

Zentrale Medizinische Dienste, Spitalpharmazie
Medizin, Allgemeine Innere und Notfallmedizin

Forschungsprojekt nationaler Tragweite 2020

Abschlussbericht November 2023

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

1. Hintergrund

In Klinikinformationssysteme (KIS) eingebettete Clinical Decision Support Systeme (CDSS) können Medikationsfehler verringern. 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. Darüberhinaus benötigt die Durchsicht vieler irrelevanter Alerts Zeit und somit personelle Ressourcen.

2. Ziel

Hauptziel des Projektes ist die Entwicklung Algorithmen-basierter Agenten, die zusammen ein Multiagentensystem (MAS) bilden. Das MAS detektiert Medikationsfehlern (MF) oder klinischen Situationen detektiert, welche zu potenziellen unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE) führen könnten. Jeder Agent deckt ein bestimmtes Thema (Wirkstoff, Wirkstoffgruppe oder Fehlerart) ab und erzeugt mehrere unterschiedliche Alerts. Das MAS ist ins KIS des KSA integriert (KISIM, CISTEC AG). Es soll eine signifikante Senkung der Häufigkeit des durch die jeweiligen Agenten angesprochenen MF bzw. der UAE erreichen und folgende Eigenschaften haben:

- Alerts mit hoher Spezifität (> 80%) und akzeptabler Sensitivität (Vorbeugung Alert-Fatigue).
- Vom Endnutzer parametrierbare Elemente (z.B. Schwellenwert Laborparameter, Dosis, eingeschlossene ATC-Codes etc.), um klinikspezifische Unterschiede oder neue Erkenntnisse berücksichtigen zu können.
- Einzelne Alerts können ein- und ausgeschaltet werden.
- Alerts, deren Bedingungen nicht mehr erfüllt sind, beenden sich selbstständig.
- Kein Unterbruch des Arbeitsflusses des Arztes oder der Ärztin; der Alert kann von allen in die Behandlung des Patienten involvierten Fachpersonen eingesehen werden.
- Teilautomatisierung: Für jeden einzelnen Alert kann festgelegt werden, ob er automatisch eine Meldung in der Patientenakte erzeugt oder ob er zunächst von einem klinischen Pharmazeuten bewertet wird.
- Keine Beeinträchtigung der Performance des KIS.

3. Methode

Die Auswahl der MF erfolgt durch Literaturanalyse, Erfahrungen der klinischen Pharmazie (Visitenbegleitung, Analyse der Interventionsdatenbank) und der Fachärzte und wird in einer interdisziplinären Arbeitsgruppe festgelegt. Mittels retrospektiver Daten wird der Algorithmus erarbeitet, um auch technische Aspekte (z.B. wie verordnet wird) zu berücksichtigen, und es wird eine Voranalyse der zu erwartenden Anzahl Alerts durchgeführt. Auf Basis der Voranalyse wird nun ein Dummy-Code erstellt, welcher der Herstellerfirma der KIS-Software zur Programmierung übergeben wird. Diese programmiert den Algorithmus in einem dafür vorgesehenen Testbereich des KIS. Hier findet eine Validierung anhand von Testpatienten und Use-Cases statt; dieser Schritt benötigt zumeist mehrere Durchläufe. Anschliessend wird der Algorithmus ins Produktivsystem überführt, wo nochmals eine

kurze Testphase durch die Projektmitarbeiter erfolgt. Schlussendlich wird der Agent der klinischen Pharmazie zum Betrieb übergeben.

Sobald die Agenten eine ausreichende Zeit aktiv sind, erfolgt die wissenschaftliche Auswertung durch eine retrospektive Kohortenanalyse zur Feststellung der Spezifität, Sensitivität sowie des Impacts auf die Fehlerprävalenz.

4. Status Projektabschluss 31.12.2023

Hinweis: Zwischen Februar 2021 und Frühjahr 2024 arbeitete eine Doktorandin an der Entwicklung und Auswertung von MAS-Agenten, zudem wurde eine Diplomarbeit zur Erlangung des Fachapothekertitels in Spitalpharmazie, drei Masterarbeiten mit Pharmaziestudenten der Universität Bern bzw. der ETH, sowie eine Abschlussarbeit für die Bereichsweiterbildung Infektiologie der Landesapothekerkammer Bayern realisiert. Mehrere Artikel sind zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Berichts submitted oder in Erstellung zur Publikation in Fachzeitschriften, jedoch noch nicht publiziert. Einige der Resultate liegen in Form von Postern vor. Alle Publikationen werden auf der [Internetseite der Spitalpharmazie des KSA](#) verlinkt.

