

Forschungsprojekte nationaler Tragweite Vorlage für das Einreichen eines Projekts

Ausschreibung Nr. 11

Die Beschreibung des Projekts darf nicht länger als 5 Seiten sein

Titel des Projekts	Entwicklung und Implementierung eines Multiagentensystems zur Detektion von Medikationsfehlern und Reduktion potentiell unerwünschter Arzneimittelereignisse		Datum 31.07.2020
Projektverantwortlicher	Name, Vorname Funktion Institut Adresse Telefon E-mail	Fiumefreddo, Rico, Leitender Arzt Allgemeine Innere und Notfallmedizin, Medizinische Universitätsklinik; Kantonsspital Aarau, Tellstrasse 25, 5001 Aarau rico.fiumefreddo@ksa.ch Zaugg, Claudia, Leitung klinische Pharmazie, Spitalpharmazie, Kantonsspital Aarau, Tellstrasse 25, 5001 Aarau claudia.zaugg@ksa.ch ;	
Weitere Teilnehmer	Namen, Vornamen Funktionen Institute E-mail	Cabrera-Diaz, Francisco, klinischer Pharmazeut und Hauptverantwortlicher für Entwicklung und Tests (vgl. Methode), Spitalpharmazie; francisco.cabrera-diaz@ksa.ch Gähwiler, Nik, Applikationsbetreuer KISIM, KIS-Support KSA. Nikola.gahwiler@ksa.ch Egger, Richard, Chefapotheker, Spitalpharmazie; richard.egger@ksa.ch Schütz, Philipp, Chefarzt Allgemeine Innere und Notfallmedizin, Medizinische Universitätsklinik. Philipp.Schütz@ksa.ch	
Literatur Analyse von Literaturdaten	<p>Ein Medikationsfehler (MF) ist kurz gefasst jede Art von Fehler in Zusammenhang mit einem Medikament während des gesamten Medikationsprozess¹. Je nach Studie kommt es bei ca. 5% der Medikamentengaben zu einem MF (je nach Definition und Patientengruppe 0.038-56.1%)². Wie viele MF zu einem unerwünschten Arzneimittelereignis (UAE) führen, ist ebenfalls definitions- und v.a. populationsabhängig. In einer Studie aus der Schweiz wurde eines von 17 UAEs durch einen MF verursacht, jedoch war bei 30% der Patienten mit Hospitalisierung wegen einer UAE ein MF verantwortlich³. In anderen Studien führten 0.24⁴ bis 33.3% der MF zu einer UAE⁵. MF sollten daher möglichst verhindert oder frühzeitig detektiert werden.</p> <p>Clinical Decision Support Systeme (CDSS) verbinden Patientendaten mit einer elektronischen Wissensdatenbank um die Entscheidungsfindung in der Behandlung des Patienten zu verbessern. In der Literatur werden verschiedene Arten von CDSS unterschieden. Beeler et al⁶ haben eine Übersicht dazu erstellt: z.B. Unterstützung der Dosierungsfindung, Point-of-care alerts, Anzeige relevanter Informationen sein, Unterstützung des Arbeitsflusses und der Verordnungen. Die meisten der in der Schweiz verwendeten Klinikinformationssysteme (KIS) aber auch Apothekensysteme dürften im Minimum eine Interaktionsprüfung zur Verfügung stellen, entweder als Point-of-Care Alert oder in Form einer Anzeige. Während einige Untersuchungen⁶ den Nutzen von CDSS festgestellt haben,</p>		

¹ National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP). <https://www.nccmerp.org/about-medication-errors> (Zugriff 23.7.2020)

² Krähenbühl-Melcher A. et al, Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature Drug Safety 2007;30(5):379-407

³ Hardmeier B. et al. Adverse drug events caused by medication errors in medical inpatients. SwissMedicalWeekly, 2004;134:664-70

⁴ Kaushal R et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. JAMA. 2001 Apr 25;285(16):2114-20.

