

AMB 2020, 54, 68DB01

## **Multimedikation: Intervention mittels „electronic decision support“ – die PRIMA-eDS-Studie**

Wir haben mehrfach über die Multimedikation, ihre negativen Folgen und die vielfältigen, meist erfolglosen Versuche berichtet, Lösungen für dieses komplexe Problem zu finden (1). Nun ist im British Medical Journal die bislang ehrgeizigste Studie zur Reduktion von Multimedikation und Arzneimittelfehlern mit Hilfe eines Experten-Computerprogramms erschienen (2). Die Studie wurde von einem internationalen Forscherverbund, bestehend aus Allgemeinmedizinern und Biostatistikern durchgeführt und mit Mitteln der Europäischen Union finanziert. Die randomisierte kontrollierte Studie wurde im Bereich der Primärversorgung an 359 Hausarztpraxen in Österreich, Deutschland, Italien und Großbritannien durchgeführt. Das web-basierte Programm mit dem Akronym „PRIMA-eDS“ (vgl. 2) wurde für diese Studie entwickelt. Bei Verwendung dieses Programms müssen die Ärzte Patienten- und Behandlungsdaten aus ihrer Praxissoftware exportieren; dieses führt dann im Hintergrund eine Arzneimittelprüfung durch. Diese beinhaltet u.a. eine Prüfung der Indikation, Kontraindikation, Dosis und Interaktionen sowie ein Screening auf mögliche Nebenwirkungen (NW; z.B. Blutungen, Obstipation, Stürze etc.) und auf eine Verlängerung der QTc-Zeit. Die Prüfungen basieren auf verschiedenen Datenbanken (z.B. EBM-Guidelines, EU-PIM-Listen, RENBASE, INXBASE, RISKBASE; 3-7). Hausärzte, die das Programm nutzen, erhalten während ihrer Arbeit Warnhinweise und Therapievorschlüsse in der Patientenakte. Sie müssen aber selbst entscheiden, ob sie ihre Therapie modifizieren.

**Studiendesign:** Die teilnehmenden Arztpraxen sollten Patienten auswählen, die  $\geq 75$  Jahre alt waren, eine Lebenserwartung  $> 1$  Jahr sowie  $\geq 8$  medikamentöse Dauerverordnungen hatten. Nach Aufspielen der Software wurden die Basisdaten der Patienten in einem elektronischen Erhebungsbogen (eCRF) erfasst. Randomisiert wurden dann die Ärzte. Praxen, die für die Intervention ausgewählt wurden, erhielten eine Schulung und PRIMA-eDS wurde freigeschaltet. Praxen, die für die Kontrolle ausgewählt wurden, erhielten keine Schulung und das Programm wurde bei ihnen nicht freigeschaltet, sondern diente nur der Datenerfassung. Die Patienten mussten in die Teilnahme an der Studie einwilligen und wurden 2 Jahre nachverfolgt. Es waren Studienvisiten zu Beginn, sowie nach 8, 16 und 24 Monaten

vorgesehen. Dabei wurden klinische Ereignisse abgefragt sowie der Gesundheitszustand mittels eines Fragebogens (SF-12) erhoben.

Primärer Studienendpunkt war eine Kombination aus ungeplanten Krankenhausaufenthalten und Tod, sekundäre Endpunkte waren u.a. die Medikamentenzahl bei der letzten Visite, Stürze, Frakturen, NW und die Lebensqualität.

**Ergebnisse:** Zwischen Januar und Oktober 2015 wurden insgesamt 3.904 Patienten an 359 Hausarztpraxen rekrutiert (1-30 Patienten pro Praxis). Die Patienten waren im Mittel 81,5 Jahre alt, 57,4% waren Frauen, ein Drittel gebrechlich (frail), und 10% waren in den vorausgegangenen 3 Monaten gestürzt. Die mittlere Zahl der Vordiagnosen betrug  $9,5 \pm 4,9$  und die der dauerhaft verordneten Medikamente zu Studienbeginn  $10,5 \pm 2,4$ .

Insgesamt 181 Praxen mit 1.953 Patienten verwendeten das PRIMA-eDS-Programm (Interventionsgruppe), 178 Praxen mit 1.951 Patienten waren in der Kontrollgruppe. Bei der letzten Visite nach 2 Jahren hatten 24 Praxen (6,7%) und 450 Patienten (11,5%) die Studie abgebrochen. Weitere 63 Patienten wurden wegen Protokollverletzungen ausgeschlossen. Eine sekundäre „per-protocol“-Analyse umfasste 3.394 Patienten, die bis zum Ende der Studie dabei waren.

Basierend auf allen Patienten und Praxen, also in einer „intention to treat“-Analyse trat weder der primäre Endpunkt (51% vs. 54,1%; Odds Ratio = OR: 0,88; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,73-1,07;  $p = 0,19$ ) noch die meisten der sekundären Endpunkte in der Interventionsgruppe statistisch signifikant seltener auf als in der Kontrollgruppe. Es wurden auch nicht weniger Stürze oder Frakturen und keine Vorteile bei der Lebensqualität registriert. Einzig die Zahl der Dauerverordnungen war bei der letzten Visite im Interventionsarm statistisch signifikant, aber nur geringfügig niedriger als im Kontrollarm (im Mittel um 0,5 Medikamente). Nur in der „per-protocol“-Analyse mit den 88,5% der Patienten, die die Studie beendeten, fand sich eine statistisch signifikante Risikoreduktion: Primärer Endpunkt 46,0% vs. 51,0% (OR: 0,82; CI: 0,68-0,98;  $p = 0,026$ ).