Im [Anhang](#) finden sich Detailangaben zu den einzelnen Agenten.

4.1 Methodik zur Entwicklung und Auswertung der Algorithmen

Die Diplomarbeit von Lee Flückiger "[Konzeption, Implementation und Evaluation eines elektronischen Algorithmus zur Detektion fehlender oder ungerechtfertigter Protonenpumpeninhibitoren](#)" beschreibt im Detail, 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.

Erkenntnisse bzgl. der Entwicklung von Algorithmen:

Um Algorithmen mit hoher Spezifität zu entwickeln, müssen drei Ebenen berücksichtigt werden:

- Fachliche Ebene, d.h. Beschreibung des zu detektierenden MF resp. der Risikokonstellation für ein UAE. Die vorgängige Simulation mit historischen Daten unterstützt die Definition des Algorithmus und ist unbedingt empfehlenswert zur Abschätzung des Alert-Volumens als auch Detektion unvorhergesehener Konstellationen, (vgl. dazu die Ausführungen L. Flückiger, Kap. 4.1 f).
- Technische Ebene, d.h. wie die zu suchenden Daten generiert und gespeichert werden. Zwei Beispiele hierzu:
 1. Die Fallnummer wird im MAS aus der Verordnung ausgelesen, die als Trigger für die Prüfung durch den Algorithmus fungiert. Verordnungen werden gelegentlich auf einem anderen (falschen, alten oder ambulanten) Fall erstellt und durch eine Bearbeitung der Verordnung nicht korrigiert. Um auch diese Patienten zu detektieren, prüft das MAS nicht, ob der Fall der Triggerverordnung geschlossen ist, sondern ob der Patient irgendeinen offenen stationären Fall hat, um die Meldung anzuzeigen oder diese zu beenden.
 2. Nicht numerische Laborresultate (z.B. "folgt", ">6") sind häufig. Für jeden Alert muss definiert werden, ob bzw. wie solche Resultate berücksichtigt werden. So ist z. B. bei Vancomycin das Ergebnis der Blutentnahme für den Alert zum richtigen Zeitpunkt der Blutentnahme irrelevant, nicht jedoch für den Alert, der den Wert des gemessenen Spiegels berücksichtigt.
- Prozess-Ebene: Spitalinterne Prozesse bei der Nutzung des KIS sowie der Umgang der Anwender. Zwei Beispiele hierzu:
 1. Im KSA arbeitet z.B. die Klinik für Intensivmedizin mit einem anderen Verordnungssystem als die Normalstationen. Wird der Patient verlegt, werden die Verordnungen nicht gestoppt, sondern laufen weiter und werden nach Rückverlegung ggf. korrigiert. Dieser Prozess entlastet die Fachpersonen bei Verlegungen, führt aber zu nicht relevanten Meldungen im MAS.
 2. Nicht regel-konforme Dokumentationen wie "0 Tabletten" statt "nicht durchgeführt", die Eingabe einer falschen Einheit oder Verordnungen mit offener Dosis kommen gelegentlich vor. Der Agent

muss mit solchen Varianten umgehen können, da sie sonst im schlimmsten Fall zu einem Absturz des Systems führen können.

4.2 Integration im KIS und Funktionsweise

Die Funktionsweise des MAS wurde detailliert in Diplomarbeit von L. Flückiger und in der Publikation von H. Dahmke beschrieben.

Ende 2023 sind 23 Algorithmen im KIS implementiert. Sie können 222 verschiedene Alerts erzeugen (exkl. der technischen Fehlermeldung). Fünfzehn Alerts sind ständig oder an den Wochenenden automatisiert, d.h. werden direkt in der elektronischen Kurve angezeigt. Kriterien für die Automatisierung sind eine sehr hohe Spezifität kombiniert mit einer sehr hohen Umsetzungsrate (z.B. voraussichtliche Gabe von $\geq 5\text{g}$ oder $\geq 100\text{mg/kg}$ Paracetamol am aktuellen Kalendertag) oder ein hoher Schweregrad des adressierten Problems (z.B. Überschreiten der Ladedosis von Digoxin). Eine Ausnahme bildet der Agent zur Förderung des Wechsels von i.v. auf p.o. Antibiotika Gabe, dessen Alerts ebenfalls automatisiert sind, jedoch nur eine niedrige Umsetzungsrate aufweist. Alle übrigen Alerts werden zuerst durch die Tagdienstapothekerin der klinischen Pharmazie auf Relevanz geprüft. Zu jedem Agenten besteht ein detailliertes Guidebook, welches eine Handlungsanweisung je Alert enthält.

