

IQWiG-Berichte – Nr. 747

Patientenindividuelle Verblisterung

Rapid Report

Auftrag: A18-35
Version: 1.0
Stand: 29.03.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Patientenindividuelle Verblisterung

Auftraggeber:

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags:

14.06.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-35

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A11 dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Susanne Grundke, Hochschule für Technik und Wirtschaft des Saarlandes, Saarbrücken
- Günther Neubauer, Institut für Gesundheitsökonomik, München

Das IQWiG dankt den externen Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Susanne Haag
- Sonja Schiller
- Lutz Altenhofen
- Christiane Balg
- Gertrud Egger
- Thomas Kaiser
- Matthias Maiworm
- Sarah Mostardt
- Inga Overesch
- Natalia Wolfram

Schlagwörter: Arzneimittelverpackung, Systematische Übersicht, Nutzenbewertung, Medizinische Versorgungskosten

Keywords: Drug Packaging, Systematic Review, Benefit Assessment, Health Care Costs

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung zur patientenindividuellen Verblisterung untergliedert sich in 3 Fragestellungen:

- Fragestellung 1: systematische Recherche und Kartierung der Evidenz aus prospektiven Studien zur patientenindividuellen Verblisterung im ambulanten und stationären Bereich
- Fragestellung 2: Nutzenbewertung der patientenindividuellen Verblisterung im stationären Bereich (Pflegeheim) im Vergleich zu einer Versorgung ohne patientenindividuelle Verblisterung, insbesondere im Hinblick auf die Arzneimitteltherapiesicherheit und Auswirkungen auf die fachliche Kompetenz sowie die arbeitsbezogene Lebensqualität der Pflegekräfte
- Fragestellung 3: Vergleich der Versorgung mit einer patientenindividuellen Verblisterung im stationären Bereich (Pflegeheim) gegenüber einer Versorgung ohne patientenindividuelle Verblisterung hinsichtlich der Kosten und der bei den Pflegekräften entstehenden Zeitaufwände (nicht monetär)

Es erfolgt, soweit möglich, eine Betrachtung von verschiedenen Szenarien und Aspekten, die Einfluss auf die Kosten oder die Zeitaufwände haben können.

Basierend auf den Ergebnissen der Fragestellungen 1 bis 3 sollen eine zusammenfassende Bewertung und eine Beschreibung der offenen Fragen erfolgen, um daraus den notwendigen Forschungsbedarf abzuleiten.

Fazit

Die patientenindividuelle Verblisterung als eine Möglichkeit die Arzneimittelversorgung von Bewohnerinnen und Bewohnern von Pflegeheimen zu vereinfachen, wird schon lange intensiv und kontrovers diskutiert. Einerseits werden potenzielle Vorteile der patientenindividuellen Verblisterung diskutiert (z. B. verbesserte Arzneimitteltherapiesicherheit, Entlastung des Pflegepersonals und damit verbundene Steigerung der individuellen Betreuungsqualität und somit Zufriedenheit der Pflegebedürftigen mit der Pflege). Andererseits sind potenziell auch Probleme mit dem Prozess verbunden (z. B. Kompetenzverlust beim Pflegepersonal in Bezug auf Arzneimittel, Vielzahl nicht verblisterbarer Arzneimittel, Verlust der Autonomie der Patientinnen und Patienten).

Trotz dieser intensiven Diskussion wurden im Rahmen dieses Rapid Reports nur wenige (7) prospektiv vergleichende Studien zur Kartierung der Evidenz zur patientenindividuellen Verblisterung identifiziert. Bei 6 dieser Studien handelt es sich um randomisierte kontrollierte Studien. Die Studien wurden sämtlich im ambulanten Bereich und jeweils zu spezifischen Fragestellungen (z. B. Verblisterung einzelner Medikamente oder bei spezifischen Erkrankungen) durchgeführt. Keine dieser Studien wurde in Deutschland durchgeführt.

Für die eigentlich interessierende Fragestellung, den Nutzen einer patientenindividuellen Verblisterung im stationären Bereich (Pflegeheim), wurde keine prospektive Interventionsstudie identifiziert. Da sich die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Arzneimitteln in diesen Studien deutlich zwischen dem ambulanten und dem stationären Bereich unterscheidet (z. B. hinsichtlich des Medikationsmanagements, Altersstruktur), können die Ergebnisse der ambulanten Studien nicht auf den stationären Bereich (Pflegeheim) übertragen werden. Insgesamt liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden der patientenindividuellen Verblisterung im Vergleich zu einer Versorgung ohne patientenindividuelle Verblisterung im stationären Bereich (Pflegeheim) vor.

Auch ist die Datenlage zur Versorgung mit einer patientenindividuellen Verblisterung im stationären Bereich (Pflegeheim) hinsichtlich der Kosten, der bei den Pflegekräften entstehenden Zeitaufwände sowie bezüglich der Szenarien (unterschiedliche Verblisterungsverfahren und -orte, Digitalisierungsgrad der Pflegeheime, Verblisterung für stabil eingestellte vs. nicht stabil eingestellte Patientinnen und Patienten, vollständige vs. teilweise Verblisterung der Medikation bei fortbestehender Notwendigkeit der manuellen Bereitstellung (bestimmte Darreichungsformen, Akutmedikation) und Aufwand bei Umstellung der Medikation) unzureichend. Die Angaben aus der Literatur sind als sehr unsicher einzustufen. Die im Rahmen des Rapid Reports durchgeführte Analyse beruht auf vielen Annahmen und pragmatischen Ansätzen. Fundierte Aussagen können nicht getroffen werden.

In den identifizierten Studien wurden Kosteneinsparpotenziale durch vermiedenen Verwurf bei einer tablettengenauen Abrechnung sowie Einsparungen bei den Zeitaufwänden der Pflegekräfte durch die patientenindividuelle Verblisterung beschrieben. Zusätzliche Ausgaben ergeben sich aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung, wenn die Verblisterung vergütet wird. Zurzeit ist die Abrechnung der verblisterten Arzneimittel nicht einheitlich gesetzlich geregelt. Eine umfassende Bewertung aufgrund der derzeitigen Datenlage ist nur schwer möglich.

Insgesamt können mangels valider Daten die Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit einer Versorgung unter patientenindividueller Verblisterung im stationären Bereich nicht abschließend bewertet werden. Die hier gezeigten Überlegungen zeigen beispielhaft die Wechselwirkung der Blistervergütung und der Einsparungen durch Verwurf. Neben der sehr unsicheren Datenlage ist zu beachten, dass dabei keine sonstigen Versorgungsausgaben für z. B. ambulante Arztkontakte oder stationäre Krankenhausaufenthalte, die sich aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung bei einer Verblisterung verändern können, betrachtet werden konnten. Weiterhin wurden ausschließlich die Kosten der verblisterten Arzneimittel betrachtet.

Zusammenfassend besteht offensichtlich ein großer Forschungsbedarf, um die Fragen rund um den patientenrelevanten Nutzen der patientenindividuellen Verblisterung, deren Auswirkungen auf die fachliche Kompetenz und arbeitsbezogene Lebensqualität der Pflegekräfte, Indikatoren im Hinblick auf die Arzneimitteltherapiesicherheit und wirtschaftliche Aspekte der

Verblisterung zu beantworten. Die Konzeption und Durchführung aussagekräftiger Studien ist notwendig, um festzustellen, ob und wie sich die Versorgung von Patientinnen und Patienten im Pflegeheim durch den Einsatz der patientenindividuellen Verblisterung verändert. Für die Fragestellung der Nutzenbewertung ist hierfür eine randomisierte kontrollierte Studie wünschenswert. Neben dem Nutzen und Schaden der patientenindividuellen Verblisterung können in dieser Studie zugleich die Versorgungskosten und die Zeitaufwände der Pflegekräfte untersucht werden. Der vorliegende Bericht enthält einen Vorschlag für ein Studienkonzept einer solchen Studie.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iii
Tabellenverzeichnis	x
Abbildungsverzeichnis	xi
Abkürzungsverzeichnis	xii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Methoden	3
3.1 Evidenzkartierung sowie Nutzenbewertung der PIV im stationären Bereich (Fragestellung 1 und 2)	3
3.2 Bewertung der Wirtschaftlichkeit (Fragestellung 3)	5
4 Ergebnisse	7
4.1 Evidenzkartierung sowie Nutzenbewertung der PIV im stationären Bereich (Fragestellung 1 und 2)	7
4.1.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	7
4.1.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	7
4.2 Bewertung der Wirtschaftlichkeit (Fragestellung 3)	10
5 Fazit	12
Details des Berichts	14
A1 Details zum Hintergrund	14
A1.1 Einführung in die patientenindividuelle Verblisterung	14
A1.2 Multidisziplinärer Prozess der Arzneimittelversorgung im Pflegeheim	16
A1.3 Ziele und potenzielle Auswirkungen der patientenindividuellen Verblisterung auf die Arzneimittelversorgung (Schwerpunkt: Pflegeheim)	21
A1.4 Vergütung der Verblisterung	28
A2 Projektverlauf	29
A3 Details der Methoden	30
A3.1 Fragestellung 1: Kartierung der Evidenz	30
A3.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....	30
A3.1.1.1 Population	30
A3.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	30
A3.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	30
A3.1.1.4 Studientypen	30
A3.1.1.5 Studiendauer	31
A3.1.1.6 Sonstige Studiencharakteristika	31

A3.1.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	31
A3.1.1.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	32
A3.1.2	Informationsbeschaffung	32
A3.1.2.1	Informationsquellen	32
A3.1.2.2	Selektion relevanter Studien	33
A3.1.3	Informationsbewertung und Synthese	34
A3.1.3.1	Darstellung der Einzelstudien	34
A3.2	Fragestellung 2: Nutzenbewertung im stationären Bereich (Pflegeheim)	34
A3.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....	34
A3.2.1.1	Population	34
A3.2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	35
A3.2.1.3	Endpunkte	35
A3.2.1.4	Studientypen	36
A3.2.1.5	Studiendauer	37
A3.2.1.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	37
A3.2.1.7	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	37
A3.2.2	Informationsbeschaffung	38
A3.2.3	Informationsbewertung und Synthese	38
A3.2.3.1	Darstellung der Einzelstudien	38
A3.2.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	39
A3.2.3.3	Bewertung der Übertragbarkeit.....	40
A3.2.3.4	Metaanalysen	40
A3.2.3.5	Sensitivitätsanalysen	40
A3.2.3.6	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	41
A3.2.3.7	Aussagen zur Beleglage	41
A3.3	Fragestellung 3: Bewertung der Wirtschaftlichkeit.....	42
A3.3.1	Kriterien für den Einschluss von Studien bzw. Dokumenten in die Untersuchung.....	42
A3.3.1.1	Population	42
A3.3.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	42
A3.3.1.3	Studientypen	42
A3.3.1.4	Publikationszeitraum.....	43
A3.3.1.5	Geografischer Bezug.....	43
A3.3.1.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Studien bzw. Dokumenten	43
A3.3.2	Informationsbeschaffung	44

A3.3.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung zu gesundheitsökonomischen Evaluationen	44
A3.3.2.1.1	Bibliografische Datenbanken	44
A3.3.2.1.2	Weitere Suchtechniken	44
A3.3.2.1.3	Autorenanfragen	44
A3.3.2.1.4	Durch das BMG übermittelte Dokumente.....	44
A3.3.2.1.5	Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente	44
A3.3.2.2	Orientierende Recherchen zu weiteren Aspekten	45
A3.3.3	Informationsbewertung und Synthese	45
A3.3.3.1	Darstellung und Bewertung der Studien bzw. Dokumente.....	45
A3.3.3.2	Datenextraktion	46
A3.3.3.3	Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit	46
A4	Details der Ergebnisse	47
A4.1	Fragestellung 1: Kartierung der Evidenz	47
A4.1.1	Informationsbeschaffung	47
A4.1.1.1	Primäre Informationsquellen	47
A4.1.1.1.1	Bibliografische Datenbanken	47
A4.1.1.1.2	Studienregister	48
A4.1.1.2	Anwendung weiterer Suchtechniken	49
A4.1.1.3	Resultierender Studienpool	49
A4.1.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	49
A4.1.3	Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung 1	57
A4.2	Fragestellung 2: Nutzenbewertung im stationären Bereich (Pflegeheim)	59
A4.2.1	Umfassende Informationsbeschaffung	59
A4.2.1.1	Informationsquellen	59
A4.2.1.2	Resultierender Studienpool	59
A4.2.2	Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung 2	64
A4.3	Fragestellung 3: Bewertung der Wirtschaftlichkeit.....	65
A4.3.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	65
A4.3.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung	65
A4.3.1.1.1	Bibliografische Datenbanken	65
A4.3.1.1.2	Weitere Suchtechniken	66
A4.3.1.1.3	Autorenanfragen	67
A4.3.1.1.4	Durch das BMG übermittelte Dokumente.....	67
A4.3.1.2	Orientierende Recherchen zu weiteren Aspekten	67
A4.3.1.3	Resultierender Studienpool	67
A4.3.2	Ergebnisse der Informationsbewertung	68
A4.3.2.1	Darstellung und Bewertung der Studien bzw. Dokumente.....	68

A4.3.2.2	Datenextraktion.....	76
A4.3.2.2.1	Kosten für Arzneimittel aus der Perspektive der GKV	77
A4.3.2.2.2	Personalaufwand aus der Perspektive des Pflegeheims	78
A4.3.2.3	Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit einer Arzneimittelversorgung mit PIV im stationären Pflegebereich	80
A4.3.2.3.1	Basisszenario aus der Perspektive der GKV	80
A4.3.2.3.2	Basisszenario aus der Perspektive des Pflegeheims.....	84
A4.3.2.3.3	Beschreibung weiterer möglicher Szenarien.....	86
A4.3.3	Diskussion der Ergebnisse.....	89
A5	Kommentare.....	93
A5.1	Kartierung der Evidenz und Nutzenbewertung der PIV im stationären Bereich (Pflegeheim)	93
A5.1.1	Schlussfolgerung und Forschungsbedarf.....	93
A5.1.2	Bericht im Vergleich zu anderen Arbeiten	95
A5.2	Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit.....	99
A5.3	Vorschlag für ein mögliches Studiendesign zur Untersuchung der PIV im stationären Bereich (Pflegeheim).....	101
A6	Literatur	107
A7	Studienlisten	122
A7.1	Fragestellung 1	122
A7.1.1	Liste der eingeschlossenen Studien	122
A7.1.2	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	123
A7.1.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	124
A7.2	Fragestellung 3	127
A7.2.1	Liste der eingeschlossenen Studien	127
A7.2.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	129
A8	Suchstrategien	132
A8.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	132
A8.1.1	Suchstrategien für Studien zu den Fragestellungen 1 und 2.....	132
A8.1.2	Suchstrategien für Studien zur Fragestellung 3	136
A8.2	Suche in Studienregistern für Studien zu den Fragestellungen 1 und 2.....	139
A9	Prozessschritte im Pflegeheim	140
A10	Zeitaufwände der Pflegekräfte mit und ohne PIV.....	141
A11	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	143

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studien der Evidenzkartierung – Verletzung der Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung	8
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss – Evidenzkartierung	32
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss – Nutzenbewertung	37
Tabelle 4: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	42
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien bzw. Dokumenten – Wirtschaftlichkeit.....	43
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	49
Tabelle 7: Studienpool für die Evidenzkartierung – AM-Gabe unter Verwendung der PIV vs. AM-Gabe ohne Verwendung der PIV, ambulanter und stationärer Versorgungssektor	49
Tabelle 8: Charakterisierung der für die Evidenzkartierung eingeschlossenen Studien: AM-Gabe unter Verwendung der PIV vs. AM-Gabe ohne Verwendung der PIV, ambulanter und stationärer Versorgungssektor.....	50
Tabelle 9: Studien der Evidenzkartierung – Verletzung der Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung	59
Tabelle 10: Übersicht über Autorenanfragen.....	67
Tabelle 11: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	67
Tabelle 12: Studienpool der Bewertung der Wirtschaftlichkeit.....	68
Tabelle 13: Studiencharakteristika	69
Tabelle 14: Ergebnisse zu Kosten für eine patientenindividuelle Verblisterung.....	78
Tabelle 15: Ergebnisse zu Einsparungen durch vermiedenen Verwurf bei tablettengenaue Abrechnung.....	78
Tabelle 16: Ergebnisse zu Zeitaufwänden der Pflegekräfte (nicht monetär).....	79
Tabelle 17: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse.....	83
Tabelle 18: Ergebnis der Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit aus der Perspektive der GKV	85
Tabelle 19: Vorschlag eines Studiendesigns zur Nutzenbewertung der PIV.....	102
Tabelle 20: Prozessschritte des Pflegepersonals bei Arzneimittelversorgung mit und ohne PIV im Pflegeheim in Anlehnung an Preißner und Höing 2011 (vereinfachte Darstellung). 140	
Tabelle 21: Zeitaufwände des Pflegepersonals bei Arzneimittelversorgung mit und ohne PIV von Preißner und Höing 2011	141

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion (Fragestellung 1)	48
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion (Fragestellung 3)	66
Abbildung 3: Vorschlag eines 3-armigen Studiendesigns zur Nutzenbewertung der PIV	103

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMG	Arzneimittelgesetz
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ApBetrO	Apothekenbetriebsordnung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BPAV	Bundesverband Patientenindividueller Arzneimittelverblisterer e. V.
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DBfK	Deutscher Berufsverbands für Pflegeberufe
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICC	Intraclass Correlation Coefficient (Intraclass-Korrelationskoeffizient)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
PIV	patientenindividuelle Verblisterung
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VfA	Verband forschender Arzneimittelhersteller

1 Hintergrund

Patientenindividuelle Verblisterung (PIV) ist die auf Einzelanforderung vorgenommene und patientenbezogene manuelle oder maschinelle Neuverpackung von Fertigarzneimitteln für bestimmte Einnahmezeitpunkte der Patientin oder des Patienten in einem nicht wiederverwendbaren Behältnis durch eine öffentliche Apotheke [1]. Um die Leistung der patientenindividuellen Verblisterung anbieten zu können, stehen der Apotheke 2 Alternativen zur Verfügung: Diese kann entweder die Verblisterung selbst in der Apotheke vornehmen oder einen Lohnherstellerbetrieb (sogenanntes Blisterzentrum) mit der Herstellung beauftragen [2,3]. Grundsätzlich eignen sich für die Verblisterung feste orale Darreichungsformen wie z. B. Tabletten oder Kapseln [4]. Die Verblisterung dieser Arzneimittel erfolgt dabei entweder manuell oder maschinell und ist meist computergestützt. Das Verfahren ist sowohl für den ambulanten als auch den stationären Bereich geeignet und wird international eingesetzt [5].

Die patientenindividuelle Verblisterung wurde in mehreren prospektiven Studien untersucht [6-8]. Zum daraus abzuleitenden Stellenwert der Verblisterung gibt es allerdings kontroverse Ansichten [9,10]. Einerseits werden Vorteile der patientenindividuellen Verblisterung diskutiert (z. B. verbesserte Arzneimitteltherapiesicherheit [AMTS], Entlastung des Pflegepersonals), andererseits sind potenziell auch Probleme mit dem Prozess verbunden (z. B. Kompetenzverlust beim Pflegepersonal in Bezug auf Arzneimittel, Vielzahl nicht verblisterbarer Arzneimittel, Verlust der Autonomie der Patientinnen und Patienten). Aktuelle und unabhängige Gutachten hierzu liegen nicht vor. Vor diesem Hintergrund sollen Nutzen und Wirtschaftlichkeit der patientenindividuellen Verblisterung für den Einsatz im stationären Bereich (Pflegeheim) im Rahmen eines Rapid Reports bewertet werden.

Eine ausführlichere Beschreibung des Hintergrunds wird in den Details dieses Rapid Reports vorgenommen und dort wie folgt unterteilt:

- Einführung in die patientenindividuelle Verblisterung
- multidisziplinärer Prozess der Arzneimittelversorgung im Pflegeheim
- Ziele und potenzielle Auswirkungen der patientenindividuellen Verblisterung auf die Arzneimittelversorgung (Schwerpunkt: Pflegeheim)
- Vergütung der Verblisterung

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung zur patientenindividuellen Verblisterung untergliedert sich in 3 Fragestellungen:

- Fragestellung 1: systematische Recherche und Kartierung der Evidenz aus prospektiven Studien zur patientenindividuellen Verblisterung im ambulanten und stationären Bereich
- Fragestellung 2: Nutzenbewertung der patientenindividuellen Verblisterung im stationären Bereich (Pflegeheim) im Vergleich zu einer Versorgung ohne patientenindividuelle Verblisterung, insbesondere im Hinblick auf die Arzneimitteltherapiesicherheit und Auswirkungen auf die fachliche Kompetenz sowie die arbeitsbezogene Lebensqualität der Pflegekräfte
- Fragestellung 3: Vergleich der Versorgung mit einer patientenindividuellen Verblisterung im stationären Bereich (Pflegeheim) gegenüber einer Versorgung ohne patientenindividuelle Verblisterung hinsichtlich der Kosten und der bei den Pflegekräften entstehenden Zeitaufwände (nicht monetär)

Es erfolgt, soweit möglich, eine Betrachtung von verschiedenen Szenarien und Aspekten, die Einfluss auf die Kosten oder die Zeitaufwände haben können.

Basierend auf den Ergebnissen der Fragestellungen 1 bis 3 sollen eine zusammenfassende Bewertung und eine Beschreibung der offenen Fragen erfolgen, um daraus den notwendigen Forschungsbedarf abzuleiten.

3 Methoden

3.1 Evidenzkartierung sowie Nutzenbewertung der PIV im stationären Bereich (Fragestellung 1 und 2)

Evidenzkartierung (Fragestellung 1)

In die Evidenzkartierung wurden Studien mit Patientinnen und Patienten aus dem ambulanten oder stationären Bereich unabhängig von ihrer Erkrankung eingeschlossen. Die Prüfintervention bildete eine Arzneimittelgabe unter Verwendung einer patientenindividuellen Verblisterung (PIV). Als Vergleichsintervention galt eine Arzneimittelgabe ohne Verwendung einer PIV. Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sowie prospektive nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit aktiver Gruppenteilung nach vorab geplanter Regel und zeitlich paralleler Kontrollgruppe und mit einer Mindestpatientenzahl von insgesamt 50 Patientinnen und Patienten in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Relevant waren Studien mit einer Mindeststudiendauer von 4 Wochen. Es wurden Studien eingeschlossen, die ab dem Jahr 2000 publiziert wurden.

Für die Evidenzkartierung wurde eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database. Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister sowie die Sichtung von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Alle für die Kartierung der Evidenz notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert und zusammenfassend beschrieben. Für die Evidenzkartierung wurde keine Bewertung der eingeschlossenen Studien hinsichtlich der Ergebnis- und Aussagesicherheit vorgenommen.

Nutzenbewertung (Fragestellung 2)

Auf Basis der identifizierten Studien aus der Evidenzkartierung sollte die Nutzenbewertung der PIV im stationären Bereich (Pflegeheim) erfolgen. Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten ausschließlich Patientinnen und Patienten im stationären Bereich. Die Studienarme (eine Arzneimittelgabe unter Verwendung einer PIV und ohne PIV) durften sich nur durch den Einsatz der PIV unterscheiden. Relevant waren Studien mit einer Mindeststudiendauer von 6 Monaten. Voraussetzung für den Einschluss nicht randomisierter vergleichender Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen und aktiver Gruppenteilung nach vorab geplanter Regel in die Nutzenbewertung war, dass in diesen Studien eine adäquate Kontrolle potenziell relevanter Störgrößen erfolgte.

Für die Nutzenbewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet werden:

- Mortalität
- Morbidität, insbesondere
 - indikationsspezifische Endpunkte (z. B. Symptome)
 - indikationsübergreifende Endpunkte (z. B. Gesundheitszustand, Aktivitäten des täglichen Lebens)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - unerwünschte Ereignisse (UEs)
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs
 - Abbruch wegen UEs
 - UEs nach Medikationsfehlern
 - ggf. weitere spezifische UEs (z. B. Sturz)

Auftragsgemäß sollten zudem weitere Endpunkte berücksichtigt werden:

- Indikatoren im Hinblick auf die Arzneimitteltherapiesicherheit (z. B. Anwendung falscher oder für Senioren potenziell inadäquater Arzneimittel, Medikationsfehler [z. B. Unterdosierung, Überdosierung, falscher Einnahmezeitpunkt])
- fachliche Kompetenz sowie arbeitsbezogene Lebensqualität der Pflegekräfte.

Darüber hinaus sollten aufgrund des Stellenwerts, den der Endpunkt Adhärenz – häufig auch als Therapietreue bezeichnet – im Zusammenhang mit Untersuchungen zur PIV einnimmt, die Ergebnisse zur Adhärenz in dem Bericht ergänzend dargestellt und ggf. zur Interpretation der Effekte bei patientenrelevanten Endpunkten herangezogen werden. Ein Nutzen konnte sich allein auf Basis dieses Endpunkts jedoch nicht ergeben.

Die für die Evidenzkartierung identifizierten Studien wurden hinsichtlich ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung anhand der oben genannten Einschlusskriterien bewertet. Die Bewertung erfolgte durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den Beiden aufgelöst.

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen sollten aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert werden. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten (patientenrelevanten) Endpunkten sollten im Bericht vergleichend beschrieben werden.

Es war geplant, für jeden Endpunkt eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens zu treffen. Dabei waren 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

3.2 Bewertung der Wirtschaftlichkeit (Fragestellung 3)

Der Vergleich der Versorgung mit einer PIV im stationären Bereich (Pflegeheim) gegenüber einer Versorgung ohne PIV hinsichtlich der Kosten und der bei den Pflegekräften entstehenden Zeitaufwände (nicht monetär) wurde auf Basis einer fokussierten Informationsbeschaffung und orientierenden Suche vorgenommen. Patientinnen und Patienten im stationären Bereich unabhängig von ihrer Erkrankung waren die zu betrachtende Population. Die Prüfintervention war eine Arzneimittelgabe unter Verwendung einer PIV. Die Verblisterung konnte dabei sowohl manuell als auch maschinell erfolgen. Die Vergleichsintervention war eine Arzneimittelgabe ohne Verwendung einer PIV. Es waren idealerweise vergleichende Studien bzw. Dokumente, die Angaben zu den Kosten bzw. zu Zeitaufwänden enthielten, geeignet. Darüber hinaus wurden auch nicht vergleichende Studien bzw. Dokumente mit Angaben zu Kosten bzw. Zeitaufwänden der PIV berücksichtigt. In den Suchen wurden Studien bzw. Dokumente, die ab dem Jahr 2000 publiziert wurden, ohne Einschränkung auf ein bestimmtes Gesundheitssystem oder Land eingeschlossen.

Die fokussierte Informationsbeschaffung nach Studien und relevanten systematischen Übersichten erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und Embase sowie in der HTA Database. Autorenanfragen wurden gestellt, da Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten ließen, den vorliegenden Dokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen waren. Zudem wurden die durch das BMG übermittelten Dokumente gesichtet. Eine orientierende Suche wurde insbesondere zu den Szenarien (einschließlich epidemiologischer Daten) durchgeführt. Die Selektion relevanter Studien und Dokumente erfolgte von 1 Person. Die Studien und Dokumente wurden anschließend von einer 2. Person geprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den Beiden aufgelöst.

Die notwendigen Informationen für die Bewertung eingeschlossener Studien und Dokumente wurden in Tabellen extrahiert. Dazu gehörten die Studiencharakteristika wie z. B. (Studien-)Population, (Studien-)Setting, Datengenerierung, Prüf- und ggf. Vergleichsintervention, Ort und Zeitraum der Untersuchung. In den Tabellen zu Kosten und Zeitaufwänden der Pflegekräfte wurde u. a. die Datenbasis ausgewiesen. Die Studien wurden nach vergleichenden und nicht vergleichenden gesundheitsökonomischen Evaluationen kategorisiert und zusammenfassend anhand der Kategorien (Fragestellung, Methode, Ergebnisse, Einordnung der Ergebnisse) hinsichtlich der Kosten und Zeitaufwände beschrieben.

Die identifizierten Kostenangaben sowie die Zeitaufwände wurden pro Einheit ermittelt und flossen in Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit ein. In einer Sensitivitätsanalyse wurden die relevanten Parameter variiert. Die Anzahl der infrage kommenden Patientinnen und Patienten für die Verblisterung in Deutschland wurde u. a. mithilfe der Pflegestatistik 2017 [11] abgeschätzt. Im Rahmen von verschiedenen Szenarien wurde der Einfluss von unterschiedlichen Rahmenbedingungen bei der Verblisterung auf das Ergebnis bzgl. der Kosten und der möglichen Zeitersparnis diskutiert.

4 Ergebnisse

4.1 Evidenzkartierung sowie Nutzenbewertung der PIV im stationären Bereich (Fragestellung 1 und 2)

4.1.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die systematische Recherche nach Evidenz aus prospektiven Studien zur Evidenzkartierung der PIV im ambulanten und stationären Bereich identifizierte insgesamt 7 abgeschlossene Studien mit 13 Dokumenten (Bhattacharya 2016 [12], Bosworth 2017 [13], Gutierrez 2017 [14], Lee 2006 [7], Schneider 2008 [6], Simmons 2000 [8] und Valenstein 2011 [15]). Es wurden keine laufenden Studien identifiziert. Die letzte Suche fand am 03.08.2018 statt.

4.1.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studien zur Kartierung der Evidenz

Alle 7 Studien wurden im ambulanten Bereich durchgeführt, überwiegend bei Patientinnen und Patienten, die in der Lage sein sollten, ihre Medikation selbst zu verwalten. In den Studien wurden Erwachsene mit meist spezifischen Erkrankungen eingeschlossen (z. B. essenzielle Hypertonie, Hypercholesterinämie oder Diabetes mellitus Typ 2), bei denen die PIV (für 1 oder mehrere indizierte Arzneimittel) im Vergleich zu einer herkömmlichen Arzneimittelgabe ohne PIV untersucht wurde. Teilweise wurde die komplette Medikation verblistert (z. B. Lee 2006, Bhattacharya 2016) und teilweise wurden nur selektiv einzelne Arzneimittel verblistert (z. B. Schneider 2008, Bosworth 2017). Nur in den Studien von Bhattacharya 2016, Lee 2006 und Schneider 2008 wurden ausschließlich ältere Patientinnen und Patienten eingeschlossen (mind. ≥ 65 Jahre). Es wurden keine Studien im stationären Bereich (Pflegeheim) identifiziert. Keine der 7 Studien wurde in Deutschland durchgeführt.

Insgesamt zeigt das Ergebnis der vorliegenden Evidenzkartierung, dass die Effekte der PIV mittels RCTs untersucht werden können und auch untersucht wurden, allerdings nur im ambulanten Bereich. Obwohl die PIV in der Öffentlichkeit insbesondere im stationären Bereich (Pflegeheim) diskutiert wird, wurden hierzu weder RCTs noch nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien identifiziert.

Studien für die Nutzenbewertung

Keine der für die Evidenzkartierung identifizierten Studien ist für die Nutzenbewertung der PIV im stationären Bereich (Pflegeheim) geeignet. Dies ist insbesondere dadurch begründet, dass keine der Studien die Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung erfüllt und die Ergebnisse der identifizierten Studien auf die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht übertragbar sind. Zudem weisen die Studien methodische Mängel auf. Die Gründe für den Ausschluss der Studien aus der Nutzenbewertung werden nachfolgend erläutert.

Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung bei allen Studien der Evidenzkartierung verletzt

Tabelle 1 zeigt welche Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung bei den im Rahmen der Evidenzkartierung identifizieren Studien verletzt wurden.

Tabelle 1: Studien der Evidenzkartierung – Verletzung der Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung

Studie	Stationärer Bereich (Pflegeheim)	Patientenrelevante Endpunkte / weitere Endpunkte ^a berichtet	Studiendauer ausreichend	Effekt der PIV ableitbar ^b
Bhattacharya 2016	nein	ja / ja (Adhärenz)	nein	ja
Bosworth 2017	nein	ja / ja (Adhärenz)	ja	nein
Gutierrez 2017	nein	ja / ja (Adhärenz)	ja	ja
Lee 2006	nein	nein / ja (Adhärenz)	ja	nein
Schneider 2008	nein	ja / ja (Adhärenz)	ja	ja
Simmons 2000	nein	nein / nein	ja	ja
Valenstein 2011	nein	ja / ja (Adhärenz)	ja	nein

a: weitere Endpunkte gemäß Erörterungen in Abschnitt 3.1
 b: Der Interventionsarm unterscheidet sich ausschließlich durch die PIV vom Komparatorarm.
 PIV: patientenindividuelle Verblisterung

Die identifizierten Studien sind für die Nutzenbewertung der PIV im stationären Bereich (Pflegeheim) meist aus mehreren Gründen ungeeignet:

- Alle 7 identifizierten Studien (Bhattacharya 2016, Bosworth 2017, Gutierrez 2017, Lee 2006, Schneider 2008, Simmons 2000, Valenstein 2011) wurden im ambulanten und nicht im stationären Bereich (Pflegeheim) durchgeführt und sind damit für die Nutzenbewertung der PIV im stationären Bereich nicht geeignet.
- Nicht alle Studien haben patientenrelevante Endpunkte untersucht. In der Studie Lee 2006 finden sich lediglich Ergebnisse für den ergänzend zu betrachtenden Endpunkt Adhärenz. Ob und inwiefern sich aus dem beobachteten Effekt für den Endpunkt Adhärenz Aussagen über Effekte von patientenrelevanten Endpunkten ableiten lassen, bleibt damit unklar. In der Studie Simmons 2000 wurden weder patientenrelevante noch weitere auftragsgemäß zu berücksichtigende Endpunkte untersucht, sondern es wurden lediglich Ergebnisse zu Surrogatendpunkten berichtet (z. B. Veränderung des Blutdrucks, HbA1c-Wert-Veränderung). Auch aus diesen Ergebnissen lassen sich keine Schlussfolgerungen zu den Veränderungen in tatsächlich patientenrelevanten Endpunkten ziehen. Die Ergebnisse der Studie Simmons 2000 wären also auch unabhängig vom untersuchten Versorgungssektor für die vorliegende Fragestellung nicht verwertbar. Direkt patientenrelevante Endpunkte wurden nur in den folgenden Studien erhoben bzw. geplant: Bhattacharya 2016, Bosworth 2017, Gutierrez 2017, Schneider 2008, Valenstein 2011.

- In der Studie Bhattacharya 2016 wurde mit einer Studiendauer von 8 Wochen das Einschlusskriterium bezüglich der Studiendauer nicht erfüllt.
- In den Studien Bosworth 2017, Valenstein 2011 und Lee 2006 wurde die PIV laut verfügbaren Beschreibungen im Rahmen einer komplexen Intervention gegeben. Dabei unterschieden sich der Interventionsarm und der Komparatorarm dieser Studien nicht ausschließlich durch die PIV, sondern es wurden im Interventionsarm weitere Maßnahmen ergriffen, um die Arzneimittelgabe zu vereinfachen bzw. zu verbessern (i. d. R. ein intensiviertes Medikationsmanagement). Etwaige Effekte zu untersuchten Endpunkten lassen sich daher nicht (ausschließlich) auf die PIV zurückführen. Zwar kann angeführt werden, dass eine PIV ohne Medikationsmanagement nicht sinnvoll ist, aber ein Medikationsmanagement ohne PIV wäre ohne Weiteres umsetzbar und daher in der Kontrollgruppe auch durchzuführen.

Fehlende Übertragbarkeit der Ergebnisse der identifizierten Studien aus der Evidenzkartierung auf die Fragestellung der Nutzenbewertung

Bereits aus der Beschreibung der Studien der Evidenzkartierung wird ersichtlich, dass in diesen Studien Patientenkollektive und die PIV unter Rahmenbedingungen untersucht wurden, die sich maßgeblich von denen der vorliegenden Fragestellung (stationäre Pflege) und auch von dem deutschen Versorgungskontext in folgenden Punkten unterscheiden:

- Die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Arzneimitteln unterscheidet sich deutlich zwischen dem ambulanten und dem stationären Bereich (Pflegeheim). Diese läuft im ambulanten Bereich im Vergleich zum Pflegeheim deutlich weniger strukturiert ab. Das bedeutet konkret, dass die Patientinnen und Patienten bzw. ihre pflegenden Personen die Verordnungen selbst in einer (oder mehreren) Apotheke(n) einlösen, die korrekte Lagerung und richtige Einnahme der Arzneimittel (selbst) organisieren und sich um die rechtzeitige Folgeverordnung kümmern müssen. Im Pflegeheim wird dies vom Pflegepersonal übernommen. Da der Einsatz der PIV zudem ein umfangreiches Rezept- und Medikationsmanagement voraussetzt, stellt dies für ambulant versorgte Patientinnen und Patienten einen weitaus größeren Eingriff in den Prozess der Versorgung mit Arzneimitteln dar. So ist beispielsweise die Zusammenführung der Medikation für ambulant versorgte Patientinnen und Patienten deutlich schwieriger als für das Patientenkollektiv im Pflegeheim, für das regelhaft eine gepflegte Patientendokumentation vorliegen sollte. Folglich ist es auch denkbar, dass es im ambulanten Bereich beispielsweise zu anderen oder mehr Medikationsfehlern kommen kann, die sich potenziell unterschiedlich auf patientenrelevante Endpunkte auswirken können. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ambulanten Studien auf den stationären Sektor (Pflegeheim) kann daher nicht ausgegangen werden.
- Die untersuchten Patientenkollektive der identifizierten Studien weichen wesentlich von den Patientinnen und Patienten ab, die in den Pflegeheimen in Deutschland betreut werden (z. B. in der Studie Gutierrez 2017 Erwachsene ab 18 Jahre mit Depression, posttraumatischem Stress, Schizophrenie oder einer Kombination dieser Diagnosen

eingeschlossen, die mindestens 1 Medikation einnehmen mussten und in der Lage waren, ihre Medikationseinnahme selbst zu kontrollieren). Die Studien weisen zudem andere Rahmenbedingungen der PIV auf, als dies im deutschen Versorgungskontext der Fall ist (z. B. Verblisterung einzelner Medikamente und nicht der kompletten festen oralen Dauermedikation).

Weitere Studienlimitationen

Zu den maßgeblichen Gründen, dass alle Studien die Einschlusskriterien der Nutzenbewertung verletzen und die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Evidenzkartierung auf die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht gegeben ist, kommt zusätzlich hinzu, dass die Berichterstattung und Ergebnisdarstellung der erhobenen Endpunkte in den Studien generell mangelhaft ist. Beispielsweise wurden in der Publikation zur Studie Gutierrez 2017 von den (umfangreich geplanten) sekundären Endpunkten lediglich die Ergebnisse zu Symptomatik (gemessen über eine Änderung des OQ-45-Fragebogens [Outcome Questionnaire 45 Item Version]) zu unklaren und selektiv ausgewählten Zwischenzeitpunkten berichtet, nicht aber zum Studienende (12 Monate). Weitere Ergebnisse, z. B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben anhand des SF 36 [Short Form 36]) fehlen in den zur Verfügung stehenden Unterlagen komplett.

In der weiteren Studie Schneider 2008 berichten die Autoren einen statistisch signifikanten Vorteil im PIV-Arm für verschiedene Operationalisierungen des Endpunkts Adhärenz. Dieses Ergebnis beruht jedoch auf einer ggf. nachträglich durchgeführten Analyse von insgesamt etwa 75 % der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und ist nicht belastbar. Hinsichtlich der sekundären, patientenrelevanten Endpunkte wurde in der Studie Schneider 2008 lediglich berichtet, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied bei den Langzeitendpunkten (z. B. Angina Pectoris oder Hospitalisierung) gab. Es geht jedoch aus der Publikation nicht hervor, wie diese Erhebung erfolgte.

Zusammenfassung

Es liegt insgesamt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden einer Versorgung mit PIV gegenüber einer Versorgung ohne PIV im stationären Bereich (Pflegeheim) vor.

4.2 Bewertung der Wirtschaftlichkeit (Fragestellung 3)

In der Informationsbeschaffung wurden 11 Studien mit 14 Dokumenten als relevant für die Bewertung der Wirtschaftlichkeit identifiziert. In der fokussierten Informationsbeschaffung wurde 1 Publikation von Gerber et al. aus dem Jahr 2008 [16] gefunden, die auf ein ausführlicheres Gutachten von Lauterbach et al. aus dem Jahr 2006 [17] zurückgreift. Insgesamt enthielten 5 Studien und Dokumente Angaben zu Kosten und / oder den bei den Pflegekräften entstehenden Zeitaufwänden im stationären Pflegebereich [9,10,17-19]. Davon wurden 4 vergleichende und 1 nicht vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation identifiziert. Es wurden keine laufenden Studien identifiziert. Die letzte Suche fand am 31.07.2018 statt.

Die Datenextraktion für die Kosten erfolgte aus der Perspektive der GKV. Die Herstellungskosten für die Verblisterung wurden mit 1,60 € [9] bis 3,00 € [17,19] pro Wochenblister beziffert, die Dienstleistung der Apotheke bei der Verblisterung mit 1,50 € [9] bis 3,10 € pro Wochenblister [19]. Einsparungen durch vermiedenen Verwurf bei tablettengenaue Abrechnung, die bei der Verblisterung möglich sind, wurden in Höhe von 4,1 % [17] und 10,6 % [18] ermittelt, wobei die Berechnungsgrundlage verschieden war.

Die Datenextraktion für die Zeitaufwände der Pflegekräfte bei der Arzneimittelversorgung im Pflegeheim erfolgte aus der Perspektive des Pflegeheims. Im Rahmen der PIV wurden in den Studien Zeitersparnisse ausgewiesen. Beim Stellen von Arzneimitteln wurden Zeiteinsparungen im Median von 165 Minuten pro Station und pro Woche ausgewiesen [19]. Beim Koordinationsaufwand wurden Zeiteinsparungen im Median von 35 bzw. 58 Minuten pro Station und pro Woche angegeben [19]. Beim Verabreichen von Arzneimitteln mit PIV wurden keine Zeiteinsparungen festgestellt [19]. Preißner und Höing 2011 [10] gaben für alle Prozessschritte mit einer PIV insgesamt eine Zeitersparnis von ca. 15 Minuten pro Woche pro Bewohner im Median an. Dabei wurden ausschließlich die Zeitaufwände für die Versorgung mit festen oralen Arzneimitteln in einer Dauermedikation, die in der Regel verblisterbar sind, betrachtet.

Auf Basis der Informationssynthese sowie verschiedenen Limitationen aufgrund der schwachen Datenlage wurde unter Zuhilfenahme von mehreren Annahmen Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit aus Sicht der GKV durchgeführt. Unter der Annahme einer Ausgabe von 3,00 € pro Wochenblister und einer Ersparnis von 4,1 % für verblisterte Medikamente aus Sicht der GKV wäre eine Verblisterung ab einer Arzneimittelkostenhöhe von 73,17 € pro Woche bzw. 3804,88 € pro Jahr für verblisterte Arzneimittel pro Pflegeheimbewohnerin und -bewohner kostenneutral. Es wurden keine weiteren Kosten aus Sicht der GKV betrachtet.

Eine Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, wobei die Vergütung der Verblisterung pro Wochenblister und die Einsparung durch vermiedenen Verwurf variiert wurden. Im Ergebnis wären bei niedrigerer Vergütung von 1,50 € für die Verblisterung pro Woche Arzneimittelkosten je Wochenblister im Bereich von 14,15 € bis 46,88 € kostenneutral. Bei höherer Vergütung der Verblisterung von 4,50 € und entsprechenden Annahmen zum Verwurf müssten die Arzneimittelkosten je Wochenblister im Bereich von 42,45 € bis 140,63 € liegen, damit die Verblisterung unter gegebenen Annahmen ökonomisch ist.

Außerdem wurde hochgerechnet wie hoch die Zeitersparnis (nicht monetär) bei den Pflegekräften pro Pflegeheimbewohnerin und -bewohner bei einer Versorgung mit PIV ist. In den Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit wurden als Zeiteinsparungen 10,00 Minuten bis 15,84 Minuten pro Woche und pro mit Blister versorgter Pflegeheimbewohnerin und versorgtem Pflegeheimbewohner verwendet. Es erfolgte die Annahme, dass ca. 409 000 bis 614 000 der insgesamt ca. 818 000 vollstationär versorgten Patientinnen und Patienten im Pflegeheim verblisterte Arzneimittel erhalten. Die Zeiteinsparungen der Pflegekräfte durch die PIV ließen sich unter weiter getroffenen Annahmen mit 21,67 Minuten bis 51,48 Minuten pro Monat und pro Pflegeheimbewohnerin und -bewohner beziffern. Eine Sensitivitätsanalyse wurde nicht durchgeführt.

5 Fazit

Die PIV als eine Möglichkeit die Arzneimittelversorgung von Bewohnerinnen und Bewohnern von Pflegeheimen zu vereinfachen, wird schon lange intensiv und kontrovers diskutiert. Einerseits werden potenzielle Vorteile der PIV diskutiert (z. B. verbesserte Arzneimitteltherapiesicherheit, Entlastung des Pflegepersonals und damit verbundene Steigerung der individuellen Betreuungsqualität und somit Zufriedenheit der Pflegebedürftigen mit der Pflege). Andererseits sind potenziell auch Probleme mit dem Prozess verbunden (z. B. Kompetenzverlust beim Pflegepersonal in Bezug auf Arzneimittel, Vielzahl nicht verblisterbarer Arzneimittel, Verlust der Autonomie der Patientinnen und Patienten).

Trotz dieser intensiven Diskussion wurden im Rahmen dieses Rapid Reports nur wenige (7) prospektiv vergleichende Studien zur Kartierung der Evidenz zur PIV identifiziert. Bei 6 dieser Studien handelt es sich um RCTs. Die Studien wurden sämtlich im ambulanten Bereich und jeweils zu spezifischen Fragestellungen (z. B. Verblisterung einzelner Medikamente oder bei spezifischen Erkrankungen) durchgeführt. Keine dieser Studien wurde in Deutschland durchgeführt.

Für die eigentlich interessierende Fragestellung, den Nutzen einer PIV im stationären Bereich (Pflegeheim), wurde keine prospektive Interventionsstudie identifiziert. Da sich die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Arzneimitteln in diesen Studien deutlich zwischen dem ambulanten und dem stationären Bereich unterscheidet (z. B. hinsichtlich des Medikationsmanagements, Altersstruktur), können die Ergebnisse der ambulanten Studien nicht auf den stationären Bereich (Pflegeheim) übertragen werden. Insgesamt liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden der PIV im Vergleich zu einer Versorgung ohne PIV im stationären Bereich (Pflegeheim) vor.

Auch ist die Datenlage zur Versorgung mit einer PIV im stationären Bereich (Pflegeheim) hinsichtlich der Kosten, der bei den Pflegekräften entstehenden Zeitaufwände sowie bezüglich der Szenarien (unterschiedliche Verblisterungsverfahren und -orte, Digitalisierungsgrad der Pflegeheime, Verblisterung für stabil eingestellte vs. nicht stabil eingestellte Patientinnen und Patienten, vollständige vs. teilweise Verblisterung der Medikation bei fortbestehender Notwendigkeit der manuellen Bereitstellung (bestimmte Darreichungsformen, Akutmedikation) und Aufwand bei Umstellung der Medikation) unzureichend. Die Angaben aus der Literatur sind als sehr unsicher einzustufen. Die im Rahmen des Rapid Reports durchgeführte Analyse beruht auf vielen Annahmen und pragmatischen Ansätzen. Fundierte Aussagen können nicht getroffen werden.

