Konzeption, Implementation und Evaluation eines elektronischen Algorithmus zur Detektion fehlender oder ungerechtfertigter Protonenpumpeninhibitoren

Lee Flückiger

Spitalpharmazie Kantonsspital Aarau

Für die Erlangung des Fachapothekertitels in Spitalpharmazie

Verantwortliche Weiterbildnerin: Claudia Zaugg

Februar 2022

DEKLARATION

Die benützten männlichen Formen der Personenbezeichnungen gelten sinngemäss immer auch für Angehörige des weiblichen Geschlechtes.

ABSTRACT

Hintergrund: Protonenpumpeninhibitoren (PPI) gehören zu den meistverschriebenen Medikamenten. Sie verringern das Risiko gastrointestinaler Blutungen bei Vorliegen von Risikofaktoren, ebenso werden sie aber mit schweren Langzeitnebenwirkungen assoziiert. Trotz verschiedenster Kampagnen zur Reduktion des ungerechtfertigten Einsatzes von PPI zeigt sich ein steigender Gebrauch. Gleichzeitig setzen Ärzte und Patienten in Sorge um potenzielle Nebenwirkungen gerechtfertigte PPI mit möglichen negativen Folgen ab.

Ziel: Am Kantonsspital Aarau wurde ein Multiagentensystem (MAS) entwickelt, das diverse Medikationsprobleme erkennen kann und direkt im Klinikinformationssystem (KIS) integriert ist. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein elektronischer Algorithmus ("PPI-Agent") für das MAS konzipiert. Der Agent soll potenziell fehlende oder ungerechtfertigte PPI-Verordnungen bei stationären Patienten am Kantonsspital Aarau identifizieren und diese Medikationsprobleme mit einer hohen Spezifität und akzeptablen Sensitivität erkennen. Die erteilten Empfehlungen sollten dabei eine hohe Umsetzungsrate haben. Somit soll der konzipierte PPI-Agent den rationalen Einsatz der PPI am Kantonsspital Aarau fördern.

Methode: In einem ersten Schritt wurde der Algorithmus des PPI-Agenten mittels wissenschaftlicher Literatur und Leitlinien entworfen. In Voranalysen basierend auf historischen Verordnungsdaten wurden die Anzahl Meldungen, die der Agent zukünftig potenziell generiert, eingeschätzt. Unter Berücksichtigung des Mengengerüsts an Meldungen, Haus- und KIS-spezifischer Aspekte und Input von Fachärzten wurde der Algorithmus zu einer finalen technischen Spezifikation zur Implementation ins MAS verfeinert. Der Agent wurde mit positiven und negativen Use-Cases validiert und anschliessend während einer dreimonatigen Anwendungszeit im laufenden Betrieb eingesetzt. Die generierten Meldungen der drei Monate wurden anschliessend detailliert ausgewertet. Die erteilten Empfehlungen wurden auf ihre Umsetzung geprüft und die Umsetzungsrate mit den akzeptierten Empfehlungen auf klinisch-pharmazeutischen Visiten bezüglich Start und Stopp von PPI verglichen. Weiter wurden die Spezifität und Sensitivität des PPI-Agenten ermittelt und mit den Werten der vier DOAK-Agenten verglichen. Ein Vergleich der Anzahl potenziell fehlender und ungerechtfertigter PPI-Verordnungen während der Anwendungsphase mit dem Vorjahr zeigte den Einfluss auf den rationalen Einsatz von PPI durch den PPI-Agenten. Zentral für die Voranalysen und die Evaluation des Agenten war dabei ein eigens programmierter Python-Algorithmus, der dem Agenten nachempfunden war.

Resultate: Der konzipierte Algorithmus wurde in elf Meldungen, in denen ein PPI indiziert war und eine Meldung, in denen der PPI als potenziell ungerechtfertigt galt, unterteilt. Er wertete dabei die Verordnung von nicht steroidalen Antirheumatika (NSAID), gerinnungsaktiven Medikamenten oder Glucocorticoiden sowie ein fortgeschrittenes Alter oder eine Thrombozytopenie als Risikofaktoren für eine gastrointestinale Blutung und somit als mögliche Indikation für einen PPI.

Im Auswertungszeitraum wurden 5'018 Patienten überprüft und 158 Meldungen für fehlende PPI und 464 Meldungen für potenziell ungerechtfertigte PPI erstellt. Insgesamt wurden für fehlende PPI 81 Empfehlungen abgegeben, wovon 72.8% vom Arztdienst umgesetzt wurden. Für ungerechtfertigte PPI wurden 122 Empfehlungen abgegeben, wovon 34.4 % akzeptiert wurden. Die ermittelten Umsetzungsraten für den PPI-Agenten waren im Bereich der Rate von korrespondierenden Empfehlungen auf den klinisch-pharmazeutischen Visiten bezogen auf das Starten eines indizierten PPI oder das Stoppen eines potenziell ungerechtfertigten PPI. Somit wurden im Auswertungszeitraum von drei Monaten 59 gerechtfertigte PPI gestartet und 42 ungerechtfertigte PPI gestoppt.

Für fehlende PPI erreichte der PPI-Agent eine Spezifität von 99.4 % und eine Sensitivität von 92.0 %. Für ungerechtfertigte PPI wurde eine Spezifität von 97.1 % und eine Sensitivität von 69.7 % ermittelt. Die ermittelten Resultate lagen somit über den durchschnittlichen Werten der vier DOAK-Agenten.

Bei nicht signifikant unterschiedlichen Studienpopulationen konnte der PPI-Agent die Anzahl Meldungen fehlender sowie ungerechtfertigter PPI signifikant reduzieren (relative Reduktion: 63.4 % bzw. 16.2 %).

Schlussfolgerung: Der PPI-Agent ermittelte mit hoher Spezifität und akzeptabler Sensitivität fehlende PPI bei Risikokonstellationen und potenziell ungerechtfertigte PPI. Die Empfehlungen wurden durch den Arztdienst in vergleichbarem Massstab wie durch einen persönlichen Kontakt auf der interdisziplinären Visite umgesetzt. Schlussendlich zeigte der konzipierte PPI-Agent einen signifikant positiven Effekt auf den rationalen Einsatz der PPI bei stationären Patienten am Kantonsspital Aarau und wird weiterhin eingesetzt.

DANKSAGUNG

Mein herzlichster Dank für die Betreuung dieser Diplomarbeit und in der FPH-Weiterbildungszeit gilt Claudia Zaugg. Ich schätzte es immens, wie gut die Weiterbildung am Kantonsspital Aarau strukturiert war und wie viel ich von Claudias Fachkenntnissen profitieren konnte.

Für die Unterstützung bei dieser Diplomarbeit und für das Bearbeiten der Agenten-Meldungen möchte ich mich auch beim ganzen Team der klinischen Pharmazie, Kim Blum, Hendrike Dahmke, Jacqueline Hunziker, Manuela Limacher, Jasmin Seiberth und Nerina Vischer, bedanken.
Ein weiterer Dank gilt Dr. Rico Fiumefreddo, Leitender Arzt Allgemeine Innere und Notfallmedizin KSA und Mitglied des KPHARM-Teams, für den fachlichen Input und Remo De Iaco, Firma Cistec, für die Programmierung des PPI-Agenten.

Ein besonderer Dank gilt auch allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Spitalpharmazie KSA. Meine unzähligen Fragen wurden stets beantwortet und ich wurde immer herzlichst in den Teams willkommen geheissen.

Der grösste Dank gilt meiner Frau Patrizia Metzler für die Unterstützung in allen Lebenslagen.

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG 1
1.1 PROTONENPUMPENINHIBITOREN 1
1.1.1 Indikationen 1
1.1.2 Einsatz von PPI bei Komedikation mit Risikomedikamenten 2
1.1.3 Dosierungen 3
1.1.4 Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen 4
1.1.5 Pharmakokinetik und Wechselwirkungen 7
1.2 UNGERECHTFERTIGTER EINSATZ VON PPI 7
1.3 FEHLENDER EINSATZ VON PPI 8
1.4 PATIENTENPERSPEKTIVE 9
1.5 STRATEGIEN FÜR DEN RATIONALEN EINSATZ VON PPI 9
1.5.1 Clinical Decision Support Systems (CDSS) bei der Verordnung von PPI 11
1.6 MULTIAGENTENSYSTEM (MAS) 14
2 ZIEL UND AUFBAU DER ARBEIT 18
3 METHODEN 20
3.1 KONZEPTION 20
3.2 VORANALYSE UND SPEZIFIKATION 20
3.3 IMPLEMENTATION 22
3.4 ANWENDUNG 22
3.5 EVALUATION 24
3.5.1 Datenauswertung 24
3.5.2 Auswertung der generierten Meldungen nach Status 25
3.5.3 Umsetzungsrate des PPI-Agenten 25
3.5.4 Spezifität und Sensitivität 26
3.5.5 Einfluss des PPI-Agenten auf den rationalen Einsatz von PPI 29
4 RESULTATE 30
4.1 KONZEPTION DES PRÜFALGORITHMUS 30
4.2 VORANALYSE 30
4.3 SPEZIFIKATION PPI-AGENT 32
4.3.1 Technische Beschreibung des Prüfablaufs 33
4.3.2 Python-Algorithmus 39

4.4 IMPLEMENTATION UND ANWENDUNG 40
4.5 EVALUATION 41
4.5.1 Auswertung der generierten Meldungen 41
4.5.2 Umsetzungsrate des PPI-Agenten 42
4.5.3 Spezifität und Sensitivität 44
4.5.4 Einfluss des PPI-Agenten auf den rationalen Einsatz von PPI 46
5 DISKUSSION 50
5.1 KONZEPTION 50
5.2 VORANALYSE 51
5.3 MELDUNGEN DES PPI-AGENTEN 52
5.4 UMSETZUNGSRATE DES PPI-AGENTEN 54
5.5 SPEZIFITÄT UND SENSITIVITÄT 56
5.6 EINFLUSS DES PPI-AGENTEN AUF DEN RATIONALEN EINSATZ VON PPI 59
5.7 LIMITATIONEN 61
6 SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK 63
7 LITERATURVERZEICHNIS 65
8 APPENDICES 70

TABELLEN VERZEICHNIS

TABELLE 1: RELATIVE RISIKEN FÜR EINE OBERE GI-BLUTUNG FÜR AUSGEWÄHLTE RISIKOMEDIKAMENTE UND DEMOGRAPHISCHE RISIKOFAKTOREN (PLATT ET AL., 2019) 3

TABELLE 2: DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN DER AM KSA VERFÜGBAREN PPI 3

TABELLE 3: ZUSAMMENFASSUNG DER EVIDENZ FÜR MÖGLICHE UNTERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN DURCH PPI ADAPTIERT NACH (CORLEY, 2019) 5

TABELLE 4: RESULTATE DES DOAK-AGENTEN (REIST, 2020) 17

TABELLE 5: VERFÜGBARE DATEN AUS DEN KISIM-EXPORTEN 21

TABELLE 6: MÖGLICHKEITEN ZUR BEARBEITUNG DER AGENTENMELDUNGEN 22

TABELLE 7: KLASSIFIKATIONEN ZUR BEURTEILUNG DER UMSETZUNG DER VERFASSTEN MITTEILUNG 23

TABELLE 8: EINTEILUNG DER MAS-MELDUNGEN NACH STATUS 25

TABELLE 9: SUCHFILTER FÜR VISITENDATENBANK ZUR AUSWERTUNG DER PPI-INTERVENTIONEN 26

TABELLE 10: ÜBERSICHT DER MELDUNGEN DES PPI-AGENTEN 33

TABELLE 11: ÜBERSICHT DER ALLGEMEINEN PRÜFUNGEN DES PPI-AGENTEN 35

TABELLE 12: INTERVENTIONEN AUF KLINISCHEN VISITEN 2020 FÜR PPI 43

TABELLE 13: VERGLEICH "MELDUNGEN" DES PYTHON-ALGORITHMUS MIT MELDUNGEN DES PPI-AGENTEN 45

TABELLE 14: FALLNUMMERN PRO KLASSIFIZIERUNG FÜR DIE BERECHNUNG DER SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT 45

TABELLE 15: BERECHNETE SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT DES MAS PPI-AGENTEN 46

TABELLE 16: KENNZAHLEN DER STUDIENPOPULATION 47

TABELLE 17: VERGLEICH DER IDENTIFIZIERTEN FÄLLE IM AUSWERTUNGSZEITRAUM VON 2020 VS. 2021 49

TABELLE 18: AUSWERTUNG DER MELDUNGEN DES PPI-AGENTEN [DETAIL] 105

TABELLE 19: UMSETZUNG DER MITTEILUNGEN DES PPI-AGENTEN [DETAIL] 106

TABELLE 20: AUSWERTUNG DER NACHBEURTEILUNG DER MELDUNGEN MIT "PROBLEM SCHON GELÖST"[DETAIL] 107

TABELLE 21: VERGLEICH "MELDUNGEN" DES PYTHON-ALGORITHMUS MIT MELDUNGEN DES PPI-AGENTEN [DETAIL] 108

TABELLE 22: VERGLEICH "MELDUNGEN" DES PYTHON-ALGORITHMUS MIT MELDUNGEN DES PPI-AGENTEN MIT AUSSCHLUSS PATIENTEN MIT ABLEHNUNG GENERALKONSENT [DETAIL] 109

TABELLE 23: KORREKTHEIT DER IDENTIFIZIERTEN FÄLLE DES PYTHON-ALGORITHMUS VON 2020 [DETAIL] 110

TABELLE 24: RELEVANZ DER IDENTIFIZIERTEN FÄLLE DES PYTHON-ALGORITHMUS VON 2020 [DETAIL] 111

TABELLE 25: VERGLEICH DER IDENTIFIZIERTEN FÄLLE IM AUSWERTUNGSZEITRAUM VON 2020 VS. 2021 [DETAIL] 112

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: KSA-LEITLINIE FÜR DEN EINSATZ VON PPI IM RAHMEN DER KAMPAGNE "POWER OF SOUR" (WARMANN ET AL., 2019) 11

ABBILDUNG 2: ANSICHT AUS DEM ARRIBA PPI-MODUL UND ENTSPRECHENDER EMPFEHLUNG GEMÄSS AMPEL BEI "MAGENSCHUTZ BEI ANDEREN MEDIKAMENTEN OHNE WEITERE RISIKOFAKTOREN"(DONNER-BANZHOFF & ALTINER, 2020) 13

ABBILDUNG 3: WAAGE ZUR ENTSCHEIDUNGSHILFE UND EMPFOHLENES VORGEHEN EINES ABSETZVERSUCHS IM ARRIBA PPI-MODUL(DONNER-BANZHOFF & ALTINER, 2020) 13

ABBILDUNG 4: FUNKTIONSWEISE DES MULTIAGENTENSYSTEMS (MAS) 14

ABBILDUNG 5: BEISPIEL EINER MELDUNG DES MAS-SYSTEMS 15

ABBILDUNG 6: BEISPIELE VON TESTSZENARIEN (SIEHE APPENDIX 2 FÜR KOMPLETTE LISTE) 22

ABBILDUNG 7: ANSICHT DES MAS IM KISIM ZUR BEARBEITUNG DER AGENTENMELDUNGEN 23

ABBILDUNG 8: KLASSIFIZIERUNG DER FALLNUMMERN FÜR SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT 28

ABBILDUNG 9: ALGORITHMUS-ENTWURF ANGELEHNT AN DIE KONSENS-EMPFEHLUNG DES UNIVERSITÄTSSPITALS BASEL 31

ABBILDUNG 10: VORANALYSE BASIEREND AUF DER SPÄTEREN SPEZIFIKATION 32

ABBILDUNG 11: ABLAUF DER PRÜFUNG FÜR DEN PPI-AGENTEN. LEGENDE: SIEHE NÄCHSTE SEITE 34

ABBILDUNG 12: ALLGEMEINE PARAMETER DES PPI-AGENTEN 36

ABBILDUNG 13: PARAMETRIERBARE TABELLE FÜR PERORALE UND PARENTERALE ANTIKOAGULANTIEN 37

ABBILDUNG 14: VERÄNDERBARE PARAMETER FÜR DIE MELDUNG 1 38

ABBILDUNG 15: AUSWERTUNG MELDUNGEN DES PPI-AGENTEN MIT STATUS 41

ABBILDUNG 16: AUSWERTUNG MELDUNGEN DES PPI-AGENTEN MIT STATUS KATEGORISIERT 42

ABBILDUNG 17: UMSETZUNG DER MITTEILUNGEN DES PPI-AGENTEN KATEGORISIERT 42

ABBILDUNG 18: RELEVANZ DER NACHBEURTEILUNG DER MITTEILUNG MIT "PROBLEM SCHON GELÖST" 44

ABBILDUNG 19: VERGLEICH IDENTIFIZIERTE FÄLLE DES PYTHON-ALGORITHMUS IM AUSWERTUNGSZEITRAUM 2020 GEGENÜBER 2021 48

ABBILDUNG 20: FORTFÜHRUNG VON PPI BEI POTENZIELL UNGERECHTFERTIGTER PPI-VERORDNUNG 49

GLOSSAR

Agent	Prüfalgorithmus des MAS
AK	therapeutische Antikoagulation
Alert Fatigue	Desensibilisierung durch häufige Warnmeldungen mit der Konsequenz, dass diese ignoriert werden
Alter	im Kontext als Risikofaktor als ≥ 65 Jahre zu verstehen
ASS	Acetylsalicylsäure
CDSS	Clinical Decision Support System
COX2	Cyclooxigenase-2-Hemmer
DAPT	Duale Thrombozytenaggregationshemmung
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
GC	Glucocorticoide
GI-Blutung	Gastrointestinale Blutung
H. pylori	Heliobacter pylori
KPHARM-Team	interdisziplinäres Team verantwortlich für das MAS
KIS	Klinikinformationssystem
KISIM	Klinikinformationssystem des KSA
KSA	Kantonsspital Aarau
MAS	Multi-Agenten-System
Meldung	generierte Meldungen des MAS
Mitteilung	geschriebene Empfehlung einer Agenten-Mitteilung
NSAID	Nicht steroidale Antirheumatika
PPI	Protonenpumpeninhibitor
Python-Algorithmus	programmierter Prüfalgorithmus angelehnt an den PPI-Agenten
RF	Risikofaktor
SSRI	selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
Tc	Thrombozytenwert
Triple Antikoagulation	therapeutische Antikoagulation mit DAPT
UAE	unerwünschtes Arzneimittelereignis

ANHANGSVERZEICHNIS

APPENDIX 1 – SPEZIFIKATION PPI AGENT 71

APPENDIX 2 – TESTSZENARIEN PPI-AGENT 94

APPENDIX 3 – PYTHON ALGORITHMUS 95

APPENDIX 4 – DETAILLIERTE RESULTATS-TABELLEN 105

1 EINLEITUNG

1.1 Protonenpumpeninhibitoren

Protonenpumpeninhibitoren (PPI) blocken effektiv die Magensäuresekretion und werden zur Therapie und Prophylaxe von magensäureassoziierten Erkrankungen eingesetzt. Sie hemmen die H-K-ATPase und somit den letzten Schritt der Magensäuresekretion. Die Hemmung der H-K-ATPase erfolgt durch eine kovalente Bindung an das Enzym und ist langanhaltend. Die PPI unterscheiden sich untereinander in ihren pKA, Bioverfügbarkeiten, Maximal-Plasmakonzentrationen und Eliminationsrouten (Wolfe et al., 2020).

1.1.1 Indikationen

Protonenpumpeninhibitoren sind in folgenden klinischen Situationen zur Therapie indiziert:

Peptisches Ulkus und H. pylori Eradikation

Ein peptisches Ulkus soll endoskopisch und histologisch gesichert werden (Fischbach et al., 2016; Malfertheiner et al., 2009). Eine häufige Komplikation sind Perforationen und Blutungen. In der Akutsituation empfehlen die Leitlinien eine antisekretorische Therapie für vier bis acht Wochen. Daneben wird bei positivem Keimnachweis eine H. pylori Eradikation empfohlen, bei der ebenfalls ein PPI eingesetzt wird. Anschliessend wird in den Leitlinien ein Absetzversuch des PPI empfohlen (Fischbach et al., 2016; Malfertheiner et al., 2012).

NSAID-induziertes Ulkus und Ulkusblutungen

Ein erhöhtes Risiko für eine Ulkusblutung besteht vor allem bei NSAID-Einnahme und einem Alter ≥ 65 Jahre, einer Ulkusblutung in der Anamnese, einem nicht eradizierten H. pylori, der Einnahme gerinnungsaktiver Medikamente oder weiterer Risikomedikamente (siehe Kapitel 1.1.2) sowie bei einer schweren Allgemeinerkrankung (Fischbach et al., 2016; Scarpignato et al., 2016). Weitere Risikofaktoren sind das männliche Geschlecht, ein regelmässiger Alkohol- und Nikotinkonsum (Kang et al., 2011). In Fällen mit erhöhtem Risiko ist die Sekundärprophylaxe mit einem PPI häufig sinnvoll, insbesondere bei mehreren zutreffenden Risikofaktoren (Malfertheiner et al., 2009).

Gastroösophagealer Reflux und funktionelle Dyspepsie

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) ist eine klinisch gesicherte Diagnose mit typischen Symptomen wie beispielsweise Sodbrennen, Aufstossen, retrosternalen Schmerzen

und trockenem Husten, häufig in Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme oder der liegenden Position. Meist ist eine Kurzzeittherapie (vier bis acht Wochen) mit PPI angezeigt mit anschliessendem Absetzversuch (Koop et al., 2014).

Bei einer funktionellen Dyspepsie ist eine Kurzzeittherapie von vier bis acht Wochen angezeigt mit anschliessender Bedarfstherapie (Freedberg et al., 2017; Scarpignato et al., 2016).

Erosive Ösophagitis, Barret Ösophagus und Zollinger-Ellison-Syndrom

Bei einer erosiven Ösophagitis empfehlen die Leitlinie eine kurzzeitige Gabe von PPI mit dem Ziel einer Abheilung. Sofern keine schwere Form einer Ösophagitis vorliegt oder anhaltende Symptome auftreten, sollten die PPI nach der Akutphase wieder abgesetzt werden (Koop et al., 2014).

Der Barret Ösophagus tritt als Langzeitkomplikation eines GERD oder einer Ösophagitis auf (Spechler et al., 2021). Die meisten Leitlinien empfehlen eine lebenslange Therapie des Barret Ösophagus mit einem PPI (Freedberg et al., 2017; Katz et al., 2013).

Beim Zollinger-Ellison-Syndrom handelt es sich um eine Symptomkonstellation mit einer übermässigen Magensäureproduktion ausgelöst durch Gastrinome. Um dieser übermässigen Produktion entgegenzuwirken, können PPI als Langzeittherapie eingesetzt werden (Bergsland et al., 2020).

1.1.2 Einsatz von PPI bei Komedikation mit Risikomedikamenten

Gemäss Schweizer Fachinformation sind PPI, ausser bei Komedikation mit NSAID, nicht für eine bestimmte Kombination von Risikomedikamenten zugelassen (Swissmedic, 2021). Dennoch empfehlen die meisten Leitlinien einen Einsatz bei der Kombination von Risikomedikamenten und weiteren Risikofaktoren. Unter Risikomedikamenten werden dabei NSAID inklusive COX2-Inhibitoren, gerinnungsaktive Medikamente (Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)) und Glucocorticoide verstanden (Fischbach et al., 2016; Freedberg et al., 2017; Scarpignato et al., 2016). Relative Risiken durch ausgewählte Risikomedikamente und demographische Risikofaktoren wurden durch Platt et al. in nachfolgender Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 1: Relative Risiken für eine obere GI-Blutung für ausgewählte Risikomedikamente und demographische Risikofaktoren (Platt et al., 2019)

Risikofaktor/-medikament	**Relatives Risiko (95% KI)**
Acetylsalicylsäure (ASS)	1.8 (1.6 – 2.0)
Orale Antikoagulantien	1.8 (1.4 – 2.3)
Hochdosis-Glucocorticoide	1.9 (1.1 – 3.4)
Tief- oder mitteldosierte NSAID	2.0 (1.6 – 2.6)
Männliches Geschlecht	2.1 (1.9 – 2.3)
Orale Antikoagulantien plus ASS	3.6 (2.1 – 6.3)
Duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT)	3.7 (2.4 – 5.8)
Hochdosierte NSAID	3.9 (3.1 – 4.9)
Blutendes peptisches Ulkus in der Anamnese	4.4 (3.6 – 5.5)
Alter 70 – 79 Jahre	4.5 (4.0 – 4.9)
Tief- oder mitteldosierte NSAID + ASS	4.8 (3.5 – 6.6)

1.1.3 Dosierungen

In der Schweiz sind folgende PPI zugelassen: Dexlansoprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol, Pantoprazol und Rabeprazol (Swissmedic, 2021). Am KSA sind Pantoprazol und Esomeprazol in der Medikamentenliste. In einem systematischen Review von zwölf randomisierten Studien konnte kein Unterschied in der relativen Effektivität zur Symptomlinderung oder Heilungsrate einer Ösophagitis der verschiedenen PPI gefunden werden (Wolfe et al., 2020).

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen der am KSA verfügbaren PPI

Wirkstoff	**Dosierung**
Empfohlene Dosierung zur Ulkusprophylaxe bei Risikomedikation	
Pantoprazol / Esomeprazol	1x täglich 20 mg
Empfohlene Dosierung zur Ulkustherapie (NSAID-induziert)	
Pantoprazol / Esomeprazol	1x täglich 40 mg für 4 – 8 Wochen

1.1.4 Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Eine Vielzahl von Beobachtungsstudien und daraus folgenden Metaanalysen zweifeln das Sicherheitsprofil von PPI an. So sollen PPI-Anwender ein höheres Risiko für Nierenversagen (Lazarus et al., 2016), Demenz (Gomm et al., 2016), Frakturen (Yang et al., 2006), kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse (Charlot et al., 2011), Darminfektionen (Leonard et al., 2007), Clostridium difficile Infektionen (Dial, 2005), Pneumonien (Laheij, 2004), Mikronährstoffmangel (Vit. B12-Mangel, Hypomagnesiämien) (Hess et al., 2012; Lam et al., 2013) und Magenkarzinome (Brusselaers et al., 2017; Cheung & Leung, 2019) haben. Da es sich um Beobachtungsstudien handelt, ist ein kausaler Zusammenhang nicht zweifelsfrei nachweisbar und die Qualität der Evidenz ist häufig gering. Eine Zusammenfassung der Studienlage liefert nachfolgende Tabelle von Corley (Corley, 2019).