Die Parametrierung, d.h. Möglichkeit der Anpassung der Schwellenwerte wurde im Betrieb bereits genutzt und funktioniert sehr gut.

Die Antwortzeiten des KIS nach Implementation des MAS wurden vom KIS-Support des KSA und CISTEC beobachtet. Es konnten keine Verlangsamung des Systems nach Inbetriebnahme festgestellt werden. Bei der Programmierung der Algorithmen mussten der Performance wegen jedoch Einschränkungen gemacht werden. So ist z.B. der Zeitraum, um Laborwerte aus der Vergangenheit zu berücksichtigen, beschränkt, wie auch die Dauer, für die eine Meldung pausiert werden kann. Diese Einschränkungen führen insbesondere bei der Nutzung des MAS im Spital Zofingen resp. in dem angegliederten Pflegezentrum zu einer Zunahme der nicht relevanten Meldungen.

4.3 Anzahl Meldungen, Umsetzungsraten und Zufriedenheit der Ärzte

Dahmke H, Fiumefreddo R, Schuetz P, De Iaco R, Zaugg C. Tackling alert fatigue with a semi-automated clinical decision support system: quantitative evaluation and end-user survey. Swiss Med Wkly [Internet]. 2023 Jul. 7 [cited 2023 Nov. 6];153(7):40082. Available from: <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/3357>

STUDY AIMS: Clinical decision support systems (CDSS) embedded in hospital electronic health records efficiently reduce medication errors, but there is a risk of low physician adherence due to alert fatigue. At the Cantonal Hospital Aarau, a CDSS is being developed that allows the highly accurate detection and correction of medication errors. The semi-automated CDSS sends its alerts either directly to the physician or to a clinical pharmacist for review first. Our aim was to evaluate the performance of the recently implemented CDSS in terms of acceptance rate and alert burden, as well as physicians' satisfaction with the CDSS.

METHODS: All alerts generated by the clinical decision support systems between January and December 2021 were included in a retrospective quantitative evaluation. A team of clinical pharmacists performed a follow-up to determine whether the recommendation made by the CDSS was implemented by the physician. The acceptance rate was calculated including all alerts for which it was possible to determine an outcome. A web-based survey was conducted amongst physicians to assess their attitude towards the CDSS. The survey questions included overall satisfaction, helpfulness of individual algorithms, and perceived alert burden.

RESULTS: In 2021, a total of 10,556 alerts were generated, of which 619 triggered a direct notification to the physician and 2,231 notifications were sent to the physician after evaluation by a clinical pharmacist. The acceptance rates were 89.8% and 68.4%, respectively, which translates as an overall acceptance rate of 72.4%.

On average, clinical pharmacists received 17.2 alerts per day, while all of the hospital physicians together received 7.8 notifications per day. In the survey, 94.5% of physicians reported being satisfied or very satisfied with the CDSS. Algorithms addressing potential medication errors concerning anticoagulants received the highest usefulness ratings.

CONCLUSION: *The development of this semi-automated clinical decision support system with context-based algorithms resulted in alerts with a high acceptance rate. Involving clinical pharmacists proved a promising approach to limit the alert burden of physicians and thus tackle alert fatigue. The CDSS is well accepted by our physicians.*

Gemäss obiger Untersuchung beendeten sich 32% der Meldungen selbstständig, da deren Bedingungen nicht mehr erfüllt waren. Diese Meldungen bestanden im Median 7.0 Stunden (IQR: 2.0 – 16.0 Stunden). Viele initial vorhandene Probleme werden folglich rasch durch das Behandlungsteam behoben.

Die Masterarbeit von J. Schelshorn zum Triple Whammy Agenten enthält ebenfalls eine qualitative Umfrage in Form von Interviews. Diese zeigt eine hohe Zufriedenheit der Ärzte bei geringen Vorkenntnissen zu dieser Kombination.