In den identifizierten Studien wurden Kosteneinsparpotenziale durch vermiedenen Verwurf bei einer tablettengenauen Abrechnung sowie Einsparungen bei den Zeitaufwänden der Pflegekräfte durch die PIV beschrieben. Zusätzliche Ausgaben ergeben sich aus Sicht der GKV, wenn die Verblisterung vergütet wird. Zurzeit ist die Abrechnung der verblisterter Arzneimittel

nicht einheitlich gesetzlich geregelt. Eine umfassende Bewertung aufgrund der derzeitigen Datenlage ist nur schwer möglich.

Insgesamt können mangels valider Daten die Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit einer Versorgung unter PIV im stationären Bereich nicht abschließend bewertet werden. Die hier gezeigten Überlegungen zeigen beispielhaft die Wechselwirkung der Blistervergütung und der Einsparungen durch Verwurf. Neben der sehr unsicheren Datenlage ist zu beachten, dass dabei keine sonstigen Versorgungsausgaben für z. B. ambulante Arztkontakte oder stationäre Krankenhausaufenthalte, die sich aus Sicht der GKV bei einer Verblisterung verändern können, betrachtet werden konnten. Weiterhin wurden ausschließlich die Kosten der verblisterten Arzneimittel betrachtet.

Zusammenfassend besteht offensichtlich ein großer Forschungsbedarf, um die Fragen rund um den patientenrelevanten Nutzen der PIV, deren Auswirkungen auf die fachliche Kompetenz und arbeitsbezogene Lebensqualität der Pflegekräfte, Indikatoren im Hinblick auf die Arzneimitteltherapiesicherheit und wirtschaftliche Aspekte der Verblisterung zu beantworten. Die Konzeption und Durchführung aussagekräftiger Studien ist notwendig, um festzustellen, ob und wie sich die Versorgung von Patientinnen und Patienten im Pflegeheim durch den Einsatz der PIV verändert. Für die Fragestellung der Nutzenbewertung ist hierfür eine randomisierte kontrollierte Studie wünschenswert. Neben dem Nutzen und Schaden der PIV können in dieser Studie zugleich die Versorgungskosten und die Zeitaufwände der Pflegekräfte untersucht werden. Der vorliegende Bericht enthält einen Vorschlag für ein Studienkonzept einer solchen Studie.

Details des Berichts

A1 Details zum Hintergrund

A1.1 Einführung in die patientenindividuelle Verblisterung

Patientenindividuelle Verblisterung (PIV) ist die auf Einzelanforderung vorgenommene und patientenbezogene manuelle oder maschinelle Neuverpackung von Fertigarzneimitteln für bestimmte Einnahmezeitpunkte der Patientin oder des Patienten in einem nicht wiederverwendbaren Behältnis [1]. Bei der PIV werden die Arzneimittel aus ihren Originalverpackungen entnommen und anschließend entsprechend der individuellen Medikation der Patientin oder des Patienten in einer Apotheke oder einem externen Lohnherstellerbetrieb (sogenanntem Blisterzentrum) zusammengestellt und neu verpackt. Der Versorgungszeitraum entspricht meistens einer Woche [20].

Grundsätzlich eignen sich für die Verblisterung feste orale Darreichungsformen wie z. B. Tabletten, Dragees oder Kapseln [21]. Jedoch sind nicht alle Arzneimittel verblisterbar [20,21]. Zusätzlich zu hochaktiven Arzneimitteln (z. B. lichtempfindlichen Medikamenten) können insbesondere Arzneimittel mit besonderen Lagerbedingungen (z. B. Betäubungsmittel, gekühlt zu lagernde Arzneimittel), Arzneimittel mit variabler Dosierung (z. B. Phenprocoumon) oder auch Bedarfsmedikation (z. B. Schmerzmittel) und Arzneimittel zur Akutversorgung (z. B. Antibiotika) nicht verblisterbar werden. Auch ist die Teilung von Tabletten im Rahmen der PIV regelhaft nicht erlaubt (§ 21 Abs. 2 Nr. 1b AMG [3]) bzw. nur in seltenen Ausnahmefällen möglich (§ 34, Abs. 1 Nr. 3 ApBetrO [1]). Dies bedeutet zusammenfassend, dass sich für die Verblisterung vor allem die feste orale Dauermedikation eignet. Die Tabletten müssen dabei in der vom Arzt verschriebenen Stärke als ganze Tablette verfügbar sein. Die Angaben in der Literatur dazu, wie hoch der Anteil der nicht verblisterbaren Arzneimittel ist, schwanken deutlich zwischen 30 % bis zu 90 % [17,22,23] (siehe auch Abschnitt A4.3.2.3.3).

Die PIV sollte vor allem diejenigen Menschen bei der Organisation der Arzneimitteleinnahme unterstützen, die eine Vielzahl von Medikamenten einnehmen bzw. die diese Medikamente für ältere und pflegebedürftige Menschen bereitstellen. Im deutschen Versorgungskontext wird die PIV vor dem Hintergrund des demografischen Wandels und der damit verbundenen Herausforderungen insbesondere im Zusammenhang mit der stationären Versorgung (Pflegeheime) diskutiert (z. B. [10,22,24,25]).

Ende 2017 lebten in Deutschland 3,4 Millionen Pflegebedürftige, von denen ca. 818 000 Pflegebedürftige im Pflegeheim vollstationär betreut wurden [11]. Fast jeder 2. Pflegeheimbewohner erhält Schätzungen zufolge regelhaft 7 oder mehr verschiedene Arzneimittel täglich (ausgenommen der Bedarfsmedikation) [26] und die Anzahl der angewendeten Arzneimittel steigt mit zunehmendem Alter sprunghaft an [27]. Erschwerend kommt hinzu, dass die Arzneimittel meist von verschiedenen Ärztinnen und Ärzten verordnet werden und ggf. auch nicht alle für ältere Menschen geeignet sind [28-30]. Mit der steigenden Anzahl an chronisch kranken, multimorbiden und pflegebedürftigen Menschen nimmt auch die Komplexität der

Arzneimitteltherapie zu. Insgesamt steigt so auch der zeitliche Aufwand, den Pflegende für die ordnungsgemäße Versorgung von Pflegebedürftigen mit Arzneimitteln benötigen, was sich schwer mit dem Fachkräftemangel im Pflegebereich vereinbaren lässt [31]. Vor diesem Hintergrund wird die PIV insbesondere im Pflegebereich als eine Möglichkeit angesehen, einzelne Tätigkeiten des Arzneimittelversorgungsprozesses von stationären Pflegeeinrichtungen auszulagern. Ziel ist es so, Pflegende zu entlasten, die Arzneimitteltherapiesicherheit zu verbessern und insgesamt die Versorgung Pflegebedürftiger zu verbessern [32].

Schätzungen dazu, für wie viele Bewohnerinnen und Bewohner von Alten- und Pflegeeinrichtungen Medikamente verblisteret werden, schwanken zwischen 200 000 und 300 000 [33,34]. Gemessen an den ca. 818 000 vollstationär versorgten Pflegebedürftigen (Stand 2017 [11]) entspricht das einer Quote von ca. 25 % bis 37 %. Die PIV wird zwar auch für die Medikamente der Patientinnen und Patienten in der ambulanten Versorgung vorgenommen, der größte Anteil der verblisterten Arzneimittel wird heute jedoch an Alten- und Pflegeheime geliefert [35].

Für die Versorgung der Patientinnen und Patienten im Pflegeheim werden in der Regel sogenannte Multi-Dose-Blisters verwendet, d. h., alle notwendigen verblisterbaren Arzneimittel eines Einnahmezeitpunktes werden zusammen abgepackt. Dagegen werden bei Unit-Dose-Blistern alle Arzneimittel getrennt voneinander einzeln verpackt und nach Einnahmezeitpunkten sortiert [9]. Diese Art der Verpackung kommt zunehmend häufig in Krankenhäusern zum Einsatz [36], spielt in Pflegeheimen jedoch eine untergeordnete Rolle.

Bei der Multi-Dose-Verblisterung wird zwischen Schlauchblistern und Kartenblistern unterschieden. Beim **Schlauchblister** werden alle verblisterbaren Arzneimittel für einen Einnahmezeitpunkt zusammen in einer kleinen, transparenten Folientüte eingeschweißt. Auf jeder einzelnen Tüte werden mindestens Patientennamen, Verfalldatum des neu zusammengestellten Arzneimittels, Einnahmehinweise und Informationen zum Arzneimittel [1,3], teilweise mit einem Foto des Arzneimittels, aufgedruckt. Die Tüten werden nachfolgend in chronologischer Reihenfolge der Einnahmezeitpunkte aufgerollt und meist in einem Pappkarton mit Schlitz verpackt, aus dem die jeweils nächste abgepackte Tüte entnommen wird [19]. Weniger verbreitet ist der **Kartenblister**, bei dem auf einem Karton für jeden Einnahmezeitpunkt einzelne, transparente Vertiefungen aufgebracht sind (meist für 1 Woche mit je 4 Vertiefungen täglich). Jede Vertiefung wird dann mit allen verblisterbaren Arzneimitteln für einen Einnahmezeitpunkt befüllt. Die Vertiefungen werden nach Befüllung mit einer Folie versiegelt, durch die die Arzneimittel zur Einnahme durchgedrückt werden können. Auf jeder Karte werden analog zum Schlauchblister alle vorgeschriebenen Informationen zu der Patientin oder dem Patienten und den Dosierungszeitpunkten des jeweiligen Arzneimittels aufgedruckt [1,3].

International liegen bereits einige Erfahrungen mit dem PIV-Verfahren vor, vor allem in den skandinavischen Ländern, aber auch in den USA, Kanada, Großbritannien oder den Niederlanden [5,37,38]. Auch wurde die PIV in unterschiedlichen Studien untersucht (z. B. [6-8,18,19,39]). Zum daraus abzuleitenden Stellenwert der PIV gibt es allerdings kontroverse

Ansichten. Einerseits werden Vorteile der PIV diskutiert (z. B. verbesserte Arzneimitteltherapiesicherheit [AMTS], Entlastung des Pflegepersonals und damit verbundene Steigerung der individuellen Betreuungsqualität und somit Zufriedenheit der Pflegebedürftigen mit der Pflege). Andererseits sind potenziell auch Probleme mit dem Prozess verbunden (z. B. Kompetenzverlust beim Pflegepersonal in Bezug auf Arzneimittel, Vielzahl nicht verblisterbarer Arzneimittel, Verlust der Autonomie der Patientinnen und Patienten). Aktuelle und unabhängige Gutachten hierzu liegen nicht vor. Vor diesem Hintergrund sollen Nutzen und Wirtschaftlichkeit der patientenindividuellen Verblisterung für den Einsatz im stationären Bereich (Pflegeheim) im Rahmen dieses Rapid Reports bewertet werden.

In den nachfolgenden Textabschnitten werden einige Aspekte der Organisation der Arzneimittelversorgung in den Pflegeheimen erläutert, deren Verständnis für die Einordnung der Ergebnisse des vorliegenden Berichts wichtig erscheint (Abschnitt A1.2). Anschließend wird der aktuelle Stand der Diskussion um die potenziellen Auswirkungen der PIV auf die Arzneimittelversorgung ausführlich dargestellt (Abschnitt A1.3). Eine schematische Darstellung des Prozesses der stationären Arzneimittelversorgung mit und ohne PIV im Pflegeheim findet sich in Tabelle 20 (siehe A9).

A1.2 Multidisziplinärer Prozess der Arzneimittelversorgung im Pflegeheim

Der Medikationsprozess im Pflegeheim ist multidisziplinär und erfordert eine enge Zusammenarbeit und eine reibungslose, zeitnahe und verlässliche Kommunikation von allen Beteiligten: Pflegeheim, (heimversorgende) Apotheke und der Ärztinnen und Ärzte [40].

Der Prozess der Arzneimittelversorgung in Pflegeheimen fängt mit dem Zeitpunkt der Verordnung eines Medikaments durch den behandelnden Arzt bzw. die behandelnde Ärztin an und lässt sich ab diesem Zeitpunkt in mehrere Abschnitte bzw. Teilprozesse unterteilen [10]. Es wird darauf hingewiesen, dass aufgrund vertraglicher Gestaltungsspielräume zwischen den Beteiligten eine allgemeingültige Prozessbeschreibung schwierig ist und hier nur der regelhafte Ablauf abgebildet werden kann.

Arzneimittelversorgung im Pflegeheim ohne PIV

Rezeptmanagement und Arzneimittelbestellung

Bei der Arzneimittelversorgung im Pflegeheim ohne PIV finden das Rezeptmanagement und die Arzneimittelbestellung meist im Pflegeheim statt. Die Arzneimittel(-vorräte) werden dabei fortlaufend überprüft und in einer patientenindividuellen Pflegedokumentation festgehalten. Die Dokumentation erlaubt es, anstehende Bestandslücken rechtzeitig zu identifizieren und die benötigten Folgerezepte bei den verordnenden Ärztinnen und Ärzten nachzubestellen. Die Rezepte werden dann (meist) vom Heim selbst abgeholt, überprüft und nachfolgend an die heimversorgende Apotheke weitergereicht (je nach Vereinbarung kann die Abholung der Rezepte auch direkt durch die heimversorgende Apotheke erfolgen). Alle verordneten Arzneimittel werden dabei in der Pflegedokumentation des Heims erfasst (z. B. hinsichtlich Dosierung und tageszeitlicher Zuordnung der Medikamentengabe [41]). Alle Änderungen an

der verordneten Medikation sind in der Pflegedokumentation zu erfassen und an die heimversorgende Apotheke zu kommunizieren. Unstimmigkeiten bei (Folge-)Verordnungen sind zwischen den Beteiligten aufzuklären.

Es wird empfohlen, parallel dazu den Medikationsplan in der Apotheke zu pflegen und dabei auch die Selbstmedikation der Patientinnen und Patienten zu erfassen (deren schriftliche Einwilligung vorausgesetzt [42]). Die Apotheke übernimmt im Zusammenhang mit dem Medikamentenmanagementprozess zudem weitere Aufgaben, wie z. B. die Prüfung der ärztlichen Verordnung hinsichtlich Doppelverordnungen von unterschiedlichen Ärztinnen und Ärzten oder Wechselwirkungen zwischen verordneten Arzneimitteln [43]. Insgesamt scheint diese Prüfung allerdings im Rahmen der PIV leichter realisierbar zu sein [33,44] (siehe Abschnitt A1.3).

Wareneingang und Aufbewahrung der Arzneimittel im Pflegeheim

Nach Bestellung der angeforderten Arzneimittel in der Apotheke werden diese in handelsüblichen Normpackungen an das Pflegeheim geliefert. Im Pflegeheim finden dann eine Wareneingangskontrolle sowie eine – häufig noch händische – Bestandsdokumentation statt. Nachfolgend kann das Pflegepersonal die Arzneimittelpackungen beschriften, sofern dies noch nicht von der Apotheke vorgenommen wurde. Regelmäßig übernimmt diese Aufgabe jedoch die heimversorgende Apotheke, die die Arzneimittel zumindest mit dem Namen und Vornamen der Pflegeheimbewohnerin bzw. des Pflegeheimbewohners versieht und ggf. auch weitere Angaben auf der Arzneimittelpackung macht (z. B. Geburtsdatum, besondere Lagerhinweise, Einnahmehinweise [42]). Im Anschluss werden die Arzneimittel bewohnerbezogen und sachgerecht gelagert.

Stellen und Verabreichung der Arzneimittel

Die Arzneimittel werden in der Regel 1-mal pro Woche im Voraus gestellt. Die Arzneimittel werden dabei gemäß den Angaben in der Pflegedokumentation patientenindividuell nach Einnahmezeitpunkten in wiederverwendbare Wochendosiersysteme (sogenannte Dosetts) portioniert. Die meisten Dosiersysteme erlauben dabei eine Vorsortierung von 4 täglichen Einnahmezeitpunkten und 7 Tagen. Das wöchentliche Stellen wird dabei nur für diejenigen Arzneimittel vorgenommen, für die eine Portionierung im Voraus möglich ist (i. d. R. feste orale Dauermedikation). Falls notwendig, werden die Tabletten durch die Pflegenden geteilt. Ein Dosett ist vor jedem Einsatz zu reinigen und zu beschriften (z. B. Patientennamen, Einnahmehinweise) und Arbeitsschutzmaßnahmen sind beim Stellvorgang zu beachten (z. B. in Bezug auf CMR-Stoffe [C = krebserregend; M = mutagen, R = reproduktionstoxisch] [45]).

Das patientenindividuelle Stellen sollte unter definierten Bedingungen (z. B. Hygieneplan, separater Raum) durch qualifiziertes Personal stattfinden. Idealerweise werden die Arzneimittel durch eine Pflegekraft ohne Unterbrechung gestellt und die gestellten Arzneimittel sollten zur Vermeidung von Medikationsfehlern durch eine 2. Person überprüft werden [10,45]. In der Praxis ist diese ideale, zeitintensive Umsetzung allerdings nicht immer möglich [46,47]. Im Rahmen des Stellvorgangs kommt es zu weiteren Dokumentationsaufgaben für das

Pflegepersonal (z. B. Anbruchsdatum auf geöffneten Arzneimittelpackungen vermerken, ausgehende Packungen zur Nachbestellung erfassen). Kommt es nach dem Stellvorgang zu Änderungen der verordneten Arzneimittel, so werden die notwendigen Änderungen in den Dosetts vorgenommen (z. B. Entnahme / Austausch / Hinzufügen von Arzneimittel) und dokumentiert. Diese nachträgliche Änderung gestaltet sich jedoch nicht immer leicht, da die gestellte Medikation für die Pflegekraft häufig nicht eindeutig identifizierbar ist [33].

Zum jeweiligen Einnahmezeitpunkt werden alle vorab gestellten Arzneimittel für die Verabreichung vorbereitet, z. B. in einen Becher umgefüllt [33]. Zusätzlich werden auch alle weiteren Arzneimittel, die nicht im Voraus gestellt werden können, für die Verabreichung vorbereitet (z. B. flüssige Arzneimittel, Bedarfsmedikation, Inhalate, Suspensionen, Injektionen). Im Anschluss werden alle zu einem bestimmten Einnahmezeitpunkt vorgesehenen Arzneimittel an die Pflegeheimbewohnerinnen und -bewohner (möglichst zeitnah) weitergegeben.

Nach dem Verbrauch der jeweiligen Arzneimittelverpackung muss dafür gesorgt werden, dass die Verpackungen, die mit patientenindividuellen Daten beschriftet sind, sachgerecht entsorgt werden.

Änderungen der Arzneimittelversorgung im Pflegeheim durch die PIV

Die Arzneimittelversorgung im Pflegeheim nach Einführung der PIV wirkt sich insbesondere auf die Abläufe zur Versorgung mit verblisterbaren Arzneimitteln (also: feste orale Dauermedikation) und die damit verbundenen Aufgaben der einzelnen Beteiligten aus. Das Rezeptmanagement geht bei der Einführung der PIV jedoch regelhaft für alle verordneten Arzneimittel (verblisterbar bzw. nicht verblisterbar) auf die heimversorgende Apotheke über [45]. Die Apotheke pflegt zu diesem Zweck eine elektronische Kundendatei mit allen verordneten (und meist auch nicht verordneten) Arzneimitteln inklusive der Einnahmehinweise. So hat die Apotheke einen Überblick über die Reichweiten der verschriebenen Arzneimittel und kann rechtzeitig notwendige Folgerezepte bei den jeweiligen Ärztinnen und Ärzten beschaffen und die entsprechenden Arzneimittel bestellen. Da der von der Apotheke gepflegte Medikationsplan bei Verwendung der PIV regelhaft umfangreicher ist und die PIV einen disziplinierten Austausch zwischen den Beteiligten erfordert, kann sich eine Medikationsanalyse durch den Einsatz der PIV ggf. einfacher als ohne PIV gestalten [33,44] und die arzneimittelbezogenen Probleme (z. B. Wechselwirkungen) können durch die Einführung der PIV ggf. besser erkannt werden [33,48] (siehe auch Abschnitt A1.3).

Die Abläufe für die nicht verblisterbaren Arzneimittel ändern sich jedoch nur teilweise. Beim Pflegeheim bleibt z. B. weiterhin die Überprüfung der Arzneimittelvorräte für die Bedarfsmedikation (z. B. Schmerzmittel). Bei Bedarf informiert das Pflegeheim aber die heimversorgende Apotheke über die Notwendigkeit eines neuen Rezepts (und holt sie in der Regel nicht selbst von der Ärztin bzw. vom Arzt ab).

Nach dem Erhalt der Rezepte überprüft die heimversorgende Apotheke diese dahin gehend, welche Arzneimittel verblisterbar sind und welche nicht [1,20]. Es muss beispielsweise

sichergestellt sein, dass die verschiedenen Arzneimittel innerhalb eines Blisters weder in ihrer Qualität beeinträchtigt werden (z. B. durch Licht) noch bei gegenseitiger Berührung miteinander reagieren [49]. Wird die Verblisterung durch ein Blisterzentrum vorgenommen, erstellt die Apotheke nachfolgend einen Blisterauftrag mit allen dafür notwendigen Informationen (z. B. Name der Bewohnerin bzw. des Bewohners, Geburtsdatum, jeweiliger Medikationsplan, Name des Heimes, spezielle Einnahmehinweise) und übermittelt diesen an das Blisterzentrum, in der Regel auf elektronischem Weg [35,50]. Alternativ kann die Verblisterung auch manuell oder mithilfe eines eigenen Verblisterungsautomaten in der heimversorgenden Apotheke durchgeführt werden [1,4,21,49].

Wird die PIV von einem Blisterzentrum übernommen, erfolgt anschließend die (streng regulierte) Bestückung der nach Dosierungszeitpunkt beschrifteten Blister auf Grundlage des Blisterauftrags in einem Reinraum. Die Verblisterung erfolgt vollautomatisiert und EDV-kontrolliert [49]. Jeder Blister wird dabei fotodokumentiert, um zu einem späteren Zeitpunkt die korrekte Bestückung eindeutig nachzuweisen. Die Blister werden anschließend (meist per Großhandelslieferung) an die bestellende Apotheke gesendet. Diese ist nach einer abschließenden Qualitätskontrolle für die Freigabe der Blister zuständig und für deren Richtigkeit verantwortlich. Bei einer manuellen Verblisterung in der Apotheke werden die Arzneimittel in einem separaten Raum von pharmazeutischem Personal unter Anwendung des Vieraugenprinzips in 1-mal verwendbare Dosiersysteme sortiert [1,21]. Am Ende des Stellvorgangs werden die Dosiersysteme z. B. mithilfe einer automatischen Heißpresse versiegelt [21,49]. Die Apotheke hat zudem die Möglichkeit, mit einem eigenen Blisterautomaten selbst maschinell zu verblistern [49]. Unabhängig vom Herstellungsort der Blister werden diese nach finaler Prüfung durch die Apotheke zusammen mit den nicht verblisterbaren Arzneimitteln regelhaft, meist in Form von Schlauchblistern, 1-mal pro Woche an das Pflegeheim geliefert [35].

Nach dem Erhalt der Medikamente im Pflegeheim erfolgt die Wareneingangskontrolle. Der Abgleich der Arzneimittel mit der Pflegedokumentation im Pflegeheim erstreckt sich sowohl auf die nicht verblisterbaren Arzneimittel als auch auf die verblisterten Arzneimittel, ein Prozess, der auch bei Verwendung der PIV zeitliche Ressourcen benötigt [24]. Die Arzneimittel (verblistert und unverblistert) werden nachfolgend bewohnerbezogen und sachgerecht aufbewahrt und ihr Eingang in der Pflegedokumentation festgehalten.

Das Stellen der Medikamente im eigentlichen Sinne entfällt und wird durch die PIV von der heimversorgenden Apotheke (bzw. einem Blisterzentrum) übernommen (siehe oben). Ist die Teilung einer verblisterten Tablette patientenindividuell notwendig, so geschieht dies üblicherweise durch das Pflegepersonal, im besten Fall zeitnah vor der Arzneimittelgabe. In diesem Fall wird entweder auf eine Verblisterung des entsprechenden Arzneimittels verzichtet oder der Blister mit der zu teilenden Tablette wird deutlich gekennzeichnet, um sicherzustellen, dass den Bewohnerinnen und Bewohnern nicht fälschlicherweise eine ganze Tablette verabreicht wird.

Ergeben sich Änderungen am Medikationsplan, die bereits ausgelieferte Blister betreffen, können diese im Pflegeheim vorgenommen werden. Dies geschieht durch Auftrennen des Blisters, Entnahme bzw. Hinzufügen der geänderten Arzneimittel und Wiederverschluss des Blisters (z. B. durch Tesafilm). Eine Identifizierung der zu ändernden Medikation ist dabei durch die umfassende Information auf den Blisterbeuteln meist möglich (z. B. zu Form und Farbe der Arzneimittel im Blister). Es kann aber auch (insbesondere bei kritischen Änderungen) zum Verwurf und zu nachfolgender Neuproduktion des Blisters kommen. Alle Änderungen sind in der Pflegedokumentation festzuhalten. Insgesamt muss im Pflegeheim damit gerechnet werden, dass der Prozess der (Neu-)Verblisterung (im Gegensatz zum händischen Stellen) ggf. einige (wenige) Tage in Anspruch nimmt und die notwendigen, verblisterten Medikamente z. B. nicht am gleichen Tag geliefert werden können [49].

Zum jeweiligen Einnahmezeitpunkt werden alle verblisterten zusammen mit den nicht verblisterten Arzneimitteln für die Verabreichung vorbereitet und im Anschluss an die Bewohnerinnen und Bewohner des Pflegeheims weitergegeben. Gemäß Prüfvorschrift des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung (MDK) sollen bei der Verblisterung die Medikamente direkt aus der Blisterpackung gereicht werden [41].

Nach Verabreichung muss dafür gesorgt werden, dass die leeren Blisterbeutel, die mit sensiblen, personenbezogenen Daten bedruckt sind, sachgerecht entsorgt werden.

Unterschied der Arzneimittelversorgung ohne und mit PIV

Zusammenfassend ist in Bezug auf die Einführung der PIV festzuhalten, dass sich die Arzneimittelversorgung im Pflegeheim nach Einführung der PIV insbesondere auf die Aufgabenverteilung zwischen dem Pflegeheim und der heimversorgenden Apotheke auswirkt. Bei Einführung der PIV geht regelhaft das komplette Rezeptmanagement für alle verordneten Arzneimittel (verblisterbar und nicht verblisterbar) auf die heimversorgende Apotheke über. Im Pflegeheim ändern sich dabei die Abläufe zur Vorbereitung und Verabreichung der verblisterten Arzneimittel – diese werden nicht mehr vom Pflegepersonal manuell gestellt.

Die Auslagerung des Rezeptmanagements auf die heimversorgende Apotheke ändert allerdings nichts an der Notwendigkeit einer vollständigen und stets aktuellen Pflegedokumentation im Pflegeheim. Auch bleiben beim Pflegeheim die Überprüfung der Arzneimittelvorräte für die Bedarfsmedikation (z. B. Schmerzmittel), das Vorbereiten der nicht verblisterbaren Arzneimittel und die Kontrolle und Dokumentation nach Eingang der (verblisterten und unverblisterten) Arzneimittel. Der Anteil nicht verblisterbarer Arzneimittel ist dabei nicht unerheblich (siehe A1.1). Etwaige Vorteile, die mit der Einführung einer PIV diskutiert werden (siehe A1.3), ergeben sich für die nicht verblisterbaren Arzneimittel daher nicht unmittelbar.

Auch ist bei der PIV unverändert eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Pflegeheim, Apotheke und Arzt bzw. Ärztin notwendig. Diese soll, abhängig davon, wie diese Zusammenarbeit vor der Einführung der PIV organisiert wurde, angepasst und intensiviert werden (siehe Abschnitt A1.3). Sowohl mit PIV als auch ohne PIV müssen alle Informationen

über Änderungen am Medikationsplan allen Beteiligten schnell übermittelt werden (z. B. geänderte Dosierungen, abgesetzte / ausgetauschte Arzneimittel, vorliegende Komorbiditäten), da diese sonst schnell zu Fehlern bei der Verabreichung führen können. Alle Beteiligten verpflichten sich zwar zur strukturierten Zusammenarbeit und zu einem umfassenden Informationsaustausch [42,51]. In der Praxis der Heimversorgung scheint ein ideales Medikationsmanagement jedoch mühsam zu sein [44]. Es wird vor allem durch die unzureichende Vernetzung der Beteiligten, u. a. aufgrund fehlender einheitlicher elektronischer Kommunikations-Schnittstelle, erschwert. Der Informationsfluss zwischen dem Arzt bzw. der Ärztin, Pflegeheim und Apotheke ist je nach bevorzugter Vorgehensweise der Beteiligten immer noch sehr heterogen (z. B. Fax, Telefon oder E-Mail) und der Digitalisierungsgrad (Häufigkeit der digitalen Erfassung der Medikation und Verfügbarkeit von elektronischen Schnittstellen) wird insgesamt als ausbaufähig beschrieben [44,52]. Da der von der Apotheke gepflegte Medikationsplan bei Verwendung der PIV regelhaft umfangreicher ist und die PIV einen disziplinierten Austausch zwischen den Beteiligten erfordert, kann sich diese Prüfung durch den Einsatz der PIV einfacher als ohne PIV gestalten (siehe auch Abschnitt A1.3).

A1.3 Ziele und potenzielle Auswirkungen der patientenindividuellen Verblisterung auf die Arzneimittelversorgung (Schwerpunkt: Pflegeheim)

Zum Stellenwert der Verblisterung gibt es kontroverse Ansichten (z. B. [9,10,22,24,53-55]). Diese werden nachfolgend unterschiedlichen Themenbereichen zugeordnet und dargestellt.

Potenzielle Auswirkungen der PIV auf die Arzneimitteltherapiesicherheit (Aspekt: Medikationsfehler)

Eine erhöhte AMTS bei der medikamentösen Therapie wird meist als das wichtigste Argument zur Einführung der PIV diskutiert [18,21,22,39,56-58]. Durch Multimorbidität, Gebrechlichkeit und Polymedikation sind insbesondere Bewohnerinnen und Bewohner von Pflegeheimen einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen ausgesetzt [59,60]. Viele dieser identifizierten Nebenwirkungen beruhen laut Literatur auf Medikationsfehlern (z. B. falsches Stellen der Medikation, mangelhafte Kommunikation, nicht sachgerechte Lagerung) [40,61]. Unter einem Medikationsfehler versteht man dabei ein Abweichen von dem für die Patientin bzw. den Patienten optimalen Medikationsprozess, was zu einer grundsätzlich vermeidbaren Schädigung der Patientin bzw. des Patienten führt oder führen könnte [62]. Medikationsfehler können jeden Schritt des Medikationsprozesses betreffen und von jedem am Medikationsprozess Beteiligten (Pflegeheim, Apotheke, Ärztin bzw. Arzt) verursacht werden. Die Einführung der PIV ist in diesem Zusammenhang häufig mit der Hoffnung verbunden, dass sich insbesondere die durch das händische Stellen (also im Pflegeheim) verursachten Medikationsfehler reduzieren lassen [18,39].

Medikationsfehler durch manuelles Stellen

Untersuchungen zur Sicherheit beim Stellen in deutschen Pflegeheimen haben gezeigt, dass es teilweise zu hohen Fehlerraten beim händischen Stellen der Arzneimittel kommt [26,47,60,63-65].

So kamen beispielsweise Kohaupt et al. bei einer Studie mit 196 Bewohnern in 3 Pflegeheimen über 8 Wochen zu dem Ergebnis, dass bei 53 % der Bewohnerinnen und Bewohner 1 oder mehrere Medikationsfehler aufgetreten sind [63,65]. Die ermittelte Fehlerrate lag bei 1,3 % bezogen auf alle gestellten Arzneimittel. Den größten Anteil der Fehler nahm dabei mit 49,1 % die inkorrekte Tablettenteilung ein. Darüber hinaus traten am häufigsten fehlende Arzneimittel (22,0 %) und überzählige Arzneimittel (9,8 %) auf.

In einer weiteren Studie bei 778 Pflegeheimbewohnerinnen und -bewohnern in 11 Alten- und Pflegeeinrichtungen betrug die Fehlerrate durchschnittlich 2,5 % (Thürmann 2010 [60]). Bemerkenswert bei dieser Untersuchung war, dass die Fehlerraten zwischen den untersuchten Einrichtungen sehr unterschiedlich waren und von 0,4 % bis zu 6,9 % reichten, was auf große strukturelle Unterschiede in den untersuchten Heimen hindeutet. Zu einem ähnlichen Ergebnis hinsichtlich der strukturellen Unterschiede kam auch eine im Jahr 2002 von Amtsapothekern und Amtsapothekerinnen durchgeführte Studie, die in einer Zufallsstichprobe in Heimen untersuchten, ob die Arzneimittel für die einzelnen Patientinnen und Patienten richtig gestellt wurden [26]. Bei der Hälfte der Heime konnten keine Fehler beim Stellen festgestellt werden. Bei 30 % der Heime wurde nur jeweils ein Fehler festgestellt und etwa 2 Drittel aller festgestellten Fehler konzentrierten sich auf ca. 20 % der Heime.

Medikationsfehler bei der PIV

Gemäß Angaben in der Literatur kann die Fehlerquote durch die PIV auf bis zu 1:1 000 000 verringert werden [17,23].

Auch wenn die Fehlerquote bei der PIV sehr niedrig ist, so sind dennoch Fehler im Prozess möglich, die sich nachteilig auf das Medikationsmanagement auswirken und zu Medikationsfehlern führen können [54,55,66]. Untersuchungen weisen darauf hin, dass es durch die Einführung der Verblisterung zu einem (unnötigen) Weiterführen eines verordneten Arzneimittels kommen kann, da die verblisterten Arzneimittel nicht regelmäßig bzw. zu selten überprüft wurden [38,67,68]. In einer Studie von Belfrage et al. zeigte sich auch, dass ältere Patientinnen und Patienten mit einer PIV häufiger für Senioren nicht adäquate Arzneimittel einnahmen als solche ohne verblisterte Arzneimittel [69].

Zudem bezieht sich die bei der PIV beschriebene niedrige Fehlerquote auf die in der EDV hinterlegten Arzneimittel, was einen korrekten und aktuellen Medikationsplan in der heimversorgenden Apotheke voraussetzt. Medikationsfehler können sich jedoch auch dadurch ergeben, dass Änderungen im Kommunikationsprozess zwischen den Beteiligten (Arzt bzw. Ärztin, Pflegeheim, Apotheke und ggf. dem beauftragten Blisterzentrum) verloren gehen. Insbesondere bei kurzfristigen Arzneimitteländerungen ist hier eine reibungslose und zeitnahe Kommunikation unabdingbar, was seitens des Deutschen Berufsverbands für Pflegeberufe (DBfK) als Herausforderung angesehen wird [22]. Möglicherweise können so notwendige Anpassungen an gefertigten Blistern im Kommunikationsprozess verloren gehen und nicht vorgenommen werden.

Potenzielle Auswirkungen von Medikationsfehlern

Insgesamt ist jedoch auch festzuhalten, dass die PIV zwar das Potenzial birgt, Medikationsfehler zu vermeiden, allerdings führen auch nicht alle Medikationsfehler direkt zu einem spürbaren Nachteil für die Patientin bzw. den Patienten [70,71], wie z. B. einem unerwünschten Ereignis (UE) oder einer Hospitalisierung. In einer Untersuchung von Bates et al. zu UEs nach Medikationsfehlern zeigte sich beispielsweise, dass nur ca. 1 % der detektierten Medikationsfehler auch zu Nebenwirkungen geführt haben [72]. Letztendlich wäre aber die Frage nach diesen patientenrelevanten Vor- und Nachteilen aus Perspektive der Patientinnen und Patienten relevant und auf Basis aussagekräftiger Studien zu beantworten.

Potenzielle Auswirkungen der PIV auf die AMTS (Aspekt: verbesserte Kommunikation / verbessertes Medikationsmanagement)

Durch die Einführung der PIV in Pflegeheimen ändert sich die Organisation der Arzneimittelversorgung im Pflegeheim (siehe dazu auch Abschnitt A1.2). Als positiver Aspekt bei Einführung der PIV wird häufig die verbesserte Kommunikation zwischen allen Beteiligten (Apothekerinnen und Apotheker, Pflegepersonal, Ärztinnen und Ärzte) angebracht [17,19,73], da insbesondere eine mangelnde Kommunikation häufig eine potenzielle Ursache für vermeidbare Medikationsfehler ist [26]. Die PIV führe zu einer intensiveren Einbindung der Apotheke als zusätzliche Kontrollinstanz im pflegeheimspezifischen Arzneimittelversorgungsprozess. Auf diese Weise könne ein besseres Medikationsmanagement erfolgen und potenzielle Medikationsfehler (z. B. Wechselwirkungen, Doppelverordnungen, Über- und Unterdosierungen) könnten leichter erkannt und vermieden werden [19]. Insbesondere da für eine richtige und komplette Verblisterung die Zusammenführung aller Rezepte bzw. Arzneimittel in der gleichen Apotheke notwendig sei und alle Beteiligten die dafür relevanten Informationen zeitnah austauschen müssen [33,56].

In Fachkreisen besteht Übereinstimmung, dass wirksame Maßnahmen zur Vermeidung von Medikationsfehlern zwingend die Kenntnis der Gesamtmedikation der jeweiligen Patientin bzw. des jeweiligen Patienten voraussetzen [74,75]. Vor diesem Hintergrund wird die PIV daher als Disziplinierungsinstrument zur Umsetzung eines guten Medikationsmanagements angesehen, das die Beteiligten zur besseren Zusammenarbeit zwingt [44].

Der Aspekt der notwendigen verbesserten Zusammenarbeit zwischen den Beteiligten wird allerdings auch kontrovers diskutiert, wie es sich in einem Pilotprojekt zum Einsatz der PIV in Pflegeheimen zeigte [17]: Teilweise wurde in der Studie beobachtet, dass mit dem Einsatz von Arzneimittel-Blistern die Absprachen der Patienten-Medikation zwischen Apotheken, Arztpraxen und Pflegeheim zunahmen und so beispielsweise unerwünschte Wechselwirkungen durch die Verblisterung behoben wurden. Gleichzeitig wird allerdings auch darauf hingewiesen, dass die notwendige gute Zusammenarbeit zwischen den am Pilotprojekt Beteiligten (Arztpraxen, Apotheken, Pflegeheim) nicht immer gegeben war.

Potenzielle Auswirkungen der PIV auf die Pflegekräfte

Zeitaufwände

Wie bereits angeführt, ist ein wesentliches Ziel der Einführung einer PIV die Entlastung des Pflegepersonals im Pflegeheim, da durch die externe Zusammenstellung von verblisterbaren Arzneimitteln das (zeitintensive) Stellen der Arzneimittel entfällt [10,17-19,39,53,56]. Ob sich dadurch wirklich freie Ressourcen der Pflegenden ergeben, wird allerdings insbesondere vonseiten der Pflegekräfte kontrovers diskutiert [22,24].

Die umfassende Aufbereitung und Bewertung der zu diesem Aspekt vorliegenden wissenschaftlichen Literatur sind Gegenstand des vorliegenden Rapid Reports und werden daher ausführlich in Abschnitt A4.3 diskutiert.

Weitere potenzielle Auswirkungen der PIV auf die Pflegekräfte

Einige Publikationen im Zusammenhang mit der PIV legen nahe, dass durch die Verblisterung der inhaltliche Bezug zu den Arzneimitteln verloren gehen kann [22,57]. Dies könne dazu führen, dass beispielsweise das Erkennen von Nebenwirkungen und Wechselwirkungen im Zusammenhang mit der Therapie schwerer würde, da der alltägliche Umgang mit Arzneimitteln fehle [24,76]. Für das Pflegepersonal wird dies teilweise als Verlust der fachlichen Kompetenz empfunden, da das Bereitstellen von Medikamenten einen Bestandteil der beruflichen Identifikation vieler Pflegenden darstellt [22,57,76].

Ein Projekt zur Untersuchung der „Arzneimittelversorgung von Heimbewohnern“ kam zu dem Ergebnis, dass 62 % der befragten Heimbereichsleitungen die Verblisterung als „nicht hilfreich“ einstufen [77]. Als Hauptgründe konnten auch hier der mögliche, drohende Verlust an Übersichtlichkeit und Kontrollmöglichkeiten identifiziert werden. Diese Befürchtung wird allerdings auch teilweise als unbegründet angesehen, da durch die auf die Blister aufgedruckten Informationen zu den verabreichten Arzneimitteln die relevante Information direkt beim Patienten verfügbar ist und die intensivierete Zusammenarbeit mit den Apotheken das Pflegepersonal in seiner Fachkompetenz unterstütze [19,23].

Kommt es durch die Verblisterung zu weniger Fehlern im Medikationsprozess, so kann sich dies auch auf die arbeitsbezogene Lebensqualität der Pflegekräfte auswirken, da (selbstverursachte) Fehler und ihre Folgen Pflegenden extrem belasten [78]. Daneben könnten die besseren Arbeitsbedingungen bei den Pflegekräften insgesamt zu mehr Zufriedenheit im Beruf beitragen [22].

Potenzielle Auswirkungen der PIV auf Patientinnen und Patienten (Pflegeheim)

Mit der Einführung der PIV wird aufgrund des möglichen Vorteils der PIV hinsichtlich der Vermeidung der Medikationsfehler (siehe Textabschnitt oben) häufig die Hoffnung verbunden, dass sich die Verblisterung positiv auf patientenrelevante Endpunkte bei den Patientinnen und Patienten auswirkt (z. B. weniger Nebenwirkungen durch die Vermeidung von Medikationsfehlern oder ein Vorteil bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wie Hospitalisierungen

[18,19,79]). In diesem Zusammenhang wird auch diskutiert, dass sich durch die PIV die Adhärenz verbessert. Ob es diesen Vorteil bei der Arzneimittelversorgung mit der PIV im Vergleich zu der Arzneimittelversorgung ohne PIV tatsächlich gibt, wird in dem vorliegenden Bericht untersucht. Zum Aspekt Adhärenz siehe auch den nachfolgenden Textabschnitt.

Für den Ablauf des Alltags der Patientinnen und Patienten im Pflegeheim hat die PIV meist keinen großen Einfluss. Es macht für sie keinen nennenswerten Unterschied, ob sie die Medikamente mit oder ohne Blister erhalten, da das Pflegepersonal in beiden Fällen (regelmäßig) die Vorbereitung der Arzneimittel übernimmt. In diesem Zusammenhang wird folglich diskutiert, dass eine Verbesserung der Lebensqualität der Mehrzahl der Pflegeheimbewohnerinnen und -bewohner durch eine Vereinfachung der Medikamenteneinnahme, wie sie für ambulant versorgte Patientinnen und Patienten im häuslichen Umfeld denkbar wäre, entfällt bzw. eine neutrale Auswirkung hat [17,18,39]. Für noch weitgehend selbstständige Bewohner und Bewohnerinnen lässt sich durch die PIV allerdings eine kurzzeitige, eigenverantwortliche Versorgung mit Arzneimitteln für Zeiten außerhalb des Pflegeheims leichter organisieren (z. B. für einen Wochenend-Aufenthalt), indem die Blister für die entsprechenden Tage an die Patienten (oder deren Angehörige) ausgehändigt werden [79].

Auch die Frage, ob sich die PIV auf das Patientenwissen über die eingenommenen Arzneimittel auswirkt, wird in der Literatur kontrovers diskutiert [80,81] und scheint auch für Pflegeheimbewohnerinnen und -bewohner aufgrund der Organisation der Arzneimittelversorgung weniger relevant zu sein.

Potenzielle Auswirkungen der PIV auf die Adhärenz

Adhärenz – häufig auch als Therapietreue bezeichnet – beschreibt das Einverständnis der Patientin bzw. des Patienten, die mit der Ärztin bzw. dem Arzt gemeinsam vereinbarten Therapieempfehlungen nach besten Möglichkeiten einzuhalten [82]. Die Verbesserung der Adhärenz wird häufig als möglicher Vorteil der Einführung einer PIV postuliert [53,80,83] und daher auch oft als primärer Endpunkt in entsprechenden Studien oder systematischen Übersichtsarbeiten definiert [6,7,80,84-87]. Die langfristige, regelmäßige und korrekte Einnahme von Arzneimitteln wird dabei als eine wesentliche Voraussetzung für einen Therapieerfolg angesehen [88]. Bei vielen Dauertherapien wurden jedoch nur Einnahme-Raten um 50 % ermittelt [82,89] und es wird vermutet, dass eine unzureichende Einnahmetreue die Effektivität evidenzbasierter Therapien mindere [88,90].

Die verbesserte Adhärenz an sich ist jedoch kein patientenrelevanter Endpunkt, sondern ein Surrogatendpunkt. Surrogatendpunkte werden in der medizinischen Forschung häufig als Ersatz für patientenrelevante Endpunkte verwendet, meist um Aussagen zum patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen früher und einfacher zu erhalten [91-93]. Die meisten Surrogatendpunkte sind jedoch in dieser Hinsicht nicht verlässlich und können bei der Nutzenbewertung irreführend sein [94,95]. Ein Surrogatendpunkt kann nur dann als valide gelten, wenn der Effekt auf den zu ersetzenden patientenrelevanten Endpunkt (wie zum Beispiel Verminderung von Nebenwirkungen) durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt in einem ausreichenden Ausmaß

erklärt wird [96,97]. Sofern verbesserte Adhärenz grundsätzlich mit einem verbesserten (patientenrelevanten) Therapieergebnis einhergeht, kann man davon sprechen, dass Adhärenz ein valides Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Theoretisch ist allerdings bei verbesserter Adhärenz auch ein unverändertes Therapieergebnis (z. B. bei Dosierung im Sättigungsbereich) oder eine erhöhte Nebenwirkungsrate denkbar, weshalb nicht per se von einem positiven Zusammenhang zwischen Adhärenz und Therapieergebnis ausgegangen werden kann. Dieser konsistent positive Zusammenhang über mehrere Studien konnte bis jetzt noch nicht eindeutig nachgewiesen werden [12,98-100]. Im Bereich der PIV sahen beispielsweise Bhattacharya et al. in einer (vergleichsweise kleinen) Studie, dass durch den Einsatz einer Dosierungshilfe zwar die Adhärenz verbessert wurde, allerdings litten die Patientinnen und Patienten auch häufiger unter Nebenwirkungen, die die Autoren der Studie mit der erhöhten Arzneimittel-Dosierung (infolge einer verbesserten Adhärenz) in Verbindung bringen [12].