Tabelle 3: Zusammenfassung der Evidenz für mögliche unterwünschte Arzneimittelwirkungen durch PPI adaptiert nach (Corley, 2019)

Potenzielle Nebenwirkungen	**Vorliegende Studiendesigns**	**Vorliegende Einschränkungen der Validität**	**Vorliegende Qualität der Evidenz**	**Neue Daten (Median 3 Jahres-Follow-Up)**	**Odds-Ratio [95%-KI]**
Nierenversagen	Beobachtungsstudie	Geringe Effektgrösse Verbleibende Störfaktoren verzerren gegen das Risiko Fehlende Dosis-Wirkungs-Beziehung	Sehr niedrig	Keine Assoziation	1.17 (0.94 – 1.45)
Demenz	Beobachtungsstudie	Geringe Effektgrösse Verbleibende Störfaktoren verzerren gegen das Risiko	Sehr niedrig	Keine Assoziation	1.20 (0.81 – 1.78)
Frakturen	Beobachtungstudie	Widersprüchliche Ergebnisse Geringe Effektgrösse Verbleibende Störfaktoren verzerren gegen das Risiko	Niedrig oder sehr niedrig	Keine Assoziation	0.96 (0.79 – 1.17)
Myokardinfarkt	Beobachtungsstudie Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	Unterschiedliche Ergebnisse zwischen Beobachtungsstudien und RCT Geringe Effektgrösse Verbleibende Störfaktoren verzerren gegen das Risiko	Sehr niedrig	Keine Assoziation	1.04 (0.93 – 1.15)
Bakterielle Übersiedelung des Dünndarms	Beobachtungsstudie Crossoverstudie	Wenig Daten Verbleibende Störfaktoren verzerren gegen das Risiko Protopathischer Bias	Niedrig	Nicht untersucht	-
Spontan bakterielle Peritonitis (SBP)	Beobachtungsstudie	Geringe Effektgrösse Verbleibende Störfaktoren verzerren gegen das Risiko	Sehr niedrig	Erhöhtes Risiko nur bei Erstauftreten (Janka et al., 2020)	4.25 (1.42 – 12.67) (Janka et al., 2020)

Clostridium difficile Infektionen	Beobachtungsstudie	Geringe Effektgrösse Verbleibende Störfaktoren verzerren gegen das Risiko	Niedrig	Erhöhtes Risiko für andere enterische Infektionen, Trend für C. difficile	C. diff: 2.26 (0.70 – 7.34) Andere Infektionen: 1.02 (0.87 – 1.19)
Pneumonien	Beobachtungsstudie Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	Unterschiedliche Ergebnisse zwischen Beobachtungsstudien und RCT Sekundäranalyse von RCT-Daten Geringe Effektgrösse Fehlende Dosis-Wirkungs-Beziehung Verbleibende Störfaktoren verzerren gegen das Risiko Protopathischer Bias	Sehr niedrig	Keine Assoziation	1.02 (0.87 – 1.19)
Mikronährstoff-mangel		Widersprüchliche Ergebnisse Geringe Effektgrösse Fehlende Dosis-Wirkungs-Beziehung Verbleibende Störfaktoren verzerren in Richtig des Risikos	Niedrig oder sehr niedrig	Nicht untersucht	-
Magenkarzinome	Beobachtungsstudie Randomisierte kontrollierte Studien	Unterschiedliche Ergebnisse zwischen Beobachtungsstudien und RCT RCT mit Surrogatergebnisse Geringe Effektgrösse Verbleibende Störfaktoren verzerren gegen das Risiko Verzerrung durch die Indikation und protopathischer Bias	Sehr niedrig	Keine Assoziation	1.04 (0.77 – 1.40)

1.1.5 Pharmakokinetik und Wechselwirkungen

Protonenpumpeninhibitoren sind säurelabil und müssen per os durch eine magensäurefeste galenische Form verabreicht werden. Die PPI sind Prodrugs, die durch das CYP-System in ihre aktive Form umgewandelt werden. Die beteiligten CYP-Systeme sind CYP3A4 und CYP2C19. Omeprazol und Esomeprazol sind mittelstarke Hemmer des CYP2C19. Pantoprazol und Rabeprazol weisen die geringste Inhibition von CYP2C19 auf. Die Elimination der PPI erfolgt zum grössten Teil renal als Metaboliten.

Durch die pH-Erhöhung des Magensafts kann die Absorption diverser Medikamente verringert werden, so z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Eisensalze oder Vitamin B12. Die CYP2C19-Hemmung kann zu Plasmaspiegel-Erhöhung von CYP2C19-metabolisierten Medikamenten führen, z. B. Coumarine, Diazepam, Citalopram, Amitriptylin, Phenytoin, Phenobarbital, etc. Bei Prodrugs, wie Clopidogrel, die eine Metabolisierung von CYP2C19 benötigen, kann die Wirkung vermindert werden. Bei dieser Interaktion ist jedoch unklar, ob sie Einfluss auf das klinische Outcome hat. Potente CYP3A4-Hemmer, wie Clarithromycin oder Voriconazol, können beispielsweise die AUC von Esomeprazol erhöhen. Eine Dosisanpassung scheint aber nicht notwendig zu sein. Ome-/Esomeprazol hemmt zudem die renale Elimination von Methotrexat. Bei Hochdosis-Methotrexat-Therapie sollte Ome-/Esomeprazol abgesetzt werden. (mediQ, 2017)

1.2 Ungerechtfertigter Einsatz von PPI

Laut dem Arzneimittelreport 2020 der Helsana gehören die PPI zu den häufigsten verschriebenen und abgegebenen Medikamenten in der Schweiz. Pantoprazol allein verursachte 2019 Kosten von 94.6 Millionen Schweizer Franken zu Lasten der obligatorischen Krankenversicherung und wurde 2.8 Millionen Mal bezogen. Unter sämtlichen Generika-Medikamenten versursacht Pantoprazol die meisten Kosten (Schur et al., 2020). Zahlen aus Deutschland zeigen ein ähnliches Bild. 2019 erhielten 12.3 Millionen deutsche Versicherte mindestens einmal einen PPI. Seit 2016 ist aber eine Trendwende sichtbar und die Anzahl Versicherten mit mindestens einer PPI-Verordnung sank. Zudem verminderte sich die Anzahl an Verordnungen bei gleichzeitigem Anstieg der verschriebenen Tagesdosen. Dies wird als möglicher Hinweis für einen gerechtfertigten Einsatz bei Langzeitindikation gesehen. Nichtdestotrotz ist der PPI-Gebrauch im Vergleich zu 2006 um 61 % höher. Auffallend ist ein überdurchschnittlicher Anstieg der Verordnungen bei Kindern und jungen Erwachsenen (Barmer, 2021).

Aufgrund der hohen Anzahl an Verordnungen ist zu erwarten, dass ein Teil der PPI-Verordnungen ungerechtfertigt ist. Eine Studie mit 758 Patienten älter als 65 Jahre der inneren Medizin stellte fest, dass bis zu 84 % der PPI-Verordnungen ungerechtfertigt waren (Voukelatou et al., 2019). In Frankeich wurden basierend auf nationalen Gesundheitsdaten 7'399'303 neue PPI-Nutzer (kein PPI im letzten Jahr) identifiziert, davon hatten 32.4 % keine Indikation oder relevante Komedikation (Lassalle et al., 2020). Weitere Untersuchungen zeigen, dass bei älteren Patienten das Risiko einer ungerechtfertigten Verordnungen mit zunehmendem Alter steigt (Rababa & Rababa'H, 2021).

Die Studie von Muheim et al. untersuchte in der Schweiz potenziell ungerechtfertigte Verordnungen von PPI (PIPPI) basierend auf den Versicherungsdaten der Helsana. Die Inzidenz von PIPPI stieg von 13.9 % (2012) auf 27.8 % (2017). Das Alter, männliches Geschlecht, gerinnungsaktive Medikamente und Multimorbidität sind unabhängige Risikofaktoren für PIPPI (Muheim et al., 2021).

1.3 Fehlender Einsatz von PPI

Nebst der Vielzahl an Hinweisen für den ungerechtfertigten Einsatz finden sich in der Literatur auch Hinweise für das Absetzen von klinisch indizierten PPI. Mehr als 500 Ärzte wurden nach ihrer Einschätzung für ein Absetzen eines PPI bei drei unterschiedlichen Patientinnen gefragt. Unbenannt blieb das unterschiedliche Risiko der Patientinnen für eine obere GI-Blutung ohne PPI (niedrig, moderat oder hoch). Den teilnehmenden Ärzten wurde auch die Frage gestellt, wie besorgt sie über mögliche Nebenwirkungen der PPI sind und bei welcher Patientin sie einen PPI absetzen würden. Auf einer Skala von 1 bis 7 waren die Ärzte mit 4.52 Punkte moderat besorgt. Die teilnehmenden Ärzte gaben an, bei der Patientin mit dem grössten Blutungsrisiko (62 %) den PPI am ehesten abzusetzen, gefolgt von der Patientin mit moderatem (47 %) und niedrigem (32 %) Blutungsrisiko (Kurlander et al., 2017). Ein Fallbericht veröffentlicht im JAMA zeigt diese Problematik ebenso auf. Bei einem 72-jährigen Patienten mit Teerstuhl, fanden sich fünf nicht-blutende Ulzera im Antrum. Der Hausarzt empfahl dem Patienten zwei Wochen vorher, in Sorge um potenzielle Nebenwirkungen, Omeprazol abzusetzen, obwohl der Patient Acetylsalicylsäure und teilweise ein NSAID einnahm und bereits in der Vergangenheit ein peptisches Ulkus hatte (Platt et al., 2019). Diese Erkenntnisse demonstrieren die Wichtigkeit der PPI zur Risikoverminderung einer oberen GI-Blutungen unter gewissen Medikamentenkombinationen (siehe Tabelle 1) und die Gefahr eines nicht gerechtfertigten Deprescribing.

1.4 Patientenperspektive

Informationen über die Überversorgung mit PPI und deren Nebenwirkungen gelangen auch an Patienten und haben einen Einfluss auf den Umgang mit diesen Medikamenten. Eine durchgeführte Studie im Jahr 2002/03 befragte 399 Patienten über die Gefährlichkeit der Nebenwirkungen von Warfarin, PPI, Glucocorticoide und NSAIDs. Die Patienten schätzten dabei die PPI zusammen mit den NSAIDs als am ungefährlichsten ein. Den Glucocorticoiden ordneten sie das grösste Risiko zu (Cullen et al., 2006).

Bei einer Umfrage unter 277 Patienten gaben 45 % an, Kenntnisse über unerwünschte Nebenwirkungen von PPI zu haben. Dabei erfuhren sie von diesen in 66 % von nicht-ärztlichem Personal. Die häufigsten genannten Nebenwirkungen waren Frakturen und Osteoporose. 38% der Patienten mit PPI gaben an aufgrund der Sorge um Nebenwirkungen ihren PPI-Gebrauch verändert zu haben, wobei sich 58 % der Befragten ohne PPI unwohl fühlten (Ghosh et al., 2020).

Eine weitere Studie untersuchte den Einfluss der Berichte über Nebenwirkungen von PPI auf Patienten mit gastroösophagealen Reflux. 20 % der Befragten konnten eine oder mehrere bekannte Nebenwirkungen angeben und 46 % erkannten eine davon, als ihnen eine Liste präsentiert wurde. 14 % waren sehr besorgt über Nebenwirkungen, 32 % moderat und 33 % nur wenig. 24 % haben ihre Bedenken bereits mit ihrem Hausarzt besprochen. 39 % haben versucht den PPI abzusetzen, wobei 83 % dies ohne die Empfehlung ihres Hausarztes gemacht haben. Patienten mit einem hohen Risiko für eine obere GI-Blutung stoppen gleich häufig den PPI wie Patienten ohne (OR 0.98 [0.66 – 1.44]) (Kurlander et al., 2019).

1.5 Strategien für den rationalen Einsatz von PPI

Nebst den Leitlinien wurden diverse Kampagnen durchgeführt, um den ungerechtfertigten Einsatz von PPI zu reduzieren. Ein prominentes Beispiel ist die "Choosing Wisely"- Kampagne des American Board of Internal Medicine (ABIM) mit dem Ziel, die Überversorgung im Gesundheitswesen zu reduzieren. Für PPI wird gefordert, jede Neu- und Folgeverordnung kritisch auf Indikation, Dosierung und Dauer zu prüfen, ausser es handelt sich um einen gerechtfertigten dauerhaften Einsatz (Choosing Wisely, 2012). Im Schweizer Pendant zu dieser Kampagne, "Smarter Medicine – Choosing Wisely Switzerland", findet sich die Thematik der PPI ebenfalls in diversen Top-5-Listen von unnötigen medizinischen Interventionen (Trägerverein smarter medicine). In mehreren Listen zur Vermeidung von potenziell inadäquaten Medikamenten bei älteren Personen sind PPI auch aufgeführt. Beispielsweise

empfiehlt die Beers-Liste einen Gebrauch länger als 8 Wochen nur für Hochrisikopatienten, bei entsprechender Indikation oder angezeigter Erhaltungstherapie (American Geriatrics Society, 2019). Entsprechende ausführliche Empfehlungen zum rationalen Einsatz von PPI finden sich auch in nationalen Leitlinien, wie zum Beispiel der Leitlinie des National Institute of Health and Care Excellence (NICE, 2014). Untersuchungen vor und nach der Publikation dieser Leitlinie haben leider nur eine minimale Veränderung in den monatlichen Verschreibungszahlen gezeigt (Abrahami et al., 2021).

In Schweizer Spitälern gibt es lokale Leitlinien. Das Universitätsspital Basel hat eine Konsensleitlinie zum rationalen Einsatz von PPI entwickelt, welche verschiedene Risikokonstellationen in die Kategorien "PPI empfohlen" oder "PPI erwägen" unterteilt (Reinau et al., 2017). Am Kantonsspital Aarau (KSA) wurde im Rahmen der Kampagne "Power of Sour" ebenfalls eine Empfehlung zum Einsatz von PPI entwickelt (siehe Abbildung 1). Zusätzlich zu dieser Leitlinie wurden Ärzte und Pflege für das Thema sensibilisiert, die jeweiligen Abteilungen wurden über ihren tatsächlichen PPI-Verbrauch regelmässig informiert und es wurden Flyer mit thematischen Geschenken (Zitronenbonbons, Zitronentees, etc.) mit dem "Power of Sour"-Logo abgegeben. Bei der anschliessenden Auswertung wurde festgestellt, dass vor der Kampagne 36 % der Patienten des KSA einen PPI erhalten hatten. Nach der Kampagne erhielten noch 28.8 % einen PPI, was einer relativen Reduktion um 20 % entspricht. Der Anteil an prophylaktischer Dosierung von Esomeprazol (20 mg anstelle 40 mg) konnte von 28 % auf 35.3 % gesteigert werden. Diese Analyse beachtete aber keine Patientencharakteristika der Prä- und Postphase (Warmann et al., 2019). Ebenfalls wurde nicht untersucht, ob der Rückgang Patienten mit einem ungerechtfertigten PPI betraf.

Indikationen für eine PPI-Therapie

Gastrooesophagale Refluxkrankheit (GERD)
- Dauertherapie nach endoskopischer Diagnosesicherung

Dokumentierte Ulkuskrankheit
- 4 bis 6 Wochen

Eradikation von Helicobacter pylori
- 10 Tage in doppelter Dosierung kombiniert mit 2 Antibiotika

Symptomatische Gastritis (epigastrische Druckdolenz)
- empirisch maximal 14 Tage mit Gastroskopie bei Persistenz

Risikofaktoren

St. n. Ulkus
Therapie mit NSAR
therapeutische Antikoagulation
Thrombozytenaggregationshemmung
Thrombopenie <20 G/L
Corticosteroid-Behandlung ≥10mg/d
Alter >65 Jahre
Therapierefraktäre H. *pylori* Infektion

PPI-Prophylaxe erwägen falls:

hochdosierte NSAR (ohne Cox-2)
- Ibuprofen >1200mg/d, Diclofenac >100mg/d, Mefenaminsäure >1000mg/d

tief/mittel dosiert NSAR (ausser Cox-2)
PLUS ≥1 Risikofaktor

Therapeutische Antikoagulation
PLUS ≥ 1 Risikofaktor

Schwere Chemotherapie-assoziierte Mukositis PLUS ≥ 1 Risikofaktor

Abbildung 1: KSA-Leitlinie für den Einsatz von PPI im Rahmen der Kampagne "Power of Sour" (Warmann et al., 2019)

1.5.1 Clinical Decision Support Systems (CDSS) bei der Verordnung von PPI

Die zunehmende Digitalisierung der Patientendaten in einer elektronischen Krankengeschichte, die elektronische ärztliche Verordnung und die Dokumentation von Interventionen, Labordaten oder Medikamentengaben ermöglichen den Einsatz von elektronischen Systemen zur Entdeckung von Medikationsproblemen.

De Wit untersuchte die Effektivität eines am Zuyderland Medical Centre entwickelten CDSS. Dieses CDSS verarbeitet Labor- und Verordnungsdaten in Kombination mit gängigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Empfehlungen aus dem "Informatorium Medicamentorum" der holländischen Apothekervereinigung KNMP. Damit wurden 39 klinische Regeln definiert. In der viermonatigen Analyse wurden 4065 Meldungen generiert; 1137 (28.0 %) waren neue Meldungen, 2797 (68.8 %) erneute Meldungen und 131 (3.2 %) Doppelmeldungen. Von diesen Meldungen waren nur 147 Meldungen klinisch relevant, was gerade mal 3.2 % entspricht (de Wit et al., 2015). Diese Analyse zeigt deutlich, dass ein CDSS und die dazugehörigen klinischen Algorithmen gut spezifiziert werden müssen, um einen

Nutzen zu haben. In einer weiteren Untersuchung verglich De Wit das gleiche CDSS mit Pharmazeuten, die eine Medikamentendurchsicht durchführten. Die Pharmazeuten fanden 223 Medikationsprobleme, das CDSS nur 70 klinisch relevante. Trotzdem fand das CDSS 26 relevante Medikationsprobleme, die nicht durch einen Pharmazeuten identifiziert wurden (de Wit et al., 2016).

In Bezug auf den rationalen Einsatz von PPI implementierte das Leiden Universitätsspital einen Algorithmus in ihr CDSS, der Patienten über 70 Jahre mit einem NSAID (ohne COX2-Inhibitoren) ohne PPI oder Patienten über 60 Jahre mit einem NSAID (ohne COX2-Inhibitoren), einem Risikofaktor für ein Ulkus und ohne PPI identifizierte. In einer sechsmonatigen prospektiven Studie auf der inneren Medizin mit durchschnittlich 5.6 Patienten pro Tag trat die Meldung lediglich dreimal auf, alle drei waren klinisch relevant und in zwei Fällen wurde eine Intervention vom Arzt akzeptiert (Rommers et al., 2011). Aufgrund der geringen Anzahl der Meldungen lässt die Studie aber keinen Rückschluss darauf zu, wie gut diese Art der Meldung von den Ärzten umgesetzt wird; es liegen auch keine Angaben zu Spezifität und Sensitivität dieses Algorithmus vor.

Ein Tool für den rationalen Einsatz von PPI im Hausarztumfeld wurde durch die arriba Genossenschaft entwickelt. Die Software unterstützt Ärzte in der Konsultation mit ihren Patienten und soll ein "Shared Decision Making" ermöglichen. Informationen vom Arzt und dem Patienten fliessen ins System ein, ebenso wie Erkenntnisse aus epidemiologischen, diagnostischen und klinischen Studien. Die Auswirkungen möglicher Therapie- und Präventionsmassnahmen werden in Form von Smileys, Ampeln, Diagrammen oder Entscheidungswaagen visualisiert. So sollen individuelle und evidenzbasierte Entscheidungen in der Konsultation getroffen werden (Donner-Banzhoff & Altiner, 2020). Für die arriba-Software gibt es ein PPI-Modul. In der Anamnese werden die Patientendaten und der aktuelle PPI mit Dosierung erfasst. Je nach Indikation visualisiert eine Ampel, ob ein Absetzversuch sinnvoll ist (siehe Abbildung 2).

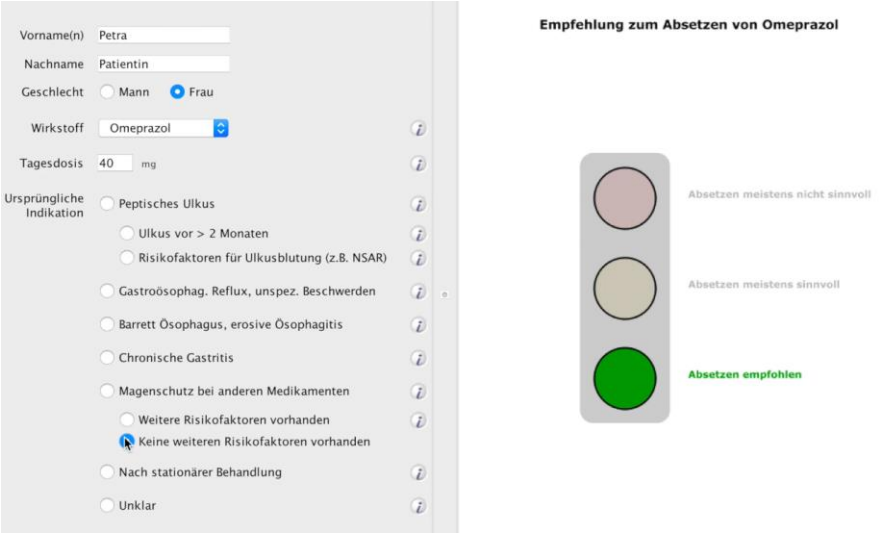


Abbildung 2: Ansicht aus dem arriba PPI-Modul und entsprechender Empfehlung gemäss Ampel bei "Magenschutz bei anderen Medikamenten ohne weitere Risikofaktoren" (Donner-Banzhoff & Altiner, 2020)

Argumente für oder gegen einen Absetzversuch werden in der Waage dargestellt, welche als Hilfe gedacht ist, um gemeinsam mit dem Patienten über das weitere Vorgehen zu entscheiden. Das Vorgehen für einen Absetzversuch ist in einem weiteren Reiter beschrieben (siehe Abbildung 3).

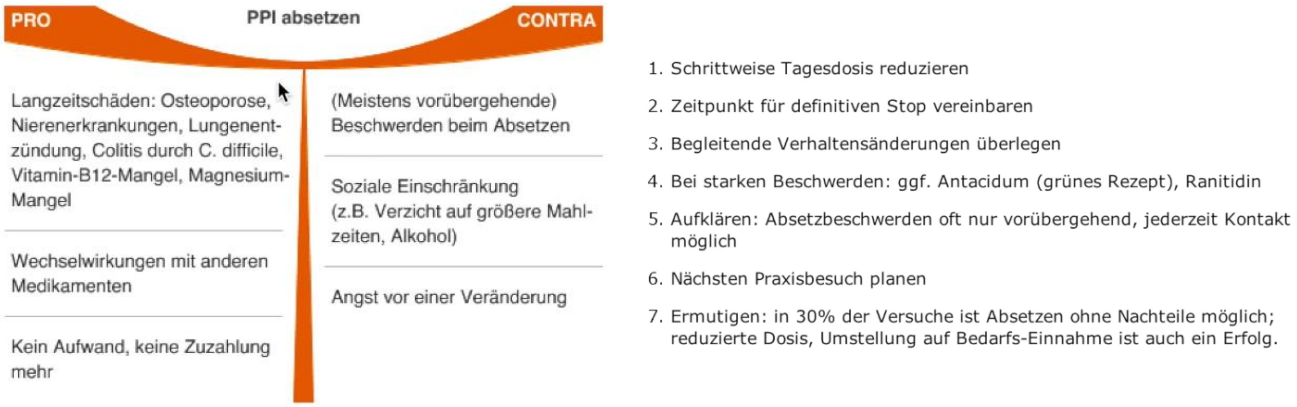


Abbildung 3: Waage zur Entscheidungshilfe und empfohlenes Vorgehen eines Absetzversuchs im arriba PPI-Modul (Donner-Banzhoff & Altiner, 2020)

Im Rahmen einer Studie der Universität Marburg soll das arriba PPI-Modul getestet werden. In der Studie wird die Wirksamkeit der elektronischen Beratungsstrategie arriba-PPI im Vergleich zu einer ärztlichen Beratung zu PPI ohne elektronische Entscheidungshilfe untersucht. Die Hypothese ist, dass arriba-PPI die Anzahl PPI-Verordnungen (kumulierte therapeutische Tagesdosen pro Patienten) um mindestens 15 % mehr als eine herkömmliche ärztliche Beratung

reduziert. Die Studie ist multizentrisch ausgelegt und soll 3'060 Patienten umfassen (Rieckert et al., 2019) . Zum Zeitpunkt dieser Arbeit wurde noch keine Publikation zu dieser Studie veröffentlicht und mehrere Anfragen zum aktuellen Stand blieben unbeantwortet.

1.6 Multiagentensystem (MAS)

Am Kantonsspital Aarau wurde das Multiagentensystem (MAS) zur Detektion von Medikationsproblemen entwickelt. Das System wurde ab 2016 etappenweise durch den Fachbereich KPHARM, bestehend aus Mitgliedern der klinischen Pharmazie und der allgemein Inneren und Notfallmedizin, in Zusammenarbeit mit der Firma Cistec entwickelt. Das System besteht aus elektronischen "Agenten", die basierend auf klinischen Algorithmen mittels Patienten-, Labor-, Verordnungs- und Verabreichungsdaten diverse Medikationsfehler identifizieren. Das Ziel des MAS ist Medikationsprobleme und Situationen mit erhöhtem Risiko einer UAE mit hoher Spezifität zu erkennen und diese an den Arztdienst zu melden, ohne den Arbeitsfluss zu unterbrechen oder eine Alert Fatigue auszulösen. Die Empfehlungen sollen eine hohe Umsetzungsrate haben und somit zur Reduktion der angesprochenen Medikationsprobleme und UAE führen. Mangels codierter Erfassung der Diagnosen in KISIM kann der Agent keine Diagnosen miteinbeziehen. Weiter werden nur Patienten berücksichtigt, zu denen jeweils ein offener stationärer Fall besteht.

