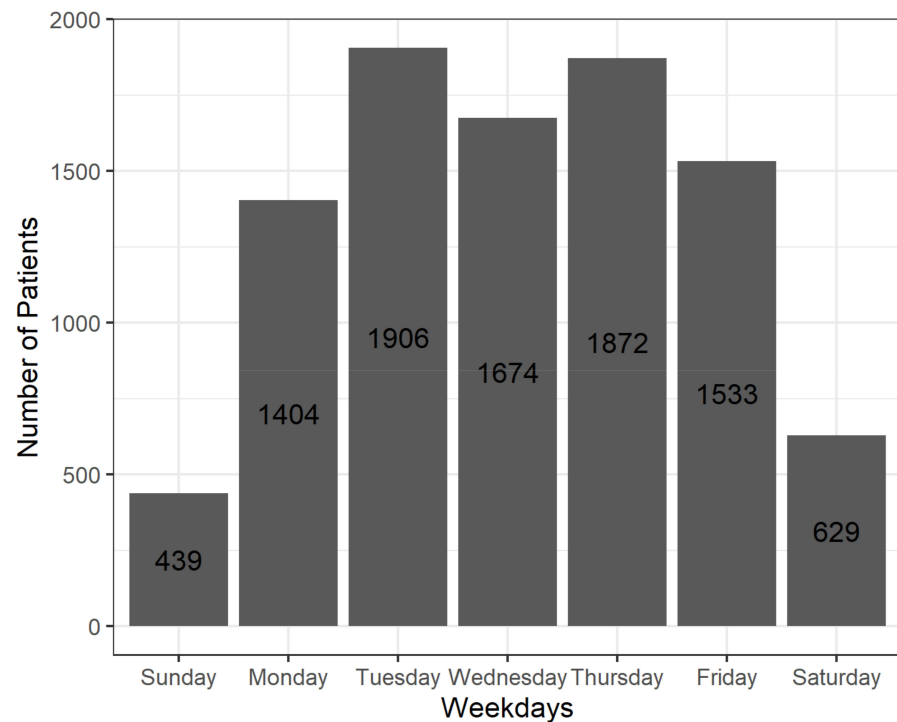


Figure 6. Number of patients, stratified by the day in the week when T_0 was triggered.

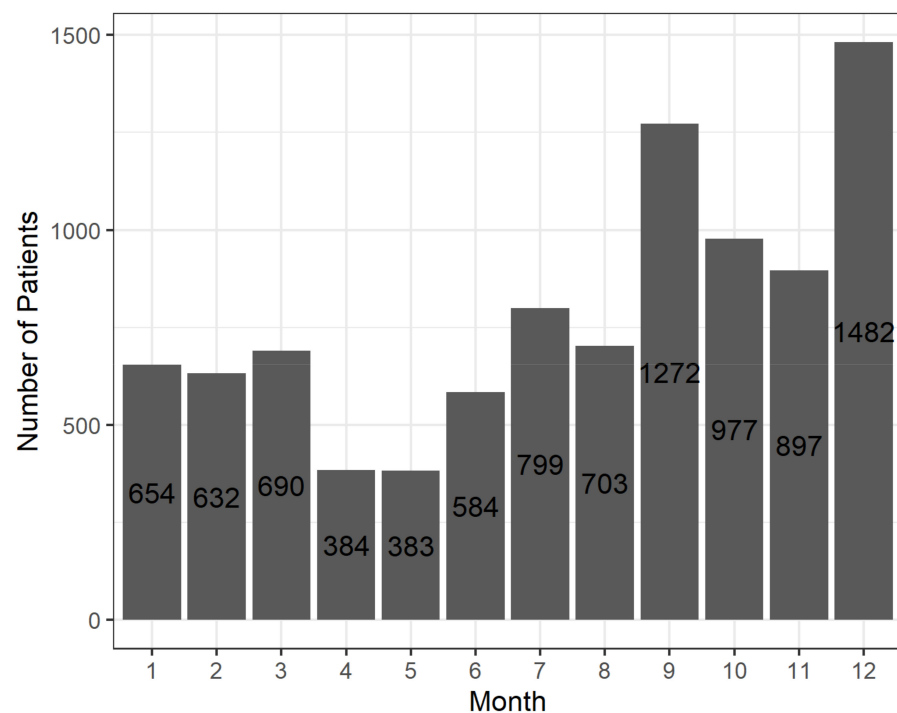


Figure 7. Number of patients stratified by month of the year when T_0 was triggered.