Im Zusammenhang mit dem Einsatz der PIV im Pflegeheim ist für den Endpunkt Adhärenz zudem folgender Aspekt zu beachten: Eine mangelnde Therapietreue ist meist auf vielfältige Ursachen zurückzuführen: Man unterscheidet z. B. zwischen beabsichtigter und unbeabsichtigter Nichtadhärenz [101]. Mit dem Einsatz der PIV ist insbesondere die Hoffnung verbunden, die unbeabsichtigte Nichtadhärenz – meist verursacht durch Vergesslichkeit – zu minimieren, da die verordneten Arzneimittel den Patientinnen und Patienten einnahmezeitbezogen zur Verfügung stehen und die Einnahme daher seltener vergessen wird [88]. Dies ist für den Einsatz einer PIV im ambulanten Bereich nachvollziehbar, da die Patientin bzw. der Patient hier für die eigene Arzneimittelversorgung und -einnahme in der Regel selbst verantwortlich ist. Die Organisation der Arzneimittel und die Zusammenstellung gemäß einer ärztlichen Verordnung im Pflegeheim übernehmen jedoch regelhaft die Pflegekräfte, unabhängig davon, ob verblisterter wurde oder nicht (siehe Abschnitt A1.2). Vergesslichkeit als Grund für mangelnde Adhärenz ist folglich eher zu vernachlässigen. Die Therapietreue ist daher unter den Bedingungen der Heimversorgung per se vergleichsweise hoch, und Auswirkungen auf die (unbeabsichtigte) Adhärenz durch den Einsatz der PIV lassen sich – wenn überhaupt – eher in der ambulanten Versorgung erwarten [9].

Berücksichtigung der Patientenautonomie bzw. der Eignung der Patientinnen und Patienten für die PIV

Unter dem Gesichtspunkt der Autonomie der Pflegeheimbewohnerinnen und -bewohner ist zu beachten, dass der Patientenwunsch, eine eigene Apotheke und eine eigene Arztpraxis zu wählen und die Medikamente selbst zu verwalten und einzunehmen, immer berücksichtigt werden sollte [102]. Auch sind nicht alle Patientinnen und Patienten gleichermaßen für die PIV geeignet und die Vor- und Nachteile einer Verblisterung sollten patientenindividuell abgewogen werden [56]. Beispielsweise ist für palliative Patientinnen und Patienten, deren Medikation sich laufend ändert, eine Verblisterung nicht sinnvoll. Dementsprechend sollte die Umstellung auf eine Arzneimittelversorgung mittels PIV für jeden Bewohner individuell

entschieden werden, auch wenn bei Einführung der PIV die Versorgung aller Bewohnerinnen und Bewohner eines Pflegeheims organisatorisch einfacher ist.

Potenzielle Auswirkungen der PIV auf die Wirtschaftlichkeit

Diskutiert im Zusammenhang mit der Einführung einer PIV im Pflegeheim werden auch die potenziellen Auswirkungen auf die Wirtschaftlichkeit. Denkbar sind sowohl Kosteneinsparungen (z. B. durch weniger Arzneimittelverwurf und tablettengenaue Abrechnung und geringere Versorgungskosten [17-19,22,79,103]) als auch Mehrkosten (z. B. durch die datenschutzkonforme Entsorgung von Müll, die Vergütung der Verblisterung selbst [19]).

Die umfassende Aufbereitung und Bewertung der zu diesem Aspekt vorliegenden wissenschaftlichen Literatur ist Gegenstand des vorliegenden Rapid Reports und wird daher ausführlich in Abschnitt A4.3 diskutiert.

Weitere potenzielle Auswirkungen der PIV (Schwerpunkt: Pflegeheim)

Darüber hinaus gibt es weitere Aspekte, die möglicherweise durch die Einführung der PIV im Pflegeheim beeinflusst werden. Als Vorteil bei der PIV (Schlauchblister) werden die frei wählbaren Einnahmezeitpunkte angeführt [57], da die Einnahme nicht auf die in Dosetts häufig vorgegebenen 4 Einnahmezeitpunkte / Tag beschränkt ist, sodass z. B. problemlos eine Arzneimittelgabe vor, zu oder nach der Mahlzeit realisierbar und eindeutig gekennzeichnet ist. Zu bedenken ist jedoch, dass diese höhere Anzahl an möglichen Einnahmezeitpunkten (im Vergleich zur normalen Versorgung) auch zu einer zeitlichen Mehrbelastung der Pflegekräfte führen kann [79].

Auch eine Verbesserung der hygienischen Bedingungen bei der Arzneimittelversorgung wird als Vorteil diskutiert [19], weil die Verblisterung strengen Hygienevorschriften unterliegt. In der Organisation des Pflegealltags als positiv wird im Zusammenhang mit der PIV auch angeführt, dass die Versorgung mit verblisterten Arzneimitteln auch bei personellem Engpass (durch Urlaub oder Krankheit) sichergestellt ist [35] und die Personalplanung insgesamt verbessert werden kann [17]. Was den sachgerechten Umgang mit Arzneimitteln betrifft, soll die PIV in Pflegeheimen die zweckgebundene Verwendung der Medikamente [19] verstärken und eine Manipulation der gestellten Medikamente verhindern [49].

Als weiterer potenzieller Nachteil wird der zusätzliche Abfall, der durch das Pflegepersonal gesondert gesammelt und der Entsorgung zugeführt werden muss, diskutiert [22,39]. Dieser entsteht dadurch, dass der Blister im Vergleich zum herkömmlichen Stellen nur 1-mal verwendet wird. Zudem muss bei der Entsorgung der Datenschutz der Pflegeheimbewohnerinnen und -bewohner gewährleistet sein: Auf den Blistertüten sind sensible personenbezogene Daten aufgedruckt, sodass die Blister nicht mit dem herkömmlichen Müll entsorgt werden dürfen [56]. Stattdessen müssen die leeren Verpackungen umgehend unkenntlich gemacht werden, entweder direkt durch das Personal in den Pflegeheimen oder durch den versorgenden Apotheker, der diese leeren Verpackungen abholt und anschließend ebenfalls umgehend vernichtet [19].

Zudem können sich Komplikationen in der Arzneimittelorganisation auch im Pflegealltag ergeben (z. B. keine Möglichkeit zum Nachstellen beim Verlust von Medikamenten [9]).

Die Praxis zeigt auch, dass die verblisterten Arzneimittel durch das Entpacken aus der Primärverpackung der Gefahr der Beschädigung und ungewollten Veränderung ausgesetzt sind (z. B. Licht-, Druck- und Lagerschäden [56,104]). Zudem gibt es meist keine offiziellen Angaben dazu, ob die verblisterten Arzneimittel miteinander reagieren und prinzipiell für eine Verblisterung geeignet sind [105]. Das Ausmaß und die Bedeutung dieses Problems werden insgesamt kritisch diskutiert [106-108].

A1.4 Vergütung der Verblisterung

Die Preisfindung für die patientenindividuelle Verblisterung und die Abrechnung mit den gesetzlichen Krankenkassen ist zurzeit nicht einheitlich gesetzlich geregelt. Nach § 1 Abs. 3 Satz 1 Nr. 7 der Arzneimittelpreisverordnung sind die aufgrund ärztlicher Verordnungen entnommenen Teilmengen aus Fertigarzneimitteln, soweit ihre Darreichungsform, Zusammensetzung und Stärke unverändert bleibt, von den Preisspannen und Preisen der Apotheken ausgenommen [109]. Es können Vereinbarungen zu den Verfahren für die Berechnung der Apothekenabgabepreise zwischen Sozialleistungsträger und Apotheken oder deren jeweiligen Verbänden getroffen werden [109].

Die Vereinbarungen zur Abrechnung der Verblisterung mit den gesetzlichen Krankenkassen werden bisher nur begrenzt wahrgenommen. In der gegenwärtigen Praxis sind Kostenbeiträge der Patienten oder der Pflegeheime an die Apotheken eine Möglichkeit, um verblisterte Arzneimittel in den Pflegeheimen anzubieten und zu finanzieren. Die Abrechnung der verblisterten Arzneimittel in den Apotheken erfolgt analog zur packungsbezogenen Abrechnung ohne Verblisterung [110].

A2 Projektverlauf

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat am 14.06.2018 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der patientenindividuellen Verblisterung beauftragt. Eine Konkretisierung der Fragestellungen fand in einem gemeinsamen Gespräch mit dem BMG am 28.05.2018 im IQWiG statt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige über die Beantwortung eines Fragebogens und die Bearbeitung konkreter inhaltlicher Fragen eingebunden.

Während der Erstellung der Projektskizze wurden Betroffene (im Pflegeheim sowie in einem Blisterzentrum) konsultiert, um dadurch den konkreten Prozess der patientenindividuellen Verblisterung besser kennenzulernen, die Auswirkungen einer patientenindividuellen Verblisterung auf die Betroffenen in einem Pflegeheim besser zu verstehen und sie zu den für sie relevanten Zielen der Verblisterung zu befragen. Die Einbindung erfolgte dabei jeweils vor Ort. Selbstangaben der Betroffenen zu potenziellen Interessenkonflikten wurden dabei nicht abgefragt.

Die Bearbeitung des Projekts erfolgte durch eine interne Projektgruppe. Auf Basis einer Projektskizze wurde ein Rapid Report erstellt. Dieser Bericht wurde an das Bundesministerium für Gesundheit übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

A3 Details der Methoden

A3.1 Fragestellung 1: Kartierung der Evidenz

A3.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A3.1.1.1 Population

In die Kartierung der Evidenz wurden Studien mit Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrer Erkrankung eingeschlossen. Eine Patientin oder ein Patient war dabei durch die Einnahme eines patientenindividuell verblisterbaren Arzneimittels definiert. Es wurden Patientinnen und Patienten im ambulanten und stationären Bereich berücksichtigt.

A3.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention war eine Arzneimittelgabe unter Verwendung einer PIV. Die Verblisterung konnte dabei sowohl manuell als auch maschinell erfolgen.

Die Vergleichsintervention war eine Arzneimittelgabe ohne Verwendung einer PIV.

Die PIV bzw. der Vergleichsarm konnten dabei Teil einer komplexen Intervention sein (z. B. eines umfassenden Medikationsmanagements).

A3.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Im Rahmen der Evidenzkartierung erfolgte keine Bewertung der Studien. Eine Einschränkung der Studien in Bezug auf die untersuchten Endpunkte erfolgte für Fragestellung 1 (Evidenzkartierung) daher nicht.

A3.1.1.4 Studientypen

Die Auswahl der Studientypen für die Evidenzkartierung erfolgte im Hinblick darauf, dass auf Basis der für die Evidenzkartierung identifizierten Studien eine weitere Selektion der Studien für die Fragestellung 2 (Nutzenbewertung) erfolgt (siehe Abschnitt A3.2).

Für die Evidenzkartierung wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) als relevante wissenschaftliche Literatur herangezogen.

Darüber hinaus wurden gemäß Auftragsschreiben des BMG auch prospektive Studien für die Erstellung der Evidenzkartierung berücksichtigt. Da für die sich an die Erstellung der Evidenzkartierung anschließende Bewertung des Nutzens der PIV Studien mit ausreichender Ergebnissicherheit vorliegen sollen, fand allerdings eine Beschränkung auf prospektive nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen und aktiver Gruppenzuteilung nach vorab geplanter Regel statt.

Nicht relevant waren prospektive Kohortenstudien sowie Studien mit einem niedrigeren Evidenzlevel.

A3.1.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen wurden Studien mit einer Mindeststudiendauer von 4 Wochen.

In der Versorgung wird eine PIV regelhaft für die (verblisterbare) Dauermedikation durchgeführt, wohingegen eine kurzfristig gereichte Bedarfsmedikation separat – also ohne Verblisterung – verabreicht wird [22]. Für den Einschluss in die Evidenzkartierung ist daher eine Mindeststudiendauer von 4 Wochen sinnvoll.

A3.1.1.6 Sonstige Studiencharakteristika

Publikationszeitraum

Es wurden Studien eingeschlossen, die ab dem Jahr 2000 publiziert wurden. Bei der PIV handelt es sich um ein technisch anspruchsvolles und in der Regel computergestütztes Verfahren. Die technischen Voraussetzungen haben sich seit dem Jahr 2000 jedoch rasant weiterentwickelt, sodass davon auszugehen ist, dass sich damit auch der Prozess der PIV verändert hat. Ergebnisse aus Studien, die vor dem Jahr 2000 publiziert wurden, sind daher wahrscheinlich nicht auf den aktuellen Versorgungskontext übertragbar und wurden nicht berücksichtigt.

Mindestpatientenzahl für prospektive nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Bezogen auf die prospektiven nicht randomisierten vergleichenden Interventionsstudien sollten nur solche mit einer Mindestpatientenzahl von insgesamt 50 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden. Diese Mindestgröße wurde als sinnvoll zur Einschätzung einer adäquaten Confounderkontrolle erachtet, die für den Einschluss dieses Studientyps für die Nutzenbewertung (Fragestellung 2) geplant war (siehe Abschnitt A3.2).

A3.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen mussten, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss – Evidenzkartierung

Einschlusskriterien	
EE1	Patientinnen und Patienten (stationär oder ambulant) jeglicher Indikation (siehe Abschnitt A3.1.1.1)
EE2	Prüfintervention: Arzneimittelgabe unter Verwendung einer PIV ^a (siehe Abschnitt A3.1.1.2)
EE3	Vergleichsintervention: Arzneimittelgabe ohne Verwendung einer PIV ^a (siehe Abschnitt A3.1.1.2)
EE4a	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studien (RCTs, siehe Abschnitt A3.1.1.4)
EE4b	Studientyp: prospektive nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit aktiver Gruppenzuteilung nach vorab geplanter Regel und zeitlich paralleler Kontrollgruppe (siehe Abschnitt A3.1.1.4) sowie einer Mindestpatientenzahl von insgesamt 50 Patientinnen und Patienten (siehe Abschnitt A3.1.1.6)
EE5	Vollpublikation verfügbar ^b
EE6	Mindeststudiendauer von 4 Wochen (siehe Abschnitt A3.1.1.5)
EE7	Publikationszeitraum: Publikationen ab dem Jahr 2000 (siehe Abschnitt A3.1.1.6)
EE8	Sprache: keine Einschränkung (Jedoch muss für Publikationen in nicht englischer oder nicht deutscher Sprache ein englischer Titel und in der Regel auch ein englischer Abstract vorhanden sein, aus denen die Relevanz der Studie hervorgeht.)
<p>a: Die patientenindividuelle Verblisterung bzw. der Vergleichsarm können dabei Teil einer komplexen Intervention sein (z. B. eines umfassenden Medikationsmanagements).</p> <p>b: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [111] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statement [112] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EE: Einschlusskriterium für die Fragestellung 1 (Evidenzkartierung); ICH: International Conference of Harmonization; PIV: patientenindividuelle Verblisterung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

A3.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien EE1 (Population), EE2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und EE3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt waren. Lagen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, sollte auf diese Analysen zurückgegriffen werden. Studien, bei denen die Einschlusskriterien EE1, EE2 und EE3 bei weniger als 80 % erfüllt waren, sollten nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorlagen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

A3.1.2 Informationsbeschaffung

A3.1.2.1 Informationsquellen

Mit dem Ziel einer möglichst effizienten Ergebniserhebung wurden eine umfassende Informationsbeschaffung nach RCTs und eine fokussierte Informationsbeschaffung nach prospektiven nicht randomisierten vergleichenden Interventionsstudien durchgeführt. Wobei bei der Suche nach systematischen Übersichten und ihrer Sichtung kein Unterschied im

Vorgehen gemacht wurde. Die nachfolgenden Informationsquellen beziehen sich sowohl auf die Suche nach RCTs als auch nach prospektiven nicht randomisierten vergleichenden Interventionsstudien.

Primäre Informationsquellen

- Bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
 - Cochrane Database of Systematic Reviews
 - HTA Database
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Deutsches Register Klinischer Studien

Anwendung weiterer Suchtechniken

- Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

A3.1.2.2 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Suchquellen

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen wurden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister.

Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen (hier: identifizierte systematische Übersichten) wurden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde

anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den Beiden aufgelöst.

A3.1.3 Informationsbewertung und Synthese

Im Rahmen der Bearbeitung der Fragestellung 1 erfolgte keine Bewertung der eingeschlossenen Studien hinsichtlich der Ergebnis- und Aussagesicherheit.

A3.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Kartierung der Evidenz notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Für die Kartierung der Evidenz aus prospektiven Studien zur PIV wurde nur eine verkürzte Informationsextraktion durchgeführt. Die Studien wurden anhand von Designcharakteristika (u. a. Studiendesign, Studiensetting [ambulant / stationär], Studiendauer, Ort und Zeitraum der Rekrutierung, Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, primäre Zielkriterien) beschrieben. Darüber hinaus wurden die Intervention(en) und die Vergleichsintervention(en) dargestellt.

Abschließend wurden die identifizierten Studien kategorisiert (z. B. stationär / ambulant) und zusammenfassend beschrieben.

Ergeben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, sollte dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil des Berichts dargestellt werden.

A3.2 Fragestellung 2: Nutzenbewertung im stationären Bereich (Pflegeheim)

Die Nutzenbewertung der PIV im stationären Bereich (Pflegeheim) im Vergleich zu einer Versorgung ohne PIV wurde auf Basis der für diesen Vergleich identifizierten Studien aus der Evidenzkartierung (Fragestellung 1) durchgeführt. Hierfür wurde geprüft, welche der für die Fragestellung 1 eingeschlossenen Studien die in Abschnitt A3.2.1 genannten Einschlusskriterien der Fragestellung 2 erfüllen. Diese Bewertung wurde auf der Grundlage der Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 5.0 erstellt [91].

A3.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A3.2.1.1 Population

In die Bewertung sollten Studien mit Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrer Erkrankung eingeschlossen werden. Eine Patientin oder ein Patient war dabei durch die Einnahme eines patientenindividuell verblisterbaren Arzneimittels definiert. Es sollten dabei nur Studien mit Patientinnen und Patienten im stationären Bereich (Pflegeheim) eingeschlossen werden.

A3.2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention war eine Arzneimittelgabe unter Verwendung einer PIV. Die Verblisterung konnte dabei sowohl manuell als auch maschinell erfolgen.

Die Vergleichsintervention war eine Arzneimittelgabe ohne Verwendung einer PIV.

Die PIV konnte dabei Teil einer komplexen Intervention sein (z. B. eines umfassenden Medikationsmanagements). Um den Nutzen einer patientenindividuellen Verblisterung abzuleiten, war es in solchen Fällen allerdings notwendig, dass sich die Studienarme nur durch den Einsatz der patientenindividuellen Verblisterung unterscheiden.

A3.2.1.3 Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende Endpunkte betrachtet:

Patientenrelevante Endpunkte

Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie die Betroffene bzw. der Betroffene fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt [113]. Dabei werden sowohl die beabsichtigten als auch die unbeabsichtigten Effekte der Interventionen berücksichtigt, die eine Bewertung der Beeinflussung insbesondere der Mortalität, der Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erlauben [91]. Vor diesem Hintergrund werden folgende patientenrelevante Endpunkte untersucht:

- Mortalität
- Morbidität, insbesondere
 - indikationsspezifische Endpunkte (z. B. Symptome)
 - indikationsübergreifende Endpunkte (z. B. Gesundheitszustand, Aktivitäten des täglichen Lebens)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - unerwünschte Ereignisse (UEs)
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs
 - Abbruch wegen UEs
 - UEs nach Medikationsfehlern
 - ggf. weitere spezifische UEs (z. B. Sturz)

Weitere Endpunkte

Auftragsgemäß wurden zudem weitere Endpunkte berücksichtigt:

- Indikatoren im Hinblick auf die AMTS (z. B. Anwendung falscher oder für Senioren potenziell inadäquater Arzneimittel, Medikationsfehler [z. B. Unterdosierung, Überdosierung, falscher Einnahmezeitpunkt])
- fachliche Kompetenz sowie arbeitsbezogene Lebensqualität der Pflegekräfte

Darüber hinaus sollten aufgrund des Stellenwerts, den der Endpunkt Adhärenz im Zusammenhang mit Untersuchungen zur patientenindividuellen Verblisterung einnimmt, die Ergebnisse zur Adhärenz in dem Bericht ergänzend dargestellt und ggf. zur Interpretation der Effekte bei patientenrelevanten Endpunkten herangezogen werden. Ein Nutzen konnte sich allein auf Basis dieses Endpunkts jedoch nicht ergeben.

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) sollten nur dann berücksichtigt werden, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

A3.2.1.4 Studientypen

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention. Für alle unter A3.2.1.2 genannten Interventionen und alle unter A3.2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht sollten daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Darüber hinaus sollten gemäß Auftragsschreiben des BMG auch prospektive Studien für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Da für die Nutzenbewertung der patientenindividuellen Verblisterung Studien mit ausreichender Ergebnissicherheit vorliegen sollen, fand allerdings eine Beschränkung auf prospektive nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen und aktiver Gruppenzuteilung nach vorab geplanter Regel statt. Voraussetzung für den Einschluss in die Nutzenbewertung war, dass in den Studien eine adäquate Kontrolle potenziell relevanter Störgrößen erfolgte. Von einer adäquaten Kontrolle potenziell relevanter Störgrößen wurde ausgegangen, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Behandlungsgruppen für alle wesentlichen Störgrößen sowohl a priori in der Planung als auch mittels geeigneter statistischer Methoden in der Auswertung der Studie berücksichtigt wurde.

Nicht relevant waren prospektive Kohortenstudien sowie Studien mit einem niedrigeren Evidenzlevel. Solche Studien, prospektiv oder retrospektiv, lassen in der Regel nicht auf kausale Zusammenhänge zwischen Intervention und beobachtbarem Effekt schließen, weil

verzerrende Einflüsse durch bekannte oder unbekannte Faktoren nicht sicher bestimmt und hinsichtlich ihres Ausmaßes nicht verlässlich eingeschätzt werden können.

A3.2.1.5 Studiendauer

Da die Einführung einer patientenindividuellen Verblisterung im stationären Bereich (Pflegeheim) regelhaft für die Dauermedikation erfolgt und die patientenindividuelle Verblisterung langfristig eingesetzt wird, sollten auch die einzuschließenden Studien im Hinblick auf die Erfassung und Bewertung der Endpunkte von ausreichender Dauer sein. Für die Beurteilung sämtlicher Endpunkte wurden daher nur Studien mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 6 Monaten berücksichtigt.

A3.2.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen mussten, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss – Nutzenbewertung

Einschlusskriterien	
EN1	Patientinnen und Patienten (stationär [Pflegeheim]) jeglicher Indikation (siehe Abschnitt A3.2.1.1)
EN2	Prüfintervention: Arzneimittelgabe unter Verwendung einer patientenindividuellen Verblisterung ^a (siehe Abschnitt A3.2.1.2)
EN3	Vergleichsintervention: Arzneimittelgabe ohne Verwendung einer patientenindividuellen Verblisterung ^a (siehe auch Abschnitt A3.2.1.2)
EN4	(patientenrelevante) Endpunkte wie in Abschnitt A3.2.1.3 formuliert
EN5a	Studientyp: Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs, siehe Abschnitt A3.2.1.4)
EN5b	Studientyp: Prospektive nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit aktiver Gruppenzuteilung nach vorab geplanter Regel und zeitlich paralleler Kontrollgruppe (siehe Abschnitt A3.2.1.4). Voraussetzung für den Einschluss in die Nutzenbewertung ist, dass in den Studien eine adäquate Kontrolle potenziell relevanter Störgrößen erfolgte (siehe Abschnitt A3.2.3.2).
EN6	Mindestbeobachtungsdauer von 6 Monaten (siehe Abschnitt A3.2.1.5)
a: Die patientenindividuelle Verblisterung kann dabei Teil einer komplexen Intervention sein (z. B. eines umfassenden Medikationsmanagements). Um den Nutzen einer patientenindividuellen Verblisterung abzuleiten, ist es in solchen Fällen allerdings notwendig, dass sich die Studienarme nur durch den Einsatz der patientenindividuellen Verblisterung unterscheiden. EN: Einschlusskriterium für die Fragestellung 2 (Nutzenbewertung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

A3.2.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien EN1 (Population), EN2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und EN3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt waren. Lagen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, sollte auf diese Analysen zurückgegriffen werden. Studien, bei denen die Einschlusskriterien

EN1, EN2 und EN3 bei weniger als 80 % erfüllt waren, sollten nur dann eingeschlossen werden, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorlagen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

A3.2.2 Informationsbeschaffung

Zur Beantwortung der Fragestellung 2 (Nutzenbewertung der patientenindividuellen Verblisterung im stationären Bereich [Pflegeheim]) wurde auf die Ergebnisse der Informationsbeschaffung für die Fragestellung 1 zurückgegriffen (siehe Abschnitt A3.1.2).

Die für die Fragestellung 1 (Evidenzkartierung) identifizierten Studien wurden anhand der durch die Informationsbeschaffung identifizierten Quellen in Bezug auf ihre Relevanz bewertet. Hierfür wurde geprüft, welche der für die Fragestellung 1 eingeschlossenen Studien die in Tabelle 3 genannten Einschlusskriterien der Fragestellung 2 erfüllen. Die Bewertung erfolgte durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Autorenanfragen

Es war geplant, Anfragen an Autorinnen und Autoren zu stellen, falls Informationen, die einen (fazit-)relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

A3.2.3 Informationsbewertung und Synthese

A3.2.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen sollten aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert werden. Ergaben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, sollte dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil des Berichts dargestellt werden.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten (patientenrelevanten) Endpunkten sollten im Bericht vergleichend beschrieben werden.

Es war geplant, die relevanten Ergebnisse endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial zu überprüfen (siehe Abschnitt A3.2.3.2). Anschließend sollten die Informationen zusammengeführt und analysiert werden. Wenn möglich, sollten über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter A3.2.3.4 bis A3.2.3.6 beschriebenen Verfahren eingesetzt werden. Eine abschließende Bewertung der Informationen erfolgte in jedem Fall.

Ergebnisse sollten in der Regel nicht in die Nutzenbewertung einfließen, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten

basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % war.

Die Ergebnisse sollten auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

A3.2.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sollte endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet werden. Dazu war geplant, insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch zu extrahieren und zu bewerten:

A: Kriterien zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen (bei randomisierten Studien)
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien sollte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Wurde bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, sollte dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch gelten, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls sollten anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung finden.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien sollte aufgrund der fehlenden Randomisierung zusammenfassend grundsätzlich als hoch bewertet werden.

A3.2.3.3 Bewertung der Übertragbarkeit

Die Studien sollten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kritisch diskutiert werden. Es war dabei geplant, insbesondere die Umsetzung sowie die Rahmenbedingungen der patientenindividuellen Verblisterung zu betrachten.

A3.2.3.4 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien sollten mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend sollte die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [114] untersucht werden. Ergab der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), sollte davon ausgegangen werden, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien sollte die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp-Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule-Mandel [115] erfolgen. Als Ergebnis sollte der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, war es geplant, bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt zu verwenden. Dazu sollten die Studien ausreichend ähnlich sein, und es sollte keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. War ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, sollte eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

Ergab der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), sollte im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt werden. Bei 4 oder weniger Studien sollte eine qualitative Zusammenfassung erfolgen. In beiden Fällen sollte außerdem untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählten methodische Faktoren (siehe Abschnitt A3.2.3.5) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A3.2.3.6).

Abgesehen von den genannten Modellen konnten in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [116] angewendet werden.

A3.2.3.5 Sensitivitätsanalysen

Bestanden Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, war es geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen konnte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftter Effekt konnte zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A3.2.3.7).

A3.2.3.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollten hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Ziel war es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte war die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung sollten die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen werden. Außerdem sollten eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren erfolgen. Subgruppenanalysen sollten nur durchgeführt werden, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren sollte gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Beispielsweise konnte der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A3.2.3.7).

A3.2.3.7 Aussagen zur Beleglage

Es war geplant, für jeden Endpunkt eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens zu treffen. Dabei waren 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit sollte von den in Tabelle 4 dargestellten Kriterien abhängig sein. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 4: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
deutlich	mäßig	nein				
qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

A3.3 Fragestellung 3: Bewertung der Wirtschaftlichkeit

A3.3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien bzw. Dokumenten in die Untersuchung

A3.3.1.1 Population

In die Bewertung wurden Studien bzw. Dokumente mit Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrer Erkrankung eingeschlossen. Eine Patientin oder ein Patient war dabei durch die Einnahme eines patientenindividuell verblisterbaren Arzneimittels definiert. Es wurden Patientinnen und Patienten im stationären Bereich berücksichtigt.

A3.3.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention war eine Arzneimittelgabe unter Verwendung einer PIV. Die Verblisterung konnte dabei sowohl manuell als auch maschinell erfolgen.

Die Vergleichsintervention war eine Arzneimittelgabe ohne Verwendung einer PIV.

Die PIV bzw. der Vergleichsarm konnten dabei Teil einer komplexen Intervention sein (z. B. eines umfassenden Medikationsmanagements). Der Einschluss erfolgte, sofern die Kostenangaben zur patientenindividuellen Verblisterung separat ausgewiesen wurden.

A3.3.1.3 Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung 3 waren idealerweise vergleichende Studien bzw. Dokumente, die Angaben zu den Kosten der PIV im stationären Bereich im Vergleich zu keiner Verblisterung enthielten, geeignet.

Darüber hinaus wurden auch nicht vergleichende Studien bzw. Dokumente mit Angaben zu den Kosten der PIV berücksichtigt.

Der Einschluss erfolgte nur dann, sofern die Angaben zu den Kosten auf den stationären Pflegebereich übertragbar waren.

A3.3.1.4 Publikationszeitraum

Es wurden Studien bzw. Dokumente eingeschlossen, die ab dem Jahr 2000 publiziert wurden. Bei der PIV handelt es sich um ein technisch anspruchsvolles und in der Regel computergestütztes Verfahren. Die technischen Voraussetzungen haben sich seit dem Jahr 2000 jedoch rasant weiterentwickelt und es ist davon auszugehen, dass sich damit auch der Prozess der PIV verändert hat. Ergebnisse aus Studien bzw. Dokumenten, die vor dem Jahr 2000 publiziert wurden, sind daher wahrscheinlich nicht auf den aktuellen Versorgungskontext übertragbar und wurden bei der Bewertung der Wirtschaftlichkeit nicht berücksichtigt.

A3.3.1.5 Geografischer Bezug

Es erfolgte zunächst keine Einschränkung auf Studien bzw. Dokumente aus einem bestimmten Gesundheitssystem oder Land.

A3.3.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Studien bzw. Dokumenten

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien bzw. Dokumente erfüllen mussten, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien bzw. Dokumenten – Wirtschaftlichkeit

Einschlusskriterien	
EW1	Patientinnen und Patienten im stationären Bereich jeglicher Indikation (siehe Abschnitt A3.3.1.1)
EW2	Prüfintervention: Arzneimittelgabe unter Verwendung einer PIV ^a (siehe Abschnitt A3.3.1.2)
EW3	Vergleichsintervention: Arzneimittelgabe ohne Verwendung einer PIV ^a (siehe Abschnitt A3.3.1.2)
EW4	gesundheitsökonomische Evaluationen (vergleichend oder nicht vergleichend) ^b (siehe Abschnitt A3.3.1.3)
EW5	Vollpublikation verfügbar
EW6	Publikationszeitraum: Publikationen ab dem Jahr 2000 (siehe Abschnitt A3.3.1.4)
EW7	deutsch- oder englischsprachige Publikationen
a: Die patientenindividuelle Verblisterung bzw. der Vergleichsarm konnten dabei Teil einer komplexen Intervention sein (z. B. eines umfassenden Medikationsmanagements). Der Einschluss erfolgte, sofern die Kostenangaben zur patientenindividuellen Verblisterung separat ausgewiesen waren. b: Der Einschluss erfolgte nur dann, sofern die Angaben zu den Kosten auf den stationären Pflegebereich übertragbar waren. EW: Einschlusskriterium für Fragestellung 3 (Wirtschaftlichkeit)	

Es war geplant, bei einer zu hohen Anzahl an potenziell relevanten Studien bzw. Dokumenten eine Eingrenzung der Einschlusskriterien auf Publikationen mit Kostenangaben aus dem

stationären Bereich im Pflegeheim und / oder den deutschen Versorgungskontext vorzunehmen.

A3.3.2 Informationsbeschaffung

Zur Beantwortung der Fragestellung 3 wurden vergleichende und nicht vergleichende gesundheitsökonomische Evaluationen mittels fokussierter Informationsbeschaffung einbezogen. Das Rechercheergebnis der fokussierten Informationsbeschaffung wurde auch hinsichtlich Studien mit Angaben zu Zeitaufwänden gesichtet. Für die gemäß dem Auftrag zu berücksichtigenden Szenarien (einschließlich epidemiologischer Daten) und Zeitaufwände wurden ergänzend orientierende Recherchen durchgeführt.

A3.3.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung zu gesundheitsökonomischen Evaluationen

A3.3.2.1.1 Bibliografische Datenbanken

Eine systematische Recherche nach relevanten Studien wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Studien in den Datenbanken MEDLINE und Embase
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Studien sowie Suche in der HTA Database

A3.3.2.1.2 Weitere Suchtechniken

Es war beabsichtigt, systematische Übersichten hinsichtlich weiterer relevanter Studien bzw. Dokumente zu sichten.

A3.3.2.1.3 Autorenanfragen

Ergänzend wurden Anfragen an Autorinnen und Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten ließen, den vorliegenden Dokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen waren.

A3.3.2.1.4 Durch das BMG übermittelte Dokumente

Die durch das BMG übermittelten Dokumente wurden ebenfalls gesichtet.

A3.3.2.1.5 Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 5) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 1 Person. Die

relevanten Studien wurden anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Informationen aus den folgenden Informationsquellen wurden von 1 Person auf Studien bzw. Dokumente gesichtet, die diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertete:

- identifizierte systematische Übersichten
- durch das BMG übermittelte Dokumente

Anschließend erfolgte eine Überprüfung durch eine 2. Person. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A3.3.2.2 Orientierende Recherchen zu weiteren Aspekten

Ergänzend zur fokussierten Informationsbeschaffung nach gesundheitsökonomischen Evaluationen, in denen bereits Daten zu Zeitaufwänden vermutet wurden, wurden orientierende Recherchen in weiteren Quellen, inklusive der vom BMG übermittelten Dokumente, durchgeführt.

Hierbei war beabsichtigt, zusätzlich gezielte Informationen insbesondere zu den gemäß dem Auftrag zu berücksichtigenden Szenarien (einschließlich epidemiologischer Daten) zu ermitteln. Die im Rahmen der Informationsbeschaffung für die Fragestellung 1 relevanten Studien zur PIV im stationären Bereich wurden ebenfalls berücksichtigt.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den orientierenden Recherchen

Die Suchergebnisse der orientierenden Recherchen wurden von 1 Person auf Studien und Dokumente gesichtet. Die identifizierten Studien bzw. Dokumente wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Anschließend erfolgte eine Überprüfung durch eine 2. Person. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A3.3.3 Informationsbewertung und Synthese

A3.3.3.1 Darstellung und Bewertung der Studien bzw. Dokumente

Die notwendigen Informationen für die Bewertung eingeschlossener Studien und Dokumente wurden in Tabellen extrahiert. Dazu gehörten die Studiencharakteristika wie z. B. (Studien-)Population, (Studien-)Setting, Datengenerierung, Prüf- und ggf. Vergleichsintervention, Ort und Zeitraum der Untersuchung. In den Tabellen zu Kosten und Zeitaufwänden der Pflegekräfte wurde u. a. die Datenbasis ausgewiesen. Die Studien wurden nach vergleichenden und nicht vergleichenden gesundheitsökonomischen Evaluationen kategorisiert und zusammenfassend anhand der Kategorien (Fragestellung, Methode, Ergebnisse, Einordnung der Ergebnisse) hinsichtlich der Kosten und Zeitaufwände beschrieben.

Informationen, die für die Szenarien und Aspekte identifiziert wurden, die Einfluss auf die Kosten oder die Zeitaufwände hätten haben können, wurden beschreibend dargestellt.

Die Übertragbarkeit von Angaben zu Kosten und Zeitaufwänden sowie von weiteren Informationen auf das deutsche Gesundheitswesen orientierte sich an verschiedenen Aspekten, angelehnt an Schöffski [117]. Dazu gehörten insbesondere der Versorgungskontext und die Umsetzung sowie die Rahmenbedingungen der Verblisterung.

A3.3.3.2 Datenextraktion

Die Ergebnisse zu den in den Studien und Dokumenten berichteten Kosten bzw. Zeitaufwänden der Pflegekräfte bezogen auf die Arzneimittelversorgung mit und ohne Verblisterung wurden extrahiert und tabellarisch zusammengefasst.

A3.3.3.3 Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit

Die identifizierten Kostenangaben sowie die Zeitaufwände wurden pro Einheit ermittelt. Die Parameter wurden in Abhängigkeit von der Datenlage aus der Literatur ermittelt und flossen in die Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit ein. Anschließend wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Anzahl der infrage kommenden Patientinnen und Patienten für die Verblisterung in Deutschland wurde mithilfe der Pflegestatistik 2017 [11] abgeschätzt. Anschließend wurden verschiedene Aspekte im Rahmen der Szenarien diskutiert:

- unterschiedliche Verblisterungsverfahren und -orte (maschinelle vs. manuelle Verblisterung; industrielle Verblisterungsbetriebe (Blisterzentren) vs. Apotheken),
- Digitalisierungsgrad der Pflegeheime,
- Verblisterung für stabil eingestellte vs. nicht stabil eingestellte Patientinnen und Patienten,
- Aufwand bei Umstellung der Medikation,
- vollständige vs. teilweise Verblisterung der Medikation bei fortbestehender Notwendigkeit der manuellen Bereitstellung (bestimmte Darreichungsformen, Akutmedikation).

A4 Details der Ergebnisse

A4.1 Fragestellung 1: Kartierung der Evidenz

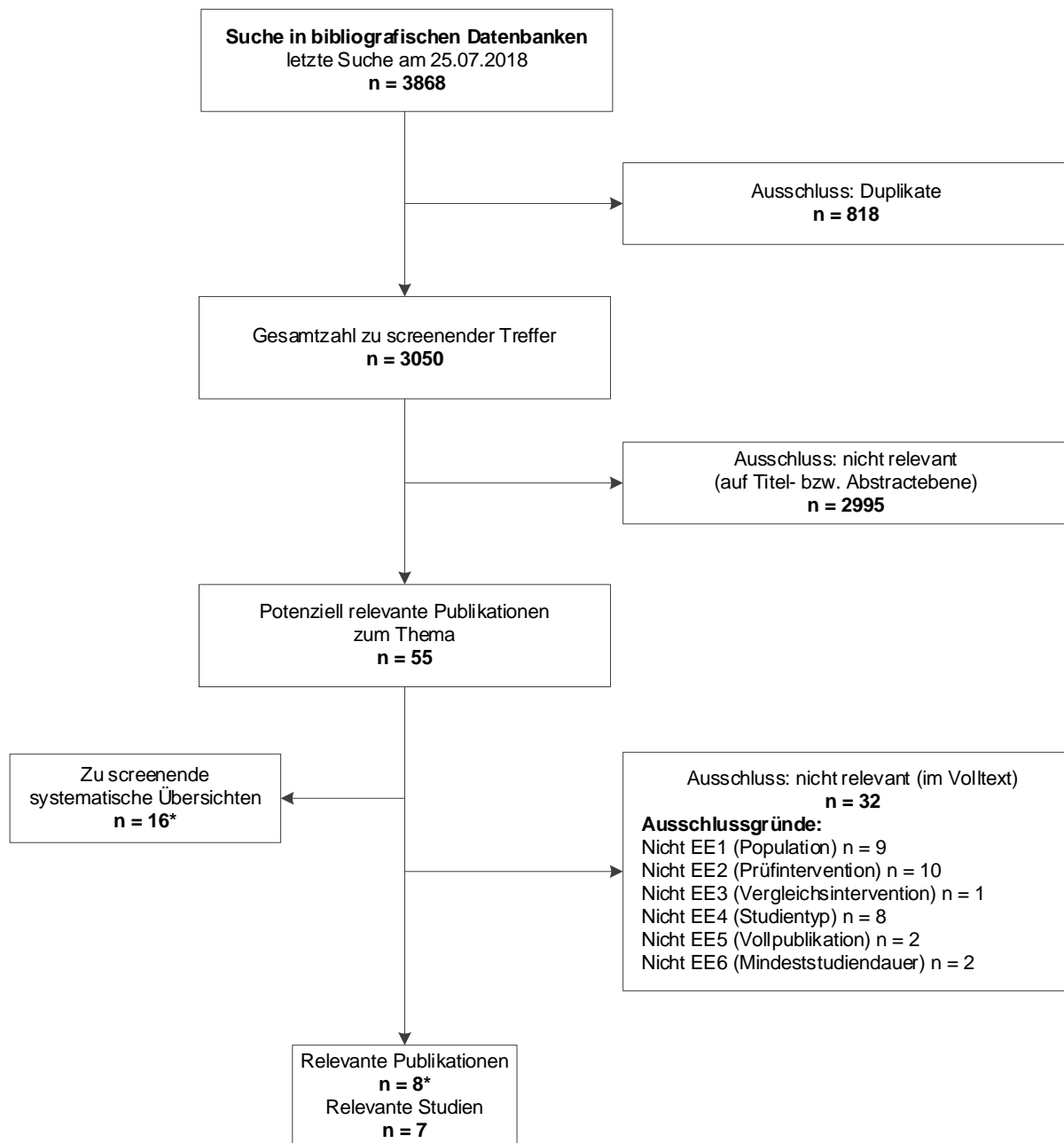
A4.1.1 Informationsbeschaffung

A4.1.1.1 Primäre Informationsquellen

A4.1.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienelektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1.1. Die letzte Suche fand am 25.07.2018 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A7.1.3.



* Die Studie von Bhattacharya 2016 wurde 1-mal als systematische Übersicht und 1-mal als relevante Studienpublikation eingeschlossen.

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion (Fragestellung 1)

A4.1.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert (Tabelle 6):

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studienregister-ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT01744977	Bosworth 2017	ClinicalTrials.gov [118]	ja [119]
NCT01118208	Gutierrez 2017	ClinicalTrials.gov [120]	nein
NCT00393419	Lee 2006	ClinicalTrials.gov [121]	nein
NCT00057135	Valenstein 2011	ClinicalTrials.gov [122]	nein

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A8.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 03.08.2018 statt.

A4.1.1.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A7.1.2. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A4.1.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 7 Studien (13 Dokumente) identifiziert (siehe auch Tabelle 7). Die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A7.1.1.

Tabelle 7: Studienpool für die Evidenzkartierung – AM-Gabe unter Verwendung der PIV vs. AM-Gabe ohne Verwendung der PIV, ambulanter und stationärer Versorgungssektor

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Studienregistereintrag / Ergebnisse in Studienregister
Bhattacharya 2016	ja [12]	nein / nein
Bosworth 2017	ja [13,123]	ja [118] / ja [119]
Gutierrez 2017	ja [14]	ja [120] /nein
Lee 2006	ja [7]	ja [121] / nein
Schneider 2008	ja [6]	nein / nein
Simmons 2000	ja [8]	nein / nein
Valenstein 2011	ja [15]	ja [122] /nein

AM: Arzneimittel; PIV: patientenindividuelle Verblisterung; vs.: versus

A4.1.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Nachfolgend sind die Charakteristika der für die Evidenzkartierung eingeschlossenen Studien (Studiendesign, untersuchte Population und Versorgungssektor, Interventionen und Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten, Studiendauer, Ort und Zeitraum der Durchführung und Endpunkte) in Tabellenform dargestellt (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Charakterisierung der für die Evidenzkartierung eingeschlossenen Studien: AM-Gabe unter Verwendung der PIV vs. AM-Gabe ohne Verwendung der PIV, ambulanter und stationärer Versorgungssektor

Studie	Studien- design laut Publika- tion	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten [N] bzw. eingeschlossenen [n] Patientinnen und Patienten)	Studien- dauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien im ambulanten Versorgungssektor						
Bhatta- charya 2016	RCT ^b , offen	Erwachsene (≥ 75 Jahre): <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit ≥ 3 festen, oralen Arzneimitteln, ▪ sollten in der Lage sein, Arzneimittel selbstständig einzunehmen und ▪ unbeabsichtigt nichtadhärent sein 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PIV: 1 Wochenblisterkarte mit allen verblisterbaren Arzneimitteln^c; Auslieferung an Patientinnen und Patienten 1-mal/Woche (N = 8) ▪ PIV: 4 Wochenblisterkarten mit allen verblisterbaren Arzneimitteln^c Abholung durch oder Auslieferung an Patientinnen und Patienten 1-mal/Monat (N = 7) ▪ normale^d Arzneimittelgabe; Auslieferung an Patientinnen und Patienten 1-mal/Woche (N = 7) ▪ normale^d Arzneimittelgabe; Abholung durch oder Auslieferung an Patientinnen und Patienten 1-mal/Monat (N = 7) 	8 Wochen	Großbritannien in 6 Arztpraxen 08/2011–03/2013	primär: Adhärenz sekundär: Mortalität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der für die Evidenzkartierung eingeschlossenen Studien: AM-Gabe unter Verwendung der PIV vs. AM-Gabe ohne Verwendung der PIV, ambulanter und stationärer Versorgungssektor (Fortsetzung)

Studie	Studien- design laut Publika- tion	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten [N] bzw. eingeschlossenen [n] Patientinnen und Patienten)	Studien- dauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien im ambulanten Versorgungssektor						
Bosworth 2017	RCT, offen	Erwachsene (≥ 18 Jahre) ▪ mit Hyper- cholesterinämie (LDL-C > 130 mg/dl) und / oder ▪ unter einer Statin- Behandlung mit Adhärenz < 80 % (gemessen an der errechneten Nachfüllrate der letzten 12 Monate)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ komplexe Intervention (N = 120) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Statin-Gabe^e unter Verwendung einer PIV (DosePak, Blisterkarte) ▫ Information bei Erstverordnung durch den an der Studie beteiligten Apotheker (z. B. zur Anwendung des DosePak, zum Ablauf einer Nachfüllung) ▪ normale Statin-Versorgung^{d, e} (Tablettenboxen) durch den behandelnden Arzt bzw. die behandelnde Ärztin mit zusätzlichem Informationsmaterial zur Erkrankung, zum Ablauf einer Nachfüllung und zur Wichtigkeit der Einnahme gemäß Verordnung, kein Kontakt zur beteiligten Apotheke (N = 120) 	12 Monate	Durham Veterans Affairs Medical Center, Durham (USA) 12/2012–08/2015 Rekrutierung: 02/2013–04/2014	primär: Adhärenz sekundär: UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der für die Evidenzkartierung eingeschlossenen Studien: AM-Gabe unter Verwendung der PIV vs. AM-Gabe ohne Verwendung der PIV, ambulanter und stationärer Versorgungssektor (Fortsetzung)

Studie	Studien- design laut Publika- tion	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten [N] bzw. eingeschlossenen [n] Patientinnen und Patienten)	Studien- dauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien im ambulanten Versorgungssektor						
Gutierrez 2017	RCT, offen	Erwachsene (≥ 18 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Depression, posttraumatischem Stress, Schizophrenie oder mehreren dieser Diagnosen ▪ Einnahme ≥ 1 Arzneimittel ▪ sollten in der Lage sein, mit ihrer Medikation selbst zurechtzukommen ▪ nach Entlassung aus psychiatrischer Einrichtung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PIV: Blisterkarte mit allen verblisterbaren Arzneimitteln (N = k. A.^f) ▪ normale Arzneimittelgabe: lose Tabletten in Tablettenbox (N = k. A.^f) 	12 Monate	Veterans Affairs Medical Center, Denver (USA) 09/2009–09/2014	primär: Adhärenz sekundär: Morbidität (z. B. Krankenhausaufenthalte aufgrund von Überdosierungen, Symptome [OQ-45]), gesundheitsbezogene Lebensqualität (z. B. SF-36)

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der für die Evidenzkartierung eingeschlossenen Studien: AM-Gabe unter Verwendung der PIV vs. AM-Gabe ohne Verwendung der PIV, ambulanter und stationärer Versorgungssektor (Fortsetzung)

Studie	Studien- design laut Publika- tion	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten [N] bzw. eingeschlossenen [n] Patientinnen und Patienten)	Studien- dauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien im ambulanten Versorgungssektor						
Lee 2006	RCT, offen	Erwachsene (≥ 65 Jahre) mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 4 Arzneimitteln/Tag zur Behandlung chronischer Erkrankungen ▪ selbständige Lebensführung 	<u>Prospektive Beobachtungsstudie (Monat 3–8):</u> komplexe Intervention für alle Studienteilnehmer (n = 174): <ul style="list-style-type: none"> ▫ PIV: 2 Monats-Blisterkarten mit allen verblisterbaren Arzneimitteln (alle 2 Monate) ▫ individuelle Informationen zur verschriebenen Medikation (z. B. zu Indikationen, UEs, Anwendung) ▫ ein Treffen mit dem Apotheker bzw. der Apothekerin der Klinik alle 2 Monate <u>RCT (Monat 9–14):</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortführung der komplexen Intervention (N = 83) ▪ normale Arzneimittelgabe: lose Tabletten in Tablettenboxen, für 90 Tage inkl. 1 Nachverordnung (N = 76) 	<u>Phase 1:</u> 2-monatige Run-in-Phase <u>Phase 2:</u> 6-monatige prospektive Beobachtungsstudie <u>Phase 3:</u> 6-monatige RCT	Walter Reed Army Medical Center, Washington (USA) 06/2004–08/2006	primär: Adhärenz sekundär: keine patienten-relevanten Endpunkte erhoben

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der für die Evidenzkartierung eingeschlossenen Studien: AM-Gabe unter Verwendung der PIV vs. AM-Gabe ohne Verwendung der PIV, ambulanter und stationärer Versorgungssektor (Fortsetzung)

Studie	Studien- design laut Publika- tion	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten [N] bzw. eingeschlossenen [n] Patientinnen und Patienten)	Studien- dauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien im ambulanten Versorgungssektor						
Schneider 2008	RCT ^g , einfach blind ^h	Erwachsene (≥ 65 Jahre) mit essenzieller Hypertonie und Einnahme von Lisinopril ⁱ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PIV für Lisinopril: 1 Blisterkarte/Monat (n = 47) ▪ normale Lisinopril-Gabe: lose Tabletten in Tablettenbox (n = 38) 	12 Monate	Ohio, Arizona (USA) 07/2002–12/2004	primär: Adhärenz sekundär: Morbidität (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall, Anzahl Hospitalisierungen)
Simmons 2000	RCT, doppel blind ^{h,j}	Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (HbA1c > 9 %)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PIV (für alle verblisterbaren Arzneimittel): 1 Blisterkarte/Woche (N = 36) ▪ normale Arzneimittelgabe^d (N = 32) 	8 Monate	Otara (Neuseeland) k. A.	primär: HbA1c sekundär: keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der für die Evidenzkartierung eingeschlossenen Studien: AM-Gabe unter Verwendung der PIV vs. AM-Gabe ohne Verwendung der PIV, ambulanter und stationärer Versorgungssektor (Fortsetzung)

Studie	Studien- design laut Publika- tion	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten [N] bzw. eingeschlossenen [n] Patientinnen und Patienten)	Studien- dauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien im ambulanten Versorgungssektor						
Valenstein 2011	RCT, offen	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schizophrenie, schizoaffektiver oder bipolarer Störung sowie ▪ ≥ 2 ambulanten Visiten in den letzten 12 Monaten ▪ dauerhafte antipsychotische Therapie ▪ schlechter Adhärenz (MPR $< 0,8$ in den letzten 12 Monaten) ▪ sollten in der Lage sein, mit ihrer Medikation selbst zurechtzukommen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ komplexe Intervention (N = 58) <ul style="list-style-type: none"> ▫ PIV (für alle verblisterbaren Arzneimittel): 1 Blisterkarte/Woche ▫ Informationen zur Medikation, Indikation und Art der Verpackung durch den zuständigen Apotheker (persönlich, ggf. telefonisch) ▫ Erinnerungsmail 2 Wochen vor Ende der geplanten Nachfüllung ▫ Information an behandelnden Arzt bzw. behandelnde Ärztin, bei fehlender Folgeverordnung 7–10 Tage nach Ende der geplanten Nachfüllung ▪ normale Arzneimittelgabe (N = 60) 	12 Monate	4 Zentren in USA 11/2002–09/2006	primär: Adhärenz sekundär: Morbidität (z. B. psychiatrische Symptome [PANSS]), gesundheitsbezogene Lebensqualität (QWB), UEs
Studien im stationären Versorgungssektor						
keine relevanten Studien identifiziert.						