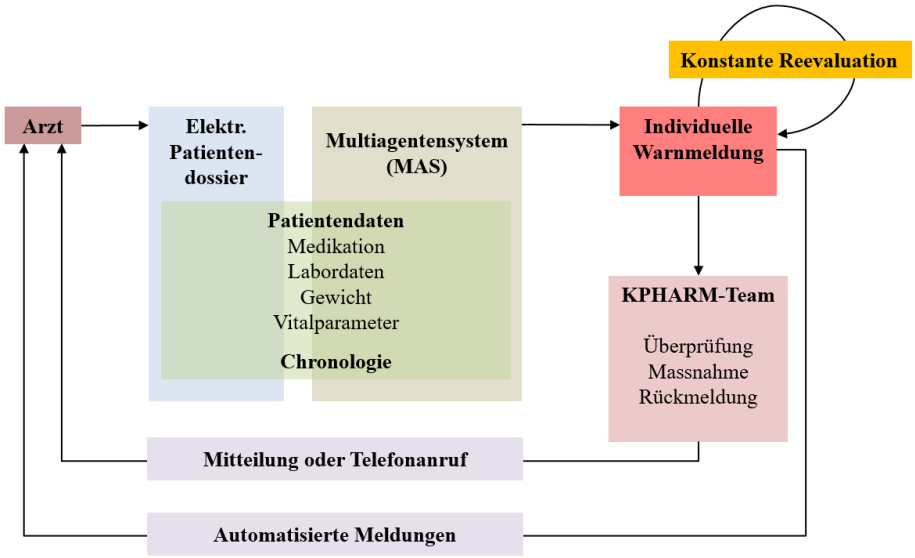


Abbildung 4: Funktionsweise des Multiagentensystems (MAS)

Als erstes wurde ein Paracetamol-Agent zur Detektion potentieller Überdosierungen (Cabrera-Diaz et al., 2021) als "proof of concept" direkt in KISIM implementiert. Weitere Agenten sowie der revidierte Paracetamol-Agent wurden zwischen 2018 und 2019 in einem externen Excel-Tool programmiert und kontinuierlich verbessert. Die fertigen Algorithmen wurden dann von

Cistec nach und nach im Klinikinformationssystem (KIS) KISIM implementiert. Mittlerweile ist das MAS vollständig integriert und es sind bereits 18 Agenten im Produktivsystem in der täglichen Nutzung. Zwei Agenten befinden sich noch im Testsystem und diverse Weitere sind in Entwicklung.

Das System erfasst sämtliche stationären Patienten, deren Medikation im KISIM erfasst wird. Patienten des Notfalls, der Intensivstationen oder der Intermediate Care Station werden aufgrund der Verwendung eines anderen KIS nicht erfasst. Jeder einzelne Agent aktualisiert sich einmal pro Stunde und das System generiert laufend neue zutreffende Meldungen (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5: Beispiel einer Meldung des MAS-Systems

Diese Meldungen werden von Montag bis Freitag durch die klinische Pharmazie auf ihre Relevanz geprüft. Der Pharmazeut nimmt sich dabei noch weitere Informationen zu Hilfe, wie die Diagnoseliste oder das Berichtswesen. Falls die Meldung zutrifft und eine Intervention empfohlen ist, wird direkt aus dem MAS eine Meldung an den Assistenzarzt verfasst mit entsprechender Empfehlung. Bei Dringlichkeit erfolgt die Information an den Arzt per Telefon. Alle Meldungen enthalten einen vordefinierten Meldungstext, der auf das Medikationsproblem zugeschnitten ist. Dieser kann bei Bedarf durch den Pharmazeuten angepasst werden. Ist eine Meldung aktuell nicht ausreichend relevant (z.B. Hinweis auf unbekannte Nierenfunktion bei

einem gerade eingetretenen Patienten), kann sie für eine spätere Beurteilung für einen oder mehrere Tage pausiert werden. Somit werden Doppelmeldungen vermieden. Ist die Meldung nicht relevant, wird sie standardmässig für 15 Tage pausiert. In den allermeisten Fällen ist der Patient bis zu diesem Zeitpunkt ausgetreten. Ist dies nicht der Fall, und die Bedingungen für die Meldung treffen immer noch zu, wird die Meldung nochmals vom MAS generiert. Sobald die Bedingung einer Meldung nicht mehr erfüllt ist, beendet das MAS die Meldung selbstständig und eine Beurteilung entfällt.

Ein Agent ist unterteilt in mehrere Meldungsnummern, welche unterschiedliche Medikationsprobleme eines Medikaments oder einer Medikamentengruppe abbilden. Jede Meldungsnummer hat eine Kategorie von eins bis fünf, um sie bei der Bearbeitung entsprechend priorisieren zu können (Kategorie eins als höchste Priorität). Der Versand von Meldungen, welche entweder Probleme hoher Kritikalität ansprechen (z.B. die Duplikation von Antikoagulantien oder das nicht Beenden einer Digoxin-Ladedosis) oder sich durch eine sehr hohe Spezifität auszeichnen, sind dauernd oder über das Wochenende/Feiertage automatisiert, d.h. die Meldungen gehen direkt an den Arzt. Für einen kontinuierlichen Verbesserungsprozess und zu Auswertungszwecken werden weitergeleitete Meldungen auf ihr Resultat überprüft und klassifiziert, ob die Empfehlung umgesetzt wurde oder nicht. Die Umsetzungsrate über alle Agenten im ersten Halbjahr 2021 betrug 60.8 %, 21.2 % wurden nicht umgesetzt und bei 17.0 % war eine Bewertung nicht möglich oder der Verlauf unbekannt.

Bisherige wissenschaftliche Resultate des MAS

Ein Ziel des Projektteams ist die wissenschaftliche Auswertung der Agenten, um zu prüfen, ob die verfolgten Ziele (hohe Spezifität, akzeptable Sensitivität, hohe Umsetzungsrate, positive Effekte auf die angesprochenen Medikationsfehler und UAEs) erreicht werden.

Der erste direkt in KISIM implementierte Paracetamol-Agent wies noch einige Einschränkungen auf. Er generierte 178 Meldungen pro Tag und detektierte lediglich zwischen 73.0 und 87.0 % der Patienten mit einer relativen oder absoluten Überdosis. Die Umsetzungsrate dabei war 70.0 %. Die Implementation dieses Agenten zeigte viele KIS- und prozessspezifische Aspekte auf, die bei späteren Agenten berücksichtigt wurden (Cabrera-Diaz et al., 2021).

Der Agent zur Detektion von Duplikationen einer therapeutischen Antikoagulation wurde bisher in einer retrospektiven Studie ausgewertet. Es konnte gezeigt werden, dass in 7.4 % der Fälle die Duplikation einer therapeutischen Antikoagulation zu einer Hämoglobin-relevanten

Blutung führte (Rahmanzade et al., 2020). Die Auswertung zum Effekt des Agenten auf das Auftreten von Duplikationen ist aktuell noch unpubliziert.

Für die DOAK-Agenten (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban und Dabigatran) wurde in einer Masterarbeit die Umsetzungsrate, Spezifität und Sensitivität untersucht (Reist, 2020). Folgende Resultate wurden dabei ermittelt:

Tabelle 4: Resultate des DOAK-Agenten (Reist, 2020)

	Durchschnitts -werte	**Rivaroxaban**	**Apixaban**	**Edoxaban**	**Dabigatran**
Umsetzungsrate	74 % (n =136)	72 % (n =66)	72 % (n =52)	83 % (n =12)	100 % (n =6)
Spezifität	92 %	95 %	89 %	87 %	95 %
Sensitivität	62 %	59 %	62 %	82 %	80 %

Eine noch unpublizierte Umfrage unter den Ärzten des KSA zeigte, dass 28.4 % sehr zufrieden, 66.0 % zufrieden und nur 5.5 % weniger zufrieden mit dem MAS-System waren (Dahmke, 2021).

2 Ziel und Aufbau der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines elektronischen Algorithmus ("PPI-Agent"), der potenziell fehlende oder ungerechtfertigte PPI-Verordnungen bei stationären Patienten am Kantonsspital Aarau erkennt. Der Agent sollte dabei diese Medikationsprobleme mit einer hohen Spezifität und akzeptabler Sensitivität erkennen. Die erteilten Empfehlungen sollten zudem eine hohe Umsetzungsrate haben. Schlussendlich soll gezeigt werden, ob der konzipierte PPI-Agent geeignet ist, um den rationalen Einsatz der PPI am Kantonsspital Aarau zu fördern.

Die Arbeit umfasste mehrere Etappen:

1. **Konzeption** des PPI-Agenten: Das Ziel dieser Etappe war die Entwicklung eines Prüfalgorithmus auf Basis wissenschaftlicher Literatur und Leitlinien.
2. **Voranalyse und Spezifikation des Agenten:** Basierend auf historischen Verordnungsdaten wurde die Anzahl Meldungen, die der künftige PPI-Agent potenziell generiert, eingeschätzt. Die technische Spezifikation des Agenten wurde erstellt unter Berücksichtigung des Mengengerüsts an Meldungen, Haus- und KIS-spezifischer Aspekte und beinhaltet als Kernstück einen Pseudocode für die Programmierung durch Cistec.
3. **Implementation** des PPI-Agenten ins MAS im KISIM-Testsystem durch Cistec und seine Validierung. Hierfür wurden positive und negative Use-cases im Testsystem erstellt und überprüft, ob der Agent die Fälle korrekt erkennt.
4. **Anwendung:** Der PPI-Agent wurde während einer dreimonatigen Anwendung im laufenden Betrieb genutzt.

5. **<u>Evaluation</u>** des PPI-Agenten: Der PPI-Agenten wurde anhand folgender Kriterien ausgewertet:
    - Auswertung der generierten Meldungen nach Status
    - Auswertung der Umsetzungsrate an den Arzt weitergeleiteter Meldungen: für die Umsetzungsrate galten die umgesetzten Interventionen auf klinischen Visiten bezüglich Start und Stopp von PPI als Zielwert, da keine vergleichbare Arbeit für diese potentiellen Medikationsprobleme in der Literatur identifiziert werden konnte.
    - Spezifität und Sensitivität des PPI-Agenten: Für die Spezifität und Sensitivität galt der ermittelte Wert für die vier DOAK-Agenten als Zielwert, da dies die einzigen diesbezüglich bereits ausgewertete Agenten sind und in ihrer Programmierung den MAS-Agenten entsprachen.
    - Einfluss des PPI-Agenten auf den rationalen Einsatz von PPI: Hierfür wurde retrospektiv die Anzahl an potenziell fehlenden und ungerechtfertigten PPI-Verordnungen am Austrittstag während der Anwendungsphase mit dem Vorjahr verglichen.

3 METHODEN

3.1 Konzeption

Die Grundlage für die Konzeption des Agenten bildete eine Literatursuche nach Leitlinien für den Einsatz von PPI insbesondere in Bezug auf den Einsatz bei Risikomedikamenten. Die Suche fokussierte sich auf grosse nationale oder internationale Konsens-Leitlinien von Fachgesellschaften. Weiter wurden Richtlinien von Spitälern, Publikationen über die Risiken von gastrointestinalen Blutungen bei Einnahme von Risikomedikamenten und den Nutzen einer PPI-Prophylaxe gesucht. Die Suche wurde bei PubMed mit folgenden MeSH-Terms durchgeführt: "(Practice) Guideline", "Inappropriate Prescribing", " Deprescriptions", "Peptic Ulcer", "Gastrointestinal Hemorrhage / prevention & control ", "Proton Pump Inhibitors", "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal", "Aspirin", "Platelet Aggregation Inhibitors", "Anticoagulants", "Glucocorticoids", "Serotonin Uptake Inhibitors", "Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors".

Neben der wissenschaftlichen Evidenz wurde auch der Input des KPHARM-Teams in die Konzeption miteinbezogen und die Fachärzte der Gastroenterologie und Hämatologie wurden um Feedback gebeten.

3.2 Voranalyse und Spezifikation

Voranalyse

Nach der Sichtung der wissenschaftlichen Evidenz wurde eine Voranalyse unter Verwendung der Verordnungsdaten in mehreren Varianten für einen möglichen Prüfalgorithmus durchgeführt. Dabei wurden die Verordnungsdaten von 2019 verwendet, um einen möglichen Corona-Effekt im Jahr 2020 auszuschliessen. Die Voranalyse wurde mittels eines eigens programmierten Python-Algorithmus durchgeführt (vgl. Kapitel 4.3.2). Dieser wurde mehrfach variiert. Die Varianten erlaubten die Anzahl der verschiedenen Meldungen des Agenten festzulegen und zu sehen, wie sie aufeinander aufbauen, um Doppelmeldungen zu verhindern. Sie zeigten zudem, mit welchem Umfang an Meldungen gerechnet werden muss und erlaubten, diese Gesamtzahl potenzieller Meldungen zu optimieren.

Datensammlung

Sämtliche Verordnungsdaten für stationäre Patienten wurden direkt aus dem Klinikinformationssystem KISIM als .csv-Datei exportiert. Die Exporte enthielten patienten-

und verordnungsspezifische Daten (siehe Tabelle 5). Inaktive (gelöschte) oder Reserveverordnungen wurden nicht exportiert, pausierte hingegen schon.

Tabelle 5: Verfügbare Daten aus den KISIM-Exporten

Patientendaten	Patienten- und Fallnummer
	Geschlecht, Geburtsdatum
	Ein- und Austrittdatum
	Klinik, Fallart (stationär, ambulant)
Verordnungsdaten	ATC-Code, Wirkstoff, Produktname, -code
	Verabreichung, Verabreichungsweg
	Start-, Stopp- und Erstellungsdatum der Verordnung
	Zeitpunkt der Gaben bzw. Verordnungsschema
	Identifikationsnummer der Verordnung

Die Daten enthielten keine Angaben über die tatsächliche Verabreichung eines Medikaments und die Tagesdosis einer Verordnung war nicht in den Exporten enthalten. Diese musste manuell aus dem Verordnungsschema (Zeitpunkte und Dosis einer geplanten Gabe) berechnet und in der Exceltabelle ergänzt werden.

Aus den Labordaten wurden einzig die Thrombozytenwerte verwendet. Der Laborexport enthielt die Patienten- und Fallnummer, das Resultat der Thrombozytenbestimmung und die Zeitangabe der Analyse.

Ausser den oben genannten wurden keine weiteren Daten dieser Patienten verwendet; es erfolgte auch kein Zugriff auf Patientendossiers.

Spezifikation

Für die Programmierung des Agenten wurde eine Spezifikation mittels der dafür vom KPHARM-Projekt vorgesehenen Vorlage erstellt, die sowohl die wissenschaftliche Grundlage wie auch die technische Beschreibung des Agenten enthielt. Die technische Beschreibung umfasste den vollständigen Prüfalgorithmus als Pseudocode formuliert, die für die einzelnen Meldungen zu erfüllenden Bedingungen, die jeweils anpassbaren Parameter sowie die Verweise auf übergeordnete Prüftabellen des MAS-Framework. Die Programmierung des Agenten erfolgte durch Cistec.

3.3 Implementation

Nach erfolgter Programmierung wurde der Agent auf das KISIM-Testsystem übertragen. Verschiedene Testfälle (siehe Abbildung 6) wurden anhand des Prüfalgorithmus erstellt, im Testsystem getestet und bei Fehlern an Cistec zurückgemeldet, bis sämtliche Testszenarien einen korrekten Ausgang hatten.

Szenario#	Szenario	Patientenalter	Prüfparameter
19	Ibu 3x600mg + < Tc 30 G/L vor 14 Tagen	<65 J.	Kombi, Prüfung Laborparameter mit Schwelle
20	ASS + Plavix 1x75mg + Xarelto 1x15mg, gleichzeitiger Start, offen	egal	Kombi, Gültigkeitsdauer offen, Verordnung zusammen
21	ASS + Plavix 1x75, gleichzeitiger Start, offen, <65 Jahre	<65 J.	Kombi, Altersprüfung
22	ASS + Xarelto 1x15mg, gleichzeitiger Start, offen, >65 Jahre	>65 J.	Kombi, RF Alter

Abbildung 6: Beispiele von Testszenarien (siehe Appendix 2 für komplette Liste)

3.4 Anwendung

Der PPI-Agent wurde am 01. Juli 2021 im Produktivsystem in Betrieb genommen. Das KPHARM-Team erhielt im Vorfeld eine Schulung über den Umfang des PPI-Agenten, aktuelle Richtlinien und wie die Meldungen zu bearbeiten sind.

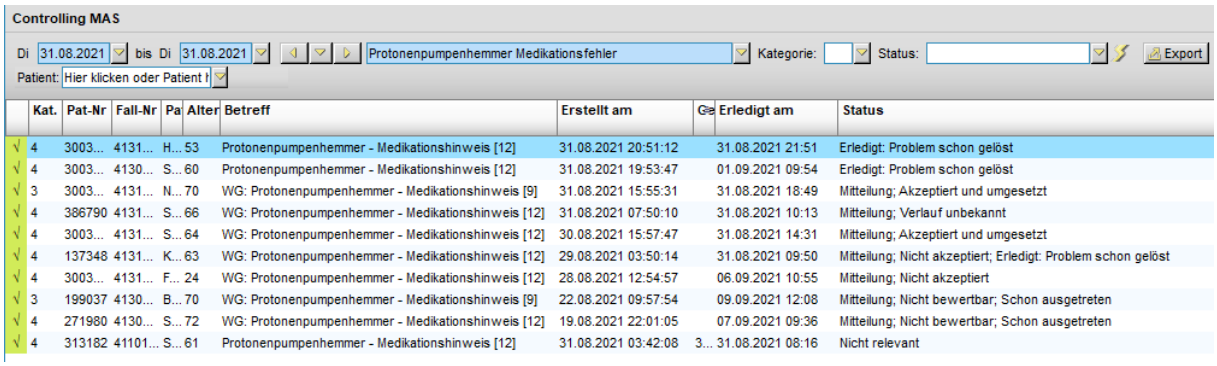
Bearbeitung der Meldungen

Die Bearbeitung der MAS-Meldungen erfolgte täglich durch einen klinischen Pharmazeuten im "Controlling MAS" (siehe Abbildung 7) im KISIM. Die generierten Meldungen wurden auf ihre Korrektheit und Relevanz überprüft und entschieden, ob eine Mitteilung mit einer Empfehlung versandt wird. Zur Beurteilung wurden je nach Meldung (gemäss Vorgabe) die Diagnoseliste, Verlaufseinträge des Arztes und weitere relevante Berichte konsultiert. Für die Bearbeitung einer Meldung konnten folgende Optionen ausgewählt werden:

Tabelle 6: Möglichkeiten zur Bearbeitung der Agentenmeldungen

Erledigt	Beendet die Meldung mit Auswahl der Begründung. Falls Prüfbedingung noch erfüllt ist, erscheint Meldung erneut, sofern nicht als Ausnahme definiert.
Pausieren für x Tage	Meldung wird für x Tage pausiert und erscheint danach wieder, falls die Prüfbedingungen weiterhin erfüllt sind.
Stationsmitteilung erzeugen	Erzeugt eine Mitteilung im Patientendossier an den Arztdienst. Enthält die Agenten-Meldungen und einen anpassbaren Standard-Text.
Konsil erfassen	Ermöglicht die Erfassung eines klinisch-pharmazeutischen Konsils im Berichtwesen des Patienten.
Verlaufseintrag erzeugen	Erzeugt einen Verlaufseintrag im Patientendossier, z. B. nach erfolgter telefonischer Rücksprache mit dem Arzt.

Nicht relevante Meldungen wurden gemäss interner Absprache 15 Tage pausiert. Für die Meldungskategorie «PPI ohne Indikation» wurde die Option "Erledigt" mit der Begründung "nicht relevant" verwendet, da diese im Prüfalgorithmus als Ausnahme (vgl. Tabelle 6) definiert ist und nicht mehr erscheint. Meldungen zur späteren Beurteilung wurden für die entsprechende Anzahl Tagen pausiert oder stehen gelassen. Meldungen, deren Prüfbedingungen nicht mehr erfüllt waren, erhielten den Status "Erledigt: Problem schon gelöst". Der aktuelle Stand jeder Meldung wurde im Status der Mitteilung festgehalten.



	Kat.	Pat-Nr	Fall-Nr	Pa	Alter	Betreff	Erstellt am	Ge	Erledigt am	Status
√	4	3003...	4131...	H...	53	Protonenpumpenhemmer - Medikationshinweis [12]	31.08.2021 20:51:12		31.08.2021 21:51	Erledigt: Problem schon gelöst
√	4	3003...	4130...	S...	60	Protonenpumpenhemmer - Medikationshinweis [12]	31.08.2021 19:53:47		01.09.2021 09:54	Erledigt: Problem schon gelöst
√	3	3003...	4131...	N...	70	WG: Protonenpumpenhemmer - Medikationshinweis [9]	31.08.2021 15:55:31		31.08.2021 18:49	Mitteilung; Akzeptiert und umgesetzt
√	4	386790	4131...	S...	66	WG: Protonenpumpenhemmer - Medikationshinweis [12]	31.08.2021 07:50:10		31.08.2021 10:13	Mitteilung; Verlauf unbekannt
√	4	3003...	4131...	S...	64	WG: Protonenpumpenhemmer - Medikationshinweis [12]	30.08.2021 15:57:47		31.08.2021 14:31	Mitteilung; Akzeptiert und umgesetzt
√	4	137348	4131...	K...	63	WG: Protonenpumpenhemmer - Medikationshinweis [12]	29.08.2021 03:50:14		31.08.2021 09:50	Mitteilung; Nicht akzeptiert; Erledigt: Problem schon gelöst
√	4	3003...	4131...	F...	24	WG: Protonenpumpenhemmer - Medikationshinweis [12]	28.08.2021 12:54:57		06.09.2021 10:55	Mitteilung; Nicht akzeptiert
√	3	199037	4130...	B...	70	WG: Protonenpumpenhemmer - Medikationshinweis [9]	22.08.2021 09:57:54		09.09.2021 12:08	Mitteilung; Nicht bewertbar; Schon ausgetreten
√	4	271980	4130...	S...	72	WG: Protonenpumpenhemmer - Medikationshinweis [12]	19.08.2021 22:01:05		07.09.2021 09:36	Mitteilung; Nicht bewertbar; Schon ausgetreten
√	4	313182	41101...	S...	61	Protonenpumpenhemmer - Medikationshinweis [12]	31.08.2021 03:42:08	3...	31.08.2021 08:16	Nicht relevant

Abbildung 7: Ansicht des MAS im KISIM zur Bearbeitung der Agentenmeldungen

Klassifikation der Mitteilungen

Die Umsetzung der verfassten Mitteilungen wurde überprüft. Für die Beurteilung wurde das Patientendossier konsultiert. Folgende Klassifikationen standen im MAS zur Verfügung:

Tabelle 7: Klassifikationen zur Beurteilung der Umsetzung der verfassten Mitteilung

Akzeptiert und umgesetzt	Empfehlung wurde umgesetzt
Nicht akzeptiert	Empfehlung wurde nicht umgesetzt
Nicht bewertbar **Verlauf unbekannt**	Keine Beurteilung möglich Beispiele: • Mitteilung wurde nicht gelesen, da erst eine Stunde vor Austritt verfasst. • Kein Austrittsrezept oder -bericht vorhanden. Für die Auswertung werden beide Kategorie als "Verlauf unbekannt" weitergeführt.

Mitteilungen von fehlenden PPI galten als akzeptiert, sobald ein PPI verschrieben wurde. Mitteilungen von potenziell ungerechtfertigte PPI galten als akzeptiert, sobald der PPI abgesetzt wurde, eine Dosissenkung erfolgte oder die Diagnoseliste ergänzt wurde. Wurde der Entscheid zur Absetzung an den Hausarzt delegiert (d.h. im Austrittsbericht notiert), galt die Mitteilung ebenfalls als akzeptiert.

3.5 Evaluation

Der Agent berücksichtigte für die Meldungen nur stationäre Patienten ab einem Alter von 18 Jahren. Das MAS ist sowohl im KSA als auch im Spital Zofingen implementiert. Die Evaluation des Agenten erfolgte retrospektiv nach einer Anwendungsperiode von 3 Monaten (01.07. – 30.9.2021) und beschränkte sich auf Patienten des KSA.

Um Spezifität und Sensitivität des Agenten zu analysieren, mussten die Verordnungen aller am KSA stationär behandelten Patienten ab 18 Jahren im oben genannten Zeitraum ausgewertet werden. Um den Einfluss des PPI-Agenten auf den rationalen Einsatz von PPIs zu untersuchen, wurden zudem die Verordnungen aller stationär behandelten Patienten ab 18 Jahren des gleichen Zeitraums des Vorjahres ausgewertet (01.07. – 30.9.2020).

Patienten werden unabhängig vom Status ihres Generalkonsents vom MAS-System erfasst. Daher wurden auch alle Patienten für die Auswertung der Agenten-Meldungen und die Berechnung der Spezifität und Sensitivität eingeschlossen. Dies diente zeitgleich zur Qualitätssicherung, um die korrekte Funktionsweise des Agenten bei allen Patienten zu beurteilen. Bei der Analyse des Einflusses des PPI-Agenten dagegen wurden Patienten ausgeschlossen, die den Generalkonsent abgelehnt haben. Die Auswertung und Forschung mit personenbezogenen Daten generiert aus den MAS-Agenten ist durch die EKNZ bewilligt (BASEC-ID: 2021-01379).

3.5.1 Datenauswertung

Die Auswertung der Verordnungsdaten sowohl für die Voranalyse als auch die Evaluation des Agenten erfolgte mittels eines Python-Algorithmus. Für die Evaluation wurde ein Python-Algorithmus verwendet, der dem implementierten PPI-Agenten angenähert war.

Die Funktionsweise des PPI-Agenten und des Python-Algorithmus unterschied sich in einigen Punkten. Der Python-Algorithmus berücksichtigte den zeitlichen Zusammenhang von Verordnungen nicht, d.h. der Algorithmus ging bei einer Verordnung von einem NSAID, PPI und einem DOAK immer davon aus, dass alle drei Verordnungen gleichzeitig gültig waren. Um falsch positive Meldungen zu vermeiden, beschränkte sich der Python-Algorithmus auf Verordnungen am Austrittstag. Der Agent im MAS hingegen betrachtete die Verordnungen während des ganzen Aufenthalts immer ausgehend vom aktuellen Zeitpunkt und berücksichtigte, ob und wie lange eine Verordnung noch gültig war.

Python wurde in Version 3.9.2 mit Jupyter Notebook in Version 6.1.5 verwendet. Als Programmbibliothek für die Analysen wurde hauptsächlich pandas Version 1.3.5 genutzt.

Für die statistische Auswertung wurde die Python-Programmbibliothek SciPy in Version 1.7.1 genutzt. Zur Bestimmung der statistischen Signifikanz wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Ein p-Wert von < 0.05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

3.5.2 Auswertung der generierten Meldungen nach Status

Die Meldungen des PPI-Agenten vom 01. Juli bis zum 30. September 2021 wurden aus dem MAS exportiert, gemäss Tabelle 8 eingeteilt und ausgewertet.

Tabelle 8: Einteilung der MAS-Meldungen nach Status

Problem schon gelöst	Prüfbedingungen treffen nicht mehr zu, Meldung beendete sich selbst
Pausiert	Meldung wird pausiert für eine spätere Beurteilung, pausierte Meldungen für 15 Tage wurden als "nicht relevant" gewertet
Nicht relevant	Meldung ist nicht relevant
Mitteilung	Meldung ist relevant und eine Mitteilung mit einer Empfehlung wurde an den Arztdienst geschrieben.

