UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinikapotheke

Christian Sommer

Relevanz pharmazeutischer Interventionen im Krankenhaus: Implikationen für die Arzneimitteltherapiesicherheit

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades Dr. rer. biol. hum.
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Vivien Berger
geboren in Bad Karlshafen

Hamburg 2026

Betreuerin: PD Dr. Claudia Langebrake

Mitglieder des Thesis-Komitees:

Mitglied: Prof. Dr. Matthias Reeh

Mitglied: Prof. Dr. Martin Scherer

Gutachtende:

Gutachterin: PD Dr. Claudia Langebrake

Gutachter: Prof. Dr. Martin Scherer

Mitglieder der Prüfungskommission:

Vorsitz der Prüfungskommission: PD Dr. Claudia Langebrake

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Martin Scherer

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Matthias Reeh

Datum der Disputation: 20.08.2026

“What you get by achieving your goals is not as important

as what you become by achieving your goals”

Henry David Thoreau

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis III

Publikationsverzeichnis V

Abkürzungs- und Hilfsmittelverzeichnis VII

1. Synopse 1

1.1 Einleitung 1

1.1.1 Patienten- und Arzneimitteltherapiesicherheit 1

1.1.2 Closed Loop Medication Management 1

1.1.3 Arzneimittelbezogene Probleme und Medikationsfehler 2

1.1.4 Medikationsanalysen und pharmazeutische Interventionen 3

1.1.5 Besonderheiten bei Patienten mit einem Enterostoma 5

1.1.6 Donabedian Qualitätsmodell 5

1.2 Fragestellung und Zielsetzung 7

1.3 Methodik 7

1.3.1 Systematische Erfassung und Charakterisierung von PI im CLMM (Projekt I) 8

1.3.1.1 Evaluationsdesign und Datengrundlage 8

1.3.1.2 Gruppierung der Stationsapotheker nach Prozessanbindung 8

1.3.1.3 Klassifizierung von AbP und PI 9

1.3.2 Intensiviertes Medikationsmanagement von Stomapatienten (Projekt II) 9

1.3.2.1 Studiendesign 9

1.3.2.2 Studienablauf und Intervention 9

1.3.2.3 Endpunkte und Messinstrumente 10

1.3.3 Deutschlandweite Validierung des CLEO-Tools (Projekt III) 10

1.3.3.1 Adaption der Skala und Fallkonzeption 10

1.3.3.2 Validierungsprozess und Datenerhebung 11

1.3.4 Statistische Auswertung 12

1.3.4.1 Deskriptive und inferenzstatistische Analyse (Projekt I und II) 12

1.3.4.2 Statistische Analyse der Reliabilität (Projekt III) 12

1.4 Ergebnisse 13

1.4.1 Analyse von PI im CLMM (Projekt I) 13

1.4.2 Ergebnisse der PharMEnt-Studie (Projekt II) 16

1.4.3 Ergebnisse der Validierung des CLEO-Tools (Projekt III) 20

1.5 Diskussion 23
1.5.1 Einfluss des CLMM auf PI und Medikationsfehler (Projekt I) 24
1.5.2 Nutzen des intensivierten Medikationsmanagements für Stomapatienten (Projekt II) .. 25
1.5.3 Messung der Relevanz von PI (Projekt III) 27
1.5.4 Limitationen 29
1.6 Fazit und Ausblick 31
2. Literaturverzeichnis 33
3. Publikationen 39
3.1 The impact of pharmacists' interventions within the Closed Loop Medication Management process on medication safety: An analysis in a German university hospital 39
3.2 Enhancing drug therapy in ostomy patients: Best practice recommendations for medication management 51
3.3 Nationwide validation of the CLEO tool to evaluate the relevance of pharmacists' interventions in German hospitals 69
4. Zusammenfassung 82
5. Summary 84
6. Erklärung des Eigenanteils an den Publikationen 86
7. Danksagung 87
8. Lebenslauf 88
9. Eidesstattliche Versicherung 90

Publikationsverzeichnis

Publikation I

Berger V.; Sommer C.; Boje P.; Hollmann J.; Hummelt J.; König C.; Lezius S.; van der Linde A.; Marhenke C.; Melzer S.; Michalowski N.; Baehr M.; Langebrake C. The impact of pharmacists' interventions within the Closed Loop Medication Management process on medication safety: An analysis in a German university hospital. Front. Pharmacol. 2022.

Publikation II

Berger V.; Reeh M.; Scherer M.; Härterich S.; Möller S.; Wansing E. A.; van der Linde A.; Langebrake C. Enhancing drug therapy in ostomy patients: Best practice recommendations for medication management. PLoS One. 2024.

Publikation III

Berger V.; van der Linde A.; Cuba L.; Horn C.; Köster D.; Lanzinger H.; Wien K.; Vo H. T.; Bedouch P.; Langebrake C. Nationwide validation of the CLEO tool to evaluate the relevance of pharmacists' interventions in German hospitals. Int. J. Clin. Pharm. 2026.

Kongressbeiträge

Berger, V.; van der Linde, A.; Langebrake, C.
„Intensiviertes Pharmazeutisches Management von Enterostoma-Patient:innen – PharMEnt Studienentwicklung“; 47. Wissenschaftlicher ADKA-Jahreskongress, 05.05.–07.05.2022 in Nürnberg (Poster)

Berger, V.; Sommer, C.; Boje, P.; Hollmann, J.; Hummelt, J.; König, C.; Lezius, S.; van der Linde, A.; Marhenke, C.; Melzer, S.; Michalowski, N.; Baehr, M.; Langebrake, C.
„Auswirkungen pharmazeutischer Interventionen innerhalb des Closed Loop Medication Management auf die Arzneimitteltherapiesicherheit“; 48. Wissenschaftlicher ADKA-Jahreskongress, 04.05.–06.05.2023 in Nürnberg (Poster, Vortrag)

Gehlen, A.; Langebrake, C.; **Berger, V.**; van der Linde, A.
„Stoma-spezifische Arzneimittelprobleme – Wie gehe ich vor?“; 8. Kongress für Arzneimittelinformation, 27.01.–28.01.2023 in Köln (Poster)

Berger, V.; van der Linde, A.; Härterich, S.; Möller, S.; Langebrake, C.
„Pharmazeutisches Medikationsmanagement bei Enterostoma-Patient:innen – Ergebnisse der PharMEnt-Studie für die klinische Praxis”; 49. Wissenschaftlicher ADKA-Jahreskongress, 14.05.–16.05.2024 in Nürnberg (Poster)

Berger, V.; van der Linde, A.; Härterich, S.; Möller, S.; Langebrake C.
„Pharmaceutical management of inpatient enterostomy patients in the PharMEnt study“; 15th Conference of the European Council of Enterostomal Therapy (ECET), 01.05.–03.05.2024 in London (Präsentation)

Berger, V.; van der Linde, A.; Möller, S.; Harder, Y.; Johannsen, M.; Langebrake, C.
„How do stoma patients judge the relevance of pharmaceutical management in hospital and outpatient settings? – Results of the PharMEnt study (part II)“; 16th Conference of the European Council of Enterostomal Therapy (ECET), 26.03.–28.03.2025 in Barcelona (Präsentation)

Abkürzungs- und Hilfsmittelverzeichnis

Abkürzungen

AbP	**A**rzneimittel**b**ezogene **P**robleme
ADKA	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. (früher **A**rbeitsgemeinschaft **D**eutscher **K**rankenhaus**a**potheker)
AMTS	**A**rznei**m**ittel**t**herapie**s**icherheit
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem, ***A**natomical **T**herapeutic **C**hemical Classification System*
BLI	**B**eta-**L**actamase-**I**nhibitoren
CED	**C**hronisch-**e**ntzündliche **D**armerkankungen
CL-CP	Stationsapotheker innerhalb des Closed Loop Medication Managements, ***C**losed **L**oop **C**linical **P**harmacist*
CLEO	Klinisch, Ökonomisch, Organisatorisch, ***CL**inical, **E**conomic, **O**rganisational*
CLMM	Geschlossener Medikationsprozess, ***C**losed **L**oop **M**edication **M**anagement*
CPOE-CDSS	Elektronische Arzneimittelverordnung mit klinischer Entscheidungshilfe, ***C**omputerized **P**hysician **O**rder **E**ntry **C**linical **D**ecision **S**upport **S**ystem*
DokuPIK	**Doku**mentation **P**harmazeutischer **I**nterventionen im **K**rankenhaus
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit, **g**astro**e**sophageal **r**eflux **d**isease
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient, ***I**ntraclass **C**orrelation **C**oefficient*
ISBAR	Identifikation, Situation, Hintergrund, Einschätzung, Empfehlung, ***I**ntroduction, **S**ituation, **B**ackground, **A**ssessment, **R**ecommendation*
NCC MERP	***N**ational **C**oordinating **C**ouncil for **M**edication **E**rror **R**eporting and **P**revention*
PCNE	***P**harmaceutical **C**are **N**etwork **E**urope*
PD-CP	Stationsapotheker losgelöst vom Closed Loop Medication Management, ***P**rocess **D**etached **C**linical **P**harmacists*
PharMEnt	**Phar**mazeutisches **M**anagement von Patienten mit **Ent**erostomaanlage
PI	**P**harmazeutische **I**ntervention, *Pharmacists' Intervention*
prä-OP	**präop**erativ
SD	Standardabweichung, ***S**tandard **D**eviation*
TDM	**T**herapeutisches **D**rug **M**onitoring
UAE	**U**nerwünschte **A**rzneimittel**e**reignisse
UAW	**U**nerwünschte **A**rzneimittel**w**irkungen
UKE	**U**niversitäts**k**linikum Hamburg-**E**ppendorf
WHO	Weltgesundheitsorganisation, ***W**orld **H**ealth **O**rganization*

Hilfsmittel

1. Software zur Datenerhebung und -auswertung
   - *LimeSurvey* (Open-Source-Umfragetool): Einsatz zur quantitativen Datenerhebung über den institutionellen Zugang der Universität Hamburg.
   - *IBM SPSS Statistics* (Version 28): Verwendung zur statistischen Datenanalyse (Lizenz über das UKE).
   - *Microsoft Office 365* (Version 2021):
     - *Microsoft Word*: Erstellung, Strukturierung und Formatierung der schriftlichen Arbeit.
     - *Microsoft Excel*: Aufbereitung von Daten und Erstellung von Diagrammen.
     - *Microsoft PowerPoint*: Erstellung von Grafiken und visuellen Darstellungen.
2. Einsatz von Künstlicher Intelligenz
   - *UHHGPT* (Universität Hamburg): Institutioneller Zugang zur OpenAI API für Studierende, Lehrende und Mitarbeitende der Universität Hamburg.
     - Verwendungszweck: Unterstützung bei der sprachlichen Optimierung, Prüfung der Rechtschreibung sowie als Formulierungshilfe zur Steigerung der stilistischen Klarheit.
     - Beispiel-Prompts: „Gib mir Verbesserungsvorschläge für den folgenden Textabschnitt, um die stilistische Klarheit und den Lesefluss zu verbessern“ oder „Prüfe den folgenden Abschnitt auf Rechtschreibung und Grammatik.

Hinweis zur sprachlichen Gestaltung:

In der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit die männliche Form für Personenbezeichnungen (z. B. Patient, Arzt, Apotheker, Rater) verwendet. Sämtliche Aussagen beziehen sich jedoch auf alle Geschlechter gleichermaßen.
Der Begriff „Stomapatienten“ umfasst grundsätzlich alle Patienten mit einem künstlichen Ausgang (z. B. Urostoma, Tracheostoma, Enterostoma). In dieser Arbeit wird er ausschließlich für Patienten mit einem Enterostoma (Ileostoma oder Kolostoma) verwendet.

1. Synopse

1.1 Einleitung

1.1.1 Patienten- und Arzneimitteltherapiesicherheit

Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) umfasst der Begriff Patientensicherheit alle Maßnahmen, Prozesse, Verhaltensweisen, Technologien und organisatorischen Rahmenbedingungen im Gesundheitswesen, die darauf abzielen, Risiken zu minimieren, Fehler zu reduzieren und Patientenschäden zu verringern [1]. Angesichts der zunehmenden therapeutischen Komplexität sowie einer alternden Bevölkerung mit einer hohen Rate an Multimedikation (Einnahme von ≥ 5 Arzneimitteln) gewinnt die Optimierung der Arzneimitteltherapie zunehmend an Bedeutung [2, 3]. Ein wichtiger Aspekt der Patientensicherheit ist die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). Im Krankenhaus zielt diese darauf ab, den Medikationsprozess so sicher wie möglich zu gestalten, um Medikationsfehler zu vermeiden und somit Risiken für die Patienten zu reduzieren [4]. Dabei nehmen Stationsapotheker als Schnittstelle zwischen ärztlicher Verordnung und der Verabreichung von Arzneimitteln eine zentrale Rolle ein.

1.1.2 Closed Loop Medication Management

Traditionelle Medikationsprozesse im Krankenhaus, die auf einer handschriftlichen Verordnung und dem manuellen Stellen der Medikation durch das Pflegepersonal basieren, sind fehleranfällig, arbeitsintensiv, zeitaufwendig und eingeschränkt transparent. Durch den Einsatz eines Maßnahmenbündels (elektronische Verordnung, Unit-Dose-Logistik, interprofessionelles Medikationsmanagement) kann die Patientensicherheit im Krankenhaus in Bezug auf die Arzneimitteltherapie deutlich verbessert werden. Ein Prozess, der diese Aspekte vereint, ist das Closed Loop Medication Management (CLMM). Das CLMM beschreibt einen in sich geschlossenen Medikationsmanagementprozess für den stationären Bereich bestehend aus vier wesentlichen Kernelementen [5]. Dazu zählen die Digitalisierung und das damit verbundene elektronische Verordnungssystem. Bei einem System mit integrierter Entscheidungsunterstützung (Computerized Physician Order Entry Clinical Decision Support System, CPOE-CDSS) wird direkt eine erste Prüfung der verordneten Medikation beispielsweise im Hinblick auf Tageshöchstdosen, Dosisanpassungen bei eingeschränkter Organfunktion, Wechselwirkungen und Allergien durchgeführt. Darüber hinaus sind relevante

Informationen für alle am Medikationsprozess beteiligten Berufsgruppen transparent und jederzeit einsehbar. Als zweites Kernelement sind Stationsapotheker durch das Medikationsmanagement fest in den Prozess integriert. Diese überprüfen alle ärztlich getätigten Verordnungen, um potenzielle arzneimittelbezogene Probleme (AbP) zu erkennen und durch gezielte pharmazeutische Empfehlungen zu lösen. Erst danach folgt die patientenindividuelle Abpackung der Medikation in der Klinikapotheke im Unit-Dose-Verfahren als drittes Element. Durch diesen Schritt können Stellfehler auf Station verringert sowie das Pflegepersonal auf Station entlastet werden. Im letzten Schritt erfolgen die Verabreichung und die elektronische Dokumentation der verabreichten Medikation auf Station, sodass jederzeit nachvollziehbar ist, welche Arzneimittel tatsächlich an die Patienten verabreicht wurden. Ziel dieses strukturierten Prozesses ist es, eine sichere, wirksame und kostengünstige Arzneimitteltherapie im Krankenhaus zu gewährleisten.
Im Rahmen des CLMM sind Stationsapotheker fest im Medikationsprozess eingebunden. Das CLMM ist im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) seit 2007 flächendeckend etabliert. Die strukturellen Besonderheiten durch den Prozess sind wichtig zur Interpretation der erhobenen Daten in den Projekten I und II.

1.1.3 Arzneimittelbezogene Probleme und Medikationsfehler

Die Verordnung von Arzneimitteln stellt die häufigste Intervention im Gesundheitswesen dar [6]. Neben den erwünschten Effekten von Arzneimitteln können auch AbP auftreten. Diese sind Ereignisse oder Umstände, die tatsächlich oder potenziell das Erreichen angestrebter Therapieziele in Bezug auf die Arzneimitteltherapie verhindern [4]. Darunter fallen unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), Medikationsfehler und unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE). Ein Teil dieser AbP ist vermeidbar. Zur Analyse von AbP werden Klassifikationssysteme verwendet, wozu unter anderem die Einteilungen nach dem Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) und nach ADKA-DokuPIK (Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker, Dokumentation Pharmazeutischer Interventionen im Krankenhaus) zählen [7, 8]. Beide Systeme differenzieren zwischen der Art des AbP, der pharmazeutischen Intervention (PI) sowie der Akzeptanz und Umsetzung der Empfehlung.
Zur Gruppe der AbP zählen zudem auch Medikationsfehler. Ein Medikationsfehler beschreibt eine Abweichung vom optimalen Medikationsprozess, die zu einer vermeidbaren Schädigung des Patienten führt oder führen könnte [4]. Diese Fehler können von allen Beteiligten und in

allen Phasen des Medikationsprozesses auftreten. Grundsätzlich ist hier das Kriterium der Vermeidbarkeit relevant, weil der Schaden oder das Risiko eines Schadens hätte verhindert werden können.

1.1.4 Medikationsanalysen und pharmazeutische Interventionen

Als Medikationsanalyse wird eine strukturierte Überprüfung der aktuellen Gesamtmedikation im Hinblick auf AbP zu einem bestimmten Zeitpunkt bezeichnet [9]. Für klinisch relevante AbP werden mögliche Lösungsansätze erarbeitet. Je nach verwendeten Informationsquellen können verschiedene Typen der Medikationsanalyse differenziert werden [10]. Eine einfache Medikationsanalyse basiert auf den Medikationsdaten (Typ 1). Als erweiterte Medikationsanalyse wird zwischen Medikationsdaten + Patientengespräch (Typ 2a) und Medikationsdaten + Labordaten sowie Diagnosen (Typ 2b) unterschieden. Den höchsten Qualitätsstandard stellen umfassende Medikationsanalysen (Typ 3) dar, bei denen sowohl Medikationsdaten, Patientengespräch und die klinischen Daten in die Bewertung der Medikation einfließen [9]. Davon abzugrenzen ist das Medikationsmanagement, das auf Basis von Medikationsanalysen die kontinuierliche Betreuung und Evaluation der Arzneimitteltherapie sowie die damit verbundenen Maßnahmen durch das interdisziplinäre Team beschreibt [4].

Der Begriff „Intervention“ stammt vom lateinischen Wort „intervenire“ ab und bedeutet „sich einschalten, dazwischentreten“ [11]. Im medizinischen Kontext umschreiben Interventionen ein gezieltes Eingreifen, um gesundheitliche Probleme zu beheben oder diesen vorzubeugen. Als pharmazeutische Interventionen (PI) werden Maßnahmen definiert, die das Ziel haben, die Arzneimitteltherapie zu verbessern und das Risiko für AbP zu senken [8].

Ein typisches Beispiel für ein AbP ist die Diskrepanz zwischen einer aufgrund von Vorerkrankungen bestehenden Indikation und der fehlenden Verordnung eines Arzneimittels. Der umgekehrte Fall beschreibt die fehlende oder nicht mehr vorhandene Indikation, weil beispielsweise die Therapiedauer überschritten ist. PI orientieren sich an Leitlinien und evidenzbasierten Empfehlungen. Die Vielfalt von PI umfasst Empfehlungen zur Anpassung der Arzneimitteltherapie, die Beratung und Information von Patienten, Ärzten und Pflegepersonal sowie die Unterstützung bei Fragen zur Administration von Arzneimitteln. Auch Aspekte der Arzneimittelversorgung, Beschaffung oder Abrechnung können als PI gewertet werden. In den

nachfolgenden drei Projekten ist zu berücksichtigen, dass sich die PI primär auf das klinische Setting fokussieren.

Internationale Studien belegen, dass der Einsatz von Stationsapothekern sowohl die Häufigkeit schwerwiegender arzneimittelbezogener Komplikationen reduziert als auch zu Kostenersparnissen im Krankenhaus beitragen kann [12-15]. Dennoch ist der Einsatz von Stationsapothekern in deutschen Krankenhäusern bislang nicht flächendeckend etabliert [16-18]. Die Gründe sind u. a. fehlende finanzielle Ressourcen im Gesundheitssektor sowie die methodische Herausforderung, den Nutzen von Stationsapothekern anhand valider Kennzahlen objektiv darzustellen [19]. Die Quantifizierung des pharmazeutischen Mehrwerts wird dadurch erschwert, dass neben der Fehlerprävention auch die klinische Relevanz der Medikationsfehler, die den Patienten bereits erreicht haben, schwer zu erfassen ist. Insbesondere der direkte Einfluss auf harte Endpunkte wie die Morbidität oder eine Verlängerung der Krankenhausverweildauer lässt sich in der klinischen Praxis oft nur schwer isoliert betrachten. Neben der ökonomischen Bewertung, wie beispielsweise der Vermeidung von Folgekosten durch die Reduktion von UAE und Medikationsfehlern im Verhältnis zu den Personalausgaben für Stationsapotheker, rückt vor allem die klinische Relevanz für die Patienten als messbare Zielgröße in den Fokus.

In Abhängigkeit vom Zeitpunkt, dem klinischen Setting, der Patientengruppe und der beteiligten Arzneimittel können sich PI in ihrem Schweregrad unterscheiden. In der Literatur gibt es verschiedene Ansätze zur Messung der Relevanz von PI oder der Schwere von Medikationsfehlern [20-25]. International wird am häufigsten der National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention Index (NCC MERP) zur Bewertung der Schwere von Medikationsfehlern verwendet [22, 26, 27]. Da der NCC MERP Index den tatsächlichen Ausgang statt des potenziellen Schadens bewertet, unterschätzt er die Relevanz von PI bei frühzeitig verhinderten Medikationsfehlern. Daher sind alternative Ansätze erforderlich, um die Relevanz von PI für Patienten zu messen.

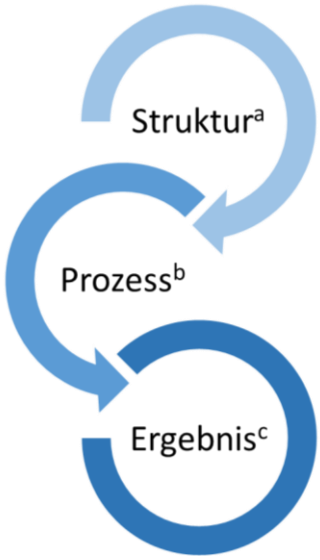
Vor diesem Hintergrund stellt das CLEO-Tool (CLinical, Economic, Organisational) einen multidimensionalen Ansatz zur Bewertung der Relevanz von PI dar, der klinische, ökonomische und organisatorische Aspekte berücksichtigt. Nach der Entwicklung durch Vo et al. in Frankreich wurde das CLEO-Tool in der Schweiz und in Vietnam übersetzt und validiert [25, 28, 29].

1.1.5 Besonderheiten bei Patienten mit einem Enterostoma

Patienten mit einem Enterostoma, im Folgenden als Stomapatienten bezeichnet, bilden ein spezielles Kollektiv im Hinblick auf Aspekte der Arzneimitteltherapie. Nach einem chirurgischen Eingriff unter Anlage eines Enterostomas können anatomische und physiologische Veränderungen im Gastrointestinaltrakt auftreten, die zu Resorptionsproblemen bei Nährstoffen und Arzneimitteln führen [30, 31]. Dabei stellt der Dünndarm den Hauptresorptionsort für die meisten oral verabreichten Arzneistoffe dar [32]. Bei einer deutschlandweiten Befragung gaben 41 % der Stomapatienten an, dass sie schon einmal eine unaufgelöste Tablette oder Kapsel im Stomabeutel vorgefunden haben [33]. Obwohl dieses Problem häufig auftritt, gibt es bislang nur eine begrenzte Anzahl wissenschaftlicher Untersuchungen [30, 31, 33]. In der frühen Phase nach einer Stoma-Neuanlage (bis 30 Tage nach der Operation) treten Komplikationen häufig auf (Spannweite 25,9–43,5 %), dazu zählen auch Resorptionsstörungen und das High-Output-Syndrom [34-36]. Im stationären Setting profitieren Stomapatienten von einer interprofessionellen Betreuung, da die Probleme vielfältig sein können und die Expertise verschiedener Berufsgruppen erforderlich ist, darunter Ärzte, Stomatherapeuten, Ernährungsfachkräfte sowie Pflegekräfte. Während die Relevanz von PI für die AMTS generell umfassend untersucht ist, fehlen für Stomapatienten bislang systematische Untersuchungen zu spezifischen AbP sowie zum Einfluss einer pharmazeutischen Betreuung [15, 31, 33, 37, 38].

1.1.6 Donabedian Qualitätsmodell

Im Rahmen dieser kumulativen Dissertation sollen Fragestellungen im Kontext der Versorgungsforschung untersucht werden, indem die Relevanz von PI als Bestandteil eines qualitätsgesicherten Versorgungsprozesses im Krankenhaus untersucht wird. Die einzelnen Projekte werden im Hinblick auf die jeweils relevante Dimension nach dem Donabedian Modell (Struktur-, Prozess- oder Ergebnisqualität) evaluiert und die folgenden Fragestellungen beleuchtet (vgl. Abbildung 1) [39].



[a.] Welche **strukturellen** Rahmenbedingungen sind im Krankenhaus erforderlich, um die Sicherheit des Medikationsprozesses zu gewährleisten?

[b.] Wie wird der **Prozess** des Medikationsmanagements bedarfsgerecht skaliert, um unterschiedlichen Patientenkollektiven gerecht zu werden?

[c.] Welchen messbaren Einfluss haben die PI als **Ergebnis** im Hinblick auf die AMTS?

Abbildung 1 Donabedian Qualitätsmodell angelehnt an Tossaint-Schoenmakers et al. [40]

Nach dem Donabedian Qualitätsmodell beschreibt der Begriff Strukturqualität, die Rahmenbedingungen der Versorgung sowohl auf materieller als auch auf personeller Ebene. Gemäß dem Qualitätsmodell erhöhen gute Strukturen die Wahrscheinlichkeit für gute Prozesse und Ergebnisse, garantieren diese aber nicht [41]. In Bezug auf den Medikationsprozess im Krankenhaus bezieht sich die Strukturqualität auf die Rahmenbedingungen (Fachpersonal, standardisierte Abläufe, Digitalisierung, Arbeitsumgebung), die geschaffen werden, um eine möglichst sichere Arzneimitteltherapie zu gewährleisten [41, 42]. Als zweites Element beschreibt Donabedian die Prozessqualität, die sich auf die Durchführung medizinischer Leistungen im Gesundheitswesen bezieht und die Gesamtheit der tatsächlich erbrachten Leistungen umfasst [41]. Innerhalb der Prozessqualität werden die Seite des medizinischen Personals (z. B.: Ärzte, Pflegekräfte, Apotheker) sowie deren Maßnahmen betrachtet. Ergänzend dazu wird die Seite der Patienten berücksichtigt, insbesondere deren Einbindung in den Versorgungsprozess. Als drittes Element beschreibt Donabedian die Ergebnisqualität, welche die Auswirkungen der erbrachten Leistungen auf den Gesundheitszustand der Patienten erfasst [41]. Dazu zählen sowohl die Veränderungen auf körperlicher oder psychischer Ebene als auch die Auswirkungen auf den Wissensstand, das gesundheitsbezogene Verhalten und der Grad der Zufriedenheit von Patienten mit der Versorgung. Im Rahmen dieser Arbeit werden die Auswirkungen einer pharmazeutischen Betreuung und deren Relevanz für die Patienten im Krankenhaus untersucht.

1.2 Fragestellung und Zielsetzung

Die Patientensicherheit gewinnt angesichts steigender Komplexität der medizinischen Versorgung zunehmend an Bedeutung. Ein zentraler Baustein ist hierbei die Gewährleistung eines optimalen Medikationsprozesses im Krankenhaus zur Erhöhung der AMTS [4]. Dabei können sowohl prozessuale Faktoren (wie die Struktur und Organisation des Medikationsprozesses) als auch die fachlichen und menschlichen Kompetenzen von allen beteiligten Gesundheitsberufen einen wesentlichen Beitrag leisten. Die Auswirkungen von PI auf die Patientensicherheit innerhalb eines strukturierten, digitalen Medikationsprozesses in Kombination mit einer festen Einbindung von Stationsapothekern sind bislang weitgehend unbekannt. Dies gilt auch für die pharmazeutische Betreuung von Enterostoma-Patienten, die besonders vulnerabel für Resorptionsprobleme von Arzneimitteln sind.

Vor diesem Hintergrund war es Ziel dieser Arbeit, die PI von Krankenhausapothekern in verschiedenen Kontexten zu analysieren und deren Beitrag zur AMTS zu evaluieren. Daraus resultierten die drei nachfolgenden Projekte:

Projekt I Systematische Evaluation von PI im CLMM und deren Auswirkungen auf die AMTS

Projekt II Untersuchung des Nutzens eines intensivierten Medikationsmanagements bei Enterostoma-Patienten

Projekt III Deutschlandweite Validierung des CLEO-Tools als Klassifizierungssystem zur Messung der Relevanz von PI

Perspektivisch soll dadurch der Nutzen von Stationsapothekern aufgezeigt und insbesondere die Betreuung von Stomapatienten verbessert werden.

1.3 Methodik

Für die Projekte I bis III wurden differenzierte methodische Ansätze gewählt. Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien sind den jeweiligen Arbeiten zu entnehmen.

1.3.1 Systematische Erfassung und Charakterisierung von PI im CLMM (Projekt I)

1.3.1.1 Evaluationsdesign und Datengrundlage

Zur systematischen Auswertung von PI wurde eine prospektive Evaluation in einem Universitätsklinikum mit CLMM durchgeführt. Dabei wurden Daten ausgewertet, die im Rahmen einer nationalen Erfassung im November 2021 – der „DokuPIK-Interventionswoche“ – erhoben wurden. Die routinemäßig durchgeführten PI innerhalb einer Arbeitswoche wurden von den teilnehmenden Stationsapothekern strukturiert erfasst und klassifiziert. Neben den durchgeführten PI wurden patientenbezogene Angaben wie Alter, Geschlecht sowie Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen vollständig anonymisiert dokumentiert und ausgewertet. Ergänzend füllten die teilnehmenden Apotheker einen Fragebogen aus. Dieser umfasste Angaben zur Berufserfahrung, zum Fokus der täglichen klinischen Arbeit sowie zum quantitativen Umfang der durchgeführten Medikationsanalysen pro Woche. In diesem Kontext beschreibt der Begriff „Patiententage“ die Gesamtzahl der Tage, an denen Patienten innerhalb des fünftägigen Zeitraums eine Medikationsanalyse erhalten haben. Auf dieser Grundlage wurde die Interventionsrate berechnet, definiert als die Anzahl der PI pro 100 Patiententage.

1.3.1.2 Gruppierung der Stationsapotheker nach Prozessanbindung

Basierend auf den zugrundeliegenden Versorgungsprozessen im UKE wurden die teilnehmenden Stationsapotheker in zwei Gruppen differenziert, die sich in ihrer Arbeitsweise und dem Umfang der Medikationsanalysen unterscheiden:

- „***Closed Loop Clinical Pharmacists***“ **(CL-CPs):** Diese Subgruppe ist fest in das CLMM eingebunden. Die Stationsarbeit folgt zeitlich getakteten, logistischen Prozessschritten. Dabei werden überwiegend Medikationsanalysen vom Typ 2b durchgeführt, wobei auf jeden Stationsapotheker eine hohe Anzahl an Patienten entfällt.
- „***Process Detached Clinical Pharmacists***“ **(PD-CPs)**: Diese Subgruppe agiert prozessual in der Stationsarbeit zeitlich losgelöst vom CLMM auf spezialisierten Stationen (z. B. Intensivmedizin, Stammzelltransplantation). Primär werden dabei Medikationsanalysen vom Typ 3 durchgeführt, die mit einem höheren Zeitaufwand pro Patient und einer geringen Patientenzahl einhergehen.

Die beschriebenen Arbeitsweisen resultieren aus den spezifischen Anforderungen der jeweiligen Patientenkollektive sowie den etablierten klinischen Abläufen im UKE. Die

Differenzierung bildet somit die bestehende Versorgungsrealität ab und wurde nicht im Rahmen des Projekts modifiziert.

1.3.1.3 Klassifizierung von AbP und PI

Für die Klassifizierung von AbP wurde die Einteilung nach ADKA-DokuPIK verwendet [18, 43]. Diese umfasst sieben Oberkategorien (Arzneimittel, Anwendung, Dosis, Interaktion, Kontraindikationen, Nebenwirkungen und Sonstiges), welche sich in 26 validierte Unterkategorien gliedern [44]. Die PI als resultierende Maßnahme und deren Umsetzung durch das medizinische Personal oder den Patienten wurden ebenfalls nach ADKA-DokuPIK erfasst.

Die Schwere der Medikationsfehler wurde anhand des NCC MERP Index beurteilt [22]. Dieser differenziert zwischen acht Kategorien (A bis I). Dabei sind A-Fehler nach dem NCC MERP Umstände oder Ereignisse, die zu Fehlern führen können, wohingegen die höchste Kategorie I-Fehler darstellt, die zum Tod des Patienten geführt haben.

1.3.2 Intensiviertes Medikationsmanagement von Stomapatienten (Projekt II)

1.3.2.1 Studiendesign

Zur Untersuchung eines intensivierten pharmazeutischen Managements bei Enterostoma-Patienten wurde eine monozentrische, prospektive, interventionelle Kohortenstudie (PharMEnt-Studie; Pharmazeutisches Management von Patienten mit Enterostomaanlage) durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt (2021-100645-BO-ff) und beim Deutschen Register für Klinische Studien (DRKS00027291) erfasst.

Insgesamt wurden 80 Patienten mit einem Ileo- oder Kolostoma eingeschlossen. Dabei wurden sowohl Patienten mit bestehendem Enterostoma als auch solche mit einer Neuanlage während des aktuellen stationären Aufenthalts berücksichtigt. Der Fokus lag auf der stationären pharmazeutischen Betreuung sowie dem Übergang in die frühe post-stationäre Versorgung. Da es eine explorative Untersuchung war, wurde keine formale Fallzahlberechnung durchgeführt.

1.3.2.2 Studienablauf und Intervention

Im Rahmen der stationären Aufnahme wurden zunächst die demografischen und medizinischen Daten sowie die aktuelle Hausmedikation der Patienten durch medizinisches

Personal erfasst. Die Intervention während des stationären Aufenthalts gliederte sich in zwei Schwerpunkte:

- **Stoma-spezifische Medikationsanalyse (Typ 3)**: Die Medikation wurde hinsichtlich AbP mit Fokus auf das Enterostoma geprüft. Dies beinhaltete insbesondere die Identifikation ungeeigneter Darreichungsformen bei Resorptionseinschränkungen sowie das Management Stoma-spezifischer Komplikationen (z. B. High-Output-Syndrom). Lösungsvorschläge in Form von PI wurden interdisziplinär mit den behandelnden Ärzten abgestimmt.
- **Pharmazeutisches Patientengespräch**: Während des Aufenthalts erfolgte eine strukturierte Beratung zur Arzneimitteltherapie bei Enterostoma. Hierbei wurden patientenindividuelle Änderungen der Arzneimitteltherapie als Ergebnis der Medikationsanalysen thematisiert.

In der poststationären Phase erfolgten zu zwei definierten Zeitpunkten (eine Woche + drei Monate nach Entlassung) strukturierte Telefoninterviews. Die folgenden Auswertungen für Projekt II konzentrieren sich ausschließlich auf die stationäre Phase.

1.3.2.3 Endpunkte und Messinstrumente

Als Endpunkte wurden die klinische Relevanz der PI und die Klassifikation der AbP und PI definiert. Die Klassifizierung der AbP, der Arzneistoffe und PI wurde nach ADKA-DokuPIK durchgeführt und die Medikationsfehler nach dem NCC MERP Index bewertet (analog zu Projekt I).