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der für die Evidenzkartierung eingeschlossenen Studien: AM-Gabe unter Verwendung der PIV vs. AM-Gabe ohne Verwendung der PIV, ambulanter und stationärer Versorgungssektor (Fortsetzung)

- a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Sekundäre Endpunkte beinhalten Angaben zu (in der Studie geplanten) patientenrelevanten Endpunkten.
- b: Es handelt sich um eine Machbarkeitsstudie, um das optimale Studiendesign zur Untersuchung von (individuellen) Arzneimittel-Verpackungen in Bezug auf ihre klinische Wirksamkeit und Kosten (in einer größeren RCT) zu testen.
- c: Zur patientenindividuellen Verblisterung wurden die Blisterkarten-Systeme Nomad Clear, Nomad Clear XL sowie Venalink verwendet. Alle nicht verblisterbaren Arzneimittel (z. B. Salben, Inhalatoren, Bedarfsmedikation) wurden in den handelsüblichen Verpackungen ausgegeben.
- d: Es geht aus den zur Verfügung stehenden Dokumenten nicht eindeutig hervor, was unter einer „normalen“ Arzneimittelgabe zu verstehen ist.
- e: Simvastatin, Rosuvastatin oder Pravastatin. Die Statin-Dosis konnte vom behandelnden Arzt bzw. von der behandelnden Ärztin während der Studiendauer angepasst werden.
- f: In der Studie wurden 277 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert. Aus den vorliegenden Unterlagen geht nicht hervor, wie sich diese Patientinnen und Patienten genau auf die beiden Studienarme verteilen. In der Auswertung wurden 120 (PIV-Arm) bzw. 123 (Studienarm mit normaler Arzneimittelgabe) Patientinnen und Patienten berücksichtigt.
- g: Die Studie wurde in der Publikation als randomisiert beschrieben, allerdings ist die Randomisierung der Patientinnen und Patienten nicht gegeben.
- h: Die Studienteilnehmer wurden dazu angehalten, den behandelnden Arzt bzw. die behandelnde Ärztin und weitere Beteiligte (z. B. die zuständige Krankenschwester) nicht über die Art der Intervention zu informieren.
- i: Die Lisinopril-Dosis konnte im Studienverlauf angepasst werden und andere Antihypertensiva konnten abgesetzt oder zusätzlich eingenommen werden.
- j: Die Studie wurde in der Publikation als doppelblind beschrieben, allerdings ist die Verblindung der Patientinnen und Patienten nicht gegeben.
- AM: Arzneimittel; HbA1c: Hämoglobin A1c; k. A.: keine Angaben; LDL: Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte); LDL-C: LDL-Cholesterin; MPR: Medication Possession Ratio; n: Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OQ-45: Outcome Questionnaire 45-item-version; PANSS: Positive and Negative Symptom Scale; PIV: patientenindividuelle Verblisterung; QWB: Quality of Wellbeing Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Die systematische Recherche nach Evidenz aus prospektiven Studien zur Evidenzkartierung der PIV im ambulanten und stationären Bereich identifizierte insgesamt 7 abgeschlossene Studien. Es wurden keine laufenden Studien identifiziert.

Gemäß den vorliegenden Studienpublikationen wurden alle 7 Studien als RCTs beschrieben. Keine der Studien wurde als prospektive nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie (gemäß EE4b in Tabelle 2) charakterisiert. Bei der Überprüfung der vorliegenden Angaben zeigte sich allerdings, dass in der Studie Schneider 2008 keine adäquate Randomisierung erfolgt ist, sodass im Endeffekt lediglich 6 RCTs vorliegen. Diese Studie wurde in der zugehörigen Publikation zwar als randomisiert beschrieben [6], allerdings erfolgte die nachfolgende Zuteilung zu den Studienarmen, das sogenannte Allocation Concealment, unverblindet, sodass hier keine adäquate Randomisierung durchgeführt wurde. Es handelt sich bei Schneider 2008 daher um eine nicht randomisierte Interventionsstudie, bei der gemäß den Angaben in der Studienpublikation jedoch von einer adäquaten Confounderkontrolle ausgegangen wird.

Alle 7 Studien wurden im ambulanten Bereich durchgeführt, überwiegend bei Patientinnen und Patienten, die in der Lage sein sollten, ihre Medikation selbst zu verwalten. In den Studien wurden Erwachsene mit meist spezifischen Erkrankungen eingeschlossen (z. B. essenzielle Hypertonie, Hypercholesterinämie oder Diabetes mellitus Typ 2), bei denen die PIV (für 1 oder mehrere indizierte Arzneimittel) im Vergleich zu einer herkömmlichen Arzneimittelgabe ohne PIV untersucht wurde. Teilweise wurde die komplette Medikation verblistert (z. B. Lee 2006, Bhattacharya 2016) und teilweise wurden nur selektiv einzelne Arzneimittel verblistert (z. B. Schneider 2008, Bosworth 2017). Nur in den Studien von Bhattacharya 2016, Lee 2006 und Schneider 2008 wurden ausschließlich ältere Patientinnen und Patienten eingeschlossen (mind. ≥ 65 Jahre).

6 der 7 Studien hatten eine Studiendauer von 6 bis 12 Monaten. Die Studie von Bhattacharya 2016 war mit einer Studiendauer von insgesamt 8 Wochen vergleichsweise kurz.

5 Studien wurden in den USA durchgeführt. Eine weitere Studie wurde in Neuseeland und eine Studie wurde in Europa (Großbritannien) durchgeführt. Keine der identifizierten Studien wurde in Deutschland durchgeführt.

In 6 der 7 Studien wurde die Adhärenz als primärer Endpunkt untersucht. Die Studie Simmons 2000 untersuchte in einem Patientenkollektiv mit Diabetes mellitus Typ 2 die Veränderung des Surrogatendpunktes HbA1c-Wert als primären Endpunkt.

Es wurden keine Studien im stationären Bereich (Pflegeheim) identifiziert.

A4.1.3 Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung 1

Insgesamt zeigt das Ergebnis der vorliegenden Evidenzkartierung, dass die Effekte der PIV mittels RCTs untersucht werden können und auch untersucht wurden, allerdings nur im ambulanten Bereich. Obwohl die PIV in der Öffentlichkeit insbesondere für den stationären

Bereich (Pflegeheim) diskutiert wird, wurden hierzu weder RCTs noch nicht randomisierte, prospektive, vergleichende Interventionsstudien identifiziert. Dies ist umso erstaunlicher, da die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Evidenzkartierung vergleichsweise breit definiert wurden (z. B. hinsichtlich Versorgungssektor, Mindeststudiendauer und der Berücksichtigung der PIV als Teil einer komplexen Intervention).

Es fällt zudem insbesondere auf, dass keine prospektiv vergleichende Studie in Deutschland identifiziert wurde und dass gar keine Studien (auch nicht außerhalb Deutschlands) identifiziert wurden, die die PIV im stationären Bereich (Pflegeheim) untersucht haben.

Informationen dazu, warum die bei Evidenzkartierung identifizierten Studien für die Nutzenbewertung der PIV im stationären Bereich (Pflegeheim) ungeeignet sind, finden sich in Abschnitt A4.2.1.2.

A4.2 Fragestellung 2: Nutzenbewertung im stationären Bereich (Pflegeheim)

A4.2.1 Umfassende Informationsbeschaffung

A4.2.1.1 Informationsquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung 2 (Nutzenbewertung im stationären Bereich [Pflegeheim]) wurde auf die Ergebnisse der Informationsbeschaffung für die Fragestellung 1 (Evidenzkartierung) zurückgegriffen (siehe Abschnitt A4.1.1). Die für die Fragestellung 1 (Evidenzkartierung) eingeschlossenen Studien wurden in Bezug auf ihre Relevanz für eine Nutzenbewertung der PIV im stationären Bereich bewertet.

A4.2.1.2 Resultierender Studienpool

Wie in Abschnitt A4.1.1.3 dargestellt, wurden für die Evidenzkartierung (Fragestellung 1) zunächst 7 Studien identifiziert. Die Charakterisierung dieser Studien finden sich in Tabelle 8 in Abschnitt A4.1.2.

Keine dieser Studien ist für die Nutzenbewertung der PIV im stationären Bereich (Pflegeheim) geeignet. Dies ist insbesondere dadurch begründet, dass keine der Studien die Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung erfüllt und die Ergebnisse der identifizierten Studien auf die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht übertragbar sind. Zudem weisen die Studien methodische Mängel auf. Die Gründe für den Ausschluss der Studien aus der Nutzenbewertung werden nachfolgend erläutert.

Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung bei allen Studien der Evidenzkartierung verletzt

Tabelle 9 zeigt welche Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung in den im Rahmen der Evidenzkartierung identifizierten Studien verletzt wurden.

Tabelle 9: Studien der Evidenzkartierung – Verletzung der Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung

Studie	Stationärer Bereich (Pflegeheim)	Patientenrelevante Endpunkte / weitere ^a Endpunkte berichtet	Studiendauer ausreichend	Effekt der PIV ableitbar ^b
Bhattacharya 2016	nein	ja / ja (Adhärenz)	nein	ja
Bosworth 2017	nein	ja / ja (Adhärenz)	ja	nein
Gutierrez 2017	nein	ja / ja (Adhärenz)	ja	ja
Lee 2006	nein	nein / ja (Adhärenz)	ja	nein
Schneider 2008	nein	ja / ja (Adhärenz)	ja	ja
Simmons 2000	nein	nein / nein	ja	ja
Valenstein 2011	nein	ja / ja (Adhärenz)	ja	nein

a: weitere Endpunkte gemäß Erörterungen in Abschnitt A3.2.1.3
 b: Der Interventionsarm unterscheidet sich ausschließlich durch die PIV vom Komparatorarm.
 PIV: patientenindividuelle Verblisterung

Die identifizierten Studien sind für die Nutzenbewertung der PIV im stationären Bereich (Pflegeheim) meist aus mehreren Gründen ungeeignet:

Keine Studie im stationären Bereich (Pflegeheim)

Wie in Abschnitt A4.1.2 erläutert, wurden alle identifizierten Studien im ambulanten Bereich durchgeführt, überwiegend bei Patientinnen und Patienten, die in der Lage sein sollten, ihre Medikation selbst zu verwalten. An diesen Studien haben Erwachsene mit meist spezifischen Erkrankungen teilgenommen (z. B. essenzielle Hypertonie, Hypercholesterinämie oder Diabetes mellitus Typ 2), bei denen die PIV (für 1 oder mehrere indizierte Arzneimittel) im Vergleich zu einer herkömmlichen Arzneimittelgabe ohne PIV untersucht wurde. Teilweise wurde die komplette Medikation verblistert (z. B. Lee 2006, Bhattacharya 2016) und teilweise wurden nur selektiv einzelne Arzneimittel verblistert (z. B. Schneider 2008, Bosworth 2017). Nur in den Studien von Bhattacharya 2016, Lee 2006 und Schneider 2008 wurden ausschließlich ältere Patientinnen und Patienten eingeschlossen (mind. ≥ 65 Jahre). Keine Studie wurde in dem für die Nutzenbewertung relevanten Versorgungssektor (Pflegeheim) durchgeführt.

Weitere Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung nicht erfüllt

Zu dem maßgeblichen Grund, dass alle Studien im ambulanten Bereich durchgeführt wurden, wurden bei den meisten Studien weitere Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung nicht erfüllt, die nachfolgend beschrieben werden:

- Nicht alle Studien haben patientenrelevante Endpunkte (gemäß Abschnitt A3.2.1.3) untersucht. In der Studie Lee 2006 finden sich lediglich Ergebnisse für den ergänzend zu betrachtenden Endpunkt Adhärenz. Ob und inwiefern sich aus dem beobachteten Effekt für den Endpunkt Adhärenz Aussagen über Effekte von patientenrelevanten Endpunkten ableiten lassen, bleibt damit unklar. In der Studie Simmons 2000 wurden weder patientenrelevante noch weitere auftragsgemäß zu berücksichtigende Endpunkte untersucht, sondern es wurden lediglich Ergebnisse zu Surrogatendpunkten berichtet (z. B. Veränderung des Blutdrucks, HbA1c-Wert-Veränderung). Auch aus diesen Ergebnissen lassen sich keine Schlussfolgerungen zu den Veränderungen in tatsächlich patientenrelevanten Endpunkten ziehen. Die Ergebnisse der Studie Simmons 2000 wären also auch unabhängig vom untersuchten Versorgungssektor für die vorliegende Fragestellung nicht verwertbar. Direkt patientenrelevante Endpunkte wurden nur in den folgenden Studien erhoben bzw. geplant: Bhattacharya 2016, Bosworth 2017, Gutierrez 2017, Schneider 2008, Valenstein 2011.
- Die Einführung einer patientenindividuellen Verblisterung im stationären Bereich (Pflegeheim) erfolgt regelhaft für die langfristig einzusetzende Dauermedikation (siehe Abschnitt A1.1). In der Studie Bhattacharya 2016 wurde mit einer Studiendauer von 8 Wochen das Einschlusskriterium bezüglich der Studiendauer nicht erfüllt.
- In den Studien Bosworth 2017, Valenstein 2011 und Lee 2006 wurde die PIV laut verfügbaren Beschreibungen im Rahmen einer komplexen Intervention gegeben. Dabei

unterschieden sich der Interventionsarm und der Komparatorarm dieser Studien nicht ausschließlich durch die PIV, sondern es wurden im Interventionsarm weitere Maßnahmen ergriffen, um die Arzneimittelgabe zu vereinfachen bzw. zu verbessern (i. d. R. ein intensiviertes Medikationsmanagement). Etwaige Effekte zu untersuchten Endpunkten lassen sich daher nicht (ausschließlich) auf die PIV zurückführen. Zwar kann angeführt werden, dass eine PIV ohne Medikationsmanagement nicht sinnvoll ist, aber ein Medikationsmanagement ohne PIV wäre ohne Weiteres umsetzbar und daher in der Kontrollgruppe auch durchzuführen.

Fehlende Übertragbarkeit der Ergebnisse der identifizierten Studien aus der Evidenzkartierung auf die Fragestellung der Nutzenbewertung

Bereits aus der Beschreibung der Studien der Evidenzkartierung wird ersichtlich, dass in diesen Studien Patientenkollektive und die PIV unter Rahmenbedingungen untersucht wurden, die sich maßgeblich von denen der vorliegenden Fragestellung (stationäre Pflege) und auch von dem deutschen Versorgungskontext in folgenden Punkten unterscheiden:

- Die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Arzneimitteln unterscheidet sich deutlich zwischen dem ambulanten und dem stationären Bereich (Pflegeheim [siehe unten]). Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ambulanten Studien auf den stationären Sektor (Pflegeheim) kann daher nicht ausgegangen werden.
- Die untersuchten Patientenkollektive der identifizierten Studien (ungeachtet der Problematik des ambulanten Settings) weichen wesentlich von den Patientinnen und Patienten ab, die in den Pflegeheimen in Deutschland betreut werden (z. B. hinsichtlich Altersstruktur und Multimorbidität). Die Studien weisen zudem andere Rahmenbedingungen der PIV auf, als dies im deutschen Versorgungskontext der Fall ist (z. B. Verblisterung einzelner Medikamente und nicht der kompletten festen oralen Dauermedikation).

Fehlende Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien im ambulanten Bereich auf den stationären Bereich (Pflegeheim)

Die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Arzneimitteln unterscheidet sich deutlich zwischen dem ambulanten und dem stationären Bereich (Pflegeheim). Durch die enge Zusammenarbeit zwischen Pflegenden, der heimversorgenden Apotheke und dem Arzt bzw. der Ärztin liegen im Heim vergleichsweise gute Voraussetzungen für ein umfangreicheres Medikationsmanagement vor (im Vergleich zum ambulanten Sektor). Dies scheint umso mehr gegeben zu sein, wenn die Medikamente der Pflegeheimbewohnerinnen und -bewohner patientenindividuell verblistered werden (siehe auch Abschnitt A1.2 und A1.3). Für jeden Bewohner / jede Bewohnerin liegt idealerweise ein vollständiger Medikationsplan vor, der alle aktuellen Informationen zu verordneten Arzneimitteln enthält und laufend aktualisiert wird. Zudem stehen allen Beteiligten in der Regel weitere, umfangreiche Informationen zu den Patientinnen und Patienten zur Verfügung, die eine optimierte Arzneimittelanwendung erlauben (z. B. zu eingeschränkten Organfunktionen, Komorbiditäten etc. [50]). Die

Arzneimittel im Pflegeheim werden bewohnerbezogen gelagert und den Patientinnen und Patienten idealerweise zur richtigen Zeit in der verordneten Dosierung verabreicht.

Die Versorgung von Patientinnen und Patienten im ambulanten Bereich läuft hingegen deutlich weniger strukturiert ab, da sie für das komplette Rezept- und Medikationsmanagement in der Regel selbst verantwortlich sind, was insbesondere bei komplexen Therapieregimen ein Fehlerpotenzial bergen kann [124]. Das bedeutet konkret, dass die Patientinnen und Patienten bzw. ihre pflegenden Personen die Verordnungen selbst in einer (oder mehreren) Apotheke(n) einlösen, die korrekte Lagerung und richtige Einnahme der Arzneimittel (selbst) organisieren und sich um die rechtzeitige Folgeverordnung kümmern müssen. Da der Einsatz der PIV ein umfangreiches Rezept- und Medikationsmanagement voraussetzt, stellt dies für ambulant versorgte Patientinnen und Patienten einen weitaus größeren Eingriff in den Prozess der Versorgung mit Arzneimitteln dar. So ist beispielsweise die Zusammenführung der Medikation für ambulant versorgte Patientinnen und Patienten deutlich schwieriger als für das Patientenkollektiv im Pflegeheim, für das regelhaft eine gepflegte Patientendokumentation vorliegen sollte [44]. Folglich ist es auch denkbar, dass es im ambulanten Bereich beispielsweise zu anderen oder mehr Medikationsfehlern kommen kann, die sich potenziell unterschiedlich auf patientenrelevante Endpunkte auswirken können.

Unterschiedliche Patientenkollektive; Rahmenbedingungen der PIV in den Studien entsprechen nicht dem deutschen Versorgungskontext

Nicht nur die Versorgungsumstände unterscheiden sich zwischen ambulanten und stationär versorgten Patientinnen und Patienten, es zeigen sich auch weitere strukturelle Unterschiede zwischen diesen beiden Patientenkollektiven (z. B. hinsichtlich Altersstruktur, Multimorbidität, Polymedikation oder Grad der Selbstständigkeit). Diese Unterschiede können dabei einen relevanten Einfluss auf die potenziellen Vor- und Nachteile der PIV haben, beispielsweise, weil die Wahrscheinlichkeit, eine Nebenwirkung infolge eines Medikationsfehlers zu bekommen, bei älteren und multimorbiden Patientinnen und Patienten größer sein kann [40].

Für eine Nutzenbewertung der PIV (im Pflegeheim) ist es darüber hinaus notwendig, dass in den Studien möglichst Rahmenbedingungen der PIV vorliegen sollten, die dem deutschen Versorgungskontext in Bezug auf die PIV ähneln. So sollten beispielsweise möglichst alle Arzneimittel, sofern sie für eine PIV geeignet sind, patientenindividuell verblisterung werden. Nur dadurch kann sich der Anteil der manuell gestellten Arzneimittel und ggf. die mit dem Stellen in Verbindung gebrachten Fehler und Nebenwirkungen reduzieren. Es ist auch gleichzeitig denkbar, dass durch die Verblisterung mehrerer Arzneimittel bei einigen Prozessschritten ein höheres Fehlerpotenzial besteht, beispielsweise bei einer Anpassung des Medikationsplans und der Notwendigkeit des Austausches eines Arzneimittels aus dem Blister. Dies kann sich ebenfalls potenziell auf patientenrelevante Endpunkte auswirken.

Um zu verdeutlichen, warum die für den ambulanten Bereich identifizierten Studien nicht für die Nutzenbewertung der PIV im stationären Bereich (Pflegeheim) infrage kommen, wird hier exemplarisch auf die Studien **Gutierrez 2017** und **Schneider 2008** eingegangen. Diese beiden

Studien wurden ausgewählt, da sie mit Ausnahme des Versorgungssektors die übrigen Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung erfüllen.

In der Studie **Gutierrez 2017** wurden Erwachsene ab 18 Jahre mit Depression, posttraumatischem Stress, Schizophrenie oder einer Kombination dieser Diagnosen eingeschlossen, die mindestens 1 Medikation einnehmen mussten und in der Lage waren, ihre Medikationseinnahme selbst zu kontrollieren. In der Studie wurde geplant, die Gabe aller verblisterbaren Arzneimittel in einer Blisterkarte mit einer „normalen“ Arzneimittelgabe bei zunächst 277 randomisierten Erwachsenen zu vergleichen, ausgewertet wurden jedoch 243 Patientinnen und Patienten. Unter einer „normalen“ Arzneimittelgabe ist dabei die in den USA übliche Verabreichung von losen Tabletten in Tablettenboxen zu verstehen. Mit einem mittleren Alter von ca. 54 Jahren, einem Diagnoseschwerpunkt im psychiatrischen Bereich und der Voraussetzung zur Selbstkontrolle der Medikation entsprechen die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten insgesamt nicht der typischen Altersstruktur und dem Krankheitsbild von Bewohnerinnen und Bewohnern eines Pflegeheims. So sind gemäß aktuellen Zahlen ca. 50 % der Pflegeheimbewohnerinnen und -bewohner in Deutschland über 85 Jahre (ca. 92 % sind 65 Jahre und älter) und 71 % weisen eine erheblich eingeschränkte Alltagskompetenz auf [11,40]. Eine Untersuchung an 339 Heimbewohnerinnen und -bewohnern (75 % weiblichen Geschlechts) in 4 nordrhein-westfälischen Altenheimen im Jahr 2010 ergab, dass die Bewohner und Bewohnerinnen im Mittel an 8 verschiedenen Erkrankungen litten (v. a. Hypertonie, Harninkontinenz, Demenz, Diabetes mellitus [40]).

Die Studie **Schneider 2008** untersuchte ein älteres Patientenkollektiv (insgesamt 85 Männer und Frauen ab 65 Jahre und älter), die Lisinopril zur Behandlung einer essenziellen Hypertonie einnahmen. In dieser Studie wurde die Gabe von Lisinopril in einer Blisterkarte mit einer „normalen“ Gabe von Lisinopril (lose Tabletten in Tablettenbox, siehe oben) verglichen. Die Lisinopril-Blisterkarte wurde zwar patientenindividuell beschriftet, es wurde aber keine patientenindividuelle Neuverpackung mehrerer Medikamente für einen bestimmten Einnahmezeitpunkt vorgenommen. Damit gleicht diese Verpackung eher der ansonsten in Deutschland üblichen Normpackung (einzeln abgepackte Tabletten in einem Blisterstreifen). Den Angaben der Publikation ist nicht zu entnehmen, dass Arzneimittel, die die Patientinnen und Patienten zusätzlich zu Lisinopril in der Studie einnehmen mussten (im Mittel ca. 5 Arzneimittel in beiden Studienarmen, inkl. Lisinopril), verblisterung wurden. Folglich wurden sie regulär verabreicht. Eine vollständige Verblisterung aller dafür infrage kommenden Arzneimittel – wie es im stationären Bereich (Pflegeheim) üblich ist – fand hier also nicht statt.

Weitere Studienlimitationen

Zu den maßgeblichen Gründen dafür, dass alle Studien die Einschlusskriterien der Nutzenbewertung verletzen und die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Evidenzkartierung auf die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht gegeben ist, kommt zusätzlich hinzu, dass die Berichterstattung und Ergebnisdarstellung der erhobenen Endpunkte generell mangelhaft ist. Beispielsweise wurden in der Publikation zur Studie Gutierrez 2017 von den (umfangreich geplanten) sekundären Endpunkten lediglich die Ergebnisse zu Symptomatik (gemessen über

eine Änderung des OQ-45-Fragebogens [Outcome Questionnaire 45 Item Version]) zu unklaren und selektiv ausgewählten Zwischenzeitpunkten berichtet, nicht aber zum Studienende (12 Monate). Weitere Ergebnisse, z. B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben anhand des SF 36 [Short Form 36]) fehlen in den zur Verfügung stehenden Unterlagen komplett.

In der weiteren Studie Schneider 2008 berichten die Autoren einen statistisch signifikanten Vorteil im PIV-Arm für verschiedene Operationalisierungen des Endpunkts Adhärenz. Dieses Ergebnis beruht jedoch auf einer ggf. nachträglich durchgeführten Analyse von insgesamt etwa 75 % der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und ist nicht belastbar. Hinsichtlich der sekundären, patientenrelevanten Endpunkte wurde in der Studie Schneider 2008 lediglich berichtet, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied bei den Langzeitendpunkten (z. B. Angina Pectoris oder Hospitalisierung) gab. Es geht jedoch aus der Publikation nicht hervor, wie diese Erhebung erfolgte.

Zusammenfassung

Zusammenfassend sind alle Studien der Evidenzkartierung aufgrund der Nichterfüllung der Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Für die Mehrheit der Studien trifft zu, dass sie neben der Problematik des ambulanten Sektors auch weitere Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung nicht erfüllen (z. B. Studiendauer). Zudem wurden in den Studien der Evidenzkartierung Patientenkollektive und die PIV unter Rahmenbedingungen untersucht, die sich maßgeblich von denen der vorliegenden Fragestellung (stationäre Pflege) und auch von dem deutschen Versorgungskontext unterscheiden, sodass die Ergebnisse der Studien der Evidenzkartierung nicht auf die vorliegende Fragestellung übertragbar sind. Darüber hinaus ist die Berichterstattung und Ergebnisdarstellung der erhobenen Endpunkte in den Studien der Evidenzkartierung generell mangelhaft. Zusammenfassend lässt sich daher auf Basis der Studien der Evidenzkartierung kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden der PIV im stationärem Bereich (Pflegeheim) ableiten.

A4.2.2 Diskussion der Ergebnisse der Fragestellung 2

Auf Basis der umfassenden Informationsbeschaffung wurde keine Studie identifiziert, die eine Nutzenbewertung der PIV im stationären Bereich (Pflegeheim) ermöglicht hätte. Die 7 Studien zur Untersuchung der PIV, die im Rahmen der Evidenzkartierung (Fragestellung 1) identifiziert wurden, wurden alle im ambulanten Versorgungssektor durchgeführt und eignen sich auch aus weiteren Gründen nicht für eine Nutzenbewertung. Es liegt insgesamt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden der PIV im stationären Bereich (Pflegeheim) vor.

Dennoch ist eine prospektive, randomisierte kontrollierte Studie im stationären Bereich zur Untersuchung der PIV grundsätzlich machbar. Was bei der Planung einer solchen Studie im stationären Bereich zu berücksichtigen ist, wird in den Abschnitten A5.1.1 und A5.2 im Zusammenhang mit der Ableitung des Forschungsbedarfs erörtert.

A4.3 Fragestellung 3: Bewertung der Wirtschaftlichkeit

A4.3.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

A4.3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung

A4.3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienelektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1.2. Die letzte Suche fand am 31.07.2018 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A7.2.2.

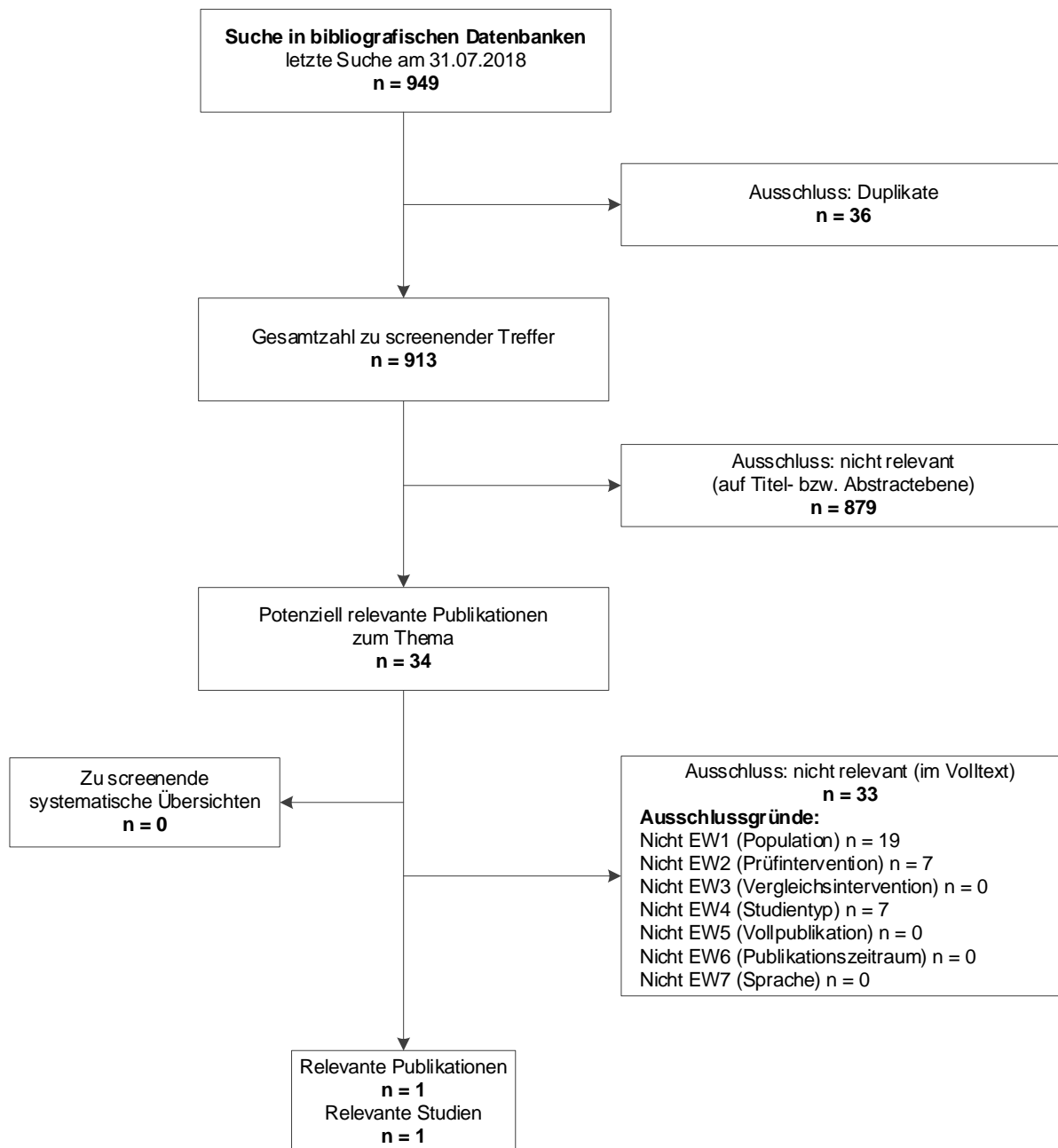


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion (Fragestellung 3)

Die identifizierte Publikation von Gerber et al. aus dem Jahr 2008 [16] greift auf das ausführlichere Gutachten von Lauterbach et al. aus dem Jahr 2006 [17] zurück. Daher wird bei den Ergebnissen ausschließlich das Gutachten von Lauterbach et al. 2006 berücksichtigt.

A4.3.1.1.2 Weitere Suchtechniken

Es wurden keine systematischen Übersichten gefunden.

A4.3.1.1.3 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (siehe Tabelle 10). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 10: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Leker und Kehrel 2011	Bitte um Zusendung des Abschlussberichts	ja	Zusendung von Zusatzdokumenten: Handbuch zum Einsatz der Verblisterung in Apotheke und Pflege von Steinweg Medical GmbH 2011 [35], Abstrakt zum Forschungsprojekt von Leker und Kehrel 2011 [125] und Abschlussbericht [18].
Neubauer und Wick 2011	Auskunft über finales Dokument zum Modellprojekt	ja	Zusendung der Endfassung zum Modellprojekt vom Juli 2011 [19]

A4.3.1.1.4 Durch das BMG übermittelte Dokumente

Die durch das BMG übermittelten Dokumente wurden gesichtet. Es wurden keine weiteren relevanten Studien und Dokumente übermittelt, die nicht über die orientierende Recherche gefunden wurden (siehe Abschnitt A4.3.1.2).

A4.3.1.2 Orientierende Recherchen zu weiteren Aspekten

Es wurden folgende 9 relevante Studien mit 9 Dokumenten identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (Tabelle 11):

Tabelle 11: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
Deutscher Berufsverband für Pflegeberufe 2011	ja [22]
INPUT Consulting gGmbH 2017	ja [126]
Lauterbach et al. 2006	ja [17]
Leker und Kehrel 2011	ja [18]
Mannel 2011	ja [127]
Meyer und Kortekamp 2014	ja [50]
Preißner und Höing 2011	ja [10]
Wellenhofer 2012	ja [79]
Wille und Wolff 2006	ja [9]

A4.3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 11 relevante Studien mit 13 Dokumenten identifiziert. Aufgrund der begrenzten Datenlage wurde auf die optionale

Eingrenzung auf Publikationen mit Kostenangaben aus dem stationären Bereich im Pflegeheim und / oder dem deutschen Versorgungskontext verzichtet.

Tabelle 12: Studienpool der Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
Deutscher Berufsverband für Pflegeberufe 2011	ja [22]
INPUT Consulting gGmbH 2017	ja [126]
Lauterbach et al. 2006	ja [17], [16]
Leker und Kehrel 2011	ja [18], [125]
Mannel 2011	ja [127]
Meyer und Kortekamp 2014	ja [50]
Neubauer und Wick 2011	ja [19]
Preißner und Höing 2011	ja [10]
Steinweg Medical GmbH 2011	ja [35]
Wellenhofer 2012	ja [79]
Wille und Wolff 2006	ja [9]

A4.3.2 Ergebnisse der Informationsbewertung

A4.3.2.1 Darstellung und Bewertung der Studien bzw. Dokumente

An dieser Stelle werden die Studien bzw. Dokumente, die Angaben zu Zeitaufwänden der Pflegekräfte und / oder zu den Kosten enthalten, dargestellt und beschrieben. Die Beschreibung der Studien bzw. Dokumente umfasst ausschließlich die explorativen Ergebnisse. Es wurden 4 vergleichende gesundheitsökonomische Evaluationen und 1 nicht vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation identifiziert. Die übrigen Studien bzw. Dokumente enthielten Informationen, die für die Szenarien genutzt wurden.

Tabelle 13: Studiencharakteristika

Studie	Datengenerierung	Studienpopulation	Ort und Zeitraum der Durchführung	Strategien		Fragestellung der Studie
				Prüfintervention	Vergleichsintervention	
Vergleichende gesundheitsökonomische Evaluationen						
Neubauer und Wick 2011 [19]	Routinedaten	581 Pflegeheimbewohnerinnen und -bewohner in 19 Pflegeheimen, 10 Apotheken	Bayern, 2008 und 2009	Arzneimittelversorgung mit PIV	Arzneimittelversorgung ohne PIV	unter anderem Analyse der Versorgungswirtschaftlichkeit
	schriftliche Befragung	10 Heimleitungen, 24 Stationsleitungen / Pflegekräfte				
Preißner und Höing 2011 [10]	schriftliche Befragung	204 examinierte Pflegekräfte in 40 Pflegeheimen	deutschlandweit, 08/2010 bis 09/2010	Arzneimittelversorgung mit PIV	Arzneimittelversorgung ohne PIV	Zeitaufwand der examinierten Pflegekräfte (für die Versorgung der Bewohnerinnen und Bewohner mit fester oraler Dauermedikation)
Lauterbach et al. 2006 [17]	Routinedaten	307 Bewohnerinnen und Bewohner in 4 Alten- und Pflegeheimen	Saarland, 09/2004 bis 12/2005	Arzneimittelversorgung mit PIV	Arzneimittelversorgung ohne PIV	Veränderungen durch Verblisterung
	schriftliche und mündliche Befragung	8 Apotheken				
Leker und Kehrel 2011 [18]	Routinedaten	743 Bewohnerinnen und Bewohner in 21 Pflegeeinrichtungen, 14 Apotheken	Berlin, 2009 und 2010	Arzneimittelversorgung mit PIV	Arzneimittelversorgung ohne PIV	Veränderung der Kosten und Auswirkungen auf Zeitaufwände durch Verblisterung
	schriftliche Befragung	82 Ärzte und Pflegepersonal				
Nicht vergleichende gesundheitsökonomische Evaluationen						
Wille und Wolff 2006 [9]	Modell, selektiver Literaturüberblick	entfällt	deutschlandweit, Zeitraum entfällt	manuelle und industrielle PIV	entfällt	unter anderem Effizienzaspekte der Verblisterung
PIV: patientenindividuelle Verblisterung						

Im Folgenden werden die in Tabelle 13 aufgeführten Studien näher beschrieben.

Neubauer und Wick 2011

Fragestellung: Das Modellprojekt der AOK Bayern mit der wissenschaftlichen Begleitung von Neubauer und Wick 2011 [19] vergleicht u. a. die Versorgungsausgaben mit und ohne Verblisterung aus Sicht der Krankenkasse.

Methode: Die Studienpopulation umfasste 581 Pflegeheimbewohnerinnen und -bewohner aus 19 Pflegeheimen. In einer zeitlichen Längsschnittbetrachtung wurden Abrechnungsdaten des Jahres 2008 vor der Verblisterung und Abrechnungsdaten der AOK Bayern des Jahres 2009 nach der Verblisterung der im Modell eingeschriebenen Pflegeheimbewohnerinnen und -bewohner verglichen. Zusätzlich erfolgte eine Querschnittsbetrachtung für das Jahr 2009, bei der die Abrechnungsdaten der AOK Bayern der eingeschriebenen Bewohnerinnen und Bewohner mit PIV denen einer mit dem Propensity Score Matching ermittelten Vergleichsgruppe von AOK-versicherten Pflegeheimbewohnerinnen und -bewohnern in Bayern ohne PIV gegenübergestellt wurden. Bei der Verblisterung war eine tablettengenaue Abrechnung seitens der Apotheke mit dem Herstellerabgabepreis der größtmöglichen Packungsgröße (ohne Berücksichtigung der Rabattverträge, jedoch unter Berücksichtigung der Festbeträge) vorgesehen. Darüber hinaus wurde der von 100 Heimbewohnerinnen und -bewohner im Todesfall vermiedene Arzneimittelverwurf, der bei der Verblisterung entstand, über ein sogenanntes Verwurfskonto einer am Modell teilnehmenden Apotheke ermittelt. Eine Vergütung der Apotheken für die Verblisterung, die an eine tablettengenaue Abrechnung gekoppelt war, wurde als Ausgabe aus Sicht der Krankenkasse berücksichtigt. Dabei wurde nicht unterschieden, ob die Verblisterung manuell oder maschinell durch die Apotheke bzw. industriell durch ein Blisterzentrum erfolgte. Die Vergütung der Apotheken durch die Krankenkasse betrug netto pauschal 6,10 € je Wochenblister. Sie setzte sich zusammen aus a) 3,10 € für die pharmazeutische Leistung und b) 3,00 € für sonstige Leistungen im Rahmen der Verblisterung (Herstellungskosten).

Außerdem wurden 10 Heimleitungen und 24 Stationsleitungen / Pflegekräfte in Bezug auf den Zeitaufwand mittels Fragebogen befragt. Den Heimleitungen sowie dem Pflegepersonal wurden differenzierte Fragen zum Stellen der Arzneimittel, Verabreichen der Arzneimittel, zu Nachfragen bei den verordnenden Ärzten, Nachfragen bei den versorgenden Apotheken und Dokumentations- und Verwaltungsausgaben gestellt. Die Fragebogen sind nicht einsehbar.

Ergebnisse: Im Längsschnittvergleich zeigten sich insgesamt eine Erhöhung der Ausgaben von durchschnittlich 16,89 € je Wochenblister für Heimbewohnerinnen und -bewohner der Pflegestufe I bis III und eine Senkung der Ausgaben von durchschnittlich 15,79 € je Wochenblister für Heimbewohnerinnen und -bewohner ohne Pflegestufe im Vergleich zu einer herkömmlichen Arzneimittelversorgung aus Sicht der GKV. Im Querschnittsvergleich ergab sich eine negative Differenz der Ausgaben von -30,90 € je Wochenblister für die eingeschriebenen Heimbewohnerinnen und -bewohner mit PIV. Die Ergebnisse beinhalteten Ausgaben für stationäre, ambulant-ärztliche und medikamentöse Versorgung (inklusive Kosten

für die Vergütung der Verblisterung sowie Minderausgaben für reduzierten Arzneimittelverwurf im Todesfall).

Die Ergebnisse aus den Befragungen wurden teils deskriptiv beschrieben. Die bei dem Pflegepersonal erfragte Zeiteinsparung beim Stellen der Medikamente belief sich im Median auf 5,5 Minuten pro Woche und Bewohnerin und Bewohner. Die Zeitersparnis durch entfallene Rückfragen bei Ärztinnen und Ärzten sowie Apotheken betrug im Median laut Pflegepersonal 35 Minuten pro Station und pro Woche und laut Heimleitung 58 Minuten pro Station und pro Woche.

Einordnung der Ergebnisse: Der Anteil an industriell hergestellten Blistern war laut den Angaben im Modellprojekt gering. Die geplante tablettengenaue Abrechnung bei der Verblisterung wurde größtenteils nicht umgesetzt. Ein Grund war der hohe technische Aufwand zur gesonderten Abrechnung der verblisterten Arzneimittel. Neubauer und Wick 2011 vermuteten zudem, dass die Vergütung von 6,10 € zu gering war, sodass die herkömmliche packungsbezogene Abrechnung der Arzneimittel für die Apotheken bei der Verblisterung günstiger war.

Querschnittsstudie

Das Matching-Verfahren nach Propensity Score zur Bildung der Vergleichsgruppe birgt für die Fragestellung der Wirtschaftlichkeit der Verblisterung methodische Probleme. Als Kovariaten gingen u. a. die Arzneimittel-, Krankenhaus- und ambulant-ärztlichen Behandlungskosten ein. Das Ergebnis (Höhe der Versorgungsausgaben) ist somit abhängig von diesen Kovariaten. Insgesamt sind keine ausreichenden Voraussetzungen für einen Vergleich einer herkömmlichen Arzneimittelversorgung mit der Versorgung mit Blistern gegeben.