⁵ Nanji KC et al. Evaluation of Perioperative Medication Errors and Adverse Drug Events. Anesthesiology. 2016 Jan;124(1):25-34

⁶ Beeler P et al. Clinical Decision Support Systems. Swiss Med Wkly. 2014;144:w14073

	<p>wurden auch verschiedene Probleme aufgedeckt: Insbesondere das Phänomen des Alert Fatigue wird immer erwähnt⁶. Hierbei handelt es sich um das schnelle Übergehen ("wegklicken") von Alerts aufgrund deren hohen Anzahl und - häufig - geringen klinischen Signifikanz. Dies kann zum Ignorieren relevanter Meldungen führen. Dieses Phänomen betrifft in besonderem Masse die erwähnten Interaktionsprüfungen, die praktisch immer nur das Vorhandensein zweier Medikamente berücksichtigen - ohne weitere Aspekte wie Dosis, Chronologie, Laborwerte etc. Während diese Programme zwar viele Interaktionen detektieren, ist ihr positiv prädiktiver Wert gering⁷. Ähnliches gilt für Allergieprüfungen. Die in heutigen Systemen integrierten Prüfungen weisen gemäss eines systematischen Review von Legat et al⁸ (2018) eine Übergehrungsrate von zu 90% auf. Die Spezifität von Point-of Care Alerts kann bedeutend verbessert werden durch Integration verschiedener Informationen des Patienten und Verarbeitung derselben in computerbasierten Algorithmen⁹, wodurch die Spezifität und die Compliance-Rate mit der durch den Alert getätigten Empfehlung gesteigert wird. Zusätzliche Spezifität kann erreicht werden durch die Überprüfung der Meldungen durch einen Experten, z.B. einen klinischen Pharmazeuten. So konnte z.B. eine Compliance-Rate von 79% bei Meldungen bzgl. zu hoher Metformin-Dosierungen bei Niereninsuffizienz erreicht werden¹⁰.</p>
<p>Zielsetzungen des Projekts</p> <p>Hypothese Begründung Erwartete Ergebnisse Auswirkung für die Praxis</p>	<p>Das Hauptziel des Projektes ist die Entwicklung eines Multiagentensystems zur Detektion von Medikationsfehlern, welche zu potentiellen UAE führen können, sowie klinischen Situationen, welche zu einer UAE führen könnten und erhöhter Vorsicht / Überwachung bedürfen.</p> <p>Im Speziellen soll eine signifikante Senkung der Häufigkeit des durch die jeweiligen Algorithmen angesprochenen Medikationsfehlers bzw. der UAE erreicht werden.</p> <p>Das Multiagentensystem besteht aus verschiedenen, Algorithmen-basierten Agenten. Es soll sich auszeichnen durch</p> <ul style="list-style-type: none"> - verschiedene Alerts mit hoher Spezifität (> 80%) und akzeptabler Sensitivität je Agent; d.h. möglichst wenige falsch positive Meldungen, - den Endnutzer parametrierbare Elemente (z.B. Schwellenwert Laborparameter, Dosis, Liste eingeschlossener ATC Codes), um spitalspezifische Unterschiede oder neue Erkenntnisse berücksichtigen zu können und die Spezifität zu verbessern, - Integration im KIS mit Echtzeit-Alerts, wobei einzelne Alerts ein- und ausgeschaltet werden können, - Front-End-Alerts (direkt an den behandelnden Arzt) und Experten-Alerts (an die klinische Pharmazie zur Prüfung der Relevanz und Erstellung individueller konsiliarische Empfehlung), wobei die Automatisierung je Alert spitalintern definiert werden kann. <p>Weiter soll die Performance des Klinik-Informationssystems nicht beeinträchtigt werden.</p>
<p>Beschreibung der Methode</p> <p>Protokoll, Methode, Analyse der Ergebnisse, Statistik</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Identifikation der durch einen Agenten angesprochenen Medikationsfehler-Bereiche (z.B. Verordnungsfehler bei Antikoagulantien) durch Literaturanalyse, Erfahrung der klinischen Pharmazie (Visitenbegleitung: Analyse der Interventionsdatenbank) und Erfahrung der Fachärzte. 2. Festlegung der zu detektierenden einzelnen Medikationsfehler in einer interdisziplinären Arbeitsgruppe (Klinische Pharmazie, Allgemeine Innere Medizin, Fachdisziplin). 3. Vorabanalyse der zu erwartenden Anzahl Alerts mittels retrospektiver Daten. 4. Programmierung und Test des Agenten (Algorithmus und seine Alerts) in einem externen Tool (VBA Programmierung in Excel). 5. Anwendungsphase auf Life-Daten in Test-Tool (basierend auf tagesaktuellen Datenexports) und Rejustierung der Programmierung. 6. Übergabe der fertigen Agenten an den Hersteller der KIS-Software (CISTEC). Dieser programmiert den Algorithmus in einem dafür vorgesehenen Anwenderbereich des KIS im Testsystem. 7. Validierung mittels Testpatienten und Use-cases.

