



Zentrale Medizinische Dienste, Spitalpharmazie  
Medizin, Allgemeine Innere und Notfallmedizin

## Forschungsprojekt nationaler Tragweite 2020, Zwischenbericht Dezember 2022

Projekttitle: Entwicklung und Implementierung eines Multiagentensystems zur Detektion von Medikationsfehlern und Reduktion potenziell unerwünschter Arzneimittelereignisse

### 1. Hintergrund

Clinical Decision Support Systeme (CDSS) verbinden Patientendaten mit einer elektronischen Wissensdatenbank, um die Entscheidungsfindung in der Behandlung des Patienten zu verbessern. Die meisten der in der Schweiz verwendeten Klinikinformationssysteme (KIS) dürften im Minimum eine Interaktionsprüfung zur Verfügung stellen, entweder als Pop-Up oder in Form einer Anzeige. Ein oft beobachtetes Problem von CDSS ist das Phänomen des Alert Fatigue. 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.

### 2. Ziel

Das Hauptziel des Projektes ist die Entwicklung eines Multiagentensystems zur Detektion von Medikationsfehlern (ME) oder klinischen Situationen, welche zu potenziellen unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE) führen könnten. Im Speziellen soll eine signifikante Senkung der Häufigkeit des durch die jeweiligen Algorithmen angesprochenen Medikationsfehlers bzw. der UAE erreicht werden.

Das Multiagentensystem (MAS) besteht aus verschiedenen, Algorithmen-basierten Agenten. Jeder Agent erzeugt mehrere unterschiedliche Alerts und ist ins KIS des KSA integriert. Die Algorithmen werden auf Basis folgender Grundsätze entwickelt:

- Hohe Spezifität (> 80%) und akzeptable Sensitivität, um dem Alert-Fatigue, hervorgerufen durch viele falsch positive oder nicht relevante Meldungen vorzubeugen.
- Zeitlicher Ablauf: Unter Berücksichtigung der täglichen Arbeitsabläufe haben wir eine Zeitverzögerung von einer Stunde eingeführt. Dies ermöglicht es den Ärzten, die Verschreibung zu beenden, ohne durch den Agenten im Arbeitsfluss unterbrochen zu werden, da Unterbrechungen auch ein Risiko für ME darstellen. Die Meldung wird an prominenter Stelle in der elektronischen Patientenakte angezeigt und jeder zugriffsberechtigte Mitarbeiter kann sie einsehen.
- Parametrierung: Die Empfindlichkeit der Warnmeldungen kann durch Schwellenwerten gesteuert werden (z.B. Laborparameter, Dosis, eingeschlossene ATC-Codes etc). So ist eine Anpassung an Spitalinterne Richtlinien oder an neue Erkenntnisse / neue Wirkstoffe möglich.
- Teilautomatisierung: Für jeden einzelnen Alarm kann festgelegt werden, ob er automatisch eine Meldung in der Patientenakte erzeugt oder ob er zunächst von einem klinischen Pharmazeuten bewertet wird.

### 3. Methode:

1. Identifikation der durch einen Agenten anzusprechende Thematik
2. Festlegung der zu detektierenden einzelnen Risikosituationen / Fehler in einer interdisziplinären Arbeitsgruppe.
3. Vorabanalyse der zu erwartenden Anzahl Alerts mittels Simulation des Algorithmus (in Python) mit historischen Daten. Rejustierung des Algorithmus bis das gewünschte Ergebnis erzielt wird.





4. Übergabe des fertigen Agenten an den Hersteller der KIS-Software (CISTEC), der den Algorithmus im Testsystem des KIS programmiert.
5. Validierung mittels Testpatienten und Use-cases.
6. Überführung des Algorithmus ins Produktivsystem, Testphase durch Projektmitarbeiter, ggf nochmals Korrekturen der Programmierung falls falsch positive / negative entdeckt werden.
7. Übergabe des Agenten in den Routinebetrieb.
8. Auswertung Agent: Spezifität, Sensitivität der Alerts, Umsetzungsrate der Mitteilungen, Häufigkeit / Risikos der angesprochenen ME und oder UAE-Risikosituationen vor und nach der Einführung des Agenten.

#### 4. Projektstand 30.12.2022

Seit Februar 2021 ist eine Doktorandin mit der Weiterentwicklung und Auswertung des MAS beauftragt. Des Weiteren wurden im Projekt eine Diplomarbeit im Rahmen der Weiterbildung FPH Spitalpharmazie sowie zwei Masterarbeiten mit Pharmaziestudenten der Universität Bern bzw. der ETH, sowie eine Abschlussarbeit für die Bereichsweiterbildung Infektiologie der Landesapothekerkammer Bayern realisiert.

Im [Anhang](#) finden sich Detailangaben zum Stand der einzelnen Agenten.

##### 4.1 Methodik zur Entwicklung und Auswertung der Algorithmen

Mit der [Diplomarbeit von Lee Flückiger "Konzeption, Implementation und Evaluation eines elektronischen Algorithmus zur Detektion fehlender oder ungerechtfertigter Protonenpumpeninhibitoren"](#) wurde ein konkretes Musterbeispiel mit allen Projektunterlagen veröffentlicht, wie innerhalb dieses Projekts ein neuer Algorithmus konzipiert, entwickelt, getestet, implementiert und evaluiert wird. Die beschriebene Vorgehensweise kann aus Sicht der Projektleitung auch anderen Institutionen, die eigene Algorithmen entwickeln und/oder evaluieren wollen, empfohlen werden.