Im Interventionsarm wurden 2.767 (20,4%) und im Kontrollarm 1.478 (11,5%) der zuvor verordneten Arzneimittel abgesetzt. Am häufigsten waren dies Hydrochlorothiazid (HCT), Acetylsalicylsäure (ASS), Simvastatin, Ramipril und Allopurinol. Neu angesetzt wurden im Interventionsarm 519 und im Kontrollarm 770 Arzneimittel, vorrangig orale Antikoagulanzen (OAK) und Statine. Die häufigsten Warnmeldungen wegen möglicher Fehl- bzw. Kontraindikationen betrafen Pantoprazol, Metamizol, HCT, Cholecalciferol, ASS, Metformin und Simvastatin. Die häufigsten Interaktionswarnungen betrafen OAK und nichtsteroidale Antirheumatika bzw. Thrombozytenfunktionshemmer und die häufigsten Dosiswarnungen Allopurinol, Metamizol, ASS, Spironolacton und Metformin. Es wird leider nicht erwähnt, wie oft auf diese Warnmeldungen reagiert wurde. In der Diskussion wird jedoch mitgeteilt, dass viele Hausärzte das System nicht konsequent genutzt haben (ein Problem der Akzeptanz). In einer schon im Vorjahr publizierten Umfrage unter den teilnehmenden Hausärzten hatten zwei Drittel angegeben, dass sie eine solche elektronische Medikamentenkontrolle als nützlich erachteten und in der Routinepraxis anwenden würden, wenn sie Teil der elektronischen Gesundheitsakte wäre (8).

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass es mit Hilfe ihres Programms zwar gelungen ist, die Zahl der Medikamente zu reduzieren, dass dies aber nicht – wie erhofft – zu einem messbaren klinischen Vorteil geführt hat. Andererseits sei der Nachweis, dass eine Reduktion der Medikamente nicht schadet sowie das positive Ergebnis der per-protocol-Analyse grundsätzlich positiv zu bewerten. Sie diskutieren, ob nicht verschiedene Störgrößen zu diesem negativen Ergebnis geführt haben. So könnten bevorzugt arzneimittelkritische Ärzte an der Studie teilgenommen haben (Selektionsbias) oder das Verordnungsverhalten in der Kontrollgruppe allein durch das Wissen der Überwachung im Rahmen der Studie verändert worden sein.

Im zugehörigen Editorial (9) weisen die beiden Geriater Doron Garfinkel und Aaron Bilek aus Israel auf die vielen Hindernisse beim Absetzen von Arzneimitteln („Deprescribing“) hin. Computerprogramme wie PRIMA-eDS könnten zwar dabei helfen, Arzneimittel-assoziierte Probleme besser zu erkennen und Arzneimittel rationaler zu verordnen, jedoch sei die Umsetzung des Programms von der Akzeptanz der Empfehlungen seitens der Ärzte und Patienten abhängig. Bei Patienten und ihren Angehörigen erfordere dies Kollaboration und bei den Ärzten

Motivation. Ärzte hätten nach wie vor enorme Schwierigkeiten mit dem Konzept einer „defensiven Medizin“, und die Probleme und die Technik des Deprescribing kämen in ihrer Ausbildung kaum vor. Auch der systematische und umfassende Einfluss der pharmazeutischen Industrie auf das Denken und Handeln der Ärzte sei eine sehr große Hürde.

**Fazit:** Die bislang größte und sehr ambitionierte kontrollierte Interventionsstudie zum Absetzen von Medikamenten bei älteren Menschen mit Multimedikation mit Hilfe eines elektronischen „Decision-Support Systems“ in über 350 Hausarztpraxen konnte über 2 Jahre keinen statistisch signifikanten Nutzen auf patientenrelevante Endpunkte nachweisen. Die wichtige Aufgabe, rational zu verordnen und Arzneimittel gegebenenfalls auch wieder abzusetzen, bleibt sehr komplex und kann nicht an eine App delegiert werden.

#### Literatur

1. AMB 2018, **52**, 88DB01. AMB 2018, **52**, 23.
2. Rieckert, A., et al. (PRIMA-eDS = Polypharmacy in chronic diseases - Reduction of Inappropriate Medication and Adverse drug events in older population by electronic Decision Support): BMJ 2020, **369**, m1822.
3. Evidence-Based Medicine Guideline.  
<https://www.duodecim.fi/english/products/ebmg/>
4. Renom-Guiteras, A., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 2015, **71**, 861.
5. Renbase - Analysis of adverse drug reactions.  
<https://www.medbase.fi/en/professionals/renbase>
6. Interaction Database INXBASE. <http://www.medbase.fi/en/professionals/inxbase>
7. RISKBASE – Analysis of adverse drug reactions.  
<https://www.medbase.fi/en/professionals/riskbase/>
8. Rieckert, A., et al.: J. Am. Med. Inform. Assoc. 2019, **26**, 1323.
9. Garfinkel, D., und Bilek, A.: BMJ 2020, **369**, m2023.