3.5.3 Umsetzungsrate des PPI-Agenten

Umsetzungsrate der Mitteilungen

Die Mitteilungen mit dem Status der Umsetzung gemäss Tabelle 7 wurden exportiert und ausgewertet. Der Umsetzungsgrad der Empfehlungen wurde wie folgt berechnet:

$$\boldsymbol{Umsetzungsgrad} = \frac{n\,(Akzeptierte\ Empfehlungen)}{n\,(Akzeptierte\ Empfehlungen) + n\,(nicht\ akzeptierte\ Empfehlungen)} \qquad \textit{Formel 1}$$

Umsetzungsrate der Interventionen auf klinische Visiten

Die klinische Pharmazie führt diverse Visiten auf der inneren Medizin, Neurologie und plastischen Chirurgie durch. Die diskutierten Probleme und Vorschläge werden in einer SQL-Datenbank der Klinischen Pharmazie anonymisiert notiert und nach dem System der GSASA 2.0 kategorisiert. Die umgesetzten Interventionen auf klinischen Visiten des Jahrs 2020 bezüglich Starts und Stopps von PPI wurden als Vergleichswert für die Umsetzungsrate des PPI-Agenten herangezogen. Für die Auswertung wurden die Interventionen auf die ATC-Codes der PPI (A02BC) eingeschränkt. Folgende weitere Einschränkungen wurden für die Kategorien gewählt, um die relevanten Interventionen zu filtern:

Tabelle 9: Suchfilter für die Visitendatenbank zur Auswertung der PPI-Interventionen

Kategorie	**PPI fehlt**	**PPI ohne Indikation**
	Subkategorie	
Erfasstes Problem	Nicht behandelte Indikation	Behandlungskosten Effekt der Behandlung Risiko durch Behandlung Unzufriedenheit des Patienten (potenziell + manifest)
Grund der Intervention	Behandlung nicht erhalten	Keine Übereinstimmung mit Richtlinie / bessere Alternative vorhanden Medikament nicht indiziert oder Duplikation Unangemessene Dauer der Behandlung Ungenügender Kenntnisstand des medizinischen Personals Zu hohe Dosierung
Intervention	Beginn / Wiederbeginn einer Behandlung	Dosisanpassung Stopp der Behandlung Klärung in der Krankengeschichte

Nach dem Filtern wurden die Einträge überprüft, ob sie relevant waren. Einträge zu potenziell ungerechtfertigten PPI wurden gemäss der gewählten Intervention in die Kategorie "Stopp der Behandlung" (inkl. "Klärung in der Krankengeschichte") und "Dosisanpassung" unterteilt.

3.5.4 Spezifität und Sensitivität

Einteilung

Die Spezifität und Sensitivität wurde für alle Meldungen der Kategorie «PPI fehlt» zusammen und für die Meldung «PPI ohne Indikation» ermittelt. Die Meldungen wurden in richtig/falsch und positiv/negativ eingeteilt. Für die Klassifikation wurde angenommen, dass die Beurteilung der Meldungen im MAS durch den Pharmazeuten immer korrekt war. Abbildung 8 zeigt die angewandte Klassifizierung für jede Fallnummer.

Nachbeurteilung von bereits beendeten Meldungen

Es kommt vor, dass Meldungen, die vom System kurz vor Austritt des Patienten generiert werden, nicht mehr von einem klinischen Pharmazeuten beurteilt werden, sondern vom System selbst beendet werden, da alle Verordnungen gestoppt wurden (standardmässig bei Austritt des Patienten). Diese Meldungen müssen aber bei der Spezifität und Sensitivität berücksichtigt werden. Der Austrittszeitpunkt im KISIM wird durch die Patientenadministration festgelegt und ist somit immer später als der effektive Austrittszeitpunkt. Aus diesem Grund wurde bei Meldungen, die sich innerhalb 24 Stunden vor dem (System-)Austrittszeitpunkt des Patienten

selbst beendet haben, das Patientendossier manuell geprüft und ermittelt, ob die Meldung relevant gewesen wäre.

Vergleich Meldungen des PPI-Agenten mit den durch Python identifizierten Fälle

Die Verordnungsdaten des Untersuchungszeitraums wurden aus KISIM exportiert und retrospektiv mit dem Python-Algorithmus untersucht. Die Meldungen aus dem PPI-Agenten wurden mit den durch den Python-Algorithmus identifizierten Fällen verglichen, d.h. es wurde ermittelt, ob die Fälle des Python-Algorithmus im MAS-System vorhanden waren. Das MAS-System ist aufgrund der fortlaufenden Kontrolle der Verordnung umfangreicher als der auf den Austrittstag beschränkte Python-Algorithmus. Aus diesem Grund erfolgte kein entgegengesetzter Vergleich. Bei Diskrepanzen der identifizierten Fälle zum MAS wurde geprüft, ob das MAS-System trotzdem korrekt war. Dabei wurden die effektiv vorliegenden Verordnungen im Patientendossier überprüft. Diese Beurteilung zeigte, ob eine (fehlende) Meldung richtig oder falsch war. Dies war für die Berechnung der Spezifität und Sensitivität notwendig. Gleichzeitig konnte die korrekte Funktion des PPI-Agenten geprüft werden.

Berechnung der Spezifität und Sensitivität

Die Berechnung der Spezifität und Sensitivität erfolgte nach diesen Formeln:

$$\boldsymbol{Spezifit}\text{ät} = \frac{n\,(richtig\ negativ)}{n\,(falsch\ positiv) + n\,(richtig\ negativ)} \qquad Formel\ 2$$

$$\boldsymbol{Sensitivit}\text{ät} = \frac{n\,(richtig\ positiv)}{n\,(richtig\ positiv) + n\,(falsch\ negativ)} \qquad Formel\ 3$$

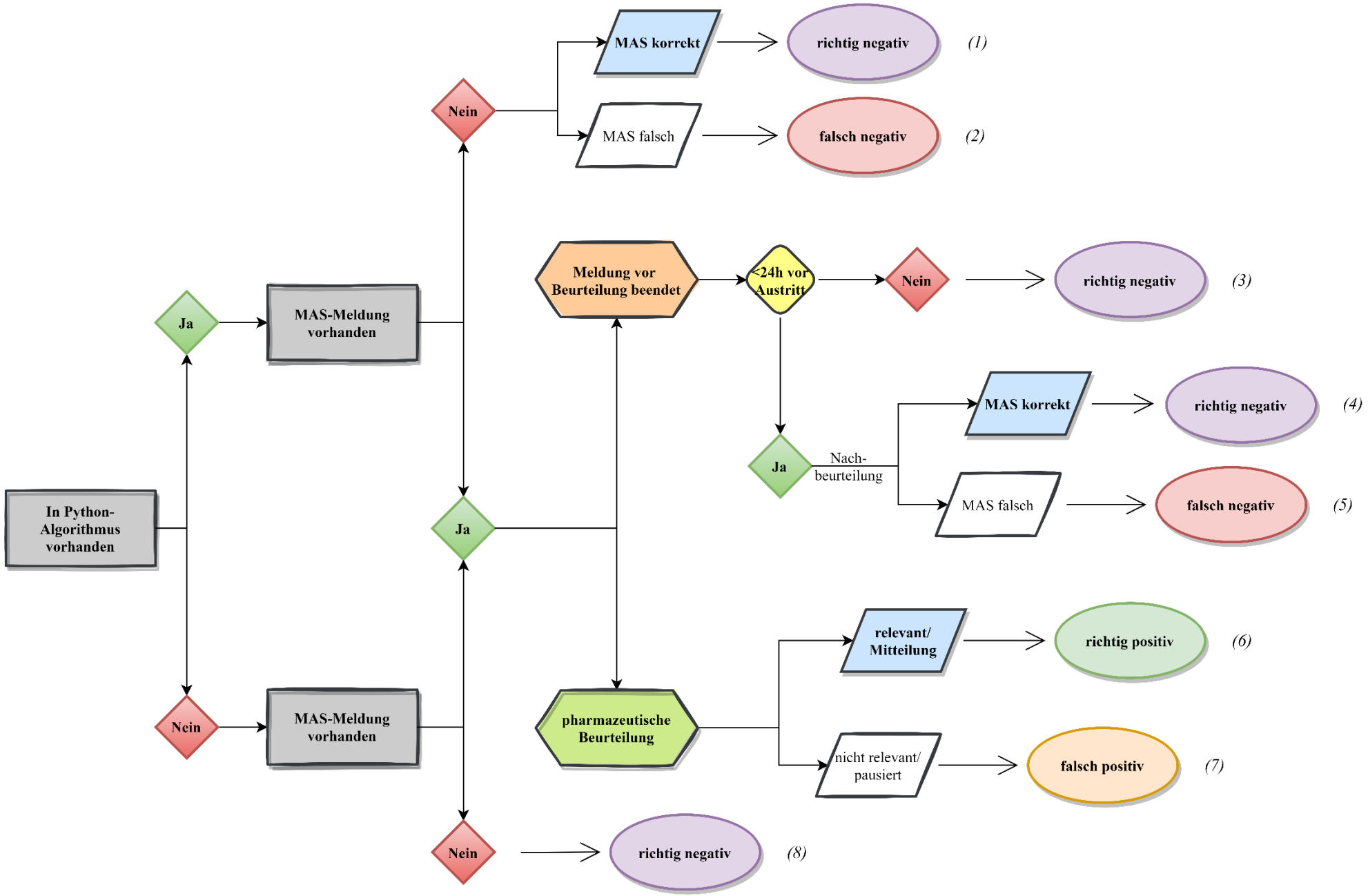


Abbildung 8: Klassifizierung der Fallnummern für Sensitivität und Spezifität

3.5.5 Einfluss des PPI-Agenten auf den rationalen Einsatz von PPI

Um den Einfluss des PPI-Agenten zu bestimmen, wurde der Zeitraum vom 01. Juli bis 30. September 2020 ohne PPI-Agenten mit dem Zeitraum vom 01. Juli bis 30. 2021 September mit Betrieb des PPI-Agenten verglichen. Dazu wurden mit dem Python-Algorithmus in beiden Zeiträumen diejenigen Patienten bzw. Fälle identifiziert, die am Austrittstag einen fehlenden PPI oder einen potenziellen ungerechtfertigten PPI aufwiesen.

Studienpopulation

Um die Vergleichbarkeit beider Zeiträume zu zeigen, wurden Kennzahlen für beide Studienpopulationen erhoben. Die Kennzahlen basieren auf den Daten der Verordnungsexporte. Für die Erhebung der Risikomedikamente und –faktoren wurden dieselben Prüfungen, wie im Python-Algorithmus, durchgeführt (vgl. Appendix 3). Ordinalskalierte Daten, wie das Alter oder die Aufenthaltsdauer, wurden in Kategorien eingeteilt, um die Signifikanz mittels Chi-Quadrat-Test zu bestimmen.

Korrektheit und Relevanz der Fälle des Python-Algorithmus von 2020

Es wurde zuerst geprüft, ob die identifizierten Fälle des Python-Algorithmus korrekt waren. Gleichzeitig wurde ermittelt, ob die Fälle relevant waren bzw. eine Empfehlung zum Start oder Stopp eines PPI ausgesprochen worden wäre.

Vergleich der Fälle des Python-Algorithmus von 2020 gegenüber 2021

Für beide Auswertungszeiträume wurden nur korrekt identifizierte Fälle des Python-Algorithmus verwendet. Die Reduktion wurde für fehlende bzw. potenziell ungerechtfertigte PPI berechnet und bezieht sich auf die Zeit vor Einsatz des PPI-Agenten im Jahr 2020.

Fortführung von PPI bei potenziell ungerechtfertigter PPI-Verordnung

Potenzielle ungerechtfertigte PPI werden während eines stationären Aufenthalts auch ohne Hinweis des PPI-Agenten vom Arztdienst abgesetzt. Daher stellte sich die Frage, ob die Mitteilungen des PPI-Agenten das Absetzen nur vorgreifen oder den Arztdienst tatsächlich zum Absetzen zusätzlicher ungerechtfertigter PPI-Verordnungen bewegt haben. Dafür wurden Patientendossiers beider Jahre mit relevanten und korrekten Meldungen betreffend «PPI ohne Indikation» am Austrittstag überprüft, ob der PPI selbstständig durch den Arztdienst abgesetzt wurde. Fanden sich keine Hinweise in den Austrittsberichten oder –Rezepten für ein Absetzen, wurde der PPI als "fortgeführt" gewertet. Sofern der Anteil an selbstständig abgesetzten PPI unter Verwendung des PPI-Agenten nicht signifikant tiefer war als im Vorjahreszeitraum, wurde angenommen, dass zusätzliche PPI-Verordnungen dank des Agenten gestoppt wurden und somit der Agent für «PPI ohne Indikation» einen positiven Einfluss hatte.

4 RESULTATE

4.1 Konzeption des Prüfalgorithmus

Für die Konzeption wurden primär Leitlinien von Gastroenterologen aus Deutschland, Italien und den Vereinigten Staaten verwendet. Um auch den lokalen Gegebenheiten den notwendigen Stellenwert zu geben, wurden die Konsens-Empfehlungen aus Basel und die KSA-Richtlinie "Power of Sour" beachtet:

- S2k-Leitlinie "Heliobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit" der deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (Fischbach et al., 2016)
- Leitlinie der italienischen Society of Pharmacology, Association of Hospital Gastroenterologists und Federation of General Practitioners (Scarpignato et al., 2016)
- Leitlinie "For Prevention of NSAID-Related Ulcer Complication" des American College of Gastroenterology (Freedberg et al., 2017)
- Konsens-Empfehlung des Universitätsspitals Basel "Prophylaxe gastroduodenaler Ulzera bei Risikomediaktion – rationaler Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren" (Reinau et al., 2017)
- Leitlinie "Power of Sour" der Infektiologie und Spitalhygiene des Kantonsspitals Aarau (Warmann et al., 2019)

Konsens-Leitlinien wurden primär verwendet, da die Suchresultate für einzelne Kombinationen von Risikomedikamenten und dazu assoziierte Blutungsrisiken zu umfangreich waren. Dabei wurden unterschiedliche Studiendesigns und -populationen verwendet, sodass die Resultate kaum in einen generellen Prüfalgorithmus übertragen werden konnten. Die Verwendung von Konsens-Leitlinien sollte auch die Akzeptanz des Algorithmus bei den behandelnden Ärzten maximieren.

Weitere verwendete Literaturangaben finden sich in der PPI-Agenten-Spezifikation im Appendix 1.

4.2 Voranalyse

Der Datensatz für die Voranalyse aus 2019 umfasste 17'921 Patienten als 22'670 stationäre Fälle mit einem Durchschnittsalter von 58.0 Jahren, einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 5.7 Tagen und durchschnittlich 10.0 verschiedenen Medikamentenverordnungen. Bei 7'436 Fallnummern (32.8 %) bestand eine PPI-Verordnung. Ein erster Algorithmus-Entwurf wurde an die Konsens-Empfehlung des Universitätsspitals Basel (Reinau et al., 2017) angelehnt, da

diese sehr umfangreich ist und die Medizinische Universitätsklinik in Aarau in enger Zusammenarbeit mit dem Universitätsspital Basel steht. In diesem Entwurf wurden insgesamt 24 verschiedene Situationen für einen fehlenden PPI und eine Situation für einen potenziellen ungerechtfertigten PPI spezifiziert. Dabei ergab sich folgende Verteilung:

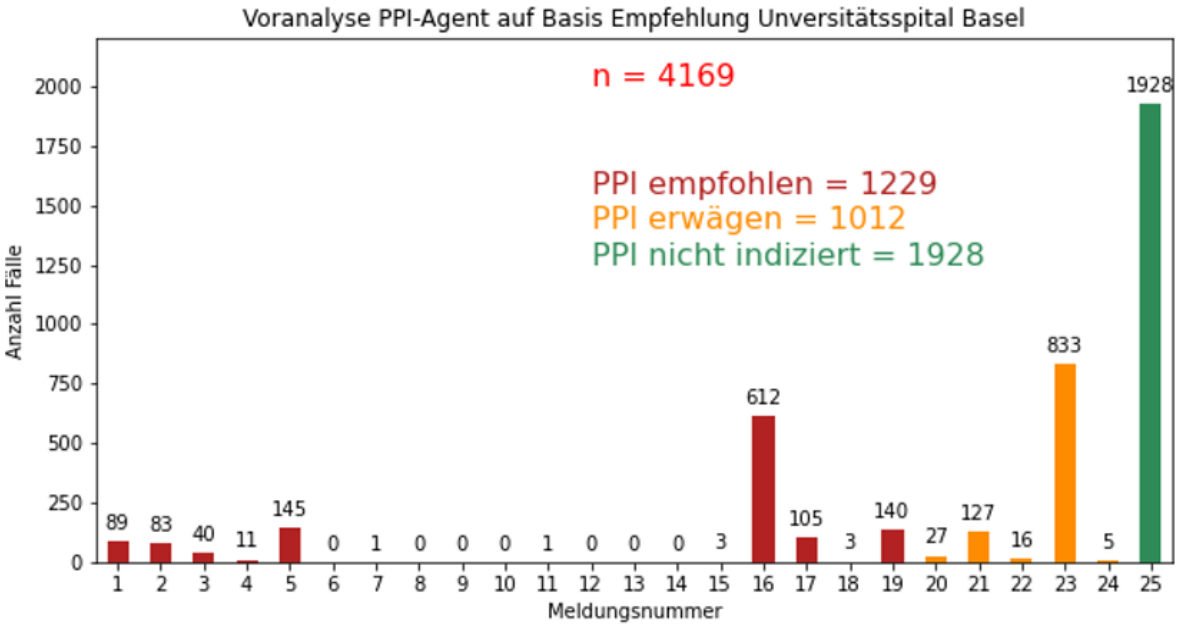


Abbildung 9: Algorithmus-Entwurf angelehnt an die Konsens-Empfehlung des Universitätsspitals Basel

Legende:

1: NSAID + ASS/TAH ***2:*** NSAID + AK ***3:*** NSAID + GC ***4:*** NSAID + SSRI ***5:*** NSAID + Alter (≥ 65 Jahre) ***6:*** COX2 + DAPT ***7:*** COX2 + Alter + ASS/TAH ***8:*** COX2 + AK + Alter ***9:*** COX2 + GC + Alter ***10:*** COX2 + SSRI + Alter ***11:*** COX2 + ASS/TAH ***12:*** COX2 + AK ***13:*** COX2 + GC ***14:*** COX2 + SSRI ***15:*** COX2 + Alter ***16:*** AK + TAH/ASS ***17:*** GC + ASS/TAH ***18:*** DAPT + Alter ***19:*** DAPT + Alter ***20:*** DAPT + SSRI 21: AK + GC ***22:*** AK + SSRI ***23:*** AK + Alter ***24:*** GC + SSRI | Priorisierung der tieferen Meldungsnummer ***25:*** PPI ohne Risikofaktor (NSAID/ASS/TAH/AK/GC/SSRI)

AK*:** Therapeutische Antikoagulation, ***Alter: ≥ 65 J. ***ASS*:** Acetylsalicylsäure; ***COX2:*** COX2-Hemmer; ***DAPT*:** Duale Thrombozytenaggregationshemmung (ASS+TAH); ***GC*:** Glucocorticoide; ***NSAID*:** nicht steroidale Antirheumatika (nicht selektive); ***PPI*:** Protonenpumpeninhibitor; ***SSRI*:** selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer ***TAH*:** Thrombozytenaggregationshemmer

In Grün sind Meldungen von potenziell ungerechtfertigten PPI dargestellt. Meldungen von fehlenden PPI bei Risikokonstellationen wurden in zwei Kategorien eingeteilt. In Rot die Kategorie «PPI empfohlen» und in Orange die Kategorie «PPI erwägen». Meldung 23 (therapeutische Antikoagulation + Alter ≥ 65 Jahre) und Meldung 16 (therapeutische Antikoagulation + ASS oder TAH) waren die häufigsten der Kategorie «PPI erwägen» resp. «PPI empfohlen». Für sieben Situationen der Basler Richtlinie wurde in den Daten von 2019 kein Fall gefunden.

Dieser erste Entwurf würde pro Werktag 16 Mitteilungen zur Beurteilung generieren und wurde als zu ausufernd eingeschätzt. Zudem traten gewisse Risikosituationen, vor allem mit COX2-Inhibitoren, nie auf. Daher wurde auf Basis der übrigen Leitlinien und in Diskussion mit den Fachärzten der Entwurf weiter verfeinert.

Abbildung 10 zeigt das Ergebnis eines Algorithmus-Entwurf basierend auf einer ähnlichen Spezifikation wie am Ende für den PPI-Agenten umgesetzt. Die getroffenen Entscheidungen werden in Kapitel 4.3 erläutert. Im Vergleich zur Abbildung 9 wurden primär die Meldungen für fehlende PPI reduziert durch Streichen der Kategorie «PPI empfohlen» sowie eine Reduktion der unterschiedlichen Meldungsnummern.

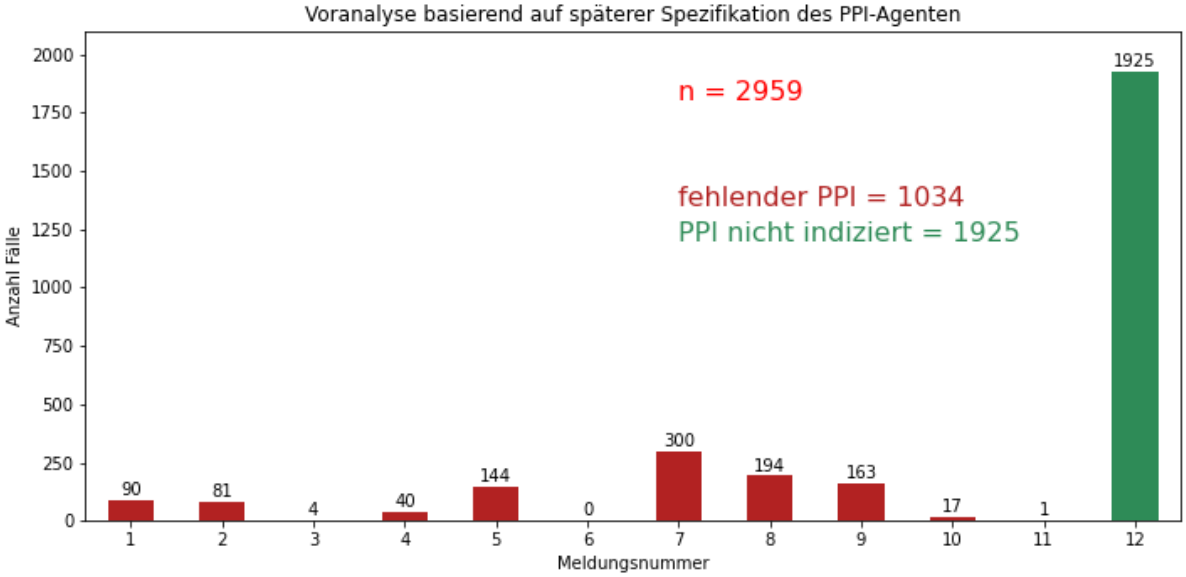


Abbildung 10: Voranalyse basierend auf der späteren Spezifikation

Meldung 1 bis 11 in Rot betreffen die Kategorie «PPI fehlt». Meldung 7 (Trippel Antikoagulation) trat am meisten auf. Meldung 6 (NSAID + Thrombozytenwert < 30 G/l) kam nie vor. Potenziell ungerechtfertigte PPI sind in Grün dargestellt und traten 1925-mal auf. Dieses Modell würde pro Werktag etwa 11 Meldungen zur Beurteilung generieren. Für den PPI-Agenten wurden zusätzliche Prüfbedingungen formuliert (siehe Kapitel 4.3), sodass die gezeigten Meldungen für «PPI fehlt» die maximal mögliche Anzahl darstellte. Dahingegen wurden Meldungen von «PPI ohne Indikation» in dieser Anzahl erwartet.

4.3 Spezifikation PPI-Agent

In diesem Kapitel wird der Aufbau des implementierten PPI-Agenten erläutert. Die komplette Spezifikation ist im Appendix 1 vorhanden.

Das Ziel des PPI-Agenten war es, fehlende PPI-Verordnungen bei definierten Risikomedikamenten und weiteren Risikofaktoren zu detektieren und potenziell ungerechtfertigte PPI-Verordnungen bei Abwesenheit dieser Risiken zu identifizieren. Die Dosierung von PPI wurden vom Agenten nicht geprüft. Interaktionen werden teilweise von anderen Agenten geprüft. Tabelle 10 zeigt die Übersicht der spezifizierten Meldungen mit einer vereinfachten Abbildung der zu erfüllenden Prüfbedingungen.

Tabelle 10: Übersicht der Meldungen des PPI-Agenten

<table>
<tr><th>Meldung</th><th colspan="3">Risikokonstellation</th></tr>
<tr><td>1</td><td rowspan="11">Fehlender PPI</td><td colspan="2" rowspan="6">NSAID +</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Thrombozyten-aggregationshemmer (TAH)</td></tr>
<tr><td>3</td><td>therapeutische Antikoagulation</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Glucocorticoide
≥ 10 mg Prednisonäq.</td></tr>
<tr><td>5</td><td>GI-Blutungsassoziierte Medikamente (SSRI+)</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Alter ≥ 65 J.</td></tr>
<tr><td>7</td><td colspan="2">Thrombozytenwert < 30 G/L</td></tr>
<tr><td>8</td><td colspan="2">Trippel Antikoagulation</td></tr>
<tr><td>9</td><td>Therapeutische Antikoagulation + ASS</td><td rowspan="2">+ Risikofaktor*</td></tr>
<tr><td>10</td><td>Duale Thrombozytenaggregationshemmung</td></tr>
<tr><td>11</td><td>ASS + Glucocorticoide ≥ 10 mg Prednisonäq.</td><td>+ Alter ≥ 65 J.</td></tr>
<tr><td>12</td><td colspan="2">Vorliegen von 4 Risikofaktoren*</td></tr>
<tr><td colspan="2">PPI ohne medikamentöse Risikofaktoren (ohne Risikofaktor Alter)</td><td colspan="2"></td></tr>
</table>

*Risikofaktoren: NSAID, COX2-Inhibitoren, TAH, therapeutische Antikoagulation, Glucocorticoide ≥ 10 mg Prednisonäq., SSRI, Alter ≥ 65 J., Thrombozytenwert < 30 G/L

4.3.1 Technische Beschreibung des Prüfablaufs

Die Abbildung 11 zeigt die Logik des Prüfalgorithmus im MAS-System. Tatsächlich funktioniert der Agent im Detail nicht wie das gezeigte Flussdiagramm, sondern beginnt mit einer Reihe von allgemeinen Prüfungen, gefolgt von den Prüfungen auf eine Meldung.