##### 4.2 Integration im KIS

Ende 2022 sind 20 Algorithmen im KIS implementiert und in Betrieb. Die letzten noch offenen Korrekturen an der Programmierung sind per 19.12.2022 korrigiert und behoben. Damit kann gegenüber CISTEC die "Projektphase" abgeschlossen werden (die 20 Algorithmen umfasst). Drei weitere Algorithmen wurden als normale Aufträge an CISTEC übergeben, zwei davon sind in der Phase der Testung mittels Use Cases im Testsystem KISIM. Einer wurde CISTEC zur Programmierung im zweiten Quartal 2023 übergeben.

Die laufenden 20 Agenten können 188 verschiedene Alerts erzeugen (exkl. der technischen Fehlermeldung). Davon sind 13 Alerts ständig oder an den Wochenenden automatisiert und gehen direkt an den Arzt, bei allen übrigen erfolgt weiterhin eine Prüfung auf Relevanz durch die Klinische Pharmazie.

##### 4.3 Anzahl Meldungen, Umsetzungsraten und Zufriedenheit der Ärzte

Die vom MAS im KSA im Jahr 2021 generierten Meldungen wurden in eine retrospektive quantitative Auswertung bezüglich der Akzeptanzrate einbezogen. Insgesamt wurden 10'556 Meldungen generiert. Das System beendet Meldungen, deren Bedingungen nicht mehr erfüllt sind, selbständig. Bei 32% der Meldungen geschah dies, bevor sie von einer klinischen Pharmazeutin beurteilt wurden. Diese Meldungen bestanden im Median 7.0 Stunden (iqr: 2.0 – 16.0 Stunden). 15.3% der Meldungen hatten sich bereits nach einer Stunde wieder beendet. Dies zeigt, dass viele initial vorhandene Probleme rasch behoben werden und bestärkt den Grundsatz des MAS, dass nicht zwingend eine unterbrechende Meldung nötig ist.



2850 der Meldungen (27%) wurden an den Arzt weitergeleitet, entweder direkt (n=619) oder nach Bewertung durch eine klinische Pharmazeutin. Die übrigen Meldungen wurden als (momentan) nicht relevant eingestuft und entweder beendet oder für eine spätere erneute Prüfung "pausiert". Der Anteil falsch positiver war mit 135 Meldungen sehr niedrig.

Die Umsetzungsrate lag über alle Meldungen hinweg bei 72.4%. Die Umsetzung wurde von einer klinischen Pharmazeutin rückwirkend beurteilt, wobei geprüft wurde, ob die Empfehlung tatsächlich umgesetzt wurde. Die Umsetzungsraten variieren zwischen den Meldungen und korrelieren mit dem Schweregrad des Risikos, dass der Arzt dem Problem beimisst. So werden Meldungen zu einer Doppelverordnung von Antikoagulantien fast immer umgesetzt, während das Absetzen eines möglicherweise nicht indizierten PPI's deutlich weniger oft umgesetzt wird.

Ebenfalls wurde eine Zufriedenheitsumfrage unter den Ärzten des KSA durchgeführt. Über 94% der teilnehmenden Ärzte waren zufrieden oder sehr zufrieden mit dem System.

Die Auswertung der Anzahl Meldungen inkl. Umsetzungsrate und die Ergebnisse der Zufriedenheitsumfrage wurde als Publikation bei der Swiss Medical Weekly eingereicht (Rückmeldung ausstehend).

#### 4.4 Sensitivität und Spezifität

Für die Meldungen des [PPI - Agenten](#), des [Triple Whammy Agenten](#) sowie für einen Teil der Meldungen der Agenten Antikoagulantien-Duplikation und Vancomycin wurden die Spezifität und Sensitivität berechnet. Die Spezifität lag bei allen > 95%, die niedrigste Sensitivität lag bei knapp 60%.

Siehe dazu die Beschreibung der einzelnen Agenten im Anhang.

#### 4.5 Impact auf potenzielle Medikationsfehler und unerwünschte Arzneimittelereignisse

Der PPI-Agent reduzierte das Risiko, ohne einen potenziell fehlenden PPI oder mit einem potenziell nicht indizierten PPI aus dem Spital entlassen zu werden, um 63.4% bzw. 16.2%. Ebenfalls konnte eine Reduktion des Risikos für eine Duplikation von Antikoagulantien (43%) und eine Reduktion der Duplikationsdauer auf 1.05 Tage festgestellt werden (SD 0.22,  $p < 0.05$ ). Vor Einführung betrug diese bis zu 7 Tage. Die Evaluation des "Triple-Whammy"-Algorithmus ergab, dass innerhalb von 12 Monaten 17 Patienten mit "Triple-Whammy" eine akute Nierenfunktionsverschlechterung erlitten. Abgesehen von zwei Patienten waren alle vorgängig vom Algorithmus als Risikopatienten gemeldet worden, jedoch konnte eine Nierenfunktionsverschlechterung nicht verhindert werden. Da keine Vergleichsgruppe oder -periode ausgewertet wurde, kann nicht beurteilt werden, ob Fälle einer akuten Niereninsuffizienz verhindert wurden, jedoch konnte durch den Agenten die effektive Verabreichung eines Triple Whammy bei mehreren Patienten verhindert werden. Zudem zeigt die Analyse, dass der Agent die Patienten mit Risiko einer akuten Nierenverschlechterung durch einen Triple Whammy sehr gut identifiziert.