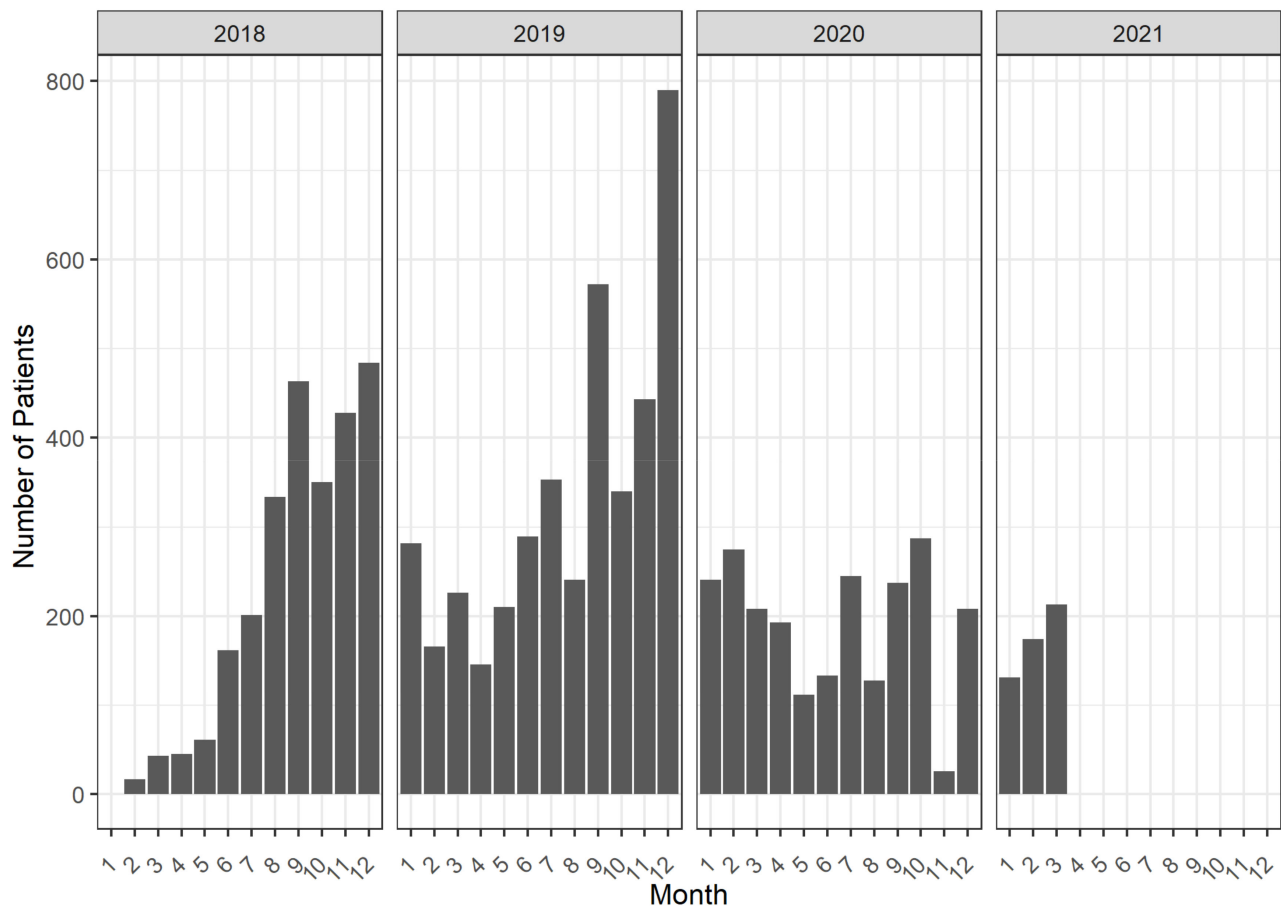


Figure 8. Number of patients, stratified by the month and year when T₀ was triggered over the course of the study.

These analyses show when GPs preferred or had the chance to conduct medication reviews. The vast majority of cases (89%) were initiated between Monday and Friday, with peaks on Tuesdays and Thursdays. Only a small portion (11%) were initiated on Saturdays, Sundays, and public holidays, when practices are usually closed. In terms of months, the CDSS was used more often in the second half of the year, and especially in September and December. This pattern remains similar when the whole intervention period is examined, except for 2020, when the rise in patient cases was dampened by the COVID-19 pandemic.

Since the intervention software was in a test phase and on several occasions had to be updated, we initially planned to conduct sensitivity analyses to account for major software releases and lengthy software inaccessibility due to technical problems. However, as no error logbook was available, these analyses could not be conducted.

3. Discussion

3.1. Main Findings

Our process evaluation showed no relevant selection bias on either a patient, GP, or practice level in the participants included in the AdAM trial, compared to the eligible population in the study region (Intervention Reach). The reduction in the number of alerts was minimal (Intervention Dose) and all severe alerts were dealt with in only a modest number of participating patients, which was the final measure of a successful intervention (Intervention Fidelity). An analysis showed that the CDSS was most frequently used on days with long practice hours (Intervention Tailoring).

3.2. Our Findings in the Context of Existing Research

The inclusion criteria for our study were broad and the patient group correspondingly heterogeneous. Unlike other similar studies, the group was not preselected according to medication, disease, or age group [23,24]. As a result, the focus of GP training was on dealing with polypharmacy in general, and did not attempt to provide in-depth instruction on how to optimize specific cases, as is the case in polypharmacy trials with narrower inclusion criteria [25,26]. Moreover, some of the included patients did not profit from the intervention because there were very few or sometimes even no alerts that could be reacted to. This problem has also occurred in previous interventions [27].

Existing research into time-consuming documentation has shown that time efficiency is crucial for GPs, which was an implementation barrier in our study [28]. It is therefore plausible that a significant number of participating GPs failed to document all changes in the software. Previous studies have also indicated that integrating CDSS into the electronic health records of patients would improve the usefulness of medication reviews [23].

Furthermore, a recent systematic review found that physicians considered most alerts generated by CDSS to be unhelpful or inappropriate and therefore ignored them [29], which is confirmed by the low rate of documentation in eMMA. Moreover, a significant number of alerts required monitoring certain parameters such as blood potassium levels and cardiac rhythm, or changing drug intake schedules, at the same time as using the CDSS [30,31]. The software only registered the use of such strategies when the alert under consideration was marked as justified. The sensitivity analysis indicated that some GPs made use of this possibility, albeit only few, which was probably because the additional documentation time was not reflected in any improvement in the patient's medication.