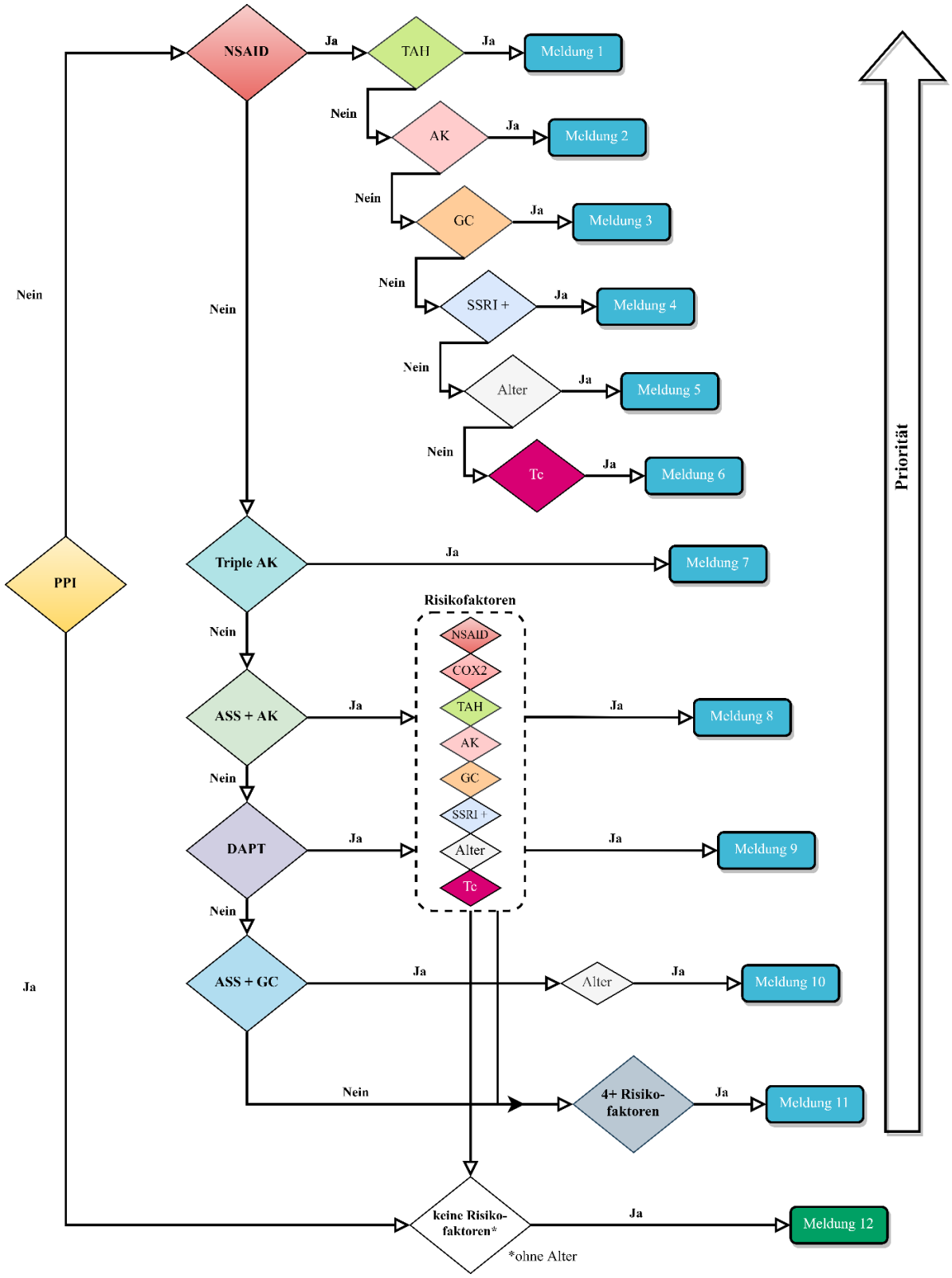


Abbildung 11: Ablauf der Prüfung für den PPI-Agenten. Legende: siehe nächste Seite

Legende:

AK*:** Therapeutische Antikoagulation; ***ASS*:** Acetylsalicylsäure; ***COX2: COX2-Hemmer; ***DAPT*:** Duale Thrombozytenaggregationshemmung (ASS+TAH); ***GC*:** Glucocorticoide; ***NSAID*:** nicht steroidale Antirheumatika (nicht selektive); ***PPI*:** Protonenpumpeninhibitor; ***SSRI+*:** selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und weitere Medikamente assoziiert mit einem GI-Blutungsrisiko; ***TAH*:** Thrombozytenaggregationshemmer; ***Tc*:** Thrombozytenwert; ***Triple AK*:** Trippel Antikoagulation (ASS + TAH + therapeutische AK)

Bei den allgemeinen Prüfungen wird auf das Vorhandensein von Verordnungen definierter Medikamentenklassen (siehe Tabelle 11) anhand ATC-Codes oder auf Risikofaktoren geprüft.

Tabelle 11: Übersicht der allgemeinen Prüfungen des PPI-Agenten

	Allgemeine Prüfung auf
1	PPI
2	nsNSAID (NSAID)
3	COX2- Hemmern (COX2)
4	Acetylsalicylsäure (ASS)
5	Thrombozytenaggregationshemmer (TAH)
6	Therapeutische Antikoagulation (AK)
7	Glucocorticoide (GC)
8	SSRI und weitere Medikamente assoziiert mit einem Blutungsrisiko (SSRI+)
9	Alter
10	Thrombozytenwert (Tc)

In der Spezifikation sind diese Prüfungen als Pseudo-Code formuliert. Code 1 zeigt die Prüfung auf eine therapeutische Antikoagulation. Die Prüfung erfolgt auf die festgelegten ATC-Codes in der parametrierbaren Tabelle AK_ther (siehe Abbildung 13). Die Verordnung darf nicht pausiert sein und muss seit einer Stunde gültig sein. Zudem wird die Gültigkeitsdauer ermittelt.

Code 1: Pseudo-Code der Prüfung auf therapeutische Antikoagulation

```
6.  Prüfe auf alle Verordnungen, welche folgende Bedingungen erfüllen:
      a.    Verordnung Therapeutische Antikoagulation (Tabelle: AK_ther)
    Zudem müssen folgende Bedingungen erfüllt werden:
      b.    Der STATUS muss AKTIV (nicht pausiert) sein.
      c.    Ermittle die Gültigkeitsdauer der Verordnung.
      d.    Erstelldatum (date creation) muss < (NOW -1h), d.h. VO muss mind.
      1 Stunde alt sein.
      e.    Tagesdosis >= TTD (therapeutische Tagesdosis)
```

Relevante Details zu den allgemeinen Prüfungen

Für die jeweiligen Prüfungen werden je nach Medikament spezifische Zusatzbedingungen formuliert, damit die Meldungen möglichst relevant sind. Im Allgemeinen werden nur aktive und nicht pausierte Verordnungen mit einer gewissen Mindestgültigkeitsdauer beachtet. Zweck dieser Bedingung ist die Reduktion der Anzahl Meldungen bei kurzer Therapie- bzw.

Verordnungsdauer. Diese Zusatzbedingungen sind parametrierbar und durch den Nutzer jederzeit veränderbar (siehe Abbildung 12).

Allgemeine Parameter des Agenten

Parametrierbare Elemente:

Alter-Schwellenwert:	18	Jahre	Mindestgültigkeitsdauer der Antikoagulantien-Verordnung	24	Stunden
☒ Reserve für NSAIDs beachten					
Mindestgültigkeitsdauer der NSAID-Verordnung	24	Stunden	Mindestgültigkeitsdauer der Glucocorticoid-Verordnung	120	Stunden
NSAID-Reserve Massnahmen zählen innert den letzten x Stunden	48	Stunden	Mindestgültigkeitsdauer der GI-Blutungsrisiko Medikamente	24	Stunden
Anzahl Massnahmen NSAID-Reserve	6		Alter des Patienten für Risikofaktor	65	Jahre
Mindestgültigkeitsdauer der Coxib-Verordnung	24	Stunden	Suche nach Thrombozytenwert für Risikofaktor innert	10	Tage
Mindestgültigkeitsdauer der low-dose ASS-Verordnung	24	Stunden	Tc-Schwellenwert für Risikofaktor	30	G/L
Mindestgültigkeitsdauer der TAH-Verordnung	24	Stunden			

Abbildung 12: Allgemeine Parameter des PPI-Agenten

Die Prüfung auf PPI umfasst nebst dem ATC-Code A02BC auch Kombinationspräparate, wie Vimovo oder Pylera.

Für NSAID, Antikoagulantien und Glucocorticoide werden Dosisprüfungen durchgeführt und dabei die Tagesdosis ermittelt. Bei den NSAID wird geprüft, ob die Dosis die mittlere Tagesdosis überschreitet. Somit wird beispielsweise verhindert, dass eine einmal tägliche Gabe von 600 mg Ibuprofen eine positive Prüfung auslöst. Diese Prüfung ist optional und kann ab- oder angeschaltet werden. Bei den Antikoagulantien wird geprüft, ob die Dosis im therapeutischen Bereich liegt, da hier das Blutungsrisiko relevant erhöht ist. Bei den Glucocorticoiden wird gemäss den Empfehlungen aus "Power of Sour" geprüft, ob das Prednisonäquivalent von 10 mg erreicht wird. Die jeweiligen Dosisschwellen sind substanzspezifisch parametrierbar und durch den Nutzer jederzeit veränderbar (siehe Abbildung 13 als Beispiel für die peroralen und parenteralen Antikoagulantien).

Perorale und parenterale Antikoagulantien

ATC-Code	Wirkstoff	Therapeutische Tagesdosis	Einheit
B01AA04	Phenprocoumon	0	mg
B01AA07	Acenocoumarol	0	mg
B01AE07	Dabigatran	0	mg
B01AF01	Rivaroxaban	15	mg
B01AF02	Apixaban	5	mg
B01AF03	Edoxaban	0	mg
B01AB01	Heparin	0	E.
B01AB04	Dalteparin	10000	E.
B01AB05	Enoxaparin	60	mg
B01AB06	Nadroparin	0	E.
B01AE03	Argotraban	0	mcg
B01AX05	Fondaparinux	5	mg

Abbildung 13: Parametrierbare Tabelle für perorale und parenterale Antikoagulantien

Prüfung auf Meldungen

Nach den allgemeinen Prüfungen findet die Prüfung auf eine Meldung statt. Dabei wird geprüft, ob mehrere allgemeine Prüfungen zutreffen und somit eine Meldung im MAS erstellt wird. Diese Prüfungen auf eine Meldung sind ebenfalls als Pseudocode formuliert. Code 2 zeigt, dass der Agent zuerst prüft, ob kein PPI vorliegt (Prüfung 1 ist falsch). Danach muss eine NSAID-Verordnung (Prüfung 2) und therapeutische Antikoagulation (Prüfung 6) seit 24 Stunden vorliegen. Zudem hat eine positive Prüfung auf NSAID und TAH (keine offene Meldung 1) Priorität. Treffen alle Bedingungen zu, wird eine Meldung 2 im MAS generiert.

Code 2: Pseudo-Code der Prüfung auf Meldung 2

```
Meldung 2 (Kategorie 3): <„Fehlender PPI bei NSAID- und therapeutischer
Antikoagulation“> wenn:
<Bedingungen>
        a.    Prüfung 1 muss FALSE sein
        b.    Prüfungen 2 AND 6 müssen TRUE sein seit > 24h
        c.    Es liegt keine offenen Meldung 1 vor
```

Die Prüfungen auf Meldungen haben wiederum parametrierbare Elemente, um die generierten Meldungen relevanter zu machen. Dabei kann der angezeigte Meldungstext ebenfalls angepasst werden (siehe Abbildung 14).

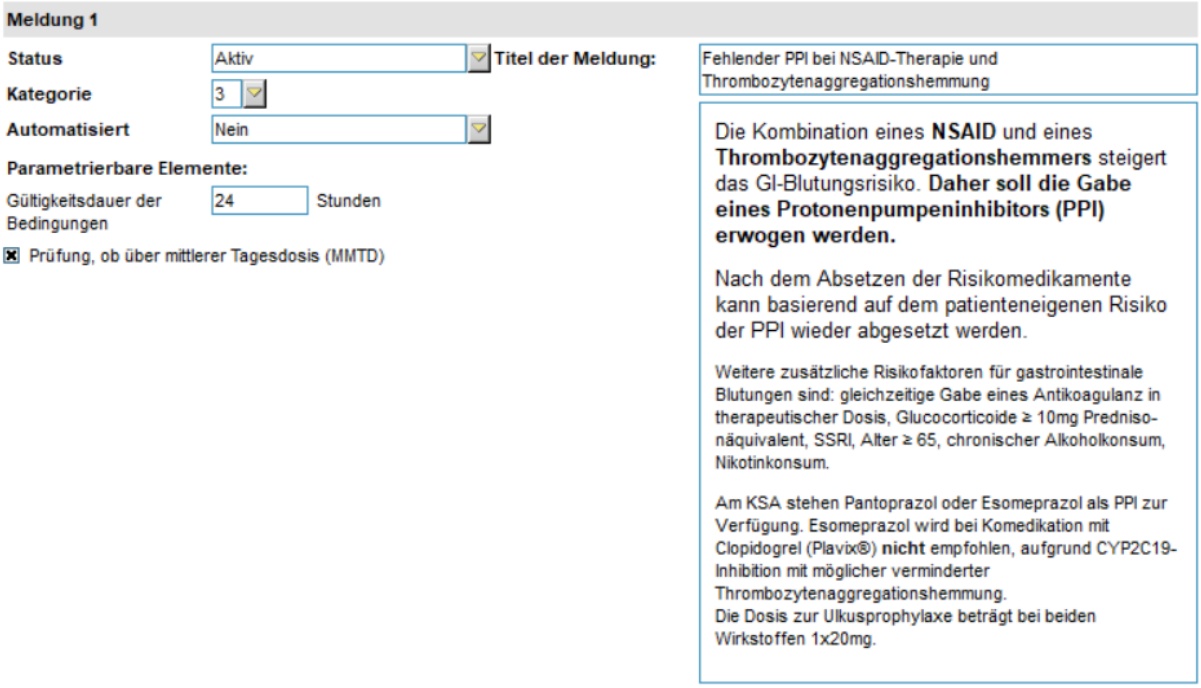


Abbildung 14: Veränderbare Parameter für die Meldung 1

Eine Gültigkeitsdauer der Bedingungen ist als Parameter definiert, bei dem festgelegt ist, wie lange zwei Prüfungen, z. B. auf NSAID und TAH, gleichzeitig gültig sein müssen, um positiv zu sein. Für Meldungen von fehlenden PPI bei kritischeren Kombinationen, z. B. NSAID und therapeutischer Antikoagulation, ist ein kürzerer Zeitraum von 24 Stunden festgelegt. Für weniger kritische Kombinationen, z. B. NSAID und SSRI, ist ein längerer Zeitraum von 48 Stunden festgelegt. Zur Verhinderung von Doppelmeldungen bei fehlenden PPI haben Meldungen mit tieferer Meldungsnummer immer Priorität. Sämtliche Risikomedikamente und –faktoren werden gleich gewertet. Risikofaktoren, wie beispielsweise chronischer Alkohol- und Nikotinkonsum, die nicht strukturiert oder einheitlich codiert im Berichtswesen hinterlegt sind, können nicht verwendet werden.

Zur Vermeidung von falsch positiven Meldungen für «PPI ohne Indikation» mussten diverse Zusatzbedingungen formuliert werden. Bei der Prüfung auf diese Meldung werden PPI mit einer intravenösen Applikation sowie solche mit mehr als einmal täglicher Gabe ignoriert. Diese Bedingung dient als Surrogat für eine Indikation, wie eine obere GI-Blutung oder H. pylori-Eradikation, die aufgrund fehlender Codierung nicht direkt ermittelt werden kann. Weiter werden pausierte Verordnungen von Risikomedikamenten beachtet, da diese oft

während des stationären Aufenthalts pausiert, jedoch nach Austritt wieder fortgeführt werden. Zuletzt werden Meldungen von potenziell ungerechtfertigten PPI pro Patienten-ID nur einmal pro Jahr generiert, so dass bei mehrmaligen Hospitalisationen die Prüfung der Diagnoseliste durch den klinischen Pharmazeuten maximal jährlich durchgeführt werden muss.

Weitere Details zu den Prüfungen finden sich in der Spezifikation im Appendix 1.

4.3.2 Python-Algorithmus

Der entwickelte Python-Algorithmus wurde der finalen Spezifikation des PPI-Agenten nachempfunden. Der vollständige Code ist in Appendix 2 aufgeführt. Der Python-Algorithmus funktioniert folgendermassen: Nach Import der Daten-Exporte werden zuerst Prüfungen analog zu den allgemeinen Prüfungen im PPI-Agenten und danach Prüfungen auf eine Meldung (siehe Kapitel 4.3.1) durchgeführt. Bei einem positiven Resultat wird die entsprechende Meldungsnummer zur Fallnummer zugeordnet.

Als Beispiel dafür ist die Prüfung auf therapeutische Antikoagulantien aufgeführt. Diese Prüfung entspricht der allgemeinen Prüfung 6 des PPI-Agenten (siehe Code 1). Code 3 erfasst sämtliche Verordnungen mit ATC-Codes gemäss AK_ATC in den Verordnungsdaten. Daraus wird ein neuer Datensatz ("Dataframe"), mit dem Namen df6 erstellt.

Code 3: Erfassen aller Verordnungen der Antikoagulantien

```
#Antikoagulation-Prüfung
Hep_ATC = ["B01AB01","B01AB02","B01AB04","B01AB05","B01AB06",
        "B01AB09","B01AB10", "B01AE03", "B01AX05", "B01AE07"] #Heparine
VitK_ATC = ["B01AA03", "B01AA04", "B01AA07"] #Vit. K
DOAK_ATC = ["B01AF01", "B01AF02", "B01AF03"] #DOAK

AK_ATC = Hep_ATC+VitK_ATC+DOAK_ATC

df6 = df[df["ATC"].isin(AK_ATC)]
```

Mit Code 4 wird zuerst eine Tabelle mit den therapeutischen Tagesdosen geladen und diese zum Dataframe df6 mit den Antikoagulantien anhand des ATC-Codes zugeordnet. Dies dient dazu, Verordnungen grösser oder gleich der therapeutischen Tagesdosis zu selektieren und einen neuen Dataframe (df6_ttd_all) zu generieren.

Code 4: Selektieren der Fallnummern über der therapeutischen Tagesdosis

```
#Laden Tabelle TTD
df_AK_ttd = pd.read_excel('df_manuell\AK_Tabelle_Dosen.xlsx', engine='openpyxl')
#Matchen ATC-Code zu TTD in Tabelle
df6 = df6.merge(df_AK_ttd[["ATC", "TTD"]], on=["ATC"])
col = df6.pop("TTD")
df6.insert(16, "TTD", col) #Verschieben der Column
df6_ttd_all = df6[df6["Dosis"] >= df6["TTD"]] #Isolation AK-Verordnungen >= TTD
```

Als Beispiel für die Prüfung auf eine Meldung ist die Prüfung der Kombination von NSAID und therapeutischer Antikoagulation aufgeführt. Diese Prüfung entsprach der Prüfung auf Meldung 2 des PPI-Agenten (siehe Code 2). Code 5 prüft zuerst, ob die Fallnummer keine PPI-Verordnung enthält und ob noch keine vorhergehende Meldung generiert wurde. Danach wird geprüft, ob eine Verordnung für ein NSAID über der mittleren Tagesdosis (df2_mmtd) und eine therapeutische Antikoagulation (df6_ttd) vorliegt. Falls ja, wird der Fallnummer die Meldungsnummer 2 zugewiesen und zur Liste mit den Meldungen (m_total) hinzugefügt.

Code 5: Prüfung auf Meldung 2

```
#Meldung 2
m2 = df[~df["FALLNR"].isin(df1_all["FALLNR"])] #kein PPI
m2 = m2[~m2["FALLNR"].isin(m_total["FALLNR"])] #keine vorherige Meldung
m2 = m2[m2["FALLNR"].isin(df2_mmtd["FALLNR"]) &
        m2["FALLNR"].isin(df6_ttd["FALLNR"])] #NSAR+AK
m2 = m2.assign(MeldungsNR = 2)
m_total = pd.concat([m1, m2])
```

4.4 Implementation und Anwendung

Die fertiggestellte Spezifikation wurde Cistec übergeben, die den Agenten in ihrer proprietären Programmiersprache im KISIM-Testsystem implementierten. Unklarheiten in der Spezifikation wurden direkt mit dem Programmierer besprochen und fortlaufend bereinigt. Nach Freigabe des Agenten durch Cistec im KISIM-Testsystem wurden die im Appendix 2 gelisteten Testszenarien so lange geprüft, bis das erwartete Resultat fehlerfrei erzeugt werden konnte. Danach wurde der PPI-Agent ins Produktsystem übertragen und an den Werktagen durch das KPHARM-Team bearbeitet.

4.5 Evaluation

Für die bessere Lesbarkeit werden nicht alle Daten in den Tabellen aufgeführt. Die detaillierten Resultats-Tabellen finden sich in Appendix 4.

4.5.1 Auswertung der generierten Meldungen

Während des Auswertungszeitraums wurden insgesamt 622 Meldungen generiert (siehe Abbildung 15). 25.4 % davon betrafen die Kategorie «PPI fehlt» (Meldung 1 – 11) und 74.6 % die Kategorie «PPI ohne Indikation» (Meldung 12).

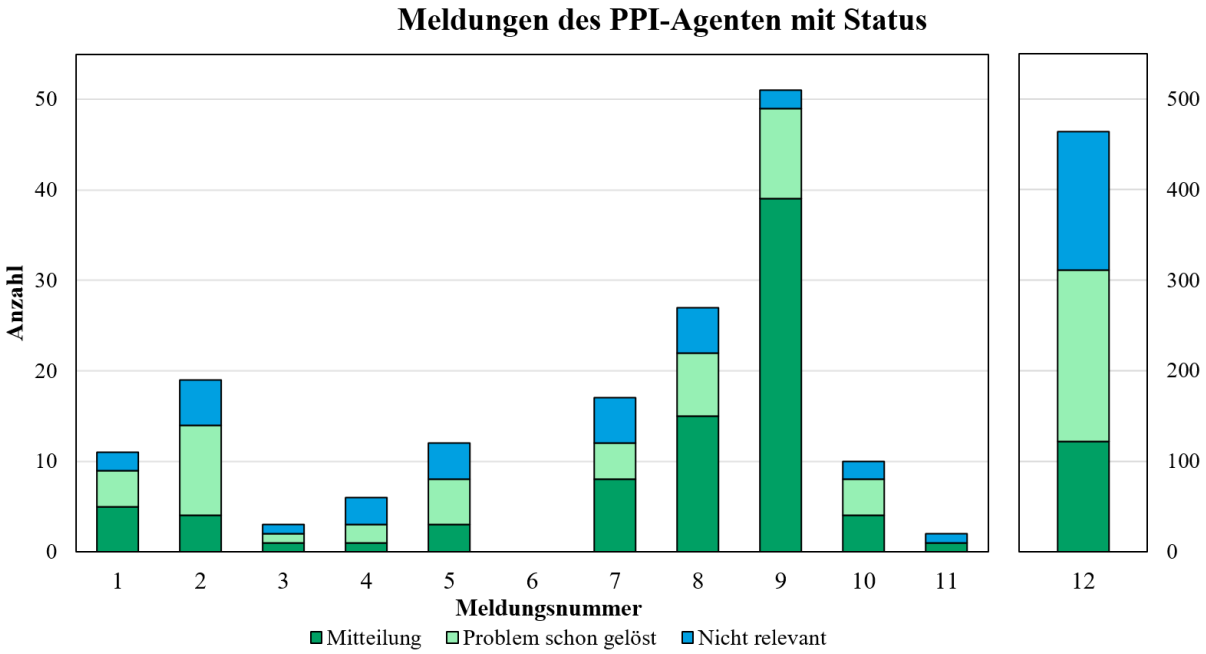


Abbildung 15: Auswertung Meldungen des PPI-Agenten mit Status

Für die Kategorie «PPI fehlt» (51.3 %) wurde häufiger eine Empfehlung abgegeben als für die Kategorie «PPI ohne Indikation» (26.3 %). Der Anteil an bereits beendeten Meldungen war vergleichbar zwischen beiden Kategorien. Dementsprechend wurden vermehrt Meldungen der Kategorie «PPI ohne Indikation» als nicht relevant klassifiziert (33.0 % vs. 19.0 %), wie Abbildung 16 zeigt.

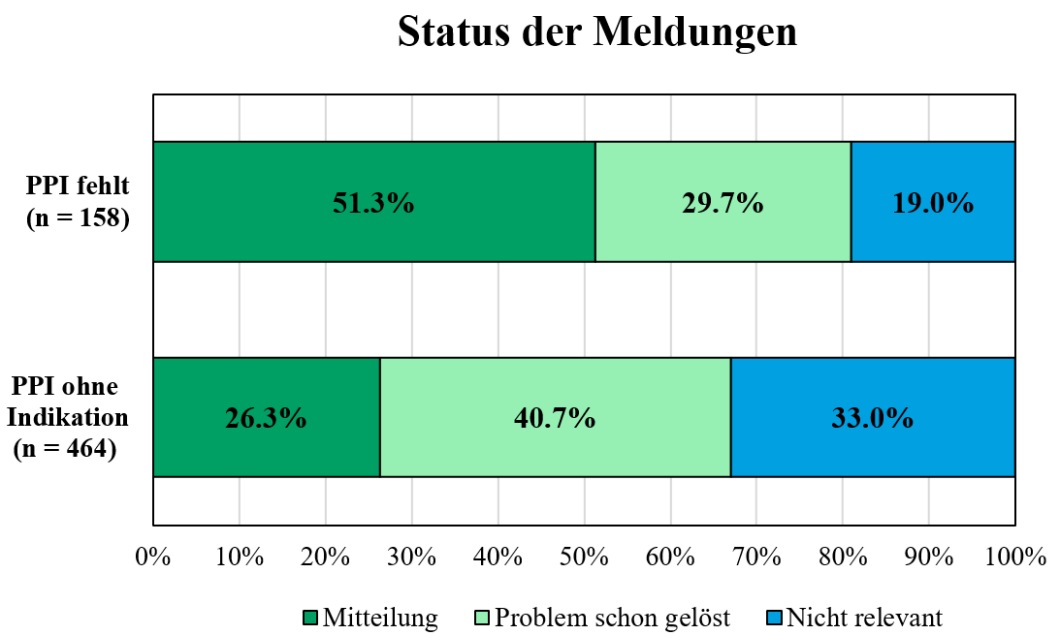


Abbildung 16: Auswertung Meldungen des PPI-Agenten mit Status kategorisiert

4.5.2 Umsetzungsrate des PPI-Agenten

Umsetzungsrate der Mitteilungen

Bei circa der Hälfte aller Mitteilungen des PPI-Agenten (49.8 %) wurde die Empfehlung vom Arztdienst umgesetzt, bei 10.3 % der Mitteilungen war der Verlauf unbekannt bzw. nicht bewertbar. Es gab aber einen grossen Unterschied der beiden Kategorien. Wie in Abbildung 17 ersichtlich wurden Empfehlungen der Kategorie «PPI fehlt» deutlich häufiger (in 72.8 % aller Fälle) umgesetzt als die der Kategorie «PPI ohne Indikation» (34.4 % aller Fälle).