#### 4.6 Nutzung in anderen Spitälern

Neben dem KSA wurden die Agenten im Mai 2021 auch im Spital Zofingen, welches zur KSA AG gehört und ebenfalls von der Spitalpharmazie des KSA betreut wird, in Betrieb genommen. Damit prüfen die Agenten auch die Patienten des angeschlossenen Pflegezentrums. Die Nutzung der Agenten in einem Regionalspital und einer Langzeitinstitution hat einen Einfluss auf Relevanz, Sensitivität und Spezifität der Meldungen, wie aus der Alltagserfahrung hervorgeht. Dies ist Unterschieden in Datenumfang, Prozessen und Patientenkollektiv geschuldet. Hierfür zwei Beispiele:

1. Die Antibiotika-Spiegel werden nicht vom Labor vor Ort gemessen und nicht in strukturierter Form in die Patienten-KG eingelesen. Sie stehen somit nicht für die Algorithmen zur Verfügung. Die Verordnung und Dokumentation der Blutentnahme erfolgen nicht spezifisch im elektronischen Dossier. Die entsprechenden Alerts für zu hohe, tiefe oder zum falschen Zeitpunkt abgenommenen Spiegel sind somit nicht funktional.



2. Im Pflegezentrum werden fix verordnete feste orale Formen via einen externen Partner als Unit-Dose einmal wöchentlich bestellt. Somit ist bei einer Dosissteigerung eine Doppelverordnung für eine gewisse Zeit normal; ebenfalls werden teilweise unterschiedlichen Stärken von verschiedenen Herstellern kombiniert, je nach Angebot des externen Partners. Dies hat zur Folge, dass die Spezifität der Detektion von Duplikationen gegenüber dem KSA und dem Akutspital Zofingen geringer sein dürfte. Ein Vergleich der Performance der Agenten in den beiden Spitälern steht jedoch noch aus.

#### 4.7 Vergleich mit anderen CDS

In einer Masterarbeit wurde der Einfluss der Einführung des MAS auf die Duplikation von Antikoagulantien am KSA untersucht sowie der Einfluss eines CDS in Form interruptiver Alerts auf den gleichen Fehler in einem anderen Kantonsspital mit KISIM. Das Risiko einer solchen Duplikation sank im KSA deutlich stärker nach Einführung des MAS als dies im Vergleichsspital nach Einführung des Pop-Up-CDS der Fall war. Während im KSA zudem die Dauer der doppelten Verabreichung (definiert als Dauer der Überlappung der Gaben) deutlich reduziert wurde, konnte im Vergleichsspital keine Veränderung gegenüber der Periode vor Einführung des Systems festgestellt werden.

Siehe dazu: Stoop S. et al. [Effect of Clinical Decision Support Systems on Anticoagulant Duplications in Two Swiss Cantonal Hospitals.](#)

Dies lässt vermuten, dass durch den Verzicht auf interruptive Pop-Up kein Nachteil auf die Reduktion von Medikationsfehlern entstehen muss, durch die "Sicherheitsnetzfunktion" – d.h. die verzögerte Meldung – aber ein längeres Fortbestehen des Fehlers vermieden wird. Zudem darf vermutet werden, dass Design und der Inhalt der Meldung einen Einfluss auf die Umsetzungsrate haben.

Die Arbeit wird zurzeit aufgearbeitet zwecks Publikation in einer Fachzeitschrift.

## 5. Ausblick

Für das Jahr 2023 sind verschiedene Publikationen der erfolgten als auch weitere Auswertungen geplant. Eine Masterstudentin wird die Agenten auswerten, welche die korrekte Dosierung bei Niereninsuffizienz überprüfen. Eine vergleichende Analyse mit einem anderen CDS war zwar angedacht, ist aber aufgrund der fehlenden Implementation in einem anderen Spital mit KISIM nicht möglich. Vom Vergleich mit einem anderen KIS wurde aus diversen Gründen für 2023 abgesehen.

2022 wurde ein Agent zur Detektion von Kombinationsfehlern (u.a. Duplikationen) in Betrieb genommen. Dieser oftmals im ersten Moment als "banal" erachtete Fehler ist tatsächlich eine Herausforderung, wenn eine hohe Spezifität (aber auch Sensitivität) erreicht werden soll. In diesem Zusammenhang ist eine Umfrage bei Fachärzten geplant (Delphi), um die Kombinationen zu identifizieren, die als problematisch wahrgenommen werden und bei denen eine aktive Meldung erwünscht ist. Drei weitere Agenten (HIT, DRP und Phenprocoumon) befinden sich derzeit in verschiedenen Stadien der Programmierung durch CISTEC und werden im Laufe des nächsten Jahres in das Produktivsystem integriert. Mit den Agenten zur Heparin-induzierten Thrombozytopenie und Phenprocoumon werden Lücken geschlossen, die bei den bereits realisierten Agenten zur Antikoagulation noch offen waren. Der DRP-Agent ("Drug-related Problem") schliesslich wird der am stärksten durch den Anwender parametrierbare Agent, der ermöglicht, kritische Medikamentenbezogene Probleme oder Risikosituationen mit mehreren Faktoren sowohl bezogen auf die Verordnungen als auch auf den Patienten zu definieren. Der Agent stellt lediglich ein Framework dar, in das die nötigen ATC-Code, Patientenparameter und Dosierungsgrenzen eingetragen werden. So kann auf eigene Ereignisse (z.B. aus Cirs- oder Pharmakovigilanz) reagiert werden. Eventuell vorhandene integrierte interruptive oder manuell abrufbare Interaktions- oder Dosischecks werden mit einem Sicherheitsnetz ergänzt, dass weitere Parameter berücksichtigt und so die kritischeren Fälle besser identifizieren soll.