Längsschnittstudie

Seitens der Autoren wurden verschiedene verzerrende Effekte auf die Ergebnisse beschrieben. Darunter fielen z. B. die geänderte Morbidität der Bewohnerinnen und Bewohner im Zeitverlauf, Preiseffekte, die gesetzlich mögliche vermehrte Anwendung der Rabattverträge und kein einheitlicher Beginn der Versorgung aller Modellteilnehmerinnen und -teilnehmer durch Arzneimittel-Blister zum 01.01.2009. Zudem enthielt die Studienpopulation nur 47 Patientinnen und Patienten in den Pflegestufen I bis III. Dabei ist nicht eindeutig geklärt, ob sich alle Patientinnen und Patienten in stationärer Pflege befanden.

Zeitaufwände

Bei der Zeiteinsparung von Pflegepersonal und Heimleitungen zum Koordinationsaufwand (entfallene Nachfragen bei Ärztinnen und Ärzten sowie Apothekern) bestand eine große Varianz in den Angaben. Zwischen den einzelnen Pflegeeinrichtungen und auch innerhalb der Häuser waren die Angaben zum Koordinationsaufwand von Pflegepersonal und Heimleitungen sehr unterschiedlich. Neubauer und Wick 2011 bezeichneten die Angaben zum Koordinationsaufwand schließlich als nicht repräsentativ. Die Zeitaufwände wurden mittels Fragebogen ermittelt, die tendenziell eine subjektive Einschätzung widerspiegeln. Zudem war

die Anzahl der Antworten der Befragten so gering, dass die Ergebnisse insgesamt wahrscheinlich nicht verallgemeinerbar sind.

Preißner und Höing 2011

Fragestellung: In der Studie von Preißner und Höing aus dem Jahr 2011 [10] wurde untersucht, inwieweit sich einzelne Tätigkeiten des Arzneimittelversorgungsprozesses in stationären Pflegeeinrichtungen im Rahmen der Dauermedikation mit festen oralen Arzneimitteln auslagern ließen und wie dies ökonomisch zu bewerten war. Insbesondere wurde der Zeitaufwand des Heimpersonals bei der Arzneimittelversorgung mit Verblisterung mit der herkömmlichen Arzneimittelversorgung von festen oralen Darreichungsformen im Pflegeheim verglichen und monetär bewertet.

Methode: Die Erhebung basierte auf einer schriftlichen Befragung im Zeitraum von Kalenderwoche 32 bis 38 im August / September 2010 von 204 examinieren Pflegekräften in 40 stationären Pflegeeinrichtungen in Deutschland. Zusätzlich wurde die Annahme getroffen, dass die Prozessschritte, die von der Apotheke bzw. dem Blisterzentrum im Rahmen der Verblisterung übernommen werden konnten, im Pflegeheim gänzlich wegfielen (maximale Auslagerung von Prozessschritten). Die Kosten je Arbeitsminute des Pflegepersonals wurden mit 0,30 € bewertet.

Ergebnis: Folgende Tätigkeiten konnten im Rahmen der Verblisterung aus dem Pflegeheim ausgelagert werden: Überprüfung der Arzneimittelvorräte, Rezeptanforderung / -beschaffung, Sammeln und Prüfen der Rezepte und Arzneimittelstellen gemäß Medikationsplan im engeren Sinne. Des Weiteren konnten folgende Arbeitsschritte entfallen: Erstellung des Lieferauftrags und Bestellung, Beschriftung der Arzneimittelpackungen, Vorbereiten der Dosiersysteme und Vorbereitung der Verabreichung.

Für den Gesamtprozess der Verblisterung im Vergleich ohne Verblisterung wurden Zeiteinsparungen im Median von 14,74 Minuten pro Woche pro Bewohnerin und Bewohner (inklusive des zusätzlichen Aufwandes fürs Schnittstellenmanagement, des sogenannten Koordinationspuffers) ermittelt bzw. 15,84 Minuten Einsparung (ohne Koordinationspuffer).

Einordnung der Ergebnisse: Von den 204 befragten Pflegekräften stammten 61 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter aus stationären Pflegeeinrichtungen, in denen eine feste orale Dauermedikation entweder durch pharmazeutisches Personal einer Apotheke gestellt oder von der Apotheke in patientenindividuellen Blistern angeliefert wurde (entsprechend der Interventionsgruppe mit Verblisterung). Das manuelle Stellen durch pharmazeutisches Personal fand laut der Autorin und dem Autor entweder im Heim oder in der Apotheke statt. Beim manuellen Stellen durch pharmazeutisches Personal in der Apotheke wurden nach Angaben der Autorin und dem Autor in der Regel wiederverwendbare Dosiersysteme genutzt, mit denen die Arzneimittel nach Einnahmezeitpunkten meist für eine Woche im Voraus sortiert wurden. Heutzutage ist das Stellen durch pharmazeutisches Personal im Heim nicht mehr erlaubt [1]. Dieses Vorgehen entspricht zudem nicht der Verblisterung in nicht

wiederverwendbaren Blisterverpackungen. Es ist unklar, welche Anteile die verschiedenen Vorgehensweisen auf das Gesamtergebnis jeweils hatten. Von den restlichen befragten Pflegekräften kamen 138 aus stationären Pflegeeinrichtungen, in denen die Dauermedikation durch das Heimpersonal selbst gestellt wurde. Bei 5 Pflegekräften wurden zur Organisation der Arzneimittelversorgung keine Angaben gemacht.

In der Studie wurde ausschließlich die Versorgung der Bewohnerinnen und Bewohner mit fester oraler Dauermedikation betrachtet. Die Versorgung mit nicht verblisterungsfähigen Arzneimitteln wie z. B. die Verabreichung von Tropfen, Infusionen, Bedarfsmedikation und die Akutversorgung wurde nicht berücksichtigt. Es bleibt offen, ob sich der Zeitaufwand für die nicht verblisterbaren Arzneimittel bei einer Versorgung mit und ohne Verblisterung ändert.

Die Autorin und der Autor trafen die Annahme, dass der Zeitaufwand für einige Arbeitsschritte bei der Verblisterung 0 Minuten beträgt, da sie komplett aus dem Pflegeheim ausgelagert werden könnten. Die Daten diesbezüglich wurden im Fragebogen erhoben, die Ergebnisse jedoch nicht ausgewiesen. Die Annahme der Autorin und des Autors, die Auslagerung von Schritten mit 0 Minuten anzusetzen, kann deshalb nicht nachvollzogen werden.

Lauterbach et al. 2006

Fragestellung: Das Gutachten von Lauterbach et al. 2006 [17] wurde im Auftrag der assist Pharma GmbH erstellt, um die Verblisterung aus gesundheitsökonomischer Sicht zu beleuchten. Es wurde geprüft, ob eine Verblisterung Arzneimittelkosten senken kann.

Methode: Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum September 2004 bis Dezember 2005, bei der sukzessive 4 Alten- und Pflegeheime im Saarland mit insgesamt 307 Bewohnerinnen und Bewohnern der Pflegestufen 0 bis III in die Auswertung eingeschlossen wurden. Dieser Vorher-nachher-Vergleich, der Daten von lediglich 181 Bewohnerinnen und Bewohnern enthielt, umfasste 2 Zeiträume, jeweils mindestens 9 Monate vor und nach der Verblisterung. In der Auswertung wurden Adjustierungen des Alters und des damit verbundenen Morbiditätsfortschritts vorgenommen, die nicht näher beschrieben wurden. Die Kosten für den Prozess der Verblisterung übernahm der Blisteranbieter (assist Pharma). Daten für die Evaluation wurden von assist Pharma, einer Krankenkasse und den Apotheken bereitgestellt.

Zur Ermittlung der Veränderung der Arzneimittelkosten erfolgte die Abrechnung der Arzneimittel bei der Verblisterung zunächst wie bei einer herkömmlichen Arzneimittelversorgung. Nachträglich erstellte Gutschriften seitens der Apotheken an die Krankenkasse ergaben sich durch a) einen vermiedenen Verwurf bei der Verblisterung und b) die Abrechnung mit den günstigsten Preisen, die bei der Verblisterung unabhängig von der verschriebenen Packungsgröße zugrunde gelegt wurden. Dabei wurden zum einen die Kosten der tatsächlich verbrauchten Menge der Arzneimittel bei der Verblisterung und zum anderen die Kosten der Arzneimittel, die ohne die Verblisterung entstanden wären, bestimmt.

Zudem wurde mittels Krankenkassendaten geprüft, ob durch die Verblisterung häufiger Generika anstelle von Originalpräparaten verschrieben wurden und damit Einsparungen erzielt werden konnten. Dazu wurden sowohl die Daten vor als auch nach der Verblisterung herangezogen.

Es erfolgte zudem eine schriftliche wie auch mündliche Befragung zu den Zeitaufwänden der 8 teilnehmenden Apotheken. Die Fragen waren nicht einsehbar.

Ergebnisse: Durch den vermiedenen Verwurf bei der Verblisterung konnten 4,1 % (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [3,2 %; 5,0 %]) der Ausgaben für die verblisterten Arzneimittel eingespart werden. Die Abrechnung der günstigsten Preise ergaben Einsparungen von 2,0 % (95 %-KI: [1,6 %; 2,3 %]) für die verblisterten Arzneimittel.

Einsparungseffekte durch die Umstellung auf Generika bei der Verblisterung konnten nicht ermittelt werden, da u. a. zeitgleich eine Umstellung von geteilten auf ganze Tabletten, bei Erhalt der Dosierung, einherging. Allein aufgrund der Umstellung von geteilten auf ganze Tabletten wurde eine Zunahme der Ausgaben von 2,3 % (95 %-KI: [2,1 %; 2,5 %]) ermittelt.

In der schriftlichen Befragung äußerten 4 Apotheken einen höheren Zeitaufwand für die Abwicklung der Rezepte bei der Verblisterung. Dies wurde mit einem höheren Zeitaufwand von 30 % bis zu einem Dreifachen des vorherigen Aufwands quantifiziert. Bei der mündlichen Befragung in Anlehnung an den schriftlichen Fragebogen gaben 3 Apotheken an, dass der Aufwand in etwa derselbe geblieben bzw. nicht abschließend einzuschätzen war.

Einordnung der Ergebnisse: Die Einsparungen bei der Verblisterung, die sich durch die Abrechnung der günstigsten Preise und die Umstellung auf ganze Tabletten ergaben, lassen sich auf die heutige Situation nur bedingt übertragen. Denn durch die Rabattverträge werden heutzutage hohe Verordnungszahlen im rabattfähigen und damit günstigen Marktsegment erreicht [128]. Zudem ist zu klären, ob die Anzahl an Verschreibungen von Tabletten, die eine Teilung zur Zieldosis erfordern, gesunken ist.

Leker und Kehrel 2011

Fragestellung: Das Forschungsprojekt [18,125] mit der AOK Nordost zur patientenindividuellen Arzneimittelverblisterung in Berliner Pflegeeinrichtungen hatte zum Ziel festzustellen, ob sich durch die Umstellung der herkömmlichen medikamentösen Versorgung auf eine industrielle Verblisterung die Versorgungskosten veränderten.

Methode: Zugrunde gelegt wurden Daten von 743 Patientinnen und Patienten zu 6843 Rezeptpositionen. Der Betrachtungszeitraum lag zwischen der 24. Kalenderwoche im Jahr 2009 und der 52. Kalenderwoche des Jahres 2010. Die geschätzten Kosteneinsparungen durch Verblisterung wurden anhand von Daten der beteiligten Apotheken über tatsächlich abgerechnete Arzneimittel und verordnete Arzneimittelmengen ermittelt. Die berechnete Differenz aus verordneter und abgerechneter Menge wurde anschließend mit dem

Apothekeneinkaufspreis vom Stand 01.01.2010 bewertet. Zusätzlich wurden Pflegepersonal und Ärzte (N = 82) schriftlich zu den Auswirkungen der Verblisterung u. a. zu Zeitaufwänden anonym mittels einer 7-stufigen Ratingskala befragt. Des Weiteren wurde die Anzahl und Dauer der Krankenhausaufenthalte von 546 Bewohnerinnen und Bewohner in der Studie 6 Monate vor und 6 Monate nach der Umstellung auf die PIV herangezogen. Es wurde angenommen, dass die durchschnittlichen Kosten für einen Behandlungstag im Krankenhaus 500 € betragen.

Ergebnis: Eine geschätzte Einsparung von 10,6 % durch Umstellung von packungsbezogener auf tablettengenaue Abrechnung und damit einhergehenden reduzierten Arzneimittelverwurf wurde ausgewiesen. Die Autoren gehen anhand der Ergebnisse bezüglich der Befragung zu den Auswirkungen der Verblisterung von einer Entlastung des Pflegepersonals bei der Verblisterung aus. Des Weiteren beschrieben die Autoren bei den untersuchten 546 Bewohnerinnen und Bewohnern Einsparungen von durchschnittlich 1019 € in einem Zeitraum von 180 Tagen nach Umstellung der medikamentösen Versorgung auf Verbisterung durch weniger häufige stationäre Behandlung und kürzere Krankenhausaufenthalte.

Einordnung der Ergebnisse: Die Berechnung der Einsparung in Höhe von 10,6 % durch PIV erfolgte auf Grundlage des Apothekeneinkaufspreises für Fertigarzneimittel. Der fixe Apothekenaufschlag, die Mehrwertsteuer sowie der Apothekenrabatt wurden bei der Ermittlung der Einsparung nicht beachtet. Es lassen sich keine quantitativen Angaben zum Zeitaufwand dem Bericht entnehmen.

Wille und Wolff 2006

Fragestellung: Das Gutachten von Wille und Wolff 2006 [9] wurde im Auftrag des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VfA) erstellt. Ziel war es u. a., die Effizienzaspekte der Verblisterung zu untersuchen.

Methode: Auf Basis von qualitativen Aussagen wurde eine volkswirtschaftliche Analyse der Verblisterung im Rahmen eines selektiven Literaturüberblicks vorgenommen. Zudem wurden die Kosten je Wochenblister bei der industriellen Verblisterung anhand einer Überschlagskalkulation bzw. eines Modells ermittelt. Diese Kalkulation beruhte auf Daten vom Blisteranbieter assist Pharma. Des Weiteren berechneten die Autoren das Kosteneinsparpotenzial durch vermiedene Krankenhausaufenthalte und / oder Arztbesuche für eine Patientengruppengröße von 450 000 Personen unter Zuhilfenahme weiterer Annahmen.

Ergebnis: Es wurden Herstellungskosten je industriell hergestellten Wochenblister in Höhe von 1,60 € und zusätzlich 1,50 € für die Dienstleistung der Apotheke ermittelt. Die Herstellungskosten eines Wochenblisters bestanden aus Material- und Versandkosten von 0,30 € Personalkosten von 0,77 € Investitionskosten von 0,39 € und Verwaltungskosten von 0,15 €. Über unterschiedliche Szenarien ermittelten die Autoren eine Spanne für die Herstellungskosten von 1,18 € und 1,89 € aus vermiedenen Krankenhausaufenthalten und

eingesparten Arztbesuchen wurde das Kosteneinsparpotenzial zwischen 0,28 € und 0,59 € bei 0,35 € je Wochenblister in einem Basisszenario berechnet.

Einordnung der Ergebnisse: Die Überschlagskalkulation zu den Kosten der industriellen Verblisterung von Wille und Wolff beruhte auf vielen Annahmen, da Daten von assist Pharma nur begrenzt vorlagen. Stellschrauben waren vor allem die durchschnittlichen Lohnkosten und die Absatzmenge an Blistern. Auch die Berechnungen des Kosteneinsparpotenzials aus vermiedenen Krankenhausaufenthalten und aus eingesparten Arztbesuchen basierten auf vielen Annahmen.

A4.3.2.2 Datenextraktion

Es wurden die Ergebnisse aus den Studien und Dokumenten extrahiert, die in einem unmittelbaren Zusammenhang mit dem Prozess der Arzneimittelversorgung (mit und ohne Verblisterung) im Pflegeheim stehen. Dazu zählen die Kosten für die Verblisterung, die Arzneimittelkosten und die Zeitaufwände der Pflegekräfte. Letztere werden laut Auftrag nicht monetär bewertet. Weitere berichtete Ergebnisse zu Versorgungsausgaben der oben dargestellten Studien, die außerhalb des Prozesses der Arzneimittelversorgung gewonnen wurden, wie z. B. ambulante Arztkontakte, stationäre Krankenhausaufenthalte, werden nicht berücksichtigt. Dies liegt darin begründet, dass die Änderungen dieser Versorgungskosten (z. B. stationäre Kosten) aufgrund erheblicher methodischer Probleme nicht bewertbar sind. Extrahiert wurden aus diesen Studien nur Angaben hinsichtlich der Kosten, die von den methodischen Schwächen des Studiendesigns unberührt sind (Kosten der Verblisterung sowie theoretische Berechnung des vermiedenen Verwurfs).

Die Pflegekräfte im Pflegeheim übernehmen in der Regel sämtliche Arbeitsschritte, die mit der Arzneimittelgabe an die Patientinnen und Patienten verbunden sind (siehe Abschnitt A1.2), wodurch entsprechend Personalaufwand entsteht. Die Arbeitsschritte verändern sich bei einer Arzneimittelversorgung mit PIV im Vergleich zu einer Versorgung gänzlich ohne Blister. Da eine PIV nicht für alle Arzneimittel infrage kommt, ist bei den Tätigkeiten bei einer Arzneimittelversorgung mit PIV zu differenzieren, ob es sich um ein verblistertes Arzneimittel oder nicht verblistertes Arzneimittel handelt, siehe A9.

Die Tabelle 20 (in Kapitel A9) stellt die anfallenden Prozessschritte und die damit verbundenen Tätigkeiten für eine Arzneimittelversorgung sowohl mit als auch ohne PIV in Anlehnung an Preißner und Höing 2011 [10] dar.

Weiterhin sind die Kosten der Arzneimittel zu bestimmen. Arzneimittel werden bei der herkömmlichen Versorgung vorwiegend als Fertigarzneimittel bereitgestellt. Die Arzneimittelversorgung mit PIV erfolgt bei nicht verblisterbaren Arzneimitteln weiterhin mit Fertigarzneimitteln, bei verblisterbaren üblicherweise mit Wochenblister.

Die Bestimmung der Kosten für Arzneimittel wird aus Perspektive der GKV beschrieben. Da laut Auftrag der Aufwand der Pflegekräfte nicht monetär bewertet werden soll, erfolgt die Erfassung des Zeitaufwands nur aus Perspektive des Pflegeheims.

Es wurden insgesamt 5 Studien [9,10,17-19] identifiziert, die Angaben zu Zeitaufwänden der Pflegekräfte und Arzneimittelkosten bezogen auf eine Arzneimittelversorgung mit und ohne PIV enthalten. Darunter befinden sich Modellprojekte mit einzelnen GKV's wie z. B. der AOK Bayern [19] und der AOK Berlin [18] sowie Auftragsarbeiten des VfA [9], des Bundesverbands Patientenindividueller Arzneimittelverblisterer [10] und eines Blisterzentrums [17]. Die Datenerhebung erfolgte vorwiegend über Routinedaten und Befragungen in Deutschland.

A4.3.2.2.1 Kosten für Arzneimittel aus der Perspektive der GKV

Der Verbrauch der Fertigarzneimittel ist abhängig von der Dosierung und der Packungsgröße des Fertigarzneimittels. Bei den verblisterbaren Arzneimitteln handelt es sich in der Regel um Arzneimittel in einer Dauermedikation. Im Rahmen einer PIV werden sie üblicherweise als Wochenblister den Heimbewohnerinnen und Heimbewohnern bzw. dem Pflegeheim zur Verfügung gestellt.

Aus der Perspektive der GKV bilden die Erstattungspreise der Fertigarzneimittel die Grundlage für die Kosten der Arzneimittel. Sie orientieren sich an den Hersteller- und Apothekenabgabepreisen. Letztere werden durch die Arzneimittelpreisverordnung reguliert, in der sich neben anderen Zuschlägen ein fest vereinbarter Apothekenzuschlag für Fertigarzneimittel befindet [109]. Außerdem werden die Erstattungspreise durch verschiedene Rabatte seitens der Hersteller gemindert. Auf diese wird an dieser Stelle des Berichts nicht weiter eingegangen.

Von dem Apothekenzuschlag ausgenommen sind die entnommenen Teilmengen aus Fertigarzneimitteln. Somit gilt der Apothekenzuschlag nicht für verblisterte Arzneimittel, siehe Abschnitt A1.4. Zurzeit besteht keine einheitliche gesetzlich geregelte Vereinbarung zur Vergütung der Apotheke, die verblisterte Arzneimittel zur Verfügung stellt. Damit sind die Erstattungskosten bzw. ihre Höhe für verblisterte Arzneimittel aus Sicht der GKV nicht eindeutig zu bestimmen.

In den gesichteten Studien finden sich unterschiedliche Aussagen zu einer Vergütungshöhe der Apotheken bzw. zur Höhe der Herstellungskosten für verblisterte Arzneimittel (siehe Tabelle 14).

Eine Vergütung der PIV erfolgte im Modellprojekt der AOK Bayern mit 3,00 € für die PIV (Herstellungskosten) und mit 3,10 € für pharmazeutische Leistungen der Apotheken jeweils pro Wochenblister. Die Kosten für die Auslagerung der PIV an ein Blisterzentrum wurden bei Lauterbach et al. 2006 mit ebenfalls mindestens 3,00 € pro Wochenblister beziffert. Wille und Wolff kalkulierten die Herstellungskosten eines Wochenblisters mit ca. 1,60 € im Blisterzentrum und die Kosten für die Dienstleistung der Apotheke mit 1,50 €

Tabelle 14: Ergebnisse zu Kosten für eine patientenindividuelle Verblisterung

Studie	Kosten je Wochenblister	Datenbasis
Neubauer und Wick 2011 [19]	6,10 €	3,00 €Herstellungskosten + 3,10 €für pharmazeutische Leistungen als vertragliche Vergütung
Lauterbach et al. 2006 [17]	mind. 3,00 €	interne Kalkulation des Blisterzentrums
Wille und Wolff 2006 [9]	mind. 3,10 €	1,60 €Herstellungskosten + 1,50 €Dienstleistung Apotheke; u. a. Daten des Blisterzentrums

Falls bei der Verblisterung die Abrechnung der Apotheken tablettengenau erfolgt, kann Verwurf vermieden und Einsparungen können erzielt werden. Die tablettengenaue Abrechnung umfasst dabei auch die stückzahlgenaue Abrechnung von Dragees, Kapseln und ähnlichen Darreichungsformen. Die Höhe dieser Einsparung haben 3 Analysen untersucht. Lauterbach et al. 2006 ermittelten eine Ersparnis von 4,1 % für verblisterte Arzneimittel durch vermiedenen Verwurf [17]. Die Berechnung des Wertes erfolgte auf Basis der Apothekenverkaufspreise für Fertigarzneimittel abzüglich des Apothekenrabatts. Sowohl der fixe Apothekenaufschlag als auch der Apothekenrabatt wurde bei der Berechnung der Einsparung nicht anteilig berücksichtigt. Leker und Kehrel 2011 berechneten eine Einsparung in Höhe von 10,6 % [18]. Hier erfolgte die Berechnung auf Grundlage des Apothekeneinkaufspreises für Fertigarzneimittel. Der fixe Apothekenaufschlag, die Mehrwertsteuer sowie der Apothekenrabatt wurden bei der Berechnung außer Acht gelassen. Die Ergebnisse befinden sich in Tabelle 15.

Neubauer und Wick 2011 berechneten eine Reduzierung der Kosten, die ausschließlich aus einem vermiedenen Verwurf im Todesfall resultierte [19]. Sie betrug im Durchschnitt pro Bewohnerin und Bewohner 0,54 €pro Wochenblister.

Tabelle 15: Ergebnisse zu Einsparungen durch vermiedenen Verwurf bei tablettengenaue Abrechnung

Studie	Eingesparte Arzneimittelkosten	Datenbasis
Lauterbach et al. 2006 [17]	4,1 % (95 %-KI: [3,2 %; 5,0 %]) für verblisterte Arzneimittel	Daten des Blisterzentrums und Verschreibungsdaten einer Krankenkasse zu 181 Bewohnerinnen und Bewohner
Leker und Kehrel 2011 [18]	10,6 % für verblisterte Arzneimittel	auf Basis von verordneten Tabletten vs. abgerechneten Tabletten von Bewohnerinnen und Bewohner in Pflegeheimen
KI: Konfidenzintervall; vs.: versus		

A4.3.2.2 Personalaufwand aus der Perspektive des Pflegeheims

Die Zeitaufwände der Pflegekräfte bei der Arzneimittelversorgung im Pflegeheim wurden in 3 Untersuchungen erhoben [10,18,19].

Bei Leker und Kehrel 2011 [18] wurden Pflegepersonal und Ärzte schriftlich zu den Auswirkungen der Verblisterung u. a. zu Zeitaufwänden anonym mittels einer 7-stufigen Ratingskala befragt. Die Zeitaufwände wurden nicht quantifiziert.

Neubauer und Wick 2011 [19] stellen die Ergebnisse zu den Zeitaufwänden der Arzneimittelversorgung mit und ohne Verblisterung ausschließlich als Zeiteinsparung bei der Versorgung mit Verblisterung dar. Es wurden verschiedene Prozessschritte einzeln untersucht. Beim Stellen von Arzneimitteln und beim Koordinationsaufwand wurden Zeiteinsparungen der Pflegekräfte ausgewiesen. Beim Verabreichen von Arzneimitteln mit PIV wurden keine Zeiteinsparungen festgestellt.

Preißner und Höing 2011 [10] stellen die Ergebnisse zu den Zeitaufwänden getrennt nach Art der Arzneimittelversorgung (mit und ohne Verblisterung) und für einzelne Prozessschritte dar. Dabei wurden ausschließlich die Zeitaufwände für die Versorgung mit festen oralen Arzneimitteln in einer Dauermedikation, die in der Regel verblisterbar sind, betrachtet. Die Autorin und der Autor trafen die Annahme, dass bei der Verblisterung einige Tätigkeiten komplett entfielen, sodass hier kein Zeitaufwand anfiel. Über alle Prozessschritte hinweg ergibt sich eine Zeitersparnis für den Personalaufwand bei einer Arzneimittelversorgung mit Verblisterung, siehe A9.

Die Ergebnisse zur Zeitersparnis befinden sich in Tabelle 16.

Tabelle 16: Ergebnisse zu Zeitaufwänden der Pflegekräfte (nicht monetär)

Studie	Tätigkeit / Prozessschritt	Mediane Zeitersparnis in Minuten [Min; Max] bei Verblisterung	Datenbasis der Zeitaufwände
Vergleichende gesundheitsökonomische Evaluationen			
Neubauer und Wick 2011 [19]	Stellen von AM	5,5 [2; 14] pro Bewohnerin und Bewohner / Woche bzw. 165 [60; 420] pro Station / Woche	24 beantwortete Fragebogen der Pflegekräfte
Neubauer und Wick 2011 [19]	Koordinationsaufwand (entfallene Rückfragen bei Ärzten und Apothekern)	35 [0; 190] pro Station / Woche	24 beantwortete Fragebogen der Pflegekräfte
		58 [10; 790] pro Station / Woche	10 beantwortete Fragebogen der Heimleitung
Neubauer und Wick 2011 [19]	Verabreichen von AM	Keine Zeiteinsparungen / unveränderter Zeitaufwand	Befragung von Pflegekräften
Preißner und Höing 2011 [10]	Gesamtprozess	14,74 ^a bzw. 15,84 ^b pro Bewohnerin und Bewohner / Woche	Schriftliche Befragung von 204 Pflegekräften
a: mit Koordinationspuffer b: ohne Koordinationspuffer AM: Arzneimittel; Max: Maximum; Min: Minimum			

A4.3.2.3 Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit einer Arzneimittelversorgung mit PIV im stationären Pflegebereich

Die Datenlage zu den Kosten und Zeitaufwänden bei einer Arzneimittelversorgung mit PIV im stationären Bereich ist insgesamt unzureichend, siehe Abschnitt A4.3.3. Insgesamt können keine fundierten Aussagen zu Kosten und Zeitaufwänden getroffen werden. Um sich dennoch ein Bild zu verschaffen, in welchem Rahmen eine Verblisterung aus Sicht der GKV kostenneutral sein könnte bzw. aus Sicht des Pflegeheims Zeiteinsparungen erzielt werden könnten, wurde eine Abschätzung vorgenommen. Diese beruht auf mehreren Annahmen und pragmatischen Ansätzen. Wie in Abschnitt A5.2 beschrieben, sind für verlässliche Aussagen zu Kosten und Zeitaufwänden weitere Untersuchungen erforderlich. Es werden wie in Abschnitt A4.3.2.2 beschrieben keine Versorgungsausgaben für z. B. ambulante Arztkontakte oder stationäre Krankenhausaufenthalte berücksichtigt.

A4.3.2.3.1 Basisszenario aus der Perspektive der GKV

Aufgrund der schwachen Datenlage lag der Fokus bei diesen Überlegungen auf 1) durch den erwarteten vermiedenen Verwurf bedingte Reduzierung von Arzneimittelkosten sowie 2) angenommenen zusätzlichen Ausgaben für die Verblisterung. Zu den beiden Aspekten konnten Angaben durch die Informationssynthese ermittelt werden. Angaben zu Arzneimittelkosten für verblisterbare Arzneimittel im Pflegeheim konnten nicht gefunden werden. Es wurden keine weiteren Kosten, die sich aus Sicht der GKV bei einer Verblisterung verändern können, betrachtet.

Abschätzung der Anzahl der infrage kommenden Patientinnen und Patienten für die Verblisterung in Deutschland

Zunächst wurde in mehreren Schritten eine Schätzung zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die für eine Verblisterung in stationären Pflegeheimen infrage kommen, vorgenommen:

Laut Statistischem Bundesamt gab es im Jahr 2017 insgesamt 3,4 Millionen Pflegebedürftige in Deutschland [11]. Davon wurden 818 289 Personen in Heimen vollstationär versorgt, was einem Anteil von 24 % entspricht [11].

Für die vorliegenden Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit wurde hierauf Bezug nehmend die Annahme getroffen, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten im Pflegeheim mit einer chronischen Erkrankung und der Anteil der Bewohnerinnen und Bewohner im Pflegeheim mit verblisterbaren Arzneimitteln 50 % bis 75 % betrug. Somit kamen 409 145 bis 613 717, ausgehend von 818 289 in Heimen vollstationär versorgten Patientinnen und Patienten aus der Pflegestatistik 2017 [11], für die Verblisterung in Deutschland infrage. Zusätzlich wurde angenommen, dass die 409 145 bis 613 717 vollstationär pflegebedürftigen Patientinnen und Patienten GKV-versichert sind. Es wurde davon ausgegangen, dass diese Patientenzahlen diejenigen bereits enthalten, die derzeit bereits verblisterte Arzneimittel erhalten.

Fragestellung

Ist in Bezug auf die Höhe der Kosten für verblisterbare Arzneimittel die Verblisterung im Pflegeheim unter Berücksichtigung einer Vergütung für die Verblisterung und einer Einsparung durch vermiedenen Verwurf aus Sicht der GKV kostenneutral?

Annahmen

Es wurde die Annahme getroffen, dass es aus Sicht der GKV kostenneutral wäre, wenn sich die Kosten für die Vergütung der Verblisterung und die Einsparungen aufgrund von vermiedenem Verwurf ausgleichen oder die Einsparungen überwiegen.

Es wurde angenommen, dass sich die Einsparungen durch vermiedenen Verwurf auf die für die GKV relevanten Arzneimittelkosten beziehen, die durch die übliche Preisermittlung, u. a. durch die Arzneimittelpreisverordnung, entstanden sind.

Zudem wurden ausschließlich Kosten zu verblisterbaren Arzneimitteln berücksichtigt, da nur bei diesen durch vermiedenen Verwurf bei tablettengenaue Abrechnung Einsparungen möglich sind.

Parameter und Berechnung

Folgende Parameter gingen in die Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit ein:

- Vergütung der Verblisterung pro Wochenblister
- Einsparung durch Verwurf

Im Folgenden werden die Annahmen und Werte für die in die Überlegungen einfließenden Parameter näher beschrieben. Die für die Parameter eingesetzten Werte aus den Studien stellen angesichts der Datenlage die am ehesten geeigneten Werte aus der Literatur dar:

Für die Höhe der Vergütung der Verblisterung pro Wochenblister als Ausgabe der GKV ließen sich unterschiedliche Angaben finden (siehe Tabelle 14). In die Vergütung können sowohl die Herstellungskosten der Blister als auch die pharmazeutische Dienstleistung der Apotheke einfließen. Durch die oben beschriebene übliche Preisermittlung für die verblisterbaren Arzneimittel, die unter anderem Apothekenzuschläge enthält, wurde angenommen, dass die Vergütung für die pharmazeutische Dienstleistung der Apotheken dadurch abgegolten war. Annahmen über die Höhe der Herstellungskosten waren somit von entscheidender Bedeutung für die Schätzung der möglichen Vergütung als zusätzliche GKV-Ausgaben bei einer Verblisterung der Arzneimittel der Patientinnen und Patienten in Pflegeheimen. Die Herstellungskosten pro Wochenblister waren zentral, um sich den möglichen GKV-Ausgaben für die Verblisterung anzunähern.

In den Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit wurde von einer Vergütung von 3,00 € pro Wochenblister ausgegangen.

Aufgrund der Ergebnisse der Informationssynthese wurden als ökonomischer Effekt durch die Verblisterung ausschließlich die Kosteneinsparungen der Arzneimittel durch vermiedenen Verwurf bei tablettengenaue Abrechnung betrachtet.

In der vorliegenden Analyse wurde von einer Einsparung von 4,1 % [17] ausgegangen.

Die Höhe der wöchentlichen Arzneimittelkosten pro Patientin und Patient, für die eine Verblisterung für die GKV ökonomisch ist, wurde mittels folgender Formel berechnet:

Vergütung pro Wochenblister / Einsparung durch Verwurf = Arzneimittelkosten für verblisterbare Medikamente pro Woche.

Ergebnis

Ab einer Höhe der Arzneimittelkosten von 73,17 € pro Woche bzw. 3804,88 € pro Jahr pro Pflegeheimbewohnerin und -bewohner wäre eine Verblisterung, unter der Annahme einer Vergütung von 3,00 € pro Wochenblister und einer Senkung der Arzneimittelkosten für verblisterbare Medikamente um 4,1 %, durch Verwurf aus Sicht der GKV kostenneutral.

Sensitivitätsanalyse

Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse sollte darstellen, in welcher Spanne die Arzneimittelkosten für verblisterbare Medikamente pro Wochenblister bzw. pro Jahr und pro Bewohnerin und Bewohner im Pflegeheim liegen müssen, wenn die Vergütung für die Verblisterung und die Einsparungen durch vermiedenen Verwurf bei tablettengenaue Abrechnung variiert werden.

Hierbei orientieren sich die Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit zunächst an den Herstellkosten von 1,60 € pro Wochenblister für die industrielle Verblisterung bei Wille und Wolff [9] und ein Wert von 1,50 € wurde angesetzt. Als Maximum diente eine im Verhältnis entsprechend höherer Wert im Vergleich zum Basiswert von 4,50 €

Um einen möglichen Effekt der Einsparung auf der Ebene der verwurfsbedingten Kosten zu variieren, wurden Werte zwischen 3,2 % und 10,6 % verwendet. Diese entsprechen der unteren 95 %-Konfidenzintervallgrenze des (Einspar-)Effektes von 4,1 % aus der Studie von Lauterbach et al. 2006 [17] bzw. der Abschätzung von Leker und Kehrel [18].

Tabelle 17: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse

	Vergütung der Verblisterung pro Wochenblister	Einsparung durch Verwurf der Kosten für verblisterbare AM	Resultierende Höhe der Kosten für verblisterbare AM pro Wochenblister	Höhe der Kosten für verblisterbare AM pro Jahr pro Patientin oder Patient
Basisfall	3,00 €	4,1 %	73,17 €	3804,88 €
Variation a)	1,50 €	3,2 %	46,88 €	2437,50 €
		10,6 %	14,15 €	735,85 €
Variation b)	4,50 €	3,2 %	140,63 €	7312,50 €
		10,6 %	42,45 €	2207,55 €

AM: Arzneimittel

Bei einer Vergütung der Verblisterung von 1,50 € pro Wochenblister und einem angenommenen Effekt der Einsparung durch den Verwurf von 3,2 % bzw. 10,6 % bewegen sich die Arzneimittelkosten je Wochenblister im Bereich von 14,15 € bis 46,88 € für verblisterbare Arzneimittelkosten (Variation a). Bei höherer Vergütung der Verblisterung von 4,50 € und entsprechenden Annahmen zum Verwurf müssten die Arzneimittelkosten je Wochenblister im Bereich von 42,45 € bis 140,63 € (Variation b) liegen, damit eine PIV unter gegebenen Annahmen ökonomisch ist.

Ermittlung der Arzneimittelkosten zur Einordnung der Ergebnisse

Es fehlte an validen Daten zu Arzneimittelkosten von verblisterbaren Arzneimitteln von Pflegeheimbewohnerinnen und -bewohnern in der stationären Pflege. Im Folgenden wurde sich daher auf Basis von verfügbaren Daten an eine Ermittlung von solchen Arzneimittelkosten angenähert.

Aus Routinedaten der Barmer GEK [129] lagen jährliche Arzneimittelausgaben für Pflegebedürftige je Versichertem im Jahr 2011 nach Geschlecht und Altersklassen vor. Um Arzneimittelkosten für verblisterbare Arzneimittel einer Pflegeheimbewohnerin und eines Pflegeheimbewohners zu ermitteln und die Ergebnisse zu vergleichen, wurden zusätzlich folgende Quellen herangezogen:

- Anzahl Pflegebedürftiger in Deutschland zum Stand 31.12.2017 nach Altersgruppen und Art der Versorgung (Versorgung in Heimen vollstationär) [130]
- Anzahl Pflegebedürftiger nach Geschlecht und Altersklasse aus der Pflegestatistik 2017 [11]

Die Arzneimittelausgaben wurden zunächst je Altersklasse sowohl nach Geschlecht als auch nach Art der Versorgung (hier vollstationär) gewichtet und anschließend aufsummiert. Es wurden somit durchschnittlich gewichtete Arzneimittelausgaben von 2006 € pro Jahr pro Bewohnerin und Bewohner ermittelt. Für die Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit war nur der

Anteil der Kosten für die verblisterbaren Medikamente relevant. Hierzu wurden keine belastbaren Angaben in der Literatur gefunden. Einige Angaben ließen sich allerdings zum Anteil der verblisterbaren Arzneimittel an der Medikation für eine Pflegeheimbewohnerin und einen Pflegeheimbewohner ermitteln [17,22,34,35,50]. Es wurde vereinfachend angenommen, dass der Anteil an verblisterbaren Arzneimitteln von 50 % proportional zum Anteil der Kosten für verblisterbare Arzneimittel zu den gesamten Arzneimittelkosten ist. Es wurden somit durchschnittliche Arzneimittelausgaben für verblisterbare Arzneimittel in Höhe von ca. 1003 € pro Bewohnerin und Bewohner und pro Jahr errechnet, entsprechend durchschnittliche Arzneimittelkosten von ca. 19 € pro Wochenblister aus Sicht der GKV.

Bei wöchentlichen Arzneimittelkosten von 19 € pro Pflegeheimbewohnerin und Pflegeheimbewohner wäre eine Verblisterung unter oben getroffenen Annahmen aus Sicht der GKV bei bestimmten Parameterausprägungen mindestens kostenneutral: Bei einer Vergütung von 1,50 € müssten die Einsparungen durch Verwurf mindestens bei 7,9 % liegen; bei einer Einsparung durch Verwurf von 10,6 % dürfte die Vergütung der Verblisterung höchstens 2 € pro Wochenblister betragen.

A4.3.2.3.2 Basisszenario aus der Perspektive des Pflegeheims

Untersuchungsgegenstand dieses Berichts waren neben den Arzneimittelkosten zusätzlich die Zeitaufwände der Pflegekräfte. Unter PIV können sich die Tätigkeiten von Pflegekräften im Vergleich zu herkömmlicher Versorgung ohne PIV hinsichtlich zeitlicher Gesichtspunkte möglicherweise unterscheiden. Dies ist Untersuchungsgegenstand nachfolgender Ausführungen.

Fragestellung

Welche zeitlichen Kapazitäten für Pflegeaufgaben werden bei den Pflegekräften bei einer Versorgung mit PIV im Vergleich zu einer Versorgung ohne PIV freigesetzt?

Parameter und Berechnung

Folgende Parameter gingen in die Analyse ein:

- Anzahl der vollstationären Patientinnen und Patienten in Deutschland
- Anzahl der für die Verblisterung infrage kommenden vollstationären Patientinnen und Patienten in Deutschland

Es wurde davon ausgegangen, dass 409 145 bis 613 717, entsprechend 50 % bis 75 % der 818 289 in Heimen vollstationär versorgten Bewohnerinnen und Bewohner im Jahr 2017 [11], verblisterbare Arzneimittel erhalten, siehe Abschnitt A4.3.2.3.1.

In der Studie von Preißner und Höing 2011 [10] wurden zeitliche Einsparungen durch PIV im Median von 14,74 bzw. 15,84 Minuten pro Woche pro Bewohnerin und Bewohner im Gesamtprozess ermittelt (mit bzw. ohne sogenannten Koordinationspuffer; siehe A9).

Neubauer und Wick 2011 [19] berichteten von einer Einsparung durch PIV beim Stellen von Medikamenten im Median von 165 Minuten pro Station und pro Woche. Daraus ergab sich bei ca. 30 Bewohnerinnen und Bewohner je Station eine Zeiteinsparung im Median von 5,5 Minuten pro Woche pro Bewohnerin und Bewohner. Im Vergleich mit Preißner und Höing 2011 [10] (6,94 bzw. 8,45 Minuten pro Woche pro Bewohnerin und Bewohner für das Arzneimittelstellen an sich bzw. inkl. Vorbereitung der Dosiersysteme und Änderungen von bereits gestellten Arzneimitteln) lag der Wert etwas niedriger. Für den Koordinationsaufwand mit PIV (entfallene Rückfragen bei Ärztinnen und Ärzten bzw. Apothekerinnen und Apothekern) wurden bei Neubauer und Wick 2011 auf Basis einer Befragung von Pflegekräften bzw. Heimleitungen mediane Zeiteinsparungen von 35 bzw. 58 Minuten pro Station und pro Woche angegeben. Umgerechnet entsprach dies 1,17 bzw. 1,93 Minuten pro Woche pro Bewohnerin und Bewohner. Im Vergleich dazu entstand mit 1,10 Minuten pro Woche pro Bewohnerin und Bewohner bei Preißner und Höing 2011 für diesen Schritt ein Mehraufwand.

In den Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit wurden Werte für die Zeiteinsparungen im Gesamtprozess von 10,00 Minuten bis 15,84 Minuten pro Woche pro Bewohnerin und Bewohner verwendet. Die Werte stammen zum einen von Preißner und Höing 2011 [10]. Aufgrund der bereits beschriebenen Kritik, siehe A4.3.2.1, wurde zum anderen eine geringere Zeiteinsparung mit PIV von 10,00 Minuten angenommen.

Die Zeiteinsparungen in Minuten pro Monat pro Bewohnerin und Bewohner wurden mittels folgender Formel berechnet:

Zeiteinsparung pro Woche und pro mit Blister versorgte Bewohnerin und versorgten Bewohner * Anzahl für die PIV infrage kommender und vollstationärer Bewohnerinnen und Bewohner * 52 Wochen / 12 Monate / 818 289 vollstationäre Bewohnerinnen und Bewohner = Zeiteinsparung in Minuten pro Monat pro vollstationärer Bewohnerin und vollstationären Bewohner

Ergebnis

Tabelle 18: Ergebnis der Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit aus der Perspektive der GKV

Zeitersparnis bei Verblisterung (Einsparungen in Minuten pro Woche / Bewohnerin und Bewohner)	Anzahl der für die Verblisterung infrage kommenden Patientinnen und Patienten im Pflegeheim in Deutschland^a	Hochrechnung der geschätzten Zeiteinsparungen bei Verblisterung in Minuten pro Monat pro vollstationärer Bewohnerin und vollstationären Bewohner
10,00–15,84	409 145–613 717	21,67–51,48
a: Dies entspricht einer Annahme von 50 % bis 75 % der 818 289 vollstationär versorgten Bewohnerinnen und Bewohner in Heimen aus der Pflegestatistik 2017 [11].		

Die Zeiteinsparungen der Pflegekräfte durch die PIV lassen sich unter den beschriebenen Annahmen mit 3 545 919 bis 8 425 104 Stunden pro Jahr für die Verblisterung infrage kommender 409 145 bis 613 717 vollstationärer Patientinnen und Patienten beziffern. Werden

diese Zeiteinsparungen auf alle Bewohnerin und Bewohner in Deutschland umgerechnet, ergeben sich 21,67 Minuten bis 51,48 Minuten Zeitersparnis pro Bewohnerinnen und Bewohner im Monat. Dies würde der frei werdenden Pflegezeit je Bewohnerin und Bewohner entsprechen und zusätzliche Kapazität für Pflegeaufgaben bedeuten.

A4.3.2.3.3 Beschreibung weiterer möglicher Szenarien

Im Folgenden werden mögliche Einflussfaktoren auf die Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit der Verblisterung im stationären Pflegeheim diskutiert. Eine Berechnung von Szenarien mit diesen Einflussfaktoren erfolgte aufgrund der schwachen Datenlage nicht.

Unterschiedliche Verblisterungsverfahren und -orte (maschinelle vs. manuelle Verblisterung; industrielle Verblisterungsbetriebe vs. Apotheken)

Die Verblisterung von Arzneimitteln in der Apotheke kann maschinell im eigenen Blisterautomaten oder manuell stattfinden. Zudem kann die Apotheke die Verblisterung an ein Blisterzentrum auslagern (siehe Abschnitt A1.1). Es wird geschätzt, dass die maschinelle Verblisterung derzeit für ca. 75 % und die manuelle Verblisterung für ca. 25 % der Patientinnen und Patienten, die verblisterte Arzneimittel erhalten, durchgeführt wird [34].

Eventuelle Unterschiede hinsichtlich Kosten oder Zeitaufwänden durch eine maschinelle oder manuelle Verblisterung in der Apotheke oder industrielle Verblisterung werden in der Literatur nicht thematisiert.

Digitalisierungsgrad der Pflegeheime

Unter dem Digitalisierungsgrad im stationären Bereich (Pflegeheim) wird in diesem Bericht einerseits der Anteil bzw. die Häufigkeit der digitalen Erfassung der Medikation (z. B. elektronische Patientenakte, Medikationsplan) verstanden. Andererseits wird darunter auch die Verfügbarkeit von Schnittstellen zwischen dem Pflegeheim und der Apotheke bzw. dem Blisterzentrum gefasst (siehe Abschnitt A1.2).

Der Einfluss des Digitalisierungsgrads der Pflegeheime auf die Kosten und die Zeitaufwände ist unklar, da dieser in der Literatur bisher nicht thematisiert wurde.