4.4 Sensitivität und Spezifität

Die Analyse der Sensitivität und Spezifität¹ erfolgte im Rahmen dieses Projekts mittels retrospektiver Datenanalyse. Im MAS werden alle erstellten Alerts gespeichert. Die Identifikation der falsch positiven Meldungen ist so einfach möglich. Für die Berechnung der Sensitivität und Spezifität ist zudem die Bestimmung der falsch negativen Fälle nötig, was eine ausführliche Analyse nach sich zieht. Das MAS läuft zudem permanent, folglich kann sich der Status von negativ zu positiv verändern. Gerade bei Algorithmen, die einen im akutstationären Setting dynamischen und oft gemessenen Laborparameter wie z. B. den Kreatininwert berücksichtigen, eine Herausforderung für diese Analyse. Für die Alerts, welche die Dosis in Bezug auf die Nierenfunktion beurteilen, wurde diese Herausforderung zusammen mit einer Masterstudentin der ETH angegangen. Die Methode wurde vorerst nur bei Kontraindikation aufgrund der eGFR angewandt, kann in einer späteren Analyse aber auf die Dosis erweitert werden.

Cindy Somsak. Performance of Clinical Decision Support Algorithms Related to Renal Drug Dose Adjustments. Masterarbeit zur Erlangung des Master in pharmazeutischen Wissenschaften, ETH. 2023.

Background: *Kidney disease is associated with dosing medication errors (MEs) and potential adverse drug events. Clinical decision support (CDS) algorithms check for appropriate renal drug dose adjustments and can improve patient safety during hospitalisation. Implemented algorithms need to be evaluated to determine how well corresponding renal dosing alerts identify such MEs. The aim was to develop a method to assess the performance of these algorithms in terms of specificity and sensitivity.*

Methods: *We conducted a retrospective, observational study at the cantonal hospital of Aarau (KSA), a tertiary hospital in Switzerland. Operational key figures of all renal dosing alerts were determined by identifying counts and proportions associated with triggered renal dosing alerts, notifications, and MEs in inpatients. To assess the performance of the algorithms over time, the entire duration of the patients' hospitalisation was taken into account by creating time segments (TSs) in which both alert-triggering parameters, estimated glomerular filtration rate and administration of a study drug, remained identical. The TSs were then categorised in a contingency table to calculate specificity and sensitivity. The method was applied to a selection of seven renal dosing alerts.*

Results: *In 2022, 13.2% (n = 1'922) of all alerts and 9.9% (n = 472) of all notifications were related to renal dosing, with rivaroxaban and metformin algorithms contributing the most alerts and notifications. The specificity was*

¹ Es liegen nur wenige publizierte Artikel zu CDSS zur Detektion von MF vor, die Sensitivität und Spezifität angeben (oder negativer und positiver prädiktiver Wert). Dies liegt möglicherweise daran, dass viele CDSS ihre Alerts nicht oder nur partiell speichern und die Identifikation der falsch negativen Fälle (aufwendige) Datenanalysen nötig macht.

100.0% for each analysed alert, while the sensitivity ranged from 45.2% to 100.0%. The algorithm for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) had the lowest sensitivity due to an implementation error.

Conclusion: Renal dosing alerts are a central part of the CDS system used at KSA. A method was developed to assess the performance of renal dosing alerts over time. The analysed algorithms are successfully implemented with high specificity. To increase the sensitivity of the NSAIDs alert, adjustments to the technical configuration of the algorithm are required for thorough screening of all relevant medications. Future research could investigate the performance of renal dosing alerts depending on additional parameters and in terms of clinical relevance.

Für die Meldungen des PPI - Agenten, des Triple Whammy Agenten, des Oral Switch sowie für einen Teil der Meldungen der Agenten Antikoagulantien-Duplikation und Vancomycin wurden die Spezifität und Sensitivität berechnet. Die Spezifität lag bei allen > 85%, die niedrigste Sensitivität lag bei knapp 60%.

4.5 Impact auf potenzielle Medikationsfehler und unerwünschte Arzneimittelereignisse

Einige Agenten wurden nicht nur in Bezug auf Sensitivität, Spezifität und Umsetzungsrate untersucht, sondern es wurde der Einfluss des Agenten auf das Auftreten von Medikationsfehlern evaluiert.