Das Projekt soll als solches mit Ende der Dissertation auf Feb 2024 abgeschlossen werden.



Als Schwerpunkt der klinisch-pharmazeutischen Dienstleistungen und interprofessioneller Fachbereich werden System und Dienstleistung jedoch weiterbestehen und optimiert werden. Die Fachexpertise soll erhalten bleiben und auch anderen Spitälern zur Verfügung stehen. Auch weitere Forschungsprojekte werden nicht ausgeschlossen.

Aarau 22.12.2022

Projektverantwortliche:

Claudia Zaugg  
Leitung klinische Pharmazie  
Spitalpharmazie

Rico Fiumefreddo,  
Leitender Arzt Allgemeine Innere und Notfallmedizin  
Medizinische Universitätsklinik



## Anhang: Realisierte und geplante Agenten

Die folgende Auflistung führt die spezifizierten Agenten auf, angesprochene Medikationsfehler und UAEs sowie den Stand der Umsetzung und Auswertung. Spezifikation und Pseudo-code können auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden:

### **Aminoglykoside**

#### Angesprochener Medikationsfehler / UAE

- Zu hohe Aminoglykosid-Dosis, basierend auf (effektivem oder korrigiertem) Körpergewicht.
- Aminoglykosid-Therapie bei sich verschlechternder Nierenfunktion (%-eGFR-Abfall) oder eGFR <30 ml/min (geschätzt auf Basis Kreatinin oder Cystatin)
- Kein adäquates Nierenfunktions-Monitoring
- Bestimmung des Talspiegels zur falschen Zeit
- Ototoxizität bei multiple Aminoglykosid-Therapien oder Therapiedauer > 14 Tagen

#### Stand der Umsetzung und Auswertung:

In Betrieb im KIS seit 8.2.2021. Alle Meldungen werden von der klinischen Pharmazie geprüft. Umsetzungsrate im Jahr 2021 66%. Weitere Auswertungen sind noch nicht erfolgt.

### **Antikoagulantien (AK) Duplikation**

#### Angesprochener Medikationsfehler / UAE

- gleichzeitige Verordnung verschiedener Antikoagulantien mit sich überlappenden geplanten Gaben (mit Ausnahme VKA) (Meldung 1)
- Aktive Verordnung eines Antikoagulant bei therapeutische INR (Meldung 2 und 3)
- zu frühe Umstellung (d.h. ein anderes AK ist noch wirksam) (Meldung 4 – 6)

#### Stand der Umsetzung:

In einem externen Tool genutzt zwischen 09.2018 – 26.7.2021, im KIS integriert seit 27.7.2021; Meldung 1 und 2 am Wochenende / Feiertagen automatisiert. Auswertungen:

- Durchschnittliche Umsetzungsrate aller weitergeleiteten Alerts im Jahr 2021: 95%.
- Prävalenz Antikoagulantien-Duplikationen und Blutungen im Jahr vor der Einführung des Agenten: <https://doi.org/10.1186/s12959-020-00227-w>
- Häufigkeit und Dauer von Duplikationen vor und nach der Einführung über 12 Monate vor Integration des Agenten in KISIM ([Posterpräsentation](#)); Publikation in Fachzeitschrift geplant.
- Vergleich Risiko für und Dauer von Antikoagulantien-Duplikationen nach Integration im KISIM des KPharm-Agenten bzw. eines anderen CDS in zwei Kantonsspitalern ([Posterpräsentation](#)); Publikation in Fachzeitschrift geplant.
- Meldung 1, Sensitivität 59.2%, Spezifität 99.2%. Der Grund für die niedrige Sensitivität liegt insb. an einmaligen Gaben eines zweiten Antikoagulant bzw. der ersten Gabe bei einer noch laufenden Heparininfusion); für 2023 ist eine entsprechende Anpassung geplant.

### **Cefepim**

#### Angesprochener Medikationsfehler / UAE:

- Verschlechterung der Nierenfunktion unter Therapie mit Cefepim (GFR geschätzt auf Basis Kreatinin oder Cystatin)
- Zu hohe Dosierung von Cefepim beim Vorliegen einer Niereninsuffizienz
- Inadäquates Nierenfunktionsmonitoring bei Cefepim-Therapie
- Cefepim-Therapie bei Epilepsie-Patienten

#### Stand der Umsetzung:

In Betrieb im KIS seit 8.2.2021; Alle Meldungen werden von der klinischen Pharmazie geprüft. Umsetzungsrate im Jahr 2021 72%. Weitere Auswertungen sind noch nicht erfolgt.

### **Digoxin**

#### Angesprochener Medikationsfehler / UAE:

- eine versehentlich nicht beendete Verordnung der Ladedosis
- potentiell zu hohe Digoxin-Erhaltungsdosis (absolut, Alter- und GFR-bezogen)
- ungenügendes Elektrolyt- / GFR-Monitoring
- Situationen, die auf eine mögliche Digoxin-intoxikation hinweisen könnten
- Blutentnahme für Spiegelmessung von Digoxin in dessen Distributionsphase

#### Stand der Umsetzung:



Realisiert aufgrund eines CIRS-Falles. In Betrieb im KIS seit 1.2.2021; Meldung 1 (Ladedosis nicht beendet) ist automatisiert aufgrund der Schwere des Fehlers, kann jedoch falsch positive Alerts erzeugen, insb. bei mehrfacher Korrektur der Verordnung. Alle übrigen Meldungen werden von der klinischen Pharmazie geprüft. Umsetzungsrate im Jahr 2021 88%. Weitere Auswertungen sind nicht erfolgt und werden aufgrund der Entwicklungen bzgl. Digoxinverfügbarkeit entfallen.