Difficulties in making medication changes arise when specialists are involved, as GPs are unwilling to interfere with their colleagues' decisions [32], not least because patients like their specialists to be consulted before such decisions are made [33]. One solution may be to improve interdisciplinary cooperation so that complicated medication regimens, that require both time and practice, can be jointly assessed and improved. The involvement of pharmacists was not part of this intervention, but their support in conducting medication reviews would appear to be plausible, especially in view of the discussed implementation barriers, and existing literature, which indicates benefits in terms of both medication appropriateness [34] and patient-relevant outcomes such as quality of life [35]. Qualitative studies conducted in the AdAM trial suggest that the expertise of pharmacists is also appreciated by GPs [36] and patients [37]. In addition, as the AdAM intervention comprised only one voluntary two-hour education session, with accompanying online videos and FAQs, it is quite possible that better results could have been generated if training in polypharmacy and use of the software had been better, as can be seen in comparable trials [32,38,39].

3.3. Strengths and Limitations

The fact that the design of the AdAM study included an underlying process evaluation that had been planned and published beforehand, improves the methodological quality of the trial. Furthermore, this process evaluation addresses each step of the CDSS application process and responds to the urgent need for a deeper understanding of CDSS uptake reported in a recently published systematic review [40]. We could show that GPs attached more importance to severe alerts, and that alerts relating to medication dosage and kidney function were more frequently dealt with than those concerning e.g., drug–drug interactions or possible unsuitability due to a patient's age (Intervention Dose). However, it should be taken into account that the software also generated alerts when a drug was entered into the system without additional information on the daily dosage or a patient's renal function. The management of these alerts would not necessarily have resulted in any improvement in medication but simply have indicated that missing information had been entered into eMMA.

Our analyses also help understand the characteristics of participating GPs, and the kind of patients whose medication reviews they prioritized. Participating patients had a slightly lower average level of nursing care, indicating a barrier to the use of the intervention tools in nursing home patients and for home visits.

Overall, the documented changes were rather small, and all severe alerts were removed or justified in only few patients (Intervention Fidelity). However, it was not possible to distinguish between a patient's medication having been left unchanged, or a change not having been documented in the software. As both the intended intensity of the intervention (Intervention Dose) and the desired intervention goal (Intervention Fidelity) were rarely fulfilled, conclusions about the potential risk reduction attributable to the intervention can only be drawn to a limited extent. Since the CDSS could not be linked with the practice management systems, GPs had to document all changes twice, which time constraints may have prevented, resulting in an underestimation of the use of eMMA.

Results in the Intervention Tailoring dimension showed that in the beginning of the intervention period, when updates and technical difficulties frequently occurred, the enrollment of patients in eMMA was low. GPs that were involved in the early stages of the intervention may have given up on the software after encountering technical problems early on. Furthermore, only few patients enrolled in the early months of each year, which coincided with the flu season. To the best of our knowledge, little research has been conducted into the impact of seasonal fluctuations on implementing a real-world study, so further analysis of the data gathered in the AdAM study may help in the planning of future interventions in clinical settings. Additionally, the COVID-19 pandemic struck during the intervention period. This unforeseeable event was a major, but certainly not the only disruption to the daily care of patients with polypharmacy that was observed during the course of this intervention, which makes the interpretation of results even more difficult.

3.4. Recommendations for Research and Clinical Practice

It is necessary to conduct more in-depth training before beginning such an intervention. An integration of the intervention tool in the practice management system and further measures to increase time efficiency would also facilitate adaptation and implementation for GPs and generate more robust data for scientific analysis. It is necessary to investigate whether the integration of further healthcare professionals, such as specialized physicians and pharmacists, would result in more effective medication reviews, especially in complex cases.

4. Materials and Methods

4.1. Background Information on the AdAM Study

The approach of the AdAM intervention ("*Anwendung für ein digital gestütztes Arzneimitteltherapie- und Versorgungsmanagement*", or "application of digitally supported drug-therapy and care management") is described in detail elsewhere [41]. In short, the intervention foresees that GPs perform at least one medication review in adult patients receiving five or more chronic medications with the help of a CDSS (software was developed under the name "eMMA", which is an abbreviation for electronic medication management) that has been fed with all relevant medical information in the form of claims data from the statutory health insurance company BARMER. The primary aim is to decrease hospitalization and death rates among polypharmacy patients compared to a patient group receiving usual care.

4.2. eMMA

The AdAM intervention involved the application of a CDSS that examined the medication of patients with polypharmacy after claims data provided by the patients' statutory health insurance company had been entered into the system, and after GPs had confirmed the claims data and fed additional relevant information into the system themselves. The underlying software then generated alerts that were categorized by severity (of which only

the two highest of four levels overall are analyzed here, since the two lower levels do not pose clinical significance) and type of potential inappropriateness. The alerts that could be seen by GPs and that were analyzed in this study are displayed in Figure 9. GPs then had the possibility to make medication changes and to discuss them with their patients. A detailed breakdown of the steps conducted by GPs is depicted in Figure 10, whereby both figures were previously published in our study protocol [21].