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% bzw. 16%.

Es 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 eines Jahres zwölf Patienten möglicherweise aufgrund einer "Triple-Whammy" Verabreichung eine akute Nierenfunktionsverschlechterung erlitten. Elf waren vorgängig vom Algorithmus als Risikopatienten gemeldet worden. 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 oder der Triple Whammy wurde nach der Meldung gestoppt.

Mit dem Oral Switch Agent konnte keine Reduktion der Dauer der intravenösen Therapie der monitorisierten Antiinfektiva erreicht werden. Mögliche Erklärungen sind die bewusst niedrig angesetzte Alterrate im Vergleich zur Anzahl Therapien, kurze i.v. Behandlungsdauer, sowie die niedrigste Umsetzungsrate aller Agenten (29%). Möglicherweise hält zudem die Angst vor negativen Folgen die Ärzte davon ab, die orale Behandlung nur auf der Grundlage einer automatischen Standardwarnung umzustellen.

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 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.

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

Trotz Abschluss des Projektes gegenüber KSA, CISTEC und hiermit auch der GSASA, werden wir weiter an der Evaluation des MAS arbeiten und nach Möglichkeit den Impact verschiedener Designs auf die Umsetzungsrate bzw. die Anzahl MF untersuchen, wie in der oben genannten Arbeit, wenn möglich erneut mit Unterstützung einer Doktorandin oder eines Doktoranden. Die Abklärungen hierfür laufen.

Optimierungsmöglichkeiten bzw. Fehler in den bestehenden Agenten werden gesammelt, um zu einem späteren Zeitpunkt umgesetzt zu werden. Aktuell arbeitet CISTEC an den Voraussetzungen, das System künftig anderen Spitälern zur Verfügung stellen zu können.

Auf Anfrage sind wir gerne bereit, andere interessierte Spitälern von der Konzeption der Agenten profitieren zu lassen, insbesondere auch von unseren gesammelten Erfahrungen. Ebenfalls sind wir offen für Kollaborationen.

Als Schwerpunkt der klinisch-pharmazeutischen Dienstleistungen und interprofessioneller Fachbereich werden System und Dienstleistung ebenfalls weiterbestehen und optimiert werden. Die Fachexpertise soll erhalten bleiben und auch anderen Spitälern zur Verfügung stehen.

Aarau 8.11.2023
Projektverantwortliche:

Claudia Zaugg
Leitung klinische Pharmazie
Spitalpharmazie

Rico Fiumefreddo,
Leitender Arzt Allgemeine Innere und Notfallmedizin
Medizinische Universitätsklinik

Anhang: Beschreibung der realisierten 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

Erläuterungen:

In Betrieb im KIS seit 8.2.2021. Alle Meldungen werden von der klinischen Pharmazie geprüft. Umsetzungsrate im Jahr 2021 66%. Weitere Auswertungen sind 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 Antikoagulanz bei therapeutische INR (Meldung 2 und 3)
- zu frühe Umstellung (d. h. ein anderes AK ist noch wirksam) (Meldung 4 – 6)

Erläuterungen:

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 Antikoagulantienduplikationen und Blutungen im Jahr vor der Einführung des Agenten:
<https://doi.org/10.1186/s12959-020-00227-w>
- Häufigkeit und Dauer von Duplikationen während drei Phasen von je 12 Monaten Dauer: ohne Agent, Agent im externen System, Agent integriert im KISIM. 1. Publikation in Fachzeitschrift in Erarbeitung. Relative Risikoreduktion von 49% für eine Duplikation in Phase III vgl. mit Phase I wurde gefunden. Insbesondere die Dauer wurde deutlich reduziert.
- Vergleich Risiko für und Dauer von Antikoagulantienduplikationen nach Integration im KISIM des KPharm-Agenten bzw. eines anderes CDS in zwei Kantonsspitalern (Posterpräsentation); Publikation in Fachzeitschrift in Erarbeitung.

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

Erläuterungen:

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

Digoxin

Angesprochener Medikationsfehler / UAE:

- eine versehentlich nicht beendete Verordnung der Ladedosis
- potenziell 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

Erläuterungen:

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.