### **Direkte orale Antikoagulantien (je einer pro DOAK)**

#### Angesprochener Medikationsfehler / UAE:

- Potentiell unangemessene Dosierung auf Basis Körpergewicht, Alter, eGFR
- falsche Therapieschemata (z.B. Apixaban 1xtgl) oder Doppelverordnungen
- Komedikation mit Inhibitoren oder Induktoren
- Dosierung bei Triple Antikoagulation (Rivaroxaban) bzw. Anwendung eines anderen Thrombozytenaggregationshemmers als Clopidogrel.

#### Stand der Umsetzung:

In einem externen Tool genutzt ab Mitte 2018, für alle 4 DOAKs ab März 2019 bis Juli/August 2020, danach Integration ins KIS. Alle Meldungen werden von der klinischen Pharmazie geprüft. Durchschnittliche Akzeptanzrate der weitergeleiteten Meldungen 55% (33-100%). Meldungen zur Dosiserhöhungen werden weniger oft umgesetzt als diejenigen zur Dosisreduktion. Auswertung der Prävalenz und des Risikos einer unangemessenen Dosierung / Komedikation bei Austritt vor und nach Einführung der Agenten (extern) während jeweils 10 Monaten wurde in Form einer [Masterarbeit](#) realisiert.

### **Drug related Problem**

#### Angesprochener Medikationsfehler / UAE:

Dieser Agent weiss den höchsten Grad an Parametrierbarkeit durch den Anwender auf. Er ermöglicht, einen oder zwei beliebige ATC-Codes (auf beliebiger Stufe) mit einem oder mehreren der folgenden Parameter zu prüfen: maximale oder minimale Tagesdosis, Verabreichungsweg, Dauer einer Überschneidung bei zwei ATC-Codes, Patientenparameter (Alter, Gewichtsspanne, eGFR-Spanne, max. zwei weitere Laborwerte mit Schwellenangaben).

Es können max. zwanzig solcher Kombinationen zusammengestellt werden. Ziel dieses Agenten ist es einzelne kritische Probleme zu adressieren, die nicht in einem anderen Agenten abgedeckt sind oder wofür sich ein gesamter Agent nicht lohnen würde, sowie DRPs, dessen verursachendes Medikament zu oft verordnet wird, um jede einzelne Verordnung zu prüfen. Ebenfalls kann dieser Agent genutzt werden, um eine Konstellation z.B. aus einer Cirs- oder Pharmakovigilanzmeldung abzubilden und so festzustellen, wie oft diese vorkommt.

#### Stand der Umsetzung:

Mittels Use-Cases in der Testphase im KISIM-Testsystem.

Wir gehen davon, dass dieser Agent keine so hohe Spezifität erreicht wie die übrigen und sich seine Meldungen nicht für eine Automatisierung qualifizieren. Zudem stellt er Herausforderungen an die Performance des Systems, weshalb die maximale Anzahl möglicher Fälle ("Meldungen") auf 20 eingeschränkt wurde.

### **Heparin induzierte Thromozytopenie**

#### Angesprochener Medikationsfehler / UAE:

- Thrombozytenabfall unter laufender oder innert der letzten 30 Tagen erfolgter Heparin-Therapie, Meldungen differenziert nach Ausmass des Abfalls und Zeitpunkt
- Fehlende oder unzureichende Thrombozytenkontrolle unter Heparin
- Potentiell stattgehabte HIT in der Vergangenheit und aktive Heparinverordnung

#### Stand der Umsetzung:

Mittels Use-Cases in der Testphase im KISIM-Testsystem.

### **Kombinationsfehler**

#### Angesprochener Medikationsfehler / UAE

Potentiell fälschliche Duplikationen des gleichen Wirkstoffes oder Wirkstoffgruppe. Um die Spezifität zu verbessern, werden Verordnungen des gleichen Wirkstoffes nur gemeldet, wenn exakt das gleiche Präparat zweimal verordnet ist, sich die Handelspräparate (z.B. Zestril und Lisitril), die galenische Form oder die Applikationswege unterscheiden, bei Kombinationspräparaten die maximale Tagesdosis des duplizierten Wirkstoffes überschritten wird. Reserveverordnungen sowie bestimmte ATC-Gruppen (z.B. Dermatika) können ausgeschlossen werden. Neben der Duplikation werden auch potentiell unangebrachte synergistische (z.B. ACE-Hemmer und Sartan) oder antagonistische Kombinationen gesucht (z.B. Schilddrüsenhormone und -Hemmer, ein solcher Fall wurde bereits entdeckt). Das [Konzept](#) wurde am GSASA Kongress 2022 vorgestellt.

#### Stand der Umsetzung:

Seit Mai 2022 im Produktivsystem. Die Liste der zu nutzenden Maximaldosen je Wirkstoff, synergistische und antagonistische Kombinationen wird laufend ergänzt, ebenso wie die Liste der zu ignorierenden ATC-Codes. Die Spezifität wurde noch nicht ausgewertet, ist aber wahrscheinlich niedriger als bei anderen Agenten; die Einzelfälle können aber durch die klinische Pharmazie sehr rasch als relevant oder nicht relevant bewertet werden. Die Umsetzungsrate der weitergeleiteten Meldungen ist dafür sehr hoch (80.0%, Stand 01.08.2022).