Es ist bekannt, dass die Anzahl der digitalen Medikationspläne derzeit auf ca. 150 000 geschätzt wird [34]. Ein digitaler Medikationsplan wird bei einer maschinellen Verblisterung vorausgesetzt. Eine Auslagerung der Verblisterung benötigt sowohl einen digitalen Medikationsplan als auch eine digitale Schnittstelle zwischen Apotheke und Blisterzentrum. Die manuelle Verblisterung in der Apotheke geschieht in der Regel ohne einen digitalen Medikationsplan [34].

Laut einer Studie zur Digitalisierung und Technisierung der Pflege in Deutschland aus dem Jahr 2017 [126] liegen keine aktuellen statistischen Daten zum Verbreitungsgrad der elektronischen Patientenakte in der stationären Pflege vor. Es wird jedoch laut Expertenaussagen aus dem Jahr

2016 aus dem Bereich der Altenpflege insbesondere in den vergangenen 12 bis 24 Monaten von einer stark zunehmenden Verbreitung der elektronischen Patientenakte ausgegangen [126].

Derzeit gibt es kaum technische Schnittstellen zwischen der Apotheke und dem Arzt bzw. zwischen Apotheke und Pflegeheim [34]. Es erscheint jedoch naheliegend, dass eine solche gemeinsame technische Schnittstelle für alle Beteiligten wie Ärztinnen und Ärzte, Apotheken und Pflegeheime die Prozesse der Arzneimittelversorgung optimieren kann.

Verblisterung für stabil eingestellte vs. nicht stabil eingestellte Patientinnen und Patienten

Unter stabil eingestellt wird eine gleichbleibende Medikation ab einer Einnahmedauer von 2 Wochen [34] oder über Monate [17] verstanden. Umfasst sind oftmals chronisch erkrankte Patientinnen und Patienten mit einer Dauermedikation. Eine Verblisterung erscheint vor allem für diese Patientengruppe sinnvoll. Deswegen stellt sich die Frage, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten ist, die stabil eingestellt sind.

Laut einer Untersuchung von Lauterbach et al. 2006 [17] im Mai 2006 an 402 Heimbewohnerinnen und Heimbewohnern im Pilotprojekt in Alten- und Pflegeheimen fielen insgesamt 3245 Verschreibungen an. Davon fielen 71 % als Medikation zur Behandlung chronischer Erkrankungen an, während 29 % Bedarfs- oder Kurzzeitmedikation waren.

Bezogen auf den Anteil der Patientinnen und Patienten ermitteln Lauterbach et al. 2006 97 % der Pflegeheimbewohnerinnen und -bewohner mit chronischer Erkrankung und dauerhafter Arzneimittelversorgung und einen Anteil von 92 % mit verblisterbaren Arzneimitteln versorgter Patientinnen und Patienten [17].

Im Hinblick auf die Zeitaufwände der Pflegekräfte ist es ggf. sinnvoll nur für die jeweilige Patientin bzw. den jeweiligen Patienten die fortdauernde und gleichbleibende Medikation für eine Verblisterung in Betracht zu ziehen. Für eine Kurzzeitmedikation erscheint die Verblisterung jedoch weniger geeignet.

Vollständige vs. teilweise Verblisterung der Medikation bei fortbestehender Notwendigkeit der manuellen Bereitstellung (bestimmte Darreichungsformen, Akutmedikation)

Wie bereits in Abschnitt A1.1 beschrieben eignet sich nicht jede Medikation für die Verblisterung wie zum Beispiel halbfeste und flüssige Arzneimittel.

Grundsätzlich ist es im Pflegeheim aus organisatorischen Gründen sinnvoll, für alle Bewohnerinnen und Bewohner einer Station statt nur für einzelne Bewohnerinnen und Bewohner zu verblistern [34].

Die Angaben zum Anteil von verblisterbaren Arzneimitteln variieren in der gesichteten Literatur erheblich:

Laut einer Angabe aus dem Jahr 2011 des deutschen Berufsverbands für Pflegeberufe liegt der Anteil der nicht verblisterungsfähigen Arzneimittel je nach Pflegeheim zwischen 30 % und 60 %. Im Umkehrschluss wären somit zwischen 40 % und 70 % der Arzneimittel verblisterbar. Diese Angabe entstammt Erfahrungsberichten [22].

Die oben erwähnten 71 % Medikation zur Behandlung chronischer Erkrankungen im Pilotprojekt von Lauterbach et al. 2006 [17] bestanden zu 81 % aus festen oralen Darreichungsformen. Aufgrund weiterer Einschränkungen, z. B. Status eines Betäubungsmittels, Nichtteilbarkeit der Tablette, sind einige feste orale Darreichungsformen in der Praxis nicht verblisterbar. Insgesamt ermitteln die Autoren, dass ca. 50 % aller Verschreibungen verblisterbar wären.

In einer weiteren Quelle wird erwähnt, dass rund 70 % der Medikation eines Pflegeheimbewohners verblisterbar sei [50].

Ein Anteil von 60 % bis 75 % verblisterbarer Arzneimittel wird im Handbuch von Steinweg Medical [35] aus dem Jahr 2011 angegeben. Eine andere Quelle geht davon aus, dass 90 % der Arzneimittel von Patientinnen und Patienten im stationären Bereich (Pflegeheim) unter Dauermedikation verblisterbar sind [34].

Wie oben in der Analyse beschrieben, ist die Wirtschaftlichkeit der Verblisterung nicht nur abhängig von der Anzahl der verblisterter Arzneimittel, sondern auch von der Höhe der Kosten der verblisterter Arzneimittel.

Es lässt sich vermuten, dass eine mögliche gewonnene Zeiteinsparung durch die Verblisterung mit einer höheren Anzahl der verblisterter Arzneimittel pro Person steigt.

Aufwand bei Umstellung der Medikation

Wie in Abschnitt A1.2 beschrieben, können sich im Prozess der Arzneimittelversorgung Änderungen am Medikationsplan ergeben (wie z. B. Absetzen oder Hinzufügen einer Medikation oder Änderung in der Dosierung), die bereits ausgelieferte Blister betreffen.

Das Pflegeheim sollte alle Änderungen der Medikation unverzüglich an die Apotheke melden. Einige Änderungen am Medikationsplan können im Pflegeheim manuell vorgenommen werden. Die Versorgung mit dem neuen Medikament erfolgt dann vorübergehend direkt aus der Apotheke ohne Verblisterung [35]. Es kann aber auch (insbesondere bei kritischen Änderungen) zum Verwurf und zu nachfolgender Neuproduktion des Blisters kommen. Bei der Umsetzung der Neulieferung von Blistern muss jedoch (bei Blisterzentren) mit einer gewissen Zeit gerechnet werden [127].

Es wird pro Jahr von durchschnittlich 5 Medikationsänderungen pro Patientin und Patient berichtet [79].

Kommt es zu Medikationsänderungen wie z. B. das Absetzen von Arzneimitteln, so fällt möglicherweise Verwurf an. Dieser fällt, je nachdem wie schnell ein Blister nachgeliefert werden kann, höchstens für 1 Woche an, ausgehend von der wöchentlichen Blisterlieferung. Eventuelle Auswirkungen der Medikationsumstellung auf Kosten oder Zeitaufwände werden in der Literatur nicht thematisiert.

A4.3.3 Diskussion der Ergebnisse

Ergebnisse aus der Literatur

Unter den 5 relevanten Studien, die Angaben zu Kosten und den bei den Pflegekräften entstehenden Zeitaufwänden im stationären Pflegebereich enthielten [9,10,17-19], befanden sich Modellprojekte mit Krankenkassen [18,19] sowie Auftragsarbeiten vonseiten der Arzneimittelhersteller [9] oder der Blisterzentren [10,17].

In der Literatur wurden bei Pflegekräften Zeiteinsparungen durch PIV im Median von ca. 15 Minuten pro Woche pro Bewohnerin und Bewohner berichtet [10]. Es wurden Einsparungen der Arzneimittelkosten von 4,1 % [17] bis 10,6 % [18] durch vermiedenen Verwurf und tablettengenaue Abrechnung ausgewiesen. Die Herstellungskosten für den Wochenblister lagen im Rahmen von 1,60 € [9] bis 3,00 € [17]. Zusätzlich wurden für die Dienstleistung der Apotheke Beträge in Höhe von 1,50 € [9] bis 3,10 € [19] berichtet.

Zur Höhe der Herstellungskosten der Verblisterung liegt eine betriebswirtschaftliche Betrachtung aus dem Jahr 2006 zugrunde [9]. Die weiteren Angaben von 3,00 € für die Herstellung eines Wochenblisters unterlagen teils vielen Annahmen oder wurden unzureichend begründet [17,19]. Eine Vergütung für die Dienstleistung der Apotheke bei einer Verblisterung wurde in 2 Studien angesprochen, ohne diese detailliert zu erläutern [9,19]. Von einer Einsparung durch vermiedenen Verwurf bei tablettengenaue Abrechnung wurde in 2 Studien berichtet [17,18,125]. Zudem wurde in der vorliegenden Literatur nicht zwischen Kosten für die manuelle und industrielle Verblisterung unterschieden.

Es wurden ebenfalls Angaben zu Versorgungskosten wie ambulante Arztbesuche, die außerhalb des Prozesses der Arzneimittelversorgung entstehen, berichtet. Diese wurden jedoch aufgrund methodischer Schwächen im Rahmen des Berichts nicht verwendet [19,125].

Des Weiteren ist die Aktualität der in die Literatur eingegangenen Kostendaten infrage zu stellen, da die Datenerhebungen mindestens 9 Jahre alt sind [9,17-19].

Auch bei der Messung von Zeiteinsparungen für Pflegekräfte ergab sich von den methodischen Voraussetzungen her eine sehr geringe Aussagesicherheit. Es wurden 3 Studien [10,18,19] gesichtet, die zu Zeiteinsparungen für Pflegekräfte berichteten. In einer zusammenfassenden Beschreibung des Zeitaufwands auf Basis einer schriftlichen Befragung in 40 Pflegeheimen unter PIV wurden ausschließlich die verblisterbaren Arzneimittel berücksichtigt [10]. Dadurch ist unklar, ob sich der Zeitaufwand für die nicht verblisterbaren Arzneimittel bei einer parallelen Versorgung mit verblisterbaren Arzneimitteln ändert. Dies wäre nur möglich, wenn der

Zeitaufwand für alle Arzneimittel erhoben werden würde. Zudem basierten die Einschätzungen der Pflegekräfte und Heimleitungen auf einer geringen Stichprobengröße und stellten aufgrund der Befragungsart tendenziell eine subjektive Einschätzung dar. Zudem ist auch die Übertragbarkeit der Daten auf die heutige Versorgungssituation fraglich.

Auch die Datenlage zu den weiteren Einflussfaktoren auf die Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit (Szenarien) der Verblisterung bot kaum valide Angaben. Eine quantitative Abschätzung des Einflusses war aufgrund der schwachen Evidenz nicht möglich.

Insgesamt ist die Datenlage zur Versorgung mit einer PIV im stationären Bereich (Pflegeheim) hinsichtlich der Zeitaufwände des Pflegepersonals und des Anteils und der Kosten der verblisterbaren Arzneimittel kaum empirisch hinreichend bestimmt. Die monetäre Ausgestaltung ist bislang in Deutschland nicht einheitlich geregelt und in den Modellversuchen unterschiedlich gehandhabt worden.

Insofern sind die hier dargestellten Studien kaum für eine ausführliche gesundheitsökonomische Analyse ausreichend. Lediglich lassen sich Teilelemente aus den wenigen verfügbaren Angaben aus den genannten und weiteren Studien für Überlegungen zusammenstellen, um wichtige Einflussfaktoren auf die ökonomische Beurteilung einer PIV vorab zu identifizieren und die erwartete Kostendifferenz gegenüber einer arzneimittelbezogenen Versorgung ohne PIV im Pflegeheim zu illustrieren.

Wirtschaftlichkeitsüberlegungen

Die Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit dienen lediglich zur Ermittlung, in welchem Rahmen eine Verblisterung aus Sicht der GKV bzw. des Pflegeheims ökonomisch sein könnte. Für die eingehenden Parameter stehen nur sehr unsichere Daten zur Verfügung. Insgesamt kann keine belastbare Aussage zu den Kosten und Zeitaufwänden getroffen werden. Daher beruhen die Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit auf vielen Annahmen und pragmatischen Ansätzen, die im Folgenden diskutiert werden.

Die Parameter „Kosten der Verblisterung“ und „Einsparung durch vermiedenen Verwurf“ fanden Eingang in die Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit. Es wurde vereinfachend davon ausgegangen, dass es aus Sicht der GKV kostenneutral ist, wenn sich die Kosten für die Vergütung der Verblisterung und die Einsparungen aufgrund vermiedenen Verwurfs ausgleichen oder die Einsparungen überwiegen. Die Kosten der Verblisterung wurden im Basisszenario mit 3,00 € pro Wochenblistet angesetzt. Unter Annahme einer Einsparung von 4,1 % aus vermiedenem Verwurf [17] ergab sich entsprechend ein notwendiges Minimum an Arzneimittelkosten pro Woche pro Patientin und Patient von 73,17 € bei dem der Einsatz der Verblisterung kostenneutral wäre. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der die Kosten der Verblisterung variiert wurden. Somit ergaben sich unter den getroffenen Annahmen entsprechende Spannen von 14,15 € bis 46,88 € bzw. 42,45 € bis 140,63 € wöchentliche Arzneimittelkosten pro Patientin und Patient, bei welchen die Ausgaben für die Verblisterung unter gegebenen Annahmen gedeckt wären. Zur Einordnung der Ergebnisse wurden u. a.

Routinedaten der Barmer GEK genutzt, um Arzneimittelkosten für verblisterbare Arzneimittel von Pflegeheimbewohnern zu ermitteln. Ausgehend von den ermittelten 19 € wöchentlichen Arzneimittelkosten einer Pflegeheimbewohnerin und eines Pflegeheimbewohners, wäre eine Verblisterung unter oben getroffenen Annahmen und der alleinigen Beschränkung auf den monetären Einspareffekt durch den Verwurf sowie einer Vergütung aus Sicht der GKV bei bestimmten Parameterausprägungen mindestens kostenneutral.

Die Einsparung der Zeitaufwände der Pflegekräfte mit PIV von ca. 10 Minuten bis 15 Minuten pro Bewohnerin und Bewohner, die u. a. aus einer Befragung stammen [10] und insofern als Datenlage unzureichend sind, wurde mit der Anzahl der für eine Verblisterung infrage kommenden Patientinnen und Patienten hochgerechnet. Insgesamt ergaben sich im Monat mögliche Zeiteinsparungen von 21,67 Minuten bis 51,48 Minuten pro Monat und pro Bewohnerin und Bewohner. Dies würde der frei werdenden Pflegezeit je Bewohnerin und Bewohner entsprechen und zusätzliche Kapazität für Pflegeaufgaben bedeuten.

Es ist limitierend festzuhalten, dass infolge des vermiedenen Verwurfs bei einer Verblisterung erwartete Einsparungen von Arzneimittelkosten in Höhe von 4,1 % (95 %-KI: [3,2 %; 5,0 %]) entstehen [17], wobei die Abrechnung auf Basis des Apothekenverkaufspreises unter Berücksichtigung des Apothekenrabatts erfolgte. Sowohl der fixe Apothekenaufschlag als auch der Apothekenrabatt wurde bei der Berechnung der Einsparung nicht anteilig berücksichtigt. Die Ersparnis fällt insgesamt tendenziell zu niedrig aus. Zudem ist die Übertragung des vor über 10 Jahren ermittelten Einsparungseffekts auf den heutigen Versorgungskontext mit Rabattverträgen und anderen Steuerungsinstrumenten der Arzneimittelausgaben kritisch zu sehen.

Es wurde zudem die Annahme getroffen, dass 50 % bis 75 % der Patientinnen und Patienten im stationären Pflegeheim für eine PIV infrage kommen. Dies ist eine Annahme, da aufgrund von fehlenden Daten keine genauen Abschätzungen vorgenommen werden konnten.

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse stellt die Schätzung der Arzneimittelkosten je vollstationäre Versorgte bzw. vollstationären Versorgten über die Routinedaten der Barmer GEK mangels fehlender Daten lediglich eine Annäherung dar. Bei den Routinedaten der Barmer GEK ist zu beachten, dass sich die Versichertenstruktur der Barmer GEK von den Versicherten der GKV in Deutschland unterscheiden kann. Zudem basieren die Routinedaten auf dem Stand von 2011. Weiterhin ist limitierend zu erwähnen, dass die Routinedaten auf Angaben von ambulant und vollstationär versorgten Pflegebedürftigen beruhen. Eine weitere Stellschraube ist der Anteil der verblisterbaren Arzneimittel.

Bezüglich der Zeitaufwände der Pflegekräfte bestehen folgende Limitationen. Es liegen keine aus objektiven und vergleichenden Zeiterhebungen abgeleiteten Angaben zu Unterschieden der zeitlichen Aufwände für die Versorgung mit und ohne verblisterbare Arzneimittel vor. Das Pflegeheim muss den Gesamtprozess der manuellen Stellung aufrechterhalten, unabhängig von der Anzahl der zu stellenden Arzneimittel. Es ist zu berücksichtigen, dass sich der Zeitaufwand für das manuelle Stellen von nicht verblisterbaren Arzneimitteln nicht proportional durch den

Wegfall der verblisterten Arzneimittel beim manuellen Stellen verringert. Eine Zeiterfassung für die Arzneimittelversorgung aller Arzneimittel für die Beurteilung der Zeitänderung wäre erforderlich. Die Angaben von Preißner und Höing 2011 [10] sind mit dementsprechender Unsicherheit behaftet. Zudem ist unklar, ob die ausgewiesenen Zeiteinsparungen bei den Pflegekräften tatsächlich freie Zeit bedeuten, die den Bewohnerinnen und Bewohnern gewidmet werden kann. Es ist möglich, dass zumindest ein Teil der potenziell geringeren Zeitaufwände bei der Versorgung mit PIV auch für weitere anfallende Tätigkeiten wie z. B. zusätzliche Koordinationsleistungen und wiederholte Absprachen mit Ärzten und den PIV liefernden Apotheken verwendet wird. Auch müssen die verblisterten Arzneimittel kontrolliert und mit der Patientendokumentation abgeglichen werden. Die infrage kommende Population basiert auf einer Annahme, da nicht alle vollstationär versorgten Bewohnerinnen und Bewohner verblisterte Arzneimittel erhalten können. Für die Schätzung der Zeitaufwände der Pflegekräfte wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

Insgesamt kann mangels valider Daten die Wirtschaftlichkeit einer Versorgung unter PIV nicht abschließend bewertet werden. Die hier gezeigten Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit zeigen beispielhaft die Wechselwirkung der Blistervergütung und der Einsparungen durch Verwurf auf Grundlage der oben diskutierten Datenlage. Neben der sehr unsicheren Datenlage ist zu beachten, dass dabei keine sonstigen Versorgungskosten (wie bspw. stationäre Kosten), die sich aus Sicht der GKV bei einer Verblisterung verändern können, betrachtet werden konnten. Weiterhin wurden ausschließlich die Kosten der verblisterbaren Arzneimittel betrachtet. Der Anteil der verblisterbaren Arzneimittel wurde von Lauterbach et al. 2006 [17] mit 50 % im Pflegeheim ermittelt. Es wurde vereinfachend angenommen, dass sich dieser Anteilswert auch auf die Höhe der Arzneimittelkosten übertragen lässt.

A5 Kommentare

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung zur patientenindividuellen Verblisterung umfasste 3 Fragestellungen:

- Fragestellung 1: aystematische Recherche und Kartierung der Evidenz aus prospektiven Studien zur PIV im ambulanten und stationären Bereich
- Fragestellung 2: Nutzenbewertung der PIV im stationären Bereich (Pflegeheim) im Vergleich zu einer Versorgung ohne PIV, insbesondere im Hinblick auf die Arzneimitteltherapiesicherheit und Auswirkungen auf die fachliche Kompetenz sowie die arbeitsbezogene Lebensqualität der Pflegekräfte
- Fragestellung 3: Vergleich der Versorgung mit einer PIV im stationären Bereich (Pflegeheim) gegenüber einer Versorgung ohne PIV hinsichtlich der Kosten und der bei den Pflegekräften entstehenden Zeitaufwände (nicht monetär)

Soweit möglich, sollte eine Betrachtung von verschiedenen Szenarien und Aspekten, die Einfluss auf die Kosten oder die Zeitaufwände haben können, erfolgen.

Basierend auf den Ergebnissen der Fragestellungen 1 bis 3 sollte eine zusammenfassende Bewertung und eine Beschreibung der offenen Fragen erfolgen, um daraus den notwendigen Forschungsbedarf abzuleiten.

A5.1 Kartierung der Evidenz und Nutzenbewertung der PIV im stationären Bereich (Pflegeheim)

A5.1.1 Schlussfolgerung und Forschungsbedarf

Im Rahmen dieses Rapid Reports wurde keine Studie identifiziert, die eine Nutzenbewertung der PIV im stationären Bereich (Pflegeheim) ermöglicht hätte. Die wenigen prospektiven Studien zur PIV wurden sämtlich im ambulanten Bereich durchgeführt, sie wären allerdings auch für eine Nutzenbewertung der PIV im ambulanten Bereich aus verschiedenen Gründen ungeeignet. Für beide Versorgungsbereiche lag keine in Deutschland durchgeführte prospektive vergleichende Studie vor. Dies steht in deutlichem Widerspruch dazu, dass die PIV in der Öffentlichkeit, vor allem im Bereich der stationären Pflege (Pflegeheim), breit diskutiert wird. Diese Diskussion basiert auf einer offenbar unzureichenden Datenlage. Insgesamt besteht ein großer Forschungsbedarf, um die Fragen rund um den patientenrelevanten Nutzen der PIV, deren Auswirkungen auf die fachliche Kompetenz und arbeitsbezogene Lebensqualität der Pflegekräfte sowie Indikatoren im Hinblick auf die AMTS zu beantworten.

Gleichzeitig zeigt das Ergebnis des vorliegenden Berichts, dass bei derartigen Intervention wie der PIV die Durchführung von RCTs grundsätzlich möglich ist und der Kontext der PIV besonders entscheidend ist.

Eine RCT stellt das beste gegenwärtig verfügbare Studiendesign dar, um die Frage der Kausalität zu beantworten (in der vorliegenden Situation also die Frage, ob der Unterschied

zwischen der Versorgung mit PIV und ohne PIV tatsächlich auf die PIV zurückzuführen ist) [91,131]. Die Randomisierung einschließlich der Verdeckung der Zuteilung ermöglicht, dass die untersuchten Interventionen hinsichtlich verschiedener potenziell verzerrender Faktoren möglichst ausgeglichen und kontrolliert sind.

Der Medikationsprozess im Pflegeheim ist multidisziplinär und erfordert eine enge Zusammenarbeit und eine reibungslose, zeitnahe und verlässliche Kommunikation von allen Beteiligten: dem Pflegeheim, der (heimversorgenden) Apotheke und den Ärztinnen und Ärzten [40]. Diese Anforderung betrifft sowohl den Medikationsprozess mit PIV als auch den Prozess ohne PIV. Dem Heim, seiner Ausstattung und Organisation der Arzneimittelversorgung kommt hier eine besondere Rolle bei der Umsetzung eines optimalen Medikationsprozesses und folglich deren Qualität zu [40]. Unterschiedliche Untersuchungen deuten darauf hin, dass es zwischen den Pflegeheimen große strukturelle Unterschiede geben kann, die sich auf den Prozess der Arzneimittelversorgung und ihre Qualität auswirken können [26,60]. Es ist denkbar, dass sich diese strukturellen Unterschiede zwischen den Pflegeheimen auch auf die potenziellen Vor- und Nachteile der PIV auswirken können.

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Pflegeheim, Apotheke und Arzt bzw. Ärztin soll bei der Einführung der PIV ggf. intensiviert und / oder umorganisiert werden, damit die Medikamente der Pflegeheimbewohnerinnen und -bewohner bei Änderungen im Medikationsplan schnell und richtig angepasst werden. Der Informationsfluss zwischen Arztpraxis, Pflegeheim und Apotheke ist aktuell je nach bevorzugter Vorgehensweise der Beteiligten allerdings sehr heterogen (z. B. Fax, Telefon oder E-Mail) und der Digitalisierungsgrad insgesamt ausbaufähig [44,52]. Es fehlt eine einheitliche elektronische Kommunikationsschnittstelle, die die notwendige enge Zusammenarbeit für alle Beteiligten erleichtern würde. Ein Bericht über den aktuellen Stand der digitalen Medikationsmanagementsysteme [50] plädiert für ein System, das eine Abstimmung aller Beteiligten in Echtzeit und eine automatische Aktualisierung von Informationen bei allen Beteiligten ermöglicht, um Zeitverzögerungen im Pflegeheimalltag zu umgehen. Denkbar ist eine auf die Bedürfnisse des jeweiligen Anwenders zugeschnittene Datendarstellung.

Insgesamt wird deutlich, dass potenzielle Vor- oder Nachteile der PIV von zahlreichen Kontextfaktoren wie Digitalisierungsgrad der Pflegeheime, lokalen Besonderheiten und Strukturen des jeweiligen Pflegeheims (in den Publikationen häufig als „Qualität“ bezeichnet) oder auch der Bereitschaft zur strukturierten Zusammenarbeit zwischen allen Beteiligten abhängig sein können. Diese Faktoren sind ohne eine Randomisierung im Zusammenhang mit Verdeckung der Zuteilung nicht adäquat zu kontrollieren. Eine etwaige Diskussion der Vor- oder Nachteile der PIV auf Basis von Studien niedrigerer Evidenztypen (wie z. B. Vorher-nachher-Vergleiche oder Querschnittstudien) beruht also auf einer nicht aussagekräftigen Evidenz.

Ungeachtet der Problematik der fehlenden aussagekräftigen Evidenz lässt sich auf Basis der Literatur und der Eindrücke aus der Praxis Folgendes feststellen:

- In Bezug auf die Fehlerquote bei der PIV lässt sich feststellen, dass durch den hochregulierten, teilautomatisierten Prozess der Verblisterung (siehe Abschnitt A1.2) und die damit einhergehenden Qualitätssicherungsschritte die verblisterten Arzneimittel mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit denjenigen Arzneimitteln entsprechen, die beauftragt wurden. Es finden mehrere – meist elektronisch unterstützte – Kontrollprozesse statt und der Inhalt jedes Blisters wird am Ende der Herstellung überprüft und (foto)dokumentiert. Es erscheint naheliegend, dass die mit der PIV assoziierte niedrige Fehlerquote die durch das händische Stellen der Pflegekräfte resultierende Fehlerquote nicht überschreiten kann. Hier muss allerdings beachtet werden, dass die Fehlerquote beim Stellen – wie oben beschrieben – von den lokalen Besonderheiten und den Strukturen des jeweiligen Pflegeheims abhängig zu sein scheint. Es ist daher denkbar, dass die diesbezüglich diskutierten Vorteile der Verblisterung in einem entsprechend organisierten Pflegeheim geringer ausfallen.
- Die verblisterten Arzneimittel setzen zudem einen stets aktuellen Medikationsplan voraus und Änderungen müssen zeitnah allen Beteiligten mitgeteilt werden, was in der Praxis vermutlich nicht immer reibungslos funktionieren kann. Medikationsfehler können zudem jeden Schritt des Medikationsprozesses betreffen und von jedem am Medikationsprozess Beteiligten (Arztpraxis, Pflegeheim, Apotheke) verursacht werden. Weitere Fehlerquellen sind daher auch bei der PIV denkbar und lassen sich in der Praxis nicht vollkommen ausschließen (z. B. Namensverwechslungen bei den Blistertüten oder Fehler bei der Notwendigkeit der manuellen Teilung der Tabletten). Eine mögliche Diskussion der Vor- oder Nachteile der PIV bezogen auf die Medikationsfehler sollte also alle Schritte der Arzneimittelversorgung umfassen und sich nicht nur auf 1 Aspekt (hier: Fehler beim Stellen) konzentrieren.
- Durch die Einführung der PIV kann sich die Organisationsstruktur der Arzneimittelversorgung an mehreren Stellen für alle Beteiligten ändern (siehe Abschnitt A1.2): Das Rezeptmanagement geht auf die heimversorgende Apotheke über, was zu einer Entlastung des Heimes und damit einhergehend auch einer Mehrbelastung der heimversorgenden Apotheke führen kann. Das Rezeptmanagement erleichtert auf der anderen Seite der Apotheke einen guten Überblick über die gesamte Medikation eines Heimbewohners und einer Heimbewohnerin zu erlangen und damit verbunden eine Medikationsanalyse und das Aufdecken von Medikationsfehlern. Eine solche Medikationsanalyse durch die heimversorgende Apotheke ist jedoch auch ohne PIV möglich und daraus ggf. resultierende Vor- und Nachteile sind daher nicht auf die PIV als solche zurückzuführen.

A5.1.2 Bericht im Vergleich zu anderen Arbeiten

Bericht im Vergleich zu Untersuchungen aus dem deutschen Versorgungskontext

Für den aktuellen Bericht wurden keine geeigneten Studien für die Nutzenbewertung von PIV im stationären Bereich (Pflegeheim) identifiziert. Demgegenüber werden im Zusammenhang mit der Diskussion um die Verblisterung immer wieder einige in Deutschland durchgeführte Untersuchungen aufgeführt (z. B. [53,132]), in denen insbesondere mit der PIV vermeintlich

verbundene Vorteile hervorgehoben wurden (z. B. verbesserte Versorgungsqualität, erhöhte Lebensqualität der Betroffenen). Exemplarisch aufgegriffen werden nachfolgend die in diesen Untersuchungen beschriebenen beiden PIV-Modellprojekte der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Bayern (Neubauer und Wick 2011) und der AOK Nordost (Leker und Kehrel 2011) in Pflegeheimen, die auch Daten zu Kosten und Zeitaufwänden der Pflegekräfte enthalten (siehe Abschnitt A4.3.2.1). Diese Studien sind nicht geeignet, den Nutzen einer PIV zu belegen. Dies wird nachfolgend dargelegt.

Ziel der beiden AOK-Modellprojekte war es, die Auswirkungen der PIV in Pflegeheimen auf die Versorgungswirtschaftlichkeit und die Versorgungsqualität im deutschen Versorgungskontext zu untersuchen.

Im Forschungsprojekt von **Leker und Kehrel 2011** in Kooperation mit der AOK Nordost mit 743 Bewohnerinnen und Bewohnern aus insgesamt 21 beteiligten Berliner Pflegeheimen wurde der Frage nachgegangen, ob sich durch die Umstellung der medikamentösen Versorgung von manuellem Stellen der Arzneimittel auf eine industrielle PIV Effekte erzielen lassen [18,125,133]. Es handelt sich dabei um eine Längsschnittstudie, die die potenziellen Effekte der PIV 6 Monate vor und 6 Monate nach der Einführung der PIV untersucht hat. Neben den Kosten (siehe dazu auch Abschnitt A4.3.2.1) sollten auch die direkten Auswirkungen auf die Betroffenen untersucht werden (z. B. anhand der Anzahl und Dauer der Krankenhausaufenthalte und einer Befragung der Ärzte und des Personals). Die Autoren sahen nach Einführung der Verblisterung im Pflegeheim insgesamt 26 % weniger Krankenhausaufenthalte (227 vor und 166 nach Einführung der PIV) und auch die durchschnittliche Aufenthaltsdauer verringerte sich um 26 % (von 10,6 Tage auf 7,8 Tage). Basierend auf einer Auswertung von Fragebogen, die an die beteiligten Pflegekräfte und Ärztinnen bzw. Ärzte ausgeteilt wurden, schlussfolgern die Autoren trotz einer sehr geringen Rücklaufquote, insbesondere bei den beteiligten Ärztinnen und Ärzten, eine „tendenziell positive Beurteilung der Verblisterung“.

Ein weiteres Pilotprojekt zur Untersuchung potenzieller Effekte der PIV in Pflegeheimen wurde von **Neubauer und Wick 2011** in Kooperation mit der AOK Bayern durchgeführt [19]. An der Untersuchung nahmen 19 Pflegeheime mit insgesamt 581 Bewohnerinnen und Bewohnern sowie 10 Apotheken teil. Die dafür verwendeten Daten (z. B. Abrechnungsdaten der Krankenkasse, Befragungen in Pflegeheimen, Daten des MDK) wurden auf 2 verschiedene Arten ausgewertet. Einerseits wurde eine Längsschnittanalyse durchgeführt, um die Versorgungsausgaben der Teilnehmerinnen und Teilnehmer 1 Jahr vor und 1 Jahr nach Einführung der PIV zu vergleichen. Zusätzlich wurde eine Querschnittsanalyse durchgeführt, die die Teilnehmenden des Modellprojekts einer „virtuellen“ Patientengruppe, konzipiert aus AOK-versicherten Pflegeheimbewohnerinnen und -bewohnern mit ähnlicher Zusammensetzung, vergleichend gegenüberstellt. Um eine mögliche Verzerrung durch Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen zu verringern, wurde mittels des Propensity-Score-Matching-Verfahrens eine aus Sicht der Autoren weitgehend ähnliche Vergleichsgruppe zur „Blister-Gruppe“ gebildet. Insgesamt kommen die Autoren zu einem sehr positiven Fazit der PIV: So ließen sich durch den Einsatz der PIV hinsichtlich der Versorgungsqualität beispielsweise der

sachgerechte Umgang mit Arzneimitteln, die Patientensicherheit und die Therapietreue verbessern.

Gemeinsame Diskussion der Ergebnisse der beiden AOK-Modellprojekte zur PIV

Die Ergebnisse der beiden Modellprojekte sind insbesondere aufgrund des gewählten Studiendesigns für die Nutzenbewertung der PIV nicht geeignet und Vor- und Nachteile zur PIV können basierend auf diesen Daten nicht abgeleitet werden.

Aus der in beiden Studien durchgeführten Längsschnittanalyse – ein reiner Vorher-nachher-Vergleich in einem Design mit abhängigen Stichproben ohne Kontrollgruppe – kann kein kausal begründeter Effekt der PIV abgeleitet werden. Wie in Abschnitt A5.1.1 erläutert, meint kausal begründet in diesem Zusammenhang, dass ausreichende Sicherheit besteht, dass beobachtete Effekte allein auf die zu prüfende Intervention (hier: PIV) zurückzuführen sind [131].

Ähnliche Probleme ergeben sich auch für die Querschnittanalyse, die in der Untersuchung von Neubauer und Wick 2011 zusätzlich durchgeführt wurde, bei der die Daten der Teilnehmenden aus dem Modellprojekt denjenigen einer „virtuellen“ Vergleichsgruppe ohne Intervention gegenübergestellt wurden. Die Autoren des Modellprojekts selbst diskutieren die Schwäche der gewählten Studiendesigns und halten die Ergebnisse beider Analysen anfällig für Verzerrungen. Sie weisen zu Recht darauf hin, dass trotz Propensity Score Matching Unterschiede zwischen der Interventions- und Vergleichsgruppe bestehen können (z. B. in der Morbidität). Dies betrifft insbesondere unbekannte und unberücksichtigte Patientenmerkmale. Mögliche Unterschiede, die sich in den Gruppen im Verlauf der Studie ergeben, können daher auch durch die systematischen Differenzen zwischen den Gruppen zustande gekommen sein [134].

Auch ist durch die aktive Einschreibung zum Modellversuch ein Studieneffekt nicht auszuschließen. Unter diesem sogenannten Hawthorne-Effekt wird der Effekt verstanden, der ausschließlich dadurch zustande kommt, dass die Probanden an einer Studie teilnehmen (z. B. durch höhere Motivation oder das Wissen, unter Beobachtung zu stehen [135]). Nutzensaussagen können aus solchen Analysen nur dann abgeleitet werden, wenn der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß ist, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf systematischer Verzerrung beruht. Dies trifft auf die in diesen beiden Modellprojekten postulierten Effekte nicht zu.

In beiden beschriebenen Studien ist es zudem denkbar, dass die postulierten Vorteile der PIV auf andere Faktoren zurückzuführen sind. Dies betrifft insbesondere ein intensiviertes Medikationsmanagement sowie saisonale Einflussfaktoren bei der Hospitalisierungsrate.

Zusammenfassend können solche Modellprojekte möglicherweise wichtig sein, um einen ersten Eindruck von der Umsetzung der PIV im Pflegeheim zu erlangen und die Beteiligten für dieses Verfahren zu sensibilisieren. Auch können die aus ihnen gewonnenen Informationen zur

Hypothesengenerierung und Planung einer diese Hypothesen testenden Interventionsstudie herangezogen werden. Belastbare Aussagen zu den Vor- und Nachteilen der PIV lassen sich daraus allerdings nicht ableiten.

Relevanz weiterer Dokumente zur Untersuchung der PIV

In einem Literaturüberblick zur PIV von Neubauer et al. 2012 [53], der auch die beiden oben beschriebenen AOK-Modellprojekte berücksichtigt, werden weitere Dokumente und Studien im Zusammenhang mit der PIV aufgegriffen und bewertet. Neben den bereits ausführlich betrachteten Studien von Neubauer und Wick 2011 sowie Leker und Kehrel 2011 wurden 10 weitere Untersuchungen berücksichtigt, die ebenfalls alle aus verschiedenen Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant sind. Nur 4 dieser 10 Untersuchungen waren als RCTs beschrieben [6-8,136], von denen 3 im Rahmen der Evidenzkartierung identifiziert und begründet aus der Nutzenbewertung für den stationären Bereich ausgeschlossen wurden (Schneider 2008, Lee 2006 und Simmons 2000, siehe Abschnitt A4.2). Die 4. RCT (Huang 2000 [136]), die nicht als relevante Studie bei der Evidenzkartierung berücksichtigt wurde, wurde im Rahmen der systematischen Recherche als Volltext gesichtet und begründet ausgeschlossen (siehe Abschnitt A7.1.3). Die Studie war für die Evidenzkartierung nicht relevant, da in der Studie Vitaminsupplemente patientenindividuell verblistered wurden (und keine Arzneimittel) und da auch gesunde Personen in die Studie eingeschlossen wurden. Bei den übrigen 6 Dokumenten handelt es sich um Prozessanalysen, Literaturüberblicke oder einen Vorher-nachher-Vergleich ohne zeitlich parallele Kontrollgruppe [5,9,10,25,83,137]¹.

Bericht im Vergleich zu systematischen Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden mehrere systematische Übersichten [12,38,84-87,99,138-146] identifiziert, deren Ergebnisse diesem Bericht teilweise widersprechen.

Die primäre Zielsetzung der meisten identifizierten systematischen Übersichten war die Untersuchung von vereinfachten Verpackungsmöglichkeiten zur Verbesserung der Adhärenz [12,84-87,99,138-143,145,146]. Die Adhärenz wurde dabei auf unterschiedlichste Weise operationalisiert (z. B. direkte und indirekte Methoden) und ist im Allgemeinen schwer zu erfassen [87,88].

Untersucht wurde dabei eine Vielzahl von unterschiedlichen Möglichkeiten, die Arzneimittelgabe zu vereinfachen (z. B. wiederverwendbare Dosetts, PIV, Tablettenboxen, Fixkombinationen vs. Einzeldosen, Medikationsreviews, Schulungsmaßnahmen, Erinnerungsservice, veränderte Arzneiformen [z. B. Pflaster statt Saft], teilweise auch Kombination mehrerer Maßnahmen zu einer komplexen Intervention). Eine Beschränkung auf Studien zur Untersuchung einer der Verblisterung ähnlichen Intervention wurde nur in einer in Finnland durchgeführten systematischen Übersicht vorgenommen [38], allerdings hatte keine der dort

¹ Bei der Arbeit von Sondergaard 2006 handelt es sich um eine Studie zu der keine weiteren bibliografischen Angaben vorliegen und die für den vorliegenden Rapid Report nicht als Volltext zur Verfügung stand.

identifizierten 7 Studien (6 davon wurden in Skandinavien durchgeführt) das für den Einschluss in die vorliegende Nutzenbewertung geforderte Studiendesign (siehe Tabelle 2 sowie Abschnitt A5.1.1).

In einigen systematischen Übersichten wurde ein positiver Zusammenhang zwischen der untersuchten Intervention zur Vereinfachung der Arzneimittelgabe und der Adhärenz gezeigt [86,87,141,142,145,146], in anderen Übersichten zeigte sich dies nicht [12,84,85]. Davon unabhängig geht eine verbesserte Adhärenz nicht zwangsläufig mit einem verbesserten Therapieerfolg für die Patientin bzw. den Patienten einher (siehe Abschnitt A1.3).

Neben der Adhärenz wurden häufig auch weitere Endpunkte berücksichtigt [12,38,84-87,138-140,146], ggf. auch als primäres Untersuchungsziel [38,144]. Jedoch fanden sich selten aussagekräftige Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und die (wenigen) berichteten Ergebnisse beschränkten sich meist auf Surrogatendpunkte (z. B. Blutdruck, Blutzucker) [12,84-87,99,138,139,142,146].

Erwähnenswert ist auch, dass die Arbeiten sehr heterogene Patientenkollektive untersucht haben. Eine Beschränkung auf ein Kollektiv von älteren (multimorbiden) Patientinnen und Patienten fand selten statt [99,141] und eine Beschränkung explizit auf Bewohnerinnen und Bewohner stationärer Einrichtungen wurde in keinem Fall vorgenommen.

Berücksichtigt wurden meist Studien unabhängig von ihrem Studiendesign [12,85,138-142]. Ausschließlich RCTs wurden nur in wenigen systematischen Übersichten berücksichtigt [84,86,87,99,145].

Die Studienqualität und Berichterstattung der eingeschlossenen Arbeiten wurde häufig bemängelt [12,84,86,87,141,145,146], sodass auch eine umfassende Bewertung der identifizierten Studien kaum möglich war (z. B. geplanter und tatsächlich berichteter Endpunkte [12,141,145]). Dies kann teilweise auch darauf zurückgeführt werden, dass etliche eingeschlossene Studien vor dem Jahr 2000 publiziert wurden und die Publikationsstandards zu diesem Zeitpunkt weniger hoch waren [85,112].

Konsens bestand in Kongruenz zum vorliegenden Bericht bei einem Großteil der identifizierten Übersichtsarbeiten darin, dass die Auswirkungen einer vereinfachten Arzneimittelgabe – insbesondere auf patientenrelevante Endpunkte – häufig noch unzureichend untersucht ist und weiterhin Forschungsbedarf besteht [12,38,84-87,99,139,142-144,146].

A5.2 Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit

In den für die Überlegungen der Wirtschaftlichkeit der PIV im stationären Bereich (Pflegeheim) identifizierten Studien wurden mögliche Kosteneinsparpotenziale durch vermiedenen Verwurf bei einer tablettengenauen Abrechnung sowie mögliche Einsparungen bei den Zeitaufwänden der Pflegekräfte durch die PIV beschrieben. Zusätzliche Ausgaben ergeben sich aus Sicht der GKV, wenn die Verblisterung vergütet wird. Zurzeit ist die Abrechnung der verblisterten

Arzneimittel nicht einheitlich geregelt, sondern allenfalls nur über individuelle Verträge mit liefernden Apotheken, aber nicht durch übergeordnete Vereinbarungen oder allgemein gesetzlich. Eine umfassende Bewertung ist daher aufgrund der derzeitigen Datenlage kaum möglich.

Dieser Bericht gibt den Forschungsstand zur PIV im stationären Bereich (Pflegeheim) in Deutschland wieder. Durch Überlegungen auf Basis von Annahmen sowie pragmatischen Ansätzen zu eingegrenzten Einflussparametern wurde eine Annäherung zur Frage der Wirtschaftlichkeit der PIV für die GKV bzw. Pflegeheim gegeben.

Aus den beschriebenen Limitationen und großen Unsicherheiten ist folgender Forschungsbedarf abzuleiten:

Bei der Messung der Zeitaufwände für Pflegekräfte bleibt bei den bisherigen Forschungsergebnissen offen, ob sich die Zeitaufwände bei der gleichzeitigen Betrachtung der nicht verblisterten Arzneimittel, bei einer parallelen Gabe von Blistern, verändern können. In jedem Fall ist zu fordern, dass die Zeitaufwände im gesamten Prozess der Arzneimittelversorgung im Pflegeheim nicht mit Befragungen, sondern objektiven Erhebungsmethoden vergleichend analysiert werden. Dabei ist sowohl eine ausreichend große und repräsentative Stichprobe als auch ein ausreichend langer Zeitraum erforderlich.

Kostenunterschiede bei einer Verblisterung können sowohl im Prozess der Arzneimittelversorgung selbst als auch nachgelagert entstehen.

Betrachtet man ausschließlich den Prozess der Arzneimittelversorgung im engeren Sinne, so entstehen zum einen Herstellungskosten für die Blister. Hier liegt der Forschungsbedarf in einer aktuellen betriebswirtschaftlichen Analyse einzelner Kostenelemente. Dabei ist es sinnvoll, diese Analyse getrennt für die Verblisterung in der Apotheke (sowohl manuell als auch maschinell) und in einem Blisterzentrum durchzuführen.

Zum anderen können aufgrund von Verwurfseffekten bei einer tablettengenauen Abrechnung Minderausgaben bei der Verblisterung erzielt werden. Diese könnten über eine aktuelle rein rechnerische Analyse approximiert werden. Hierbei ist eine geeignete Stichprobenbildung nötig, sodass u. a. auch bei der Heterogenität der Medikation repräsentative Ergebnisse resultieren. Dabei ist gleichzeitig zu untersuchen, wie unterschiedliche Annahmen zur Erstattung und Vergütung der Apotheken für verblisterte Arzneimittel diese Ersparnisse beeinflussen können.

Lauterbach et al. 2006 [17] haben außerdem Kostenveränderungen durch ein geändertes ärztliches Ordnungsverhalten bei der Verblisterung untersucht. Dies betraf u. a. die Umstellung auf ganze anstelle von geteilten Tabletten sowie auf Generika anstelle von Originalpräparaten. Hier besteht ebenfalls Bedarf für eine aktuelle Analyse zur Frage, ob ein verändertes Ordnungsverhalten wie beschrieben aus heutiger Sicht noch zu erwarten wäre und wie dessen Auswirkungen auf die Arzneimittelkosten wären.

Des Weiteren besteht ein Forschungsbedarf im Hinblick auf Versorgungskosten wie beispielsweise stationäre Behandlungsausgaben, die außerhalb des Prozesses der Arzneimittelversorgung entstehen. Hier wäre eine geeignete Datenerhebung z. B. mit Routinedaten oder auch als Piggy-back-Studie zu empfehlen, siehe A5.3. Auch kann eine Erhebung von Zeitaufwänden in diesem Rahmen erfolgen.

Generell ist zu beachten, dass die Kosten und Zeitaufwände durch zahlreiche Faktoren beeinflusst werden. Diese werden in Abschnitt A4.3.2.3.3 ausschnittsweise dargestellt. Hierbei wäre z. B. die Frage zu klären, wie der Digitalisierungsgrad der patientenbezogenen pflegerischen Dokumentationen die Zeitaufwände für die Pflegeprozesse beeinflussen könnte. Aufgrund fehlender valider Daten besteht hier ebenfalls Forschungsbedarf.

A5.3 Vorschlag für ein mögliches Studiendesign zur Untersuchung der PIV im stationären Bereich (Pflegeheim)

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde keine Studie zur Nutzenbewertung der PIV im stationären Bereich identifiziert. Die Wirtschaftlichkeit einer Versorgung unter PIV kann mangels valider Daten ebenfalls nicht abschließend und nur unter zahlreichen Limitationen bewertet werden.