Ein weiteres Kriterium der Untersuchung war die Differenzierung der PI in „Stoma-spezifisch“ und „regulär“. Letztere erfolgten unabhängig vom Vorhandensein eines Enterostomas. Die Stoma-spezifischen PI wurden anhand der beteiligten Arzneistoffe und des jeweiligen Interventionsgrundes definiert. Ein typisches Beispiel ist die Empfehlung einer alternativen Darreichungsform zur Sicherstellung der Resorption. Die Klassifikation der AbP in die beiden Kategorien erfolgte durch zwei Krankenhausapotheker mit anschließender Konsensbildung.

1.3.3 Deutschlandweite Validierung des CLEO-Tools (Projekt III)

1.3.3.1 Adaption der Skala und Fallkonzeption

Im dritten Projekt wurde eine deutschlandweite Validierung des CLEO-Tools mit Fokus auf das Krankenhaussetting durchgeführt. Im ersten Schritt wurde die deutsche Übersetzung der

CLEO-Skala von Stämpfli et al. an das deutsche Gesundheitswesen angepasst [28]. Zusätzlich wurden für jede Dimension praktische Anwendungsbeispiele ergänzt und Entscheidungsdiagramme zur einfachen Anwendung der Skala entwickelt.

Die zur Validierung benötigten Fallbeispiele (n = 50) wurden nach dem klinischen ISBAR-Schema (Introduction, Situation, Background, Assessment, Recommendation), einem klinischen Übergabekonzept für Notaufnahmen, konzipiert [45]. Hierbei wurden sowohl die Struktur der Fallbeispiele als auch die angepasste CLEO-Skala durch Experten aus dem ADKA-Ausschuss „Pharmazeutische Interventionen“ evaluiert. Abschließend prüften fünf Krankenhausapotheker verschiedener Standorte die Fallbeispiele auf ihre Verständlichkeit, Vollständigkeit und Repräsentativität für das klinische Setting.

1.3.3.2 Validierungsprozess und Datenerhebung

Die Rekrutierung der freiwilligen Teilnehmer (im Folgenden als Rater bezeichnet) erfolgte über einen E-Mail-Verteiler der ADKA. Für die Fallpräsentation und die Erfassung der Bewertungen mittels CLEO-Skala wurde die Umfragesoftware LimeSurvey (https://www.limesurvey.org/de) genutzt. Der Zugang erfolgte über personalisierte, rückverfolgbare Links, während die anschließende Datenauswertung in anonymisierter Form durchgeführt wurde.

Insgesamt umfasste die Validierung einen Gesamtdatensatz von 50 Fallbeispielen. Jeder Rater erhielt mittels Randomisierung (durchgeführt mit R-Studio, PBC, Boston, MA, USA, Version 4.5.0) ein Set von 20 Fällen zur Beurteilung. Der Prozess gliederte sich in zwei aufeinanderfolgende Validierungsrunden (V_1 und V_2):

Die erste Validierungsrunde (V_1) wurde in zwei separate Bewertungsdurchläufe unterteilt. Zur Vorbereitung erhielten die Rater die CLEO-Skala mit Anwendungsbeispielen und Entscheidungsdiagrammen in Form einer Selbstschulung. Nach Abschluss der ersten Bewertung der Fallbeispiele folgten eine 14-tägige Auswaschphase und anschließend ein zweiter Durchlauf, in dem die Rater dieselben Fallbeispiele in randomisierter Reihenfolge erneut beurteilten.

In der zweiten Validierungsrunde (V_2) wurde vorab eine intensivierte Schulung ergänzt. Diese umfasste ein in LimeSurvey integriertes, verpflichtendes Schulungsvideo, das die beispielhafte Bewertung von drei Fällen demonstrierte. Im Gegensatz zu V_1 erhielten alle Teilnehmer in V_2 die gleichen 20 Fallbeispiele aus dem Gesamtdatensatz zur Bewertung.

1.3.4 Statistische Auswertung

1.3.4.1 Deskriptive und inferenzstatistische Analyse (Projekt I und II)

Die Datenerfassung für die Projekte I und II erfolgte anonymisiert in Microsoft Excel (Microsoft Office, Redmond, USA, 2021). Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Statistics (IBM, Armonk, USA, Version 28) durchgeführt.

Die Charakterisierung der Krankenhausapotheker in Projekt I bzw. der Enterostoma-Patienten in Projekt II sowie kontinuierliche Variablen wurden als Mediane mit zugehöriger Spannweite zusammengefasst. Die durchgeführten PI und deren Klassifizierungen (AbP, Akzeptanz, NCC MERP Schweregrade) wurden über absolute und relative Häufigkeiten abgebildet. Die beteiligten Arzneistoffe wurden basierend auf dem „Anatomical Therapeutic Chemical“ (ATC) Klassifikationssystem (Version 2021) auf Ebene der therapeutischen Hauptgruppen (Level 2) in Projekt I sowie auf anatomischen Hauptgruppen (Level 1) und pharmakologischen Untergruppen (Level 3) in Projekt II codiert. Für die Auswertungen auf Arzneistoffebene wurde berücksichtigt, dass pro PI mehrere Arzneistoffe involviert sein konnten (z. B. im Falle von Arzneimittelwechselwirkungen).

Für Gruppenvergleiche kategorialer Variablen kamen der Chi-Quadrat-Test und der exakte Test nach Fisher zum Einsatz. Ordinalskalierte Daten, wie die Schweregrade nach NCC MERP, wurden mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0{,}05$ festgelegt.

1.3.4.2 Statistische Analyse der Reliabilität (Projekt III)

Die Datenerfassung und -auswertung erfolgte analog zu den Projekten I und II in Microsoft Excel und SPSS Statistics. Zur Beurteilung der Übereinstimmung wurden folgende Verfahren angewandt:

- **Interrater-Reliabilität**: Diese wurde mittels Krippendorffs α berechnet, wobei Referenzwerte ≥ 0,80 als zuverlässig, Werte zwischen 0,67 und 0,79 als moderat und < 0,67 als schlecht eingestuft wurden [46, 47].
- **Intrarater-Reliabilität**: Nach einer 14-tägigen Auswaschphase wurde in V_1 der Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) bestimmt. Dabei wurde ein Zwei-Wege-Modell mit gemischten Effekten und absoluter Übereinstimmung (ICCA,1) genutzt. Zur Bewertung wurden die Mittelwerte ($\overline{ICC}$A,1) für jede Dimension berechnet und nach

Cicchetti klassifiziert: < 0,40 (schlecht), 0,40–0,59 (befriedigend), 0,60–0,74 (gut) und 0,75–1,0 (ausgezeichnet) [48].

Die Beurteilung der Angemessenheit, Präzision, Akzeptanz und Anwendbarkeit des CLEO-Tools erfolgte mittels der 7-Punkte-Likert-Skala (1 = stimme überhaupt nicht zu, 7 = stimme voll und ganz zu), angelehnt an einen Fragebogen von AbuRuz et al. [49].

1.4 Ergebnisse

1.4.1 Analyse von PI im CLMM (Projekt I)

In der systematischen Evaluation zur Untersuchung des Einflusses des CLMM auf die AMTS wurden insgesamt 1.329 PI von neun Klinikapothekern dokumentiert. Die klinische Erfahrung lag im Median bei 4,5 Jahren mit einer Spannweite von 0,5–15 Jahren. Die Interventionsrate betrug im Median 21,1 PI pro 100 Patiententage und zeigt, dass bei jeder fünften Medikationsanalyse eine PI durchgeführt wurde. Die Akzeptanzrate der durchgeführten PI durch Ärzte oder pflegerisches Personal belief sich auf 91,9 %, unter Ausschluss von PI, bei denen eine Informationsweitergabe an Ärzte oder Pflege erfolgte (n = 149; 11,2 %). Ein Vergleich der Kennzahlen sowie der beiden Gruppen ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 Kennzahlen Stationsapotheker und PI (Projekt I) [50]

Charakteristika	**Ergebnis**
Stationsapotheker, CPs [n]	**9**
CL-CPs [n]	6
PD-CPs [n]	3
Patiententage[1] pro Woche [Median (Spannweite)]	830 (110–1.100)
Pharmazeutische Interventionen, PI [n]	**1.329**
Anzahl PI Gruppe CL-CPs [n]	1.141
Anzahl PI Gruppe PD-CPs [n]	188
Interventionsrate[2]	21,1 (10,3–79,1)
Akzeptanzrate der durchgeführten PI [%]	91,9

CPs: Clinical Pharmacists; **CL-CPs**: Closed Loop Clinical Pharmacists; **PD-CPs**: Process Detached Clinical Pharmacists; **PI**: Pharmazeutische Interventionen

[1]**Patiententage**: Gesamtzahl der Tage, an denen Patienten innerhalb eines Zeitraums von fünf Arbeitstagen eine Medikationsanalyse erhalten haben. [2]**Interventionsrate**: Anzahl der durchgeführten PI pro 100 Patiententage.

Am häufigsten betrafen AbP die Oberkategorie „Arzneimittel“ mit 42,7 % der PI. Innerhalb dieser Kategorie standen die beiden häufigsten Unterkategorien im Zusammenhang mit der Frage nach der Indikation: Es gab eine Indikation, aber die Verordnung über ein entsprechendes Arzneimittel fehlte (18,3 %) sowie eine fehlende Indikation bei laufender

Verordnung eines Arzneimittels (9,6 %). Die Oberkategorie „Dosis“ machte einen Anteil von 29,6 % aus. Hier dominierten die Unterkategorien fehlerhaftes Dosierungsintervall (9,8 %) und eine falsche Dosis (9,9 %). Die AbP sind in Tabelle 2 mit den zugehörigen Akzeptanzraten dargestellt.

Tabelle 2 Verteilung der AbP nach ADKA-DokuPIK mit zugehörigen Akzeptanzraten (Projekt I) [50]

Art des AbP nach Ober- und Unterkategorien	**Anzahl** n (%)	**Akzeptanz**[a] [%]
Anwendung (Gesamt)	**10 (0,8)**	**75,0**
Applikation (Art)	4 (0,3)	100,0
Anfrage zur Administration/Kompatibilität	4 (0,3)	-
Applikation (Dauer)	1 (0,1)	0,0
Inkompatibilität oder falsche Zubereitung	1 (0,1)	100,0
Nebenwirkungen (Gesamt)	**4 (0,3)**	**100,0**
Kontraindikation (Gesamt)	**32 (2,4)**	**93,8**
Dosis (Gesamt)	**393 (29,6)**	**93,0**
(Fehlerhaftes) Dosierintervall	130 (9,8)	93,9
(Fehlerhafte) Dosis	132 (9,9)	92,1
(Fehlende) Dosisanpassung (Organfunktion)	79 (6,0)	90,8
Kein TDM oder Laborkontrolle durchgeführt oder nicht beachtet	52 (3,9)	96,2
Arzneimittel (Gesamt)	**568 (42,7)**	**93,0**
(Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet	243 (18,3)	92,4
(Klare) Indikation nicht (mehr) gegeben	128 (9,6)	89,6
Ungeeignetes/nicht am besten geeignetes Arzneimittel für die Indikation	75 (5,6)	89,2
Ungeeignete/nicht am besten geeignete Arzneimittelform für die Indikation	50 (3,8)	90,0
Doppelverordnung	36 (2,7)	100,0
Ungeeignetes/nicht am besten geeignetes Arzneimittel bezüglich Kosten	20 (1,5)	95,0
Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft	5 (0,4)	80,0
Substitution aut idem/aut simile	7 (0,5)	100,0
Arzneimittelallergie oder anamnestische Faktoren nicht berücksichtigt	3 (0,2)	50,0
Übertragungsfehler	1 (0,1)	0,0
Interaktion (Gesamt)	**73 (5,5)**	**95,7**
Sonstiges (Gesamt)	**249 (18,7)**	**89,3**
Beschaffung/Kosten	98 (7,4)	100,0
Beratung/Auswahl eines Arzneistoffs	86 (6,5)	83,1
Beratung/Auswahl zur Dosierung eines Arzneistoffs	64 (4,8)	88,9
Keine Pause von AM, die prä-OP pausiert werden müssen	1 (0,1)	100,0
Gesamtzahl und Akzeptanz	**1.329 (100)**	**91,9**

TDM: Therapeutisches Drug Monitoring; **prä-OP**: vor der Operation

[a] Die Akzeptanz bezieht sich auf die Gesamtzahl n = 1.180 PI. Ausgeschlossen sind PI, bei denen ausschließlich Informationen an Ärzte oder Pflegekräfte weitergegeben wurden.

Das Spektrum der PI umfasste insgesamt 339 verschiedene Arzneistoffe, die sich auf 65 therapeutische Hauptgruppen (ATC Klassifikation Level 2) verteilten. Dabei entfiel die Hälfte aller PI auf diese fünf therapeutischen Hauptgruppen (vgl. Tabelle 3). Bei einem Viertel der PI war ein Arzneistoff der Gruppe J01 – Antibiotika zur systemischen Anwendung beteiligt**.** Auf der Wirkstoffebene war Enoxaparin der häufigste Arzneistoff mit insgesamt 5,4 % bezogen auf alle PI, gefolgt von Vancomycin mit 3,4 % sowie Ampicillin und Beta-Lactamase-Inhibitoren mit 3,0 % [50].

Tabelle 3 Die fünf am häufigsten an PI beteiligten ATC-Gruppen (Projekt I) [50]

ATC	**Therapeutische Hauptgruppe**	**Anzahl PI** [n]	**Anteil** [%]
J01	Antibiotika zur systemischen Anwendung	382	25,3
B01	Antithrombotische Mittel	147	9,7
N02	Analgetika	114	7,5
A02	Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen	56	3,7
C03	Diuretika	49	3,2
Gesamt Top 5 ATC-Gruppen		**748**	**49,5**
Verbleibende therapeutische Hauptgruppen (n = 60)		**764**	**50,5**

Von den insgesamt 1.329 PI konnten 1.295 (97,4 %) als Medikationsfehler nach NCC MERP klassifiziert werden. Der überwiegende Teil (81,5 %) fiel in die Kategorien B bis D, also Fehler ohne Schaden („error, no harm“). Die Kategorie A und damit kein Fehler („no error“) lag bei 17,8 % vor, während 0,6 % der Fehler in die Kategorie E („error, harm“) eingeordnet wurden. Als schwerwiegendste Fehler traten Ereignisse der Kategorie E (n = 8) auf, bei denen es zu einer vorübergehenden Schädigung des Patienten kam, die ein akutes Eingreifen erforderte. Innerhalb der Gesamtzahl von 1.329 PI wurden 1.125 PI durch die Stationsapotheker der Gruppe CL-CPs (n = 6) und 170 PI durch die Gruppe PD-CPs (n = 3) generiert (vgl. Tabelle 1). Die NCC MERP Fehlerverteilung der beiden Gruppen ist in Abbildung 2 dargestellt. In der Gruppe der CL-CPs dominierten B-Fehler (Fehler hat den Patienten nicht erreicht) mit 56,5 %, während in der Gruppe der PD-CPs C-Fehler (Fehler hat den Patienten erreicht, aber kein Schaden) den größten Anteil ausmachten mit 68,2 %. Zwischen den beiden Gruppen bestand ein hochsignifikanter Unterschied in den NCC MERP Bewertungen ($p < 0{,}001$), wobei der Anteil an C-Fehlern in der Gruppe der PD-CPs mehr als dreimal so hoch war wie in der Gruppe der CL-CPs.

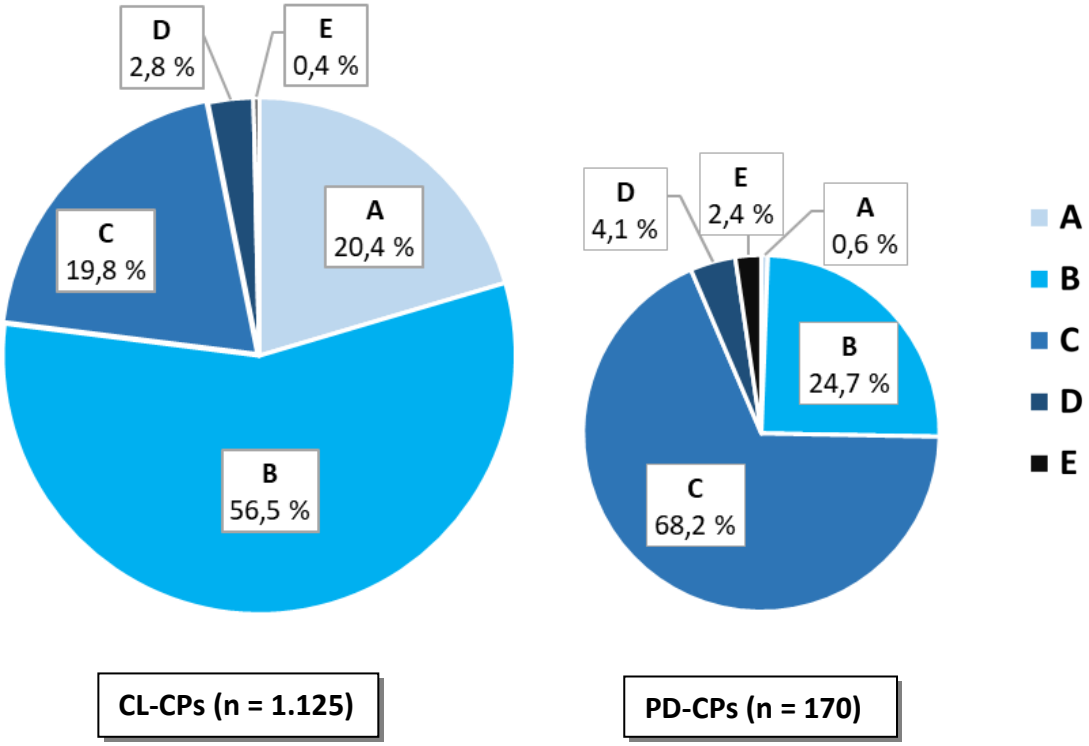


Abbildung 2 Klassifikation von Medikationsfehlern nach NCC MERP unter Berücksichtigung der Anzahl an PI in den beiden Gruppen der Stationsapotheker. Insgesamt wurden 1.125 PI in der Gruppe der CL-CPs und 170 PI in der Gruppe der PD-CPs als Medikationsfehler bewertet (Projekt I) [50].

CL-CPs: Closed Loop Clinical Pharmacists; **PD-CPs**: Process Detached Clinical Pharmacists
(**A-Fehler**: Umstände oder Ereignisse, die zu Fehlern führen können; **B-Fehler**: Ein Fehler ist aufgetreten, doch hat den Patienten nicht erreicht; **C-Fehler**: Es ist ein Fehler aufgetreten, der den Patienten zwar erreicht, diesem jedoch keinen Schaden zugefügt hat; **D-Fehler**: Es ist ein Fehler aufgetreten, durch den der Patient verstärkt überwacht werden muss, ohne Schädigung des Patienten; **E-Fehler**: Es ist ein Fehler aufgetreten, der zu einer vorübergehenden Schädigung des Patienten beigetragen haben kann und der ein akutes Eingreifen erfordert; **F-Fehler**: Es ist ein Fehler aufgetreten, der zu einer vorübergehenden Schädigung des Patienten beigetragen haben kann und der einen Krankenhausaufenthalt oder dessen Verlängerung erfordert; **G-Fehler**: Fehler mit dauerhafter Schädigung des Patienten; **H-Fehler**: Fehler mit lebensbedrohlichem Ausgang; **I-Fehler**: Fehler mit tödlichem Ausgang)

1.4.2 Ergebnisse der PharMEnt-Studie (Projekt II)

In die prospektive, interventionelle monozentrische Kohortenstudie wurden über den Studienzeitraum (14.02.2022–16.03.2023) insgesamt 80 Enterstoma-Patienten, darunter 54 (67,5 %) mit einem Ileostoma und 26 (32,5 %) mit einem Kolostoma, eingeschlossen. Das mediane Alter betrug 63 Jahre (Spannweite 26–84 Jahre) und der Frauenanteil betrug 54 %. Bei 50 Patienten (62,5 %) wurde während des stationären Aufenthalts im Rahmen einer Operation ein Enterostoma neu angelegt. Dabei war der häufigste chirurgische Grund eine Krebsdiagnose (74 %). Es gab keine Unterschiede zwischen der Ileostoma- und der Kolostoma-

Subgruppe in Bezug auf Alter- und Geschlechterverteilung. Signifikant unterschieden sich die beiden Subgruppen bei der Anzahl der Stoma-Neuanlagen mit einem höheren Anteil in der Ileostoma-Subgruppe ($p = 0,04$). Die Anzahl der Arzneimittel in der Dauertherapie (Hausmedikation) betrug bei den Patienten im Median drei (Spannweite 0–19). Während des stationären Aufenthalts steigerte sich die Anzahl der verordneten Arzneimittel pro Patient zum Zeitpunkt der Medikationsanalyse im Median auf neun (Spannweite 3–19). In Tabelle 4 sind alle erhobenen Patientencharakteristika differenziert nach der Art des Enterostomas dargestellt.

Tabelle 4 Patientencharakteristika differenziert nach der Art des Enterostomas (Projekt II) [51]

Patientencharakteristika (n = 80)	**Ileostoma**	**Kolostoma**	***p*-Wert**
	Median (Spannweite) oder n		
Alter, Jahre	62,5 (26–84)	63,1 (36–83)	0,26
Geschlecht [männlich; weiblich]	30; 24	13; 13	0,64
Stoma-Status [Neuanlage; bestehendes Stoma]	**38; 16**	**12; 14**	**0,04**
Chirurgische Indikationen für Stoma-Neuanlagen (n = 50)			
Krebserkrankung	27	10	0,48
Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED)	5	1	1,00
Andere Ursachen	6	1	1,00
Krankenhausverweildauer, Tage	15 (2–117)	12,5 (2–116)	0,59
Anzahl der Arzneimittel			
Stationäre Verordnungen[1]	8,5 (4–19)	9,5 (3–19)	0,50
Arzneimittel bei Aufnahme	2,5 (0–19)	4,5 (0–14)	0,23

[1] Einschließlich fortgesetzter bzw. laufender Hausmedikation sowie Bedarfsmedikation, sofern diese innerhalb der letzten 24 Stunden verabreicht wurde.

Die Verteilung der kumulierten stationären Verordnungen auf die jeweiligen ATC-Gruppen mit den führenden Arzneistoffen ist in Tabelle 5 dargestellt. Zu den am häufigsten stationär verordneten Arzneistoffen zählten Enoxaparin (n = 75), Metamizol-Natrium (n = 68) und Pantoprazol (n = 66).

Tabelle 5 Die vier häufigsten ATC Gruppen (Level 1) und die zugehörigen therapeutischen Untergruppen (Level 3) mit den zwei am häufigsten verordneten Arzneistoffen (Projekt II) [51]

Arzneistoffgruppen nach ATC-Level	Patienten n (%)	Häufigste stationär verordnete Arzneistoffe (n Patienten)
A – Alimentäres System und Stoffwechsel		
A02B Mittel bei peptischem Ulkus und GERD	71 (88,8)	Pantoprazol (66), Esomeprazol (22)
A04A Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	45 (56,3)	Ondansetron (38), Dimenhydrinat (23)
A06A Mittel gegen Obstipation	42 (52,5)	Macrogol, Kombinationen (28), Natriumpicosulfat (13)
N – Nervensystem		
N02B Andere Analgetika und Antipyretika	72 (90,0)	Metamizol-Natrium (68), Paracetamol (40)
N02A Opioide	65 (81,3)	Piritramid (42), Oxycodon (40)
N05C Hypnotika und Sedativa	38 (47,5)	Zopiclon (27), Melatonin (10)
B – Blut und blutbildende Organe		
B05B i. v.-Lösungen	60 (75,0)	Elektrolyte (59), Kombinationen (24)
B01A Antithrombotische Mittel	76 (95,0)	Enoxaparin (75), Acetylsalicylsäure (12)
B05X Additiva zu i. v. Lösungen	38 (47,5)	Elektrolyte in Kombination mit anderen Mitteln (26), Kaliumchlorid (24)
J – Antiinfektiva zur systemischen Anwendung		
J01D Andere Betalactam-Antibiotika	52 (65,0)	Ceftriaxon (26), Meropenem (22)
J01X Andere Antibiotika	43 (53,8)	Metronidazol (44), Vancomycin (14)
J01C Betalactam-Antibiotika, Penicilline	26 (32,5)	Piperacillin und BLI (15), Ampicillin und BLI (11)

GERD: Gastroösophageale Refluxkrankheit; **BLI**: Beta-Lactamase-Inhibitoren
B05B: i. v. Lösungen umfassen Lösungen zur parenteralen Ernährung oder zur Aufrechterhaltung des Elektrolythaushalts. **B05X**: Additiva sind konzentrierte Lösungen, die Elektrolyte, Vitamine oder Aminosäuren enthalten und zur Korrektur des Elektrolythaushalts und des Ernährungszustands dienen.

Insgesamt wurden in dem Studienzeitraum 288 PI dokumentiert, davon 234 in der Ileostoma- und 54 in der Kolostoma-Subgruppe. Damit betrug die Interventionsrate 3,6 PI pro Patient für das Gesamtkollektiv der 80 Stomapatienten. Die Interventionsrate unterschied sich signifikant in den beiden Subgruppen (Ileostoma: 4,3 PI/Patient *vs*. Kolostoma: 2,1 PI/Patient; $p = 0{,}006$). In Tabelle 6 sind die fünf häufigsten AbP nach den DokuPIK-Oberkategorien gruppiert dargestellt.

Tabelle 6 Die fünf häufigsten AbP klassifiziert nach DokuPIK (Projekt II) [51]

Art des AbP nach Ober- und Unterkategorien	**n** (%)	**Akzeptanz**[a] [%]
Arzneimittel	**175 (60,8)**	**91,4**
(Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet	76 (26,4)	97,3
Ungeeignete/nicht am besten geeignete Arzneimittelform für die Indikation	43 (14,9)	90,7
(Klare) Indikation nicht (mehr) gegeben	31 (10,8)	80,6
Sonstiges	**58 (20,1)**	**100,0**
Schulung/Beratung eines Patienten	30 (10,4)	100,0
Dosis	**49 (17,0)**	**97,9**
(Fehlerhafte) Dosis	18 (6,3)	94,4
Top fünf Unterkategorien	**198 (68,8)**	**92,8**
Gesamtzahl PI	**288 (100,0)**	**94,0**

[a] Die Akzeptanz bezieht sich auf die Gesamtzahl n = 266 PI. Ausgeschlossen sind PI, bei denen ausschließlich Informationen an Ärzte oder Pflegekräfte weitergegeben wurden.

Bei einem Viertel der PI war das AbP eine fehlende Verordnung eines Arzneimittels, obwohl es eine Indikation gab. Eine nicht optimale Darreichungsform eines Arzneimittels war das zweithäufigste AbP (14,9 %), gefolgt von einer Verordnung ohne Indikation (10,8 %). Die fünf häufigsten Unterkategorien machten insgesamt mehr als zwei Drittel der AbP im Studienkollektiv aus. Die am häufigsten beteiligten Arzneistoffe waren Loperamid (n = 33; 11,5 %), Apfelpektin (n = 20; 6,9 %) und Metamizol-Natrium (n = 19; 6,6 %). Die Akzeptanzrate für die Umsetzung der 288 PI lag bei 94,0 %.

Für eine differenzierte Analyse wurde zwischen den beiden Subgruppen „Stoma-spezifische PI“ und „reguläre PI“ unterschieden. Für die genauen Kriterien zur Zuordnung in die jeweilige Kategorie siehe Projekt II [51]. Abbildung 3 visualisiert die Verteilung der PI nach den Kategorien „Stoma-spezifisch“ und „regulär“ sowie nach der Art des Enterostomas.

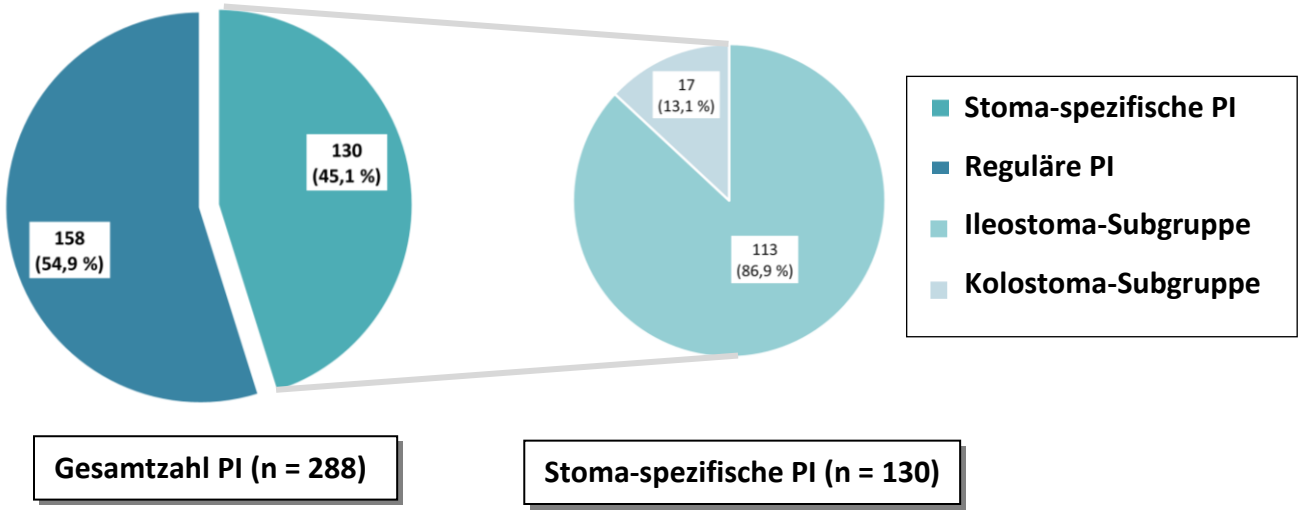


Abbildung 3 Kreisdiagramm 1 (Abb. 3, links) veranschaulicht die Verteilung der insgesamt 288 PI in reguläre und Stoma-spezifische PI. Kreisdiagramm 2 (Abb. 3, rechts) zeigt die weitere Differenzierung der Stoma-spezifischen PI nach Enterostoma-Subgruppen (Ileo- und Kolostoma).

Mehr als die Hälfte (n = 158; 54,9 %) der PI wurden als reguläre PI klassifiziert. Die Stoma-spezifischen PI (n = 130; 45,1 %) konnten zu 86,9 % (n = 113) auf die Ileostoma-Subgruppe zurückgeführt werden. Zwischen den Subgruppen Ileo- und Kolostoma zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Stoma-spezifischen PI (p = 0,025). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Subgruppe der Ileostoma-Patienten (n = 54) größer war als die der Kolostoma-Patienten (n = 26).

1.4.3 Ergebnisse der Validierung des CLEO-Tools (Projekt III)

Die CLEO-Skala wurde für das deutsche Krankenhaussetting adaptiert. Dabei wurde die klinische Dimension über die Vermeidung von Patientenschäden hinaus um den Aspekt der leitliniengerechten Therapie erweitert. Um die praktische Anwendung der Skala zu erleichtern, wurden spezifische Anwendungsbeispiele (z. B. Dosisanpassung bei Organfunktionsstörungen, Doppelmedikation, Interaktionen) ergänzt und für jede Dimension ein Entscheidungsdiagramm entwickelt (siehe Projekt III) [52].

In der ersten Validierungsrunde V_1 nahmen deutschlandweit 79 Krankenhausapotheker aus über 56 verschiedenen Einrichtungen (Krankenhäuser, Berufsverband) teil. Ein Drittel davon (n = 27; 34 %) beteiligte sich zusätzlich in der zweiten Validierungsrunde V_2. Die Mehrheit der teilnehmenden Krankenhausapotheker (V_1: 38,0 %), nachfolgend als Rater bezeichnet, arbeitete zum Zeitpunkt der Validierung in einem Universitätsklinikum. Zwei Drittel von ihnen

nahmen regelmäßig an interdisziplinären Stationsvisiten teil. Der Arbeitsbereich sowie die Berufserfahrung der Rater sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7 Charakteristika der Rater (Projekt III) [52]

Charakteristika der Rater	**V_1** (n; %)	**V_2** (n; %)
Versorgungsstufe des Krankenhauses		
Universitätsklinikum	30; 38,0	10; 37,1
Maximalversorgung	19; 24,0	8; 29,6
Schwerpunktversorgung, Fachklinik	8; 10,1	3; 11,1
Grund-, Regel- oder Basisversorgung	21; 26,6	6; 22,2
Andere	1; 1,3	0; 0
Pharmazeutischer Schwerpunkt der täglichen Arbeit		
Kurvenvisite (interdisziplinär ohne Patientenkontakt)	50; 63,3	13; 48,1
Arzneimittelinformation	41; 51,9	8; 29,6
Visitenbegleitung (interdisziplinär am Patientenbett)	29; 36,7	11; 40,7
Logistik/Ausgabe	26; 32,9	8; 29,6
Konsildienst	19; 24,1	14; 51,9
Validierung im Rahmen der Unit-Dose-Versorgung	19; 24,1	8; 29,6
Anamnese/Aufnahme	13; 16,5	4; 14,8
Herstellung (Rezeptur, Zentrale Zytostatika-Herstellung)	7; 8,9	2; 7,4
Entlassmanagement	2; 2,5	0; 0
Berufserfahrung der Krankenhausapotheker		
Fachapotheker für Klinische Pharmazie	47; 59,5	20; 74,1
Klinisch-pharmazeutische Erfahrung, Jahre		
< 5 Jahre	28; 35,4	8; 29,6
5–10 Jahre	24; 30,4	10; 37,1
≥ 10 Jahre	27; 34,2	9; 33,3
Gesamtzahl der Rater	**79; 100,0**	**27; 100,0**

V_1: Erste Validierungsrunde; **V_2**: Zweite Validierungsrunde

In beiden Validierungsrunden wurde die Interrater-Reliabilität mittels Krippendorff α berechnet und in V_1 nach 14-tägiger Auswaschphase zusätzlich die Intrarater-Reliabilität mittels ICC. Die Ergebnisse für Inter- und Intrarater-Reliabilität für die drei CLEO-Dimensionen klinisch, ökonomisch und organisatorisch sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8 Ergebnisse V_1 und V_2 für Interrater und Intrarater-Reliabilität (Projekt III) [52]

			CLEO Dimensionen		
Validierungsrunde	**Rater**	**Reliabilität**	**Klinisch**	**Ökonomisch**	**Organisatorisch**
V_1 (Gesamt)	79		0,48	0,55	0,35
V_1 (Subgruppe Erfahrung ≥ 10 J.)	31	**Interrater**	0,42	0,49	0,31
V_2 (Subgruppe aus V_1)	27		0,54	0,47	0,31
V_1 (14-tägige Auswaschphase)	61	**Intrarater**	0,74	0,69	0,63

V_1: Erste Validierungsrunde; **V_2**: Zweite Validierungsrunde; **J**.: Jahre

Für alle drei Dimensionen des CLEO-Tools lag die Interrater-Reliabilität unterhalb von 0,67, welcher als Untergrenze für eine akzeptable Übereinstimmung definiert wurde und nach Krippendorff lediglich „tentative conclusions“ zulässt [46]. In einer Subgruppenanalyse in V_1, die Rater mit mindestens zehn Jahren klinisch-pharmazeutischer Berufserfahrung eingeschlossen hat, waren die Interrater-Reliabilitätswerte in allen drei Dimensionen niedriger als in der Gesamtgruppe V_1 (vgl. Tabelle 8).