### **Metformin**

#### Angesprochener Medikationsfehler / UAE

- Zu hohe Dosis bezogen auf die eGFR
- Unbekannte Nierenfunktion bei laufender Metformin-Therapie
- Kein aktueller (neuerer Wert) bei einer letztmaligen eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

#### Stand der Umsetzung:

Im externen Tool genutzt zwischen 01.2019 bis 8.2020, im KIS integriert seit 24.8.2020; Alle Meldungen werden von der klinischen Pharmazie geprüft. Durchschnittliche Umsetzungsrate aller weitergeleiteten Alerts im Jahr 2021: 61%. Auswertung der Spezifität, Sensitivität, Impact auf Prävalenz und Risiko einer falschen Dosierung ist noch ausstehend.

### **Methotrexat**

#### Angesprochener Medikationsfehler / UAE

- Fehlerhafte Dosierung von Low-Dose MTX in der Rheumatologie bzgl. Frequenz / Intervall, absoluter Wochendosis, Dosis bezogen auf die eGFR oder (technische) Verordnungsart
- Fehlende Folsäuresubstitution
- Potentiell eingeschränkte hepatische Funktion bzw. Hepatotoxizität
- Potentielle Interaktion, unterschieden nach HD-MTX und Low-Dose MTX
- Verordnung bei gebärfähigen Patientinnen, ohne Kontrazeptivum
- Fortführung der MTX-Therapie bei systemischem Infekt

#### Stand der Umsetzung:

Im KIS integriert seit 15.12.2020; Alle Meldungen werden von der klinischen Pharmazie geprüft. Durchschnittliche Umsetzungsrate aller weitergeleiteten Alerts: 86% (Stand 31.05.2021). Auswertungen noch ausstehend.

### **NSAID**

#### Angesprochener Medikationsfehler / UAE:

- Parallele Verordnungen (Duplikation) zweier oder mehrerer NSAIDs
- Potentielle Überdosierungen eines NSAID am Kalendertag
- Überdosierungen die durch fixe Verordnungen entstehen.
- Potentielle Überdosierungen, die durch die Ausschöpfung der Reserve-Medikation entstehen könnten.
- NSAID Anwendung bei erniedrigter Nierenfunktion (Dosissschwellen vorhanden)
- NSAID Anwendung bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz (detektiert über ein Nt-proBNP über dem Altersschwellenwert akut oder innerhalb des letzten Jahres bzw. der Verordnung von Entresto)

Da bei diesem Agenten mehrere Situationen auf einen Patienten zutreffen könnte, werden Meldungen mit niedrigerem Schweregrad bei Vorliegen eines höheren unterdrückt.

#### Stand der Umsetzung:

Im KIS produktiv seit 23.12.2021, jedoch bereitete die Detektion der Patienten mit NSAID und vermutlicher Herzinsuffizienz bei hohem aktuellem oder ehemaligen Nt-proBNP zuerst Probleme; zweimalige Überprüfungen der Daten der vorangehenden Monate mittels eines Python-Algorithmus zeigte viele falsch negative Fälle. Die Ursache konnte auf Ende 2022 behoben werden.

### **Oral Switch**

#### Angesprochene Situation:

- Intravenöse Gabe eines Antibiotikums mit hervorragender oraler Bioverfügbarkeit bei Gabe anderer Medikamente per os, oder enterale Ernährung seit mehr als 3 resp. 6 Tage
- Intravenöse Gabe eines Antibiotikums einer definierten Liste seit mehr als 3 resp. 6 Tage, sofern in den letzten 24 h gemessene Körpertemperaturen im Normbereich waren (weder Fieber noch Hypothermie), die Leukozyten zwischen 3 – 9.9 G/L liegen und mind. 20% seit Beginn der Therapie abgefallen sind. Es muss zudem eine andere enterale medikamentöse Therapie vorhanden sein oder der Patient enteral Nahrung zu sich nehmen.

#### Stand der Umsetzung:

Der Agent war bereits Ende 2020 fertig, wurde jedoch aufgrund Rücksprachen mit der Infektiologie und Optimierungen in der Programmierung erst ab Januar 2022 in Betrieb genommen. Die Meldungen, die frühestens 72 h nach der ersten Gabe erstellt werden, sind alle automatisiert, werden je Patient aber nur einmal erstellt. Die Meldungen, die nach 144 h erstellt werden, werden von der klinischen Pharmazie beurteilt. Die Auswertungen zur Veränderung der intravenösen Behandlungsdauer, Spezifität und Sensitivität werden zur Zeit analysiert. Die ersten Ergebnisse deuten aber daraufhin, dass der Agent die Dauer der intravenösen Therapie nicht signifikant reduzieren konnte, wofür bereits mehrere wahrscheinliche Gründe identifiziert werden konnten, u.a. eine sehr schlechte Umsetzungsrate ("Angst" vor ungenügender Wirkung vs. wahrgenommenes Risiko der intravenösen Therapie) und falsch negative Fälle, verursacht durch das Fehlen eines auswertbaren Leukozyten-Ausgangswertes.