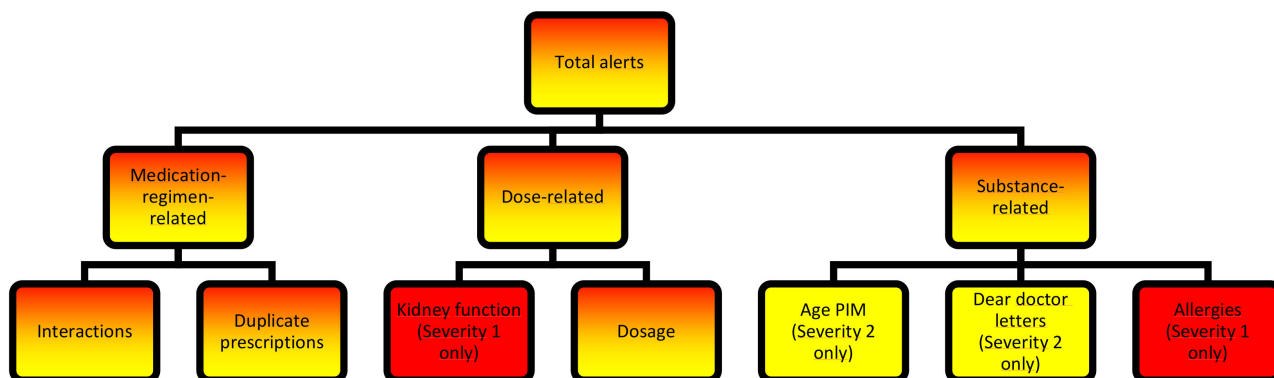


Figure 9. Alert categories documented by the software. Red font indicates alerts of the highest severity, and yellow font indicates medium severity.

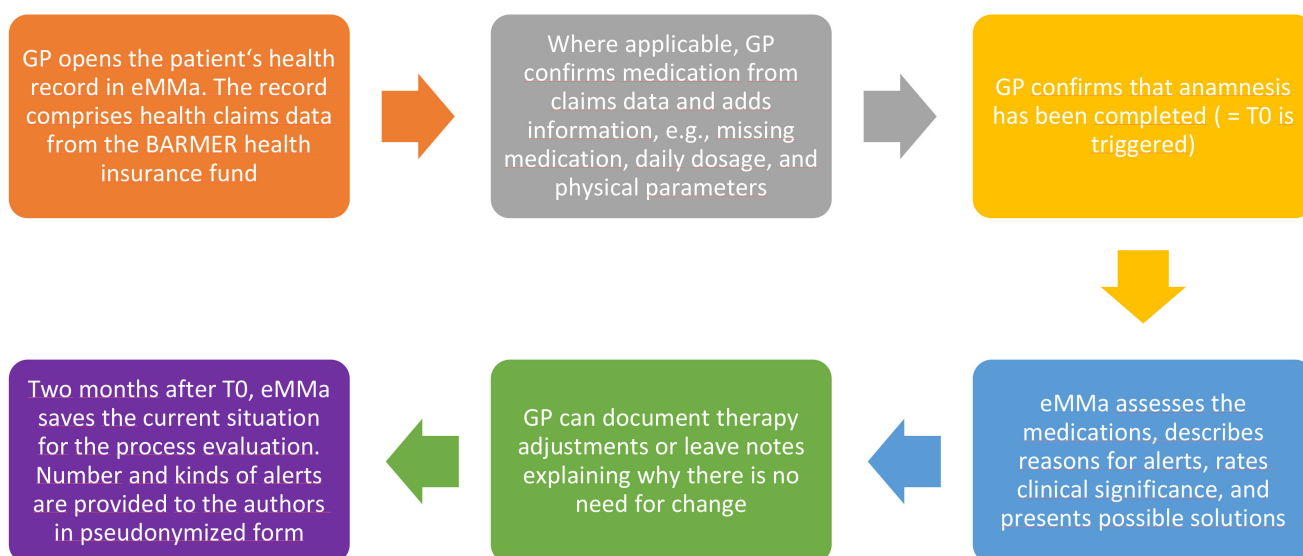


Figure 10. Schematic working process for GPs that use eMMA. The final step (purple field) defines T_1 .

4.3. Theoretical Background of the Process Evaluation

The process evaluation is based on consensus recommendations in accordance with MRC guidance and the MRC process evaluation framework [18] and assesses four dimensions (Intervention Reach, Dose, Fidelity, Tailoring) of the implementation and application process. The defined dimensions and their adaptation to suit the implementation of the AdAM software are briefly explained below. A more detailed description can be found elsewhere [21].

4.4. Inclusion and Exclusion Criteria for Log Data Analysis

All patients to whom one of the following criteria applied, were included in the analysis of data extracted from the AdAM software:

1. The GP confirmed in the software that an anamnesis had been completed (referred to as “completed anamnesis”).
2. The software was used to print a medication plan.
3. At least five medications were entered into the software.

The inclusion criteria were prioritized in descending order: The first day on which criterion 1 was met was defined as T_0 . If this was never the case, criterion 2 and, if necessary, criterion 3 were treated analogously. Duplicates, i.e., patients whose pseudonym was included twice, were excluded after verification. In addition, patients were excluded if their GP only participated in the piloting test phase or had ceased to participate in the study before randomization (e.g., had retired). Patients that enrolled in eMMA after completion of the project were also excluded.

The Intervention Reach compares participants that fulfil the criteria to those that do not. All potentially eligible participants are therefore included in the analyses for that dimension.

4.5. Population and Outcomes

(a) Intervention Reach

This dimension deals with the “reach” of the intervention, i.e., whether the selection and inclusion of study participants was carried out as foreseen in the study protocol, and how the study population differed from the defined population in terms of the variables given in Appendix A, Table A1. These comparisons were conducted at the level of patients, physicians, and practices, and were used to determine structural similarity between the groups, and whether, for example, any particular group of patients was prioritized in the intervention.

For this purpose, all patients receiving the eMMA intervention (=active population, AP) were compared to:

- Study participants that had enrolled but did not receive the intervention (=inactive population, IP);
- Persons that fulfilled the entry criteria for the intention-to-treat population and were on the list of patients provided to participating GPs but did not take part in the intervention (=non-enrolled potentials, NEP).