⁷ Zorinas O. et al. Comparative performance of two drug interaction screening programmes analysing a cross-sectional prescription dataset of 84,625 psychiatric inpatients, Drug Saf. 2013 Apr;36(4):247-58

⁸ Legat L. et al. Clinical Decision Support Systems for Drug Allergy Checking: Systematic Review. J Med Internet Res. 2018 Sep 7;20(9):e258

⁹ Kouthias V, Jaulent MC. A Multiagent System for Integrated Detection of Pharmacovigilance Signals. J Med Syst (2016) 40: 37

¹⁰ Niedrig D et al. Development, implementation and outcome analysis of semi-automated alerts for metformin dose adjustment in hospitalized patients with renal impairment. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016 Oct;25(10):1204-1209

	<p>8. Überführung des Algorithmus ins Produktivsystem, wo nochmals eine kurze Testphase erfolgt durch die Projektmitarbeiter.</p> <p>9. Übergabe des Agenten zum Betrieb der klinischen Pharmazie übergeben.</p> <p>Dieser Prozess wurde bereits für die Agenten Paracetamol-Überdosierungen, Antikoagulantien-Duplikationen und korrekte Dosierung / Interaktionen der direkten oralen Antikoagulantien komplett realisiert.</p> <p>Sobald die Agenten eine ausreichende Zeit aktiv sind (im Testsystem oder im KISIM), erfolgt die wissenschaftliche Auswertung durch eine retrospektive Kohortenanalyse zur Feststellung der Spezifität, Sensitivität sowie des Impacts auf Fehlerprävalenz und -risiko vor / nach Implementierung. Dies ist bereits für die oben genannten Agenten erfolgt; Publikation in Vorbereitung.</p> <p>Das Projekt ist 2016 mit dem ersten Versuchs-Agenten gestartet und funktioniert seit 2018 gemäss oben erläuteter Methode.</p>
<p>Ort (e) der Studie</p> <p>Institute, die am Forschungsprojekt teilnehmen</p>	<p>Kantonsspital Aarau AG, sämtliche Kliniken, Spital Zofingen</p>
<p>Outcomes</p> <p>Erwartete Hauptergebnisse</p>	<p>1. Signifikante Senkung der Häufigkeit und des Risikos des durch den jeweiligen Algorithmus angesprochene Medikationsfehlers und oder UAE-Risikosituationen</p> <p>2. hohe Spezifität der Alerts und hohe Akzeptanzrate der Mitteilungen (Umsetzung), akzeptable Sensitivität der Alerts.</p> <p>Die Auswertungen von 5 Algorithmen, die mit dem Excel-Testtool und tagesaktuellen Daten-Exports über 1 Jahr liefen, wurden in einer retrospektiven prä-post-Kohortenstudie ausgewertet (Resultate noch nicht publiziert):</p> <p>Die Prävalenz gleichzeitig verordneter Antikoagulantien (DOAK – UFH / NMH; NMH - UFH; DOAK – Fondaparinux, DOAK - DOAK) wurde von der prä- (21.8.2017-20.8.2018) zur post-Periode (21.8.2018-20.8.2019) um 43% gesenkt, bezogen