In V_2, nach Durchführung der Schulungsintervention, verbesserte sich die Interrater-Reliabilität für die klinische Dimension leicht von 0,48 auf 0,54. Für die ökonomische und die organisatorische Dimension hingegen verschlechterten sich die Werte (ökonomisch: 0,55 *vs.* 0,47; organisatorisch: 0,35 *vs*. 0,31). Insgesamt blieb die Interrater-Reliabilität in beiden Validierungsrunden unter dem Grenzwert von 0,67.

Nach der 14-tägigen Auswaschphase nahmen 61 (77 %) der Rater in V_1 an der wiederholten Bewertung der Fallbeispiele teil. Die Intrarater-Reliabilität war in allen Dimensionen gut (ICC > 0,60) und erreichte für die klinische Dimension mit 0,74 den höchsten Wert.

Insgesamt beantworteten 79 Rater in V_1 den Fragenkatalog zum CLEO-Tool und dessen Anwendbarkeit in der klinischen Praxis. Die durchschnittliche Zustimmung betrug 5,36 bei einer Standardabweichung (SD) von 1,32 auf der 7-stufigen Likert-Skala. Eine detaillierte Übersicht der Items und der zugehörigen Bewertungen ist in Abbildung 4 dargestellt. Das CLEO-Tool wurde als angemessen (Mittelwert = 5,53; SD = 1,07), präzise (5,40; 1,38) sowie als akzeptabel und anwendbar (5,22; 1,30) zur Bewertung der potenziellen Relevanz von PI bewertet. Der durchschnittliche Zeitaufwand für die Bewertung einer PI variierte. Mehr als die Hälfte der Rater (58 %) gab an, für die Bewertung zwischen 30 Sekunden und einer Minute benötigt zu haben; 19 % benötigten weniger als 30 Sekunden und 23 % mehr als eine Minute.

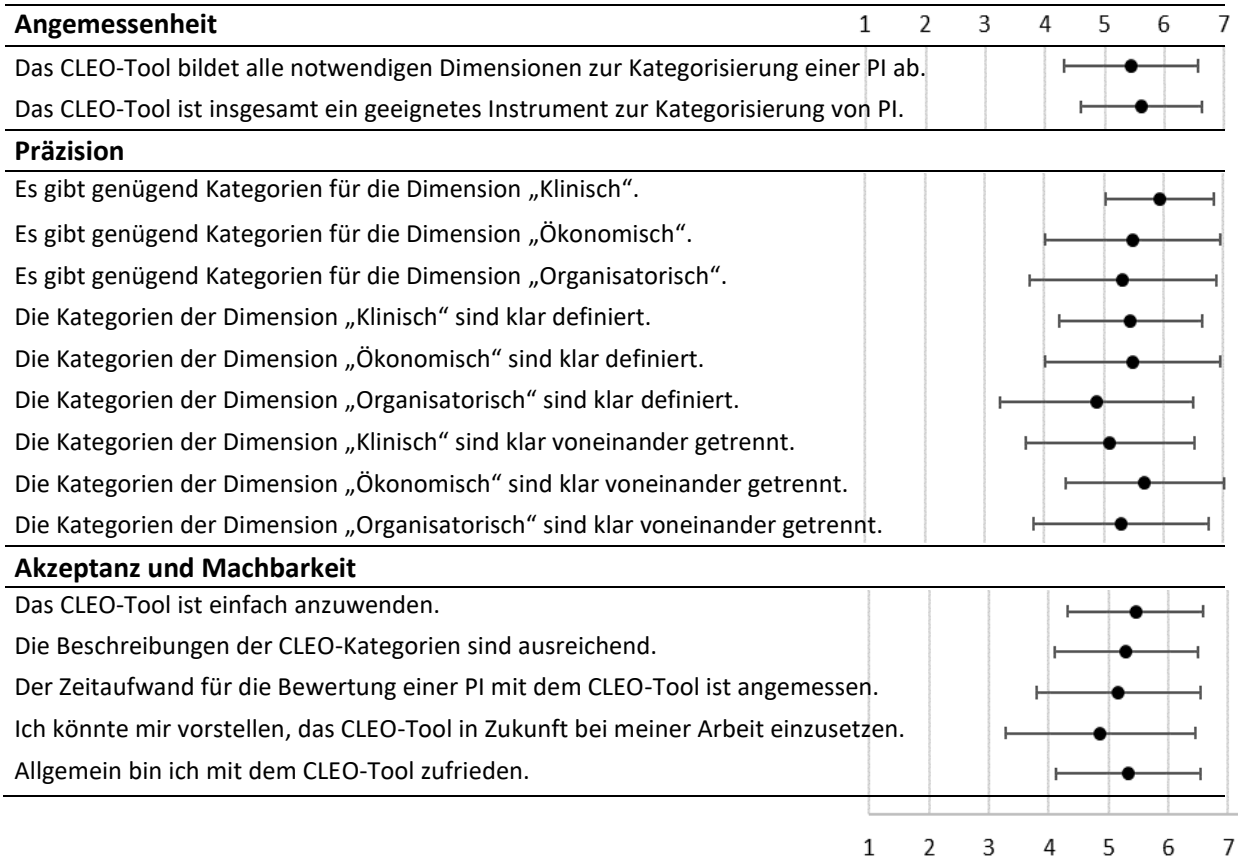


Abbildung 4 Die Bewertung der Rater zur Angemessenheit, Präzision, Akzeptanz und Machbarkeit des CLEO-Tools wurde mithilfe einer 7-stufigen Likert-Skala anhand von 16 Fragen erhoben (1 = stimme überhaupt nicht zu, 4 = neutral, 7 = stimme voll und ganz zu; Mittelwert ± Standardabweichung) [52].

1.5 Diskussion

Die Einbindung von Stationsapothekern ist eine Maßnahme zur Reduktion von AbP und trägt zur Erhöhung der AMTS im Krankenhaus bei. Dennoch ist der tatsächliche Beitrag einer pharmazeutischen Betreuung schwer quantifizierbar. Vor diesem Hintergrund zielte die vorliegende Arbeit darauf ab, den Stellenwert von PI innerhalb eines digitalen Medikationsprozesses sowie den Nutzen einer intensivierten pharmazeutischen Betreuung bei Enterostoma-Patienten zu evaluieren. Dabei wurde untersucht, inwieweit das CLEO-Tool eine valide Messung der Relevanz von PI ermöglicht.

Zur systematischen Beurteilung der pharmazeutischen Maßnahmen werden die Forschungsfragen in den Kontext der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität nach Donabedian gesetzt.

1.5.1 Einfluss des CLMM auf PI und Medikationsfehler (Projekt I)

Die Daten der systematischen Evaluation belegen, dass das CLMM in Kombination mit einem Medikationsmanagement durch Stationsapotheker die Schwere der Medikationsfehler signifikant beeinflussen kann. Der Anteil der B-Fehler, die die Patienten nicht erreicht haben, war in der Gruppe der CL-CPs höher. Dieses Ergebnis kann durch den strukturierten Medikationsprozess und die damit verbundene regelmäßige (zweimal tägliche) Überprüfung neuer oder geänderter Verordnungen erklärt werden. Durch diesen zeitlichen Aspekt können AbP frühzeitig identifiziert und gelöst werden, bevor sie den Patienten erreichen. Entsprechend war der Anteil von C-Fehlern, die den Patienten erreicht haben, deutlich geringer im Vergleich zur Gruppe der PD-CPs.

Aufgrund der methodischen und inhaltlichen Unterschiede in durchgeführten Studien sind direkte Vergleiche nur eingeschränkt möglich. Die Tendenz in nationalen und internationalen Studien liegt bei höheren Anteilen von Medikationsfehlern der Kategorie C mit 29,7 bis 80 %, die je nach Setting und Fragestellung beschrieben werden [18, 53, 54]. Ein Vergleich wird zusätzlich erschwert, da in der Literatur die NCC MERP Fehlerkategorien A bis C häufig als „no harm“ zusammengefasst werden. Publizierte Studien zeigen eine hohe Variabilität im Hinblick auf die Interventionsdichte, wobei die Häufigkeit unterschiedlich operationalisiert wird. PI werden entweder pro Patient bzw. pro 100 Patiententage oder bezogen auf die Anzahl der überprüften Verordnungen angegeben, wodurch keine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse möglich ist. Bei den DokuPIK-Interventionswochen in Deutschland betrugen die Interventionsraten im Median 27,5 bis 38,5 PI pro 100 Patiententage [18]. Die im Rahmen von Projekt I erfasste Interventionsrate von 21,1 PI pro 100 Patiententage liegt in einer vergleichbaren Größenordnung [50]. Die Interventionsdichte, bezogen auf die Anzahl der überprüften Verordnungen, erreicht in internationalen Studien Werte von 2,5–16 % [55-58]. Weitere Einflussfaktoren, welche die großen Spannweiten erklären, sind die unterschiedlichen Settings und die damit verbundenen Patientenkollektive sowie die Art der Datenerhebung (Routinedaten *vs.* Studiendaten).

Hohe Interventionsraten können sowohl auf eine hohe Fehlerprävalenz als auch auf eine intensive pharmazeutische Betreuung hinweisen. Im Gegensatz dazu können niedrige Interventionsraten eine geringe Fehlerhäufigkeit oder auch einen guten Medikationsprozess widerspiegeln. Die Interventionsdichte sollte daher stets im Kontext der

Versorgungsstrukturen und dem Grad der Implementierung klinisch-pharmazeutischer Dienstleistungen interpretiert werden.

Die Ergebnisse aus Projekt I verdeutlichen, dass durch das CLMM eine hohe Anzahl an Medikationsanalysen für ein breites Patientenkollektiv durchgeführt werden kann. Diese Form der pharmazeutischen Betreuung ist gleichzeitig nicht für jedes Patientenkollektiv sinnvoll. Die Tiefe der Medikationsanalyse (Typ 2 *vs.* Typ 3) soll sich an dem jeweiligen Patientenkollektiv orientieren [59]. Das CLMM steht für einen sicheren Medikationsprozess und die Implementierung in deutschen Krankenhäusern ist seit 2021 ein Ziel der ADKA [60].

Vor dem Hintergrund der formulierten Fragestellung (Abbildung 1[a]) definiert das CLMM die erforderliche Strukturqualität für einen sicheren Medikationsprozess. Durch das strukturelle Element der elektronischen Verordnung werden alle Schritte im Medikationsprozess von der Verordnung über die Abpackung in Form von Unit-Dose bis zur Applikation digital abgebildet. Ergänzend dazu sind personelle Strukturen, insbesondere die feste Einbindung von Stationsapothekern, entscheidend, um am Point of Care frühzeitig AbP zu erkennen und zu lösen. Die vier Teilschritte des CLMM (elektronische Verordnung, Medikationsmanagement durch Stationsapotheker, patientenindividuelle Arzneimittellogistik und digitale Dokumentation der Verabreichung) schaffen dabei Rahmenbedingungen für einen sicheren Medikationsprozess im Krankenhaus.

1.5.2 Nutzen des intensivierten Medikationsmanagements für Stomapatienten (Projekt II)

Die Ergebnisse der monozentrischen, prospektiven, interventionellen Kohortenstudie verdeutlichen den besonderen Stellenwert eines intensivierten Medikationsmanagements bei Stomapatienten. Dieses Patientenkollektiv weist im Vergleich zu allgemeinen Patientenpopulationen einen speziellen Fokus hinsichtlich der AbP auf. Insbesondere Fragen zur Resorption von Arzneistoffen, zur geeigneten Auswahl und Darreichungsform stehen im Vordergrund, da die veränderten anatomischen Bedingungen die Arzneimitteltherapie beeinflussen können [61, 62]. Eine aktuelle Publikation von Remane et al. aus dem Jahr 2025 hat die Arzneimitteltherapie und die damit verbundenen AbP von 50 Stomapatienten untersucht und herausgefunden, dass 22 % mindestens einmal eine unaufgelöste Tablette/Kapsel im Stomabeutel vorgefunden haben [31]. Der Anteil an kritischen Arzneimitteln in Bezug auf die Freisetzung betrug hier ebenfalls 22,4 %. Eine Verschiebung des Fokus von PI belegen auch die Ergebnisse aus Projekt I, in dem allgemeine Daten zu PI in der

Routineversorgung erhoben wurden. Dort betrug der Anteil der AbP mit Bezug zur Darreichungsform lediglich 3,8 %, während dieser Anteil in Projekt II mit 14,9 % deutlich höher lag (vgl. Tabelle 2 und Tabelle 6). In der Routineversorgung werden häufig Typ-2-Medikationsanalysen durchgeführt. Im Rahmen der PharMEnt-Studie wurde ein intensiviertes Medikationsmanagement bestehend aus Typ-3-Medikationsanalysen mit persönlichem Patientengespräch implementiert. Durch diese strukturierten Patientengespräche lag der Anteil an PI, bei denen eine Schulung/Beratung des Patienten stattgefunden hat, bei 10,4 %.

Im Vergleich zu internationalen Studien zeigte sich in der PharMEnt-Studie mit durchschnittlich 3,6 PI pro Patient eine hohe Interventionsdichte, die Hinweise auf die intensivere Betreuung und die Komplexität des untersuchten Patientenkollektivs gibt [55-58]. Mehrere Studien zeigen, dass die direkte Einbindung von Patienten, insbesondere durch strukturierte Interviews im Rahmen der Medikationsanalyse, zur Identifikation zusätzlicher AbP im Hinblick auf Anwendung, Adhärenz und Beratungsbedarf führt [63, 64]. Eine prospektive Studie von Viktil et al. belegt, dass durch strukturierte Patienteninterviews signifikant mehr AbP identifiziert wurden (4,4 *vs*. 2,4 pro Patient), wobei etwa 40 % der AbP ausschließlich im persönlichen Gespräch erkannt wurden [65].

Innerhalb der PharMEnt-Studie waren Stoma-spezifische AbP bei Ileostoma-Patienten signifikant häufiger als bei Kolostoma-Patienten. Dabei ist zu beachten, dass die Anzahl der Patienten in den beiden Gruppen ungleich verteilt war (Ileostoma: 54 *vs.* Kolostoma: 26). In der Studie von Remane et al. finden sich ebenfalls Hinweise auf eine erhöhte Problematik bei Ileostoma Patienten [31]. Eine plausible Erklärung dafür ist die verkürzte Transitzeit und die reduzierte Resorptionsfläche, da der Dünndarm den Hauptresorptionsort für orale Arzneimittel darstellt [62, 66].

Es existieren bislang nur wenige wissenschaftliche Publikationen und evidenzbasierte Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie bei Stomapatienten [33, 67]. Eine aktuell laufende Studie mit dem Titel „Impact on the Absorption of Drugs in Ostomy Patients (STAR)“ untersucht, wie ausgewählte Arzneistoffe bei Ileostoma- bzw. Kolostoma-Patienten resorbiert werden und ob hierbei Unterschiede in den Plasmaspiegeln zwischen den beiden Gruppen bestehen. Diese Daten könnten neue wichtige Einblicke in die Auswirkungen einer verkürzten Darmpassage liefern und zukünftig zu angepassten Therapieempfehlungen für diese Patientengruppe beitragen.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der PharMEnt-Studie die Hypothese, dass eine intensivierte klinisch-pharmazeutische Betreuung mit einer höheren Interventionsdichte einhergeht und mehr AbP in Bezug auf ein Enterostoma sichtbar macht. Dabei traten AbP bei Ileostoma-Patienten häufiger als bei Kolostoma-Patienten auf.

Das intensivierte Medikationsmanagement lässt sich im Qualitätsmodell nach Donabedian der Prozessqualität zuordnen und adressiert damit die in Abbildung 1[b] beschriebene Fragestellung nach den Maßnahmen zur Gewährleistung einer sicheren Arzneimitteltherapie. Im Fokus steht dabei die bedarfsgerechte Skalierung für spezifische Patientenkollektive. Im Rahmen der PharMEnt-Studie wurde das Konzept der Prozessqualität durch ein Maßnahmenbündel operationalisiert. Dieses umfasste die wiederholte Durchführung von Medikationsanalysen, die strukturierten Patientengespräche und die interprofessionelle Kommunikation zur Optimierung der Arzneimitteltherapie. Diese Maßnahmen sind zeit- und ressourcenintensiv, stellen jedoch eine notwendige Voraussetzung dar, um für ein vulnerables Patientenkollektiv eine sichere Arzneimitteltherapie zu gewährleisten. Die Ergebnisse zeigen, dass ein intensiviertes pharmazeutisches Management einen sinnvollen Beitrag zur Prozessqualität für die Versorgung von Stomapatienten leisten kann. Gleichzeitig wird deutlich, dass aufgrund der geringen Patientenzahlen weiterer Forschungsbedarf in diesem Bereich besteht.

1.5.3 Messung der Relevanz von PI (Projekt III)

Die Ergebnisse der deutschlandweiten Validierung des CLEO-Tools zeigen, dass die Zuverlässigkeit gemessen als Reliabilität insgesamt nicht ausreichend war, um das Instrument für einen flächendeckenden Einsatz zur Bewertung der Relevanz von PI empfehlen zu können. Während die Intrarater-Reliabilität über alle Dimensionen hinweg gut war ($\overline{ICC}A,1 > 0,63$), waren trotz der Schulungsintervention in V_2 die Bewertungen der Fallbeispiele sehr heterogen und spiegelten sich in einer nicht ausreichenden Interrater-Reliabilität wider (Krippendorff's $\alpha < 0,67$). Die Ursachen hierfür können sowohl bei der verwendeten Skala, den Fallbeispielen als auch bei den Ratern liegen und werden im Folgenden genauer beleuchtet.

Auf die Entwicklung des CLEO-Tools durch Vo et al. in Frankreich im Jahr 2015 folgten Validierungsstudien inklusive Übersetzungen der Skala in der Schweiz (2019) und in Vietnam (2024) [28, 29]. Die Ergebnisse für die Interrater-Reliabilität waren hier insgesamt deutlich besser im Vergleich zu der in Deutschland durchgeführten Validierung [52]. In der Schweizer Studie von Stämpfli et al. wurden gute Übereinstimmungen für die klinische ($\overline{ICC}A,1 = 0,63$)

und ökonomische Dimension ($\overline{ICC}A,1 = 0,65$), jedoch eine geringe Reliabilität für die organisatorische Dimension ($\overline{ICC}A,1 = 0,30$) berichtet [28]. Auch in Vietnam konnten Nguyen et al. eine gute Interrater-Reliabilität für die klinische Dimension ($\overline{ICC}A,1 = 0,71$), eine exzellente für die ökonomische Dimension ($\overline{ICC}A,1 = 0,86$) sowie eine moderate Übereinstimmung für die organisatorische Dimension ($\overline{ICC}A,1 = 0,56$) nachweisen [29]. Allerdings unterscheiden sich diese Studien deutlich im methodischen Vorgehen, im klinischen Setting sowie in der Qualifikation und Schulung der Rater. In den Validierungsstudien in Frankreich und Vietnam nahm jeweils nur eine geringe Anzahl an Ratern teil (n = 10 bzw. n = 7), die in Vietnam über mindestens fünf Jahre Berufserfahrung verfügten und die sich auf wenige Standorte (n = 3 bzw. n = 6) verteilten. Bei diesen Voraussetzungen kann angenommen werden, dass das Kollektiv der Rater eher homogen war, weil von vergleichbaren klinischen Standards und Arbeitsweisen ausgegangen werden kann. Im Gegensatz dazu waren in Deutschland 79 Rater in V_1 und 27 Rater in V_2 von über 56 unterschiedlichen Standorten beteiligt. Durch eine intensivierte Schulung in V_2 sollte ausgeschlossen werden, dass die Rater die Skala oder die Fallbeispiele falsch interpretieren. Diese zusätzliche Schulungsmaßnahme führte zu keiner deutlichen Verbesserung der Interrater-Reliabilität. Auch die Subgruppenanalyse mit Ratern, die zehn oder mehr Jahre klinisch-pharmazeutische Berufserfahrung hatten, erzielte keine Steigerung der Übereinstimmungswerte. Das Ziel des Projekts III bestand darin, das CLEO-Tool direkt bei der Validierung für eine große Anzahl an Krankenhausapothekern zugänglich zu machen, da diese Gruppe die zukünftigen Nutzer repräsentiert. In der Literatur wird eine höhere Rateranzahl für Validierungen empfohlen, um die Validität und Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu verbessern [68-70].

Die genannten Unterschiede schränken die Vergleichbarkeit und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Kontext ein. Neben der hohen Anzahl an Ratern und Standorten, die naturgemäß zu einer größeren Variabilität führt, kann auch die fehlende Standardisierung klinisch-pharmazeutischer Arbeitsweisen in Deutschland zu der heterogenen Bewertung der Fallbeispiele beigetragen haben. Eine Hypothese ist, dass die beobachtete Variabilität den aktuellen Stand klinisch-pharmazeutischer Dienstleistungen in Deutschland widerspiegelt. Die hohe Teilnehmerzahl spiegelt das große Interesse an einem validierten Bewertungsinstrument für die Relevanzbewertung von PI wider. Dies

korrespondiert mit der Einschätzung der Rater, die das CLEO-Tool als präzise, akzeptabel und praktikabel einstuften.

Bezogen auf die in Abbildung 1[c] formulierte Fragestellung nach der Relevanz der PI für die AMTS verdeutlicht das Qualitätsmodell nach Donabedian deren Rolle als Indikator für die Ergebnisqualität. PI fungieren als messbare Zielgröße, um den Beitrag pharmazeutischer Leistungen zur AMTS zu evaluieren. Während etablierte Scores wie der NCC MERP Score primär die Schwere von Medikationsfehlern abbilden, adressiert das CLEO-Tool die Ergebnisdimension, indem es die Relevanz der PI auf mehreren Ebenen erfasst. Die hohe Teilnehmerzahl in Verbindung mit der geringen Interrater-Reliabilität in der durchgeführten Validierungsstudie deutet darauf hin, dass Stationsapotheker in Deutschland die Relevanz von PI bislang sehr unterschiedlich beurteilen. Bei kleineren Gruppen von einem oder wenigen Standorten, die einheitlichere klinische Arbeitsweisen verfolgen, ist davon auszugehen, dass die Interrater-Reliabilität höher ausfallen würde. Dies verdeutlicht den Bedarf an weiterer Forschung sowie einer stärkeren Standardisierung der klinisch-pharmazeutischen Arbeit in Deutschland. Die flächendeckende Implementierung des CLEO-Tools oder vergleichbarer Instrumente zur Relevanzbewertung von PI setzt voraus, dass Stationsapotheker nach vergleichbaren Standards arbeiten und ihre Empfehlungen auf einem einheitlichen Qualitätsniveau erfolgen.

1.5.4 Limitationen

Die vorliegenden drei Projekte verfolgen unterschiedliche Forschungsansätze (systematische Evaluation, monozentrische Interventionsstudie, Validierung eines Scores). Die Limitationen der drei Projekte sollen im Folgenden differenzierter betrachtet werden.

In der Evaluation (Projekt I) wurden Routinedaten aus einem Universitätsklinikum ausgewertet, in dem das CLMM seit vielen Jahren fest etabliert ist. Durch das monozentrische Design ist die externe Validität begrenzt, da Universitätskliniken in Bezug auf Patientenkollektiv, technische Ausstattung und Personalressourcen nicht repräsentativ für kleinere Krankenhäuser sind [71]. Die Auswertung unterlag einer potenziellen Dokumentationsverzerrung, weil nicht ausgeschlossen werden konnte, dass PI unvollständig erfasst wurden oder das individuelle Dokumentationsverhalten der teilnehmenden Stationsapotheker variierte. Zudem war die Stichprobe der beteiligten Apotheker klein (n = 9) und die Verteilung innerhalb der beiden Gruppen ungleich (CL-CP n = 6 *vs.* PD-CP n = 3). Die

kleine und ungleich verteilte Stichprobe erhöht die Wahrscheinlichkeit zufallsbasierter Schwankungen [72].

Die PharMEnt-Studie (Projekt II) wurde als monozentrische Interventionsstudie ohne Kontrollgruppe durchgeführt. Durch die fehlende Kontrollgruppe ist nur eine eingeschränkte Interpretation möglich [73]. Die Ergebnisse zeigen Zusammenhänge auf, aber belegen nicht zwingend eine Kausalität. Darüber hinaus handelte es sich um ein sehr spezielles, kleines Patientenkollektiv, für das nationale Referenzdaten fehlen. Die geringe Fallzahl (n = 80) und die Heterogenität dieses Kollektivs schränken die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein. Aufgrund des begrenzten Beobachtungszeitraums konnten zudem keine Aussagen zu klinisch relevanten Endpunkten wie Rehospitalisierung oder Mortalität getroffen werden. Die Klassifizierung der Stoma-spezifischen PI unterlag einem gewissen Grad der Subjektivität, da diese durch zwei Experten im Konsensverfahren festgelegt wurde.

Die standortübergreifende Rekrutierung einer großen Zahl von Krankenhausapothekern in der deutschlandweiten Validierung des CLEO-Tools (Projekt III) ging mit einer hohen strukturellen Heterogenität der beteiligten Krankenhäuser einher. Dabei konnten Unterschiede im Umfang und in der Intensität klinisch-pharmazeutischer Dienstleistungen nicht differenziert berücksichtigt werden und stellen eine Limitation dar. Zudem konnten die konstruierten Fallbeispiele die Komplexität tatsächlicher klinischer Situationen im Alltag nur begrenzt abbilden. Fehlinterpretationen bei der Bewertung der PI (Verwechslung mit dem AbP) konnten dabei nicht ausgeschlossen werden. Für die Validierung von Bewertungsinstrumenten wird eine einheitliche Schulung der Rater empfohlen. In der durchgeführten Validierungsstudie erfolgte eine Selbstschulung, bei der jedoch keine Möglichkeit bestand, direkt Fragen zu stellen. Eine strukturierte gemeinsame Kalibrierung der Bewertungsmaßstäbe („Frame-of-reference Training“) wurde nicht durchgeführt [74]. Durch die wiederholte Bewertung von Fallbeispielen in V_2 können Lerneffekte nicht ausgeschlossen werden. Eine weitere Limitation ergibt sich aus der freiwilligen Teilnahme der Krankenhausapotheker an der Validierung, wodurch ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden kann.

In allen drei Projekten wurden die Bewertungen von Krankenhausapothekern vorgenommen, die an den PI beteiligt waren. Dabei können Selbsteinschätzungen zu systematischen Verzerrungen führen (Über- oder Unterschätzung der eigenen Leistung, soziale

Erwünschtheit) [75]. Das Fehlen unabhängiger externer Beurteilungen erhöht das Risiko eines Bewertungs- oder Bestätigungsbias.

Die Besonderheiten des Universitätsklinikums müssen bei der Interpretation der Ergebnisse aus Projekt I und II berücksichtigt werden. Die Effektivität strukturierter Maßnahmen wie des CLMM hängt stark von lokalen Rahmenbedingungen (IT-Infrastruktur, Personalressourcen, Organisationskultur) ab.

Trotz der genannten Einschränkungen liefern die drei Projekte neue Erkenntnisse zur Relevanz von PI im Krankenhaus. Sie heben sowohl das Potenzial eines strukturierten Medikationsprozesses und intensivierten Medikationsmanagements als auch die methodischen Herausforderungen bei der Validierung eines Scores hervor.

1.6 Fazit und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war es, die Art und den Umfang von PI im Rahmen des CLMM zu untersuchen, neue Erkenntnisse zu AbP bei Stomapatienten zu gewinnen und zu prüfen, ob das CLEO-Tool ein geeigneter Score zur Messung der Relevanz von PI ist.

Die Ergebnisse zeigen, dass Stationsapotheker durch die Digitalisierung im Rahmen des CLMM die Medikation von einer großen Anzahl an Patienten effizient überprüfen können und AbP frühzeitig erkannt und gelöst werden können. Aufgrund der monozentrischen, nicht-interventionellen Studienstruktur, der geringen Anzahl beteiligter Stationsapotheker sowie der ungleichen Verteilung innerhalb der Gruppen sollten die Ergebnisse in zukünftigen Studien mit mehr Standorten und einer größeren Stichprobe validiert werden.

Hinsichtlich eines intensivierten Medikationsmanagements von Stomapatienten konnte gezeigt werden, dass diese Patientengruppe spezifische AbP aufweist, die im Zusammenhang mit dem Stoma stehen. Dabei erwiesen sich Ileostoma-Patienten als besonders vulnerabel für AbP, was die Relevanz einer differenzierten Betrachtung der verwendeten Darreichungsformen bei der Arzneimitteltherapie unterstreicht. Für weitere Untersuchungen ist ein größer angelegter, multizentrischer Ansatz mit mehr Patienten und Studienzentren sinnvoll, um die Stoma-spezifischen Probleme differenzierter auswerten zu können.

Die Validierung des CLEO-Tools deutet aufgrund der hohen Variabilität in den Ergebnissen und der daraus resultierenden geringen Interrater-Reliabilität darauf hin, dass die klinisch-pharmazeutischen Arbeitsweisen und Standards von Krankenhausapothekern in Deutschland

sehr heterogen sind. Das CLEO-Tool kann in klinischen Settings mit gleicher Arbeitsweise dennoch ein zielführender Ansatz sein.

Zusammenfassend verdeutlicht diese Arbeit, dass Stationsapotheker eingebunden in das CLMM die strukturelle Basis für einen sicheren Medikationsprozess im Krankenhaus bilden und somit die AMTS steigern (Strukturqualität). Gleichzeitig unterstreichen die Ergebnisse die besondere Bedeutung einer intensivierten Betreuung spezieller Patientengruppen wie Stomapatienten. Da diese Patienten von einem großen Anteil Stoma-spezifischer Empfehlungen profitieren, erweist sich eine intensivierte pharmazeutische Betreuung als sinnvoll, um komplexe AbP vollständig zu identifizieren (Prozessqualität). Für die Beurteilung der Relevanz von PI liefert das CLEO-Tool eine praktikable Bewertungshilfe für Settings mit gleichen klinischen Standards, deren flächendeckender Einsatz jedoch noch weiterer Forschung und Standardisierung in Deutschland bedarf (Ergebnisqualität).

Zusammenfassend leisten PI einen relevanten Beitrag zur AMTS im Krankenhaus. Zur vollständigen Erfassung und Bewertung sind geeignete klinische Strukturen, qualitätsgesicherte Prozesse und valide Bewertungsinstrumente essenziell.

2. Literaturverzeichnis

1. WHO. Global patient safety action plan 2021-2030: towards eliminating avoidable harm in health care: World Health Organization; 2021. ISBN: 9240032703.
2. Nicholson K, Liu WN, Fitzpatrick D, et al. Prevalence of multimorbidity and polypharmacy among adults and older adults: a systematic review. Lancet Health Longev. 2024;5(4):e287-e96. https://doi.org/10.1016/S2666-7568(24)00007-2.
3. Aggarwal P, Woolford SJ, Patel HP. Multi-morbidity and polypharmacy in older people: challenges and opportunities for clinical practice. Geriatrics. 2020;5(4):85. https://doi.org/10.3390/geriatrics5040085.
4. Aly AF. Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) Arzneiverordnung in der Praxis. 2015;42:99-104.
5. Baehr M, Melzer S. Closed Loop Medication Management: Arzneimitteltherapiesicherheit Im Krankenhaus: MWV; 2018. ISBN: 3954663783.
6. WHO. Medication Safety in Polypharmacy: A WHO Technical Report. 2019.
7. Schindler E, Richling I, Rose O. Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) drug-related problem classification version 9.00: German translation and validation. Int J Clin Pharm. 2021;43(3):726-30. https://doi.org/10.1007/s11096-020-01150-w.
8. ADKA-DokuPIK. Dokumentation Pharmazeutischer Interventionen im Krankenhaus. 2025.https://www.adka-dokupik.de/. [Accessed 11.08.2025].
9. ABDA. Grundsatzpapier zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement 2014. https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/Medikationsmanagement/Grundsatzpapier_MA_MM_GBAM.pdf. [Accessed 21.10.2025].
10. Geurts MM, Talsma J, Brouwers JR, et al. Medication review and reconciliation with cooperation between pharmacist and general practitioner and the benefit for the patient: a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2012;74(1):16-33. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04178.x.
11. Lewis CT, Short C. A Latin Dictionary. Oxford: Clarendon Press 1879. Digitalisiert im Perseus Digital Library Project. https://www.perseus.tufts.edu/hopper/text?doc=Perseus:text:1999.04.0059:entry=intervenio. [Accessed 04.09.2025].
12. Jermini M, Fonzo-Christe C, Blondon K, et al. Financial impact of medication reviews by clinical pharmacists to reduce in-hospital adverse drug events: a return-on-investment analysis. Int J Clin Pharm. 2024;46(2):496-505. https://doi.org/10.1007/s11096-023-01683-w.
13. Liebing N, Ziehr B, Rober S, et al. [Ward-based clinical pharmacists in intensive care medicine: an economic evaluation]. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2024;119(7):558-63. https://doi.org/10.1007/s00063-023-01102-y.

14. Kelly WN, Ho MJ, Smith T, et al. Association of Pharmacist Interventions With Adverse Drug Events and Potential Adverse Drug Events. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2024;33(7). https://doi.org/10.1002/pds.5853.

15. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services, hospital pharmacy staffing, and medication errors in United States hospitals. Pharmacotherapy. 2002;22(2):134-47. https://doi.org/10.1592/phco.22.3.134.33551.

16. Hilgarth H, Waydhas C, Dörje F, et al. Arzneimitteltherapiesicherheit gefördert durch die interprofessionelle Zusammenarbeit von Arzt und Apotheker auf Intensivstationen in Deutschland. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2023;118(2):141-8. https://doi.org/10.1007/s00063-022-00898-5.

17. Schulz C, Fischer A, Vogt W, et al. Clinical pharmacy services in Germany: a national survey. Eur J Hosp Pharm. 2021;28(6):301-5. https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2019-001973.

18. Langebrake C, Hohmann C, Lezius S, et al. Clinical pharmacists' interventions across German hospitals: results from a repetitive cross-sectional study. Int J Clin Pharm. 2022;44(1):64-71. https://doi.org/10.1007/s11096-021-01313-3.

19. Ciapponi A, Nievas SEF, Seijo M, et al. Reducing medication errors for adults in hospital settings. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021(11).

20. Overhage JM, Lukes A. Practical, reliable, comprehensive method for characterizing pharmacists' clinical activities. Am J Health Syst Pharm. 1999;56(23):2444-50. https://doi.org/10.1093/ajhp/56.23.2444.

21. Maes KA, Tremp RM, Gsasa Working group on clinical pharmacy, et al. Demonstrating the clinical pharmacist's activity: validation of an intervention oriented classification system. Int J Clin Pharm. 2015;37(6):1162-71. https://doi.org/10.1007/s11096-015-0179-z.

22. NCC MERP. National Coordinating Council on Medication Error Reporting and Prevention. NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors. 2001.https://www.nccmerp.org/types-medication-errors. [Accessed 20.08.2025].

23. Hatoum HT, Hutchinson RA, Witte KW, et al. Evaluation of the contribution of clinical pharmacists: inpatient care and cost reduction. Drug Intell Clin Pharm. 1988;22(3):252-9. https://doi.org/10.1177/106002808802200318.

24. Lesar TS, Briceland LL, Delcoure K, et al. Medication prescribing errors in a teaching hospital. JAMA. 1990;263(17):2329-34.

25. Vo HT. Evaluation of the potential impact of pharmacist interventions: development and validation of the CLEO multidimensional tool. Pharmaceutical sciences. Université Grenoble Alpes; 2015.