Analogously, all GPs and practices enrolled in the AdAM study that cared for at least one AP patient, irrespective of whether they also treated patients in the IP or NEP groups were compared to:

- Enrolled GPs and practices that cared for at least one IP patient, but no AP patient;
- Enrolled GPs and practices that cared for at least one NEP patient, but no AP or IP patient.

An overview can be found in Figure 11.

Pseudonymized data for patient comparisons originated from BARMER’s data warehouse (a database in which all claims data are stored pseudonymously). Comparisons at GP and practice level were carried out using pseudonymized data from the association of statutory healthcare physicians in the study region (KVWL). Group comparisons were carried out using logistic regression and two-sided tests carried out with a significance level of $\alpha = 5\%$. Group membership was defined as the dependent variable.

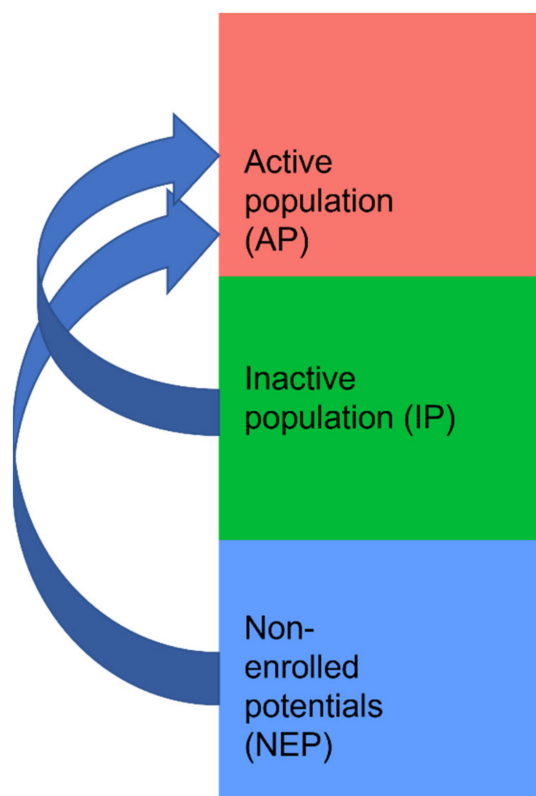


Figure 11. Populations that were compared for the Reach dimension.

(b) Intervention Dose

This dimension applies to the AP group only and assesses the extent of reductions in alerts in patients that received the AdAM intervention two months after patient data were originally entered into the software. In addition, prioritization associated with the severity and categories of alerts were also analyzed (Figure 9). The alerts were divided into justified (marked as processed or commented on by the GP) and unjustified alerts (not marked as processed or commented on by the GP). The number of alerts was measured at two points in time: the first timestamp (date) occurred when T_0 is triggered, and automatically two months later (referred to as T_1).

In this dimension, the main analysis is of the reduction in alerts between T_0 and T_1 , stratified by severity and the category of alerts. In addition, sensitivity analyses were performed that only included unjustified alerts at T_1 .

Further sensitivity analyses only included the population for which GPs had confirmed that the anamnesis of the patient had been completed and that all medication been entered into the software. This was the original plan, whereby T_0 was to be triggered in the software by pressing a button, and only then was it possible to deal with alerts. Before release, the software developers decided against making this process compulsory.

In order to adjust for clustering at a GP level, a multilevel Poisson model was calculated using the pseudonymized GP ID as a random effect. The total number of alerts was the dependent variable in the model, and T_0 and T_1 were the predictors. All models were stratified by age and sex.

(c) Intervention Fidelity

This dimension applies only to the AP group and examines the trustworthiness of the intervention, i.e., whether the software was used in such a way that a successful intervention (reduction in hospitalization and death) was possible. Alerts rated at the highest severity level were used to operationalize this dimension, as they were considered

strongly indicative of a need for action. Furthermore, the GP had to have completed the anamnesis to show the software was being used as intended.

As long as all alerts at this level had been resolved or justified at T_1 , they were considered to have been successfully dealt with in terms of Fidelity.

For this dimension, we reported the proportion of patients whose serious warnings were completely resolved at T_1 . In addition, the analyses were stratified according to alert category.

(d) Intervention Tailoring

In contrast to the other dimensions, the focus here was on the individual adjustments GPs made in order to better integrate the intervention into daily practice routines. For this purpose, the temporal dimension of software use was investigated. Consequently, data are only analyzed for the AP group. Specifically, we looked at the number of patients whose data were called up for the first time on particular days of the week or in particular months, and looked for a concentration of such events during certain periods (e.g., at the weekend), or seasonal dependencies.

5. Conclusions

There are indications that the CDSS helped participating physicians prescribe fewer high-risk medications by encouraging them to adjust dosages, and to modify prescriptions to take account of renal function impairment. However, the intervention does not appear to have been used intensively, whereby it should be taken into consideration that utilization may have been under-reported in the log data. Overall, the results of the process evaluation indicate that the extent of the implementation of the AdAM intervention was weaker than anticipated.

Author Contributions: Conceptualization, C.M. and M.v.d.A.; methodology, R.B., D.L., J.K.-N., C.M. and M.v.d.A.; formal analysis, D.L.; investigation, R.B., D.L. and M.v.d.A.; data curation, D.L. and J.B.; writing—original draft preparation, R.B. and D.L.; writing—review and editing, R.B., D.L., J.B., P.K.-M., J.K.-N., C.M. and M.v.d.A.; visualization, R.B. and D.L.; supervision, M.v.d.A.; project administration, P.K.-M., J.K.-N., C.M. and M.v.d.A.; funding acquisition, P.K.-M., J.K.-N. and C.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by INNOVATIONSONDS NEUE VERSORGUNGSFORMEN (Innovation Fund of the German Federal Joint Committee), grant number 01NVF16006. The APC was funded by the open access publication fund of Goethe University, Frankfurt am Main, Germany.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of ÄRZTEKAMMER NORDRHEIN (Association of Physicians in the German region North Rhine) (protocol code 2017184, 26 July 2017).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to data protection regulations.