auf die Anzahl Patienten mit einem DOAK war dies eine Senkung von 6.6% auf 3.8%. Duplikationen mit einer Dauer von ≥ 2 Tagen wurden um 66.7% reduziert (39 auf 13). Insgesamt wurden 108 Interventionen aufgrund der detektierten Meldungen gemacht und damit potentiell 98 Duplikationen verhindert. Die Akzeptanzrate der Interventionen lag bei 100%. Die Inbetriebnahme dieses Agenten ab Juli 2020 direkt in KISIM mit Automatisierung des Duplikationsalerts soll ermöglichen, Duplikationen > 1 Tag gänzlich zu verhindern, da bis anhin Wochenende und Feiertage nicht abgedeckt waren (alle Duplikationen mit > 2 Tage Dauer nach Einführung des Agenten dadurch erklärbar). Die Berechnung der Spezifität und Sensitivität steht noch aus, doch aus der Alltagserfahrung kamen nicht relevante Meldungen nur noch durch die Verzögerung aufgrund der einmal-täglichen Exports zustande.</p> <p>Die Evaluation der 4 Agenten, welche die korrekte Dosierung und CYP-Interaktionen von DOAKs prüfen (siehe Anhang 1), zeigte eine statistisch signifikante Abnahme der Prävalenz und des Risikos (nach Fitting auf Risikofaktoren) 2019 vgl. zu 2018 für irgendeine Art der unangemessenen Dosierung von Edoxaban und Dabigatran (Dosis zu hoch, zu tief, kontraindizierte Interaktion) von 21.8% auf 8.6%, $p: 0.002$ bzw. OR 0.31, $p: 0.002$, sowie in der Untergruppe der kontraindizierten Interaktionen für alle DOAKS (2.7% auf 0.4 %, $p < 0.001$ // OR: 0.15, $p < 0.001$). Für Rivaroxaban konnte die Prävalenz der Überdosierungen gesenkt werden, nicht jedoch der Unterdosierung, während bei Apixaban die Anzahl der Unterdosierungen zunahm. (Erklärung: Gemäss Fachinformation ist die Anpassung der Dosierung bei dualer und Tripple-Antikoagulation nicht zulässig und wurde in der Evaluation als falsch gezählt. Die Guidelines lassen dies jedoch zu, in Rücksprache mit den Hämatologen und Kardiologen werden diese Anpassungen nicht als falsch angezeigt durch den Agenten.) Die Sensitivität über alle Agenten und Alerts hinweg wurde auf 62% berechnet, die Spezifität auf 92%. Die Akzeptanzrate der Interventionen lag insgesamt bei 67%, wobei die Akzeptanzraten für Überdosierungen und Interaktionen höher lagen (85 resp 88%) als für Unterdosierungen (59%). Probleme entstanden auch hier teilweise durch die durch die Exporte verursachte Zeitverzögerung, wodurch Patienten verpasst wurden (schon ausgetreten). Durch die Inbetriebnahme dieser Agenten im August 2020 soll dies verbessert werden. Die Übernahme der ersten Agenten in KISIM zeigte keine negativen Auswirkungen auf die Performance des KIS (Antwortzeiten, Stabilität).</p>