Insgesamt ist daher die Konzeption und Durchführung einer aussagekräftigen Studie notwendig, um festzustellen, ob und wie sich die Versorgung von Patientinnen und Patienten im Pflegeheim durch den Einsatz der PIV verändert. Nachfolgend wird ein mögliches Studiendesign zur Untersuchung der Vor- und Nachteile der PIV vorgeschlagen. Für die vorgeschlagene klinische Studie ist es auch sinnvoll, neben dem Nutzen und Schaden der PIV zugleich auch die Versorgungskosten und Zeitaufwände der Pflegekräfte zu untersuchen, die sich aus der Einführung der PIV im Pflegeheim ergeben (sog. Piggy-back-Studie).

Der Vorschlag orientiert sich weitgehend an den Einschlusskriterien für die Studien der Nutzenbewertung (Fragestellung 2, siehe Tabelle 3). Eine zusammenfassende Darstellung des Studiendesignvorschlags findet sich in Tabelle 19.

Tabelle 19: Vorschlag eines Studiendesigns zur Nutzenbewertung der PIV

Kriterium	Vorschlag
Population	Patientinnen und Patienten (stationär [Pflegeheim]) ^a Randomisierungseinheit: Pflegeheim
Prüfintervention	Studienarm 1: PIV ^b + intensiviertes Medikationsmanagement
Vergleichs- intervention	Studienarm 2: intensiviertes Medikationsmanagement (ohne PIV) Studienarm 3: Weiterführung der „normalen“ Arzneimittelversorgung (ohne PIV)
Endpunkte	(patientenrelevante) Endpunkte wie in Abschnitt A3.2.1.3 formuliert; zusätzlich können Versorgungskosten und Zeitaufwände der Pflegekräfte erhoben werden
Studientyp	clusterrandomisierte kontrollierte Studie
Studiendauer	mindestens 12 Monate
a: Dabei ist zu beachten, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die für eine PIV nicht infrage kommen (z. B. palliative Patientinnen und Patienten) und dass bei der Einführung der PIV patientenindividuell der Wunsch, die eigenen Medikamente selbst zu verwalten und einzunehmen, immer berücksichtigt werden muss (siehe Abschnitt A1.3). b: unabhängig vom Herstellungsort (Apotheke oder Blisterzentrum) und von der Art der Verblisterung PIV: patientenindividuelle Verblisterung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

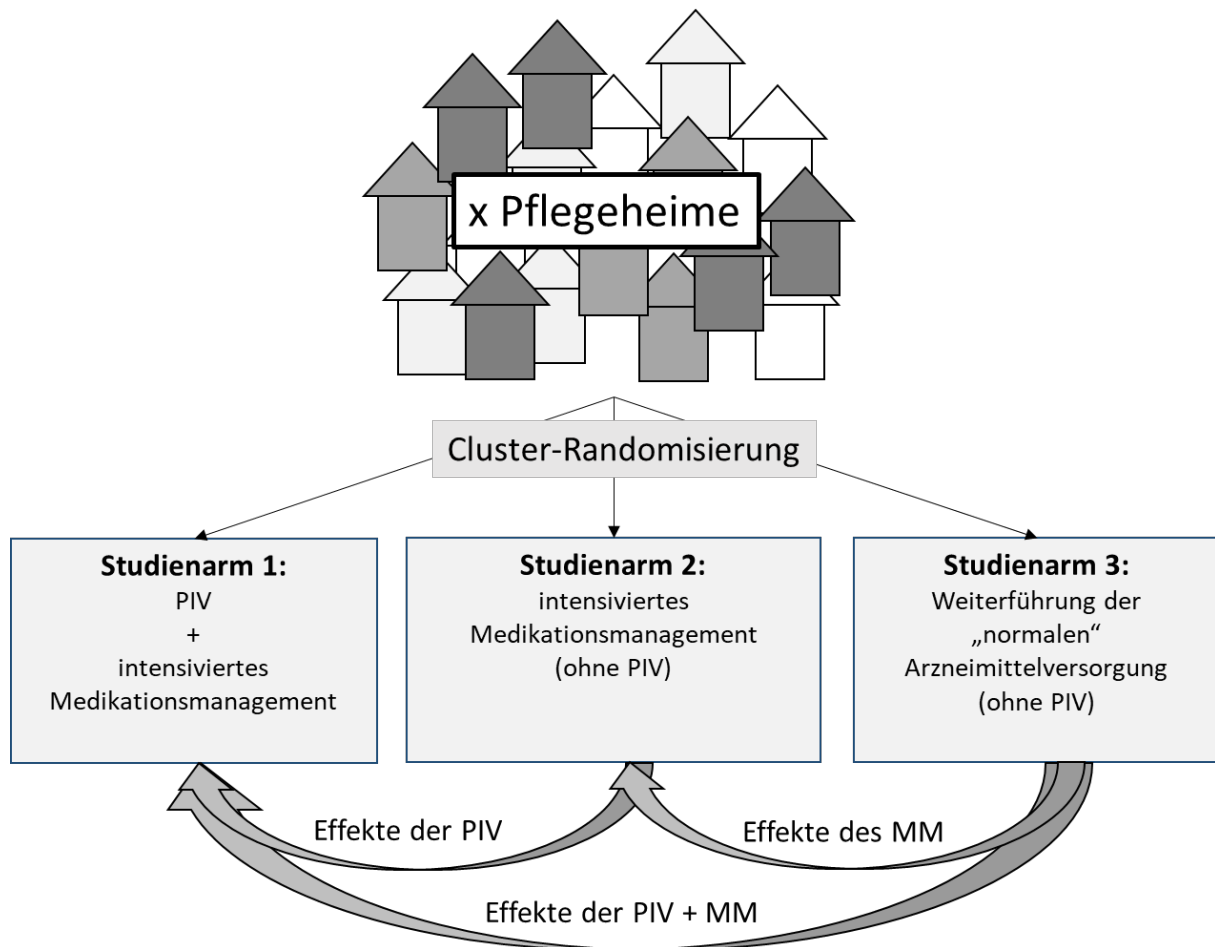
Studienarme (Intervention / Kontrolle[n])

Wie bereits in den Abschnitten A1.2 ausgeführt, ändert sich durch die Einführung der PIV in Pflegeheimen die Organisation der Arzneimittelversorgung, u. a. indem das komplette Rezeptmanagement auf die heimversorgende Apotheke ausgelagert wird. Die Einführung der PIV geht dadurch meist zumindest mit der Intensivierung des Medikationsmanagements einher, da für eine erfolgreiche PIV ein disziplinierter, standardisierter Austausch zwischen allen beteiligten Professionen notwendig ist (siehe Abschnitt A1.3). Damit scheint auch eine strukturiertere Erfassung aller verordneten Arzneimittel für einen Bewohner oder eine Bewohnerin einfacher möglich zu sein, was eine umfangreiche Medikationsanalyse erleichtert bzw. erst ermöglicht. Dies erschwert allerdings auch die Untersuchung von potenziellen Effekten der PIV. In einer Studie zum Vergleich einer Arzneimittelversorgung mit PIV im Vergleich zu einer Versorgung ohne PIV und auch ohne Medikationsmanagement wäre daher unklar, ob resultierende Effekte auf die PIV oder (ggf. sogar maßgeblich) auf das damit verbundene verbesserte Medikationsmanagement zurückzuführen wären.

Vor diesem Hintergrund wird ein 3-armiges Studiendesign mit folgenden Armen vorgeschlagen:

- Studienarm 1: PIV + intensiviertes Medikationsmanagement
- Studienarm 2: intensiviertes Medikationsmanagement (ohne PIV)
- Studienarm 3: Weiterführung der „normalen“ Arzneimittelversorgung (ohne PIV). Dieser Arm ist notwendig, um den Vergleich zur aktuellen Situation in Pflegeheimen herzustellen.

Abbildung 3 stellt das vorgeschlagene Studiendesign schematisch dar.



PIV: patientenindividuelle Verblisterung; MM: Medikationsmanagement

Abbildung 3: Vorschlag eines 3-armigen Studiendesigns zur Nutzenbewertung der PIV

Im Studienarm mit der „normalen“ Arzneimittelversorgung (Studienarm 3) würde der Prozess der Arzneimittelversorgung (ohne PIV) unverändert, so wie im jeweiligen teilnehmenden Pflegeheim praktiziert, fortgeführt werden. Dieser Arm könnte als Referenzarm dienen, um die Effekte eines intensivierten Medikationsmanagements allein (im Vergleich mit Studienarm 2) oder in Kombination mit der PIV (im Vergleich mit Studienarm 1) zu untersuchen. Der Effekt der PIV allein ergäbe sich dann aus dem Vergleich der Studienarme 1 und 2 (siehe Abbildung 3).

Was genau unter einem intensivierten Medikationsmanagement (in Studienarm 1 und 2) zu verstehen ist, muss für eine Studie vorab definiert werden. Sinnvoll erscheint es, alle Maßnahmen, die ggf. mit der Einführung einer Verblisterung einhergehen, zu berücksichtigen und nur auf die Verblisterung als solche zu verzichten. Ein intensiviertes Medikationsmanagement könnte also weitreichende Maßnahmen umfassen, die eine standardisierte, strukturierte Kommunikation zwischen allen Beteiligten ermöglichen und optimieren. Zu

diesem Zweck wäre auch die Implementierung einer elektronischen Schnittstelle wünschenswert, die einen zeitnahen und fehlerarmen Austausch zwischen Heim, Apotheke und Arztpraxis ermöglicht. Das Fehlen einer solchen Schnittstelle sowie der Digitalisierungsgrad insgesamt werden häufig bemängelt und als eine potenzielle Fehlerquelle für Medikationsfehler verantwortlich gemacht [44,52]. Als zentrales Element für ein erfolgreiches Medikationsmanagement müsste die Erfassung und Berücksichtigung aller verordneten (und weiteren) Arzneimittel garantiert sein. Erst durch die Erfassung, Prüfung und Bewertung der Gesamtmedikation wird eine umfangreiche Medikationsanalyse zur Identifizierung von Medikationsfehlern ermöglicht. Insgesamt sollte eine entsprechende Beurteilung der Gesamtmedikation auch immer im Austausch zwischen allen Beteiligten und unter Berücksichtigung der Situation der betroffenen Heimbewohnerinnen und Heimbewohner erfolgen (z. B. Alter, Multimorbidität, Organfunktion, Laborwerten). Eine laufende und aufmerksame Beobachtung der Bewohnerinnen und Bewohner des Pflegeheims, um beispielsweise Nebenwirkungen rechtzeitig entdecken und ggf. intervenieren zu können, ist ebenfalls wichtig und könnte möglicherweise durch intensivere (Arzneimittel-)Schulungen der Pflegekräfte zu Arzneimitteln unterstützt werden.

Studiendesign / Studientyp

Für die Nutzenbewertung der PIV wird eine offene, randomisierte kontrollierte Studie als sinnvoll und durchführbar erachtet. Wie schon die genauere Betrachtung ausgewählter bisher in Deutschland durchgeführter Modellprojekte zur Untersuchung der PIV gezeigt hat, sind aus nicht randomisierten Vergleichen (z. B. Vorher-nachher-Vergleiche, Querschnittstudien) keine belastbaren Aussagen zum Nutzen oder Schaden der Verblisterung abzuleiten (siehe Ausführungen in Abschnitt A5.1.2). Ein anderes Studiendesign (ohne Randomisierung) ist auch deswegen nicht adäquat, da die PIV von zahlreichen Kontextfaktoren abhängig ist (z. B. Digitalisierungsgrad der Pflegeheime, lokale Versorgungsstruktur und Qualität der Pflegeheime oder Bereitschaft zur strukturierten Zusammenarbeit zwischen allen Beteiligten), die ohne eine Randomisierung nicht adäquat zu kontrollieren sind. Ein verblindetes Studiendesign erscheint für die zu untersuchende Intervention nicht realistisch.

Die Einführung der PIV stellt einen weitreichenden Eingriff in die komplexe Organisationsstruktur der Arzneimittelversorgung in Pflegeheimen dar. Aus pragmatischen Gründen ist daher eine patientenindividuelle Randomisierung der Bewohnerinnen und Bewohner eines Pflegeheims zu unterschiedlichen Studienarmen organisatorisch nicht machbar bzw. nicht zumutbar. Für die Studie wird daher eine Randomisierung auf Ebene der Organisationseinheit (hier also Pflegeheime) empfohlen (sog. Cluster-Randomisierung). Es handelt sich dabei um ein gängiges Studiendesign zur Untersuchung von komplexen Interventionen oder organisatorischen Änderungen in der Versorgungsforschung [147-151]. Die Bewohnerinnen und Bewohner eines Pflegeheims bilden dann gemeinsam ein sog. Cluster. Ein Beispiel für eine in Deutschland geplante (clusterrandomisierte) Studie zur Untersuchung eines strukturierten Medikationsmanagements im Pflegeheim unter Beteiligung aller beteiligten Professionen findet sich z. B. bei Krause et al. [151] und bestätigt die Machbarkeit solcher Untersuchungen.

Die Durchführung von clusterrandomisierten Studien geht mit Vor- und Nachteilen einher [152]. Zu beachten ist insbesondere, dass Personen innerhalb eines Clusters (hier: Pflegeheim) untereinander tendenziell ähnlicher sind als Personen aus unterschiedlichen Clustern. Diese Ähnlichkeit innerhalb der einzelnen Cluster führt dazu, dass die Grundannahme der unabhängigen Stichprobe nicht mehr gegeben ist. Es besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Korrelation relevanter Faktoren innerhalb eines Clusters, die sich auf zu messende Endpunkte auswirken. Insgesamt reduziert sich daher die Variabilität innerhalb eines Clusters, was zu einer höheren Anzahl an benötigten Probanden und einer komplexeren Auswertung führt [152,153]. Die Ähnlichkeit innerhalb und zwischen den Clustern muss deswegen bei der Analyse berücksichtigt und quantifiziert werden. Die Stärke des Zusammenhangs von Messungen innerhalb eines Clusters wird durch einen Korrelationskoeffizienten ausgedrückt (ICC, Intracluster Correlation Coefficient) [154].

Die Fallzahlplanung dient dazu, die Anzahl der Studienteilnehmer bzw. Cluster zu schätzen, die benötigt werden, um einen bestimmten Effekt nachzuweisen [155]. Als Hauptargument zur Einführung der PIV wird häufig die Verbesserung der AMTS angebracht (siehe Abschnitt A1.3). Damit ist die Hoffnung verbunden, dass sich durch die PIV Medikationsfehler vermeiden lassen und es daher insgesamt zu beträchtlich weniger (vermeidbaren) Nebenwirkungen für die betroffenen Bewohnerinnen und Bewohner eines Pflegeheims kommt [53]. Ausgehend von dieser Überlegung wäre für eine Studie zur Nutzenbewertung der PIV eine Fallzahlplanung z. B. für den primären Endpunkt UEs unter Berücksichtigung des entsprechenden Basisrisikos möglich.

Endpunkte

Primäres Ziel einer Studie zur Nutzenbewertung der PIV müssen die potenziellen Effekte auf patientenrelevante Endpunkte sein (siehe Abschnitt A3.2.1.3). Zu berücksichtigen sind dabei sowohl die Auswirkungen auf die betroffenen Pflegeheimbewohnerinnen und -bewohner als auch auf die Pflegekräfte. Für alle zu untersuchenden Endpunkte gilt, dass sie mit validen Messinstrumenten erfasst werden müssen.

Da es sich bei Bewohnerinnen und Bewohnern eines Pflegeheims um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv handelt, sind für eine Beurteilung der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität insbesondere indikationsübergreifende, generische Instrumente denkbar, die unabhängig von einer vorliegenden Erkrankung die Auswirkungen der Intervention auf die Patientinnen und Patienten erfassen. Relevant zu erfassen ist auch, inwiefern sich die Einführung einer PIV auf die arbeitsbezogene Lebensqualität der Pflegekräfte auswirkt. Dabei werden verschiedene Ansätze zur Definition und zur Erhebung der Lebensqualität im Kontext stationärer Pflege diskutiert (siehe Kapitel 8 in [156]).

Als wesentlicher Vorteil der PIV wird häufig eine Verbesserung der AMTS postuliert, da sich durch die Verblisterung insbesondere Stellfehler vermeiden ließen und es so zu weniger Medikationsfehlern (z. B. Dosierungsfehler, falsche Einnahmezeitpunkte, Anwendung falscher oder für Senioren potenziell inadäquater Arzneimittel) im Arzneimittelversorgungsprozess

käme. Daten aus randomisierten Studien liegen dazu allerdings nicht vor. Neben den Medikationsfehlern ist allerdings in einer klinischen Studie insbesondere zu erfassen, inwiefern sich diese Medikationsfehler auf den Patienten oder die Patientin spürbar auswirken, da nicht alle Medikationsfehler auch zu einem Nachteil der Patientinnen und Patienten führen (siehe auch Abschnitt A1.3). In einer Studie müsste folglich eine strukturierte Erfassung aller UEs erfolgen, um so Rückschlüsse darauf ziehen zu können, inwiefern sich durch den Einsatz der Verblisterung tatsächlich der für die Patientin und den Patienten spürbare Schaden verringern lässt und inwiefern Medikationsfehler tatsächlich zu Nebenwirkungen führen.

Zusätzlich können weitere Endpunkte in einer Studie erhoben werden. Beispielsweise könnte durch ein strukturiertes Interview erfasst werden, inwiefern sich die PIV auf die fachliche Kompetenz der Pflegekräfte in Bezug auf die Arzneimittel auswirkt und ob die mit der PIV verbundene Befürchtung eines Kompetenzverlustes (siehe Abschnitt A1.3) berechtigt ist oder nicht.

Zudem empfiehlt es sich, die Kosten und die Unterschiede bezüglich der Zeitaufwände der Pflegekräfte zu untersuchen, die sich aus der Einführung der PIV im Pflegeheim ergeben (sogenannte Piggy-back-Studie [157]).

Studiendauer

Es wird eine Mindeststudiendauer von 12 Monaten als sinnvoll erachtet. Dies liegt oberhalb der für den Einschluss in die Nutzenbewertung geforderten 6 Monate (siehe EN6 in Tabelle 3), für die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte ist allerdings eine längere Beobachtungsdauer wünschenswert. Zudem können so potenzielle Verzerrungen durch saisonale Schwankungen reduziert werden. Zur Implementierung der für die Einführung der Intervention notwendigen Versorgungsstrukturen (z. B. einheitliche digitale Infrastruktur) kann ggf. eine Run-in-Phase sinnvoll sein. Ob sie sinnvoll ist, sollte nach der Durchführung der Pilotstudie (siehe unten) entschieden werden.

Notwendigkeit einer Pilotstudie

Die Einführung einer PIV im Pflegeheim wirkt sich nicht nur auf die Zusammenstellung der oralen Dauermedikation aus, sondern die PIV stellt ggf. einen Eingriff in die Organisation der Arzneimittelversorgung im Pflegeheim dar und betrifft insbesondere den Prozess des Rezept- und Medikationsmanagements sowie intensivierete Kommunikationsprozesse (siehe Abschnitt A1.3). Es handelt sich also um eine komplexe Intervention aus verschiedenen Einzelmaßnahmen, die sich wechselseitig bedingen und unterschiedlich mit Implementierungskontexten interagieren. Die Untersuchung solch komplexer Interventionen stellt im Allgemeinen eine große methodische Herausforderung dar [158,159] und es werden meist kleinere Pilotstudien zur Untersuchung der Machbarkeit empfohlen [12,159]. Dies wird auch für die Untersuchung der PIV als mögliche und sinnvolle Vorarbeit erachtet. Ziel einer solchen Machbarkeitsstudie ist, die Bedingungen für eine RCT zu explorieren und die Planung der eigentlichen Studie mit Informationen zu unterfüttern (z. B. erste Informationen über den Verlauf der Implementierung einer [einheitlichen elektronischen] Infrastruktur und wie viel Zeit dafür benötigt wird, erste Abschätzung der mit der Intervention verbundenen zu erwartenden Kosten).

A6 Literatur

1. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung - ApBetrO) [online]. 02.07.2018 [Zugriff: 28.01.2019]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/ApBetrO.pdf.
2. Saalfrank V. Was beim Verblistern zu beachten ist. Dtsch Apoth Ztg 2014; 154(26): 58.
3. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) [online]. 18.07.2017 [Zugriff: 14.09.2018]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/AMG.pdf.
4. Bundesapothekerkammer. Patientenindividuelle manuelle Neuverpackung von Fertigarzneimitteln für bestimmte Einnahmezeitpunkte: Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung [online]. 13.06.2017 [Zugriff: 08.06.2018]. URL: https://www.abda.de/fileadmin/assets/Praktische_Hilfen/Leitlinien/Neuverpackung/LL_Neuverpackung.pdf.
5. Lauterbach KW, Gerber A, Lungen M. Internationale Erfahrungen mit der Verblisterung von Arzneimitteln: Endbericht (Diskussionsfassung). Köln: Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie; 2004.
6. Schneider PJ, Murphy JE, Pedersen CA. Impact of medication packaging on adherence and treatment outcomes in older ambulatory patients. J Am Pharm Assoc (2003) 2008; 48(1): 58-63.
7. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 296(21): 2563-2571.
8. Simmons D, Upjohn M, Gamble GD. Can medication packaging improve glycemic control and blood pressure in type 2 diabetes? Results from a randomized controlled trial. Diabetes Care 2000; 23(2): 153-156.
9. Wille E, Wolff M. Neuverblisterung von Arzneimitteln: Gutachten im Auftrag des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA); Endbericht [online]. 06.2006 [Zugriff: 29.05.2018]. URL: <https://www.vfa.de/download/gutachen-neuverblisterung-lang.pdf>.
10. Preißner M, Höing K. Arzneimittelversorgung in stationären Pflegeeinrichtungen im Rahmen der Dauermedikation: Optionen, Nutzen und bewertete Potenziale der Auslagerung; Studie im Auftrag des Bundesverbands Patientenindividueller Arzneimittelverblisterer e.V. Köln: Institut für Handelsforschung; 2011.
11. Statistisches Bundesamt. Pflegestatistik: Pflege im Rahmen der Pflegeversicherung; Deutschlandergebnisse; 2017 [online]. 18.12.2018 [Zugriff: 05.03.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Pflege/PflegeDeutschlandergebnisse5224001179004.pdf?__blob=publicationFile.

12. Bhattacharya D, Aldus CF, Barton G, Bond CM, Boonyaprapa S, Charles IS et al. The feasibility of determining the effectiveness and cost-effectiveness of medication organisation devices compared with usual care for older people in a community setting: systematic review, stakeholder focus groups and feasibility randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2016; 20(50): 1-250.
13. Bosworth HB, Brown JN, Danus S, Sanders LL, McCant F, Zullig LL et al. Evaluation of a packaging approach to improve cholesterol medication adherence. *Am J Manag Care* 2017; 23(9): e280-e286.
14. Gutierrez PM, Wortzel HS, Forster JE, Leitner RA, Hostetter TA, Brenner LA. Blister packaging medication increases treatment adherence in psychiatric patients. *J Psychiatr Pract* 2017; 23(5): 320-327.
15. Valenstein M, Kavanagh J, Lee T, Reilly P, Dalack GW, Grabowski J et al. Using a pharmacy-based intervention to improve antipsychotic adherence among patients with serious mental illness. *Schizophr Bull* 2011; 37(4): 727-736.
16. Gerber A, Stollenwerk B, Lauterbach KW, Stock S, Buscher G, Rath T et al. Evaluation of multi-dose repackaging for individual patients in long-term care institutions: savings from the perspective of statutory health insurance in Germany. *Int J Pharm Pract* 2008; 16(6): 387-394.
17. Lauterbach KW, Gerber A, Stollenwerk B, Lungen M. Verblisterung von Arzneimitteln für Bewohner von Alten- und Pflegeheimen und in der häuslichen Pflege: Beschreibung und Bewertung eines Pilotprojekts (September 2004 bis Dezember 2005); Endfassung. Köln: Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie; 2006.
18. Leker J, Kehrel U. Forschungsprojekt zum Einsatz verblisterter Arzneimittel in Berliner Alten- und Pflegeheimen: Endbericht zum 01.05.2011.
19. Neubauer G, Wick A. Patientenindividuelle Arzneimittel-Verblisterung für Bewohner von Pflegeheimen (PIVP): Bericht über die Ergebnisse der Auswertung des Modellprojekts der AOK Bayern nach §§ 63 - 65 SGB V; Endfassung. München: Institut für Gesundheitsökonomik; 2011.
20. Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten. Maschinelles patientenindividuelles Verblistern von Arzneimitteln: Aide-mémoire [online]. 02.09.2010 [Zugriff: 08.02.2019]. URL: <https://www.zlg.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=2592&token=f2f98657c806d0c4a1c4fb6d15c2834249523be7>.
21. Bundesapothekerkammer. Patientenindividuelle manuelle Neuverpackung von Fertigarzneimitteln für bestimmte Einnahmezeitpunkte: Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung [online]. 13.06.2017 [Zugriff: 08.06.2018]. URL: https://www.abda.de/fileadmin/assets/Praktische_Hilfen/Leitlinien/Neuverpackung/LL_Neuverpackung_Kommentar.pdf.

22. Deutscher Berufsverband für Pflegeberufe. Aspekte zur Verblisterung von Arzneimitteln in stationären Pflegeeinrichtungen [online]. 07.2011 [Zugriff: 08.02.2019]. URL: <https://www.dbfk.de/media/docs/download/Allgemein/Entscheidungshilfe-Verblisterung-2011-07-29.pdf>.
23. Erzkamp S, Rose O. Medikamentenmanagement oder Medikationsmanagement? Was bringt die Neuverblisterung für die Arzneimitteltherapiesicherheit in Alten- und Pflegeheimen? Dtsch Apoth Ztg 2016; 156(17): 58.
24. Kieschnik H. Verblistern von Medikamenten durch Apotheken: eine Alternative für Altenpflege-Einrichtungen? Pro Alter 2005; (2): 51-56.
25. Lauterbach K, Lungen M, Gerber A. Auswirkungen des Einsatzes von individualisierten Blistern auf Kosten und Qualität der Arzneimitteltherapie [online]. 05.07.2006 [Zugriff: 05.03.2019]. (Studien zu Gesundheit, Medizin und Gesellschaft; Band 05/2006). URL: http://gesundheitsoekonomie.uk-koeln.de/forschung/schriftenreihe-sgmg/2006-05_verblisterung.pdf.
26. Bader A, Auf dem Keller S, Puteanus U, Wessel T. Erhalten die Bewohner von Pflegeheimen vor Ort die richtigen Arzneimittel? Zur Qualität beim Stellen von Arzneimitteln in Pflegeheimen. Gesundheitswesen 2003; 65(4): 236-242.
27. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Ed). Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin: Springer; 2017.
28. Thürmann P, Jaehde U. Abschlussbericht zum Projekt: Arzneimitteltherapiesicherheit bei Patienten in Einrichtungen der Langzeitpflege (AMTS-AMPEL); eine prospektive Interventionsstudie [online]. 12.2015 [Zugriff: 21.08.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/AMPELabschlussbericht-gesamt-15-12-16.pdf.
29. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen [online]. 01.02.2011 [Zugriff: 20.06.2018]. URL: http://priscus.net/download/PRISCUS-Liste_PRISCUS-TP3_2011.pdf.
30. Bundesministerium für Bildung und Forschung. Medikamente im Alter: welche Wirkstoffe sind ungeeignet? [online]. 08.2012 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: https://www.bmbf.de/pub/Medikamente_im_Alter.pdf.
31. Afentakis A, Maier T. Projektionen des Personalbedarfs und -angebots in Pflegeberufen bis 2025. Wirtschaft und Statistik 2010; (11): 990-1002.
32. Pro Pflege – Selbsthilfenetzwerk. Stellungnahme zu den Eckpunkten für eine Pflegereform 2011, vorgelegt von der Arbeitsgruppe Gesundheit der Unionsfraktion im Deutschen Bundestag (Entwurf, April 2011) [online]. 05.07.2011 [Zugriff: 01.03.2019]. URL: <http://www.pro-pflege-selbsthilfenetzwerk.de/Aktuelles/EckpunkteUnionStatementBf05072011.pdf>.

33. Haase AF. Verblistern 2014: Mehrwert aus der Apotheke und Vorsufe zum Medikationsmanagement im Heim? Dtsch Apoth Ztg 2014; 154(26): 52.
34. Neubauer G. Patientenindividuelle Verblisterung: Bewertung der Wirtschaftlichkeit im stationären Bereich (Pflegeheim); Antworten auf den Fragebogen vom IQWiG. 08.2018.
35. Handbuch zum optimalen Einsatz der Verblisterung in Apotheke und Pflege. Castrop-Rauxel: Steinweg Medical; 2011.
36. Schlosser S. Unit-Dose-Versorgung in deutschen Krankenhäusern: 2014 [online]. [Zugriff: 17.01.2019]. URL: https://www.adka.de/solva_docs/ADKAPosterMannheim2015_44.pdf.
37. Stüve M, Hildebrandt H, Daul G, Salmon J. Das echte Potenzial der Wochenblister. Gesundheits- und Sozialpolitik 2008; 62(2): 10-26.
38. Sinnemäki J, Sihvo S, Isojärvi J, Blom M, Airaksinen M, Mäntylä A. Automated dose dispensing service for primary healthcare patients: a systematic review. Systematic Reviews 2013; 2: 1.
39. Düsing R, Leker J, Kehrel U. Forschungsprojekt zum Einsatz verblisterter Arzneimittel in Berliner Krankenheimen: zweite Zwischenauswertung zum 01.08.2010.
40. Jaehde U, Thürmann P. Arzneimitteltherapiesicherheit bei Heimbewohnern. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2018; 61(9): 1111-1118.
41. Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, GKV-Spitzenverband. Grundlagen der Qualitätsprüfungen nach den §§ 114 ff SGB XI; Teil 2: stationäre Pflege [online]. 01.2018 [Zugriff: 26.09.2018]. URL: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/SPV/PV_Qualitaetspruefung/_18-04-13_QPR_Teil_2_PTVS_FIN.pdf.
42. Bundesapothekerkammer. Versorgung der Bewohner von Heimen: Empfehlungen der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung [online]. 04.07.2018 [Zugriff: 25.09.2018]. URL: https://www.abda.de/fileadmin/assets/Praktische_Hilfen/Leitlinien/Heimversorgung/LL_Heimversorgung.pdf.
43. Qualitätssicherung bei der Versorgung von Heimbewohnern 1. Dtsch Apoth Ztg 2003; (21): 3.
44. Peterseim K. Der heimversorgende Apotheker: bewährte und neue Ansätze im Medikationsmanagement. In: Meyer HJ, Kortkamp S (Ed). Medikationsmanagement in stationären Pflegeeinrichtungen: Teamarbeit der Solisten. Göttingen: Cuvillier; 2014. S. 26-36. (Frankfurter Schriften zu Management und Vertragsgestaltung in der Gesundheitswirtschaft; Band 1).
45. Göttel K. Medikamentenmanagement in der ambulanten und stationären Altenpflege: mehr Sicherheit für Pflegenmitarbeiter und Patient. Berlin: Springer; 2018.

46. Güsgen J. Erwartungen der Heimträger an das Medikationsmanagement. In: Meyer HJ, Kortekamp S (Ed). Medikationsmanagement in stationären Pflegeeinrichtungen: Teamarbeit der Solisten. Göttingen: Cuvillier; 2014. S. 42-47. (Frankfurter Schriften zu Management und Vertragsgestaltung in der Gesundheitswirtschaft; Band 1).
47. Stapel U. Analyse der Qualität beim Stellen von Arzneimitteln in Alten- und Pflegeheimen. In: Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit des Landes NordrheinWestfalen (Ed). Arzneimittelversorgung von Heimbewohnern: Fachtagung Sozialpharmazie der Akademie für Öffentliches Gesundheitswesen in Zusammenarbeit mit dem Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit des Landes Nordrhein-Westfalen am 24. und 25. Mai 2011 in Düsseldorf. Düsseldorf: LIGA.NRW; 2011. S. 18-24. URL: https://www.lzg.nrw.de/_php/login/dl.php?u=/_media/pdf/service/Pub/pub-arz/liga_nrw_bericht_fachtagung_sozialpharmazie_24_25-05-2011_duesseldorf.pdf.
48. Bohn-Müller T. Wann lohnt sich das Verblistern? Eine betriebswirtschaftliche Analyse aus der Apothekenperspektive. Dtsch Apoth Ztg 2014; (26): 46.
49. Der Blister-Kompass: Ausgabe 01.2010 [online]. 2010 [Zugriff: 07.01.2019]. URL: <http://www.d-e-a.eu/books/52.pdf>.
50. Meyer HJ, Kortekamp S (Ed). Medikationsmanagement in stationären Pflegeeinrichtungen: Teamarbeit der Solisten. Göttingen: Cuvillier; 2014. (Frankfurter Schriften zu Management und Vertragsgestaltung in der Gesundheitswirtschaft; Band 1).
51. Kassenärztliche Bundesvereinigung, GKV-Spitzenverband. Vereinbarung nach § 119b Abs. 2 SGB V zur Förderung der kooperativen und koordinierten ärztlichen und pflegerischen Versorgung in stationären Pflegeheimen (Anlage 27 zum Bundesmantelvertrag) [online]. [Zugriff: 04.01.2019]. URL: http://kbv.de/media/sp/Anlage_27_119b_SGBV.pdf.
52. Flemming D. Informationstechnik: Unterstützung für das Medikationsmanagement? In: Meyer HJ, Kortekamp S (Ed). Medikationsmanagement in stationären Pflegeeinrichtungen: Teamarbeit der Solisten. Göttingen: Cuvillier; 2014. S. 70-76. (Frankfurter Schriften zu Management und Vertragsgestaltung in der Gesundheitswirtschaft; Band 1).
53. Neubauer G, Voss P. Versorgungsqualität und -wirtschaftlichkeit der patientenindividuellen Arzneimittelverblisterung: Auswertung und Bewertung relevanter Studien. München: Institut für Gesundheitsökonomik; 2012.
54. Kwint HF, Faber A, Gussekloo J, Bouvy ML. Effects of medication review on drug-related problems in patients using automated drug-dispensing systems: a pragmatic randomized controlled study. Drugs Aging 2011; 28(4): 305-314.
55. Balka E, Kahnemoui N, Nutland K. Who is in charge of patient safety? Work practice, work processes and utopian views of automatic drug dispensing systems. Int J Med Inform 2007; 76(Suppl 1): S48-S57.

56. Committee of Experts on Quality and Safety Standards in Pharmaceutical Practices and Pharmaceutical Care. Automated dose dispensing (ADD): guidelines on best practice for the ADD process, and care and safety of patients [online]. 2018 [Zugriff: 25.06.2018]. URL: <https://www.edqm.eu/en/news/new-automated-dose-dispensing-add-guidelines>.
57. Von Cisewki S, Riebandt S. Macht Verblisterung Sinn? Die Schwester Der Pfleger 2013; 52(9): 856-857.
58. Wekre LJ, Spigset O, Sletvold O, Sund JK, Grimsmo A. Multidose drug dispensing and discrepancies between medication records. Qual Saf Health Care 2010; 19(5): e42.
59. Jaehde U, Thürmann P. Arzneimitteltherapiesicherheit in Alten- und Pflegeheimen. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes 2012; 106(10): 712-716.
60. Thürmann P, Jaehde U. Abschlussbericht zum Projekt: Arzneimitteltherapiesicherheit in Alten- und Pflegeheimen; Querschnittsanalyse und Machbarkeit eines multidisziplinären Ansatzes [online]. 01.2010 [Zugriff: 05.03.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/Abschlussbericht_Arzneimitteltherapiesicherheit_in_Alten-und_Pflegeheimen_Querschnittsanalyse_und_Machbarkeit_eines_multidisziplinaren_Ansatzes.pdf.
61. Gurwitz JH, Field TS, Judge J, Rochon P, Harrold LR, Cadoret C et al. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. Am J Med 2005; 118(3): 251-258.
62. Aly AF. Ein „Was ist Was“ der Sicherheit [online]. [Zugriff: 07.01.2019]. URL: <https://www.aerzteblatt.de/down.asp?id=13603>.
63. Lauterbach KW, Lungen M, Gerber A, Kohaupt I, Büscher G. Quantifizierung der Fehlwurfrate beim Stellen fester oraler Darreichungsformen in drei Pflegeheimen: Endfassung. Köln: Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie; 2007.
64. Baehr M, Van der Linde A, König R, Melzer S, Langebrake C, Grothe-Tenberge C et al. Kopplung von elektronischer Verordnung und patientenorientierter Logistik. Krankenhauspharmazie 2014; 35(4): 110-117.
65. Kohaupt M. Untersuchung der Sicherheit beim Stellen von Arzneimitteln in deutschen Pflegeheimen [Dissertation]. Köln: Universität; 2011.
66. Cheung KC, Van den Bemt PM, Bouvy ML, Wensing M, De Smet PA. Medication incidents related to automated dose dispensing in community pharmacies and hospitals: a reporting system study. PLoS One 2014; 9(7): e101686.
67. Sjöberg C, Ohlsson H, Wallerstedt SM. Association between multi-dose drug dispensing and drug treatment changes. Eur J Clin Pharmacol 2012; 68(7): 1095-1101.

68. Wallerstedt SM, Fastbom J, Johnell K, Sjöberg C, Landahl S, Sundström A. Drug treatment in older people before and after the transition to a multi-dose drug dispensing system: a longitudinal analysis. *PLoS One* 2013; 8(6): e67088.
69. Belfrage B, Koldestam A, Sjöberg C, Wallerstedt SM. Prevalence of suboptimal drug treatment in patients with and without multidose drug dispensing: a cross-sectional study. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70(7): 867-872.
70. European Medicines Agency. Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors [online]. 23.10.2015 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors_en.pdf.
71. Köberle U, Stammschulte T, Gundert-Remy U, Pitzer M, Bräutigam K. Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2018; 61(9): 1066-1074.
72. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med* 1995; 10(4): 199-205.
73. Bardage C, Ekedahl A, Ring L. Health care professionals' perspectives on automated multi-dose drug dispensing. *Pharm Pract (Granada)* 2014; 12(4): 470.
74. Aly F, Hellmann G, Möller H. Spezifikation für einen patientenbezogenen Medikationsplan [online]. 16.12.2014 [Zugriff: 23.08.2018]. URL: https://www.akdae.de/AMTS/Medikationsplan/docs/Medikationsplan_aktualisiert.pdf.
75. Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände. Grundsatzpapier zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement: Überblick über die verschiedenen Konzepte zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement als apothekerliche Tätigkeit [online]. 24.06.2014 [Zugriff: 27.02.2019]. URL: https://www.abda.de/fileadmin/assets/Medikationsmanagement/Grundsatzpapier_MA_MM_GBAM.pdf
76. Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit des Landes Nordrhein-Westfalen. Arzneimittelversorgung von Heimbewohnern: Fachtagung Sozialpharmazie der Akademie für Öffentliches Gesundheitswesen in Zusammenarbeit mit dem Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit des Landes Nordrhein-Westfalen am 24. und 25. Mai 2011 in Düsseldorf [online]. 08.2011 [Zugriff: 08.06.2018]. URL: https://www.lzg.nrw.de/_php/login/dl.php?u=/_media/pdf/service/Pub/pub-arz/liga_nrw_bericht_fachtagung_sozialpharmazie_24_25-05-2011_duesseldorf.pdf.

77. Puteanus U. Befragung der Pflegekräfte zur Zusammenarbeit mit Apotheken. In: Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit des Landes Nordrhein-Westfalen (Ed). Arzneimittelversorgung von Heimbewohnern: Fachtagung Sozialpharmazie der Akademie für Öffentliches Gesundheitswesen in Zusammenarbeit mit dem Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit des Landes Nordrhein-Westfalen am 24. und 25. Mai 2011 in Düsseldorf. Düsseldorf: LIGA.NRW; 2011. S. 33-40. URL: https://www.lzg.nrw.de/php/login/dl.php?u=/media/pdf/service/Pub/pub-arz/liga_nrw_bericht_fachtagung_sozialpharmazie_24_25-05-2011_duesseldorf.pdf.
78. Fischer B. Der Arzt im Heim: Medikationsmanagement rund um die Uhr. In: Meyer HJ, Kortekamp S (Ed). Medikationsmanagement in stationären Pflegeeinrichtungen: Teamarbeit der Solisten. Göttingen: Cuvillier; 2014. S. 37-41. (Frankfurter Schriften zu Management und Vertragsgestaltung in der Gesundheitswirtschaft; Band 1).
79. Wellenhofer T. Verblistern unter volkswirtschaftlicher Betrachtung [online]. 03.2012 [Zugriff: 09.02.2019]. URL: https://ifpiv.com/wp-content/uploads/2018/09/2011-03_-_Verblisterung_volkswirtschaftlich.pdf.
80. Kwint HF, Stolk G, Faber A, Gussekloo J, Bouvy ML. Medication adherence and knowledge of older patients with and without multidose drug dispensing. *Age Ageing* 2013; 42(5): 620-626.
81. Fredericksen RJ, Gibbons L, Brown S, Edwards TC, Yang FM, Fitzsimmons E et al. Medication understanding among patients living with multiple chronic conditions: implications for patient-reported measures of adherence. *Res Social Adm Pharm* 2018; 14(6): 540-544.
82. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Genf: WHO; 2003. URL: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1.
83. Lauterbach K, Lungen M, Gerber A. Nutzung der Verblisterung von Arzneimitteln im Rahmen von Disease-Management-Programmen: Endbericht. Köln: Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie; 2004.
84. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (11): CD000011.
85. Watson SJ, Aldus CF, Bond C, Bhattacharya D. Systematic review of the health and societal effects of medication organisation devices. *BMC Health Serv Res* 2016; 16: 202.
86. Zedler BK, Kakad P, Colilla S, Murrelle L, Shah NR. Does packaging with a calendar feature improve adherence to self-administered medication for long-term use? A systematic review. *Clin Ther* 2011; 33(1): 62-73.

87. Mahtani KR, Heneghan CJ, Glasziou PP, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (9): CD005025.
88. Laufs U, Bohm M, Kroemer HK, Schussel K, Griese N, Schulz M. Strategien zur Verbesserung der Einnahmetreue von Medikamenten. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136(31-32): 1616-1621.
89. Cutler DM, Everett W. Thinking outside the pillbox: medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1553-1555.
90. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005; 366(9502): 2005-2011.
91. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
92. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989; 8(4): 431-440.
93. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996; 125(7): 605-613.
94. Grimes DA, Schulz KF. Surrogate end points in clinical research: hazardous to your health. *Obstet Gynecol* 2005; 105(5 Pt 1): 1114-1118.
95. Gøtzsche PC, Liberati A, Torri V, Rossetti L. Beware of surrogate outcome measures. *Int J Technol Assess Health Care* 1996; 12(2): 238-246.
96. Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.
97. Baker SG. Surrogate endpoints: wishful thinking or reality? *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(8): 502-503.
98. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale: Ergänzungsauftrag; Abschlussbericht; Auftrag A07-01 [online]. 05.09.2008 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 38). URL: http://www.iqwig.de/download/A07-01_Abschlussbericht_ICS_LABA_Fixkombinationen_bei_Asthma_bronchiale_Ergaenzungsuftrag.pdf.
99. Marcum ZA, Hanlon JT, Murray MD. Improving medication adherence and health outcomes in older adults: an evidence-based review of randomized controlled trials. *Drugs Aging* 2017; 34(3): 191-201.

100. Gorennoi V, Schönermark MP, Hagen A. Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg [online]. 2007 [Zugriff: 17.08.2018]. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 65). URL: https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta206_bericht_de.pdf.
101. National Institute for Health and Care Excellence. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. [London]: NICE; 2009. (NICE Clinical Guidelines; Band 76). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg76/resources/medicines-adherence-involving-patients-in-decisions-about-prescribed-medicines-and-supporting-adherence-pdf-975631782085>.
102. Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend, Bundesministerium für Gesundheit. Charta der Rechte hilfe- und pflegebedürftiger Menschen [online]. 05.2014 [Zugriff: 31.05.2018]. URL: <https://www.bmfsfj.de/blob/93450/cb3a711f218cca72c859592655ef723c/charta-der-rechte-hilfe-und-pflegebeduerftiger-menschen-data.pdf>.
103. Tan BY, Shafie AA, Hassali MAA, Saleem F. Assessment of medication adherence and the costs associated with a calendar blister pack intervention among hypertensive patients in Malaysia: a randomized controlled trial. *SAGE Open Med* 2017; 5: 2050312117709189.
104. Grundke S. Patientenindividuelle Verblisterung: Fragenkatalog mit generellen Fragen zum medizinischen Kontext für externe Sachverständige [unveröffentlicht]. 2018.
105. Chuch C, Smith J. How stable are medicines moved from original packs into compliance aids? *Pharm J* 2006; 276: 75-81.
106. Raimi-Abraham BT, Garcia del Valle A, Varon Galcera C, Barker SA, Orlu M. Investigating the physical stability of repackaged medicines stored into commercially available multicompartiment compliance aids (MCAs). *J Pharm Health Serv Res* 2017; 8(2): 81-89.
107. Haywood A, Glass BD. Evidence of stability of medicines repackaged in compliance aids: a review. *Curr Drug Saf* 2016; 11(1): 69-77.
108. Wellenhofer T. Die Gefahr von Kreuzkontaminationen im Blisterautomaten [online]. 03.2015 [Zugriff: 19.02.2019]. URL: <https://ifpiv.com/wp-content/uploads/2018/09/2015-03 - Kreuzkontamination Blisterautomaten.pdf>.
109. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 08.01.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/AMPreisV.pdf>.
110. Wesser S, Saalfrank V. Freigabe der Preise von Fertigarzneimitteln, die zur patientenindividuellen Verblisterung bestimmt sind? *Arzneimittel und Recht* 2015; (5): 215-222.

111. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
112. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
113. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69(3): 89-95.
114. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
115. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
116. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.
117. Schöffski O, Graf von der Schulenburg JM (Ed). *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. Berlin: Springer; 2012.
118. Durham VA Medical Center. Cholesterol Medication Packaging Study (MWV_CAPS): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 18.05.2016 [Zugriff: 31.08.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744977>.
119. Durham VA Medical Center. Cholesterol Medication Packaging Study (MWV_CAPS): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 18.05.2016 [Zugriff: 31.08.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/results/NCT01744977>.
120. VA Eastern Colorado Health Care System. Blister packaging medication to increase treatment adherence and clinical response (BP): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 20.10.2017 [Zugriff: 31.08.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118208>.
121. Walter Reed Army Medical Center. Federal study of adherence to medications in the elderly (FAME): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 27.10.2006 [Zugriff: 31.08.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00393419>.
122. US Department of Veterans Affairs. Improving antipsychotic adherence among patients with serious mental illness: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 07.04.2015 [Zugriff: 31.08.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00057135>.