Acknowledgments: We would like to thank Phillip Elliott for the professional language review, and the whole AdAM study group for their cooperative and productive work in the past years. Members of the Adam study group include: Lara Düvel (BARMER, Wuppertal, Germany), Till Beckmann (BARMER, Wuppertal, Germany), Reinhard Hammerschmidt (KVWL, Dortmund, Germany), Julia Jachmich (KVWL, Dortmund, Germany), Eva Leicher (KVWL, Dortmund, Germany), Benjamin Brandt (KVWL, Dortmund, Germany), Johanna Richard (KVWL, Dortmund, Germany), Frank Meyer (KVWL, Dortmund, Germany), Mathias Flume (KVWL, Dortmund, Germany), Thomas Müller (KVWL, Dortmund, Germany), Ferdinand M. Gerlach (Institute of General Practice, Goethe-University, Frankfurt am Main, Germany), Beate S. Müller (Institute of General Practice, Goethe-University, Frankfurt am Main, Germany), Benno Flaig (Institute of General Practice, Goethe University, Frankfurt am Main, Germany), Ana Isabel González-González (Institute of General Practice, Goethe-University, Frankfurt am Main, Germany), Truc Sophia Dinh (Institute of General Practice, Goethe-University, Frank-

furt am Main, Germany), Kiran Chapidi (formerly Institute of General Practice, Goethe-University, Frankfurt am Main, Germany), Peter Ihle (PMV research group, University of Cologne, Cologne, Germany), Ingo Meyer (PMV research group, University of Cologne, Cologne, Germany), Hans Joachim Trampisch (Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Ruhr University, Bochum, Germany), Renate Klaaßen-Mielke (Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Ruhr University, Bochum, Germany), Nina Timmesfeld (Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Ruhr University, Bochum, Germany), Wolfgang Greiner (Department of Health Economics and Health Care Management, Faculty of Health Science, Bielefeld University, Bielefeld, Germany), Bastian Surmann (Department of Health Economics and Health Care Management, Faculty of Health Science, Bielefeld University, Bielefeld, Germany), Holger Pfaff (Institute for Medical Sociology, Health Services Research and Rehabilitation Science, Department of Health Services Research, University of Cologne, Cologne, Germany), Ute Karbach (Technical University Dortmund, Department of Rehabilitation Sociology, Faculty of Rehabilitation Sciences, Dortmund, Germany), Alexandra Piotrowski (Center for Health Economics and Health Services Research, University of Wuppertal, Germany), Karolina Beifuß (Center for Health Economics and Health Services Research, University of Wuppertal, Germany), Sarah Meyer (Center for Health Economics and Health Services Research, University of Wuppertal, Germany), Sara Söling (Center for Health Economics and Health Services Research, University of Wuppertal, Germany), Daniel Grandt (Department of Internal Medicine. Clinic Saarbrücken, Germany), Simone Grandt (RpDoc Solutions GmbH, Saarbrücken, Germany).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

Appendix A

Table A1. Variables for the Reach dimension (ref = reference category in logistic regression).

Comparison 1	Comparison 2	Patients	GPs	Practices	
				Factor Levels	Factor Levels
AP versus IP	AP versus NEP	Age (years)	Age (years)		Type of practice
					Single practice (ref)
					Group practice
					Medical care center
		Sex	Sex		Number of employed GPs
				Male (ref)	Time since practice inception (years)
				Female	Randomization group
		medCDS	Specialization type		Intervention
		Nursing care level care (0 (ref), 1–5)		Specialized in general practice (ref)	Control (ref)
				GP without specialization	
		Internist active in general practice			
		Other			
		Participation in a GP network			
		Yes			
		No (ref)			
		Randomization group			
		Intervention			
		Control (ref)			

References

- United Nations; Department of Economic and Social Affairs; Population Division. World Population Ageing 2019: Highlights. 2019. Available online: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf> (accessed on 10 May 2022).
- Van den Akker, M.; Buntinx, F.; Knottnerus, J.A. Comorbidity or multimorbidity. *Eur. J. Gen. Pract.* **1996**, *2*, 65–70. [CrossRef]
- Masnoon, N.; Shakib, S.; Kalisch-Ellett, L.; Caughey, G.E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* **2017**, *17*, 230. [CrossRef] [PubMed]
- Guthrie, B.; Makubate, B.; Hernandez-Santiago, V.; Dreischulte, T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: Population database analysis 1995–2010. *BMC Med.* **2015**, *13*, 74. [CrossRef]