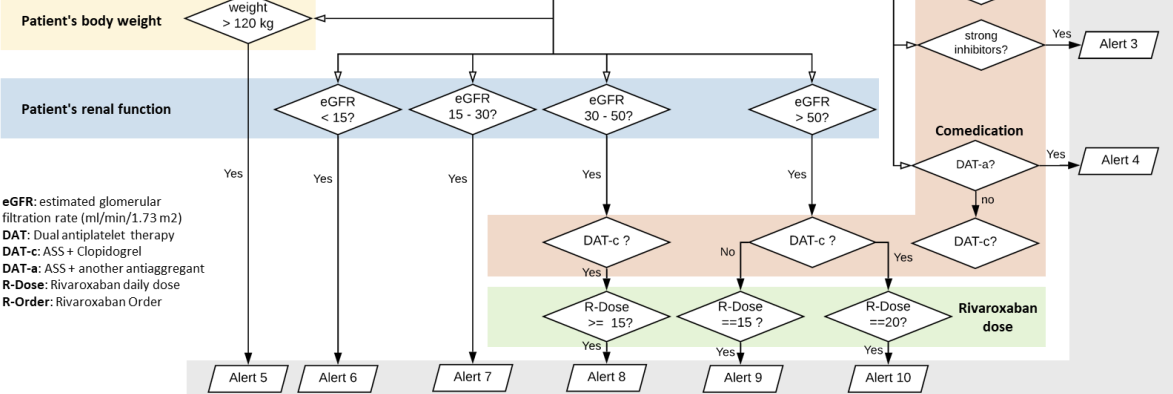
	Die niedrige Sensitivität der Dosisprüfung der DOAKs ist teilweise durch eine fehlende strukturierte Eingabe der Diagnosen im KIS zu erklären und durch das Hauptziel, möglichst wenige falsch positive Meldungen zu haben. In einer späteren Phase soll das Problem der fehlenden bzw. nicht strukturierten Diagnosen angegangen werden.
Nationale Tragweite Aspekte hervorheben, die einen nationalen Impact rechtfertigen (z.B. Bedeutung der Ergebnisse, multizentrisch, interdisziplinär)	Die im KIS implementierten Agenten stehen allen Spitälern, welche das gleiche KIS benutzen, zur Verfügung. Unseres Wissens nach stellt dies erste Projekt dar, in dem komplexe, hochspezifische und parametrierbare Algorithmen direkt in einem KIS als real-time Alerts programmiert werden und wahlweise – je nach Risiko und Spezifität, Wochentag – als direkte point-of-care alerts dem Arzt zugetragen werden können (mit spitalspezifischen Meldungstexten) oder durch ein Expertenteam zuerst geprüft werden können.
Planung Vorgesehener Zeitplan Etappen (milestones)	Bis Ende 2021 sollen 20 bis 40 Agenten mit differenzierten Alerts gegen 100 potentielle MF oder fehlende Massnahmen zur UAE-Prävention detektieren und melden. <ul style="list-style-type: none"> • Proof-of concept: 2017 (Inbetriebnahme eines komplexen Agenten direkt im KIS; abgeschlossen) • Definition und Programmierung der Datenexporte: Jan – März 2018 (abgeschlossen) • Entwicklung des Konzepts für die Testumgebung und Programmierung des Excel-Test-tool: abgeschlossen • Entwicklung, Konzeption und Validierung der Multiagenten-Framework zur Parametrisierung und Bearbeitung der Agenten im KISIM: Abgeschlossen Juni 2020 (siehe Anhang 2) • Testung der ersten 8 Agenten in der Testversion des KIS: abgeschlossen Juni 2020 • Inbetriebnahme der ersten 8 Agenten im Produktivsystem: Juli bis September 2020 • Dez 2020: 20 Agenten entwickelt, 12 davon produktiv • Dez 2021: weitere Agenten entwickelt Beginn Arbeitsprozesse nach obiger Methode: Januar 2020 und damit Übergang in einen «Betriebs-Modus»: alle 2-3 Monate (5 Entwicklungsperioden/Jahr) werden drei bis vier Agenten in Betrieb genommen werden. Insgesamt sind aktuell weitere 12 Agenten in der Pipeline zur Programmierung in KISIM aus den Gebieten Diabetologie / Nephrologie (Metformin-Dosierung, Tripple-Whammy), Kardiologie (Digoxin-MF), Infektiologie (iv-po Switch; Vancomycin, Aminoglykoside, Cefepime-UAE-Prävention), Hämatologie (HIT, Dosierungen NMH und Fondaparinux), Rheumatologie (MTX, Xanthinoxidasehemmer – Interaktionen).
Finanzierung Notwendiger Betrag Verwendung Andere Finanzierungsquellen	Das Projekt wird bis dato ausschliesslich mit KSA-internen Mitteln finanziert. Es besteht jedoch ein Kooperationsvertrag mit der CISTEC AG. Effektive Kosten: Programmierung des Multiagentenframework in KISIM sowie 40 Agenten: CHF 176'184 Programmierung der Datenexporte für Voranalysen und Entwicklung in der Testumgebung: CHF 17'232 Personalkosten / Jahr (Entwicklung, Co-Projektleitung, Betrieb, Evaluation): Spitalpharmazie, klinische Pharmazie 1.1 FTE: CHF 146'000 Bereich Medizin, Allgemeine Innere und Notfallmedizin 0.6 FTE: CHF 133'800 Die Forschungsgelder der GSASA würden zur Finanzierung der Entwicklung weiterer Agenten verwendet werden (siehe Budget der IT-Kosten).