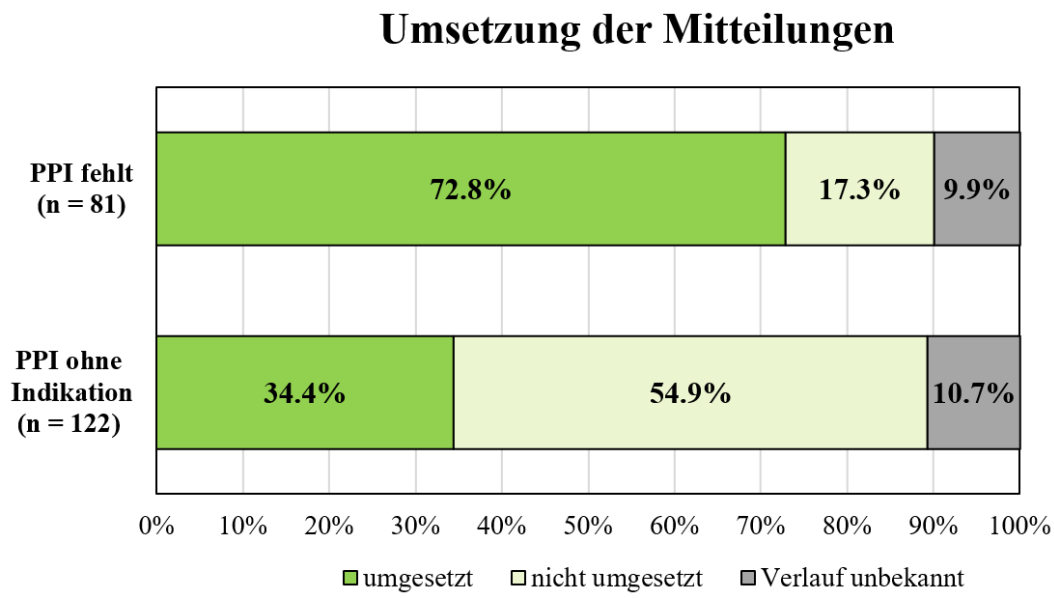


Abbildung 17: Umsetzung der Mitteilungen des PPI-Agenten kategorisiert

Umsetzungsrate der Interventionen auf klinische Visiten

Als Vergleichsindikator für die Umsetzungsrate des PPI-Agenten wurden die Interventionen auf klinischen Visiten für PPI-Verordnungen ausgewertet. Tabelle 12 zeigt die Auswertung von 289 Visiten des Jahrs 2020 für insgesamt 187 Intervention in Bezug auf PPI. Die Interventionen "Nicht behandelte Indikation" und "Dosisanpassung" wurden zu circa. 70 % umgesetzt, was in etwa der durchschnittlichen Umsetzungsrate aller Empfehlungen in den letzten drei Jahren entspricht (69 % - 74 %). Ein Stopp eines PPI wurde vergleichsweise wenig umgesetzt.

Tabelle 12: Interventionen auf klinischen Visiten 2020 für PPI

Intervention	Anzahl	umgesetzt		nicht akzeptiert		teilweise akzeptiert		unbekannt	
			%		%		%		%
Nicht behandelte Indikation	10	7	*70.0 %*	1	*10.0 %*	0	*0.0 %*	2	*20.0 %*
Stopp der Behandlung	72	29	*40.3 %*	7	*9.7 %*	20	*27.8 %*	16	*22.2 %*
Dosisanpassung	64	47	*73.4 %*	4	*6.3 %*	9	*14.0 %*	4	*6.3 %*
Andere	41	30	*73.2 %*	2	*4.9 %*	3	*7.2 %*	6	*14.6 %*

Prozentuale Angaben der Umsetzung geben den Anteil an der jeweiligen Intervention an.

4.5.3 Spezifität und Sensitivität

Nachbeurteilung von bereits beendeten Meldungen

Für die Berechnung der Spezifität und Sensitivität wurden Nachrichten mit Status "Problem schon gelöst", die 24 Stunden vor Austritt erstellt wurden, auf ihre Relevanz überprüft, um falsch negative Fälle zu identifizieren. Dies betraf 27.1 % aller bereits beendeten Meldungen. Davon wäre in 46.7 % der Fälle für die Kategorie «PPI fehlt» und in 32.7 % der Fälle für die Kategorie «PPI ohne Indikation» eine Mitteilung geschrieben worden, wie Abbildung 18 zeigt.

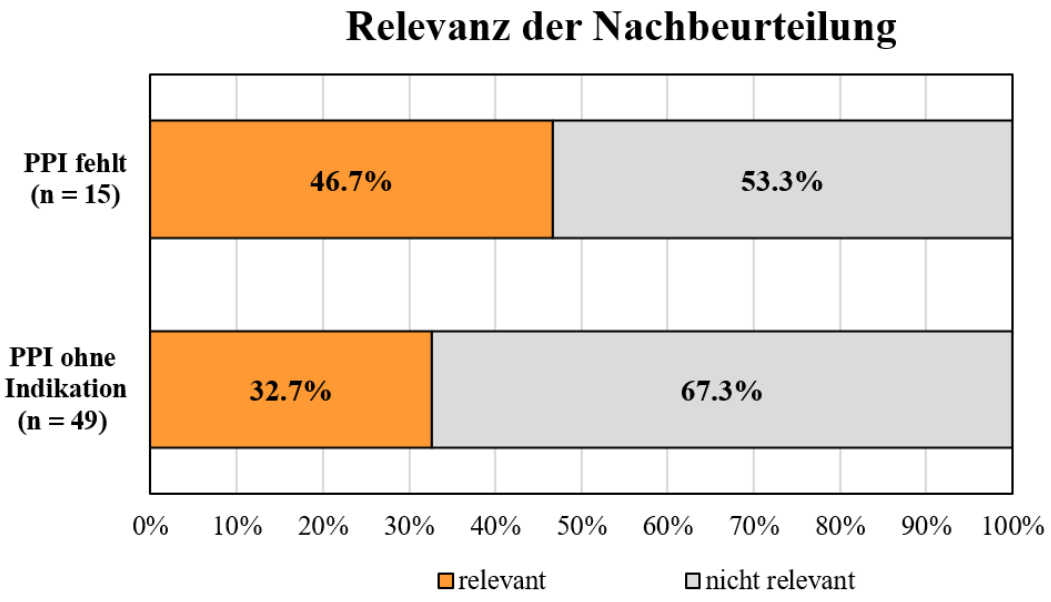


Abbildung 18: Relevanz der Nachbeurteilung der Mitteilung mit "Problem schon gelöst"

Vergleich Meldungen des PPI-Agenten mit den durch Python identifizierten Fälle

Für die Identifikation von weiteren falsch negativen Fällen wurde der PPI-Agent mit dem Python-Algorithmus auf seine Korrektheit überprüft. Tabelle 13 zeigt die Anzahl identifizierter Fälle ("Meldungen") durch den Python-Algorithmus des Auswertungszeitraum im Jahr 2021, ob diese Fälle durch das MAS ebenfalls identifiziert wurden und ob bei fehlender Identifizierung das MAS trotzdem korrekt war oder nicht. Gründe für eine fehlende Identifizierung waren eine andere Meldungsnummer oder keine Meldung im MAS. Für die Kategorie «PPI fehlt» konnte festgestellt werden, dass das MAS trotz fehlender Identifizierung immer korrekt funktionierte, wohingegen für die Kategorie «PPI ohne Indikation» 37 falsch negative Fälle gefunden wurden.

Tabelle 13: Vergleich "Meldungen" des Python-Algorithmus mit Meldungen des PPI-Agenten

Kategorie	Anzahl	Identifizierung MAS		keine Identifizierung MAS		MAS korrekt		MAS nicht korrekt	
			%		%		%		%
PPI fehlt	32	25	*78.1 %*	7	*21.9 %*	7	*100.0 %*	0	*0.0 %*
PPI ohne Indikation	334	259	*77.5 %*	75	*22.5 %*	38	*50.7 %*	37	*49.3 %*

Prozentuale Angaben bei der Identifizierung beziehen sich jeweils auf die Gesamtanzahl Meldungen. Prozentuale Angaben, ob korrekt oder nicht korrekt beziehen sich auf die Fälle ohne Identifizierung im MAS.

Berechnung der Spezifität und Sensitivität

Aus dem Status der generierten Meldungen (vgl. Kapitel 4.5.1), der Nachbeurteilung der innert 24 Stunden vor Austritt durch das MAS beendeten Meldungen und den durch den Python-Algorithmus identifizierten falsch negativen Fällen kann nun die Berechnung der Spezifität und Sensitivität erfolgen. Dies basiert auf der Klassifizierung in Abbildung 8. Tabelle 14 zeigt die Anzahl Fallnummern für die beiden Kategorien.

Tabelle 14: Fallnummern pro Klassifizierung für die Berechnung der Sensitivität und Spezifität

Klassifizierung	Fallnummern		Bewertung
	PPI fehlt	PPI ohne Indikation	
1	7	38	richtig negativ
2	0	37	falsch negativ
3	32	140	richtig negativ
4	8	33	richtig negativ
5	7	16	falsch negativ
6	81	122	richtig positiv
7	30	153	falsch positiv
8	5369	4995	richtig negativ

Für die Kategorie «PPI fehlt» konnte eine Spezifität von 99.4 % und eine Sensitivität von 92.0 % ermittelt werden. Die Spezifität für «PPI ohne Indikation» betrug 97.1 % und die Sensitivität 69.7 % (vgl. Tabelle 15).

Tabelle 15: Berechnete Sensitivität und Spezifität des MAS PPI-Agenten

	PPI fehlt	**PPI ohne Indikation**
Spezifität	99.4 %	97.1 %
Sensitivität	92.0 %	69.7 %

4.5.4 Einfluss des PPI-Agenten auf den rationalen Einsatz von PPI

Um den Einfluss des PPI-Agenten zu bestimmen, wurden die durch den Python-Algorithmus identifizierten Patienten bzw. Fälle in beiden Zeiträumen (mit und ohne Agenten) miteinander verglichen. Für den Vergleich wurden nur korrekte Fälle verwendet, demnach wurden die im Python-Algorithmus ermittelten Fälle im Auswertungszeitraum im Jahr 2020 dahingehend untersucht. Dabei wurde auch geprüft, ob in diesen Fällen eine Empfehlung angebracht gewesen wäre.

Für eine Vergleichbarkeit wurden zuerst beide Studienpopulationen bzgl. signifikanten Unterschieden untersucht. Patienten, die den Generalkonsent abgelehnt haben, wurden für die Bestimmung des Einflusses des PPI-Agenten ausgeschlossen. Für den Zeitraum vom 01. Juli bis 30. September 2020 ohne PPI-Agenten wurden 465 Patienten (8.2 %) und für den Zeitraum vom 01. Juli bis 30. September 2021 462 Patienten (9.1 %) ausgeschlossen *(p-Wert = 0.98)*.

Studienpopulation

Tabelle 16 zeigt Kennzahlen der Patienten in den beiden Auswertungszeiträumen von 2020 und 2021. Die Patienten unterschieden sich nicht signifikant in den gewählten Kategorien. Im Speziellen war kein signifikanter Unterschied für Verordnungen von PPI oder Risikomedikamenten sowie Risikofaktoren feststellbar.

Tabelle 16: Kennzahlen der Studienpopulation

	2020	2021	
Austrittsdatum während:	01.07 – 30.09		*p-Wert*[1]
Anzahl Patienten	4628	4597	-
Männlich **Weiblich**	2258 (48.8 %) 2370 (51.2 %)	2259 (49.1 %) 2338 (50.9 %)	*0.75*
Alter in Jahren Ø	58.7	58.3	-
18 – 30 **30 – 55** **55 – 65** **65 +**	468 1373 749 2038	495 1362 747 1993	*0.75*
Anzahl stationäre Fälle	5178	5072	-
Fallnummern mit PPI-Verordnung	1670 (32.3 %)	1674 (33.0 %)	*0.43*
Aufenthaltsdauer in Tagen Ø	5.6	5.4	-
0 – 3 **3 – 6** **6 – 15** **15 +**	1737 1632 985 274	1825 1564 942 266	*0.20*
Anzahl Verordnungen anhand Pharmacode Ø	10.3	9.8	-
0 – 5 **5 – 10** **10 – 15** **15 – 20** **20 +**	1453 1735 1012 538 440	1509 1731 957 489 386	*0.12*
Anzahl Fallnummern mit Risikomedikamenten und –faktoren			
NSAID	442	443	*0.75*
COX2	10	9	*0.96*
ASS	843	833	*0.87*
TAH	188	185	*0.99*
AK	413	421	*0.57*
GC	49	45	*0.83*
SSRI	199	222	*0.19*
Alter	2343	2240	*0.28*
Tc < 30 G/L	29	39	*0.24*

1: Chi-Quadrat-Test

Korrektheit und Relevanz der Fälle des Python-Algorithmus von 2020

Für die Kategorie «PPI fehlt» wurden mit dem Python-Algorithmus 67 korrekte Fälle identifiziert, wovon alle in einer Empfehlung an den Arztdienst resultiert hätten. Für die Kategorie «PPI ohne Indikation» traten 329 korrekte Fälle (12 nicht korrekte Fälle) auf, wovon 69.6 % als relevant gewertet wurden.

Vergleich der Fälle des Python-Algorithmus von 2020 gegenüber 2021

Die ermittelten korrekten Fälle des Python-Algorithmus von 2020 wurden verglichen mit den Fällen von 2021. Fälle, bei denen der Python-Algorithmus falsch lag ("MAS korrekt") wurden ausgeschlossen (vgl. Tabelle 22 im Appendix 4). Für die «PPI fehlt» wurden im Jahr 2021 24 Fälle gegenüber 67 Fällen im Jahr 2020 identifiziert. Für «PPI ohne Indikation» konnten im Jahr 2021 270 Fälle gegenüber 329 Fällen im Jahr 2020 gefunden werden (vgl. Abbildung 19)

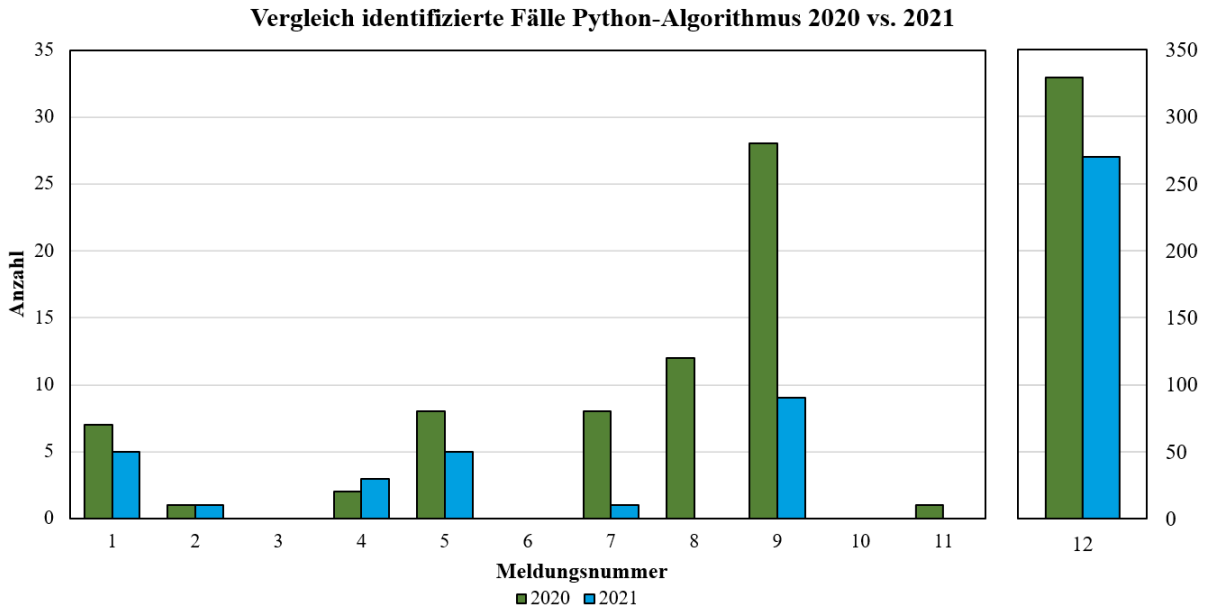


Abbildung 19: Vergleich identifizierte Fälle des Python-Algorithmus im Auswertungszeitraum 2020 gegenüber 2021

Somit resultierte für die Kategorie «PPI fehlt» eine hochsignifikante Reduktion um 63.4 % und für die Kategorie «PPI ohne Indikation» eine signifikante Reduktion um 16.2 % (vgl. Tabelle 17).

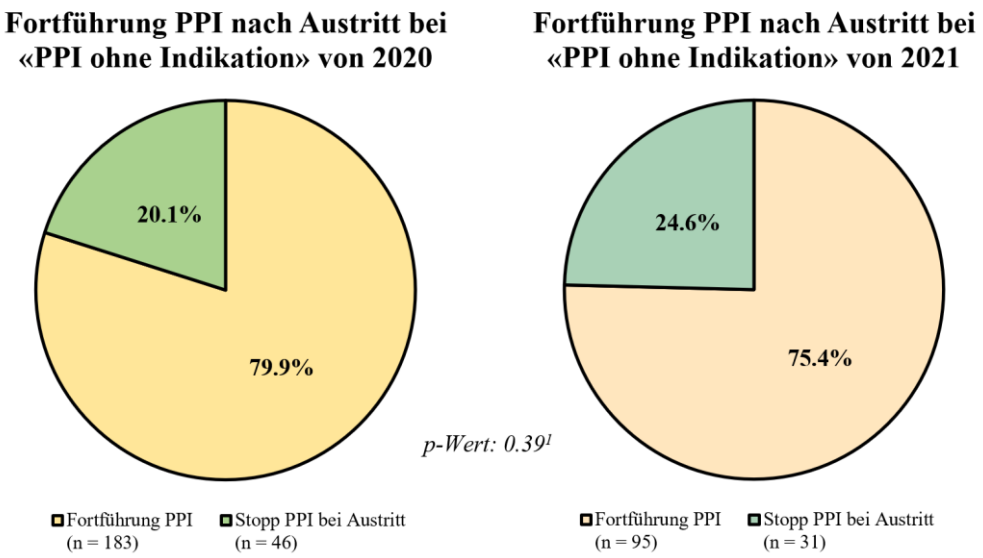
Tabelle 17: Vergleich der identifizierten Fälle im Auswertungszeitraum von 2020 vs. 2021

Kategorie	Anzahl 2020	Anzahl 2021	*p-Wert*[1]	relative Reduktion
PPI fehlt	67	24	***< 0.001***	*-63.4 %*
PPI ohne Indikation	329	270	***0.02***	*-16.2 %*
Fallnummern ohne Meldung	4782	4778	***< 0.001***	-
Total Fallnummern	5178	5072	-	-

1: Chi Quadrat-Test

Fortführung des PPI bei potenziell ungerechtfertigter PPI-Verordnung

Ob der PPI-Agent das Absetzen von PPI, die der Arztdienst bei Austritt auch ohne Hinweis abgesetzt hätte, nur vorgriff oder tatsächlich zusätzliche ungerechtfertigte PPI abgesetzt wurden, zeigt der Vergleich in Abbildung 20. Dafür wurden das Fortführen oder der Stopp des PPI bei Austritt für die identifizierten Fälle ermittelt, die als relevant eingestuft wurden und nicht über eine Indikation verfügten. Im Zeitraum ohne PPI-Agenten im Jahr 2020 wurde der PPI in 20.1 % der identifizierten Fälle gestoppt. Im Zeitraum von 2021 mit dem PPI-Agenten stoppte der Arztdienst in 24.6 % der Fälle den PPI bei Austritt. Mit einem p-Wert von 0.39 konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden und damit hatte der PPI-Agent wahrscheinlich keinen Einfluss auf das selbstständige Beenden von PPI-Verordnungen.



1: Chi-Quadrat-Test

Abbildung 20: Fortführung von PPI bei potenziell ungerechtfertigter PPI-Verordnung

5 DISKUSSION

5.1 Konzeption

Die wissenschaftliche Grundlage für die Konzeption des PPI-Agenten musste ein breites Patientengut abdecken, eine gute Evidenz haben und von verschiedenen medizinischen Fachrichtungen akzeptiert sein. Die hohe Anzahl an Einzelstudien zur Verwendung von PPI sowie unterschiedliche Studienpopulationen und -designs verunmöglichte eine Verwendung von einzelnen Studien. Daher wurden umfangreiche Konsensleitlinien zur Konzeption verwendet. Auffallend bei der Literatursuche war, dass oft nur das Risiko von GI-Blutungen von zwei Risikomedikamenten/-faktoren untersucht wurde und über das Risiko mehrerer Faktoren keine Angaben vorhanden waren. Zeitliche und Dosis-Abhängigkeiten der Risikomedikamente in Bezug auf ein Blutungsrisiko sind kaum untersucht und wurden so auf Basis der zu bearbeitenden Meldungen festgelegt. Die Evidenz für das Risiko einzelner Risikomedikamente ist sehr unterschiedlich. Die NSAID sind sehr gut untersucht, wohingegen für das Risiko der SSRI widersprüchliche Angaben vorhanden sind. Dies wurde in der Konzeption mit der Priorität versucht abzubilden, sodass den NSAID als Trigger-Medikamenten eine höhere Priorität zugeordnet wurde. Eine Umsetzung der verwendeten Leitlinien direkt in einen elektronischen Algorithmus war nicht möglich. Dafür sind diese zu allgemein gehalten und es fehlten die diskutierten Angaben zur Kombination mehrerer Risikofaktoren oder Dosisabhängigkeiten. Daher war der interdisziplinäre Austausch im KPHARM-Team und die Voranalysen elementar für die Konzeption des Agenten.

Die zu verarbeitenden Verordnungsdaten für die Konzeption, Voranalysen und Auswertungen des PPI-Agenten beinhalteten eine grosse Datenmenge. So enthielt der Export der Verordnungsdaten vom Jahr 2019 8.6 Millionen Datenfelder. Eine Auswertung dieser Daten mittels Excel war aufgrund Performanceproblemen unmöglich. Daher wurde für die Konzeption, Voranalysen und die Auswertung ein Python-Algorithmus programmiert. Nach Import der Verordnungs- und Labordaten konnte dieser innerhalb zehn Sekunden Resultate generieren. Iterationen des Algorithmus waren einfach möglich und konnten somit an die gewünschten Bedürfnisse angepasst werden, bevor eine externe Entwicklung mit entsprechenden IT-Kosten initiiert wurde. Die Auswertung des Agenten war letztlich nur durch die Verwendung dieses Python-Algorithmus möglich, da eine Durchsicht retrospektiver Daten in dieser Menge im gegebenen Zeitrahmen kaum möglich gewesen wäre.

5.2 Voranalyse

Das Universitätsspital Basel verfügt über eine sehr umfangreiche Leitlinie zum rationalen Einsatz der PPI mit einer hohen Anzahl an klinischen Situationen, bei denen ein PPI empfohlen oder zu erwägen ist. Die Abbildung dieses elektronischen Agenten zeigte jedoch, dass für mehrere klinische Meldungen gar keine Meldung erzeugt wurde und dass der Einschluss der Kategorie "PPI erwägen" zu einer sehr hohen Anzahl an Meldungen führte. Daher wurde die Spezifikation weiter verfeinert und entschlossen, dass die Empfehlung einen PPI zu erwägen in Anbetracht der Meldungsanzahl für den PPI-Agenten nicht geeignet war.

Die verfeinerte Voranalyse zeigte, dass für einen Auswertungszeitraum von drei Monaten mit ca. 250 Meldungen der Kategorie «PPI fehlt» und ca. 500 Meldungen der Kategorie «PPI ohne Indikation» gerechnet werden musste (siehe Abbildung 10). Diese Voranalyse umfasste alle Verordnungen eines Patientenfalles, ohne die Chronologie zu berücksichtigen und enthielt weder eine vollständige Dosisprüfung bei den NSAID, der therapeutischen Antikoagulation oder den Glucocorticoiden, noch beachtete sie die Mindestgültigkeitsdauer der Risikobedingungen. Die Voranalyse stellt also für die Meldungen 1 bis 11 jeweils die maximal zu erwartende Anzahl Meldungen im Zeitraum der Voranalyse dar. Die zeitliche Abfolge der Verordnungen und deren Überlappung wurden jedoch vom PPI-Agenten im KISIM berücksichtigt, ebenfalls waren Einschränkungen bezüglich der oben genannten Aspekte vorgegeben worden. Letzteres zielte darauf ab, die Meldungen spezifischer bzw. relevanter zu machen und deren Anzahl zu reduzieren. Ein weiteres Mittel dazu war die konstante Reevaluation der generierten Meldungen auf ihre Prüfbedingungen mit Beendigung der Meldung, sobald die Prüfbedingungen nicht mehr zutrafen.

Schliesslich wurden im Auswertungszeitraum 111 Meldungen der Kategorie «PPI fehlt» und 275 der Kategorie «PPI ohne Indikation» beurteilt. Der PPI-Agent erzeugte somit im Auswertungszeitraum ca. 9.4 Meldungen pro Werktag, wovon 5.8 beurteilt wurden. Das Ziel, mit zusätzlichen Bedingungen die Anzahl an Meldungen zu reduzieren, konnte also erreicht werden. Der Arztdienst wurde somit nicht mit Agentenmeldungen zu PPI, welche eine geringere klinische Priorität als z. B. ein Rivaroxaban-Agent hat, überladen. Zudem ist diese Anzahl im Kontext aller MAS-Meldungen durch das KPHARM-Team bewältigbar, solange auf eine Automatisierung der Meldungen verzichtet wird. Die umfassenden Parametrierungs-Möglichkeiten und die konstante Reevaluation waren notwendige und wichtige Eigenschaften des MAS, um möglichst spezifische Meldungen in einem bewältigbaren Rahmen zu generieren.

In der Voranalyse erzeugte die Meldung 7 (Triple Antikoagulation) am meisten Meldungen, gefolgt von Meldung 8 (ASS + AK + RF) und Meldung 9 (DAPT + RF). Der PPI-Agent generierte dagegen in umgekehrter Reihenfolge die häufigsten Meldungen. Die NSAID-Meldungen (Meldung 1 bis 6) umfasste im MAS weniger zu beurteilenden Meldungen (29) als in der Voranalyse (~90) ermittelt wurde. Diese Diskrepanzen erklären sich durch die bereits genannten Unterschiede zwischen dem für die Voranalyse genutzten Python-Algorithmus und der fortgeschrittenen und detaillierteren Programmierung des PPI-Agenten.