26. Keers RN, Williams SD, Cooke J, et al. Prevalence and nature of medication administration errors in health care settings: a systematic review of direct observational evidence. Ann Pharmacother. 2013;47(2):237-56. https://doi.org/10.1345/aph.1R147.

27. Vo TH, Charpiat B, Catoire C, et al. Tools for assessing potential significance of pharmacist interventions: a systematic review. Drug Saf. 2016;39(2):131-46. https://doi.org/10.1007/s40264-015-0370-0.

28. Staempfli D, Baumgartner P, Boeni F, et al. Translation and validation of a tool to assess the impact of clinical pharmacists' interventions. Int J Clin Pharm. 2019;41(1):56-64. https://doi.org/10.1007/s11096-018-0755-0.

29. Nguyen ATT, Nguyen KHP, Le HB, et al. Translation and validation of the CLEO tool in Vietnamese to assess the significance of pharmacist interventions. Int J Clin Pharm. 2024. https://doi.org/10.1007/s11096-024-01813-y.

30. Severijnen R, Bayat N, Bakker H, et al. Enteral drug absorption in patients with short small bowel - A review. Clin Pharmacokinet. 2004;43(14):951-62. https://doi.org/10.2165/00003088-200443140-00001.

31. Remane Y, Stolz MA, Heinitz K, et al. Drug dissolution problems in ostomy patients: a chart review and patient interview analysis. Int J Colorectal Dis. 2025;40(1):113. https://doi.org/10.1007/s00384-025-04907-9.

32. Chu JN, Traverso G. Foundations of gastrointestinal-based drug delivery and future developments. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2022;19(4):219-38. https://doi.org/10.1038/s41575-021-00539-w.

33. van der Linde A. Bedeutung der Intensivierung der Pharmazeutischen Betreuung von Stomapatienten. Staats-und Universitätsbibliothek Hamburg Carl von Ossietzky; 2019.

34. Bai DX, Li L, Shen ZL, et al. Risk factors for developing high-output ileostomy in CRC patients: a retrospective study. Bmc Surg. 2021;21(1). https://doi.org/10.1186/s12893-021-01288-y.

35. Butler DL. Early Postoperative Complications Following Ostomy Surgery A Review. J Wound Ostomy Continence Nurs. 2009;36(5):513-9. https://doi.org/10.1097/WON.0b013e3181b35eaa.

36. Ambe PC, Kurz NR, Nitschke C, et al. Intestinal Ostomy. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(11):182-7. https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0182.

37. Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D, et al. A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older: a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 2009;169(9):894-900. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.71.

38. Bulow C, Clausen SS, Lundh A, et al. Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. Cochrane Database Syst Rev. 2023;1(1):CD008986. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008986.pub4.

39. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. Milbank Mem Fund Q. 1966;44(3):Suppl:166-206.

40. Tossaint-Schoenmakers R, Kasteleyn MJ, Rauwerdink A, et al. Development of a Quality Management Model and Self-assessment Questionnaire for Hybrid Health Care: Concept Mapping Study. Jmir Form Res. 2022;6(7):e38683. https://doi.org/10.2196/38683.

41. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? JAMA. 1988;260(12):1743-8. https://doi.org/10.1001/jama.260.12.1743.

42. Donabedian A. An introduction to quality assurance in health care: Oxford University Press; 2002. ISBN: 0199748020.

43. Langebrake C, Ihbe-Heffinger A, Leichenberg K, et al. Nationwide evaluation of day-to-day clinical pharmacists' interventions in German hospitals. Pharmacotherapy. 2015;35(4):370-9. https://doi.org/10.1002/phar.1578.

44. Ihbe-Heffinger A, Langebrake C, Hohmann C, et al. Prospective survey-based study on the categorization quality of hospital pharmacists' interventions using DokuPIK. Int J Clin Pharm. 2019;41(2):414-23. https://doi.org/10.1007/s11096-019-00785-8.

45. Burgess A, van Diggele C, Roberts C, et al. Teaching clinical handover with ISBAR. BMC Med Educ. 2020;20(Suppl 2):459. https://doi.org/10.1186/s12909-020-02285-0.

46. Krippendorff K. Reliability in content analysis - some common misconceptions and recommendations. Hum Commun Res. 2004;30(3):411-33. https://doi.org/10.1093/hcr/30.3.411.

47. Krippendorff K. Content analysis: an introduction to its methodology: Sage publications; 2018. ISBN: 9781071878781.

48. Cicchetti DV. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. Psychological assessment. 1994;6(4):284. https://doi.org/10.1037/1040-3590.6.4.284.

49. AbuRuz SM, Bulatova NR, Yousef AM. Validation of a comprehensive classification tool for treatment-related problems. Pharm World Sci. 2006;28(4):222-32. https://doi.org/10.1007/s11096-006-9048-0.

50. Berger V, Sommer C, Boje P, et al. The impact of pharmacists' interventions within the Closed Loop Medication Management process on medication safety: An analysis in a German university hospital. Front Pharmacol. 2022;13:1030406. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1030406.

51. Berger V, Reeh M, Scherer M, et al. Enhancing drug therapy in ostomy patients: Best practice recommendations for medication management. PloS One. 2024;19(6):e0305047. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305047.

52. Berger V, van der Linde A, Cuba L, et al. Nationwide validation of the CLEO tool to evaluate the relevance of pharmacists' interventions in German hospitals. Int J Clin Pharm. 2026. https://doi.org/10.1007/s11096-025-02085-w.

53. Huckels-Baumgart S, Manser T. Identifying medication error chains from critical incident reports: a new analytic approach. J Clin Pharmacol. 2014;54(10):1188-97. https://doi.org/10.1002/jcph.319.

54. Wang Y, Zhang XT, Hu X, et al. Evaluation of medication risk at the transition of care: a cross-sectional study of patients from the ICU to the non-ICU setting. BMJ Open. 2022;12(4). https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049695.

55. Rudall N, McKenzie C, Landa J, et al. PROTECTED-UK - Clinical pharmacist interventions in the UK critical care unit: exploration of relationship between intervention, service characteristics and experience level. Int J Pharm Pract. 2017;25(4):311-9. https://doi.org/10.1111/ijpp.12304.

56. Bedouch P, Charpiat B, Conort O, et al. Assessment of clinical pharmacists' interventions in French hospitals: results of a multicenter study. Ann Pharmacother. 2008;42(7):1095-103. https://doi.org/10.1345/aph.1L045.

57. Robert S, Menetre S, Schweitzer C, et al. Observational study of drug-related problems and clinical pharmacists' interventions in a French paediatric hospital. Eur J Hosp Pharm. 2021;28(Suppl 2):e85-e91. https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2020-002319.

58. Reis WC, Scopel CT, Correr CJ, et al. Analysis of clinical pharmacist interventions in a tertiary teaching hospital in Brazil. Einstein (Sao Paulo). 2013;11(2):190-6. https://doi.org/10.1590/s1679-45082013000200010.

59. Medicines N, UK PC. Medicines optimisation: the safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes. 2015.

60. ADKA. ADKA Ziele 2021: Closed Loop Medication Management. 2026. https://www.adka.de/adka/adka-ziele.

61. Santamaría MM, Villafranca JJA, Abilés J, et al. Systematic review of drug bioavailability following gastrointestinal surgery. Eur J Clin Pharmacol. 2018;74(12):1531-45. https://doi.org/10.1007/s00228-018-2539-9.

62. Hua SS, Lye EC. Impact of gastric and bowel surgery on gastrointestinal drug delivery. Drug Deliv Transl Res. 2023;13(1):37-53. https://doi.org/10.1007/s13346-022-01179-6.

63. Willeboordse F, Grundeken LH, van den Eijkel LP, et al. Information on actual medication use and drug-related problems in older patients: questionnaire or interview? Int J Clin Pharm. 2016;38(2):380-7. https://doi.org/10.1007/s11096-016-0258-9.

64. Karapinar-Çarkit F, Borgsteede SD, Zoer J, et al. Effect of Medication Reconciliation With and Without Patient Counseling on the Number of Pharmaceutical Interventions Among Patients Discharged from the Hospital. Annals of Pharmacotherapy. 2009;43(6):1001-10. https://doi.org/10.1345/aph.1L597.

65. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, et al. Interview of patients by pharmacists contributes significantly to the identification of drug-related problems (DRPs). Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006;15(9):667-74. https://doi.org/10.1002/pds.1238.

66. Lennernas H. Intestinal permeability and its relevance for absorption and elimination. Xenobiotica. 2007;37(10-11):1015-51. https://doi.org/10.1080/00498250701704819.

67. Nightingale J, Woodward JM, Small B, et al. Guidelines for management of patients with a short bowel. Gut. 2006;55 Suppl 4(Suppl 4):iv1-12. https://doi.org/10.1136/gut.2006.091108.

68. Gwet KL. Handbook of inter-rater reliability: the definitive guide to measuring the extent of agreement among raters: Advanced Analytics, LLC; 2014. ISBN: 9780970806284.

69. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. Psychol Bull. 1979;86(2):420-8. https://doi.org/10.1037//0033-2909.86.2.420.

70. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. Statistical Methods for Rates and Proportions: Wiley; 2013. ISBN: 9781118625613.

71. Boyko EJ. Observational research--opportunities and limitations. J Diabetes Complications. 2013;27(6):642-8. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.07.007.

72. Faber J, Fonseca LM. How sample size influences research outcomes. Dental Press J Orthod. 2014;19:27-9. https://doi.org/10.1590/2176-9451.19.4.027-029.ebo.

73. Paulus JK, Dahabreh IJ, Balk EM, et al. Opportunities and challenges in using studies without a control group in comparative effectiveness reviews. Res Synth Methods. 2014;5(2):152-61. https://doi.org/10.1002/jrsm.1101.

74. Roch SG, Woehr DJ, Mishra V, et al. Rater training revisited: An updated meta-analytic review of frame-of-reference training. J Occup Organ Psych. 2012;85(2):370-95. https://doi.org/10.1111/j.2044-8325.2011.02045.x.

75. Karpen SC. The Social Psychology of Biased Self-Assessment. Am J Pharm Educ. 2018;82(5):6299. https://doi.org/10.5688/ajpe6299.

3. Publikationen

3.1 The impact of pharmacists' interventions within the Closed Loop Medication Management process on medication safety: An analysis in a German university hospital

Autoren: Vivien Berger, Christian Sommer, Peggy Boje, Josef Hollmann, Julia Hummelt, Christina König, Susanne Lezius, Annika van der Linde, Corinna Marhenke, Simone Melzer, Nina Michalowski, Michael Baehr, Claudia Langebrake

Journal: Frontiers in Pharmacology

Impact Factor: 5,988 (2021)

UKE-Score: 16,73 (2022)

frontiers | Frontiers in Pharmacology

TYPE Original Research
PUBLISHED 14 November 2022
DOI 10.3389/fphar.2022.1030406

Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Kurt E. Hersberger,
University of Basel, Switzerland

REVIEWED BY
Nadeem Irfan Bukhari,
University of the Punjab, Pakistan
Ashraf Nabiel Abdalla,
Umm Al Qura University, Saudi Arabia
Kwame Ohene Buabeng,
Kwame Nkrumah University of Science and Technology, Ghana

*CORRESPONDENCE
Vivien Berger,
v.berger@uke.de

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to Drugs Outcomes Research and Policies, a section of the journal Frontiers in Pharmacology

RECEIVED 28 August 2022
ACCEPTED 17 October 2022
PUBLISHED 14 November 2022

CITATION
Berger V, Sommer C, Boje P, Hollmann J, Hummelt J, König C, Lezius S, Linde Avd, Marhenke C, Melzer S, Michalowski N, Baehr M and Langebrake C (2022), The impact of pharmacists' interventions within the Closed Loop Medication Management process on medication safety: An analysis in a German university hospital. *Front. Pharmacol.* 13:1030406. doi: 10.3389/fphar.2022.1030406

COPYRIGHT
© 2022 Berger, Sommer, Boje, Hollmann, Hummelt, König, Lezius, Linde, Marhenke, Melzer, Michalowski, Baehr and Langebrake. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

The impact of pharmacists' interventions within the Closed Loop Medication Management process on medication safety: An analysis in a German university hospital

Vivien Berger[1]*, Christian Sommer[1], Peggy Boje[1], Josef Hollmann[1], Julia Hummelt[1], Christina König[1,2], Susanne Lezius[3], Annika van der Linde[1], Corinna Marhenke[1,2], Simone Melzer[1], Nina Michalowski[1], Michael Baehr[1] and Claudia Langebrake[1,4]

[1]Hospital Pharmacy, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, [2]Department of Intensive Care Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, [3]Institute of Medical Biometry and Epidemiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, [4]Department of Stem Cell Transplantation, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Background: Single elements of the Closed Loop Medication Management process (CLMM), including electronic prescribing, involvement of clinical pharmacists (CPs), patient individual logistics and digital administration/documentation, have shown to improve medication safety and patient health outcomes. The impact of the complete CLMM on patient safety, as reflected in pharmacists' interventions (PIs), is largely unknown.

Aim: To evaluate the extent and characterization of routine PIs performed by hospital-wide CPs at a university hospital with an implemented CLMM.

Methods: This single-center study included all interventions documented by CPs on five self-chosen working days within 1 month using the validated online-database DokuPIK (Documentation of Pharmacists' Interventions in the Hospital). Based on different workflows, two groups of CPs were compared. One group operated as a part of the CLMM, the "Closed Loop Clinical Pharmacists" (CL-CPs), while the other group worked less dependent of the

Abbreviations: ADKA, German Association of Hospital Pharmacists; ATC, Anatomical Therapeutic Chemical classification; CL-CP, Closed Loop Clinical Pharmacist; CLEO, Clinical, Economical and Organizational; CLMM, Closed Loop Medication Management process; CP, Clinical Pharmacist; CPOE-CDSS, Computerized Physician Order Entry with Clinical Decision Support System; DokuPIK, Documentation of Pharmacists' Interventions in the Hospital DRP, Drug-related problem; EAHP, European Association of Hospital Pharmacists; ICU, Intensive Care Unit; IW, Intervention Week; ME, Medication Error; NCC MERP, National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention; PD-CP, Process Detached Clinical Pharmacist; PI, Pharmacists' intervention; SCT, Stem Cell Transplantation; UKE, University Medical Center Hamburg-Eppendorf.

CLMM, the "Process Detached Clinical Pharmacists" (PD-CPs). The professional experience and the number of medication reviews were entered in an online survey. Combined pseudonymized datasets were analyzed descriptively after anonymization.

Results: A total of 1,329 PIs were documented by nine CPs. Overall CPs intervened in every fifth medication review. The acceptance rate of PIs was 91.9%. The most common reasons were the categories "drugs" (e.g., indication, choice of formulation/drug and documentation/transcription) with 42.7%, followed by "dose" with 29.6%. One-quarter of PIs referred to the therapeutic subgroup "J01 antibacterials for systemic use." Of the 1,329 underlying PIs, 1,295 were classified as medication errors (MEs) and their vast majority (81.5%) was rated as "error, no harm" (NCC MERP categories B-D). Among PIs performed by CL-CPs (n = 1,125), the highest proportion of errors was categorized as B (56.5%), while in the group of PIs from PD-CPs (n = 170) errors categorized as C (68.2%) dominated ($p < 0.001$).

Conclusion: Our study shows that a structured CLMM enables CPs to perform a high number of medication reviews while detecting and solving MEs at an early stage before they can cause harm to the patient. Based on key quality indicators for medication safety, the complete CLMM provides a suitable framework for the efficient medication management of inpatients.

KEYWORDS

pharmacy service (hospital), medication therapy management, medication review, patient safety, closed loop medication management, drug related problems (DRP), pharmacists' interventions, medication error (ME)

Introduction

Drug-related problems (DRPs), defined as events or circumstances in drug therapy that actually or potentially interfere with the intended outcome, lead to preventable negative impact on patients' safety (Aly, 2015). Apart from an economic burden due to prolonged hospital stays or hospital (re-)admissions, DRPs have negative implications on individual patient outcomes, families and healthcare providers (Moyen et al., 2008; Walsh et al., 2017; Boostani et al., 2019; Elliott et al., 2021). While some patients suffer only temporary harm, others never fully return to their previous health status or even die (James, 2013). Without focusing on specific medical specialties, a recent study found that DRPs were responsible for 45% of hospital admissions (Garin et al., 2021). According to previous studies, about a half or more of DRPs can be prevented (Howard et al., 2007; Leendertse et al., 2008; Zed et al., 2008). Part of the DRPs—especially prescribing errors—can be reduced by the implementation of a computerized physician order entry with clinical decision support system CPOE-CDSS (van den Bemt et al., 2000; Velez-Diaz-Pallares et al., 2018). Further improvement of patient safety can be achieved by implementing of clinical pharmacists (CPs), who can help to solve or prevent DRPs at any stage of the medication process (Fortescue et al., 2003; Bedouch et al., 2009; Zaal et al., 2013; Cornu et al., 2014; Cuvelier et al., 2021). CPs in combination with a Closed Loop Medication Management process (CLMM) are highly recommended by the German Association of Hospital Pharmacists (ADKA) at national level and, furthermore, by the European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) (Batista et al., 2020). The CLMM combines electronic prescribing, medication management performed by CPs, patient-orientated pharmaceutical logistics as well as electronic documentation of the administration.

The importance of CPs and their value in the interdisciplinary healthcare team are recognized by various professional societies, especially in the emergency department, intensive care units (ICU), stem cell transplantation (SCT) and as a member of the antimicrobial stewardship program (MacDougall and Polk, 2005; Kumpf et al., 2017; Morgan et al., 2018; Langebrake et al., 2020). While benefits of CPs are becoming more and more visible, clinical pharmacy services are not yet established as a standard in German hospitals. An online survey from 2017 showed that the proportion of hospital pharmacies with integrated clinical pharmacy services was 22% (Schulz et al., 2021). Compared to other European countries, German hospitals are underdeveloped regarding clinical pharmacy services (EAHP, 2019). Additionally, the level of drug supply in Germany is very heterogeneous, with only 8.9% of hospital pharmacies using unit-dose packaging (Schlosser et al., 2020).

In order to strengthen the role of CPs and assess their performance profile, clinical activities need to be documented in a structured way. In Germany, the validated self-reported online documentation and classification system DokuPIK (Documentation of Pharmacists' Interventions in the Hospital), hosted by the ADKA is available for documentation of DRPs and pharmacists' interventions (PIs) (Ihbe-Heffinger et al., 2019). In addition to individual in-house evaluations, the ADKA organizes "Intervention Weeks" (IWs) to collect nationwide data on PIs. Through regular analyses and IWs long-term trends of clinical pharmacy services can be examined (Langebrake et al., 2015; Langebrake et al., 2022). Based on a similar approach, PIs in France can be documented on the Act-IP© website (SFPC, 2016). An observational study by Bedouch et al. evaluated PIs documented on this site during a 30-month period to describe the nature of PIs made across all medical specialties and ward types (Bedouch et al., 2015). While nationwide analyses focusing on the relevance of PIs are rare in literature, there are more published single center analyses (Bosma et al., 2008; Zhang et al., 2012; Zaal et al., 2020; Durand et al., 2022). However, international comparison of studies is difficult because of different settings and a lack of standardization in terms of definitions and methods.

Although key quality indicators, like the CLMM with hospital-wide CPs, have already been successfully established at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE), there is no published data on process-related effects on PIs. For this reason, we aimed to assess daily routine interventions to identify the extent of medication reviews, reasons of PIs and acceptance within this process.

Materials and methods

Hospital setting and datasets

As a maximum care hospital, the UKE is comprised of 14 centers and more than 80 interdisciplinary cooperating clinics, polyclinics and institutes. The clinic has a total of 1,700 beds and treats approximately 90,000 inpatients and 400,000 outpatients per year. It is located in a metropolitan region with a wide catchment area. Nine CPs of the UKE hospital pharmacy participated in the third DokuPIK IW. They documented all PIs they performed on 5 self-chosen days during a 1-month period (1st to 30th November 2021). Patient-related data (e.g., age, sex, renal and/or liver dysfunction) were entered into DokuPIK completely anonymously. To characterize PIs, involved drugs were classified according to the World Health Organization Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2021). DokuPIK offers predefined lists with multiple choices for the categories reason, resulting actions and acceptance of the PIs. There are main categories and subcategories for reasons in DokuPIK, which were validated in a prospective survey-based study (Ihbe-Heffinger et al., 2019). The severity of the medication errors (MEs) was assessed according to NCC MERP taxonomy (NCC MERP, 1998). Through a pseudonymous online survey (SoSciSurvey.de), CPs provided information on their professional experience. Additionally, the average number of medication reviews per week was entered, which were defined as "patient days." Patients can be counted more than once if their medication has been checked on several days per week. For each participating CP, the individual intervention rate was calculated as the performed PIs divided by the reported patient days. For example, when a CP performs 270 medication reviews ($= 2 \times 60 + 3 \times 50$) per week and carried out 81 PIs, the intervention rate is 30/100 patient days. Pseudonymized data from the surveys were combined with the pseudonymized data sets from DokuPIK and anonymized before analysis.

Closed loop medication process at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf

The Safe Medication in Time process is based on the principles of the CLMM. In this process, the first step is the electronic prescription by a physician. In the following, prescriptions are checked by CPs and released for unit-dose production in the hospital pharmacy. The last step is the administration and electronic documentation of the medication by nurses. In the UKE, Soarian Clinicals® (Cerner Health Services Deutschland GmbH, Germany, version 4.5.200) is used as an electronic patient record combined with ID MEDICS® (ID Information und Dokumentation im Gesundheitswesen GmbH & Co. KgaA, Berlin, Germany, version 7.8.39.1916) as a CPOE-CDSS including a comprehensive automatic medication check regarding drug-drug interactions, dose, double prescription, intolerance/allergies as well as direct linkage to the unit-dose production and materials management software. The adult ICU and the SCT units document and prescribe within the program Integrated Care Manager (ICM) (Dräger Medical, Lübeck, Germany, version 13.01), with only rudimentary check of dosages and no other automatic medication checks. They are connected to unit-dose supply *via* an interface, but without daily validation of new prescriptions by the CPs.

Clinical pharmacy services at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf

According to different working areas and underlying supply processes, two groups of CPs can be characterized: As part of the CLMM, CPs validate the medication in the CPOE-CDSS twice a day. This affects 83 wards 6 days per week. The CPs in this

process, hereafter called the "Closed Loop Clinical Pharmacists" (CL-CPs), focus primarily on newly prescribed medication. The operation mode is defined by standardized workflow stages that are closely timed and tied to logistical processes. Within this process, the first step of the CL-CPs is to look at the prescribed medication and whether it is self-consistent. Previous diseases and further laboratory data are checked in case of special risk drugs, interactions or dose adjustments. If CL-CPs have further questions or consider further interventions, they consult physicians, nurses and/or the patients. According to Geurts et al., in most cases the medication reviews of the CL-CPs can be classified as level 2 (treatment review) (Geurts et al., 2012). Due to this process, CL-CPs record a high number of patient days. In addition, in the adult ICU and SCT wards (n = 15), CPs check the whole medication during regular interdisciplinary ward rounds with varying frequency several times per week. The patient population is mainly critically ill with complex medication and laboratory data. The overall review of medication is independent and detached from the CLMM and the associated logistical processes. In the following, this group is named "Process Detached Clinical Pharmacists" (PD-CPs). Based on face-to-face cooperation between CPs, physicians, nurses and/or the patient, the medication reviews can be considered as level 3 (clinical treatment review). Clinical treatment reviews take more time and result in a lower number of patient days. There is no differentiation between full- and part-time CPs considering the number of patient days in either group.

Medical specialties

The different medical subspecialties were grouped into six specialties: surgery, internal medicine, hematology/oncology, neurology, adult ICU and pediatrics. Ear, nose and throat medicine, urology and gynecology were assigned to the surgical specialty. Dermatology and obstetrics were classified to internal medicine. Radiology/radiation-therapy and SCT have been included in the hematology/oncology category.

Definitions

Drug-related problems (DRPs) are events or circumstances in drug therapy that actually or potentially interfere with the intended outcome. A medication error (ME) is a deviation from the optimal medication process that leads or could lead to preventable harm for the patient. MEs can affect any step of the medication process and can be caused by anyone involved, especially physicians, pharmacists or nurses. Pharmacists' interventions (PIs) are defined as actions, discussions or proactive literature research that resolve or avoid DRPs or contribute to an optimal medication use. In this context, the intention of PIs is to influence the physician's prescription (Aly, 2015; ADKA, 2022a).

Data analysis

Data were analyzed anonymously using Excel (Microsoft Corporation, Redmond, United States, version 2016) and SPSS Statistics (IBM, Armonk, United States, version 26). CP characteristics were summarized with median and range. PIs and corresponding classifications were analyzed with absolute and relative (percentage) frequencies. For analysis on ATC level, entries with more than one drug involved (e.g., interactions or double prescriptions) were duplicated for further characterization, as both drugs involved were considered equivalent. Analyses on therapeutic subgroups of drugs were provided by using level 2 of the ATC hierarchical classification (therapeutic subgroup). The acceptance of PIs was calculated based on all PIs except those, where only information was provided to physicians or nurses. In all analyses, data entered as "not known" in DokuPIK were treated as missing values. For group comparisons, the correlations of categorical variables were examined using chi-square (χ^2) or Fisher's exact test. Ordinal (ranked) variables such as the NCC MERP score for MEs were analyzed using Mann-Whitney U Test. A level of significance of $\alpha = 0.05$ was defined.

Results

A total of 1,329 PIs were documented by nine CPs of the UKE within the third DokuPIK IW-2021. Five out of these nine CPs are specialized hospital pharmacists according to national further training regulations. The characteristics of the participating CPs are shown in Table 1.

Depending on the working area and job equivalent of each CP, the number of patient days varied widely. Among their 5,430 reported patient days, the CL-CP subgroup (n = 6) documented 1,125 PIs. In contrast, pharmacists of the PD-CP subgroup (n = 3) performed 170 PIs for a total of 710 patient days. According to the collected data, CPs intervened in every fifth medication review, corresponding to an intervention rate of 21.1/100 patient days. Excluding those PIs in which only information was provided to physicians or nurses (n = 149; 11.2%), the acceptance rate was 91.9%. Non-acceptance was documented due to benefit-risk assessment in 5.4% of the PIs, while proposal rejection occurred in 0.2% and for 0.8% of PIs the outcome remained unknown. The drug related problem could not be solved in 1.7% of PIs.

TABLE 1 Characteristics of CPs.

Clinical Pharmacist	***n* = 9**
Clinical experience in years [median (range)]	4.5 (0.5–15)
Patient days per week [median (range)]	830 (110–1,100)
Intervention rate [median (range)]	21.1 (10.3–79.1)

TABLE 2 Reasons for PIs and acceptance rate.

Intervention type	Number	Percent [%]	Acceptance rate[a] [%]
Administration (total)	**10**	**0.8**	**75.0**
Administration (route)	4	0.3	100.0
Request/Query concerning administration/compatibility	4	0.3	-
Administration (duration)	1	0.1	0.0
Incompatibility or incorrect preparation/reconstitution	1	0.1	100.0
Adverse drug reaction (total)	**4**	**0.3**	**100.0**
Contraindication (total)	**32**	**2.4**	**93.8**
Dose (total)	**393**	**29.6**	**93.0**
(Inappropriate) administration interval	130	9.8	93.9
(Inappropriate) dose	132	9.9	92.1
Failure to adjust dose for organ dysfunction	79	6.0	90.8
TDM not performed or neglected	52	3.9	96.2
Drugs (total)	**568**	**42.7**	**93.0**
(Clear) indication, but no drug prescribed	243	18.3	92.4
(Clear) indication not (or no longer) given	128	9.6	89.6
Inappropriate (or not most suitable) drug in terms of indication	75	5.6	89.2
Inappropriate (or not most suitable) drug formulation in terms of indication	50	3.8	90.0
Double prescription	36	2.7	100.0
Inappropriate (or not most suitable) drug in terms of costs	20	1.5	95.0
Prescription/Documentation incomplete/incorrect	5	0.4	80.0
Generic/Therapeutic substitution	7	0.5	100.0
Drug allergy or medical history not considered	3	0.2	50.0
Transcription error	1	0.1	0.0
Interaction (total)	**73**	**5.5**	**95.7**
Other (total)	**249**	**18.7**	**89.3**
Procurement/Costs	98	7.4	100.0
Advisory service/Drug choice	86	6.5	83.1
Advisory service/Drug dose	64	4.8	88.9
Failure to discontinue relevant drugs pre-/perioperatively	1	0.1	100.0
Total	**1,329**	**100.0**	**91.9**

[a]Acceptance rate of PIs refers to n = 1,180, excluding PIs where only information was provided to physicians or nurses.

Reasons for pharmacists' interventions

The largest proportion of DRPs was caused by the category "drugs" with 42.7% followed by "dose" with 29.6% (Table 2). Less frequently used reasons for PIs were the categories "other" with 18.7% and "interactions" with 5.5%. The further reasons "contraindication," "adverse drug reaction," and "administration" accounted for a total of 3.5%. The most frequently selected reason for a PI with 18.3% was, "(clear) indication, but no drug prescribed." Other relevant reasons for PIs included "(inappropriate) administration interval" (9.8%), "(inappropriate) dose" (9.9%), and "(clear) indication not (or no longer) given" (9.6%). Transcription errors (0.1%) were almost non-existent. Physicians' acceptance rate varied between 0 and 100%, which resulted in an overall acceptance rate of PI 91.9%. Outlier values for acceptance rates could be seen especially in the categories with a low number of documented PIs for example in "administration (duration)" (0.0%) and "drug allergy or medical history not considered" (50.0%).

Drugs and therapeutic subgroups

Altogether, 1,512 drugs were involved in the 1,329 PIs. Out of these, 339 different drugs belonging to 65 level 2 ATC groups (therapeutic subgroup) were documented. As shown in Table 3, the top five therapeutic subgroups accounted for about 50% of all entered PIs. One-quarter of PIs was associated to

TABLE 3 Top five therapeutic subgroups for PIs.

ATC	Therapeutic subgroup	Number PIs	Percent [%]
J01	Antibacterials for systemic use	382	25.3
B01	Antithrombotic agents	147	9.7
N02	Analgesics	114	7.5
A02	Drugs for acid-related disorders disorders	56	3.7
C03	Diuretics	49	3.2
	Other therapeutic subgroups (n = 60)	764	50.5
	Top five therapeutic subgroups	**748**	**49.5**

TABLE 4 Top ten drugs for PIs.

Drug	Number PIs	Percent [%]
Enoxaparin	81	5.4
Ampicillin plus sulbactam	51	3.4
Vancomycin	46	3.0
Levothyroxine	33	2.2
Meropenem	31	2.1
Macrogol	31	2.1
Pantoprazole	29	1.9
Oxycodone	29	1.9
Piperacilline plus tazobactam	27	1.8
Cefuroxime	24	1.6
Other drugs (n = 329)	1,130	74.7
Top ten drugs	**382**	**25.3**

"J01 antibacterials for systemic use." Out of this group, ampicillin plus sulbactam (3.4%), vancomycin (3.0%), meropenem (2.1%), piperacillin plus tazobactam (1.8%) and cefuroxime (1.6%) were also among the top ten drugs most frequently involved in PIs (Table 4). The second most common therapeutic subgroup was "B01 antithrombotic agents" at 9.7% with the top one enoxaparin (5.4%), followed by "N02 analgesics" at 7.5% with oxycodone (1.9%). The ATC groups "A02 drugs for acid related disorders" with pantoprazole (1.9%) and "C03 diuretics" each accounted for less than 5% of the PIs. The other top ten drugs were macrogol (2.1%) and levothyroxine (2.2%).

Medical specialties

The number of PIs varied depending on the size of department and the patient collective. Frequencies of the reasons for PIs according to the different medical specialties are shown in Figure 1. The largest percentage for the category "drugs" was found in neurology (60%). Dose adjustments were most frequently suggested in hematology/oncology (34.6%) and internal medicine (33.5%). The need for advisory service was most pronounced in pediatrics and was reflected with more than 50% in the category "other." Compared with adult medicine (summary of the remaining five specialties), the distribution of reasons for PIs was significantly different in pediatrics ($p < 0.001$).

Within each medical specialty, the therapeutic subgroups were similarly distributed. Relevant subgroups involved in PIs were J01, B01, and N02. In four of six specialties, "J01 antibacterials for systemic use" were represented by one-quarter. Exceptions were pediatrics and neurology. In pediatrics, antibiotics accounted for half of the PIs. In contrast, the focus of PIs in neurology was "N02 analgesics" (10.1%).

Classification of medication errors

Of the total 1,329 PIs, 1,295 (97.4%) were categorized as MEs according to NCC MERP. The vast majority (81.5%) was classified as "error, no harm" (categories B–D), 17.8% as "no error" (category A), and 0.6% as "error, harm or death" (categories E–I). The highest error rating in the IW was category E with a total of eight errors. In these cases, an error occurred that may have contributed to, or resulted in temporary harm to the patient and required initial or prolonged hospitalization. The most common reason for category E was "(clear) indication, but no drug prescribed" (n = 5). Further reasons, each provided once, were "(inappropriate) administration interval" or "(inappropriate) dose" and "inappropriate (or not most suitable) drug in terms of indication". Responsible therapeutic subgroups included "N02 analgesics" (n = 4), "A04 antiemetics" (n = 3) and "J02 antimycotics for systemic use" (n = 1).

Figure 2 shows the NCC MERP ratings considering the number of PI within the two groups of CPs. In the CL-CP group, the highest proportion was categorized as B errors (56.5%), whereas in the PD-CP group, C errors (68.2%)

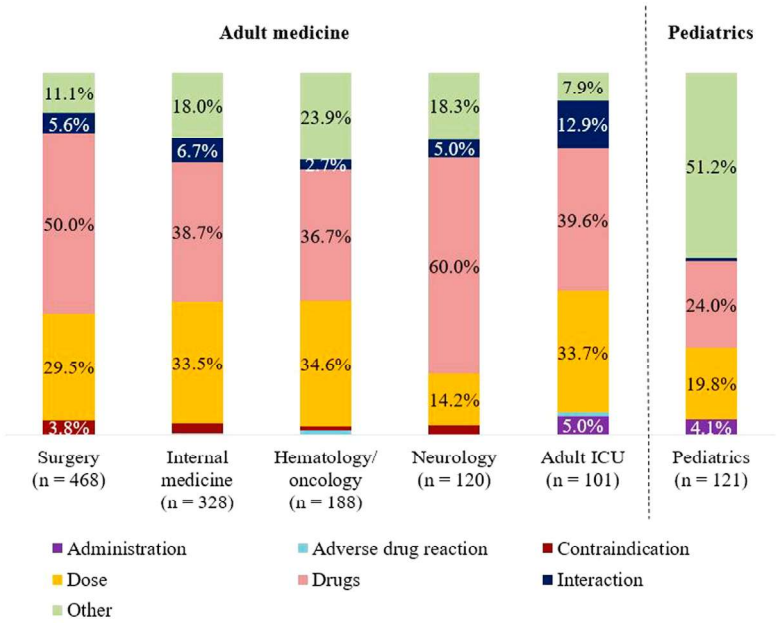


FIGURE 1
Classification of reasons for PIs: Sorting of specialties (adult vs. pediatrics) by descending number of PIs.

dominated. There is a highly significant difference in NCC MERP ratings between the subgroups ($p < 0.001$) with a more than threefold higher proportion of C errors in PD-CP group.