5. Franchi, C.; Tettamanti, M.; Pasina, L.; Djignefa, C.D.; Fortino, I.; Bortolotti, A.; Merlino, L.; Nobili, A. Changes in drug prescribing to Italian community-dwelling elderly people: The EPIFARM-Elderly Project 2000–2010. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2014**, *70*, 437–443. [[CrossRef](#)]
6. Duerden, M.; Avery, T.; Payne, R. *Polypharmacy and Medicines Optimisation: Making it Safe and Sound*; The King's Fund: London, UK, 2013.
7. Lu, W.-H.; Wen, Y.-W.; Chen, L.-K.; Hsiao, F.-Y. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: A retrospective cohort study. *CMAJ* **2015**, *187*, E130–E137. [[CrossRef](#)]
8. Sganga, F.; Landi, F.; Ruggiero, C.; Corsonello, A.; Vetrano, D.L.; Lattanzio, F.; Cherubini, A.; Bernabei, R.; Onder, G. Polypharmacy and health outcomes among older adults discharged from hospital: Results from the CRIME study. *Geriatr. Gerontol. Int.* **2015**, *15*, 141–146. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Franchi, C.; Marcucci, M.; Mannucci, P.M.; Tettamanti, M.; Pasina, L.; Fortino, I.; Bortolotti, A.; Merlino, L.; Nobili, A. Changes in clinical outcomes for community-dwelling older people exposed to incident chronic polypharmacy: A comparison between 2001 and 2009. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2016**, *25*, 204–211. [[CrossRef](#)]
10. Schenker, Y.; Park, S.Y.; Jeong, K.; Pruskowski, J.; Kavalieratos, D.; Resick, J.; Abernethy, A.; Kutner, J.S. Associations Between Polypharmacy, Symptom Burden, and Quality of Life in Patients with Advanced, Life-Limiting Illness. *J. Gen. Intern. Med.* **2019**, *34*, 559–566. [[CrossRef](#)]
11. Yourman, L.; Concato, J.; Agostini, J.V. Use of computer decision support interventions to improve medication prescribing in older adults: A systematic review. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* **2008**, *6*, 119–129. [[CrossRef](#)]
12. Scott, I.A.; Pillans, P.I.; Barras, M.; Morris, C. Using EMR-enabled computerized decision support systems to reduce prescribing of potentially inappropriate medications: A narrative review. *Ther. Adv. Drug Saf.* **2018**, *9*, 559–573. [[CrossRef](#)]
13. Pearson, S.-A.; 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 Serv. Res.* **2009**, *9*, 154. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Garg, A.X.; Adhikari, N.K.J.; McDonald, H.; Rosas-Arellano, M.P.; Devereaux, P.J.; Beyene, J.; Sam, J.; Haynes, R.B. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient out-comes: A systematic review. *JAMA* **2005**, *293*, 1223–1238. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Clyne, B.; Bradley, M.C.; Hughes, C.; Fahey, T.; Lapane, K.L. Electronic prescribing and other forms of technology to reduce inappropriate medication use and polypharmacy in older people: A review of current evidence. *Clin. Geriatr. Med.* **2012**, *28*, 301–322. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Steckler, A.; Linnan, L.; Israel, B.A. (Eds.) *Process Evaluation for Public Health Interventions and Research*; Jossey-Bass a Wiley Imprint: San Francisco, CA, USA, 2002; ISBN 978-1-119-02248-0.
17. Möhler, R.; Köpke, S.; Meyer, G. Criteria for Reporting the Development and Evaluation of Complex Interventions in healthcare: Revised guideline (CReDECI 2). *Trials* **2015**, *16*, 204. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Moore, G.F.; Audrey, S.; Barker, M.; Bond, L.; Bonell, C.; Hardeman, W.; Moore, L.; O’Cathain, A.; Tinati, T.; Wight, D.; et al. Process evaluation of complex interventions: Medical Research Council guidance. *BMJ* **2015**, *350*, h1258. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Scott, S.D.; Rotter, T.; Flynn, R.; Brooks, H.M.; Plesuk, T.; Bannar-Martin, K.H.; Chambers, T.; Hartling, L. Systematic review of the use of process evaluations in knowledge translation research. *Syst. Rev.* **2019**, *8*, 266. [[CrossRef](#)]
20. Grant, A.; Treweek, S.; Dreischulte, T.; Foy, R.; Guthrie, B. Process evaluations for cluster-randomised trials of complex interventions: A proposed framework for design and reporting. *Trials* **2013**, *14*, 15. [[CrossRef](#)]
21. Brünn, R.; Lemke, D.; Chapidi, K.; Köberlein-Neu, J.; Piotrowski, A.; Söling, S.; Greiner, W.; Kellermann-Mühlhoff, P.; Timmesfeld, N.; van den Akker, M.; et al. Use of an electronic medication management support system in patients with polypharmacy in general practice: Study protocol of a quantitative process evaluation of the AdAM trial. *Ther. Adv. Drug Saf.* **2022**, *13*, 1–14. [[CrossRef](#)]
22. Quinzler, R.; Freitag, M.H.; Wiese, B.; Beyer, M.; Brenner, H.; Dahlhaus, A.; Döring, A.; Freund, T.; Heier, M.; Knopf, H.; et al. A novel superior medication-based chronic disease score predicted all-cause mortality in in-dependent geriatric cohorts. *J. Clin. Epidemiol.* **2019**, *105*, 112–124. [[CrossRef](#)]
23. Taheri Moghadam, S.; Sadoughi, F.; Velayati, F.; Ehsanzadeh, S.J.; Poursharif, S. The effects of clinical decision support system for prescribing medication on patient outcomes and physician practice performance: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* **2021**, *21*, 98. [[CrossRef](#)]
24. El Asmar, M.L.; Dharmayat, K.I.; Vallejo-Vaz, A.J.; Irwin, R.; Mastellos, N. Effect of computerised, knowledge-based, clinical decision support systems on patient-reported and clinical outcomes of patients with chronic disease managed in primary care settings: A systematic review. *BMJ Open* **2021**, *11*, e054659. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Dreischulte, T.; Donnan, P.; Grant, A.; Hapca, A.; McCowan, C.; Guthrie, B. Safer Prescribing—A Trial of Education, Informatics, and Financial Incentives. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *374*, 1053–1064. [[CrossRef](#)]
26. Thiem, U.; Wilm, S.; Greiner, W.; Rudolf, H.; Trampisch, H.-J.; Müller, C.; Theile, G.; Thürmann, P.A. Reduction of potentially inappropriate medication in the elderly: Design of a cluster-randomised controlled trial in German primary care practices (RIME). *Ther. Adv. Drug Saf.* **2020**, *12*, 2042098620918459. [[CrossRef](#)]