123. Zullig LL, Pathman J, Melnyk SD, Brown JN, Sanders LL, Koropchak C et al. A protocol to evaluate the efficacy, perceptions, and cost of a cholesterol packaging approach to improve medication adherence. *Contemp Clin Trials* 2014; 39(1): 106-112.
124. Wurmbach VS, Lampert A, Schmidt SJ, Bernard S, Thürmann PA, Seidling HM et al. Komplexe Arzneimitteltherapien vereinfachen: Herausforderungen und Lösungsansätze. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2018; 61(9): 1146-1151.
125. Leker J, Kehrel U. Forschungsprojekt zum Einsatz verblisterter Arzneimittel in Berliner Pflegeeinrichtungen: Abstrakt. 2011.
126. INPUT Consulting. Digitalisierung und Technisierung der Pflege in Deutschland: aktuelle Trends und ihre Folgewirkungen auf Arbeitsorganisation, Beschäftigung und Qualifizierung [online]. 2017 [Zugriff: 08.11.2018]. URL: https://www.daa-stiftung.de/fileadmin/user_upload/digitalisierung_und_technisierung_der_pflege_2.pdf.
127. Mannel H. Medikamente: wohl portioniert. *Heilberufe* 2011; 63(6): 10-12.
128. Schröder M, Telschow C. Der GKV-Arzneimittelmarkt 2017: Trends und Marktsegmente. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Ed). *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Berlin: Springer; 2018. S. 173-216.
129. Rothgang H, Müller R, Unger R, Weiß C, Wolter A. BARMER GEK Pflegereport 2012; Schwerpunktthema: Kosten bei Pflegebedürftigkeit. Siegburg: Asgard-Verlagsservice; 2012. (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; Band 17).
130. Statistisches Bundesamt. Pflegebedürftige: Deutschland, Stichtag, Art der Versorgung, Altersgruppen; Tabelle 22400-0001 [online]. In: Genesis-Online Datenbank. [Zugriff: 28.01.2019]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleErgebnis/22400-0001>.
131. Windeler J. Bedeutung randomisierter klinischer Studien mit relevanten Endpunkten für die Nutzenbewertung. In: Begriffsdefinitionen und Einführung: Dokumentation des ersten gemeinsamen Workshops von GFR und IQWiG am 4. September 2007 in Berlin. Bonn: Gesundheitsforschungsrat des Bundesministeriums für Bildung und Forschung; 2007. S. 26-31. URL: https://www.iqwig.de/download/DLR_Nutzenbewert_07-11-22_Druckversion.pdf.
132. Bundesverband Patientenindividueller Arzneimittelverblisterer. Gutachten & Studien [online]. [Zugriff: 10.01.2019]. URL: <https://www.blisterverband.de/gutachten--studien-18366.html>.
133. Kehrel U. The acceptance of process innovations in drug supply: an empirical analysis of patient-individualized blister packaging in stationary nursing facilities. *Int J Healthc Manag* 2015; 8(1): 58-63.
134. Kuss O, Blettner M, Börgermann J. Propensity Score: eine alternative Methode zur Analyse von Therapieeffekten; Teil 23 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl* 2016; 113(35-36): 597-603.

135. McCarney R, Warner J, Iliffe S, Van Haselen R, Griffin M, Fisher P. The Hawthorne Effect: a randomised, controlled trial. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7: 30.
136. Huang HY, Maguire MG, Miller ER 3rd, Appel LJ. Impact of pill organizers and blister packs on adherence to pill taking in two vitamin supplementation trials. *Am J Epidemiol* 2000; 152(8): 780-787.
137. Sondergaard B. Dose dispensed medicine and hospital costs. Copenhagen: Institut for Pharmakologi og Pharmakoterapi; 2006.
138. Conn VS, Ruppap TM, Chan KC, Dunbar-Jacob J, Pepper GA, De Geest S. Packaging interventions to increase medication adherence: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(1): 145-160.
139. Connor J, Rafter N, Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bull World Health Organ* 2004; 82(12): 935-939.
140. Glynn L, Fahey T. Cardiovascular medication: improving adherence. *Clin Evid* 2011; 2011: 220.
141. Kröger E, Tatar O, Vedel I, Giguere AMC, Voyer P, Guillaumie L et al. Improving medication adherence among community-dwelling seniors with cognitive impairment: a systematic review of interventions. *Int J Clin Pharm* 2017; 39(4): 641-656.
142. Petrilla AA, Benner JS, Battleman DS, Tierce JC, Hazard EH. Evidence-based interventions to improve patient compliance with antihypertensive and lipid-lowering medications. *Int J Clin Pract* 2005; 59(12): 1441-1451.
143. Ruppap TM, Dunbar-Jacob JM, Mehr DR, Lewis L, Conn VS. Medication adherence interventions among hypertensive black adults: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2017; 35(6): 1145-1154.
144. Ryan R, Santesso N, Lowe D, Hill S, Grimshaw J, Prictor M et al. Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (4): CD007768.
145. Santo K, Kirkendall S, Laba TL, Thakkar J, Webster R, Chalmers J et al. Interventions to improve medication adherence in coronary disease patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(10): 1065-1076.
146. Van Driel ML, Morledge MD, Ulep R, Shaffer JP, Davies P, Deichmann R. Interventions to improve adherence to lipid-lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (12): CD004371.
147. Cameron ID, Dyer SM, Panagoda CE, Murray GR, Hill KD, Cumming RG et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; (9): CD005465.

148. Alldred DP, Kennedy MC, Hughes C, Chen TF, Miller P. Interventions to optimise prescribing for older people in care homes. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (2): CD009095.
149. Haut A, Köpke S, Gerlach A, Mühlhauser I, Haastert B, Meyer G. Evaluation of an evidence-based guidance on the reduction of physical restraints in nursing homes: a cluster-randomised controlled trial [ISRCTN34974819]. *BMC Geriatr* 2009; 9: 42.
150. Lorenz E, Köpke S, Pfaff H, Blettner M. Clusterrandomisierte Studien: Teil 25 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl* 2018; 115(10): 163-168.
151. Krause O, Wiese B, Doyle IM, Kirsch C, Thürmann P, Wilm S et al. Multidisciplinary intervention to improve medication safety in nursing home residents: protocol of a cluster randomised controlled trial (HIOPP-3-iTBX study). *BMC Geriatr* 2019; 19(1): 24.
152. Chenot JF. Cluster-randomisierte Studien: eine wichtige Methode in der allgemeinmedizinischen Forschung. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2009; 103(7): 475-480.
153. Hemming K, Eldridge S, Forbes G, Weijer C, Taljaard M. How to design efficient cluster randomised trials. *BMJ* 2017; 358: j3064.
154. Kerry SM, Bland JM. The intracluster correlation coefficient in cluster randomisation. *BMJ* 1998; 316(7142): 1455.
155. Röhrig B, Du Prel JB, Wachtlin D, Kwiecien R, Blettner M. Fallzahlplanung in klinischen Studien: Teil 13 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl* 2010; 107(31-32): 552-556.
156. Jacobs K, Kuhlmei A, Greß S, Klauber J, Schwinger A. *Pflege-Report 2018: Qualität in der Pflege*. Berlin: Springer; 2018. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-662-56822-4.pdf>.
157. Fischer FJ. Pharmaökonomie. *Dtsch Apoth Ztg* 1998; 138(41): 98.
158. Mühlhauser I, Lenz M, Meyer G. Entwicklung, Bewertung und Synthese von komplexen Interventionen: eine methodische Herausforderung. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2011; 105(10): 751-761.
159. UK Medical Research Council. Developing and evaluating complex interventions [online]. [Zugriff: 18.01.2019]. URL: <https://mrc.ukri.org/documents/pdf/complex-interventions-guidance>.
160. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

161. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. 03.2011 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.
162. Glanville J, Fleetwood K, Yellowlees A, Kaunelis D, Mensinkai S. Development and testing of search filters to identify economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/H0490_Search_Filters_for_Economic_Evaluations_mg_e.pdf.
163. Wilczynski NL, Haynes RB, Lavis JN, Ramkissoonsingh R, Arnold-Oatley AE. Optimal search strategies for detecting health services research studies in MEDLINE. CMAJ 2004; 171(10): 1179-1185.
164. McKinlay RJ, Wilczynski NL, Haynes RB. Optimal search strategies for detecting cost and economic studies in EMBASE. BMC Health Serv Res 2006; 6: 67.

A7 Studienlisten

A7.1 Fragestellung 1

A7.1.1 Liste der eingeschlossenen Studien

Bhattacharya 2016

Bhattacharya D, Aldus CF, Barton G, Bond CM, Boonyaprapa S, Charles IS et al. The feasibility of determining the effectiveness and cost-effectiveness of medication organisation devices compared with usual care for older people in a community setting: systematic review, stakeholder focus groups and feasibility randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2016; 20(50): 1-250.

Bosworth 2017

Bosworth HB, Brown JN, Danus S, Sanders LL, McCant F, Zullig LL et al. Evaluation of a packaging approach to improve cholesterol medication adherence. *Am J Manag Care* 2017; 23(9): e280-e286.

Durham VA Medical Center. Cholesterol Medication Packaging Study (MWV_CAPS): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 18.05.2016 [Zugriff: 31.08.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744977>.

Durham VA Medical Center. Cholesterol Medication Packaging Study (MWV_CAPS): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 18.05.2016 [Zugriff: 31.08.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/results/NCT01744977>.

Zullig LL, Pathman J, Melnyk SD, Brown JN, Sanders LL, Koropchak C et al. A protocol to evaluate the efficacy, perceptions, and cost of a cholesterol packaging approach to improve medication adherence. *Contemp Clin Trials* 2014; 39(1): 106-112.

Gutierrez 2017

Gutierrez PM, Wortzel HS, Forster JE, Leitner RA, Hostetter TA, Brenner LA. Blister packaging medication increases treatment adherence in psychiatric patients. *J Psychiatr Pract* 2017; 23(5): 320-327.

VA Eastern Colorado Health Care System. Blister packaging medication to increase treatment adherence and clinical response (BP): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 20.10.2017 [Zugriff: 31.08.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118208>.

Lee 2006

Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296(21): 2563-2571.

Walter Reed Army Medical Center. Federal study of adherence to medications in the elderly (FAME): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 27.10.2006 [Zugriff: 31.08.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00393419>.

Schneider 2008

Schneider PJ, Murphy JE, Pedersen CA. Impact of medication packaging on adherence and treatment outcomes in older ambulatory patients. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2008; 48(1): 58-63.

Simmons 2000

Simmons D, Upjohn M, Gamble GD. Can medication packaging improve glycemic control and blood pressure in type 2 diabetes? Results from a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2000; 23(2): 153-156.

Valenstein 2011

US Department of Veterans Affairs. Improving antipsychotic adherence among patients with serious mental illness: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 07.04.2015 [Zugriff: 31.08.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00057135>.

Valenstein M, Kavanagh J, Lee T, Reilly P, Dalack GW, Grabowski J et al. Using a pharmacy-based intervention to improve antipsychotic adherence among patients with serious mental illness. *Schizophr Bull* 2011; 37(4): 727-736.

A7.1.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Bhattacharya D, Aldus CF, Barton G, Bond CM, Boonyaprapa S, Charles IS et al. The feasibility of determining the effectiveness and cost-effectiveness of medication organisation devices compared with usual care for older people in a community setting: systematic review, stakeholder focus groups and feasibility randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2016; 20(50): 1-250.
2. Conn VS, Ruppert TM, Chan KC, Dunbar-Jacob J, Pepper GA, De Geest S. Packaging interventions to increase medication adherence: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(1): 145-160.
3. Connor J, Rafter N, Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bull World Health Organ* 2004; 82(12): 935-939.
4. Glynn L, Fahey T. Cardiovascular medication: improving adherence. *Clin Evid* 2011; 2011: 220.
5. Kröger E, Tatar O, Vedel I, Giguere AMC, Voyer P, Guillaumie L et al. Improving medication adherence among community-dwelling seniors with cognitive impairment: a systematic review of interventions. *Int J Clin Pharm* 2017; 39(4): 641-656.
6. Mahtani KR, Heneghan CJ, Glasziou PP, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (9): CD005025.
7. Marcum ZA, Hanlon JT, Murray MD. Improving medication adherence and health outcomes in older adults: an evidence-based review of randomized controlled trials. *Drugs Aging* 2017; 34(3): 191-201.

8. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (11): CD000011.
9. Petrilla AA, Benner JS, Battleman DS, Tierce JC, Hazard EH. Evidence-based interventions to improve patient compliance with antihypertensive and lipid-lowering medications. *Int J Clin Pract* 2005; 59(12): 1441-1451.
10. Ruppap TM, Dunbar-Jacob JM, Mehr DR, Lewis L, Conn VS. Medication adherence interventions among hypertensive black adults: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2017; 35(6): 1145-1154.
11. Ryan R, Santesso N, Lowe D, Hill S, Grimshaw J, Prictor M et al. Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (4): CD007768.
12. Santo K, Kirkendall S, Laba TL, Thakkar J, Webster R, Chalmers J et al. Interventions to improve medication adherence in coronary disease patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(10): 1065-1076.
13. Sinnemäki J, Sihvo S, Isojärvi J, Blom M, Airaksinen M, Mäntylä A. Automated dose dispensing service for primary healthcare patients: a systematic review. *Systematic Reviews* 2013; 2: 1.
14. Van Driel ML, Morledge MD, Ulep R, Shaffer JP, Davies P, Deichmann R. Interventions to improve adherence to lipid-lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (12): CD004371.
15. Watson SJ, Aldus CF, Bond C, Bhattacharya D. Systematic review of the health and societal effects of medication organisation devices. *BMC Health Serv Res* 2016; 16: 202.
16. Zedler BK, Kakad P, Colilla S, Murrelle L, Shah NR. Does packaging with a calendar feature improve adherence to self-administered medication for long-term use? A systematic review. *Clin Ther* 2011; 33(1): 62-73.

A7.1.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht EE1

1. Bardage C, Ekedahl A, Ring L. Health care professionals' perspectives on automated multi-dose drug dispensing. *Pharm Pract (Granada)* 2014; 12(4): 470.
2. Gilmartin JF, Hussainy SY, Marriott JL. Medicines in Australian nursing homes: a cross-sectional observational study of the accuracy and suitability of re-packing medicines into pharmacy-supplied dose administration aids. *Res Social Adm Pharm* 2013; 9(6): 876-883.
3. Girish Pai K, Vamshi Krishna T, Sreenivasa Reddy M, Kishan YSS, Aditya V, Bhanuprakash G et al. Physical evaluation of the uncoated tablets of glimepiride with different types of primary packaging. *Res J Pharm Technol* 2012; 5(3): 404-407.

4. Gunderson EW. Recognizing potential buprenorphine medication misuse: product packaging does not degrade with laundering. *Subst Abus* 2015; 36(2): 161-165.
5. Huang HY, Maguire MG, Miller ER 3rd, Appel LJ. Impact of pill organizers and blister packs on adherence to pill taking in two vitamin supplementation trials. *Am J Epidemiol* 2000; 152(8): 780-787.
6. Laufs U, Bohm M, Kroemer HK, Schussel K, Griese N, Schulz M. Strategien zur Verbesserung der Einnahmetreue von Medikamenten. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136(31-32): 1616-1621.
7. Lipowski EE, Campbell DE, Brushwood DB, Wilson D. Time savings associated with dispensing unit-of-use packages. *J Am Pharm Assoc* 2002; 42(4): 577-581.
8. Muhlfeld L, Langguth P, Hausler H, Hagels H. Influence of blister package design on usability among older adults. *Int J Clin Pharm* 2012; 34(4): 553-560.
9. Vamshi Krishna T, Girish Pai K, Sreenivasa Reddy M, Kishan YSS, Aditya V, Bhanuprakash G et al. Study on the effectiveness of various types of primary packaging on the physical parameters of telmisartan uncoated tablets. *Res J Pharm Technol* 2012; 5(7): 962-967.

Nicht EE2

1. Braun-Munker M, Ecker F. Ease of opening of blistered solid dosage forms in a senior citizens target group. *Int J Pharm* 2016; 512(2): 412-415.
2. Elliesen J, Trummer D. Adherence to a flexible extended regimen for oral hormonal contraception provided in blister packaging compared with an adherence-supporting digital tablet dispenser: historical comparison of data from two clinical studies. *Int J Womens Health* 2016; 8: 351-356.
3. Fredericksen RJ, Gibbons L, Brown S, Edwards TC, Yang FM, Fitzsimmons E et al. Medication understanding among patients living with multiple chronic conditions: implications for patient-reported measures of adherence. *Res Social Adm Pharm* 2018; 14(6): 540-544.
4. Galo JS, Mehat P, Rai SK, Avina-Zubieta A, De Vera MA. What are the effects of medication adherence interventions in rheumatic diseases: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(4): 667-673.
5. Laufs U, Griese-Mammen N, Krueger K, Wachter A, Anker SD, Koehler F et al. PHARMacy-based interdisciplinary program for patients with Chronic Heart Failure (PHARM-CHF): rationale and design of a randomized controlled trial, and results of the pilot study. *Eur J Heart Fail* 30.05.2018 [Epub ahead of print].
6. Leiva A, Aguilo A, Fajo-Pascual M, Moreno L, Martin MC, Garcia EM et al. Efficacy of a brief multifactorial adherence-based intervention in reducing blood pressure: a randomized clinical trial. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8: 1683-1690.

7. Macintosh PW, Pond GR, Pond BJ, Leung V, Siu LL. A comparison of patient adherence and preference of packaging method for oral anticancer agents using conventional pill bottles versus daily pill boxes. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007; 16(4): 380-386.
8. Santschi V, Wuerzner G, Schneider MP, Bugnon O, Burnier M. Clinical evaluation of IDAS II, a new electronic device enabling drug adherence monitoring. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63(12): 1179-1184.
9. Tan BY, Shafie AA, Hassali MAA, Saleem F. Assessment of medication adherence and the costs associated with a calendar blister pack intervention among hypertensive patients in Malaysia: a randomized controlled trial. *SAGE Open Med* 2017; 5: 2050312117709189.
10. Tan BY, Shafie AA, Hassali MAA, Saleem F, Muneswarao J. Improving medication adherence through calendar packaging: results of a randomized controlled trial among hypertensive patients. *J Pharm Health Serv Res* 2017; 8(2): 115-122.

Nicht EE3

1. Conroy S, Sweis D, Planner C, Yeung V, Collier J, Haines L et al. Interventions to reduce dosing errors in children: a systematic review of the literature. *Drug Saf* 2007; 30(12): 1111-1125.

Nicht EE4

1. Belfrage B, Koldestam A, Sjoberg C, Wallerstedt SM. Prevalence of suboptimal drug treatment in patients with and without multidose drug dispensing: a cross-sectional study. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70(7): 867-872.
2. Drumond N, Van Riet-Nales DA, Karapinar-Carkit F, Stegemann S. Patients' appropriateness, acceptability, usability and preferences for pharmaceutical preparations: results from a literature review on clinical evidence. *Int J Pharm* 2017; 521(1-2): 294-305.
3. Hawthorne AB, Rubin G, Ghosh S. Review article: medication non-adherence in ulcerative colitis: strategies to improve adherence with mesalazine and other maintenance therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(12): 1157-1166.
4. Kwint HF, Stolk G, Faber A, Gussekloo J, Bouvy ML. Medication adherence and knowledge of older patients with and without multidose drug dispensing. *Age Ageing* 2013; 42(5): 620-626.
5. Kwint HF, Stolk G, Faber A, Gussekloo J, Bouvy ML. Medication adherence and knowledge of older patients with and without multidose drug dispensing [Niederländisch]. *Pharm Weekbl* 2014; 149(30-31): 116-123.
6. Matthes J, Albus C. Improving adherence with medication: a selective literature review based on the example of hypertension treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(4): 41-47.
7. Sjöberg C, Ohlsson H, Wallerstedt SM. Association between multi-dose drug dispensing and drug treatment changes. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68(7): 1095-1101.

8. Uc-Coyoc RO, Perez-Reynaud AG, Coello-Reyes LA. Economic benefits of using a dose dispensing system at hospital units of the Mexican Institute of Social Security [Spanisch]. *Salud Publica Mex* 2014; 56(3): 272-278.

Nicht EE5

1. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ, Albert CM, Cook NR, Gaziano JM. FAME (The Federal Study of Adherence to Medications in the Elderly): a randomized controlled trial on the impact of a medication adherence program on control of lipids and blood pressure. *Circulation* 2006; 114(22): 2424.

2. Suppakitporn S, Chindavijak B, Onsanit S. Effect of diabetes drug counseling by pharmacist, diabetic disease booklet and special medication containers on glycemic control of type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2005; 88(Suppl 4): S134-S141.

Nicht EE6

1. Krudsood S, Looareesuwan S, Silachamroon U, Chalermrut K, Pittrow D, Cambon N et al. Artesunate and mefloquine given simultaneously for three days via a prepacked blister is equally effective and tolerated as a standard sequential treatment of uncomplicated acute *Plasmodium falciparum* malaria: randomized, double-blind study in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 67(5): 465-472.

2. Orton L, Barnish G. Unit-dose packaged drugs for treating malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD004614.

A7.2 Fragestellung 3

A7.2.1 Liste der eingeschlossenen Studien

Deutscher Berufsverband für Pflegeberufe 2011

Deutscher Berufsverband für Pflegeberufe. Aspekte zur Verblisterung von Arzneimitteln in stationären Pflegeeinrichtungen [online]. 07.2011 [Zugriff: 08.02.2019]. URL: <https://www.dbfk.de/media/docs/download/Allgemein/Entscheidungshilfe-Verblisterung-2011-07-29.pdf>.

INPUT Consulting gGmbH 2017

INPUT Consulting. Digitalisierung und Technisierung der Pflege in Deutschland: aktuelle Trends und ihre Folgewirkungen auf Arbeitsorganisation, Beschäftigung und Qualifizierung [online]. 2017 [Zugriff: 08.11.2018]. URL: https://www.daa-stiftung.de/fileadmin/user_upload/digitalisierung_und_technisierung_der_pflege_2.pdf.

Lauterbach et al. 2006

Gerber A, Stollenwerk B, Lauterbach KW, Stock S, Buscher G, Rath T et al. Evaluation of multi-dose repackaging for individual patients in long-term care institutions: savings from the perspective of statutory health insurance in Germany. *Int J Pharm Pract* 2008; 16(6): 387-394.

Lauterbach KW, Gerber A, Stollenwerk B, Lungen M. Verblisterung von Arzneimitteln für Bewohner von Alten- und Pflegeheimen und in der häuslichen Pflege: Beschreibung und Bewertung eines Pilotprojekts (September 2004 bis Dezember 2005); Endfassung. Köln: Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie; 2006.

Leker und Kehrel 2011

Leker J, Kehrel U. Forschungsprojekt zum Einsatz verblisterter Arzneimittel in Berliner Alten- und Pflegeheimen: Endbericht zum 01.05.2011.

Leker J, Kehrel U. Forschungsprojekt zum Einsatz verblisterter Arzneimittel in Berliner Pflegeeinrichtungen: Abstrakt. 2011.

Mannel 2011

Mannel H. Medikamente: wohl portioniert. Heilberufe 2011; 63(6): 10-12.

Meyer und Kortekamp 2014

Meyer HJ, Kortekamp S (Ed). Medikationsmanagement in stationären Pflegeeinrichtungen: Teamarbeit der Solisten. Göttingen: Cuvillier; 2014. (Frankfurter Schriften zu Management und Vertragsgestaltung in der Gesundheitswirtschaft; Band 1).

Neubauer und Wick 2011

Neubauer G, Wick A. Patientenindividuelle Arzneimittel-Verblisterung für Bewohner von Pflegeheimen (PIVP): Bericht über die Ergebnisse der Auswertung des Modellprojekts der AOK Bayern nach §§ 63 - 65 SGB V; Endfassung. München: Institut für Gesundheitsökonomik; 2011.

Preißner und Höing 2011

Preißner M, Höing K. Arzneimittelversorgung in stationären Pflegeeinrichtungen im Rahmen der Dauermedikation: Optionen, Nutzen und bewertete Potenziale der Auslagerung; Studie im Auftrag des Bundesverbands Patientenindividueller Arzneimittelverblisterer e.V. Köln: Institut für Handelsforschung; 2011.

Steinweg Medical GmbH 2011

Handbuch zum optimalen Einsatz der Verblisterung in Apotheke und Pflege. Castrop-Rauxel: Steinweg Medical; 2011.

Wellenhofer 2012

Wellenhofer T. Verblistern unter volkswirtschaftlicher Betrachtung [online]. 03.2012 [Zugriff: 09.02.2019]. URL: https://ifpiv.com/wp-content/uploads/2018/09/2011-03_-_Verblisterung_volkswirtschaftlich.pdf.

Wille und Wolff 2006

1. Wille E, Wolff M. Neuverblisterung von Arzneimitteln: Gutachten im Auftrag des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA); Endbericht [online]. 06.2006 [Zugriff: 29.05.2018]. URL: <https://www.vfa.de/download/gutachten-neuverblisterung-lang.pdf>.

A7.2.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht EW1

1. HD MEDI B.V.: joining forces for safe and cost-effective medicines packaging. *European Journal of Hospital Pharmacy Practice* 2009; 15(2): 60-61.
2. Angaran DM, Bonal J, Eide G, Koda-Kimble MA, Lake KD, Leufkens HG. Clinical pharmacy: looking 20 years back... looking 20 years forward. *Pharmacotherapy* 2000; 20(10 Pt 2): 235S-242S.
3. Bell JS, Väänänen M, Ovaskainen H, Närhi U, Airaksinen MS. Providing patient care in community pharmacies: practice and research in Finland. *Ann Pharmacother* 2007; 41(6): 1039-1046.
4. Bhattacharya D, Aldus CF, Barton G, Bond CM, Boonyaprapa S, Charles IS et al. The feasibility of determining the effectiveness and cost-effectiveness of medication organisation devices compared with usual care for older people in a community setting: systematic review, stakeholder focus groups and feasibility randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2016; 20(50): 1-250.
5. Deschaine MR. High-speed packaging drives safety to the bedside. *Nurs Manage* 2007; 38(Suppl Pharmacy Solution): 14-15.
6. Dickfeld DRH. Trends und Kostenaspekte bei der Kontrolle von Pharmaverpackungen. *Pharmazeutische Industrie* 2004; 66(8): 961-966.
7. Düsing R. Medikamentöse Therapie mit verblisterten Arzneimitteln: Möglichkeiten und Chancen. *MMW Fortschr Med* 2007; 149(10 Suppl): 9-20.
8. Harrop P. Innovations in pharmaceutical packaging: smart blister packs. *Pharmaceutical Technology Europe* 2003; 15(1): 47-50.
9. Laufs U, Böhm M, Kroemer HK, Schüssel K, Griese N, Schulz M. Strategien zur Verbesserung der Einnahmetreue von Medikamenten. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136(31-32): 1616-1621.
10. Lines RM, Panther SG. Help me remember my meds. *Consult Pharm* 2016; 31(6): 325-328.
11. McGrath D. E-prescribing. *J Med Pract Manage* 2008; 24(1): 50-52.
12. Miller J. Dose manufacturing capacity growing in low-cost countries. *Pharmaceutical Technology* 2007; 31(8): 74-76.
13. Olson JK. Dos and doses: techniques to prevent medication errors and inappropriate use. *Contemp Longterm Care* 2000; 23(6): 40-42.
14. Petrilla AA, Benner JS, Battleman DS, Tierce JC, Hazard EH. Evidence-based interventions to improve patient compliance with antihypertensive and lipid-lowering medications. *Int J Clin Pract* 2005; 59(12): 1441-1451.

15. Pilchik R. Pharmaceutical blister packaging, part II: machinery and assembly. *Pharmaceutical Technology* 2000; 24(12): 56,58,60.
16. Scalise D. The case for e-prescribing. *Hosp Health Netw* 2007; 81(2): 45-51.
17. Seidling HM, Bates DW. Evaluating the impact of health IT on medication safety. In: Ammenwerth E, Rigby M (Ed). *Evidence-based health informatics: promoting safety and efficiency through scientific methods and ethical policy*. Amsterdam: IOS Press; 2016. S. 195-205. (Studies in Health Technology and Informatics; Band 222).
18. Tan BY, Shafie AA, Hassali MAA, Saleem F. Assessment of medication adherence and the costs associated with a calendar blister pack intervention among hypertensive patients in Malaysia: a randomized controlled trial. *SAGE Open Med* 2017; 5: 2050312117709189.
19. Zullig LL, Blalock DV, Dougherty S, Henderson R, Ha CC, Oakes MM et al. The new landscape of medication adherence improvement: where population health science meets precision medicine. *Patient Prefer Adherence* 2018; 12: 1225-1230.

Nicht EW2

1. Bennett J, Harper-Femson LA, Tone J, Rajmohamed Y. Improving medication administration systems: an evaluation study. *Can Nurse* 2006; 102(8): 35-39.
2. Carroll NV, Rupp MT, Holdford DA. Analysis of costs to dispense prescriptions in independently owned, closed-door long-term care pharmacies. *J Manag Care Spec Pharm* 2014; 20(3): 291-300.
3. Hamrick I, Nye AM, Gardner CK. Nursing home medication administration cost minimization analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2007; 8(3): 173-177.
4. Iribarren SJ, Cato K, Falzon L, Stone PW. What is the economic evidence for mHealth? A systematic review of economic evaluations of mHealth solutions. *PLoS One* 2017; 12(2): e0170581.
5. O'Reilly D, Tarride JE, Goeree R, Lokker C, McKibbin KA. The economics of health information technology in medication management: a systematic review of economic evaluations. *J Am Med Inform Assoc* 2012; 19(3): 423-438.
6. Stephenson AM, Carroll NV, Holdford DA. A comparison of the costs of manufacturer unit-dose and repackaged unit-dose in seven-day dispensing systems. *Consult Pharm* 2004; 19(3): 215-221.
7. Watson SJ, Aldus CF, Bond C, Bhattacharya D. Systematic review of the health and societal effects of medication organisation devices. *BMC Health Serv Res* 2016; 16: 202.

Nicht EW4

1. Blassmann U, Morath B, Fischer A, Knoth H, Hoppe-Tichy T. Arzneimitteltherapiesicherheit im Krankenhaus: Einbindung von Stationsapothekern zur Reduktion von arzneimittelbezogenen Problemen im stationären Medikationsprozess. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2018; 61(9): 1103-1110.

2. Doggrell SA. Adherence to medicines in the older-aged with chronic conditions: does intervention by an allied health professional help? *Drugs Aging* 2010; 27(3): 239-254.
3. Kaldy J. Technology tackles dispensing in age of accountable care. *Consult Pharm* 2013; 28(6): 354-359.
4. Schürger G. Verblisterung: Kostensteigerung. *Dtsch Apoth Ztg* 2009; 149(13): 119.
5. Sinnemäki J, Sihvo S, Isojärvi J, Blom M, Airaksinen M, Mäntylä A. Automated dose dispensing service for primary healthcare patients: a systematic review. *Systematic Reviews* 2013; 2: 1.
6. Weinhold P. Verblistern: mehr Sicherheit, weniger Kosten. *Dtsch Apoth Ztg* 2010; 150(16): 90-91.
7. Wilke T, Kulle M, Rakow Y. Unit-Dose-Systeme in Akutkrankenhäusern: Prozessanalyse und Investitionsbewertung am Beispiel des Hanse-Klinikums Wismar. *Krankenhauspharmazie* 2006; 27(10): 428-435.

A8 Suchstrategien

A8.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

A8.1.1 Suchstrategien für Studien zu den Fragestellungen 1 und 2

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to July Week 2 2018
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations July 24, 2018
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update July 24, 2018
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print July 24, 2018

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [160] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [161] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	"drug packaging"/
2	"medication systems"/
3	(medication* and (pack*2 or packaging* or container*)).ti,ab.
4	((unit-of-use* or dose* or multidose* or reminder* or blister* or calendar* or tablet*) adj3 (pack*2 or packag* or dispensing*)).ti,ab.
5	(dose* adj1 system?).ti,ab.
6	(medication* adj1 (adherence* or compliance*) adj5 intervention*).ti,ab.
7	((pharmacy-based* or pharmacist*) adj1 intervention*).ti,ab.
8	or/1-7
9	"randomized controlled trial".pt.
10	"controlled clinical trial".pt.
11	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
12	"drug therapy".fs.
13	or/9-12
14	13 not (exp animals/ not humans.sh.)
15	"cochrane database of systematic reviews".jn.
16	(search or medline or "systematic review").tw.
17	"meta analysis".pt.
18	or/15-17

#	Searches
19	or/14,18
20	and/8,19
21	20 not (comment or editorial).pt.
22	../ 21 yr=2000-Current

2. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search medication*[TIAB] AND (pack[TIAB] OR packs*[TIAB] OR packed*[TIAB] OR packaging*[TIAB] OR container*[TIAB])
#2	Search (unit-of-use*[TIAB] OR dose*[TIAB] OR multidose*[TIAB] OR reminder*[TIAB] OR blister*[TIAB] OR calendar*[TIAB] OR tablet*[TIAB]) AND (pack[TIAB] OR packs*[TIAB] OR packed*[TIAB] OR packag*[TIAB] OR dispensing*[TIAB])
#3	Search "dose system"[TIAB] OR "dose systems"[TIAB]
#4	Search ("medication adherence"[TIAB] OR "medication compliance"[TIAB]) AND intervention*[TIAB]
#5	Search "pharmacy-based intervention"[TIAB] OR "pharmacy-based interventions"[TIAB] OR "pharmacist intervention"[TIAB] OR "pharmacist interventions"[TIAB] OR "pharmacists intervention"[TIAB] OR "pharmacists interventions"[TIAB] OR "pharmacist's intervention"[TIAB] OR "pharmacist's interventions"[TIAB]
#6	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	Search clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB] OR placebo[TIAB] OR trial[TI]
#8	Search search[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR MEDLINE[TIAB] OR systematic review[TIAB]
#9	Search #7 OR #8
#10	Search #6 AND #9
#11	Search #10 NOT medline[SB]
#12	Search #11 AND 2000:2018[DP]

3. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2018 July 23

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [160] – High specificity strategy
- RCT: Wong [160] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	"drug packaging"/
2	"blister pack"/
3	(medication* and (pack*2 or packaging* or container*)).ti,ab.
4	((unit-of-use* or dose* or multidose* or reminder* or blister* or calendar* or tablet*) adj3 (pack*2 or packag* or dispensing*)).ti,ab.
5	(dose* adj1 system?).ti,ab.
6	(medication* adj1 (adherence* or compliance*) adj5 intervention*).ti,ab.
7	((pharmacy-based* or pharmacist*) adj1 intervention*).ti,ab.
8	or/1-7
9	(random* or double-blind*).tw.
10	placebo*.mp.
11	or/9-10
12	("meta analysis" or "systematic review" or medline).tw.
13	or/11-12
14	and/8,13
15	14 not medline.cr.
16	15 not (exp animal/ not exp human/)
17	16 not ("conference abstract" or "conference review" or editorial).pt.
18	..1/ 17 yr=2000-Current

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 7 of 12, July 2018
- Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 6 of 12, June 2018

ID	Search
#1	[mh ^"drug packaging"]
#2	[mh ^"medication systems"]
#3	(medication* and (pack or packs* or packed* or packaging* or container*)):ti,ab
#4	((unit-of-use* or dose* or multidose* or reminder* or blister* or calendar* or tablet*) near/3 (pack or packs* or packed* or packag* or dispensing*)):ti,ab
#5	(dose* near/1 (system or systems*)):ti,ab
#6	(medication* near/1 (adherence* or compliance*) near/5 intervention*):ti,ab
#7	((pharmacy-based* or pharmacist*) near/1 intervention*):ti,ab
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
#9	#8 Online Publication Date from Jan 2000 to Jul 2018, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#10	#8 Publication Year from 2000, in Trials

5. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

Line	Search
1	MeSH DESCRIPTOR drug packaging
2	MeSH DESCRIPTOR medication systems
3	(medication* AND (pack OR packs* OR packed* OR packaging* OR container*))
4	((unit-of-use* OR dose* OR multidose* OR reminder* OR blister* OR calendar* OR tablet*) AND (pack OR packs* OR packed* OR packag* OR dispensing*))
5	(dose* NEAR1 (system OR systems*))
6	(medication* AND (adherence* OR compliance*) AND intervention*)
7	((pharmacy-based* OR pharmacist*) AND intervention*)
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) IN HTA FROM 2000 TO 2018

A8.1.2 Suchstrategien für Studien zur Fragestellung 3

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to July Week 3 2018
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations July 30, 2018
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update July 30, 2018
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print July 30, 2018

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Cost-benefit studies: Glanville [162] – Emory University (Grady) filter
- Cost studies: Wilczynski 2004 [163] – Combinations of terms for optimizing sensitivity and specificity: Cost (all articles)

#	Searches
1	"drug packaging"/
2	"medication systems"/
3	(medication* and (pack*2 or packaging* or container*)).ti,ab.
4	((unit-of-use* or dose* or multidose* or reminder* or blister* or calendar* or tablet*) adj3 (pack*2 or packag* or dispensing*)).ti,ab.
5	(dose* adj1 system?).ti,ab.
6	(medication* adj1 (adherence* or compliance*) adj5 intervention*).ti,ab.
7	or/1-6
8	(economic* or cost*).ti.
9	"cost benefit analysis"/
10	"treatment outcome"/ and ec.fs.
11	or/8-10
12	11 not ((animals/ not humans/) or letter.pt.)
13	and/7,12
14	exp "costs and cost analysis"/
15	(costs or cost).tw.
16	or/14-15
17	and/7,16
18	or/13,17
19	18 not (comment or editorial).pt.
20	19 and (english or german).lg.
21	..1/ 20 yr=2000-Current

2. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search medication*[TIAB] AND (pack[TIAB] OR packs*[TIAB] OR packed*[TIAB] OR packaging*[TIAB] OR container*[TIAB])
#2	Search (unit-of-use*[TIAB] OR dose*[TIAB] OR multidose*[TIAB] OR reminder*[TIAB] OR blister*[TIAB] OR calendar*[TIAB] OR tablet*[TIAB]) AND (pack[TIAB] OR packs*[TIAB] OR packed*[TIAB] OR packag*[TIAB] OR dispensing*[TIAB])
#3	Search "dose system"[TIAB] OR "dose systems"[TIAB]
#4	Search ("medication adherence"[TIAB] OR "medication compliance"[TIAB]) AND intervention*[TIAB]
#5	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	Search economic*[TIAB] OR cost*[TIAB]
#7	Search #5 AND #6
#8	Search #7 NOT Medline[SB]
#9	Search #8 AND (english[LA] OR german[LA])
#10	Search #9 AND 2000:2018[DP]

3. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2018 July 30

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Cost and economic studies: McKinlay [164] – Single term with best optimization of sensitivity and specificity: Costs / Economics

#	Searches
1	"drug packaging"/
2	"blister pack"/
3	(medication* and (pack*2 or packaging* or container*)).ti,ab.
4	((unit-of-use* or dose* or multidose* or reminder* or blister* or calendar* or tablet*) adj3 (pack*2 or packag* or dispensing*)).ti,ab.
5	(dose* adj1 system?).ti,ab.

#	Searches
6	(medication* adj1 (adherence* or compliance*) adj5 intervention*).ti,ab.
7	or/1-6
8	cost*.tw.
9	and/7-8
10	9 not medline.cr.
11	10 not (exp animal/ not exp human/)
12	11 not ("conference abstract" or "conference review" or editorial).pt.
13	12 and (english or german).lg.
14	..1/ 13 yr=2000-Current

4. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

Line	Search
1	MeSH DESCRIPTOR drug packaging
2	MeSH DESCRIPTOR medication systems
3	(medication* AND (pack OR packs* OR packed* OR packaging* OR container*))
4	((unit-of-use* OR dose* OR multidose* OR reminder* OR blister* OR calendar* OR tablet*) AND (pack OR packs* OR packed* OR packag* OR dispensing*))
5	(dose* NEAR1 (system OR systems*))
6	(medication* AND (adherence* OR compliance*) AND intervention*)
7	((pharmacy-based* OR pharmacist*) AND intervention*)
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) IN HTA FROM 2000 TO 2018

A8.2 Suche in Studienregistern für Studien zu den Fragestellungen 1 und 2

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
blister AND (packaging OR pack OR packs)
(medication packaging OR medication pack OR medication packs OR "medication container" OR dose dispensing OR pharmacist intervention OR pharmacist program OR pharmacy-based intervention OR pharmacy-based program) [TREATMENT]

2. Deutsches Register Klinischer Studien

Anbieter: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information

- URL: https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=search
- Eingabeoberfläche: Einfache Studiensuche mit Suche in deutschen und englischen Studienattributen

Suchstrategie
blister OR blister* OR "medication container" OR "medication adherence" OR "medication compliance" OR pharmacy OR pharmacy* OR pharmacist OR pharmaci*
medication* AND pack*

A9 Prozessschritte im Pflegeheim

Tabelle 20: Prozessschritte des Pflegepersonals bei Arzneimittelversorgung mit und ohne PIV im Pflegeheim in Anlehnung an Preißner und Höing 2011 (vereinfachte Darstellung)

Prozessschritte	Tätigkeiten ^a	Arzneimittel- versorgung ohne PIV	Arzneimittelversorgung mit PIV	
			Nicht verblister- tes Arzneimittel ^b	Verblister- tes Arzneimittel
(1) Rezept- management sowie Arzneimittel- bestellung	Pflege / Änderung des Medikationsplans	x	x	x
	Überprüfung der Arzneimittelvorräte	x	x ^c	-
	Rezeptanforderung / -beschaffung	x	x ^c	-
	Sammeln und Prüfen der Rezepte	x	-	-
	Übermittlung der Rezepte an die Apotheke	x	-	-
(2) Waren- eingang und Aufbewahrung der Arzneimittel	Warenannahme, Wareneingangskontrolle und Dokumentation	x	x	x ^d
	Beschriftung	x ^e	x ^e	-
	bewohnerbezogene Einlagerung	x	x	x
(3) Stellen und Verabreichung der Arzneimittel	bewohnerbezogenes (händisches) Stellen der Arzneimittel gemäß Medikationsplan (i. d. R. wöchentlich)	x	-	-
	ggf. Änderungen im Medikationsplan umsetzen	x	-	x
	Tätigkeiten zur Vorbereitung der Verabreichung der Arzneimittel	x	x	x
	Verabreichung der Arzneimittel an Patientinnen und Patienten	x	x	x
	datenschutzkonforme Müllentsorgung	x	x	x
<p>a: Die Ausgestaltung der einzelnen Tätigkeiten kann sich mit und ohne PIV jeweils unterscheiden. b: Darunter fallen z. B. flüssige Arzneimittel, Bedarfsmedikation, Salben, Inhalate. c: Die Überprüfung der Bedarfsmedikation (z. B. Schmerzmittel) verbleibt beim Pflegeheim. Es wird davon ausgegangen, dass das Pflegeheim die Apotheke mit der Beschaffung eines neuen Rezepts beauftragt. d: Wareneingangskontrolle = Überprüfung der patientenindividuellen (Schlauch-)Blister e: Die Beschriftung der Arzneimittelpackungen wird in der Regel von der Apotheke übernommen. PIV: patientenindividuelle Verblisterung</p>				

A10 Zeitaufwände der Pflegekräfte mit und ohne PIV

Im Folgenden werden die Ergebnisse von Preißner und Höing 2011 [10] dargestellt.

Tabelle 21: Zeitaufwände des Pflegepersonals bei Arzneimittelversorgung mit und ohne PIV von Preißner und Höing 2011

Versorgungsphase	Tätigkeit/ Arbeitsschritt ^a	Auslagerungsoption	Medianer zeitlicher Aufwand einer Mitarbeiterin / eines Mitarbeiters in Minuten pro Woche und Bewohner		
			Maximale Auslagerung	Keine Auslagerung	Differenz
(I) Rezeptmanagement und Arzneimittelbestellung	(1) Überprüfung der Arzneimittelvorräte	Auslagerung möglich	0,00	1,00	-1,00
	(2) Rezeptanforderung / -beschaffung	Auslagerung möglich	0,00	1,30	-1,30
	(3) Sammeln und Prüfen der Rezepte	Auslagerung möglich	0,00	1,10	-1,10
	(5) Erstellung des Lieferauftrags und Bestellung	Arbeitsschritt würde entfallen	0,00	0,83	-0,83
Summe			0,00	4,23	-4,23
(II) Wareneingang und Aufbewahrung / Lagerung der Arzneimittel	(6) Warenannahme, Wareneingangskontrolle	Auslagerung nicht möglich	0,74	1,09	-0,35
	(7) Beschriftung der Arzneimittelpackungen	Arbeitsschritt würde entfallen	0,00	0,23	-0,23
	(8) Umpacken und bewohnerbezogene Einlagerung	Auslagerung nicht möglich	0,42	0,83	-0,41
Summe			1,16	2,15	-0,99
(III) Stellen der Arzneimittel	(9) Vorbereiten der Dosiersysteme	Arbeitsschritt würde entfallen	0,00	1,25	-1,25
	(10) Arzneimittelstellen im engeren Sinne	Auslagerung möglich	0,00	6,94 (10,41) ^b	-6,94 (-10,41) ^b
	(11) Änderung von bereits gestellten Arzneimitteln	Auslagerung nicht möglich	0,54	0,80	-0,26
Summe			0,54	8,99 (12,46)^b	-8,45 (-11,92)^b

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Zeitaufwände des Pflegepersonals bei Arzneimittelversorgung mit und ohne PIV von Preißner und Höing 2011 (Fortsetzung)

Versorgungsphase	Tätigkeit/ Arbeitsschritt ^a	Auslagerungsoption	Medianer zeitlicher Aufwand einer Mitarbeiterin / eines Mitarbeiters in Minuten pro Woche und Bewohner		
			Maximale Auslagerung	Keine Auslagerung	Differenz
(IV) Verabreichung der Arzneimittel	(12) Vorbereitung der Verabreichung	Arbeitsschritt würde entfallen	0,00	2,17	-2,17
(I) – (IV) Gesamtprozess ohne Koordinationspuffer			1,70	17,54 (21,01)^b	-15,84 (-19,31)^b
Koordinationspuffer	Koordination und Datenaustausch zwischen Heim und Apothekenpersonal	zusätzlicher Aufwand infolge des notwendigen Schnittstellenmanagements	1,10	0,00	+1,10
(I) – (IV) Gesamtprozess mit Koordinationspuffer			2,80	17,54 (21,01)^b	-14,74 (-18,21)^b
<p>a: Die Schritte (4) Pflege/Änderung des Medikationsplans und (13) Verabreichung der Arzneimittel an den Patienten blieben laut Preißner und Höing unberücksichtigt, da sie mit und ohne PIV jeweils nicht auslagerbar sind.</p> <p>b: Bei den in Klammern gesetzten Werten handelt es sich um den zeitlichen Aufwand pro Woche und Bewohner bei Einhaltung des Vieraugenprinzips. Der für eine arzneimittelstellende Pflegekraft ermittelte durchschnittliche Zeitaufwand wurde dazu moderat mit dem Faktor 1,5 multipliziert. Es wird also unterstellt, dass für die im Rahmen des Vieraugenprinzips von einer 2. Pflegekraft durchzuführende Prüfung ein zusätzlicher Zeitaufwand in halber Höhe des Zeitaufwandes der hauptverantwortlichen Pflegekraft anfällt.</p> <p>PIV: patientenindividuelle Verblisterung</p>					

A11 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Grundke, Susanne ²	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Neubauer, Günther ²	nein	ja	ja	ja	nein	ja	ja

² Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte, Version 11/2016

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?