Unternehmen als Forschungspartner:



Anhang 1: Grafische Darstellung des Agenten zur Prüfung Rivaroxaban Dosierung und Interaktion

- Alert 1:** multiple rivaroxaban orders
- Alert 2:** concomitant strong CYP3A4 Inductor
- Alert 3:** concomitant strong dual CYP3A4 and P-gp Inhibitor
- Alert 4:** triple antithrombotic therapy with a P2Y12 inhibitor different from clopidogrel
- Alert 5:** rivaroxaban therapy in patient with weight >120 kg
- Alert 6:** rivaroxaban in patient with eGFR < 15 ml/min/1.73 m²
- Alert 7:** rivaroxaban in patient with eGFR 15-30 ml/min/1.73 m²: check specific situation
- Alert 8:** probably too high rivaroxaban dose due to kidney function
- Alert 9:** rivaroxaban 15 mg and eGFR > 50 ml/min/1.73m²: check dose and indication
- Alert 10:** probably too high rivaroxaban dose in the triple therapy



Diese Grafik dient lediglich der Visualisierung. In Realität laufen die Prüfungen teilweise parallel statt (Entscheidungen auf gleicher horizontaler Ebene). Zusätzliche Bedingungen sind in den Algorithmen vorhanden, welche notwendig sind, um eine gute Spezifität zu erreichen. Diese Bedingungen sind KIS-spezifisch. Diagnosen werden aktuell nicht berücksichtigt, da sie nicht strukturiert hinterlegt sind.

Anhang 2: Bearbeitungs- und Konfigurationsbereich in KISIM

Der obere Printscreen zeigt das Controlling: hier werden die von den Agenten generierten Meldungen als Liste angezeigt. Im unteren Bereich ist der Kopfteil einer Meldung zu sehen. Ist sie nicht automatisiert, kann der Pharmazeut direkt eine Mitteilung an den Stationsarzt erstellen, oder einen Verlaufseintrag im Dossier hinterlassen (z.B. nach telefonischer Benachrichtigung des Arztes). Die Meldung kann aber auch pausiert werden (z.B. bei gerade grenzwertiger aber sich ändernder Nierenfunktion) oder erledigt (wenn sie nicht relevant ist). Der rechte Printscreen zeigt einen Ausschnitt aus der Konfiguration des Rivaroxaban-Agenten: Hier kann jede einzelne Meldung ein- oder ausgeschaltet, die Kategorie (Priorität) der Meldung angepasst sowie (nicht) zu berücksichtigende Elemente definiert und Schwellenwerte angepasst werden. Zudem kann der Inhalt (Titel und Text) der Mitteilung angepasst werden (zwecks Darstellung hier gekürzt).