Direkte orale Antikoagulantien (je einer pro DOAK)

Angesprochener Medikationsfehler / UAE:

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

Erläuterungen:

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. Die Spezifität dieser Agenten lag gesamthaft bei 92%, die Sensitivität bei 62%.

Drug related Problem (DRP)

Angesprochener Medikationsfehler / UAE:

Dieser Agent weist 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.

Erläuterungen:

Inbetriebnahme Dezember 2023. Wir gehen davon, dass dieser Agent keine so hohe Spezifität erreicht wie die übrigen und dass 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 Thrombozytopenie

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
- Potenziell stattgehabte HIT in der Vergangenheit und aktive Heparinverordnung

Erläuterungen:

Inbetriebnahme November 2023. Aus Sicht Programmierung einer der komplexesten Agenten, der mehrmalige Testrunden im Testsystem aber auch im Produktivsystem nötig machte.

Kombinationsfehler

Angesprochener Medikationsfehler / UAE

Potenziell 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 potenziell 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 01.08.2023). Weitere Auswertungen sind nicht erfolgt.

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/1.73m²

Erläuterungen:

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%. Spezifität des Alerts zur Metforminverordnung bei eGFR < 30 ml/min/1.73m² liegt bei 100%, die Sensitivität bei 92.9%. Weitere Auswertungen sind nicht erfolgt.

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
- Potenziell eingeschränkte hepatische Funktion bzw. Hepatotoxizität
- Potenzielle Interaktion, unterschieden nach HD-MTX und Low-Dose MTX
- Verordnung bei gebärfähigen Patientinnen, ohne Kontrazeptivum
- Fortführung der MTX-Therapie bei systemischem Infekt

Erläuterungen:

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). Weitere Auswertungen sind nicht erfolgt.

NSAID

Angesprochener Medikationsfehler / UAE:

- Parallele Verordnungen (Duplikation) zweier oder mehrerer NSAIDs
- Potenzielle Überdosierungen eines NSAID am Kalendertag
- Überdosierungen die durch fixe Verordnungen entstehen.
- Potenzielle 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.

Erläuterungen:

Im KIS produktiv seit 23.12.2021, jedoch bereitete die Detektion der Patienten mit NSAID und vermutlicher Herzinsuffizienz bei hohem aktuellen 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. Spezifität des Alerts zur NSAID-Verordnung bei eGFR < 30 ml/min/1.73m² liegt bei 100%, die Sensitivität bei 45.2% aufgrund eines Programmierfehlers betreffend Bedarfsverordnungen. Dieser wird noch behoben werden. Weitere Auswertungen sind nicht erfolgt.

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.

Erläuterungen:

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. Ein Vergleich der Daten 2021 zu 2022 zeigte, dass keine Reduktion der Dauer der intravenösen Therapie erreicht werden konnte. Nur in 22% der Fälle wurde jedoch ein Alert generiert. Dies lag meistens daran, dass die Leukozyten nie über 9 G/L lagen, weshalb kein Ausgangswert für die Berechnung des Abfalls der Leukozyten errechnet werden konnte. Die Spezifität und Sensitivität 89% für die Fälle, wo dies möglich war, lag bei 99% resp. 89%.

Paracetamol

Angesprochener Medikationsfehler / UAE

- Voraussichtliche Überdosierung > 5 g/24h bzw. ≥ 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).
- Potenzielle 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)

Erläuterungen:

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.

Erläuterungen:

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%. Weitere Auswertungen sind nicht erfolgt.

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

Erläuterungen:

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. Inbetriebnahme Dezember 2023.

Protonenpumpenhemmer

Angesprochener Medikationsfehler / UAE:

Detektion potenziell 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/1.73m² aufweisen und bei denen die oben beschriebene Kombination verordnet wurde.

Erläuterungen:

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, als Publikation akzeptiert bei Drugs – Real World Outcomes](#)).

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.
- potenziell zu hohe Dosierungen von Xanthinoxidasehemmern bei schwerer Niereninsuffizienz

- Kombination von Allopurinol mit Capecitabin

Erläuterungen:

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 potenziellen 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)

Erläuterungen:

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

Erläuterungen:

In Betrieb im KIS seit 10.8.2021. 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). Die Umsetzungsrate betrug 2021 33% bei allerdings nur 4 bewertbaren Meldungen. Weitere Auswertungen sind noch nicht erfolgt.