### **Paracetamol**





#### Angesprochener Medikationsfehler / UAE

- Voraussichtliche Überdosierung > 5 g/24h bzw.  $\geq 100$  mg/ kg Körpergewicht am aktuellen Tag (Meldung 1)
- Überdosierungen 4-5 g/24 h, die durch fixe Verordnungen von Paracetamol-Präparate entstehen (Meldung 2).
- Potentielle Überdosierungen > 4 g, die durch die Anwendung der Reserve-Medikation entstehen könnten (Meldung 3).
- Relative Überdosierung von Paracetamol > 60 mg/kg Körpergewicht und Tag (Meldung 4: 49-60 kg, 5: < 49 kg)
- Paracetamol-Dosierung > 3 g/Tag bei gleichzeitiger Gabe eines Induktors (Meldung 6)

#### Stand der Umsetzung:

Dieser Agent wurde als Proof-of-concept bereits 2017 im KIS programmiert und ausgewertet (Publikation: [doi: 10.1007/s11096-020-01182-2](https://doi.org/10.1007/s11096-020-01182-2)). Auf Grund der gesammelten Erfahrungen wurde er neu programmiert und zwischen 03.2018 bis ca. 07.2019 extern betrieben. Reintegration ins KIS ab dem 13.07.2020. Meldungen 1,2,3 und 5 sind automatisiert. Alle übrigen Meldungen werden von der klinischen Pharmazie geprüft. Durchschnittliche Umsetzungsrate aller weitergeleiteten Alerts Juli 2020 bis 31.12.2021: 88%. Aktuell keine weiteren Auswertungen geplant.

#### **Parenterale Antikoagulantien**

##### Angesprochener Medikationsfehler / UAE:

Wahrscheinlich falsche Dosierungen von NMH oder Fondaparinux in Bezug auf Gewicht / Nierenfunktion bzw. bei Nierenfunktion ohne Spiegelkontrolle nach der dritten Dosis des NMH.

##### Stand der Umsetzung:

In Betrieb im KIS seit 30.3.2021; Eine Meldung (Dalteparin prophylaktisch 5000 E bei < 49 kg KG) automatisiert. Alle übrigen Meldungen werden von der klinischen Pharmazie geprüft. Dieser Agent ermöglicht es auch, fälschliche Doppelverordnungen von Dalteparin zu entdecken (im Agent Antikoagulantien Duplikation ausgeschlossen, da zwei Verordnungen von NMH-Fertigspritzen oft nötig sind), da in solchen Fällen oftmals eine unpassende Dosis zustande kommt. Umsetzungsrate im Jahr 2021 64%.

#### **Phenprocoumon**

##### Angesprochener Medikationsfehler / UAE:

- Fehlendes INR-Monitoring, vor allem in den Tagen nach einer INR-Entgleisung
- Prüfung auf zu hohe Startdosis bei älteren Patienten
- Relevanteste Drug-Drug Interactions, bei denen ein häufigeres Monitoring erfolgen soll

##### Stand der Umsetzung:

Die Notwendigkeit dieses Agenten wurde bei der Auswertung der Meldungen 2 und 3 des Agenten Antikoagulantien Duplikation bemerkt. Hier fanden sich Patienten, bei denen nach Pausieren des Agenten mit / ohne Gabe von Konaktion keine weiteren INR Messungen vorgenommen wurden. In der Folge stieg der INR weiter an und entgleiste, was erst bei relevantem HB-Abfall / Blutung bemerkt wurde. Aufgrund des starken Rückganges der Nutzung von Vitamin-K-Antagonisten, fehlt bei den jüngeren Ärzten die nötige Erfahrung.

Eingereicht zur Programmierung durch CISTEC im Jahr 2023.

#### **Protonenpumpenhemmer**

##### Angesprochener Medikationsfehler / UAE:

Detektion potentiell fehlender oder nicht indizierter PPI. Der PPI-Agent reduzierte das Risiko, ohne einen potenziell fehlenden PPI oder mit einem potenziell nicht indizierten PPI aus dem Spital entlassen zu werden, um 63.4% bzw. 16.2%. Dieser Agent ist beschrieben in der Diplomarbeit von Lee Flückiger: "[Konzeption, Implementation und Evaluation eines elektronischen Algorithmus zur Detektion fehlender oder ungerechtfertigter Protonenpumpeninhibitoren](#)"

#### **Triple Whammy**

##### Angesprochener Medikationsfehler / UAE:

Der Triple Whammy-Agent sucht nach der dreifachen Kombination NSAID/COXIB + ACEI/Sartan + Diuretikum (sogenannter „Triple Whammy“ – „Dreifach-Schlag“), welche besonders bei älteren Patienten und bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einem erhöhten Risiko für Nierenversagen einhergeht. Der Agent detektiert Patienten, welche über 75 Jahre alt sind und/oder eine glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) unter 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> aufweisen und bei denen die oben beschriebene Kombination verordnet wurde.

##### Stand der Umsetzung:

Im externen Tool genutzt seit 01.2019 jedoch teilweise noch angepasst, im KIS integriert seit 14.09.2020; Alle Meldungen werden von der klinischen Pharmazie geprüft. Die Auswertung des Agenten sowie eine Umfrage unter den Ärzten erfolgte im Rahmen einer Masterarbeit. Durchschnittliche Umsetzungsrate: 77.7%, Sensitivität: 88.3%, Spezifität: 99.7% ([Präsentation GSASA-Kongress; gesamte Arbeit](#)).