Discussion

In this monocentric analysis, we reported daily routine data on PIs from a university hospital in Germany, where the CLMM and CPs have been implemented hospital-wide for more than a decade. Despite of a comprehensive, CPOE-CDSS, our analysis demonstrates that a huge amount of relevant PIs performed by CPs is still necessary, predominantly with regard to the indication of the drug. For the most part, CPs identified MEs before reaching the patient, which is possible due to regular validation of medication within the CLMM.

Due to closed loop electronic prescribing, more medication reviews become possible during a shorter period of time (Franklin et al., 2007). Our routine data involved a large number of PIs performed by only a few CPs. Compared to the MEDAP study (Kuo et al., 2013)—a cross-sectional observational study, where 62 clinical pharmacists reported 924 PIs during 2 weeks—it is remarkable that in our study 40% more PIs could be documented within half of the time interval (5 days), by significantly less CPs. The higher rate of PIs can be explained by medication reviews within a completely digital CLMM at the UKE.

In another study from Rogers et al. (2016), paper-based prescription charts were checked during a 14-day period by 15 participating organizations in the United Kingdom. They reported 2,782 interventions out of 4,077 medication reviews (68 PI per 100 medication charts). While the number of patient days ($n = 6,140$) is remarkably higher in our data compared to the number of medication charts, the intervention rate reported by Rogers et al. (2016) is more than three times higher. Reasons might be associated to a lack of electronic prescribing in this study. The proportion of MEs due to incomplete prescription, e.g., missing dose or formulation form, was included in the category prescribing errors and not evaluated separately. Therefore, it is difficult to compare results directly.

A first step for physicians in preventing DRPs is to prescribe with the support of a CPOE. While double prescriptions, drug-drug interactions, allergies and overdosing are detected and displayed by CDSS, the alerts must be evaluated by a CP based on the patient's clinical situation. There are several systematic reviews about the impact of a CPOE to reduce the overall number of DRPs, MEs or adverse drug events (Rothschild, 2004; Rommers et al., 2007; Velez-Diaz-Pallares et al., 2018). Apart from the benefits of CPOE-CDSS, the risk is to miss important reports due to over-alerting. In a prospective follow-up study Zaal et al. (2013) reported that only 1.6% of all alerts from a CPOE-CDSS required a pharmacist intervention. However, new errors such as incorrect drug selection from drop-down menus or wording misinterpretations within CPOE systems can also be generated (Brown et al., 2017).

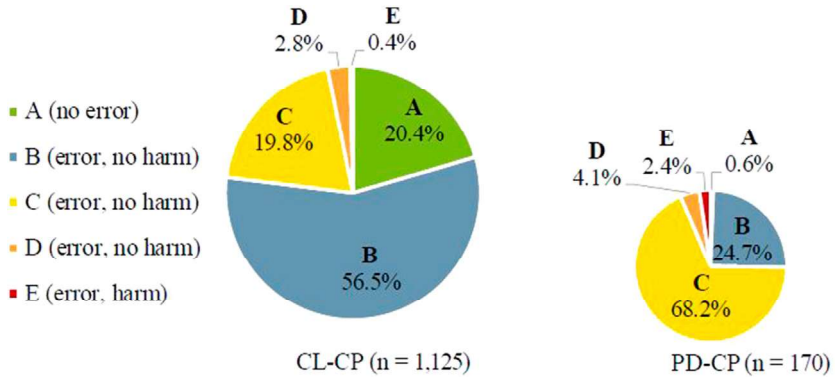


FIGURE 2
Classification of medication errors according to NCC MERP considering the number of PIs within the two groups of CPs. (**Category A**: Circumstances or events that have the capacity to cause error. **Category B**: An error occurred, but the error did not reach the patient. **Category C**: An error occurred that reached the patient, but did not cause patient harm. **Category D**: An error occurred that reached the patient and required monitoring to confirm that it resulted in no harm to the patient and/or required intervention to preclude harm. **Category E**: An error occurred that may have contributed to or resulted in temporary harm to the patient and required intervention. **Category F**: An error occurred that may have contributed to or resulted in temporary harm to the patient and required initial or prolonged hospitalization. **Category G**: An error occurred that may have contributed to or resulted in permanent patient harm. **Category H**: An error occurred that required intervention necessary to sustain life. **Category I**: An error occurred that may have contributed to or resulted in the patient's death).

The high proportion of prescribing errors of 7% found in the MEDAP study might be explained by a missing CPOE-CDSS. In our data, the proportion of errors related to the category "prescription/documentation incomplete/incorrect" is even lower compared to another study from Zaal et al. (2020), where also a CPOE-CDSS was implemented (0.4% vs. 1.2%). Reasons for this could be restrictive default settings of the CPOE at the UKE, where physicians are restricted to the in-house drug list and thus can only prescribe drugs that are actually in stock. Structured datasets make all relevant information available to everyone involved at the point of care. This includes, for example, the type of supply route, information on reimbursement and practical advice on administration. Keeping these up to date requires a high level of data maintenance. Possible causes for an incomplete prescription at the UKE were unstructured datasets in form of notes of physicians in the CPOE-CDSS that did not contain sufficient data on the required medication.

While drug-drug interactions, double prescriptions or transcription errors can be reduced by implementation of a CPOE-CDSS, more complex interventions are expressed by PI regarding questions towards indication and dose adjustment. In our data, reasons for PIs were most frequently classified as drug category (42.7%) and out of these more than one-third was related to PIs with reference to indication. This is comparable to the MEDAP study, where the categories "wrong drug prescribed" and "failure to order needed drug" reached 31.6% of PIs. In contrast, in a French observational study (Bedouch et al., 2015), where 34,522 PIs were documented by 201 CP during a 30-month period, the proportion of PIs referred to reasons of indication was lower with 14.2%. The relatively high proportion at the UKE can be explained by different circumstances. By assigning CPs to specific medical specialties and wards, they can acquire specialist knowledge. Deeply integrated into clinical processes and treatment concepts, more complex interventions can be performed by CPs. In addition to the interprofessional collaboration with physicians and nurses, continuing internal training leads to strengthened knowledge sharing between senior and junior CPs. To reach this level of expertise, it is necessary to perform clinical pharmacy services on a daily basis.

More intensive advisory service to physicians and nurses regarding logistic and administration led to more PI in the category "other" in pediatrics. Particularly in pediatrics, there are more questions about selecting suitable formulations, individual compounding and ordering.

Independent of medical specialty, the therapeutic subgroup "J01 antibacterials for systemic use" were most commonly involved in PIs in our analysis. The high relevance of this group can also be seen in other studies with a proportion of 17%–34% of performed PIs (Rothschild, 2004; Kuo et al., 2013; Bedouch et al., 2015; Salman et al., 2021). Even higher proportion of PI referring to J01 can be seen in pediatrics in our analysis. There are recent studies (Ozdemir et al., 2021; Nasution et al., 2022) addressing the issue of antibiotics in the context of DRP in pediatrics, which underlines the impact of this therapeutic subgroup.

Physicians' acceptance rates of PIs can be used as a quality indicator to evaluate clinical pharmacy services. The overall acceptance rate of PIs in our data was high with 91.9% and is comparable with those of the MEDAP study (89%). In a retrospective study from Durand et al. (Durand et al., 2022b),

they analyzed 2,930 PIs transcribed of CPs over a 6-months period in a French online database (Standardisation et Valorisation des Activités de Pharmacie Clinique, Act-IP©). The reported acceptance rate of PIs for all methods of contact was lower with 82.4%, but for PIs submitted verbal or *via* phone call, acceptance rates were higher than 90%. This correlates with the high acceptance rates at the UKE and the primary method of communication for PIs. In most of the cases, CPs submit PIs orally and less frequently *via* prescription software, because this ensures that relevant information reaches the physician. Apart from the communication level, high acceptance rates at the UKE can be explained by well and long established clinical pharmacy services on a daily basis. Comparing with Germany-wide data from the previous IWs, we see increased acceptance rates (IW-2015: 79.9%; IW-2019: 88.4%) over the time, which corresponds with further development of clinical pharmacy services in Germany (Langebrake et al., 2015; Langebrake et al., 2022).

Comparability to other studies is limited because of different settings, methods and classification of PIs and MEs. Regarding NCC MERP classification, most of MEs were rated as "error, no harm" (category B–D) in our data. This correlates with the MEDAP study, where more than 95% did not result in patient harm. The overall high proportion of "error, no harm" in our data can be explained by two aspects. On the one hand, due to the CLMM an increased number of medication reviews become possible by connecting electronic prescribing (including CPOE-CDSS), logistical processes and daily clinical pharmacy services into a time-structured process. This made a high number of patient days possible, especially in the CL-CP subgroup. On the other hand, our analysis gave insights of CLMM towards severity of MEs. Within the CLMM, CL-CPs review new prescriptions twice a day and can react quickly to changes in the course of the day. Consequently, MEs can be detected at an early stage and reach the patient less frequently. This can be seen by a noticeable higher proportion of B errors in the CL-CP group, which is associated with an increased patient safety. A comparison of the results of the national IW in 2019 provides similar results towards differences in number of PI and NCC MERP ratings of UKE ($n = 5$) and non-UKE participants ($n = 47$) (data not published): While the number of documented PIs in both groups were comparable, the severity of MEs differed with two-thirds of MEs within the UKE group classified as B errors, whereas the majority of MEs in the non-UKE group were rated as C errors (42%). Since to the best of our knowledge there is no published data on PIs performed within the CLMM from other hospitals, these results are unique and provide an important basis for implementing the CLMM.

Several limitations of our analysis need to be addressed. First, both groups of CPs were very heterogeneous in terms of clinical experience, type and extent of medication review, different CPOE-CDSS and number of pharmacists. Routine data were only collected over five working days, which might be too short to represent everyday work. Within the IW, only clinical experience of CPs was queried. However, the acceptance of PIs also depends on other factors, such as method of contact (face to face, by telephone, or prescription software) and the status of the physician (postgraduate or resident) (Bedouch et al., 2012; Falcao et al., 2015; Hilgarth, 2019). A correlation between high intervention rates and rising professional experience as found in the nationwide IWs (Langebrake et al., 2022), could not be investigated due to a limited number of CPs in our data. Although the NCC MERP is an internationally accepted method for scoring the severity of MEs, consequences of MEs are measured at the time of the performed PIs and thus do not reflect the relevance of PIs for the patient. For example, during the IW there was a 10-fold overdose of colchicine that was detected by a CP at an early stage before reaching the patient. The alert of the CPOE was ignored by the physician. According to NCC MERP, this ME was classified as a B error, but would have probably been lethal to the patient. This example highlights the need for implementing a classification system into DokuPIK to rate the relevance of PIs. A recently developed classification system is the CLEO (Clinical, Economical and Organizational) tool, which takes into account the clinical impact of PIs from the patient's point of view (Vo et al., 2021). Therefore, evaluating the relevance of PIs is an important step to further empowering CPs and improving the scalability of clinical pharmacy services.

Through the CLMM, an efficient, safe and cost-effective drug therapy for hospitalized patients can be achieved while encouraging the collaboration of CPs with other healthcare professionals (ADKA, 2022b). The ADKA has set itself the goal of implementing CLMM in all German hospitals within the next 10 years. In accordance with this goal, the role of CPs has been strengthened through legislative changes in the German federal state of Lower Saxony, where CPs became obligatory in 2022.

Necessary digitalization—as a basis of CLMM—is currently being supported in Germany by a law for hospital future, the "Krankenhauszukunftsgesetz" (Bundesgesundheitsministerium, 2020). As recent developments show, there are broad support and relevant reasons for the implementation of CLMM to increase patient safety.

Conclusion

While digital support using CPOE-CDSS can already optimize the medication process, the combination with CPs may further prevent clinically relevant DRPs. In a setting, where CPs are integrated hospital-wide in a structured CLMM, it is possible for CPs to perform a high number of medication reviews while detecting DRPs at an early stage before they can cause harm to the patient. This real-life data

from a long established CLMM highlights the great potential of this process and supports the need to expand its implementation (inter-)nationally. The generalizability of our findings needs to be investigated in future studies, when there is comparable data from further hospital settings and health care systems.

Data availability statement

The original contributions presented in the study are included in the article/supplementary material, further inquiries can be directed to the corresponding author.

Author contributions

CL wrote the concept/study design, performed data collection and continuously revised the manuscript. CL and CS organized the data collection and the database. PB, JoH, JuH, CK, AL, CM, NM, and CS performed the data collection of PIs. SL contributed to the statistical analysis. MB, CL, AL, SM, and CS provided clinical and procedural input and interpretation of the data. VB performed the data analysis and interpretation and wrote the first version of the manuscript. All authors contributed to the manuscript revision and approved the final version of the manuscript.

Funding

The present study was funded by institutional sources.

Acknowledgments

We would like to thank Steffen Härterich, pharmacist at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf, for the intensive system/data maintenance and technical support for all questions concerning software applications.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

ADKA (2022a). ADKA ziele: Closed loop medication management. Available at: https://www.adka.de/adka/adka-ziele/clmm/(Accessed Jul 12, 2022).

ADKA (2022b). Dokumentation Pharmazeutischer Interventionen im Krankenhaus. Available at: https://www.adka-dokupik.de/(Accessed Mar 22, 2022).

Aly, A.-F. (2015). Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). *Arzneiverordnung der Praxis* 42, 99–104.

Batista, A., Polidori, P., and Kohl, S. (2020). Position paper on patient safety. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 28, 129–132. doi:10.1136/ejhpharm-2019-001924

Bedouch, P., Allenet, B., Grass, A., Labarere, J., Brudieu, E., Bosson, J. L., et al. (2009). Drug-related problems in medical wards with a computerized physician order entry system. *J. Clin. Pharm. Ther.* 34 (2), 187–195. doi:10.1111/j.1365-2710.2008.00990.x

Bedouch, P., Sylvoz, N., Charpiat, B., Juste, M., Roubille, R., Rose, F. X., et al. (2015). Trends in pharmacists' medication order review in French hospitals from 2006 to 2009: Analysis of pharmacists' interventions from the act-IP(c) website observatory. *J. Clin. Pharm. Ther.* 40 (1), 32–40. doi:10.1111/jcpt.12214

Bedouch, P., Tessier, A., Baudrant, M., Labarere, J., Foroni, L., Calop, J., et al. (2012). Computerized physician order entry system combined with on-ward pharmacist: Analysis of pharmacists' interventions. *J. Eval. Clin. Pract.* 18 (4), 911–918. doi:10.1111/j.1365-2753.2011.01704.x

Boostani, K., Noshad, H., Farnood, F., Rezaee, H., Teimouri, S., Entezari-Maleki, T., et al. (2019). Detection and management of common medication errors in internal medicine wards: Impact on medication costs and patient care. *Adv. Pharm. Bull.* 9 (1), 174–179. doi:10.15171/apb.2019.020

Bosma, L., Jansman, F. G., Franken, A. M., Harting, J. W., and Van den Bemt, P. M. (2008). Evaluation of pharmacist clinical interventions in a Dutch hospital setting. *Pharm. World Sci.* 30 (1), 31–38. doi:10.1007/s11096-007-9136-9

Brown, C. L., Mulcaster, H. L., Triffitt, K. L., Sittig, D. F., Ash, J. S., Reygate, K., et al. (2017). A systematic review of the types and causes of prescribing errors generated from using computerized provider order entry systems in primary and secondary care. *J. Am. Med. Inf. Assoc.* 24 (2), 432–440. doi:10.1093/jamia/ocw119

Bundesgesundheitsministerium (2020). Krankenhauszukunftsgesetz für die Digitalisierung von Krankenhäusern. Available at: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/krankenhauszukunftsgesetz.html (Accessed Jun 15, 2022).

Cornu, P., Steurbaut, S., Sostaric, S., Mrhar, A., and Dupont, A. G. (2014). Performance of a clinical decision support system and of clinical pharmacists in preventing drug-drug interactions on a geriatric ward. *Int. J. Clin. Pharm.* 36 (3), 519–525. doi:10.1007/s11096-014-9925-x

Cuvelier, E., Robert, L., Musy, E., Rousseliere, C., Marcilly, R., Gautier, S., et al. (2021). The clinical pharmacist's role in enhancing the relevance of a clinical decision support system. *Int. J. Med. Inf.* 155, 104568. doi:10.1016/j.ijmedinf.2021.104568

Durand, A., Gillibert, A., Membre, S., Mondet, L., Lenglet, A., and Mary, A. (2022). Acceptance factors for in-hospital pharmacist interventions in daily practice: A retrospective study. *Front. Pharmacol.* 13, 811289. doi:10.3389/fphar.2022.811289

EAHP (2019). European statements of hospital pharmacy, survey results 2018, statements sections. Available at: https://www. eahp. eu/sites/defau lt/files/eahp_survey_ report_ 201819_1. pdf (Accessed Jun 28, 2022).

Elliott, R. A., Camacho, E., Jankovic, D., Sculpher, M. J., and Faria, R. (2021). Economic analysis of the prevalence and clinical and economic burden of medication error in England. *BMJ Qual. Saf.* 30 (2), 96–105. doi:10.1136/bmjqs-2019-010206

Falcao, F., Viegas, E., Lopes, C., Branco, R., Parrinha, A., Alves, M. L., et al. (2015). Hospital pharmacist interventions in a central hospital. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 22 (2), 94–97. doi:10.1136/ejhpharm-2014-000491

Fortescue, E. B., Kaushal, R., Landrigan, C. P., McKenna, K. J., Clapp, M. D., Federico, F., et al. (2003). Prioritizing strategies for preventing medication errors

and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics* 111, 722–729. doi:10.1542/peds.111.4.722

Franklin, B. D., O'Grady, K., Donyai, P., Jacklin, A., and Barber, N. (2007). The impact of a closed-loop electronic prescribing and administration system on prescribing errors, administration errors and staff time: A before-and-after study. *Qual. Saf. Health Care* 16 (4), 279–284. doi:10.1136/qshc.2006.019497

Garin, N., Sole, N., Lucas, B., Matas, L., Moras, D., Rodrigo-Troyano, A., et al. (2021). Drug related problems in clinical practice: A cross-sectional study on their prevalence, risk factors and associated pharmaceutical interventions. *Sci. Rep.* 11 (1), 883. doi:10.1038/s41598-020-80560-2

Geurts, M. M., Talsma, J., Brouwers, J. R., and de Gier, J. J. (2012). Medication review and reconciliation with cooperation between pharmacist and general practitioner and the benefit for the patient: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 74 (1), 16–33. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04178.x

Hilgarth, H. (2019). Vergleich einer konservativen Visitenteilnahme mit einer telepharmazeutischen Betreuung durch einen Krankenhausapotheker in der Intensivmedizin. dissertation Hamburg, Germany: Universität Hamburg.

Howard, R. L., Avery, A. J., Slavenburg, S., Royal, S., Pipe, G., Lucassen, P., et al. (2007). Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 63 (2), 136–147. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02698.x

Ihbe-Heffinger, A., Langebrake, C., Hohmann, C., Leichenberg, K., Hilgarth, H., Kunkel, M., et al. (2019). Prospective survey-based study on the categorization quality of hospital pharmacists' interventions using DokuPIK. *Int. J. Clin. Pharm.* 41 (2), 414–423. doi:10.1007/s11096-019-00785-8

James, J. T. (2013). A new, evidence-based estimate of patient harms associated with hospital care. *J. Patient Saf.* 9 (3), 122–128. doi:10.1097/PTS.0b013e3182948a69

Kumpf, O., Braun, J. P., Brinkmann, A., Bause, H., Bellgardt, M., Bloos, F., et al. (2017). Quality indicators in intensive care medicine for Germany - third edition 2017. *Ger. Med. Sci.* 15, Doc10. doi:10.3205/000251

Kuo, G. M., Touchette, D. R., and Marinac, J. S. (2013). Drug errors and related interventions reported by United States clinical pharmacists: The American College of clinical pharmacy practice-based research network medication error detection, amelioration and prevention study. *Pharmacotherapy* 33 (3), 253–265. doi:10.1002/phar.1195

Langebrake, C., Admiraal, R., van Maarseveen, E., Bonnin, A., Bauters, T., and Group, E. W. (2020). Consensus recommendations for the role and competencies of the EBMT clinical pharmacist and clinical pharmacologist involved in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 55 (1), 62–69. doi:10.1038/s41409-019-0538-9

Langebrake, C., Hohmann, C., Lezius, S., Lueb, M., Picksak, G., Walter, W., et al. (2022). Clinical pharmacists' interventions across German hospitals: Results from a repetitive cross-sectional study. *Int. J. Clin. Pharm.* 44 (1), 64–71. doi:10.1007/s11096-021-01313-3

Langebrake, C., Ihbe-Heffinger, A., Leichenberg, K., Kaden, S., Kunkel, M., Lueb, M., et al. (2015). Nationwide evaluation of day-to-day clinical pharmacists' interventions in German hospitals. *Pharmacotherapy* 35 (4), 370–379. doi:10.1002/phar.1578

Leendertse, A. J., Egberts, A. C., Stoker, L. J., van den Bemt, P. M., and Group, H. S. (2008). Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in The Netherlands. *Arch. Intern Med.* 168 (17), 1890–1896. doi:10.1001/archinternmed.2008.3

MacDougall, C., and Polk, R. E. (2005). Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin. Microbiol. Rev.* 18 (4), 638. doi:10.1128/Cmr.18.4.638-656.2005

Merp, N. C. C. (1998). National coordinating Council on medication error reporting and prevention. Taxonomy of medication errors. Available at: https://www.nccmerp.org/sites/default/files/taxonomy2001-07-31.pdf (Accessed Mar 24, 2022).

Morgan, S. R., Acquisto, N. M., Coralic, Z., Basalyga, V., Campbell, M., Kelly, J. J., et al. (2018). Clinical pharmacy services in the emergency department. *Am. J. Emerg. Med.* 36 (10), 1727–1732. doi:10.1016/j.ajem.2018.01.056

Moyen, E., Camire, E., and Stelfox, H. T. (2008). Clinical review: Medication errors in critical care. *Crit. Care* 12 (2), 208. doi:10.1186/cc6813

Nasution, E. S., Muchtar, R., and Syahputra, R. A. (2022). The study of drug-related problems in pediatric inpatients utilizing antibiotics in universitas sumatera utara hospital medan, Indonesia. *Open Access Macedonian J. Med. Sci.* 10 (A), 187–191. doi:10.3889/oamjms.2022.7552

Ozdemir, N., Kara, E., Buyukcam, A., Aykac, K., Celiker, A., Demirkan, K., et al. (2021). Evaluation of medication errors in pediatric patients using antibiotics. *Turkish J. Pediatr.* 63 (6), 970–977. doi:10.24953/turkjped.2021.06.004

Rogers, T., Livingstone, C., Nicholls, J., and Wolper, S. (2016). A collaborative evaluation of pharmacy interventions in the care of inpatients in community hospitals. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 23 (6), 348–351. doi:10.1136/ejhpharm-2015-000848

Rommers, M. K., Teepe-Twiss, I. M., and Guchelaar, H. J. (2007). Preventing adverse drug events in hospital practice: An overview. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 16 (10), 1129–1135. doi:10.1002/pds.1440

Rothschild, J. (2004). Computerized physician order entry in the critical care and general inpatient setting: A narrative review. *J. Crit. Care* 19 (4), 271–278. doi:10.1016/j.jcrc.2004.08.006

Salman, B., Al-Hashar, A., Al-Khirbash, A., and Al-Zakwani, I. (2021). Clinical and cost implications of clinical pharmacist interventions on antimicrobial use at sultan qaboos university hospital in Oman. *Int. J. Infect. Dis.* 109, 137–141. doi:10.1016/j.ijid.2021.07.002

Schlosser, S., Eisend, S., Lemmer, L., Melzer, S., Meyerhoff, C., Sarin, S., et al. (2020). *Unit-dose-versorgung in deutschen krankenhäusern*. Berlin: Wissenschaftlicher ADKA-Kongress.

Schulz, C., Fischer, A., Vogt, W., Leichenberg, K., Warnke, U., Liekweg, A., et al. (2021). Clinical pharmacy services in Germany: A national survey. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 28 (6), 301–305. doi:10.1136/ejhpharm-2019-001973

Sfpc (2016). Standardisation et Valorisation des Activités de Pharmacie Clinique. Available at: http://www.actip.sfpc.eu/actip (Accessed Mar 30, 2022).

van den Bemt, P. M., Egberts, T. C., de Jong-van den Berg, L. T., and Brouwers, J. R. (2000). Drug-related problems in hospitalised patients. *Drug Saf.* 22 (4), 321–333. doi:10.2165/00002018-200022040-00005

Velez-Diaz-Pallares, M., Perez-Menendez-Conde, C., and Bermejo-Vicedo, T. (2018). Systematic review of computerized prescriber order entry and clinical decision support. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 75 (23), 1909–1921. doi:10.2146/ajhp170870

Vo, H. T., Charpiat, B., Chanoine, S., Juste, M., Roubille, R., Rose, F. X., et al. (2021). Cleo: A multidimensional tool to assess clinical, economic and organisational impacts of pharmacists' interventions. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 28 (4), 193–200. doi:10.1136/ejhpharm-2020-002642

Walsh, E. K., Hansen, C. R., Sahm, L. J., Kearney, P. M., Doherty, E., and Bradley, C. P. (2017). Economic impact of medication error: A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 26 (5), 481–497. doi:10.1002/pds.4188

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2021). ATC/DDD index. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/(Accessed Mar 24, 2022).

Zaal, R. J., den Haak, E. W., Andrinopoulou, E. R., van Gelder, T., Vulto, A. G., and van den Bemt, P. (2020). Physicians' acceptance of pharmacists' interventions in daily hospital practice. *Int. J. Clin. Pharm.* 42 (1), 141–149. doi:10.1007/s11096-020-00970-0

Zaal, R. J., Jansen, M. M., Duisenberg-van Essenberg, M., Tijssen, C. C., Roukema, J. A., and van den Bemt, P. M. (2013). Identification of drug-related problems by a clinical pharmacist in addition to computerized alerts. *Int. J. Clin. Pharm.* 35 (5), 753–762. doi:10.1007/s11096-013-9798-4

Zed, P. J., Abu-Laban, R. B., Balen, R. M., Loewen, P. S., Hohl, C. M., Brubacher, J. R., et al. (2008). Incidence, severity and preventability of medication-related visits to the emergency department: A prospective study. *CMAJ* 178 (12), 1563–1569. doi:10.1503/cmaj.071594

Zhang, C., Zhang, L., Huang, L., Luo, R., and Wen, J. (2012). Clinical pharmacists on medical care of pediatric inpatients: A single-center randomized controlled trial. *PLoS One* 7 (1), e30856. doi:10.1371/journal.pone.0030856

3.2 Enhancing drug therapy in ostomy patients: Best practice recommendations for medication management

Autoren: Vivien Berger, Matthias Reeh, Martin Scherer, Steffen Härterich, Sven Möller, Eva-Maria A. Wansing, Annika van der Linde, Claudia Langebrake

Journal: PLoS One

Impact Factor: 2,9 (2023)

UKE-Score: 24,167 (2024)

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Enhancing drug therapy in ostomy patients: Best practice recommendations for medication management

Vivien Berger[1]*, Matthias Reeh[2], Martin Scherer[3], Steffen Härterich[1], Sven Möller[4], Eva-Maria Anette Wansing[1], Annika van der Linde[1☯], Claudia Langebrake[1,5☯]

1 Hospital Pharmacy, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, **2** Department of General, Abdominal, Thoracic and Vascular Surgery, Katholisches Marienkrankenhaus, Hamburg, Germany, **3** Department of General Practice and Primary Care, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, **4** Department of Urology, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, **5** Department of Stem Cell Transplantation, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

☯ These authors contributed equally to this work.
* v.berger@uke.de

Check for updates

OPEN ACCESS

Citation: Berger V, Reeh M, Scherer M, Härterich S, Möller S, Wansing E-MA, et al. (2024) Enhancing drug therapy in ostomy patients: Best practice recommendations for medication management. PLoS ONE 19(6): e0305047. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305047

Editor: Mert Tanal, Acibadem Maslak Hospital: Acibadem Maslak Hastanesi, TURKEY

Received: March 23, 2024

Accepted: May 23, 2024

Published: June 6, 2024

Copyright: © 2024 Berger et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.

Funding: This study was sponsored by Coloplast GmbH (https://www.coloplast.de/) with a research grant for the University Medical Center Hamburg-Eppendorf. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abstract

Background

Ostomy surgery is a common procedure that poses various challenges for patients and healthcare professionals. There are numerous guidelines addressing different ostomy-related problems (ORPs) and supporting an interdisciplinary approach for ostomy care, but evidence-based literature for optimizing drug therapy after ostomy surgery is lacking.

Aim

To investigate and characterize typical ORPs in relation to drug therapy and provide best practice recommendations from a pharmaceutical point of view.

Methods

Patients with an ileo- or colostomy were consecutively enrolled in a prospective, interventional monocentric cohort study during hospitalization, with particular attention to medication. A clinical pharmacist assessed DRPs by performing level 3 medication reviews and patient interviews. Pharmacists' interventions (PIs) were evaluated by two senior clinical pharmacists and documented in DokuPIK (Documentation of Pharmacists' Interventions in the Hospital). Following interdisciplinary discussions, physicians either accepted or rejected the proposed changes in drug therapy. Comparisons were made between ileostomy and colostomy patients regarding type and extent of PIs.

Results

Out of the 80 patients included in the cohort, 54 (67.5%) had an ileostomy and 26 (32.5%) a colostomy. In this study, 288 PIs were documented (234 ileostomy *vs*. 54 colostomy), of wich 94.0% were accepted and implemented by the physicians. The most common reason for PIs in both subgroups (29.6% ileostomy *vs*. 26.1% colostomy) was a missing drug

although indicated (e.g. no loperamide, but high stoma output). The proportion of PIs associated with the ostomy was higher in ileostomy patients (48.3% ileostomy *vs*. 31.5% colostomy; p = 0.025). Typical ORPs were extracted and analyzed as case studies including recommendations for their respective management and prevention.

Conclusion

This study highlights the importance of clinical pharmacists being a part of interdisciplinary teams to collaboratively improve ostomy care and patient safety. Especially ileostomy patients are more vulnerable for ORPs in the context of drug therapy and need to be monitored carefully.

Introduction

Have you ever been confronted with the problem that a tablet appeared undissolved in the ostomy bag of an ostomy patient? In this case, what have you done? Do you remember which drug it might have been? Did you find a solution for this problem?

In some cases, these questions reach clinical pharmacists–whether it is a phone call of the surgeon/physician, the WOC (Wound, Ostomy and Continence) nurse, nurses in general, dietitians or the patient himself who is facing this problem. If a whole tablet becomes visible in the ostomy bag, liberation and absorption of the drug is very likely to be impaired. As a result, the drug therapy can lose its effect. Especially during the first weeks and months after ostomy surgery, complications occur more frequently [1, 2].

The limited absorption of drugs in ostomy patients is a relevant problem which is often underestimated as it is rarely detected plus there is a lack of awareness. In contrast, there are international guidelines providing recommendations on the supplementation of nutrients and vitamins [3–6] and nutrition counseling representing an essential part of ostomy care [7, 8].

According to Nightingale et al., especially in patients with a short bowel syndrome, malabsorption of vitamins and nutrients as well as a reduced absorption of drugs needs to be considered [9]. Zanni et al. concluded that jejunostomy and ileostomy patients are more likely to have drug-related problems regarding to drug absorption than colostomy patients [10]. There are some studies and reports that have attempted to point out the absorption problems in ostomy patients [9–16], but evidence-based literature for drug therapy after ostomy surgery is still lacking. The Association of Stoma Care Nurses has developed a summary of guidelines addressing common complications and challenges regarding ostomy care [17]. The summary refers in different sections to the need for daily medication reviews.

Pharmacists encounter ostomy patients in both inpatient and outpatient settings, but the information about the patient's ostomy and potential absorption problems are often insufficient. By improving the flow of information and involving pharmacists more actively, they can provide added value in terms of drug therapy. This has been recognized by the Registered Nurses' Association of Ontario (RNAO), which names pharmacists as key members of the interprofessional team in their best practice guideline for ostomy care [18]. For comprehensive ostomy care, patients need access to expert healthcare professionals. While other healthcare professionals are already involved in ostomy care, there is still a lack of cooperation with clinical pharmacists. In recent years, various professional societies have recognized the importance and impact of involving clinical pharmacists in interdisciplinary teams. This is particularly true for areas such as emergency departments, intensive care units, stem cell transplantation and as a member of the antimicrobial stewardship program [19–22]. Clinical pharmacists can

identify and solve drug-related problems (DRPs) through pharmacists' interventions (PIs), thereby improving patient safety [23–29].

The aim of the study was to systematically investigate DRPs in ostomy patients and evaluate the potential impact of PIs within the subgroups of ileo- and colostomy patients. The primary objective was to raise awareness among healthcare professionals regarding absorption problems, to take action, adapt drug therapy and improve patient safety. In order to enhance drug therapy in ostomy patients, we aimed to provide useful recommendations for the management and prevention of typical DRPs.

Material and methods

Setting and study design

This prospective, interventional cohort study was conducted at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE), Germany. The study was approved by the local ethics committee of the Ärztekammer Hamburg (2021-100645-BO-ff) and registered within the German Clinical Trials Register (DRKS 00027291).

We consecutively included adult ileo- or colostomy patients with an inpatient stay between February 14, 2022 and March 16, 2023. The study participants either had an existing ostomy or a new ostomy was created during the hospital stay. Further inclusion criteria were age $\geq$ 18 years, written informed consent as well as sufficient German language skills. The aim of the study was to improve the drug therapy for ostomy patients through an intensified pharmaceutical medication management. As the primary outcome we defined the extent of PIs to solve DRPs. Secondary endpoints were the classification of DRPs as well as the assessment of pharmaceutical management from the patients' perspective.

The medication process at the UKE is referred to as Closed Loop Medication Management (CLMM) consisting of four elements [30]. In the first step, physicians prescribe medications in the electronic prescribing software (computerized physician order entry with clinical decision support: CPOE/CDSS). These prescriptions are reviewed and validated by clinical pharmacists. Afterwards, the medications are packaged individually for each patient in the hospital pharmacy as part of the unit-dose logistics. As a final step, the administration of the medications is documented in the electronic prescribing software. Within the CLMM, clinical pharmacists perform a large number of medication reviews every day. In this study, in addition to the routine process, a clinical pharmacist performed level 3 medication reviews [31] for ostomy patients during their hospital stay, with a specific focus on ostomy-related problems (ORPs). Proposals for therapy modifications were discussed interdisciplinary with physicians and the WOC nurse. As part of an individual comprehensive consultation, patients were informed about modifications of their drug therapy and special aspects of drug formulations in the context of ostomy therapy in general. To evaluate the outpatient setting patients received a phone call at two points–one week and three months after discharge. From the patient's point of view, pharmaceutical management was surveyed by a pseudonymized questionnaire (online or handwritten). The results of the questionnaire and the challenges in the outpatient setting will be presented in a separate publication. This paper focuses on the results of an intensified medication management during inpatient care and resulting recommendations for the prevention and management of typical ORPs in clinical practice.

Patient and medication data

For the characterization of the patient population, demographic and clinical data including age, sex, type of ostomy (ileo- *vs*. colostomy and temporary *vs*. permanent), diagnoses, surgical procedures, date of surgery and length of hospital stay were assessed. All patient data were collected from the electronic patient record system Soarian Clinicals® (Cerner Health Services

Deutschland GmbH, Berlin, Germany, version 4.5.200). Additional information, including serum electrolytes (creatinine, potassium, sodium and magnesium), was accessible in the patient's record for the medication review.

Both home medication and inpatient prescriptions were evaluated by drug, ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) classification, dosage, interval, route of administration, formulation and duration. The medication data were retrieved from the electronic prescribing software ID MEDICS® (ID Information und Dokumentation im Gesundheitswesen GmbH & Co. KgaA, Berlin, Germany, version 7.8.39).