5.3 Meldungen des PPI-Agenten

«PPI fehlt»

Die NSAID-Meldungen erzeugten insgesamt 51 Meldungen, wovon 29 beurteilt wurden. Ein hoher Anteil an Meldungen (43.1 %) beendete sich von selbst. Als Grund wird angenommen, dass NSAID im Spital häufig abgesetzt oder falls neu gestartet nur kurzzeitig gegeben werden. Die beurteilenden Pharmazeuten stuften einen hohen Anteil (51.7%) der NSAID-Meldungen als nicht relevant ein. Dies lag einerseits daran, dass initial die Grenze für die therapeutische Antikoagulation bei 7'500 E Dalteparin festgelegt war, was zu nicht relevanten Meldungen vor allem bei Frauen nach Sectio führte, die als Analgetikum NSAID bekamen. In Folge wurde die Grenze auf 10'000 E erhöht. Ein weiterer Grund für die hohe Anzahl an nicht relevanten Meldungen war andererseits, dass bei der Beurteilung der Stopp des NSAID schon ersichtlich war, aber noch nicht so verordnet wurde. Im Weiteren wird wahrscheinlich bei der Beurteilung das Risiko bei jungen Patienten mit entsprechender Risikokonstellation oder die Kombination von NSAID und SSRI tiefer eingeschätzt. Es bestünde die Möglichkeit die Mindestgültigkeitsdauer zu erhöhen, um nur Fälle mit längeren NSAID-Verordnungen zu erfassen. Zu bedenken ist aber, dass die Leitlinien den Einsatz von PPI zur Gastroprotektion nicht von der Dauer einer NSAID-Therapie abhängig machen. Da nur etwa alle zwei Werktage eine NSAID-Meldung für die Beurteilung generiert wurde, wurde der höhere Anteil an nicht relevanten Meldungen akzeptiert und nichts an der Parametrierung des Algorithmus geändert.

Der Grossteil der Meldungen der fehlenden PPI wurde durch die Meldungen 7 bis 9 erzeugt. Bei diesen Meldungen war der Anteil der nicht relevanten Meldungen tiefer als bei den NSAID-Meldungen. Dies wahrscheinlich dadurch, dass im Gegensatz zu den NSAID eine Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation längerfristig fortgeführt wurde und bei der Beurteilung kein Stopp ersichtlich war. Am häufigsten fehlte der PPI bei der dualen Thrombozytenhemmung (DAPT) und einem weiteren Risikofaktor. Der häufigste Risikofaktor in dieser Kombination war dabei das Alter.

Gesamthaft wurden in der Kategorie «PPI fehlt» für 73.0 % der beurteilten Meldungen eine Mitteilung geschrieben. In der Literatur wurde nur ein weiterer Algorithmus für fehlende PPI (Rommers et al., 2011) in einem CDSS gefunden, welcher nur die Kombination NSAID + Risikofaktor Alter bei fehlendem PPI überprüfte. Dabei wurden in sechs Monaten drei relevante Meldungen gefunden. Aufgrund der geringen Anzahl ist ein Vergleich bzgl. interventionsbedürftigen Meldungen mit diesem Algorithmus kaum sinnvoll. Ein Vergleich mit den vier DOAK-Agenten (Reist, 2020) zeigt, dass im Durchschnitt in 78.6% der beurteilten Meldungen eine Mitteilung erstellt wurde. Der PPI-Agent mit 73.0 % liegt somit in einem ähnlichen Bereich.

Der spezifizierte PPI-Agent für fehlende PPI bietet somit den Vorteil mehr Risikokonstellationen zu erfassen als der Algorithmus im genannten CDSS, ohne eine signifikante höhere Einbusse der Relevanz im Vergleich zu den DOAK-Agenten aufzuweisen.

«PPI ohne Indikation»

Die Empfehlung zum Absetzen eines Medikaments sollte immer gut bedacht sein. Die Informationen im Patientendossier sind nicht immer vollständig und es muss verhindert werden, dass ein gerechtfertigter PPI mit möglichen negativen Folgen für den Patienten abgesetzt wird. Das Ziel der Meldung 12 war es somit, gerechtfertigte Situationen für einen Absetzversuch zu identifizieren. Daher wurde der Agent für potenziell ungerechtfertigte PPI so konzipiert, dass nur Patienten erfasst werden, die keinen einzigen Risikofaktor (NSAID, COX2, TAH, AK, GC, SSRI oder tiefe Thrombozytenwerte) haben, der einen Einsatz eines PPI möglicherweise rechtfertigen könnte. Die Leitlinien stufen zwar die Empfehlung für einen PPI in diesen Situationen als schwach ein, die Akzeptanz eines Absetzversuchs dürfte aber bereits beim Vorliegen eines Risikofaktors gering sein. Da der Agent eine Aufteilung eines PPI in mehreren Gaben oder als intravenöse Gabe immer als gerechtfertigte Indikation wertete, könnten potenzielle ungerechtfertigte PPI-Verordnungen verpasst werden. Zudem erscheint eine pausierte, bereits beendete oder als nicht relevant eingestufte Meldung 12 für ein Jahr nicht mehr. Diese Massnahmen waren notwendig, um die Meldung von PPI ohne Indikation möglichst spezifisch zu machen und nicht zu viele Meldungen zur Beurteilung zu generieren. Das Verpassen eines gerechtfertigten Absetzversuchs ist insgesamt als nicht kritisch zu werten in Anbetracht der geringen Evidenz für Langezeitnebenwirkungen der PPI. Priorisiert wurde die Handhabbarkeit der generierten Meldungen im Tagesgeschäft.

Wie aufgrund der Literatur zum ungerechtfertigten Einsatz von PPIs und der Voranalyse erwartet, generierte die Meldung 12 des PPI-Agenten am meisten Meldungen. Der Anteil der

Meldung 12 am PPI-Agenten betrug 74.6 %, wohingegen diese in der Voranalyse noch rund die Hälfte ausmachten. Dieses unterschiedliche Mengenverhältnis kam zustande, da die Meldungen zu «PPI fehlt» in der Voranalyse die maximal mögliche Anzahl darstellte und im PPI-Agenten reduziert wurde. In 33.0 % der Meldungen hatte der Patient eine Indikation und die Meldung wurde als nicht relevant eingestuft. Es scheint also, dass in etwa ein Drittel der Patienten eine einfach auffindbare und dokumentierte Indikation für einen PPI hatten. Dieser Drittel (30.4 %) fand sich auch in der retrospektiven Analyse der Daten aus dem Jahr 2020. Im Vergleich zu den Meldungen der Kategorie «PPI fehlt» mit 73.0% wurden nur in 44.4% der beurteilten Meldungen eine Mitteilung geschrieben. Ein höherer Anteil an relevanten Meldungen könnte bei den «PPI ohne Indikation» nur durch ein Miteinbeziehen der Diagnosen erreicht werden. Eine Codierung der Diagnosen bei Eintritt oder während des Aufenthaltes im KISIM selbst ist am KSA aber momentan nicht vorgesehen.

5.4 Umsetzungsrate des PPI-Agenten

Für eine individuelle Beurteilung der Umsetzungsrate der einzelnen Meldungen ist die Anzahl zu gering. Nach Unterteilung der Meldungen in die Kategorien «PPI fehlt» und «PPI ohne Indikation» wurde die unterschiedliche Umsetzung der Mitteilungen deutlich. Das Verordnen eines PPI bei entsprechender Risikokonstellation hatte eine hohe Umsetzungsrate mit 72.8 %, wohingegen ein Absetzen eines PPI nur in 34.4 % der Fälle akzeptiert wurde. Diese Diskrepanz zeigte, dass ein "Prescribing" auch im Bereich der PPI einfacher fällt als ein "Deprescribing". Eine Auswertung aller produktiven Agenten zeigte, dass die durchschnittliche Umsetzungsrate aller Agentenmeldungen (ohne PPI-Agent) im ersten Halbjahr 2021 bei 60.8% lag (Bereich 50.0 – 100.0 %).

«PPI fehlt»

Der Einsatz eines PPI in den gemeldeten Risikokonstellationen diente zur Verhinderung einer potenziellen und schwerwiegenden Nebenwirkung. Daher fiel der Start eines PPI sicherlich einfacher als das Absetzen eines PPI. Die häufigste Meldung 9 hatte die beste Umsetzungsrate. Eher unterdurchschnittlich war die Umsetzungsrate bei den NSAID-Meldungen. Dies war wahrscheinlich dadurch bedingt, dass ein Therapiestopp der NSAID bereits vorgesehen war und kurzfristig kein PPI eingesetzt werden wollte.

«PPI ohne Indikation»

Die Umsetzungsrate der Kategorie «PPI ohne Indikation» ist unterdurchschnittlich, obwohl bei der Konzeption bereits versucht wurde, nur wirklich relevante Meldungen zu generieren. Mögliche Erklärungen dafür fielen bei der Beurteilung der Umsetzung auf. Die post-OP-

Favoriten der Urologie enthielten PPI als Standardverordnung zur Prophylaxe von Stressulcera, obwohl die Evidenz für nicht kritisch kranke Patienten schwach ist (Krag et al., 2018; Wang et al., 2020). Für die Urologie wurden somit vermehrt Mitteilungen generiert, die nicht umgesetzt wurden, da die PPI als Standardverordnung eingesetzt wurde. Die Urologie wurde aufgefordert die standardmässigen PPI-Verordnungen zu überdenken. Es wurde jedoch entschieden, dass diese Verordnungen standardmässig fortgeführt werden. Als Konsequenz werden aktuell keine Mitteilungen mehr für urologische Patienten erstellt, sofern diese nach einer Operation neu einen PPI erhalten. Weiter wurde der Hinweis zum Beenden des PPI bei Austritt in den Verordnungsfavoriten ergänzt. Auffallend bei der Beurteilung ist der häufige "Lifestyle-Gebrauch" der PPI, wo ein Absetzversuch oft durch den Patienten selbst abgelehnt wurde. Es wird auch vermutet, dass Patienten oft unspezifische gastrointestinale Beschwerden äusserten und dies den Arztdienst am Absetzen eines PPI hinderte. Die Sorge um gastrointestinale Blutungen beim fälschlichen Absetzen verhinderte ebenfalls ein konsequentes Deprescribing.

Vergleich der Umsetzung mit Interventionen auf klinischen Visiten

Ein Vergleich der Umsetzung von Interventionen auf den klinischen Visiten zeigte, dass die Umsetzung des PPI-Agenten bei der Kategorie «PPI fehlt» leicht höher mit 72.8 % lag als bei den Interventionen kategorisiert als "nicht behandelte Indikation" mit 70 %.

Für die Kategorie «PPI ohne Indikation» mit einer Umsetzung von 34.4% und einer Ablehnung in 54.9 % der Fälle schien der persönliche Kontakt auf der Visite vorteilhafter zu sein. In 38.3% der Fälle wurde ein Stopp der Behandlung auf der Visite akzeptiert, in 27.8 % teilweise akzeptiert und nur 9.7 % abgelehnt. Dabei wurde wohl eine Dosisreduktion des PPI im Sinne eines Kompromisses zum Absetzen als teilweise akzeptiert klassifiziert. Die Daten zeigen aber, dass das Stoppen eines PPI in etwa die gleiche Umsetzungsrate zur klinischen Visite hatte.

Die Empfehlung zur Dosisreduktion wurde häufiger umgesetzt (73.4 %) und nur in 6.3 % der Fälle abgelehnt. Ein direkter Vergleich zur Umsetzungsrate mit der Kategorie «PPI ohne Indikation» war nicht möglich, da bei der Dosisreduktion auch gerechtfertigte PPI-Verordnungen enthalten waren, bei denen beispielsweise der PPI für eine Prophylaxe zu hoch dosiert war. Es zeigt aber, dass eine Dosisreduktion als Mittelweg zwischen Fortführung und Absetzen grundsätzlich eine bessere Akzeptanz hatte.

Diese Resultate lassen vermutet, dass der Arztdienst für potenziell ungerechtfertigte PPI eher durch ein Gespräch zum Absetzen überzeugt werden kann, als dies eine schriftliche Mitteilung tat. Die Möglichkeit einer Dosisreduktion wurde im Meldungstext nicht erwähnt, da im Algorithmus keine Dosisprüfung der PPI durchgeführt wurde. Möglicherweise könnte eine

höhere Umsetzungsrate erzielt werden, indem neben dem Absetzen auch eine Dosisreduktion empfohlen wird, sofern der PPI noch nicht in prophylaktischer Dosierung vorliegt.

Limitierend bei diesem Vergleich war, dass die dokumentierte Umsetzung der Interventionen auf der Visite nur auf der mündlichen Zustimmung oder Ablehnung des Arztdiensts basierten. Wohingegen die Umsetzung beim Agenten aktiv verifiziert wurde, dabei aber das Resultat einer Patientenedukation nicht erfassbar war. Im Weiteren bezieht sich die Umsetzungsrate des Agenten auf das ganze Patientenkollektiv des KSA, wohingegen Visiten nur auf gewissen Stationen, mehrheitlich der Inneren Medizin, durchgeführt wurden.

Zusammenfassend zeigte der Vergleich mit den Interventionen auf klinischen Visiten, dass die Empfehlungen zum Starten eines PPI den Empfehlungen auf klinischen Visiten ebenbürtig waren. Empfehlungen für potenzielle ungerechtfertigte PPI wurden durch den persönlichen Kontakt auf der Visite besser umgesetzt, wobei der relevante Unterschied wohl vor allem auf einer vermehrten Dosisreduktion beruhte und das Stoppen eines PPI im ähnlichen Rahmen umgesetzt wurde. Der klare Vorteil des PPI-Agenten war, dass er sämtliche stationären Patienten überprüfte, wohingegen klinische Visiten nur ein kleines Patientengut abdeckten. Der PPI-Agent konnte im Auswertungszeitraum von drei Monaten 59 gerechtfertigte PPI starten und 42 ungerechtfertigte PPI stoppen. Hingegen wurden durch klinische Visiten in einem Jahr nur sieben gerechtfertigte PPI gestartet und 29 ungerechtfertigte PPI gänzlich gestoppt.

5.5 Spezifität und Sensitivität

Nachbeurteilung der bereits beendeten Meldungen

Meldungen des PPI-Agenten bei Patienten mit kurzen Spitalaufenthalten und Risikokonstellationen, die erst kurz vor Austritt Patienten auftreten, könnten der pharmazeutischen Beurteilung im Agenten entgehen. Daher wurden Meldungen, die innerhalb von 24 Stunden vor dem Austritt selbstständig ohne Beurteilung beendet wurden, in einer Nachbeurteilung ausgewertet und auf ihre Relevanz geprüft. Diese ist auch für die Berechnung der Spezifität und Sensitivität des Agenten notwendig. Der Anteil an selbständig beendeten Meldungen, die innerhalb von 24 Stunden vor dem Austritt beendet wurden, betrug 27.1 %. Dabei unterschieden sich die beiden Kategorien nicht erheblich. In absoluten Zahlen wurden sieben relevante Meldungen für fehlende PPI und 16 für potenziell ungerechtfertigte PPI durch eine zu späte Beurteilung nicht versendet. Der Anteil an relevanten Meldungen in der Nachbeurteilung lag im Bereich des Anteils an relevanten Meldungen des gesamten PPI-Agenten. Die verpassten Meldungen waren somit nicht relevanter und eine Anpassung des Prüfalgorithmus zur automatisierten Meldungsauslösung war nicht notwendig. Dies wäre auch

nicht zielführend gewesen, da Meldungen kurz vor Austritt häufig nicht mehr gelesen und dementsprechend auch nicht umgesetzt werden.

Kontrolle MAS durch Python

Meldungen des MAS-Agenten, die falsch positiv sind, können bei der Bearbeitung der Meldungen durch KPHARM-Team leicht entdeckt werden. Schwieriger ist es jedoch, zu prüfen, ob Meldungen potenziell fehlen, also die falsch negativen zu entdecken. Das Erstellen negativer Use-cases im Testsystem ist hierfür auch nur bedingt geeignet, da die Komplexität der Verordnungen (Anzahl Verordnungen selbst sowie deren Mutation) nicht wirklich simuliert werden kann. Die komplexen Regeln zur Gültigkeitsdauer der Bedingungen erschweren das Testen des Agenten mit Fallbeispielen zusätzlich. Bei Agenten, welche weniger häufig verordnete Medikamente betrachten, kann das Problem z. B. durch die Nutzung einer Funktion gelöst werden, welche bei jeder Verordnung des Medikaments ein Mail an das KPHARM-Team generiert. Bei anderen Agenten wurden so jeweils auch die Fälle ohne Meldungen in der ersten Phase nach der Implementierung im Produktivsystem betrachtet und auf falsch negative gescreent. Bei den PPI ist das aufgrund der hohen Verordnungszahl nicht möglich. Aus diesem Grund wurde der für die Voranalyse verwendete Python-Algorithmus auf die exportierten Verordnungsdaten aus dem Auswertungszeitraum im Jahr 2021 angewendet. Es wurde überprüft, ob die Meldungen des Python-Algorithmus auch durch den PPI-Agenten des MAS generiert wurden.

21.9 % der durch Python identifizierten Fälle der Kategorie «PPI fehlt» und 22.5 % der Fälle der Kategorie «PPI ohne Indikation» hatten keine korrekte Identifizierung im MAS. Gründe für eine inkorrekte Identifizierung waren entweder, dass die gleiche Fallnummer im MAS eine andere Meldungsnummer aufwies oder dass das MAS keine Meldung erzeugte. Die Beurteilung dieser Diskrepanzen zeigte, dass in allen Fällen der Kategorie «PPI fehlt» das MAS korrekt in seiner Beurteilung war und somit keine falsch negativen Fälle vorlagen. Bei diesen Diskrepanzen gab es in den Verordnungsdaten relevante Verordnungen von PPI oder Risikomedikamenten auf alten Fallnummern, die es dem Python-Algorithmus verunmöglichte, korrekt diesen Fall zu beurteilen. Das detailliertere und intelligentere MAS-System erkannte jedoch alle vorliegenden Verordnungen korrekt.

Derselbe Grund für die Diskrepanzen der alten Fallnummern lag bei 50.7 % der Fälle für die Kategorie «PPI ohne Indikation» vor, wo das MAS korrekt urteilte. Es wurden jedoch 37 falsch negative Fälle (49.3 % der Fälle mit inkorrekter Identifizierung MAS) ermittelt, wo eine Fehlfunktion des MAS gefunden wurde. Die Durchsicht der Patientendossier ergab, dass eine

NSAID-Reserveverordnung ohne dokumentierte Abgabe als Risikofaktor gewertet wurde und somit keine Meldung 12 erstellt wurde. Dieser Programmierfehler bestätigte sich durch Tests im Testsystem. Der Fehler hatte sich bei kleinen Anpassungen nach der Testphase eingeschlichen, obwohl die Anpassungen diesen Prüfpunkt nicht betrafen. Vermutlich wurde auch ein Teil der bereits generierten Meldungen durch die Verordnung einer NSAID-Reserve vorzeitig beendet und konnten nicht mehr beurteilt werden. Dieser Fehler zeigte auf, dass auch nach kleinen Iterationen am Algorithmus umfangreiche Tests wiederholt werden sollten. Alternativ könnte auch ein Source-Code-Review analog den Empfehlungen für die Validierung von computergestützten System (ISPE, 2008) durchgeführt werden. Diese Option war tatsächlich früher schon einmal mit Cistec besprochen worden, setzt jedoch Kenntnisse der Programmiersprache und entsprechende Code-Anmerkungen voraus. Da die für KISIM angewandte Programmiersprache proprietär ist, ist dies nicht möglich. Die Überprüfung durch den Python-Algorithmus war in diesem Fall auch zielführend, um diese falsch negativen Fälle zu entdecken. Da nur Meldungen für einen potenziell ungerechtfertigten PPI verpasst wurden, waren die Auswirkungen für die Patienten geringfügig. Es sollte aber bei für die Patientensicherheit kritischen Agentenmeldungen, wie der Duplikation von Antikoagulantien oder Abfall der eGFR bei Aminoglykosiden, sichergestellt werden, dass alle Fälle korrekt erfasst werden.

Berechnung

Die ermittelte Spezifität und Sensitivität beschränkten sich durch die Anwendung des Python-Algorithmus nur auf den Austrittstag. Dies stellt keinen Nachteil dar, da das Ziel des PPI-Agenten eine geringere Dringlichkeit als andere Agenten hat und eine Problemlösung bei Austritt akzeptiert werden konnte.

Für die Kategorie «PPI fehlt» wurde eine Spezifität von 99.4 % und für die Kategorie «PPI ohne Indikation» eine Spezifität von 97.1 % erreicht. Eine Sensitivität von 92.0 % für «PPI fehlt» und 69.7 % für «PPI ohne Indikation» wurde ermittelt. Für die vier DOAK-Agenten wurde eine durchschnittliche Spezifität von 92.0 % (87.0 – 95.0 %) und Sensitivität von 62.0 % (59.0 – 82.0 %) gefunden (Reist, 2020).

Der PPI-Agent wies somit eine höhere Spezifität als die vier DOAK-Agenten auf und das gesteckte Ziel, einen PPI-Agenten mit hoher und vergleichbarer Spezifität zu konzipieren, wurde erreicht. Die Sensitivität der Kategorie «PPI fehlt» lag über der aller DOAK-Agenten. Bei der Kategorie «PPI ohne Indikation» lag die Sensitivität über dem Durchschnitt der DOAK-Agenten, wobei Edoxaban und Dabigatran eine höhere Sensitivität aufwiesen. Der Grossteil

der falsch negativen Fälle der Kategorie "PPI ohne Indikation" entstand durch einen Fehler/Missverständnis bei der Programmierung durch Cistec. Dies wurde behoben und somit dürfte die aktuelle Sensitivität höher liegen und das Ziel einer vergleichbaren und akzeptablen Sensitivität erreicht sein.

5.6 Einfluss des PPI-Agenten auf den rationalen Einsatz von PPI

Studienpopulation

Es zeigte sich, dass die Patienten im Auswertungszeitraum von 2021 in der Tendenz jünger waren mit einer kürzeren Aufenthaltsdauer und weniger Medikamentenverordnungen. Jeder dritte Patient hatte während des Aufenthalts einen PPI. Die untersuchten Studienpopulationen unterschieden sich in keiner gewählten Kategorie und der Ausschluss von Patienten mit Ablehnung des Generalkonsents war für beide Auswertungszeiträume ähnlich. Insbesondere unterschieden sich die Patienten nicht in der Anzahl der für den PPI-Agenten relevanten Risikomedikamenten und –Faktoren, welche eine Vergleichbarkeit der beiden Zeiträume eingeschränkt hätte.

Korrektheit und Relevanz der Fälle des Python-Algorithmus von 2020

Der Python-Algorithmus wurde verwendet, um die generierten Meldungen im Auswertungszeitraum im Jahr 2021 mit denen des Jahrs 2020 zu vergleichen. Die generierten Meldungen waren bis auf 12 Fälle (2.9 %) der Meldungen 12 korrekt. Bei diesen nicht korrekten Fällen wurde ein Risikofaktor durch Verordnung auf einer anderen Fallnummer nicht erfasst. Die korrekten Fälle wurden danach überprüft, ob eine Mitteilung angebracht gewesen wäre. Alle Fälle der Kategorie «PPI fehlt» wurden als relevant eingestuft. Dieser Anteil ist deutlich höher als der des PPI-Agenten. Erklärbar dadurch, dass der Python-Algorithmus nur Fälle am Austrittstag erfasste und vergleichbare nicht relevante Situationen, beispielsweise durch Kurz-NSAID-Therapie, nicht beachtet wurden. Für die Fälle der Kategorie «PPI ohne Indikation» wurde ein Anteil von 30.4 % nicht relevanter Meldungen ermittelt. Dabei handelte es sich um PPI-Verordnungen mit gerechtfertigten Indikationen. Dieser ist vergleichbar mit dem im PPI-Agenten ermittelten Anteil von 33.0 %.

Vergleich der Fälle des Python-Algorithmus von 2020 gegenüber 2021

Der Vergleich Fälle des Python-Algorithmus im Auswertungszeitraum der Jahre 2020 und 2021 sollte einen möglichen Effekt des PPI-Agenten auf den rationalen Einsatz der PPI aufzeigen. Die Anzahl Fälle von fehlenden PPI konnte signifikant um 63.4 % *(p-Wert <0.001)* reduziert werden. Die Reduktion der NSAID-Meldungen (Meldungen 1 bis 6) schien nur geringfügig zu sein. Die Aussagekraft war aufgrund der geringen Anzahl Meldungen aber limitiert und auch

beeinflusst durch den hohen Anteil an nicht akzeptierten Empfehlungen. Eine eindrückliche Reduktion wurde für die Meldungen 7 bis 9 erzielt, welche eine höhere Umsetzungsrate der Empfehlungen zeigten. Dies ist besonders erfreulich, da es sich bei diesen Meldungen um Risikokonstellation mit mehreren Medikamenten und älteren Patienten handelte.

Die Reduktion der Meldungen für «PPI ohne Indikation» war weniger ausgeprägt mit 16.2 %, aber trotzdem noch signifikant *(p-Wert 0.02)*. Einerseits lag dies an der geringeren Umsetzungsrate dieser Kategorie und wie festgestellt wurde, erfasste das MAS vor der Identifizierung der Fehlfunktion nicht alle Patienten, bei denen eine Meldung generiert werden sollte. Dies erhöhte die Anzahl identifizierter Fälle im Jahr 2021, da nicht auf den potenziell ungerechtfertigten PPI hingewiesen wurde.

Fortführung des PPI bei potenziell ungerechtfertigter PPI-Verordnung

Die Analyse zur Fortführung von PPI bei Patienten mit einer Meldung im Python-Algorithmus zu «PPI ohne Indikation» zeigte, dass im Jahr 2020 20.1 % der PPI nicht fortgeführt wurden und im Jahr 2021 deren 24.6 %. Es konnte gezeigt werden, dass dieser Unterschied nicht signifikant war *(p-Wert: 0.39)*. Somit beschränkte sich der Einfluss des PPI-Agenten nicht nur auf PPI-Verordnungen, die bei Austritt selbstständig durch den Arzt gestoppt worden wären, sondern identifizierte weitere potenziell ungerechtfertigte PPI, die durch den Arztdienst während des Aufenthalts abgesetzt worden sind.

Somit konnte für beide Kategorien des PPI-Agenten einen positiven und signifikanten Einfluss des PPI-Agenten gezeigt werden und damit das initiale Ziel dieser Arbeit erreicht werden.

5.7 Limitationen

Die generierten Meldungen wurden durch mehrere Pharmazeuten beurteilt. Dies führt trotz Schulung des PPI-Agenten zu unterschiedlichen Interpretationen der klinischen Situation eines Patienten. Im Weiteren konnten nur Informationen, die im Berichtswesen oder in Verlaufseinträgen festgehalten wurden, zur Beurteilung hinzugezogen werden. Die Detailtiefe der Beurteilung war dabei abhängig von der aufgewendeten Zeit des Pharmazeuten, die je nach Arbeitsbelastung unterschiedlich sein konnte. Dies trifft insbesondere für den PPI-Agenten zu, da diesem im MAS eine geringere klinische Dringlichkeit zugeordnet wurde als anderen Agenten. Somit blieb den Ärzten mehr Zeit, das Problem selbst zu lösen oder der Patient war schon ausgetreten und die Meldung erledigte sich von selbst.