#### **Xanthinoxidasehemmer**

##### Angesprochener Medikationsfehler / UAE:



- Kombination von Xanthinoxidasehemmern mit Thiopurinen, die mit einem erhöhten Risiko für Myelotoxizität verbunden ist, wenn die Dosis des Thiopurinpräparats nicht entsprechend reduziert bzw. monitorisiert wird.
- potentiell zu hohe Dosierungen von Xanthinoxidasehemmern bei schwerer Niereninsuffizienz
- Kombination von Allopurinol mit Capecitabin

#### Stand der Umsetzung:

Der Agent wurde ursprünglich nur zur Detektion der Interaktion Xanthinoxidasehemmer mit Thiopurinen entwickelt und extern ab Juli 2019 betrieben. Diese Kombination kommt geschätzt ca. 3 mal pro Jahr interventionsbedürftig vor. Aufgrund des potentiellen Effekts wurde dennoch eine Umsetzung als Agent beschlossen. Für die Integration in KISIM wurden die Prüfungen ergänzt mit den zwei weiteren oben genannten Aspekten. Im KIS in Betrieb seit 21.12.2020. Es ist der kleinste Agent bzgl. der Programmierung und Meldungen und er generiert auch nur wenige Meldungen. Alle werden von der klinischen Pharmazie geprüft. Umsetzungsrate im Jahr 2021 74% (n=19 Meldungen).

### **Vancomycin**

#### Angesprochener Medikationsfehler / UAE:

- Vancomycin-Therapie bei sich verschlechternder Nierenfunktion (GFR geschätzt auf Basis Kreatinin oder Cystatin) (Meldung 1)
- Kein adäquates Nierenfunktion-Monitoring (Meldung 2)
- Zu hohe bzw. zu niedrige Talspiegel-Werte (Meldung 3 und 4)
- Bestimmung des Talspiegels zur falschen Zeit (Meldung 5)

#### Stand der Umsetzung:

In Betrieb im KIS seit 8.2.2021. Die Meldungen 3-5 wurden im Rahmen einer Abschlussarbeit für die Bereichsweiterbildung Infektiologie der Landesapothekerkammer Bayern für den Zeitraum 1.5.21-31.7.22 ausgewertet. Die eingestellten Schwellenwerte für die Spiegel sind 12 und 20 mg/L. Von den gemessenen Spiegeln lagen nur 50.8% innerhalb dieses Bereichs. Die technische Sensitivität für Meldung 3 beträgt 79.2%, die von Meldung 4 86.4%. Die technische Spezifität beträgt 99.7% bez. 100%. Die berechnete Sensitivität zeigt, wie gut Patienten mit zu tiefen resp. zu hohen Vancomycin-Spiegeln vom System erkannt werden. Mit den zur Verfügung stehenden Ressourcen war es uns nicht möglich, rechnerisch alle Ausschlusskriterien der Meldungen eins zu eins auch auf die Exporte anzuwenden. Eine händische Auswertung der falsch negativen Fälle zeigte, dass dies ausnahmslos Dialysepatienten betrafen (die gewollt ausgeschlossen wurden) oder andere (technische) Ausschlusskriterien erfüllt waren. Andererseits wurde nicht überprüft, ob in jedem Fall ein Zielwert von 15 – 20 mg/ml klinisch angezeigt gewesen war. Die Sensitivitäts- und Spezifitätsbewertung für die Meldung 5 war im Rahmen dieser Auswertung nicht möglich. Aufgrund falscher Dokumentationszeiten der Blutentnahmen und dadurch nicht direkt nachvollziehbaren bzw. auswertbaren Zeitstempeln ist eine solche Auswertung retrospektiv praktisch unmöglich. Die Meldung 4 hatte mit 73.9% die beste Umsetzungsrate, gefolgt von Meldung 3 mit 62.1%. Die Meldung 5 mit einer Umsetzungsrate von 25% hatte eine tiefe Umsetzungsrate, d.h. es wurde keine zeitnahe Wiederholung des Spiegels durchgeführt. Hier war jedoch in fast einem Drittel der Fälle auch nicht beurteilbar, ob die Meldung des falschen Zeitpunkts vom Arzt bei der Beurteilung der Vancomycin-Therapie berücksichtigt wurde.

### **Valproat**

#### Angesprochener Medikationsfehler / UAE:

- Aktive Verordnung eines Carbapenems bei aktiver Valproat-Therapie
- Fehlende Dosisanpassung von Lamotrigin bei der Kombination mit Valproat bzw. wenn eines der beiden Antiepileptika neu gestartet oder abgesetzt wird.
- Gleichzeitige Therapie mit Induktoren des Valproat-Metabolismus
- Gleichzeitige Therapie mit Substanzen, welche den Valproat-Spiegel beeinflussen können
- Fehlendes Monitoring des Ammoniakspiegels bei der Kombination Topiramate – Valproat
- Verordnung von Valproat bei Frau im gebärfähigen Alter
- Retardpräparat von Valproat über Sonde verordnet

#### Stand der Umsetzung:

Der Agent wurde ursprünglich nur zur Detektion der Interaktion Carbapene und Valproat entwickelt und extern ab Nov 2018 betrieben. Mit der Neurologie wurde er dann um die oben genannten Aspekte erweitert und mittels historischer Daten über ein Jahr eine ausführliche Voranalyse erstellt. In Programmierung für die Integration ins KIS. Ein interessanter erstmals bei diesem Agenten untersuchter Aspekt ist die Unterscheidung einer bestehenden und einer neuen Kombination von VPA und Lamotrigin. Gemäss Voranalysen kann dies auf Basis der Zeitdifferenz der erstmaligen Verordnung recht gut ausgelesen werden (aufgrund mangelhafter und teilweise nicht strukturiert vorhandener Anamnesen kann nicht auf diese zurückgegriffen werden).