The home medication was obtained from at least two different sources of information: Scanned medication lists, previous hospital discharge reports, information from the community healthcare provider, and always verified by a patient interview.

Pharmacists' interventions (PIs)

For all PIs, the involved drug(s), the reason for PIs (e.g. dose adjustment, initiation/discontinuation, modification of the dosage form), the resulting action and the acceptance rate were documented according to the DokuPIK criteria (Documentation of Pharmacists' interventions [32]).

Furthermore, we classified PIs into two categories: (a) ostomy-related or (b) regular (independent of an existing ostomy). The classification into ostomy-related PIs was based on a list of drugs from a previous project (see S1 Table). The list includes commonly used drugs for ORPs [33], along with specific reasons for PIs: advice on the selection and dosage or evaluation of a (no longer) existing indication for these drugs. Irrespective of the drug, PIs were assessed as ostomy-related if changing a drug formulation for better absorption was recommended. The classification into (b) regular refers to all PIs that were independent of the ostomy (e.g. discontinued home medication or necessary dose adjustments). The classification of PIs was reviewed by two independent senior clinical pharmacists and consensus was reached.

Definitions

- **Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification**

The ATC classification is a hierarchical system by the World Health Organization (WHO) to divide the active substances of drugs into different groups according to the organ or system which they affect. There are five different levels from the main anatomical group (1st level) to the chemical substance (5th level) [34].

- **Drug-related problems (DRPs)**

Drug-related problems are events or circumstances relating to drug therapy that actually or potentially interfere with the intended outcome and can cause harm to the patient [35].

- **High Output Syndrome (HOS)**

A small bowel ostomy output greater than 1.5 L to 2.0 L within 24 hours is usually considered as a high output syndrome (HOS) [9]. The consequences of a HOS are electrolyte and fluid imbalance up to acute renal failure in severe cases [36]. The type of ostomy, the amount and composition of enteral intake and the volume of gastrointestinal secretion are relevant factors influencing the ostomy output.

- **Medication review**

A medication review is a structured analysis of the patient's drug therapy. The aim is to identify and manage drug-related problems (DRPs) to increase effectiveness and minimize potential risks

associated with drug therapy [37]. In the present study, medication review is classified as level 3 (clinical medication review). In addition to medication and clinical data, there is a face-to-face collaboration between the clinical pharmacist, physicians, nursing staff and the patient [31].

- **Ostomy-related problems (ORPs)**

Ostomy-related problems generally refer to all problems that may occur in association with ostomy care, from physical (e.g. peristomal skin complications, constipation, sexual problems) to psychological changes in everyday life [38]. In this study, ostomy-related problems mainly refer to drug therapy from a pharmaceutical point of view, considering the absorption site and drug formulations.

- **Pharmacists interventions (PIs)**

Regarding DokuPIK PIs are defined as "any communication/action solving and/or avoiding DRPs" and includes the "management of existing DRPs as well as any proactive approach avoiding potential DRPs within the medication use process" [39]. (a) Physicians can accept PIs as a proposal and consequently implement them, (b) they can reject PIs for reasons of risk-benefit assessment or non-acceptance or (c) the outcome is not known.

Statistical analysis

Data were analyzed anonymously using MS Excel (Microsoft Corporation, Redmond, United States, version 2016) and IBM® SPSS Statistics (IBM, Armonk, United States, version 27). Patient characteristics were summarized using median and range. Percentages and frequencies were calculated to characterize prescribed drugs and the associated ATC classification system (considering the 1st and 3rd levels). The acceptance rate of PIs was calculated based on all PIs except those, where only information was provided to physicians, nurses or patients. For group comparisons, categorical variables were examined using chi-square text (χ^2) or Fisher's exact test. Continuous variables were expressed as the median and range and compared using the Mann-Whitney U test. The level of significance was defined as $\alpha = 0.05$.

Results

Patient characteristics

A total of 80 patients were recruited and included in the study, comprising 54 ileo- and 26 colostomy patients. The median age was 63 years with a range of 26 to 84 years. Females accounted for 54.0% of patients. There were no significant differences regarding age and sex between the ileostomy and the colostomy subgroup.

In almost two-thirds of patients, there was a surgical indication for new ostomy formation within the current hospital stay. In 74.0% of these patients, surgery was performed because of a cancer diagnosis. While the reasons for surgical indications were similar, the incidence of new ostomies was found to be significantly higher in the ileostomy group than in the colostomy group ($p = 0.04$). The median number of home medication was three (range 0 to 19) and raised to nine prescriptions (range 3 to 19) during the hospital stay.

Further comparability data is shown in Table 1.

Medication data and pharmacists' interventions

The prescribed drugs were cumulated for the entire hospital stay and classified according to ATC groups. Table 2 summarizes the most relevant ATC groups 1st level and the associated 3rd level subgroups with the most frequently prescribed drugs. In relation to the ATC group, the

Table 1. Patient characteristics differentiated according to the type of ostomy.

	Ileostomy (*n* = 54)	Colostomy (*n* = 26)	*p* value
Age, years [median (range)]	62.5 (26–84)	63.1 (36–83)	0.26
Sex [male; female]	30; 24	13; 13	0.64
Ostomy [new formation; existing]	38; 16	12; 14	**0.04**
Surgical indications for new ostomy formation [n = 50]			
Cancer	27	10	0.48
Inflammatory bowel disease	5	1	1.00
Other	6	1	1.00
Length of hospital stay, days [median (range)]	15 (2–117)	12.5 (2–116)	0.59
Number of drugs			
inpatient prescriptions1, n [median (range)]	8.5 (4–19)	9.5 (3–19)	0.50
home medication at admission, n [median (range)]	2.5 (0–19)	4.5 (0–14)	0.23

[1]Including continued/ongoing home medication and on-demand medication, if administered within the last 24 hours.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305047.t001

proportion of patients of the total study population treated with at least one drug was assessed. Within each ATC group, the two most common drugs were evaluated. For example, within the ATC subgroup "N02B Other analgesics" and antipyretics, 72 patients (90.0% of the total study population) were treated with at least one drug of this subgroup. Here, the top two drugs were metamizole sodium for 68 and paracetamol for 40 patients.

Classification of drugs

Classification and acceptance of PIs

A total of 288 PIs, including 234 in the ileostomy and 54 in the colostomy group were carried out as part of the pharmaceutical medication management focusing on ostomy. Overall, the

Table 2. TOP 4 ATC groups 1st level and the associated 3rd level subgroups with the two most frequently prescribed drugs.

Drug groups (ATC Classification System)	*n* patients (%)	Most frequent drugs (*n* patients)
A–Alimentary tract and metabolism		
A02B Drugs for peptic ulcer and GORD[1]	71 (88.8)	Pantoprazole (66), Esomeprazole (22)
A04A Antiemetics and antinauseants	45 (56.3)	Ondansetron (38), Dimenhydrinate (23)
A06A Drugs for constipation	42 (52.5)	Macrogol, combinations (28), Sodium picosulfate (13)
N–Nervous system		
N02B Other analgesics and antipyretics	72 (90.0)	Metamizole sodium (68), Paracetamol (40)
N02A Opioids	65 (81.3)	Piritramide (42), Oxycodone (40)
N05C Hypnotics and sedatives	38 (47.5)	Zopiclone (27), Melatonin (10)
B–Blood and blood-forming organs		
B05B i.v. solutions[2]	60 (75.0)	Electrolytes (59), Combinations (24)
B01A Antithrombotic agents	76 (95.0)	Enoxaparin (75), Acetylsalicylic acid (12)
B05X i.v. solution additives[2]	38 (47.5)	Combination of electrolytes and trace elements (26), Potassium chloride (24)
J–Antiinfectives for systemic use		
J01D Other beta-lactam antibacterials	52 (65.0)	Ceftriaxone (26), Meropenem (22)
J01X Other antibacterials	43 (53.8)	Metronidazole (44), Vancomycin (14)
J01C Beta-lactam antibacterials, penicillins	26 (32.5)	Piperacillin and BLI[3] (15), Ampicillin and BLI[3] (11)

[1] Gastro-Oesophageal Reflux Disease

[2] B05B: i.v. solutions include solutions for parenteral nutrition or for the electrolyte balance.

B05X: Additives are concentrated solutions containing electrolytes, vitamins or amino acids for correcting electrolyte balance and nutritional status.

[3] BLI = Beta-lactamase inhibitor

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305047.t002

Table 3. Top 5 reasons for PIs sorted by main categories according to DokuPIK.

Reasons for PIs by main categories and subcategories	*n* (%)	Acceptance[a] [%]
Category **Drug**	**175 (60.8)**	**91.4**
(Clear) indication, but no drug prescribed	76 (26.4)	97.3
Inappropriate (or not most suitable) drug formulation in terms of indication	43 (14.9)	90.7
(Clear) indication not (or no longer) given	31 (10.8)	80.6
Category **Other**	**58 (20.1)**	**100.0**
Patient counselling or education	30 (10.4)	100.0
Category **Dose**	**49 (17.0)**	**97.9**
(Inappropriate) dose	18 (6.3)	94.4
Top five subcategories	198 (68.8)	92.8
Total	**288 (100.0)**	**94.0**

[a]Acceptance rate of PIs refers to *n* = 266, excluding PIs where only information was provided to physicians, nurses or patients.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305047.t003

intervention rate was 3.6 PIs per patient. Considering the different ostomy types, the intervention rate in the ileostomy group was 4.3 PIs per patient versus 2.1 PIs in the colostomy group ($p = 0.006$).

The five most frequent reasons for PIs are listed in Table 3 and refer to the main categories "drugs", "other" and "dose". The most common reason accounting for a quarter of all PIs (26.4%) was performed, because a drug was not prescribed even though there was an indication. Altogether, the top five reasons were responsible for more than two-thirds of the PIs (68.8%). All other reasons were involved in less than 5.0% of the PIs. The overall acceptance rate for all PIs was 94.0%, with the highest acceptance rate in the category "other" at 100.0% and the lowest in the category "drugs" at 91.4%.

Ostomy-related PIs

Fig 1 illustrates the distribution of PIs (n = 288) among the subgroups of ileo- and colostomy patients. More than half of the PIs (n = 158; 54.9%) were classified as regular PIs (ostomy-independent). Within the category ostomy-related PIs (n = 130; 45.1%), approximately 86.9% (n = 113) were related to the ileostomy subgroup, while the proportion in the colostomy subgroup was 13.1% (n = 17). There was a statistically significant difference between the subgroups regarding the ostomy-related PIs (p = 0.025). The most frequently involved drugs were loperamide (n = 26; 20.0%) and pectin powder (n = 15; 11.5%), respectively.

Best practice: Medication-associated ostomy-related problems (ORPs)

Within our study, we identified drugs that are frequently associated with ORPs. We elaborated recommendations to solve these problems with a focus on adverse drug effect profile and drug

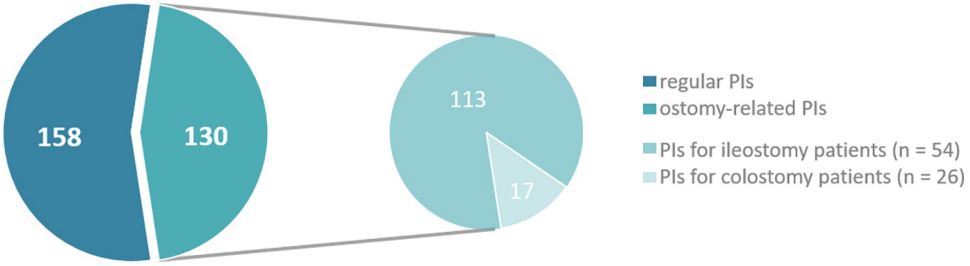


Fig 1. Classification of PIs among the ostomy subgroups ileo- and colostomy.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305047.g001

formulation. Typical clinical cases from the study highlighting potential scenarios and recommendations for optimizing drug therapy are listed in Table 4. Especially for ileostomy patients, the high output syndrome (HOS) is a clinically relevant problem, which requires early diagnosis and appropriate drug treatment. The internal hospital standard for the management of a HOS is shown in Fig 2.

High Output Syndrome (HOS)

The three-stage medication standard for ostomy patients with HOS (Fig 2) developed and implemented at the UKE is shown here as an example for a systematic approach. Apart from the recommendations for fluid and electrolyte (e.g. potassium, magnesium) management, the standard is based on thickening measures (pectin powder) and anti-motility measures (loperamide and opium tincture). Our data demonstrate that the three-step HOS ladder is well implemented, as at least one drug of the HOS standard was prescribed to 45 patients (56.0%) during hospitalization. Primarily, these were ileostomy patients, except for one colostomy patient with a short bowel syndrome. The majority of patients (n = 18) received pectin powder in combination with loperamide (level 2). The triple therapy (level 3) was indicated in 13 patients. There was no patient with opium as a monotherapy.

Discussion

The current study, conducted in a German university hospital, evaluated an intensified medication management of ostomy patients to determine the extent of PIs and to identify DRPs in this special group of patients. Typical, recurring problems from clinical practice were outlined along with the pharmaceutical recommendations as best practice examples. We identified more PIs with a relation to the ostomy for ileostomy patients. The findings of our study suggest that both ileo- and colostomy patients benefit from a pharmaceutical medication management, but ileostomy patients in particular are more vulnerable for problems of drug absorption or HOS.

Intestinal ostomy surgery is a common surgical procedure, with more than 30,000 cases performed annually in Germany [40]. Nevertheless, we are unable to derive the actual number of ostomy patients. Over ten years ago, the number of stoma (ileo-, colo- or urostomies) patients in Germany was estimated at 160,000 [41], but there are no reliable updated numbers. Within our study, cancer was the main indication for ostomy formation, which is consistent with other studies [12, 42]. The number of prescriptions increased by a median of five drugs during hospitalization in both ileo- and colostomy group. In this context, the risk of DRPs increases with a higher number of medications [43].

To the best of our knowledge, there is no study or systematic approach, which focuses on PIs performed within a group of ostomy patients. A first exploratory analysis within our hospital demonstrated beneficial effects of an intensified medication management for ostomy patients [14]. While the literature advocates interdisciplinary collaboration in pre- and postoperative education, focusing on ostomy care, ostomy complications, diet plans or quality of life concerns, there is little information on the role of pharmacists in supporting the evaluation of drug therapy [9, 11, 17, 44]. Based on a nationwide survey in Germany, 91.0% of ostomy patients seek advice from their physician when they have problems with their medication [14]. Only a few sources mention pharmacists in connection with DRPs or switching drug formulations [11, 12, 45]. However, the Registered Nurses' Association of Ontario (RNAO) best practice guideline, which recognizes pharmacists as key members of the interprofessional team, is an exception [18]. As a topic outside of the scope of that document pharmacists' interventions

Table 4. Typical clinical scenarios of ostomy-related problems with pharmaceutical options and recommendations.

Clinical scenario	Ostomy-related problem/ORP	Options and recommendations
***Pain management*:** **Oxycodone extended-release, ER** 58-year-old patient with a formation of a protective ileostomy treated postoperatively with a combination of immediate- and extended-release oxycodone and metamizole (dipyrone). Under current analgesia, the patient complains about pain and the oxycodone extended-release tablets appear in the ostomy bag.	Due to shortened intestine and reduced transit time, drug absorption in ileostomy patients can be reduced. The release of the drug varies depending on the drug formulation. The disintegration time for **extended-release formulations** is prolonged, so that the drug possibly is not or only partially released and absorbed.	• Before adapting the drug formulation, consider whether this patient needs an opioid therapy or whether an analgesic of WHO level 1 is sufficient. • For severe pain, it is recommended to switch to a **transdermal fentanyl patch** to achieve sufficient analgesia. Here, sufficient absorption is ensured by bypassing the gastrointestinal tract. Remember, in cachectic patients the absorption can be reduced. • Check critically in ileostomy patients with an opioid therapy if a constipation prophylaxis (e.g. macrogols) is indicated. It is often included in pain standards, but rather counterproductive in patients with high ostomy output.
***Concomitant medication*:** **Pantoprazole enteric-coated tablets** 71-year-old ileostomy patient currently suffering from high output syndrome with more than 3000 mL/day of stomal effluent. Among other drugs, the patient is treated with a proton pump inhibitor, here pantoprazole (enteric-coated tablet) to reduce gastrointestinal fluid output.	The pantoprazole enteric-coated tablet repeatedly ends up in the ostomy bag. In the context of a HOS, the transit time is often too short for **enteric-coated tablets** to dissolve.	• Do not crush pantoprazole tablets, as the enteric coating will be destroyed and efficacy will be impaired. • Especially in the hypersecretory phase after new ostomy formation, proton pump inhibitors are indicated. • Recommended aut-simile exchange to **esomeprazole tablets (Nexium® mups)**. Due to enteric coated micropellets, it is possible to suspend these tablets in water before administration. • For reasons of cost, pantoprazole tablets are often prescribed as standard.
***Nausea and vomiting*:** **Metoclopramide** 42-year-old patient complains of persistent nausea and is treated with metoclopramide. The patient's underlying disease is ulcerative colitis and several years ago an ileostomy was placed. Currently, the ostomy carries very thin effluent and high volume.	Metoclopramide has an antiemetic effect via blockage of dopamine receptors (mainly D_2) and serotonin receptors (5-HT_3). At the same time, it has a **propulsive effect** via an increasing muscle motility (5-HT_4) and a decreasing tension of the pylorus. The propulsive effect increases ostomy output.	• Postoperative nausea and vomiting (PONV) is a common problem during hospitalization. • The side effects of drugs are often unknown or disregarded until a problem occurs. • Possible alternative for postoperative nausea is **ondansetron** - ideally in form of an orally disintegrating tablet (ODT). Here, the constipating adverse drug effect can be beneficial in the case of high stomal effluent.
***Anti-motility measures*:** **Loperamide** 68 year old patient with an ileostomy and currently suffering from high output syndrome (HOS). Therapy is based on pectin powder (Aplona®) one sachet three times daily and loperamide as hard capsules with a dosage of 4 mg three times a day.	If the ostomy output is considerably increased, both thickening and motility-inhibiting measures are required. In general, better absorption is possible with **liquid formulations**, as the active drug is already present in solution. Thus the absorption process can start immediately without the need for release from the dosage form (so called "liberation").	• Loperamide is available in the form of hard capsules, ODT, drops and oral solution. The switch to a **liquid loperamide** form is preferable. • For liquid formulations, the concentration and volume must be critically examined. Especially with oral solution approved for children, high volumes and additives such as propylene glycol and sweeteners can cause laxative effects. • ODTs are also possible, but more expensive than oral solutions or hard capsules. After liberation Loperamide is absorbed via small intestine and not via the oral mucosa. • Alternatively hard capsules can be opened and stirred into water (off-label use). • Check critically concomitant medication e.g. diuretics or propulsive agents.

(*Continued*)

Table 4. (Continued)

Clinical scenario	Ostomy-related problem/ORP	Options and recommendations
Summary of medication management in ostomy patients: • Consider the type of ostomy ileo- *vs*. colostomy and the duration since ostomy surgery (new *vs*. existing ostomy). • Avoid modified release drug formulations in ileostomy patients (extended release tablets/capsules, enteric-coated tablets/capsules, matrix tablets). • Prefer immediate release drug formulations (drops, sublingual tablets, effervescent tablets) or parenteral drug formulations (transdermal patches, injections/infusions). • Consider concomitant drug therapy and take into account the main and the adverse drug effects (e.g. metoclopramide *vs*. ondansetron against PONV). • Think of ostomy-related problems, ORPs (e.g. HOS, constipation, hypersecretion, nausea and vomiting).		

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305047.t004

for the prevention and management of ostomy-related complications are mentioned. The simple remark in the RNAO guideline indicates that it is a relevant problem in clinical practice.

The importance of medication management for ostomy patients is shown by the evaluation of the PIs. Compared to the median number of PIs performed as part of the routine CLMM process, there were over three additional PIs per ostomy patient case, with a higher proportion for ileostomy patients. Medication reviews were performed on at least two days during the study. In more complex patient cases with a long hospital stay, PIs were still carried out in the following weeks due to queries or problems. The high intervention rate is comparable to the study by Hilgarth et al., where clinical pharmacy services were performed in critical care units in Germany and the intervention rate was 1 PI per patient case [46]. In the PROTECTED-UK study, which also analyzed PIs in critical care units in UK, the average intervention rate was

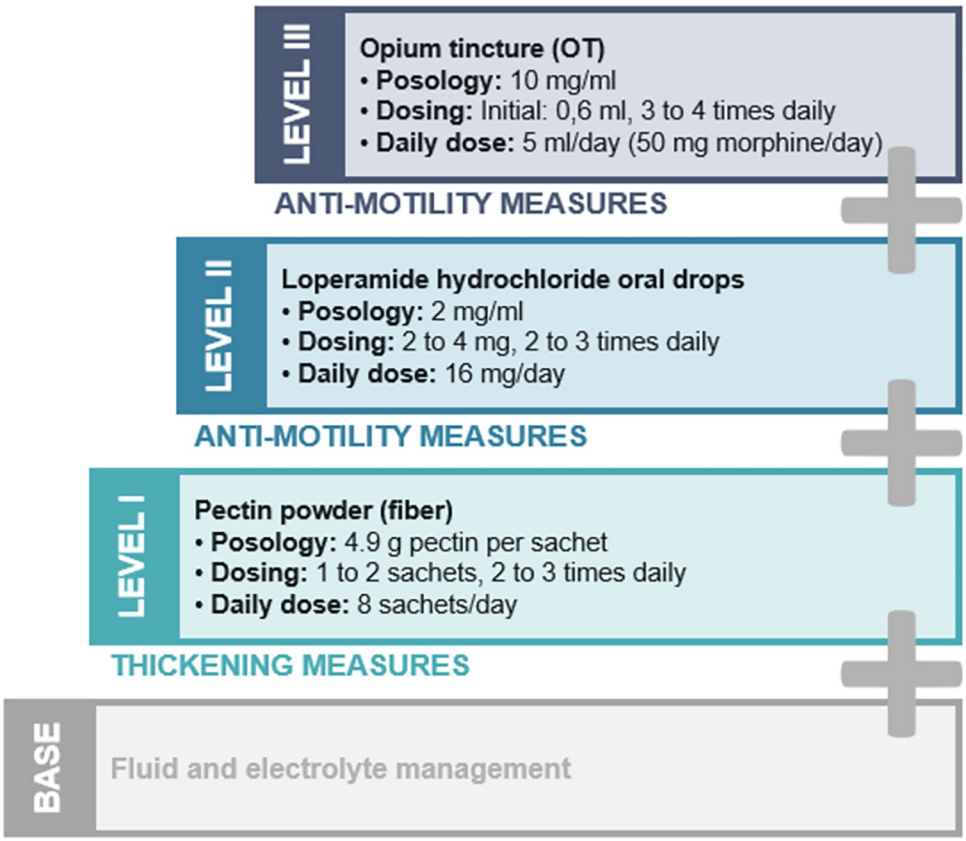


Fig 2. The UKE medication standard for ostomy patients with high output syndrome (HOS).

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305047.g002

1.2 per patient [47]. Here, the higher intervention rate is likewise explained by the more complex patient population. A recent study from Vietnam, which included a defined patient population of hypertensive outpatients and likewise provided patient education, reported 1.9 PIs per patient–without reporting how often each patient was seen [48]. The considerably higher intervention rate within our study can be explained by two aspects: Firstly, the special patient population and secondly, the intensified management over several days including level 3 medication reviews and patient interviews.

For the classification of PIs, the database DokuPIK provides differentiated reasons for PIs [49]. The proportion of PIs targeting suboptimal drug formulation is much higher in ostomy patients, particularly in ileostomy patients, compared to nationwide data on general PIs in Germany (14.9% *vs*. 4.31%) [29]. In terms of indication, literature data varies between 9.5% and 19.1% for a missing indication and in contrast for an untreated indication from 4.5% to 20.3% [24, 29, 50, 51]. Due to direct patient interviews, the rate of patient counseling is considerably high in our study. Patients had the chance to ask questions regarding their medication with no need to focus on ORPs. The category patient counseling is not included in all classification tools for PIs used in other countries [52]. The MEDAP study has demonstrated that communication-based interventions are more prevalent in outpatient settings [53]. While the proportion of interventions involving direct communication with patients was consistent with our data (8.0% *vs*. 10.0%), it is important to highlight that both inpatient and outpatient PIs were assessed in the MEDAP study. The high acceptance rate of PIs in our study results from close collaboration with physicians and a long-established clinical pharmacy service in our hospital. Working together with the WOC nurse was also essential to obtain information about problems such as increased ostomal output.

At the same time, it is important to differentiate how many PIs were exclusively related to the ostomy. A national survey of 107 ostomy patients in Germany revealed that more than half of the patients already had observed a tablet in their ostomy bag [14]. Over 70.0% of these were ileostomy patients. The occurrence of a tablet in the ostomy bag is a common problem described in the literature, especially for ileostomies, but with a lack of incidence data [9, 54, 55]. In ostomy patients, the question often arises as to what extent the absorption of drugs is impaired, due to most oral drugs being absorbed in the small intestine [56]. Zanni et al. examined the absorption profile of drugs, as well as medications that influence intestinal functioning and the risk of vitamin and mineral deficiencies [10]. Especially patients with a small bowel ostomy are more likely to have problems regarding drug absorption [57, 58]. The problem of absorption especially in ileostomy patients with regard to enteric coated or extended release tablets is also addressed by Prinz et al. in their best practice guidelines for discharge planning for patients with a new ostomy [11]. In summary, the higher proportion of ostomy-related PIs in ileostomy patients in our study confirms prior findings that ileostomy patients are more likely to suffer from problems related to drug therapy.

Furthermore, mainly ileostomy patients often experience increased ostomy output or even a high output syndrome, HOS. While clinical management of a HOS is often based on empiric data and small studies, there are no national or international guidelines. Besides fluid and electrolyte management, drug therapy is a key element in reported trials. There are only published practical approaches concerning the management of a HOS [59–64], but there is no guideline. A recent meta-analysis by Lederhuber et al. shows that there are inconsistent definitions of HOS and only limited evidence for a preferable treatment [65]. The most frequently used drugs in included studies were loperamide, somatostatin analogues and omeprazole, but there was no overall effect on stomal output to determine which intervention was most effective. The effect of opium tincture was not evaluated in the meta-analysis of Lederhuber et al., since there were no existing studies at that time. A recently published prospective, noninterventional

study (CLARIFY) evaluated the therapeutic effect of opium tincture over a period of six months [66]. Main findings showed a rapid decrease of stool frequency and no observed risk for dependency after discontinuation of opium tincture. A recent randomized controlled trial by Okdahl et al. confirmed that opium tincture prolongs gastrointestinal transit time and reduces motility without signs of sedation during treatment [67]. These results are consistent with our observations from clinical practice with the internal HOS standard (Fig 2). While pectin powder in combination with loperamide was most frequently prescribed, a triple therapy with additional opium tincture was only necessary for a few patients. Although opium tincture and loperamide have the same mechanism of action (activation of intestinal μ-opioid receptors), synergistic effects have been discussed [68, 69]. The HOS standard was developed based on prescription data at our hospital [14] and is intended to function as a practical approach for other hospitals.

Several limitations of our study need to be addressed. Firstly, we included both patients with a new ostomy and patients with an existing ostomy, regardless of how long ago the ostomy was created. There was no differentiation between emergency *vs*. planned ostomy surgery. The proportion of new ostomies within our study was higher, because patients were identified in collaboration with the WOC nurse, who focuses particularly on this subgroup. In addition, more problems happen to occur in the first few weeks after ostomy formation, so here the intervention rate may be higher than in patients who have been living with an ostomy for several months or even years. However, due to the small number of patients and the very heterogeneous timespan since ostomy surgery, this trend could not be observed in our data. We categorized all ostomies as existing if they were not performed during the current hospital stay. No distinction was made about how long the patient had been living with the ostomy–whether it was one week or several years–which would be important to analyze the differences between the groups more precisely. The number of ileostomy patients was higher than the one of colostomy patients, which means that typical problems in colostomy patients may be underrepresented. Secondly, the number of medications at discharge was not recorded in detail. The patients were only asked about changes in their medication one week after discharge during interviews via telephone. After discharge, there were no medical records, only verbal information from the patients. However, the new prescriptions are particularly relevant for patients because further questions may arise in the outpatient setting.

From clinical practice, we know that problems regarding drug absorption are frequently experienced by ostomy patients. For this reason, it will be even more important to involve clinical pharmacists for medication management and patient education. Based on best practice examples obtained in this study, we aim to provide specific recommendations for frequently occurring problems in the clinical setting from a pharmaceutical perspective regarding drug therapy. Additional evaluations of data from the study regarding the relevance of pharmaceutical management and the patient's perspective from questionnaires and interviews after discharge will be analyzed to investigate problems in the outpatient setting. The implementation of an intensified medication management to a larger number of hospitals and the measurement of patient-reported outcome are key elements for future trials.

Conclusions

Many patients are facing problems due to ostomy formation in the context of drug therapy. However, there are options and solutions to address these problems. As specialists for drug therapy, clinical pharmacists can help to analyze and optimize the medication. Each patient, each ostomy as well as each drug therapy must be considered individually, but standards can be implemented for both the PIs and the therapeutic approaches (e.g. high output syndrome,

HOS). Raising awareness amongst healthcare professionals and patients should be the first step to an overall improvement in patient safety. Subsequently, the collaboration between physicians, WOC nurses and clinical pharmacists should be enhanced. Especially, ileostomy patients benefit from an intensified medication management by clinical pharmacists.

Supporting information

S1 Table. List of drugs and reasons for classification into ostomy-related PIs.
(PDF)

Acknowledgments

First of all, we would like to express our gratitude to all the study participants who dedicated their time to participate in the interviews, without whom this research would not have been possible. Additionally, we would like to thank two clinical pharmacists from the University Medical Center Hamburg-Eppendorf: Nina Michalowski for her assistance in identifying ostomy patients during the routine process, and Alexander Runkel for his contributions to refining the figures.

Author Contributions

Conceptualization: Annika van der Linde, Claudia Langebrake.

Data curation: Vivien Berger, Steffen Härterich.

Formal analysis: Vivien Berger, Steffen Härterich.

Funding acquisition: Annika van der Linde, Claudia Langebrake.

Investigation: Vivien Berger.

Methodology: Annika van der Linde, Claudia Langebrake.

Project administration: Vivien Berger, Annika van der Linde, Claudia Langebrake.

Resources: Sven Möller.

Software: Steffen Härterich.

Supervision: Annika van der Linde, Claudia Langebrake.

Validation: Matthias Reeh, Martin Scherer.

Visualization: Vivien Berger, Annika van der Linde.

Writing – original draft: Vivien Berger.

Writing – review & editing: Vivien Berger, Matthias Reeh, Martin Scherer, Steffen Härterich, Sven Möller, Eva-Maria Anette Wansing, Annika van der Linde, Claudia Langebrake.

References

1. Persson E, Berndtsson I, Carlsson E, Hallén AM, Lindholm E. Stoma-related complications and stoma size—a 2-year follow up. Colorectal Disease. 2010; 12(10):971–6. https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.01941.x PMID: 19519689
2. Murken DR, Bleier JIS. Ostomy-Related Complications. Clin Colon Rect Surg. 2019; 32(3):176–82. https://doi.org/10.1055/s-0038-1676995 PMID: 31061647
3. Sundaram A, Koutkia P, Apovian CM. Nutritional management of short bowel syndrome in adults. J Clin Gastroenterol. 2002; 34(3):207–20. https://doi.org/10.1097/00004836-200203000-00003 PMID: 11873098

4. Matarese LE, O'Keefe SJ, Kandil HM, Bond G, Costa G, Abu-Elmagd K. Short bowel syndrome: clinical guidelines for nutrition management. Nutr Clin Pract. 2005; 20(5):493–502. https://doi.org/10.1177/0115426505020005493 PMID: 16207689

5. Azuz S, Poulsen JL, Vinter-Jensen L, Olesen AE. Drug absorption from oral formulations in patients with short bowel syndrome: a comprehensive update of the literature. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2023; 19(9):577–600. https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2256216 PMID: 37668362

6. Pironi L, Cuerda C, Jeppesen PB, Joly F, Jonkers C, Krznaric Z, et al. ESPEN guideline on chronic intestinal failure in adults- Update 2023. Clinical Nutrition. 2023; 42(10):1940–2021. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.07.019 PMID: 37639741

7. Weimann A, Breitenstein S, Breuer JP, Gabor SE, Holland-Cunz S, Kemen M, et al. [Clinical nutrition in surgery. Guidelines of the German Society for Nutritional Medicine]. Chirurg. 2014; 85(4):320–6.

8. Bischoff SC, Escher J, Hebuterne X, Klek S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr. 2020; 39(3):632–53. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.11.002 PMID: 32029281

9. Nightingale J, Woodward JM, Small B, Nutrition Committee of the British Society of G. Guidelines for management of patients with a short bowel. Gut. 2006; 55 (Suppl 4):iv1–12.

10. Zanni GR, Wick JY. Ostomy care and the consultant pharmacist. Consult Pharm. 2006; 21(4):262–4, 7–70, 72–4. https://doi.org/10.4140/tcp.n.2006.262 PMID: 16669747

11. Prinz A, Colwell JC, Cross HH, Mantel J, Perkins J, Walker CA. Discharge planning for a patient with a new ostomy: best practice for clinicians. J Wound Ostomy Continence Nurs. 2015; 42(1):79–82. https://doi.org/10.1097/WON.0000000000000094 PMID: 25333690

12. de Paula BAP, Alves GCD, Percínio A, Pereira ML, Moraes JT, Sanches C. A Cross-sectional, Descriptive Study of Medication Use Among Persons With a Gastrointestinal Stoma. Ostomy Wound Manag. 2017; 63(9):24–31.

13. Santamaría MM, Villafranca JJA, Abilés J, López AF, Rodas LV, Goitia BT, et al. Systematic review of drug bioavailability following gastrointestinal surgery. European Journal of Clinical Pharmacology. 2018; 74(12):1531–45. https://doi.org/10.1007/s00228-018-2539-9 PMID: 30136101

14. Van der Linde A. Bedeutung der Intensivierung der Pharmazeutischen Betreuung von Stomapatienten.: [Hamburg]: Universität Hamburg; 2019.

15. van der Linde A. Arzneistoffresorption bei Stomapatienten/Stomapatientinnen. coloproctology. 2023; 45(6):389–93.

16. Van der Linde A. Arzneistoffresorption bei Stomapatienten. Krankenhauspharmazie. 2020; 41:125–35.

17. UK. AoSCN. ASCN Stoma Care National Clinical Guidelines. 2019.

18. Ontario. RNAo. Supporting adults who anticipate or live with an ostomy. Registered Nurses' Association of Ontario Toronto (ON); 2019.

19. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. Clin Microbiol Rev. 2005; 18(4):638–+. https://doi.org/10.1128/CMR.18.4.638-656.2005 PMID: 16223951

20. Kumpf O, Braun JP, Brinkmann A, Bause H, Bellgardt M, Bloos F, et al. Quality indicators in intensive care medicine for Germany—third edition 2017. Ger Med Sci. 2017; 15:Doc10. https://doi.org/10.3205/000251 PMID: 28794694

21. Morgan SR, Acquisto NM, Coralic Z, Basalyga V, Campbell M, Kelly JJ, et al. Clinical pharmacy services in the emergency department. Am J Emerg Med. 2018; 36(10):1727–32. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.01.056 PMID: 29475633

22. Langebrake C, Admiraal R, van Maarseveen E, Bonnin A, Bauters T, Group EW. Consensus recommendations for the role and competencies of the EBMT clinical pharmacist and clinical pharmacologist involved in hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2020; 55(1):62–9. https://doi.org/10.1038/s41409-019-0538-9 PMID: 31101890

23. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services, hospital pharmacy staffing, and medication errors in United States hospitals. Pharmacotherapy. 2002; 22(2):134–47. https://doi.org/10.1592/phco.22.3.134.33551 PMID: 11837551

24. Bedouch P, Sylvoz N, Charpiat B, Juste M, Roubille R, Rose FX, et al. Trends in pharmacists' medication order review in French hospitals from 2006 to 2009: analysis of pharmacists' interventions from the Act-IP(c) website observatory. J Clin Pharm Ther. 2015; 40(1):32–40.

25. Jourdan JP, Muzard A, Goyer I, Ollivier Y, Oulkhouir Y, Henri P, et al. Impact of pharmacist interventions on clinical outcome and cost avoidance in a university teaching hospital. Int J Clin Pharm. 2018; 40(6):1474–81. https://doi.org/10.1007/s11096-018-0733-6 PMID: 30367375

26. Viktil KK, Blix HS. The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2008; 102(3):275–80. https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2007.00206.x PMID: 18248511

27. Altowaijri A, Phillips CJ, Fitzsimmons D. A systematic review of the clinical and economic effectiveness of clinical pharmacist intervention in secondary prevention of cardiovascular disease. J Manag Care Pharm. 2013; 19(5):408–16. https://doi.org/10.18553/jmcp.2013.19.5.408 PMID: 23697478

28. Berger V, Sommer C, Boje P, Hollmann J, Hummelt J, Konig C, et al. The impact of pharmacists' interventions within the Closed Loop Medication Management process on medication safety: An analysis in a German university hospital. Front Pharmacol. 2022; 13:1030406. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1030406 PMID: 36452222

29. Langebrake C, Hohmann C, Lezius S, Lueb M, Picksak G, Walter W, et al. Clinical pharmacists' interventions across German hospitals: results from a repetitive cross-sectional study. Int J Clin Pharm. 2022; 44(1):64–71. https://doi.org/10.1007/s11096-021-01313-3 PMID: 34402022

30. Baehr M, Melzer S. Closed Loop Medication Management: Arzneimitteltherapiesicherheit im Krankenhaus: MWV; 2018.

31. Geurts MM, Talsma J, Brouwers JR, de Gier JJ. Medication review and reconciliation with cooperation between pharmacist and general practitioner and the benefit for the patient: a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2012; 74(1):16–33. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04178.x PMID: 22242793

32. Langebrake C, Kantelhardt P. DokuPIK—Ein Dokumentationssystem für Medikationsfehler und Interventionen (Teil II Interventionen). Krankenhauspharmazie. 2009; 30(4):149–55.

33. Gehlen A. Stoma-spezifische Arzneimittelprobleme—Wie gehe ich vor. 8 Kongress für Arzneimittelinformation; Köln.2023.

34. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. 2021. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

35. Aly A-F. Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). Arzneiverordnung in der Praxis. 2015; 42:99–104.

36. Fielding A, Woods R, Moosvi SR, Wharton RQ, Speakman CTM, Kapur S, et al. Renal impairment after ileostomy formation: a frequent event with long-term consequences. Colorectal Dis. 2020; 22(3):269–78. https://doi.org/10.1111/codi.14866 PMID: 31562789

37. Griese-Mammen N, Hersberger KE, Messerli M, Leikola S, Horvat N, van Mil JWF, et al. PCNE definition of medication review: reaching agreement. Int J Clin Pharm. 2018; 40(5):1199–208. https://doi.org/10.1007/s11096-018-0696-7 PMID: 30073611

38. United Ostomy Associations of America. Common Issues, Managing Diet, Mental Health. 2023. Available from: https://www.ostomy.org/3-common-ostomy-issues/.

39. Langebrake C, Ihbe-Heffinger A, Leichenberg K, Kaden S, Kunkel M, Lueb M, et al. Nationwide evaluation of day-to-day clinical pharmacists' interventions in German hospitals. Pharmacotherapy. 2015; 35(4):370–9. https://doi.org/10.1002/phar.1578 PMID: 25884525

40. (Destatis). SB. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik). Available from: https://www-genesis.destatis.de/.

41. Sauer K, Kemper C, Schulze J, Glaeske G. Barmer GEK Heil-und Hilfsmittelreport 2013. Available from: https://www.barmer.de/presse/infothek/studien-und-reporte/heil-und-hilfsmittelreport/heil-und-hilfsmittelreport-2013-1066172.

42. Ambe PC, Kurz NR, Nitschke C, Odeh SF, Moslein G, Zirngibl H. Intestinal Ostomy. Dtsch Arztebl Int. 2018; 115(11):182–7. https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0182 PMID: 29607805

43. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. Brit J Clin Pharmaco. 2007; 63(2):187–95. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02744.x PMID: 16939529

44. Rodriguez T. A basic guide to discharging the postsurgery patient with an ostomy to the community. Nursing made Incredibly Easy. 2023; 21(2):8–14.

45. Strong C, Hall J, Wilson G, Carney K. Common intestinal stoma complaints. BMJ. 2021; 374:n2310. https://doi.org/10.1136/bmj.n2310 PMID: 34556482

46. Hilgarth H, Wichmann D, Baehr M, Kluge S, Langebrake C. Clinical pharmacy services in critical care: results of an observational study comparing ward-based with remote pharmacy services. Int J Clin Pharm. 2023; 45(4):847–56. https://doi.org/10.1007/s11096-023-01559-z PMID: 37029858

47. Rudall N, McKenzie C, Landa J, Bourne RS, Bates I, Shulman R. PROTECTED-UK—Clinical pharmacist interventions in the UK critical care unit: exploration of relationship between intervention, service characteristics and experience level. Int J Pharm Pract. 2017; 25(4):311–9. https://doi.org/10.1111/ijpp.12304 PMID: 27699912

48. Huynh BH, Nathisuwan S, Tragulpiankit P, Nguyen VD, Huynh NH, Vu TLA, et al. Drug-Related Problems and Pharmacists' Interventions in Hypertensive Outpatients: A Multicenter Prospective Study in 3 Vietnamese Hospitals. J Pharm Technol. 2023; 39(6):259–68. https://doi.org/10.1177/87551225231199358 PMID: 37974593

49. Ihbe-Heffinger A, Langebrake C, Hohmann C, Leichenberg K, Hilgarth H, Kunkel M, et al. Prospective survey-based study on the categorization quality of hospital pharmacists' interventions using DokuPIK. Int J Clin Pharm. 2019; 41(2):414–23. https://doi.org/10.1007/s11096-019-00785-8 PMID: 30895502

50. Bouzeid M, Clarenne J, Mongaret C, Pluchart H, Chanoine S, Vermorel C, et al. Using national data to describe characteristics and determine acceptance factors of pharmacists' interventions: a six-year longitudinal study. Int J Clin Pharm. 2023; 45(2):430–41. https://doi.org/10.1007/s11096-022-01526-0 PMID: 36566276

51. Reinau D, Furrer C, Stampfli D, Bornand D, Meier CR. Evaluation of drug-related problems and subsequent clinical pharmacists' interventions at a Swiss university hospital. J Clin Pharm Ther. 2019; 44(6):924–31. https://doi.org/10.1111/jcpt.13017 PMID: 31408206

52. Machado S, Falcao F, das Cavaco AM. Documentation and classification of hospital pharmacist interventions: A scoping review. Brit J Clin Pharmaco. 2023. https://doi.org/10.1111/bcp.15934 PMID: 37870110

53. Kuo GM, Touchette DR, Marinac JS. Drug errors and related interventions reported by United States clinical pharmacists: the American College of Clinical Pharmacy practice-based research network medication error detection, amelioration and prevention study. Pharmacotherapy. 2013; 33(3):253–65. https://doi.org/10.1002/phar.1195 PMID: 23378169

54. Hyland J. The basics of ostomies. Gastroenterol Nurs. 2002; 25(6):241–4; quiz 4–5. https://doi.org/10.1097/00001610-200211000-00003 PMID: 12488686

55. Garg KK, Gautam SKS, Dhiraaj S. Morphine Sustained Release Tablets Becoming Ghost Pill: A Palliative Conundrum. Indian J Palliat Car. 2022; 28(2):224–5.

56. Golub AL, Frost RW, Betlach CJ, Gonzalez MA. Physiologic considerations in drug absorption from the gastrointestinal tract. J Allergy Clin Immunol. 1986; 78(4 Pt 2):689–94. https://doi.org/10.1016/0091-6749(86)90047-3 PMID: 3534051

57. Santamaria MM, Villafranca JJA, Abiles J, Lopez AF, Rodas LV, Goitia BT, et al. Systematic review of drug bioavailability following gastrointestinal surgery. Eur J Clin Pharmacol. 2018; 74(12):1531–45. https://doi.org/10.1007/s00228-018-2539-9 PMID: 30136101

58. Hua SS, Lye EC. Impact of gastric and bowel surgery on gastrointestinal drug delivery. Drug Deliv Transl Re. 2023; 13(1):37–53. https://doi.org/10.1007/s13346-022-01179-6 PMID: 35585472

59. Nightingale JMD. How to manage a high-output stoma. Frontline Gastroenterol. 2022; 13(2):140–51. https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101108 PMID: 35300464

60. Mountford CG, Manas DM, Thompson NP. A practical approach to the management of high-output stoma. Frontline Gastroenterol. 2014; 5(3):203–7. https://doi.org/10.1136/flgastro-2013-100375 PMID: 28839771

61. Mackowski A, Chen HK, Levitt M. Successful management of chronic high-output ileostomy with high dose loperamide. BMJ Case Rep. 2015; 2015. https://doi.org/10.1136/bcr-2015-209411 PMID: 25903209

62. Boutté HJ, Poylin V. High ileostomy output: A practical review of pathophysiology, causes, and management. Semin Colon Rectal S. 2023; 34(2).

63. Baker ML, Williams RN, Nightingale JM. Causes and management of a high-output stoma. Colorectal Dis. 2011; 13(2):191–7. https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.02107.x PMID: 19888956

64. Hampton R, Washburn R. Collaborative Management of High-Output Ileostomy in the Acute Care Setting. J Wound Ostomy Cont. 2019; 46:S48–S.

65. Lederhuber H, Massey LH, Kantola VE, Siddiqui MRS, Sayers AE, McDermott FD, et al. Clinical management of high-output stoma: a systematic literature review and meta-analysis. Tech Coloproctol. 2023; 27(12):1139–54. https://doi.org/10.1007/s10151-023-02830-1 PMID: 37330988

66. Dahlgren D, Hellstrom PM. Medicinal grade opium tincture for severe diarrhea: effect revisited in observational study. Curr Opin Gastroenterol. 2023. https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000985 PMID: 37903075

67. Okdahl T, Mark EB, Nedergaard RB, Knoph CS, Cook ME, Krogh K, et al. Effects of opium tincture on the enteric and central nervous systems: A randomized controlled trial. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2023; 132(5):434–48. https://doi.org/10.1111/bcpt.13850 PMID: 36851814

68. DiBaise JK. Management of short bowel syndrome in adults [Internet]. UpToDate [updated 2023 Feb 06; citied 2023 Dec 22].[Available from: https://www.uptodate.com/contents/management-of-short-bowel-syndrome-in-adults?search=tincture%20of%20opium%20loperamide&source=search_result&selectedTitle=4~129&usage_type=default&display_rank=4.

69. Bechtold ML, McClave SA, Palmer LB, Nguyen DL, Urben LM, Martindale RG, et al. The pharmacologic treatment of short bowel syndrome: new tricks and novel agents. Curr Gastroenterol Rep. 2014; 16 (7):392. https://doi.org/10.1007/s11894-014-0392-2 PMID: 25052938

3.3 Nationwide validation of the CLEO tool to evaluate the relevance of pharmacists' interventions in German hospitals

Autoren: Vivien Berger, Annika van der Linde, Lisa Cuba, Charlotte Horn, Denise Köster, Heike Lanzinger, Katharina Wien, Ha Thi Vo, Pierrick Bedouch, Claudia Langebrake

Journal: International Journal of Clinical Pharmacy

Impact Factor: 3,2 (2024)

UKE-Score: 12,308 (2025)

International Journal of Clinical Pharmacy
https://doi.org/10.1007/s11096-025-02085-w

RESEARCH

Nationwide validation of the CLEO tool to evaluate the relevance of pharmacists' interventions in German hospitals

Vivien Berger[1] · Annika van der Linde[1] · Lisa Cuba[2,3] · Charlotte Horn[4] · Denise Köster[5] · Heike Lanzinger[6] · Katharina Wien[7] · Ha Thi Vo[8,9] · Pierrick Bedouch[10,11] · Claudia Langebrake[1,12]

Received: 10 October 2025 / Accepted: 27 December 2025
© The Author(s) 2026

Abstract

Introduction The clinical relevance of pharmacists' interventions (PIs) is complex to determine. The CLEO tool is a multidimensional scoring system to assess the relevance of PIs across three dimensions: clinical, economic, and organisational impact.

Aim This study aimed to nationwide validate the CLEO tool by clinical pharmacists in German hospitals using structured and representative clinical cases.

Method The German CLEO version was adapted to the German hospital setting and supplemented with practical examples. Fifty up-to-date cases from the inpatient setting were developed in a multistage process following the Identification, Situation, Background, Assessment, Recommendation structure. In the first round, each rater was randomly assigned 20 from the pool of 50 clinical cases, ensuring that all cases were evaluated by multiple raters. After a 14-day washout period, the same 20 cases were reassessed by the same raters. In the second round, all raters from the first round were invited again, and a subset who volunteered assessed another 20 cases after intensified training. Inter- and intra-rater reliability were calculated using Krippendorff's α and the intraclass correlation coefficient (ICC). User feedback was collected through a 16-item questionnaire.

Results A total of 79 pharmacists from 56 hospitals participated in the first round; 27 completed the second round as well. Inter-rater reliability was poor across all three CLEO dimensions (Krippendorff's $\alpha < 0.67$), both overall and among experienced clinical pharmacists. Intra-rater reliability was good for all dimensions (ICC 0.63–0.74), highest for the clinical dimension (0.74). Most raters (77%) needed less than one minute per case. Overall, the CLEO tool was perceived by users as appropriate, precise, acceptable and feasible (mean score 5.36; 7-point Likert scale; 1 = strongly disagree, 7 = strongly agree).

Conclusion Since clinical pharmacy is still a developing discipline in German hospitals, differences in clinical practice and professional expertise complicate the evaluation of PIs. While intra-rater reliability was good, the validation of the CLEO tool in Germany did not achieve satisfactory inter-rater reliability. The CLEO tool may be useful within institutions with shared standards, but broader application across diverse settings in Germany requires additional training, further research and standardisation of clinical pharmacy services.

Keywords Clinical pharmacy · Drug-related problems (DRPs) · Medication error (ME) · Medication review · Pharmacists' intervention · Validation

Impact statements

- We performed a nationwide validation of the CLEO tool in Germany using structured clinical cases based on the ISBAR framework, providing evidence to support the assessment of PIs for patient care.
- The validation demonstrates the existing heterogeneity in clinical pharmacy practice in Germany and emphasises the importance of targeted training and harmonised standards to support the future integration of validated tools like CLEO into clinical practice.
- We developed decision flowcharts as a practical tool to support the implementation of the CLEO tool in hospital practice.

Extended author information available on the last page of the article

Introduction

Medication is the most common healthcare intervention to prevent, treat or manage diseases and health conditions [1]. Apart from the intended effect of a drug, patients may experience preventable and non-preventable harms. According to the Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE), drug-related problems (DRPs) are defined as any event or circumstance involving drug therapy that actually or potentially interferes with desired health outcomes [2]. Besides negative effects on the efficacy and safety of the drug therapy, DRPs can also lead to high costs for the healthcare system [3–7]. As an overarching term, DRPs encompass several subgroups, including medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions [8, 9]. Among these, medication errors are of particular interest because addressing these errors could significantly reduce healthcare costs while improving patient safety. Different strategies have been proposed to minimise medication errors, including the involvement of clinical pharmacists [10–17]. Pharmacists' interventions (PIs), which encompass a wide range of activities, aim to prevent and solve DRPs to optimise drug therapy [18–20].

While clinical pharmacy services have been well-established in many countries for years, Germany has not yet implemented nationwide standards in this area and continues to fall behind [21–23]. The extent and diversity of PIs in German hospitals are systematically documented within the framework of regularly conducted 'intervention weeks' [19]. During this one-month period, the German Association of Hospital Pharmacists (ADKA) invites hospital pharmacists to voluntarily document all PIs performed during a typical work week to generate nationwide benchmark data. To support the further development of clinical pharmacy services that enhance patient safety while reducing healthcare costs, it is essential to provide evidence of the benefits of PIs. Consequently, developing reliable methods to assess the relevance of PIs for patients is of great importance.

The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP) Index, the most widely used tool in clinical practice, in a first step categorises the severity of medication errors based on whether they reach the patient and subsequently according to the severity of the harm caused to the patient [24]. If medication errors are identified and solved early in the medication process before reaching the patient, the NCC MERP index may underestimate the relevance of PIs that prevent serious harm at an early stage. For example, data from the 2021 intervention week at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf showed that 56.5% of PIs were classified as NCC MERP category B, which means that an error occurred but did not reach the patient [20].

Numerous alternative classification systems have been described in the literature. A systematic review by Vo et al. identified 82 tools for evaluating the potential impact of DRPs and/or PIs [25]. The evaluation of PIs proves to be complex, as they target different aspects of patient care, with some PIs primarily support the patient directly, while others also provide economic advantages or optimise organisational resources.

Since most existing classification systems focus primarily on the clinical impact, which refers to the anticipated effect of a PI on the patient's clinical condition and overall health outcomes. Vo et al. developed a multidimensional classification system in France—the CLEO tool—which comprises three categories: clinical, economic and organisational [25–27]. The clinical dimension assesses the potential impact of an PI on patient outcomes from the patients' perspective, the economic dimension considers hospital costs, and the organisational dimension evaluates effects on workflow, effort, and collaboration from the healthcare staff's perspective. CLEO is designed to assess the relevance of overall PIs in the context of DRPs. A few years later, a German translation was developed in Switzerland, along with a validation that confirmed both effectiveness and user acceptance [28]. Recently, CLEO was successfully translated and validated in Vietnam [29]. However, previous validations often included only a small number of raters and/or cases that were not representative of the hospital setting in Germany.

Aim

The aim of our study was to validate CLEO in the German hospital setting using up-to-date clinical cases from inpatient care presented in a structured format. We developed a low-threshold validation method with training materials and invited hospital pharmacists nationwide to assess the reliability of the CLEO tool for broad applicability.

Method

CLEO scale: Adaptation for the German hospital setting

The $CLEO_{de}$ version from Switzerland, originally developed by Stämpfli et al., was adapted for the German hospital setting [28]. For this purpose, clinical pharmacists of the special interest group 'pharmacists' interventions' hosted by the ADKA, participated in an iterative discussion process. While the structure of the three CLEO dimensions remained unchanged, the definitions were refined and supplemented with practical examples and flowcharts (see Results section for details). The "Not determined" category for each dimension of the CLEO scale was removed for the validation study.

Clinical cases: From clinical practice to a structured format

Typical clinical cases from across various medical disciplines were collected by an expert clinical pharmacist at a University Medical Center, with an emphasis on actuality, hospital setting, and a structured format. The cases were developed using the ISBAR (Identification, Situation, Background, Assessment, Recommendation) framework, a structured handover concept for clinical practice to present patient cases systematically, including the introduction of the patient, the situation, relevant history, and the assessment, followed by a recommendation [30]. In a first step, 12 pilot cases were reviewed by five clinical pharmacists of the ADKA special interest group 'pharmacists' interventions'. Based on their feedback, the cases were refined and expanded to a final set of 50 cases, reflecting typical PIs reported from clinical practice. Although the cases were developed at a single center, an independent expert panel of five experienced clinical pharmacists from different German hospitals subsequently reviewed the 50 cases to ensure that they were perceived as representative and appropriate across multiple hospital settings. In an iterative online discussion each case was examined, and consensus was established using a majority agreement approach. To avoid bias, this second group of experts was excluded from the main validation.

Validation process: Assessment of clinical pharmacists' evaluations in two validation rounds

First validation round (V_1)

Clinical pharmacists across Germany working in hospital settings were invited to participate in the CLEO validation via the ADKA mailing list on 6th November 2024, comprising 3,088 members (status November 2024). In the first validation round (V_1), each rater was randomly assigned a set of 20 clinical cases from a total pool of 50 cases for evaluation across the three CLEO dimensions: clinical, economic and organisational. The randomisation was performed using R (version 4.5.0). After a 14-day washout period, each clinical pharmacist was asked to re-evaluate the same set of clinical cases presented in a different order. In V_1, participants completed a self-study training based on the adapted CLEO scale with practical examples and flowcharts as training materials. The overall validation process is shown in Fig. 1.

Second validation round (V_2)

In V_1, substantial heterogeneity was observed in the ratings of the clinical cases, raising concerns about the adequacy of the initial training. Consequently, all participants from V_1 were invited to voluntarily take part in a second round (V_2) conducted five months later. In V_2, this subset of participants evaluated the same sample of 20 clinical cases drawn from the full set of 50. Prior to the assessment, participants were provided with a video tutorial (PowerPoint presentation with audio) that included background information, case structure, and three sample ratings. All participants confirmed that they had watched the training video, and this was verified during the evaluation.

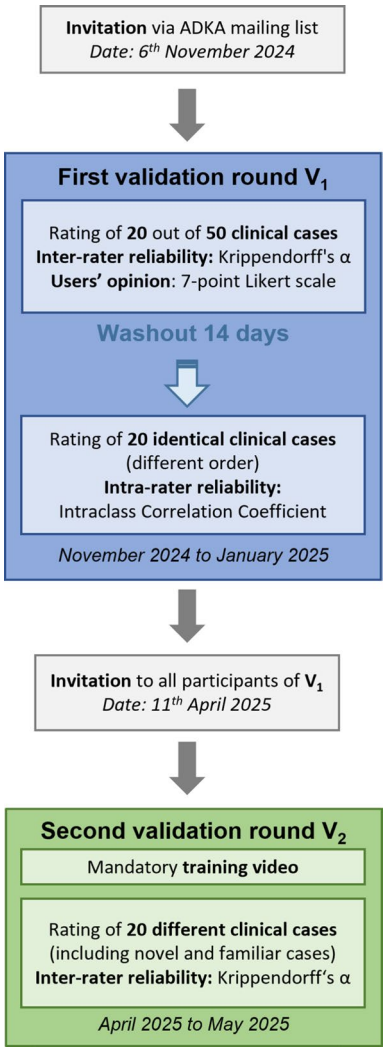


Fig. 1 Validation process of the CLEO tool

Appropriateness, acceptability, precision, and feasibility: Evaluation of the CLEO tool itself

Apart from the clinical cases, the raters evaluated the CLEO tool in terms of appropriateness, acceptability, precision, and feasibility via an online questionnaire conducted in LimeSurvey (https://www.limesurvey.org/de). The questionnaire contained a total of 16 questions, based on a modified

version by AbuRuz [31], which was previously used in other studies [26, 28, 29]. The agreement on the four dimensions was assessed using a 7-point Likert scale (1 = strongly disagree, 7 = strongly agree), with results visualised in Excel (Microsoft Corporation, Redmond, United States, version 2016). The survey was conducted within V_1.

Statistics: Evaluation of inter- and intra-rater reliability

All statistical analyses were conducted using SPSS Statistics (IBM, Armonk, United States, version 29). Inter-rater reliability was assessed using Krippendorff's α for ordinal data involving more than two raters, which also accounts for the number of possible categories [32]. We integrated a macro developed by Hayes and Krippendorff in SPSS [33]. A value of $\alpha \geq 0.80$ indicates high agreement and reliability, 0.67 to 0.79 moderate, and below 0.67 poor inter-rater reliability [34, 35]. We calculated the intra-rater reliability using the intraclass correlation coefficient (ICC), specifically a two-way mixed-effects model with single measurements and absolute agreement ($ICC_{A,1}$) and then determined the means ($\overline{ICC}_{A,1}$) for each dimension. According to Cicchetti, we interpreted the $\overline{ICC}_{A,1}$: < 0.40 as poor, 0.40 to 0.59 as fair, 0.60 to 0.74 as good, and 0.75 to 1.0 as excellent [36].

Ethics approval

In accordance with German regulations on research involving human participants, this study did not require ethical approval, since no patient-identifiable information was accessed [37].

Results

As a first step, the CLEO scale was adapted and expanded to address the needs of hospital settings in Germany. The adaptation primarily concerned the clinical dimension, whose original definitions refer to the prevention of harm or the avoidance of prolonged hospital stays. The limitation of this definition is that some PIs do not directly prevent harm. For example, clinical pharmacists may recommend initiating a statin in a patient with elevated cardiovascular risk, which supports long-term evidence-based therapy even if it does not avert immediate harm. Therefore, the definitions within the clinical dimension were expanded to include PIs that contribute to an appropriate drug therapy. Another important adjustment concerned the addition of typical practical examples to the scale, such as avoiding under- or overdoses in long-term drug therapy, failure to adjust doses in cases of organ dysfunction, avoiding duplicate prescriptions and avoiding drug-drug interactions (supplementary file 1). The clinical relevance of these examples may vary depending on the drug, patient and clinical setting, with potential impacts ranging from minor clinical relevance to major or even life-threatening consequences. Along with the practical examples, decision flowcharts were developed to guide raters through each dimension of the CLEO scale (supplementary file 2).

A total of 50 clinical cases were developed based on the ISBAR framework. Table 1 provides an overview of three selected cases from the validation, along with the corresponding reason for a PI (according to ADKA DokuPIK classification [38]) and the CLEO ratings.

As part of V_1, a total of 79 raters from 56 different hospital settings took part. Approximately one third of the initial participants (n = 27), took part in V_2 of the validation process. Table 2 provides a comprehensive overview of the participant characteristics. All types of hospitals were represented, with a particular focus on University hospitals. Two-thirds of the raters regularly participate in interdisciplinary ward rounds (without direct patient contact).

Inter-rater reliability

In V_1, a total of 79 raters participated, and the results are summarised in Table 3. The inter-rater reliability values for all three dimensions, calculated using Krippendorff's α, remained below 0.67 for all dimensions, resulting in a poor level of agreement. Among a subgroup of 31 raters of V_1 with at least ten years of professional experience in clinical pharmacy services, inter-rater reliability was consistently lower across all three dimensions compared to the overall sample in V_1. In V_2, 27 raters participated. While the agreement improved for the clinical dimension, the economic and organisational dimensions showed lower inter-rater reliability compared to V_1. Across all dimensions, inter-rater reliability remained below 0.67.

Intra-rater reliability

Following a 14-day washout period, 77% of the initial raters (61 out of 79) completed the reassessment required to calculate intra-rater reliability. All three dimensions demonstrated intra-rater reliability values ($\overline{ICC}_{A,1}$) greater than 0.60, indicating good reliability. The clinical dimension showed the highest intra-rater reliability with a $\overline{ICC}_{A,1}$ of 0.74.

User feedback

The full sample of V_1, comprising a total of 79 raters, responded to a total of 16 questions regarding the CLEO tool, its individual dimensions, and its applicability in clinical practice. The mean user agreement rating was 5.36 on

Table 1 Clinical case examples following the ISBAR framework, reason for PI and associated CLEO ratings

Example 1:	
Identification	**I**: 72-year-old woman
Situation	**S**: Medical speciality: Cardiology. Current diagnosis: Pyelonephritis
Background	**B**: Empiric treatment of pyelonephritis started four days ago with IV ceftriaxone (2 g once daily). Enterococcus faecalis was identified in the urine culture.
Assessment	**A**: Empiric therapy with ceftriaxone is being continued, despite the availability of a targeted therapy option based on the antibiogram. Ceftriaxone also increases the risk of a Clostridioides difficile infection.
Recommendation	**R**: Targeted antibiotic therapy for E. faecalis detection with IV ampicillin (2 g three times daily). The pathogen is tested as sensitive in the antibiogram. The costs for both antibiotic regimens are comparable.
Reason for PI	Inappropriate or not most suitable drug in terms of indication
CLEO rating	
***Cl**inical*	**Moderate (2)** → The PI contributes to adequate and/or guideline-based drug therapy.
Economic	**No change (0)** → The PI does not lead to any change in the hospital's direct costs.
Organisational	**Negative (-1)** → The PI has a negative impact on the time and effort required for the treatment process.
Example 2:	
Identification	**I**: 84-year-old man
Situation	**S**: Medical speciality: ENT (Ear, nose and throat)
Background	**B**: Medical history: Rheumatoid arthritis treated with methotrexate (MTX) 15 mg orally once weekly. Renal function: eGFR = 63 ml/min
Assessment	**A**: Medication error: On admission to the ward, MTX was incorrectly prescribed at a dose of 15 mg orally once daily. The patient has been taking this incorrect dose for the last five days.
Recommendation	**R**: Adjustment of the dosing interval to once weekly. Supportive measures (IV hydration, calcium folinate) will be carried out under hematological monitoring on the normal ward. Daily intake of MTX may result in fatal toxicity.
Reason for PI	(Inappropriate) dose
CLEO rating	
Clinical	**Avoids fatality (4)** → The PI prevents serious to potentially life-threatening harm.
Economic	**Increase in cost (-1)** → The PI increases the hospital's direct costs due to additional monitoring (pharmacological measures and blood-level monitoring).
Organisational	**Positive (1)** → The PI improves the level of knowledge within the treatment process.
Example 3:	
Identification	**I**: 56-year-old woman
Situation	**S**: Medical speciality: Gynecology
Background	**B**: Long-term medication: Citalopram tablets 20 mg, taken once daily in the evening (indication: depression). Clinical notes: The patient reports sleep disorders during inpatient stay.
Assessment	**A**: Citalopram has a stimulating effect and is usually taken in the morning.
Recommendation	**R**: Change the administration time of citalopram from evening to morning.
Reason for PI	Administration (duration)
CLEO rating	
Clinical	**Minor (1)** → The PI has a low clinical impact on the patient in terms of knowledge and quality of life.
Economic	**No change (0)** → The PI does not lead to any change in the hospital's direct costs.
Organisational	**Neutral (0)** → The PI has no impact on the treatment process.

the 7-point Likert scale. A detailed overview of the results is provided in Fig. 2. CLEO was perceived as appropriate (mean = 5.53; standard deviation = 1.07), precise (5.40; 1.38) as well as acceptable and feasible (5.22; 1.30) for evaluating the potential relevance of PIs. The average time required by raters to assess one clinical case varied, with 23% needing more than 1 min, 58% between 30 s and 1 min, and 19% less than 30 s.

Table 2 Characteristics of participants in V_1 and V_2

	V_1		V_2	
	Number	Per cent	Number	Per cent
Type of hospital				
University hospital	30	38.0	10	37.1
Maximum care hospital	19	24.0	8	29.6
Hospital of full medical care, specialist hospital	8	10.1	3	11.1
General hospital	21	26.6	6	22.2
Other	1	1.3	0	0
Pharmaceutical focus of daily work (multiple selection possible)				
Ward rounds (without patient contact)	50	63.3	13	48.1
Drug information service	41	51.9	8	29.6
Ward rounds (with patient contact)	29	36.7	11	40.7
Logistics and medication dispensing	26	32.9	8	29.6
Consultation service	19	24.1	14	51.9
Medication review supported by a CPOE/CDSS[a]	19	24.1	8	29.6
Medication reconciliation at hospital admission	13	16.5	4	14.8
Pharmaceutical manufacturing (non-sterile compounding, cytotoxic preparation)	7	8.9	2	7.4
Discharge management	2	2.5	0	0
Professional experience of participating pharmacists				
Expert clinical pharmacist (according to advanced training)	47	59.5	20	74.1
Clinical pharmacy services, years				
< Five years	28	35.4	8	29.6
Five to ten years	24	30.4	10	37.1
> Ten years	27	34.2	9	33.3
Total participants	**79**	**100.0**	**27**	**100.0**

[a] *CPOE/CDSS* Computerised Physician Order Entry / Clinical Decision Support System

Table 3 Summary of inter- and intra-rater reliability results from the validation process

Validation round	Rater (n)	Type of reliability	CLEO categories		
			Clinical	Economic	Organisational
V_1 (full sample)	79	**Inter-rater**	0.48	0.55	0.35
V_1 (subgroup ≥ ten years)	31	**Inter-rater**	0.42	0.49	0.31
V_2 (subsample from V_1)	27	**Inter-rater**	0.54	0.47	0.31
V_1 (14-day washout)	61	**Intra-rater**	0.74	0.69	0.63

Discussion

We adapted the CLEO tool to the context of clinical pharmacy practice in German hospitals, introducing content modifications and supplementing the original scale with practical examples. The adapted version was validated in a nationwide study involving hospital pharmacists from all levels of care and with diverse professional experience, thus reflecting the heterogeneity of clinical practice in German hospitals. Intra-rater reliability was consistently good across all dimensions, whereas inter-rater reliability remained at a poor level. Overall, raters evaluated the adapted CLEO tool as a suitable and well-accepted instrument for assessing the relevance of PIs.