27. Muth, C.; Uhlmann, L.; Haefeli, W.E.; Rochon, J.; van den Akker, M.; Perera, R.; Gütthlin, C.; Beyer, M.; Oswald, F.; Valderas, J.M.; et al. Effectiveness of a complex intervention on Prioritising Multimедication in Multimorbidity (PRIMUM) in primary care: Results of a pragmatic cluster randomised controlled trial. *BMJ Open* **2018**, *8*, e017740. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Rieckert, A.; Sommerauer, C.; Krumeich, A.; Sönnichsen, A. Reduction of inappropriate medication in older populations by electronic decision support (the PRIMA-eDS study): A qualitative study of practical implementation in primary care. *BMC Fam. Pract.* **2018**, *19*, 110. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Poly, T.N.; Islam, M.M.; Yang, H.-C.; Li, Y.-C.J. Appropriateness of Overridden Alerts in Computerized Physician Order Entry: Systematic Review. *JMIR Med. Inform.* **2020**, *8*, e15653. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Bergk, V.; Gasse, C.; Rothenbacher, D.; Loew, M.; Brenner, H.; Haefeli, W.E. Drug interactions in primary care: Impact of a new algorithm on risk determination. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2004**, *76*, 85–96. [[CrossRef](#)]
31. Seidling, H.M.; Klein, U.; Schaiër, M.; Czock, D.; Theile, D.; Pruszydlo, M.G.; Kaltschmidt, J.; Mikus, G.; Haefeli, W.E. What, if all alerts were specific—Estimating the potential impact on drug interaction alert burden. *Int. J. Med. Inform.* **2014**, *83*, 285–291. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Leiva-Fernández, F.; Prados-Torres, J.D.; Prados-Torres, A.; Del-Cura-González, I.; Castillo-Jimena, M.; López-Rodríguez, J.A.; Rogero-Blanco, M.E.; Lozano-Hernández, C.M.; López-Verde, F.; Bujalance-Zafra, M.J.; et al. Training primary care professionals in multimorbidity management: Educational assessment of the eMULTI-PAP course. *Mech. Ageing Dev.* **2020**, *192*, 111354. [[CrossRef](#)]
33. Reeve, E.; Low, L.-F.; Hilmer, S.N. Beliefs and attitudes of older adults and carers about deprescribing of medications: A qualitative focus group study. *Br. J. Gen. Pract.* **2016**, *66*, e552–e560. [[CrossRef](#)]
34. Martin, P.; Tamblyn, R.; Benedetti, A.; Ahmed, S.; Tannenbaum, C. Effect of a Pharmacist-Led Educational Intervention on Inappropriate Medication Prescriptions in Older Adults: The D-PRESCRIBE Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2018**, *320*, 1889–1898. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Schulz, M.; Griese-Mammen, N.; Anker, S.D.; Koehler, F.; Ihle, P.; Ruckes, C.; Schumacher, P.M.; Trenk, D.; Böhm, M.; Laufs, U. Pharmacy-based interdisciplinary intervention for patients with chronic heart failure: Results of the PHARM-CHF randomized controlled trial. *Eur. J. Heart Fail.* **2019**, *21*, 1012–1021. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Söling, S.; Köberlein-Neu, J.; Müller, B.S.; Dinh, T.S.; Muth, C.; Pfaff, H.; Karbach, U. From sensitization to adoption? A qualitative study of the implementation of a digitally supported intervention for clinical decision making in polypharmacy. *Implement. Sci.* **2020**, *15*, 82. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Brünn, R.; Müller, B.; Flaig, B.; Kellermann-Mühlhoff, P.; Karbach, U.; Söling, S.; Muth, C.; van den Akker, M. I must, and I can live with that: A thematic analysis of patients perspectives on polypharmacy and a digital decision support system for GPs. *BMC Fam. Pract.* **2021**, *22*, 168. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Die Leitliniengruppe Hessen. S3-Leitlinie Multimедication, Langfassung; AWMF-Registernummer: 053-043. Available online: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-043_S3_Multimedikation_2021-08.pdf (accessed on 1 October 2021).
39. Mann, C.; Shaw, A.R.G.; Guthrie, B.; Wye, L.; Man, M.-S.; Chaplin, K.; Salisbury, C. Can implementation failure or intervention failure explain the result of the 3D multimorbidity trial in general practice: Mixed-methods process evaluation. *BMJ Open* **2019**, *9*, e031438. [[CrossRef](#)]
40. Kouri, A.; Yamada, J.; Lam Shin Cheung, J.; van de Velde, S.; Gupta, S. Do providers use computerized clinical decision support systems? A systematic review and meta-regression of clinical decision support uptake. *Implement. Sci.* **2022**, *17*, 21. [[CrossRef](#)]
41. Müller, B.S.; Klaaßen-Mielke, R.; Gonzalez-Gonzalez, A.I.; Grandt, D.; Hammerschmidt, R.; Köberlein-Neu, J.; Kellermann-Mühlhoff, P.; Trampisch, H.J.; Beckmann, T.; Düvel, L.; et al. Effectiveness of the application of an electronic medication management support system in patients with polypharmacy in general practice: A study protocol of cluster-randomised controlled trial (AdAM). *BMJ Open* **2021**, *11*, e048191. [[CrossRef](#)]