Factors influencing reliability

Several factors can influence the reliability estimates of validation studies and should be considered when interpreting the results. Beyond the scoring tool itself, important variables include the characteristics of the clinical cases, the study objective, the number, qualifications, and training of

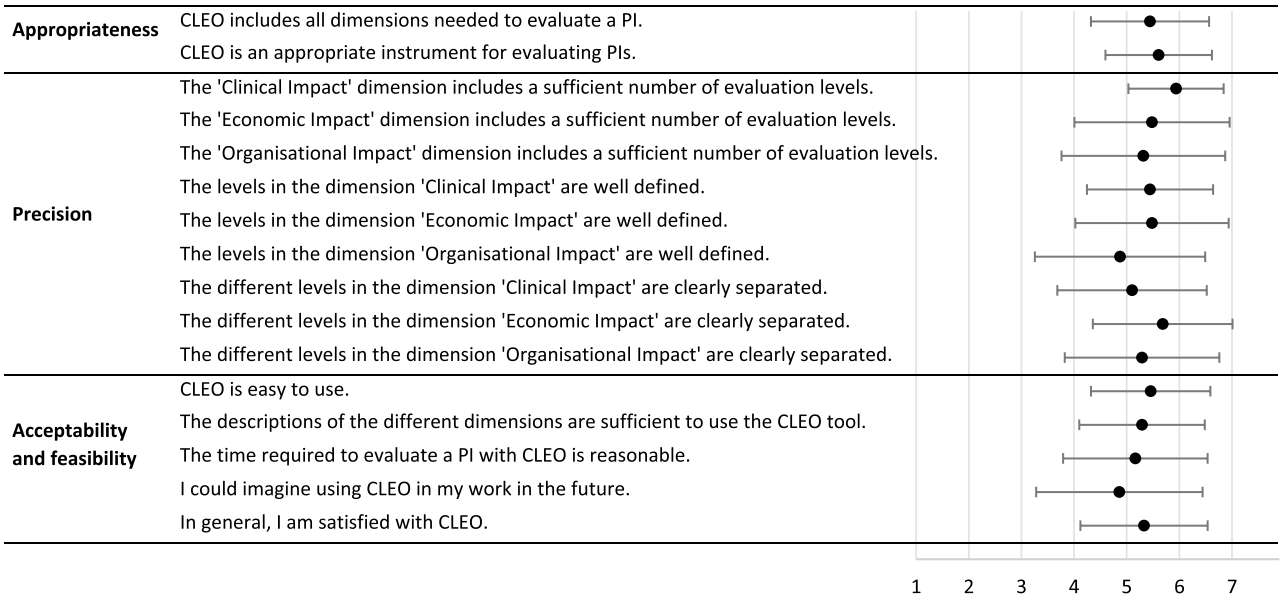


Fig. 2 Users' agreement on appropriateness, precision, acceptability and feasibility of the CLEO tool was measured using a 7-point Likert scale (1 = strongly disagree, 4 = neutral, 7 = strongly agree; mean ± standard deviation)

Table 4 Comparison of CLEO studies

Study objective	Original development of CLEO [39]	German translation and validation [28]	Vietnamese translation and validation [29]	German adaptation and nationwide validation
Author(s), published year	Vo et al., 2015	Stämpfli et al., 2019	Nguyen et al,. 2024	Berger et al., (present study)
Country, setting	France Six hospitals	Switzerland Three hospitals	Vietnam Six hospitals	Germany 56 hospitals
Number, structure and source of clinical cases	30 for internal and 60 cases for external reliability Descriptive cases Retrospective from database	Ten cases Descriptive cases Literature and CLEO validation study	100 cases Descriptive cases Retrospective from nine hospitals	20 out of 50 cases Structured case format Newly designed cases
Quality and number of raters	Internal: seven experts of the French Society of Clinical Pharmacy External: seven expert clinical pharmacists	Ten clinical pharmacists Different level of experience	Seven clinical pharmacists Minimum five years of experience	Inter-rater: 79 (V_1) *vs.* 27 (V_2) Intra-rater: 61 clinical pharmacists Different level of experience
Rating method	Individual-based rating	Individual-based rating	Individual-based rating	Individual-based rating
Inter-rater reliability	Intra-class correlation (internal *vs.* external)	Intra-class correlation	Intra-class correlation	Krippendorff's α (V_1 *vs.* V_2)
CL	0.69 *vs.* 0.65	0.63	0.71	0.48 *vs.* 0.54
E	0.82 *vs.* 0.81	0.65	0.86	0.55 *vs.* 0.47
O	0.42 *vs.* 0.50	0.30	0.56	0.35 *vs.* 0.31
Intra-rater reliability	Intra-class correlation Washout: one month	Intra-class correlation Washout: seven days	Intra-class correlation Washout: one month	Intra-class correlation Washout: 14 days
CL	0.82	0.76	0.79	0.74
E	0.92	0.85	0.84	0.69
O	0.74	0.53	0.56	0.63

CL clinical, *E* economic, *O* organisational, V_1 first validation round, V_2 second validation round

the raters, as well as the statistical approach applied. Contextual aspects such as institutional practices and cultural differences may also play a role. The following sections discuss these factors in more detail. Table 4 summarises validation characteristics, methods, and outcomes across the different CLEO studies.

In the original study by Vo et al., the "Not determined" option was not provided to raters during the validation. This option was added after validation of the study. Similarly, in the validation study conducted in Vietnam, this category was not available. Therefore, we also omitted this category for the purpose of validation to ensure that raters would not select it prematurely without thoroughly evaluating the available information. Only in the Swiss validation by Stämpfli et al. this option was directly provided to raters.

Structure of clinical cases

A literature review showed that most model cases in validation studies were derived from databases or validated cases from the literature [28, 29, 39–42]. Unlike the typical descriptive format, we used a structured approach to present information in an easily accessible way and to minimise raters' perception of being tested [43, 44]. To achieve this, we used the ISBAR framework for clinical handovers [45]. The time required for evaluation was generally short with 77% of raters indicating that assessing the three CLEO dimensions took less than one minute.

Study objective

Differences in reliability outcomes across studies may in part be explained by the different study objectives. While previous studies primarily aimed to validate the original CLEO tool within small expert panels, the present study focused on adapting the scale to German hospital practice and testing its reliability at a national level, with the aim of integrating it into the national ADKA-DokuPIK database. This is particularly relevant as the number and selection of raters can substantially influence the outcomes of validation studies [46]. Compared to previous CLEO validations, which included only seven to ten raters from three to six hospitals, our study involved a substantially larger number of raters (27 to 79) and more than 50 different hospitals [26, 28, 29, 40, 42]. We invited all interested hospital pharmacists in Germany to participate, irrespective of their professional or scientific experience. By selecting a small group of experts from a limited number of sites, the results may yield more favourable reliability estimates, as their perspectives on clinical practice are likely more aligned, leading to more consistent assessments. In terms of methodology, it is recommended to increase the number of raters to enhance the validity and generalisability of the results [47–49]. Thus, the high number of involved raters may partly explain the substantial variability in our findings.

The heterogeneity observed in the ratings during V_1 indicates that raters may have been evaluating the underlying DRP and its severity rather than the PI, as it was actually intended. To address this potential training-related problem, a mandatory training video—including case examples to explain the classification into the three dimensions of the CLEO tool—was implemented prior to V_2. Nevertheless, the training intervention had no measurable effect on inter-rater reliability.

Differences in statistical approaches

Before implementation in clinical practice, scoring systems must be evaluated in terms of reliability and validity, as these represent the most essential standardised criteria for any scientific measurement instrument [50–52]. The reliability estimates evaluate the stability of measures, including inter-rater reliability (agreement between different raters) and intra-rater reliability (consistency of repeated assessments). In our study, inter-rater reliability was calculated using Krippendorff's α, a method suitable for multiple raters, ordinal data, and datasets with missing values [33]. Compared with CLEO validations in France, Switzerland, and Vietnam [28, 29, 39] inter-rater reliability in our study was substantially lower. This difference may partly be due to the use of Krippendorff's α, a more conservative method that generally yields lower values than the ICC used in previous CLEO validations [53–55]. Intra-rater reliability was assessed via a test–retest approach, for which we calculated the ICC after a 14-day washout period, consistent with the methodology applied in previous CLEO studies [28, 29, 39].

Contextual factors in German hospitals

Beyond methodological differences, contextual factors may also account for the observed discrepancies. In France, the CLEO tool has been well-established for many years and is considered the gold standard, as reflected by its use in multiple national studies across both inpatient and outpatient settings [56–58]. The higher reliability values reported in the Swiss study may likewise reflect contextual advantages, as the CLEO tool had already been integrated into hospital pharmacy practice before evaluation. In addition, the number of cases and raters was more limited in Switzerland. Moreover, although both validations were conducted in German, the CLEO version applied in Switzerland was not identical to our adapted version. These methodological differences may at least partly explain the higher reliability values observed in the Swiss study.

Another factor that may have contributed to the heterogeneous results in our German cohort is the variability in the scope and intensity of clinical pharmacy services across

institutions [23]. Currently, there are no national standards for ward-based clinical pharmacy services in Germany, and practice levels differ across institutions. This local variation likely contributes to inconsistencies in the evaluation of PIs. The ADKA is in the process of developing a national standard to address this issue.

Implications for clinical practice

The validation followed methodological standards to enable wider implementation of the CLEO tool in Germany. While this broader approach may naturally lead to greater variability in ratings, it provides a more realistic view of the tool's applicability in routine practice. Nevertheless, the results did not demonstrate sufficient reliability, irrespective of the raters' experience or the intensity of the training provided. However, the use of the CLEO tool can still be valuable if applied under standardised conditions by trained raters. Importantly, it provides a validated, easy-to-use method to document the value of clinical pharmacy services, which remains highly relevant for healthcare policy and for demonstrating the impact of PIs. Moreover, the CLEO tool has been increasingly adopted internationally, illustrating its growing acceptance across different healthcare systems [59–61]. Nevertheless, our findings emphasise that a validation status of a scoring system alone does not guarantee applicability across diverse clinical contexts. The specific conditions under which a tool was validated must be critically evaluated prior to the integration into daily practice.

Strengths and limitations

One of the strengths of our validation approach was the large number of participating clinical pharmacists and the diversity of the involved hospital settings. There is a potential risk of selection bias, as individuals with a higher level of motivation may have been more likely to participate. A novel aspect of our validation design was the use of the ISBAR structure. Due to the concise structure, raters may have received insufficient information or found certain cases difficult to interpret. The inclusion of the same raters in both validation rounds may cause learning effects. A general limitation is that clinical pharmacists assess the relevance of their own work.

Conclusion

The nationwide validation of the CLEO tool in Germany demonstrated that the number and selection of the raters, but also the diversity of hospital settings have a considerable influence on the outcomes. Despite training intervention, inter-rater reliability across all three dimensions for the CLEO tool remained poor. These findings strongly indicate the need for further research to develop a broadly applicable and reliable approach for assessing the relevance of PIs. Nevertheless, CLEO may still be useful in smaller, well-aligned groups operating under shared standards and defined frameworks.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1007/s11096-025-02085-w.

Acknowledgements We cordially thank the members of the special interest group 'pharmacists' interventions' hosted by the ADKA, the German Association of Hospital Pharmacists for their valuable input and their support in promoting the validation process. We also sincerely thank all clinical pharmacists who participated in the validation by assessing clinical cases.

Author contributions Vivien Berger: Writing—original draft, methodology, investigation, formal analysis. Claudia Langebrake: Conceptualisation, methodology, supervision, validation, writing—review & editing. Denise Köster: Formal analysis, methodology. Annika van der Linde: Investigation, methodology, resources, writing—review & editing. Charlotte Horn, Lisa Cuba, Heike Lanzinger, Katharina Wien: Resources, writing—review & editing. Hà Thi Vo, Pierrick Bedouch: Supervision, validation, writing—review & editing. All authors meet the criteria for authorship and have approved the final manuscript.

Funding The authors declare that no funds, grants, or other support were received during the preparation of this manuscript.

Data availability The clinical cases and datasets from this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Declarations

Competing interest The authors declare no competing interests.

Ethics approval In accordance with German regulations on research involving human participants, this study did not require ethical approval, since no patient-identifiable information was accessed [37].

Consent to participate Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

References

1. World Health Organization. Medication safety in polypharmacy: a WHO technical report. 2019.
2. Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE). PCNE Classification for Drug-Related Problems V9.1. 2020.Available from:

https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf.
3. van den Bemt PM, Egberts TC, de Jong-van den Berg LT, et al. Drug-related problems in hospitalised patients. Drug Saf. 2000;22(4):321–33. https://doi.org/10.2165/00002018-200022040-00005.
4. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, et al. Adverse drug reactions. BMJ. 1998;316(7140):1295–8. https://doi.org/10.1136/bmj.316.7140.1295.
5. Silva C, Ramalho C, Luz I, et al. Drug-related problems in institutionalized, polymedicated elderly patients: opportunities for pharmacist intervention. Int J Clin Pharm. 2015;37(2):327–34. https://doi.org/10.1007/s11096-014-0063-2.
6. Gautier S, Bachelet H, Bordet R, et al. The cost of adverse drug reactions. Expert Opin Pharmacother. 2003;4(3):319–26. https://doi.org/10.1517/14656566.4.3.319.
7. Rottenkolber D, Hasford J, Stausberg J. Costs of adverse drug events in German hospitals: a microcosting study. Value Health. 2012;15(6):868–75. https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.05.007.
8. Linden-Lahti C, Takala A, Holmstrom AR, et al. Applicability of drug-related problem (DRP) classification system for classifying severe medication errors. BMC Health Serv Res. 2023;23(1):743. https://doi.org/10.1186/s12913-023-09763-3.
9. Aly AF. Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) (Definitions of pharmacovigilance and drug therapy safety). Arzneiverordnung Prax. 2015;42:99–104.
10. Benjamin DM. Reducing medication errors and increasing patient safety: case studies in clinical pharmacology. J Clin Pharmacol. 2003;43(7):768–83. https://doi.org/10.1177/0091270003254794
11. Reis CT, Paiva SG, Sousa P. The patient safety culture: a systematic review by characteristics of Hospital Survey on Patient Safety Culture dimensions. Int J Qual Health Care. 2018;30(9):660–77. https://doi.org/10.1093/intqhc/mzy080.
12. Hodkinson A, Tyler N, Ashcroft DM, et al. Preventable medication harm across health care settings: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2020;18(1):313. https://doi.org/10.1186/s12916-020-01774-9.
13. Durand M, Castelli C, Roux-Marson C, et al. Evaluating the costs of adverse drug events in hospitalized patients: a systematic review. Health Econ Rev. 2024;14(1):11. https://doi.org/10.1186/s13561-024-00481-y.
14. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. JAMA. 1997;277(4):307–11. https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540280045032.
15. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and the total cost of care in United States hospitals. Pharmacotherapy. 2000;20(6):609–21. https://doi.org/10.1592/phco.20.7.609.35169.
16. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, et al. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. Arch Intern Med. 2006;166(9):955–64. https://doi.org/10.1001/archinte.166.9.955.
17. Viktil KK, Blix HS. The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2008;102(3):275–80. https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2007.00206.x.
18. ADKA DokuPIK. Dokumentation Pharmazeutischer Interventionen im Krankenhaus (Documentation of pharmacists' interventions in the hospital). 2025.https://www.adka-dokupik.de/. Accessed 11 Aug 2025.
19. Langebrake C, Hohmann C, Lezius S, et al. Clinical pharmacists' interventions across German hospitals: results from a repetitive cross-sectional study. Int J Clin Pharm. 2022;44(1):64–71. https://doi.org/10.1007/s11096-021-01313-3.
20. Berger V, Sommer C, Boje P, et al. The impact of pharmacists' interventions within the Closed Loop Medication Management process on medication safety: an analysis in a German university hospital. Front Pharmacol. 2022;13:1030406. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1030406.
21. Ludewig T, Schoeffski O, Langebrake C. Die klinisch-pharmazeutische Visite – eine Bestandsaufnahme (The clinical-pharmaceutical ward round – a survey). Krankenhauspharmazie. 2018;39:467–74.
22. Frontini R, Miharija-Gala T, Sykora J. EAHP survey 2010 on hospital pharmacy in Europe: parts 4 and 5. Clinical services and patient safety. Eur J Hosp Pharm. 2013;20(2):69–73. https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2013-000285.
23. Schulz C, Fischer A, Vogt W, et al. Clinical pharmacy services in Germany: a national survey. Eur J Hosp Pharm. 2021;28(6):301–5. https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2019-001973.
24. NCC MERP. National Coordinating Council on Medication Error Reporting and Prevention. NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors. 2001.https://www.nccmerp.org/types-medication-errors. Accessed 20 Aug 2025.
25. Vo TH, Charpiat B, Catoire C, et al. Tools for assessing potential significance of pharmacist interventions: a systematic review. Drug Saf. 2016;39(2):131–46. https://doi.org/10.1007/s40264-015-0370-0.
26. Vo HT, Charpiat B, Chanoine S, et al. CLEO: a multidimensional tool to assess clinical, economic and organisational impacts of pharmacists' interventions. Eur J Hosp Pharm. 2021;28(4):193–200. https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2020-002642.
27. Vo HT. Evaluation of the potential impact of pharmacist interventions: development and validation of the CLEO multidimensional tool (Doctoral dissertation, Université Grenoble Alpes). Université Grenoble Alpes; 2015.
28. Staempfli D, Baumgartner P, Boeni F, et al. Translation and validation of a tool to assess the impact of clinical pharmacists' interventions. Int J Clin Pharm. 2019;41(1):56–64. https://doi.org/10.1007/s11096-018-0755-0.
29. Nguyen ATT, Nguyen KHP, Le HB, et al. Translation and validation of the CLEO tool in Vietnamese to assess the significance of pharmacist interventions. Int J Clin Pharm. 2024. https://doi.org/10.1007/s11096-024-01813-y.
30. Burgess A, van Diggele C, Roberts C, et al. Teaching clinical handover with ISBAR. BMC Med Educ. 2020;20(Suppl 2):459. https://doi.org/10.1186/s12909-020-02285-0.
31. AbuRuz SM, Bulatova NR, Yousef AM. Validation of a comprehensive classification tool for treatment-related problems. Pharm World Sci. 2006;28(4):222–32. https://doi.org/10.1007/s11096-006-9048-0.
32. Zapf A, Castell S, Morawietz L, et al. Measuring inter-rater reliability for nominal data - which coefficients and confidence intervals are appropriate? BMC Med Res Methodol. 2016. https://doi.org/10.1186/s12874-016-0200-9.
33. Hayes AF, Krippendorff K. Answering the call for a standard reliability measure for coding data. Commun Methods Meas. 2007;1(1):77–89. https://doi.org/10.1080/19312450709336664.
34. Krippendorff K. Reliability in content analysis - some common misconceptions and recommendations. Hum Commun Res. 2004;30(3):411–33. https://doi.org/10.1093/hcr/30.3.411.
35. Krippendorff K. Content analysis: an introduction to its methodology: Sage publications; 2018. ISBN: 9781071878781.
36. Cicchetti DV. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. Psychol Assess. 1994;6(4):284.
37. Aerztekammer Hamburg. Berufsordnung der Hamburger Aerzte und Aerztinnen vom 27.03.2000 i.d.F. vom 06.09.2021 (Professional code of conduct for Hamburg physicians dated March 27, 2000, as amended on September 6, 2021).https://aerztekammer-hamburg.org/wp-content/uploads/2025/01/Berufsordnung-geltig-ab1-03-2022_CD.pdf. Accessed 11 Aug 2023.

38. Ihbe-Heffinger A, Langebrake C, Hohmann C, et al. Prospective survey-based study on the categorization quality of hospital pharmacists' interventions using DokuPIK. Int J Clin Pharm. 2019;41(2):414–23. https://doi.org/10.1007/s11096-019-00785-8.
39. Vo TH, Charpiat B, Juste M, et al. Development of a multidimensional scale "CLEO" for evaluation of clinical, economic, and organizational impacts of a pharmacist intervention. Int J Clin Pharm. 2015;37(1):184–5.
40. Overhage JM, Lukes A. Practical, reliable, comprehensive method for characterizing pharmacists' clinical activities. Am J Health Syst Pharm. 1999;56(23):2444–50. https://doi.org/10.1093/ajhp/56.23.2444.
41. Ganso M, Areschin S, Lange P, et al. Verlaesslichkeit eines Klassifikationssystems fuer pharmazeutische Interventionen (Reliability of a classification system for pharmacists' interventions). Krankenhauspharmazie. 2007;28(7):273.
42. Maes KA, Tremp RM, Gsasa Working group on clinical pharmacy, et al. Demonstrating the clinical pharmacist's activity: validation of an intervention oriented classification system. Int J Clin Pharm. 2015;37(6):1162–71. https://doi.org/10.1007/s11096-015-0179-z.
43. Miall DS. Anticipation and feeling in literary response, a neuropsychological perspective. Poetics. 1995;23(4):275–98. https://doi.org/10.1016/0304-422x(95)00004-4.
44. Lovis C, Baud RH, Planche P. Power of expression in the electronic patient record: structured data or narrative text? Int J Med Inform. 2000;58–59:101–10. https://doi.org/10.1016/s1386-5056(00)00079-4.
45. Marshall S, Harrison J, Flanagan B. The teaching of a structured tool improves the clarity and content of interprofessional clinical communication. Qual Saf Health Care. 2009;18(2):137–40. https://doi.org/10.1136/qshc.2007.025247.
46. Kottner J, Audigé L, Brorson S, et al. Guidelines for reporting reliability and agreement studies (GRRAS) were proposed. J Clin Epidemiol. 2011;64(1):96–106. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.03.002.
47. Gwet KL. Handbook of inter-rater reliability: the definitive guide to measuring the extent of agreement among raters: Advanced Analytics, LLC; 2014. ISBN: 9780970806284.
48. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. Psychol Bull. 1979;86(2):420–8. https://doi.org/10.1037/0033-2909.86.2.420.
49. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. Statistical methods for rates and proportions. Wiley; 2013.
50. Kimberlin CL, Winterstein AG. Validity and reliability of measurement instruments used in research. Am J Health Syst Pharm. 2008;65(23):2276–84. https://doi.org/10.2146/ajhp070364.
51. DeVon HA, Block ME, Moyle-Wright P, et al. A psychometric toolbox for testing validity and reliability. J Nurs Scholarsh. 2007;39(2):155–64. https://doi.org/10.1111/j.1547-5069.2007.00161.x.
52. Scholtes VA, Terwee CB, Poolman RW. What makes a measurement instrument valid and reliable? Injury. 2011;42(3):236–40. https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.11.042.
53. Sertdemir Y, Burgut HR, Alparslan ZN, et al. Comparing the methods of measuring multi-rater agreement on an ordinal rating scale: a simulation study with an application to real data. J Appl Stat. 2013;40(7):1506–19. https://doi.org/10.1080/02664763.2013.788617.
54. Hallgren KA. Computing inter-rater reliability for observational data: an overview and tutorial. Tut Quant Methods Psychol. 2012;8(1):23–34. https://doi.org/10.20982/tqmp.08.1.p023.
55. Koo TK, Li MY. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. J Chiropr Med. 2016;15(2):155–63. https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012.
56. Arcani V, Protzenko D, Henri J, et al. Assessing the impact of pharmacist-led interventions in an academic pain clinic: clinical outcomes and interprofessional insights. Eur J Pain. 2025. https://doi.org/10.1002/ejp.70062.
57. Duwez M, Chanoine S, Lepelley M, et al. Clinical evaluation of pharmacists' interventions on multidisciplinary lung transplant outpatients' management: results of a 7-year observational study. BMJ Open. 2020;10(11):e041563. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041563.
58. Novais T, Maldonado F, Grail M, et al. Clinical, economic, and organizational impact of pharmacists' interventions in a cognitive-behavioral unit in France. Int J Clin Pharm. 2021;43(3):613–20. https://doi.org/10.1007/s11096-020-01172-4.
59. Silva S, Jesus M, Faria S, et al. Impact of pharmacist interventions in a Portuguese hospital: a study using the CLEO multidimensional tool. Pharmacy. 2025. https://doi.org/10.3390/pharmacy13050143.
60. Reinau D, Furrer C, Stämpfli D, et al. Evaluation of drug-related problems and subsequent clinical pharmacists' interventions at a Swiss university hospital. J Clin Pharm Ther. 2019;44(6):924–31. https://doi.org/10.1111/jcpt.13017.
61. Sudeshika T, Deeks LS, Naunton M, et al. Evaluating the potential outcomes of pharmacist-led activities in the Australian general practice setting: a prospective observational study. Int J Clin Pharm. 2023;45(4):980–8. https://doi.org/10.1007/s11096-023-01604-x.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Authors and Affiliations

Vivien Berger[1] · Annika van der Linde[1] · Lisa Cuba[2,3] · Charlotte Horn[4] · Denise Köster[5] · Heike Lanzinger[6] · Katharina Wien[7] · Ha Thi Vo[8,9] · Pierrick Bedouch[10,11] · Claudia Langebrake[1,12]

✉ Vivien Berger
v.berger@uke.de

[1] Hospital Pharmacy, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

[2] Pharmacy Department, Universitätsklinikum Erlangen and Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany

[3] Pharmacy Department, Clinic Floridsdorf, Vienna Healthcare Group, Vienna, Austria

[4] Pharmacy Department, University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, Germany

[5] Institute of Medical Biometry and Epidemiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

[6] Hospital Pharmacy, General Hospital Heidenheim, Heidenheim, Germany

[7] Hospital Pharmacy, University Hospital Schleswig-Holstein, Lübeck, Germany

[8] Pham Ngoc, Thach University of Medicine, Ho Chi Minh City, Vietnam

[9] Nguyen Tri Phuong Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam

[10] UF Pharmacie Clinique, Pôle Pharmacie, CHU Grenoble-Alpes, Grenoble, France

[11] TIMC, CNRS UMR5525, UFR de Pharmacie, University Grenoble-Alpes, Saint Martin d'Hères, France

[12] Department of Stem Cell Transplantation, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

4. Zusammenfassung

Hintergrund

In einer zunehmend komplexen medizinischen Versorgung ist ein sicherer Medikationsprozess essenziell. Pharmazeutische Interventionen (PI) von Stationsapothekern können hier einen wichtigen Beitrag leisten. Ein bislang wenig untersuchtes Patientenkollektiv sind Enterostoma-Patienten, welche aufgrund ihrer veränderten Anatomie und einer potenziell gestörten Arzneistoffresorption ein erhöhtes Risiko für arzneimittelbezogene Probleme (AbP) aufweisen. Ziel dieser Arbeit war es, die Art, die klinische Relevanz sowie die Messbarkeit von PI in verschiedenen Kontexten zu untersuchen. Die Arbeit gliedert sich in drei Projekte:

I. Systematische Evaluation von PI im Closed Loop Medication Management (CLMM) und deren Auswirkungen auf die Arzneimitteltherapiesicherheit.
II. Untersuchung des Nutzens eines intensivierten Medikationsmanagements bei Enterostoma-Patienten.
III. Deutschlandweite Validierung des CLEO-Tools (Clinical, Economic, Organisational) als Klassifizierungssystem zur Messung der Relevanz von PI.

Methoden

In einer prospektiven, systematischen Evaluation wurden die durchgeführten PI von Stationsapothekern innerhalb einer repräsentativen Arbeitswoche analysiert (Projekt I). Die Klassifizierung der PI erfolgte nach ADKA-DokuPIK, während die Schwere der Medikationsfehler mittels des National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP) Index bewertet wurde.

In einer prospektiven, interventionellen Kohortenstudie wurde ein intensiviertes Medikationsmanagement für Enterostoma-Patienten mittels strukturierter Patientengespräche und Typ-3-Medikationsanalysen evaluiert (Projekt II).

Zur Messung der Relevanz von PI wurde das CLEO-Tool deutschlandweit von Krankenhausapothekern validiert und die Interrater- (Krippendorff's α) sowie die Intrarater-Reliabilität (Intraklassenkorrelationskoeffizient, ICC) berechnet (Projekt III).

Ergebnisse

Im Rahmen der Evaluation (Projekt I) wurden 1.329 PI dokumentiert (Akzeptanzrate: 91,9 %). Es erfolgte bei jedem fünften Patienten eine PI. Bei Stationsapothekern innerhalb des CLMM dominierten „B-Fehler“ (Fehler hat den Patienten nicht erreicht; 56,5 %), während in der Vergleichsgruppe der Stationsapotheker, die losgelöst vom CLMM arbeiten, der Anteil an „C-Fehlern“ (Fehler erreicht den Patienten; 68,2 %) überwog. Der Unterschied in der Schwere der Medikationsfehler zwischen den Gruppen war hochsignifikant ($p < 0{,}001$). In der interventionellen Studie (Projekt II) wurden 80 Enterostoma-Patienten (davon 54 Ileostoma, 26 Kolostoma) eingeschlossen. Es wurden 288 PI dokumentiert (3,6 PI pro Patient) bei einer Akzeptanzrate von 94,0 %. Die häufigsten AbP waren fehlende Verordnungen (26,4 %) sowie ungeeignete Darreichungsformen (14,9 %). Ileostoma-Patienten wiesen dabei einen signifikant höheren Anteil stomaspezifischer PI auf als Kolostoma-Patienten ($p = 0{,}025$). Die Validierung des CLEO-Tools (Projekt III) erfolgte in zwei Runden mit 79 Krankenhausapothekern aus 56 Einrichtungen in der ersten und davon 27 Ratern in der zweiten Runde. Während die Interrater-Reliabilität in beiden Runden über alle Dimensionen hinweg unzureichend war (Krippendorff’s $\alpha < 0{,}67$), wies die Intrarater-Reliabilität nach 14-tägiger Auswaschphase für alle Dimensionen gute Werte (ICC > 0,60) auf.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse belegen, dass der Einsatz von Stationsapothekern innerhalb des CLMM das Potenzial hat, die Arzneimitteltherapiesicherheit zu verbessern. Medikationsfehler können frühzeitig identifiziert werden, bevor sie die Patienten erreichen. Insbesondere bei vulnerablen Kollektiven wie Enterostoma-Patienten erweist sich ein intensiviertes Medikationsmanagement aufgrund stomaspezifischer Risiken als relevant. Die unzureichende Reliabilität bei der Validierung des CLEO-Tools deutet auf heterogene klinisch-pharmazeutische Arbeitsweisen in Deutschland hin. Für einen flächendeckenden Einsatz von Bewertungsinstrumenten wie dem CLEO-Tool sind eine stärkere Standardisierung sowie weitere Forschung erforderlich.

5. Summary

Background

In an increasingly complex medical environment, a safe medication process is essential. Pharmacists' interventions (PIs) performed by clinical pharmacists can provide a valuable contribution to medication safety. Patients with an enterostoma represent a largly unexplored population group that exhibits an increased risk for drug-related problems (DRPs) due to altered anatomy and potentially impaired drug absorption. The aim of this work was to investigate the nature, clinical relevance, and measurability of PIs across different clinical settings. The work is divided into three projects:

I. Systematic evaluation of PIs within a Closed Loop Medication Management (CLMM) system and their impact on medication safety.
II. Investigation of the benefits of an intensified medication management for enterostoma patients.
III. Nationwide validation of the CLEO (Clinical, Economic, Organisational) tool as a classification system for measuring the relevance of PIs.

Methods

In a prospective, systematic evaluation, PIs performed by clinical pharmacists during a representative working week were analysed (project I). The PIs were categorised according to the ADKA-DokuPIK criteria, while the severity of medication errors was assessed using the National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP) index.

In a prospective, interventional cohort study, an intensified medication management for enterostoma patients was evaluated through structured patient interviews and level 3 medication reviews (project II).

To measure the clinical relevance of PIs, the CLEO tool was validated nationwide by hospital pharmacists, with both inter-rater reliability (Krippendorff's α) and intra-rater reliability (intraclass correlation coefficient, ICC) being calculated (project III).

Results

In the evaluation (project I), 1,329 PIs were documented (acceptance rate: 91.9%). A PI was performed for every fifth patient. Within the CLMM setting, category B errors (error did not

reach the patient; 56.5%) predominated among clinical pharmacists. In contrast, in the comparison group of clinical pharmacists working independently of the CLMM, category C errors (error reached the patient; 68.2%) were more prevalent. The difference in the severity of medication errors between the groups was highly significant ($p < 0.001$). In the interventional study (project II), 80 enterostoma patients (54 ileostomy, 26 colostomy) were enrolled. A total of 288 PIs were documented (3.6 PIs per patient) with an acceptance rate of 94.0%. The most common DRPs were missing prescriptions (26.4%) and inappropriate drug formulations (14.9%). Ileostomy patients showed a statistically significant higher proportion of stoma-specific PIs compared to colostomy patients ($p = 0.025$). The validation of the CLEO tool (project III) was conducted in two rounds, involving 79 hospital pharmacists (raters) from 56 institutions in the first round and 27 raters in the second. While inter-rater reliability was insufficient across all dimensions in both rounds (Krippendorff's $\alpha < 0.67$), intra-rater reliability after a 14-day washout phase showed good values for all dimensions (ICC > 0.60).

Conclusion

The results demonstrate that the integration of clinical pharmacists within a CLMM system has the potential to improve medication safety by identifying medication errors before they reach the patient. Especially for vulnerable populations such as enterostoma patients, an intensified medication management is important due to stoma-specific risks. The insufficient reliability in the validation of the CLEO tool indicates high variability in clinical pharmacy services in Germany. For the nationwide implementation of assessment instruments like the CLEO tool, further standardisation and research are required.

6. Erklärung des Eigenanteils an den Publikationen

Im Rahmen des PhD-Programms für Nicht-Mediziner habe ich meine Doktorarbeit unter der Betreuung von Frau PD Dr. Claudia Langebrake in der Klinikapotheke des UKE durchgeführt.

Die Datenerhebung für die Analyse der PI im Rahmen des CLMM erfolgte während der ADKA-DokuPIK-Interventionswoche durch neun Stationsapotheker im UKE (Projekt I). Nach der Aufbereitung der Daten durch mich erfolgte eine fachliche Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKE, vertreten durch Frau Lezius. Alle statistischen Auswertungen wurden von mir durchgeführt.

Die Grundlage für die prospektive Studie zum pharmazeutischen Management von Enterostoma-Patienten (Projekt II) wurde durch die Doktorarbeit meiner Kollegin Frau Dr. Annika van der Linde gelegt. Gemeinsam mit Frau PD Dr. Claudia Langebrake entwickelte sie das Studienprotokoll. Das Projekt wurde finanziell durch die Coloplast GmbH gefördert. Die Patienten für die Studie habe ich in der Allgemeinchirurgie des UKE rekrutiert. Das intensivierte Medikationsmanagement und die telefonischen Interviews wurden eigenständig von mir durchgeführt.

Das Konzept zur Validierung des Scores zur Messung der Relevanz von PI (Projekt III) wurde von Frau PD. Dr. Claudia Langebrake und mir in Zusammenarbeit mit Denise Köster vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie entwickelt. Die Fallbeispiele wurden durch mich konzipiert und die Rekrutierung der teilnehmenden Krankenhausapotheker erfolgte in Kooperation mit der ADKA. Alle statistischen Auswertungen wurden von mir durchgeführt.

Die Ergebnisse der einzelnen Projekte wurden im Rahmen eines Thesistreffens mit Frau PD Dr. Claudia Langebrake, Herrn Prof. Dr. Scherer und Herrn PD Dr. Matthias Reeh diskutiert.

Die drei wissenschaftlichen Publikationen wurden von mir verfasst, einschließlich aller Abbildungen und Tabellen. Die wichtigsten Ergebnisse der drei Projekte wurden von mir in der vorliegenden Synopse zusammengeführt.

7. Danksagung

Die vergangenen vier Jahre waren für mich eine wertvolle Reise, vor allem zu mir selbst. Die Promotion war dabei eine Konstante, die mir auch in schwierigen Phasen viel Halt gegeben hat. Dass ich diesen Weg erfolgreich gehen konnte, verdanke ich der Unterstützung wunderbarer Menschen in meinem Leben.

Mein besonderer Dank gilt in erster Linie meiner Doktormutter Frau PD Dr. Claudia Langebrake. Ich danke Dir von Herzen für Deine konstante Unterstützung und Dein konstruktives Feedback. Danke, dass Du mir gezeigt hast was Forschung und gute Betreuung ausmachen.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Scherer für die wertvolle Beratung im Rahmen meiner Promotion und die Impulse zur Verbesserung der ambulanten Betreuung von Stomapatienten. Für die Möglichkeit, die Interventionsstudie im Bereich der Allgemeinchirurgie durchzuführen, danke ich Herrn PD Dr. Reeh. Ein herzlicher Dank geht an den Stomatherapeuten Sven Möller, der mich tatkräftig bei der Rekrutierung der Patienten unterstützt hat.

Ein großes Dankeschön möchte ich auch an mein Forschungsteam in der Klinikapotheke richten. Danke für jede Diskussion, das hilfreiche Feedback und die gemeinsamen Kongressreisen. Dabei geht ein ganz besonderer Dank an Eva, die ich nicht nur als Kollegin und Forscherin schätze, sondern die über die Zeit eine sehr gute Freundin geworden ist. Für die unermüdliche Motivation, das Korrekturlesen sowie die vielen Tipps zur grafischen Gestaltung danke ich Annika. Ebenso möchte ich mich bei Jacqueline und Sophia für das kritische Lesen meiner Arbeit und die vielen lieben Worte bedanken.

Danke an meine Freundin Geraldine, die sich so viel um mein Pferd Karni gekümmert hat und mich immer motiviert hat. Danke an Louisa und Felix, dass ihr dafür gesorgt habt, dass ich neben der Arbeit immer einen Ausgleich hatte, um anschließend mit neuer Energie weitermachen zu können.

Zuletzt möchte ich meiner Familie danken, die immer an mich geglaubt und mich auf so vielfältige Weise unterstützt hat. Danke für alles.

8. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

9. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen. Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum Unterschrift