Der PPI-Agent war limitiert durch die zu Verfügung stehenden Daten. Diagnosen, wie eine Ulkusanamnese als Risikofaktor oder ein GERD als Indikation für einen PPI, konnten vom Agenten nicht miteinbezogen werden. Diese Diagnosen sind jedoch entscheidend für den rationalen Einsatz der PPI. Diese Einschränkung konnte nur durch Beurteilung der Diagnoseliste umgangen werden und war dann abhängig von der Vollständigkeit der Dokumentation. Durch Ausschluss von mehrmaligen und i.v. Gaben als Surrogat für eine Indikation, wurden weitere relevante Fälle nicht erkannt. Weiter prüfte der Agent nicht die Dosierung der PPI und ob daher eine prophylaktische oder therapeutische Dosierung vorlag. Ebenso wurde nicht ermittelt, ob der PPI im Spital neu gestartet wurde oder bereits in der Eintrittsanamnese vorhanden war, da die Möglichkeit dazu nicht bestand. Für diverse Parametrierungen, wie die Dosisprüfung der NSAID oder auch Mindestgültigkeitsdauern von Verordnungen oder Prüfbedingungen, gab es keine direkten Empfehlungen in der Literatur; oft auch wegen fehlenden Studien. Grenzwerte, wie z. B. der Thrombozytenwert von <30 G/L, wurden im interdisziplinären Austausch festgelegt. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass die Konsensleitlinien nicht direkt in einen Algorithmus übertragen werden konnten und die restliche Literatur sehr divers und umfangreich ist. Abstriche in der wissenschaftlichen Evidenz wurden dafür mit einer umfangreichen Voranalyse kompensiert, damit der PPI-Agent eine bearbeitbare Anzahl an Meldungen generierte. Weiter wurden durch die identifizierte Fehlfunktion (NSAID-Reserve ohne Gabe als Risikofaktor) nicht alle Fälle der Kategorie «PPI ohne Indikation» korrekt identifiziert. Durch die Fehlerkorrektur dürfte jedoch der Einfluss des Agenten auf diese Kategorie noch grösser werden, da nun alle Fälle erfasst werden und somit eine Empfehlung zum Absetzen gegeben werden kann.

Der Umfang der Daten des KISIM-Exports war ausschlaggebend für den Funktionsumfang des Python-Algorithmus. So mussten die Tagesdosen manuell eingepflegt und die generierten Meldungen überprüft werden, da es Verordnungen auf alten Fallnummern gab, die zu falsch identifizierte Fällen führten. Da die Chronologie im Python-Algorithmus nicht beachtet werden konnte, wurden nur Verordnungen des Austrittstags beachtet. Damit war eine Berechnung der Spezifität sowie Sensitivität und eine Kontrolle des MAS nicht für den ganzen Aufenthalt eines Patienten möglich. Da in den meisten Fällen keine unmittelbare Gefahr bei fehlenden oder potenziell ungerechtfertigten PPI bestand, war diese Beschränkung auf den Austrittstag nicht wesentlich. Sie könnte jedoch bei einer langen Aufenthaltsdauer, vor allem bei fehlenden PPI, relevanter sein.

Zuletzt wurde diese Arbeit durch den kurzen Beobachtungszeitraum von drei Monaten limitiert. In diesen ersten drei Monaten fand auch ein Lernprozess innerhalb des KPHARM-Teams statt, wie mit den Mitteilungen umgegangen wird. Wie schon erklärt wurde die therapeutische Grenze für Dalteparin angepasst oder Mitteilung für PPI aus post-OP-Favoriten der Urologie werden nicht mehr versendet. Diese unterschiedliche Handhabung innerhalb des Auswertungszeitraums dürfte aber wohl im Bereich der unterschiedlichen Beurteilung der Meldungen jedes einzelnen klinischen Pharmazeuten liegen. Durch die hohe Anzahl an Meldungen konnte der Effekt einer unterschiedlichen Beurteilung reduziert werden.

6 SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK

Die Literatur zeigt, dass der rationale Einsatz von PPI ein intensiv diskutiertes und erforschtes Thema ist. Die PPI stehen immer wieder in Kritik wegen potenziellen schweren Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung. Diverse Kampagnen versuchen, potenziell ungerechtfertigte PPI zu reduzieren. Im Zuge dessen werden Fachpersonen und Patienten verunsichert und indizierte PPI abgesetzt. Am Kantonsspital Aarau konnte die Kampagne "Power of Sour" nur kurzzeitig die Anzahl an PPI-Verordnungen senken. Aktuell hat jeder dritte stationäre Patient am KSA eine PPI-Verordnung. Der rationale Einsatz von PPI bedeutet aber nicht nur potenziell ungerechtfertigte PPI abzusetzen, sondern auch indizierte PPI zu starten. Für die Entdeckung von diversen Medikationsproblemen wird das Multi-Agenten-System (MAS) am KSA eingesetzt. Daher wurde zur Förderung des rationalen Einsatzes der PPI ein PPI-Agent entwickelt.

Der entwickelte PPI-Agent generierte relevante Meldungen für fehlende und ungerechtfertigte PPI. Insbesondere die Empfehlungen für fehlende PPI erreichten eine sehr gute Umsetzungsrate. Die ermittelte Umsetzungsrate für den PPI-Agenten war im Bereich der Rate von korrespondierenden Empfehlungen auf den klinischen Visiten bezogen auf das Starten eines indizierten PPI oder das Stoppen eines potenziellen ungerechtfertigten PPI. Der Vorteil der klinischen Visiten zeigte sich vor allem darin, dass eine Dosisreduktion oft als Kompromiss akzeptiert wurde, welche beim Agenten aufgrund fehlender Dosisprüfung der PPI nicht als Empfehlung gelistet wurde. Es konnte eine mit den DOAK-Agenten vergleichbar hohe Spezifität und Sensitivität erreicht werden. Durch die Programmierung eines korrespondierenden Python-Algorithmus konnten nicht nur Voranalysen und Auswertungen gemacht werden, sondern es wurde auch ein Fehler in der Programmierung des PPI-Agenten identifiziert. Dieses Vorgehen stellte sich als geeignet heraus, die korrekte Funktion der MAS-Agenten zu prüfen.

Ein messbarer und signifikanter positiver Effekt des PPI-Agenten konnte mit einem Vergleich zur Vorjahresperiode gezeigt werden: Die Zahl indizierter PPI bei entsprechender Risikokonstellation konnte gesteigert und die Anzahl ungerechtfertigter PPI reduziert werden.

Die gesteckten Ziele dieser Arbeit konnten folglich erreicht werden und der PPI-Agenten wird weiter in der konzipierten Form eingesetzt. Der PPI-Agent sollte auf jeden Fall für einen längeren Beobachtungszeitraum ausgewertet werden. Damit kann untersucht werden, ob der PPI-Agent im Gegensatz zur Kampagne "Power of Sour" einen langfristigen Effekt zeigt oder nicht: Einerseits könnte sich eine "Gewöhnung" an die Mitteilungen einstellen und die Umsetzungsrate sinken. Andererseits könnte sich im besten Fall sogar ein Teaching Effekt einstellen und die Anzahl Meldungen durch einen stärkeren rationalen Einsatz der PPI von Beginn an sinken. Kliniken mit einer hohen Anzahl an Meldungen könnten so auch gezielt für den rationalen Einsatz der PPI geschult werden. Interessant wäre dabei auch, welche Kliniken die Meldungen eher nicht umsetzen und was die Gründe dafür sind. Weiter könnte auch ein Effekt auf gastrointestinale Blutungen während des Spitalaufenthalts untersucht werden. Weiterentwicklungen am KSA in der fortlaufenden Codierung der Diagnosen sollten in den PPI-Agenten einfliessen, damit der Agent noch gezielter Patienten mit Risikofaktoren oder Indikationen identifiziert.

Dreiviertel der Ärzte stufte den PPI-Agenten in einer unpublizierten Umfrage als *sehr hilfreich* oder *hilfreich* (73.0 %) ein. 23.0 % der Ärzte gaben *eher nicht hilfreich* und 4.0 % *nicht hilfreich* an. Trotz des guten Resultats wurde der Nutzen des PPI-Agenten im Vergleich mit den anderen Agenten am geringsten beurteilt. Es sollte untersucht werden, was die Gründe dafür sind und ob der Nutzen beider Kategorien unterschiedlich bewertet wird. So kann der Agent verbessert werden und eine Alert-Fatigue hinsichtlich dieser Meldungen vermieden werden.

7 LITERATURVERZEICHNIS

Abrahami, D., McDonald, E. G., Schnitzer, M., & Azoulay, L. (2021). Trends in prescribing patterns of proton pump inhibitors surrounding new guidelines. *Ann Epidemiol*, *55*, 24-26. https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2020.12.002

American Geriatrics Society. (2019). Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, *67*(4), 674-694. https://doi.org/10.1111/jgs.15767

Barmer, I. (2021). *Verordnung von Magensäureblockern bleibt heikel*. Retrieved 29.10.2021 from https://www.barmer.de/presse/presseinformationen/pressemitteilungen/magensaeureblocker-268632

Bergsland, E., Feldman, M., & Grover, S. (2020). Management and prognosis of the Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma).

Brusselaers, N., Wahlin, K., Engstrand, L., & Lagergren, J. (2017). Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*, *7*(10), e017739. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017739

Cabrera-Diaz, F., Zaugg, C., Lim, S., Blum, K., & Salili, A. R. (2021). Implementation and outcome of an electronic tool for detection of paracetamol overdose in a tertiary care hospital. *International Journal of Clinical Pharmacy*, *43*(3), 681-688. https://doi.org/10.1007/s11096-020-01182-2

Charlot, M., Grove, E. L., Hansen, P. R., Olesen, J. B., Ahlehoff, O., Selmer, C., . . . Gislason, G. H. (2011). Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ*, *342*(may11 1), d2690-d2690. https://doi.org/10.1136/bmj.d2690

Cheung, K. S., & Leung, W. K. (2019). Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, *12*, 175628481983451. https://doi.org/10.1177/1756284819834511

Choosing Wisely. (2012). *Treating Heartburn and GERD*. American Board of Internal Medicine Foundation. Retrieved 29.10.2021 from https://www.choosingwisely.org/patient-resources/treating-heartburn-and-gerd/

Corley, D. A. (2019). Safety and Complications of Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy: Getting Closer to the Truth. *Gastroenterology*, *157*(3), 604-607. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.039

Cullen, G., Kelly, E., & Murray, F. E. (2006). Patients' knowledge of adverse reactions to current medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *62*(2), 232-236. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02642.x

Dahmke, H. (2021). *Development and Implementation of a Multi-Agent-System for the Detection of Medication Errors and Reduction of Adverse Drug Events*.

de Wit, H. A., Hurkens, K. P., Mestres Gonzalvo, C., Smid, M., Sipers, W., Winkens, B., . . . Schols, J. M. (2016). The support of medication reviews in hospitalised patients using a clinical decision support system. *Springerplus*, *5*(1), 871. https://doi.org/10.1186/s40064-016-2376-1

de Wit, H. A., Mestres Gonzalvo, C., Cardenas, J., Derijks, H. J., Janknegt, R., van der Kuy, P. H., . . . Schols, J. M. (2015). Evaluation of clinical rules in a standalone pharmacy based clinical decision support system for hospitalized and nursing home patients. *Int J Med Inform*, *84*(6), 396-405. https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2015.02.004

Dial, S. (2005). Use of Gastric Acid–Suppressive Agents and the Risk of Community-Acquired Clostridium difficile Associated Disease. *JAMA*, *294*(23), 2989. https://doi.org/10.1001/jama.294.23.2989

Donner-Banzhoff, N., & Altiner, A. (2020). *arriba Broschüre PPI absetzen*. arriba Genossenschaft. Retrieved 01.11.2021 from https://arriba-hausarzt.de/module/ppi-protonenpumpen-hemmer-absetzen

Fischbach, W., Malfertheiner, P., Lynen Jansen, P., Bolten, W., Bornschein, J., Buderus, S., . . . DGVS, V. f. d. (2016). [S2k-guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease]. *Z Gastroenterol*, *54*(4), 327-363. https://doi.org/10.1055/s-0042-102967

Freedberg, D. E., Kim, L. S., & Yang, Y. X. (2017). The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*, *152*(4), 706-715. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.031

Ghosh, G., Schnoll-Sussman, F., Mathews, S., & Katz, P. O. (2020). Reported proton pump inhibitor side effects: what are physician and patient perspectives and behaviour patterns? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *51*(1), 121-128. https://doi.org/10.1111/apt.15522

Gomm, W., Von Holt, K., Thomé, F., Broich, K., Maier, W., Fink, A., . . . Haenisch, B. (2016). Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia. *JAMA Neurology*, *73*(4), 410. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4791

Hess, M. W., Hoenderop, J. G. J., Bindels, R. J. M., & Drenth, J. P. H. (2012). Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *36*(5), 405-413. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05201.x

ISPE. (2008). *GAMP 5 Guide: Compliant GxP Computerized Systems*.

Janka, T., Tornai, T., Borbély, B., Tornai, D., Altorjay, I., Papp, M., & Vitális, Z. (2020). Deleterious effect of proton pump inhibitors on the disease course of cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, *32*(2), 257-264. https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001499

Kang, J. M., Kim, N., Lee, B. H., Park, H. K., Jo, H. J., Shin, C. M., . . . Song, I. S. (2011). Risk factors for peptic ulcer bleeding in terms of Helicobacter pylori, NSAIDs, and antiplatelet agents. *Scand J Gastroenterol*, *46*(11), 1295-1301. https://doi.org/10.3109/00365521.2011.605468

Katz, P. O., Gerson, L. B., & Vela, M. F. (2013). Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*, *108*(3), 308-328; quiz 329. https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444

Koop, H., Fuchs, K., Labenz, J., Lynen Jansen, P., Messmann, H., Miehlke, S., . . . Wenzl, T. (2014). S2k-Leitlinie: Gastroösophageale Refluxkrankkheit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Zeitschrift für Gastroenterologie*, *52*(11), 1299-1346. https://doi.org/10.1055/s-0034-1385202

Krag, M., Marker, S., Perner, A., Wetterslev, J., Wise, M. P., Schefold, J. C., . . . Møller, M. H. (2018). Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU. *New England Journal of Medicine*, *379*(23), 2199-2208. https://doi.org/10.1056/nejmoa1714919

Kurlander, J. E., Kennedy, J. K., Rubenstein, J. H., Richardson, C. R., Krein, S. L., De Vries, R., & Saini, S. D. (2019). Patients' Perceptions of Proton Pump Inhibitor Risks and Attempts at Discontinuation: A National Survey. *Am J Gastroenterol*, *114*(2), 244-249. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000061

Kurlander, J. E., Kolbe, M., Scheiman, J. M., Weissman, A., Piette, J. D., Rubenstein, J. H., . . . Saini, S. D. (2017). The Right Idea for the Wrong Patient: Results of a National Survey on Stopping PPIs. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *15*(9), 1475-1476. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.03.040

Laheij, R. J. F. (2004). Risk of Community-Acquired Pneumonia and Use of Gastric Acid–Suppressive Drugs. *JAMA*, *292*(16), 1955. https://doi.org/10.1001/jama.292.16.1955

Lam, J. R., Schneider, J. L., Zhao, W., & Corley, D. A. (2013). Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B12Deficiency. *JAMA*, *310*(22), 2435. https://doi.org/10.1001/jama.2013.280490

Lassalle, M., Le Tri, T., Bardou, M., Biour, M., Kirchgesner, J., Rouby, F., . . . Dray-Spira, R. (2020). Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *76*(3), 449-457. https://doi.org/10.1007/s00228-019-02810-1

Lazarus, B., Chen, Y., Wilson, F. P., Sang, Y., Chang, A. R., Coresh, J., & Grams, M. E. (2016). Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Internal Medicine*, *176*(2), 238. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7193

Leonard, J., Marshall, J. K., & Moayyedi, P. (2007). Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*, *102*(9), 2047-2056; quiz 2057. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01275.x

Malfertheiner, P., Chan, F. K., & McColl, K. E. (2009). Peptic ulcer disease. *Lancet*, *374*(9699), 1449-1461. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60938-7

Malfertheiner, P., Nocon, M., Vieth, M., Stolte, M., Jaspersen, D., Koelz, H. R., . . . Willich, S. N. (2012). Evolution of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care--the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther*, *35*(1), 154-164. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04901.x

mediQ. (2017). *Pharmakokinetik und Interaktionen diverser PPI*. Psychiatrische Dienste Aargau. Retrieved 28.10.2021 from www.mediq.ch

Muheim, L., Signorell, A., Markun, S., Chmiel, C., Neuner-Jehle, S., Blozik, E., . . . Senn, O. (2021). Potentially inappropriate proton-pump inhibitor prescription in the general population: a claims-based retrospective time trend analysis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, *14*, 175628482199892. https://doi.org/10.1177/1756284821998928

NICE. (2014, 18.10.2019). *Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management*. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Retrieved 01.11.2021 from https://www.nice.org.uk/guidance/cg184

Platt, K. D., Saini, S. D., & Kurlander, J. E. (2019). Selecting the Appropriate Patients for Proton Pump Inhibitor Discontinuation. *JAMA Internal Medicine*, *179*(9), 1276. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2382

Rababa, M., & Rababa'H, A. (2021). The inappropriate use of proton pump inhibitors and its associated factors among community-dwelling older adults. *Heliyon*, *7*(7), e07595. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07595

Rahmanzade, R., Cabrera Diaz, F., Zaugg, C., Schuetz, P., & Salili, A. R. (2020). Therapeutic duplication of anticoagulants: a retrospective study of frequency and consequences in a tertiary referral hospital. *Thrombosis Journal*, *18*(1). https://doi.org/10.1186/s12959-020-00227-w

Reinau, D., Imfeld, P., Späni, S., Preston, B., Bornand, D., Krähenbühl, S., . . . Müller, C. (2017). Prophylaxe gastroduodenaler Ulzera bei Risikomedikation - rationaler Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren (PPI). In. Universitätsspital Basel.

Reist, C. (2020). *Appropriateness evaluation of DOAC dosing, after implementation of algorithms designed to detect inappropriate dosing* Universität Basel].

Rieckert, A., Becker, A., Donner-Banzhof, N., Viniol, A., Bücker, B., Wilm, S., . . . Barzel, A. (2019). Reduction of the long-term use of proton pump inhibitors by a patient-oriented electronic decision support tool (arriba-PPI): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, *20*(1). https://doi.org/10.1186/s13063-019-3728-2

Rommers, M. K., Teepe-Twiss, I. M., & Guchelaar, H. J. (2011). A computerized adverse drug event alerting system using clinical rules: a retrospective and prospective comparison with conventional medication surveillance in the Netherlands. *Drug Saf*, *34*(3), 233-242. https://doi.org/10.2165/11536500-000000000-00000

Scarpignato, C., Gatta, L., Zullo, A., & Blandizzi, C. (2016). Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Medicine*, *14*(1). https://doi.org/10.1186/s12916-016-0718-z

Schur, N., Twerenbold, S., Reinau, D., Schnwenkglenks, M., & Meier, C. R. (2020). *Helsana-Arzneimittelreport für die Schweiz 2020*. https://www.helsana.ch/dam/de/pdf/helsana-gruppe/publikationen/arzneimittelreport-2020.pdf

Spechler, S., Talley, N., & Grover, S. (2021). Barrett's esophagus: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis.

Swissmedic. (2021). *Schweizer Arzneimittelinformation*. Refdata. Retrieved 28.10.2021 from www.swissmedicinfo.ch

Trägerverein smarter medicine. *Smarter Medicine - Choosing Wisely Switzerland*. Retrieved 01.11.2021 from https://www.smartermedicine.ch/

Voukelatou, P., Vrettos, I., Emmanouilidou, G., Dodos, K., Skotsimara, G., Kontogeorgou, D., & Kalliakmanis, A. (2019). Predictors of Inappropriate Proton Pump Inhibitors Use in Elderly Patients. *Current Gerontology and Geriatrics Research*, *2019*, 7591045. https://doi.org/10.1155/2019/7591045

Wang, Y., Ge, L., Ye, Z., Siemieniuk, R. A., Reintam Blaser, A., Wang, X., . . . Guyatt, G. H. (2020). Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill

patients: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Medicine*, *46*(11), 1987-2000. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06209-w

Warmann, N., Cabrera, F., Claudia, Z., Mohr, C., Knuchel, J., Bucheli, E., & Fux, C. (2019). *THE POWER OF SOUR» – Change management to reduce inadequate proton pump inhibitor (PPI) use* Jahrestagung 2019 SGI | SGInf | SGSH | SGTP | SGTRM, Lausanne.

Wolfe, M., Feldman, M., & Grover, S. (2020). Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders.

Yang, Y.-X., Lewis, J. D., Epstein, S., & Metz, D. C. (2006). Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. *JAMA*, *296*(24), 2947. https://doi.org/10.1001/jama.296.24.2947

8 APPENDICES

APPENDIX 1 – SPEZIFIKATION PPI AGENT 71

APPENDIX 2 – TESTSZENARIEN PPI-AGENT 94

APPENDIX 3 – PYTHON ALGORITHMUS 95

APPENDIX 4 – DETAILLIERTE RESULTATS-TABELLEN 105

APPENDIX 1 – SPEZIFIKATION PPI AGENT

• Definition und Ziel

Der PPI-Agent detektiert automatisch folgende Probleme:

- Fehlende PPI-Verordnung bei folgenden Risikomedikamenten in Kombination bzw. bei Vorhandensein weiterer Risikofaktoren:
    - nsNSAIDs
    - COX-2-Hemmern
    - Thrombozytenaggregationshemmer (TAH)
    - Antikoagulantien im therapeutischen Bereich
    - Glucocorticoiden
    - SSRIs und weitere Medikamente assoziiert mit einem Blutungsrisiko

    - Als zusätzliche Risikofaktoren werden ein Alter ≥ 65 Jahren und eine Thrombozytopenie gesucht

- Vorhandene PPI-Verordnung ohne eine der oben genannten Verordnungen oder Risikofaktor

Folgende Aspekte werden nicht in diesem Agenten geprüft:

- Fehlender PPI basierend auf einer Diagnose oder Pathogenese
- Nicht korrektes Therapie-Regime bei Heliobacter pylori Eradikation
- Interaktionen durch PPI
- Duplikationen oder falsches Therapie-Regime von Risikomedikamenten
- Dosierung des PPI

In anderen Agenten geprüft wird:

- Duplikationen und Überdosierungen von NSAIDs
- Medikationsprobleme mit p.o. und parenteralen Antikoagulantien

• Klinische Beschreibung

○ Klinische und pharmakologische Erläuterungen zum Agenten

Obwohl die Häufigkeit von peptischen Ulcera sinkt, nehmen Hospitalisationen und Komplikationen aufgrund von Ulcera zu. Dies einerseits aufgrund der alternden Bevölkerung und andererseits aufgrund einer höheren Inzidenz von rheumatischen und kardiovaskulären Erkrankungen. Mit diesen Krankheiten einhergehend ist die Einnahme von NSAIDs, Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulantien, welche alle die Komplikationen von Ulcera begünstigen.

Protonenpumpeninhibitoren (PPI) blocken effektiv die Magensäuresekretion und werden somit zur Therapie und Prophylaxe von magensäureassoziierter Erkrankungen eingesetzt. Laut dem Arzneimittelreport der Helsana gehören die PPI zu den am häufigsten verschriebenen und abgegebenen Medikamenten in der Schweiz. Pantoprazol allein verursachte 2019 94.6 Millionen Schweizer Franken Kosten zu Lasten der obligatorischen Krankenversicherung und wurde 2.8 Millionen Mal bezogen. Unter sämtlichen Generika versursacht Pantoprazol am meisten Kosten [2].

Protonenpumpeninhibitoren hemmen die H-K-ATPase und daher den letzten Schritt Magensäuresekretion. PPIs sind Benzimidazol-Prodrugs, die in den Sekretkanälen der Parietalzellen akkumulieren. Die Hemmung der H-K-ATPase erfolgt durch eine kovalente Bindung an das Enzym und ist langanhaltend. Die PPIs unterscheiden sich untereinander in deren pKA, Bioverfügbarkeit, Maximal-Plasmakonzentrationen und Eliminationsroute. Insgesamt sind die Unterschiede aber klein und sind bei Dosisäquivalenz nicht klinisch relevant. Die grösste

Effektivität einer Hemmung der Magensäuresekretion zeigen die PPI nach einem Fasten. Nach längerer Nahrungskarenz ist am meisten H-K-ATPase präsent und kann gehemmt werden. Daher wird empfohlen den PPI am Morgen vor der ersten Mahlzeit einzunehmen, um einen maximalen Effekt zu erzielen. Nach 5 Tagen täglicher Einnahme ist ca. 66 Prozent der maximalen Säureproduktion gehemmt. Somit reicht in den meisten Fällen eine einmal tägliche Einnahme aus. Die Rückkehr zur normalen Magensäuresekretion nach Absetzen hängt von der individuellen Regeneration der H-K-ATPase ab und kann 24-48 Stunden dauern [3].

Protonenpumpeninhibitoren sind in folgenden klinischen Situationen zur Therapie indiziert:

- Ulkuserkrankungen
- Gastroösophagaler Reflux (GERD), Barret-Ösophagus, Eosinophile Ösophagitis
- Zollinger-Ellison-Syndrom
- NSAID-assoziierte Ulzera
- Eradikation von Helicobacter pylori

Die Einnahme von nicht selektiven NSAR ist abgesehen von H. pylori Infektionen die häufigste Ursache einer Ulkuserkrankung. Die meisten Konsens-Guidelines empfehlen basierend auf randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) PPI zur Prophylaxe von NSAID-assoziierten Ulzera. Die Guidelines raten zu einem Einsatz sofern ein weiterer Risikofaktor, wie Alter ≥ 65 Jahre oder Kombination mit gerinnungsaktiven Substanzen (Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien oder SSRI) oder Glucocorticoiden dazukommt. COX-2-Hemmer zeigten eine mukosale Toxizität im Bereich von nsNSAR plus PPI. Kommen jedoch weitere Risikofaktoren, wie z. Bsp. hohes Alter dazu, wird ein PPI ebenfalls empfohlen. Die Guidelines empfehlen ebenfalls eine Prophylaxe mit einem PPI bei Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulantien je nach Risikosituation und Komedikation. Die Datenlage ist aber im Vergleich zu NSAR-assoziierten Ulcera geringer. Noch kleiner ist die Evidenz bei Glucocorticoiden und SSRI. Hier unterscheiden sich teilweise Guidelines und mehrere Studien (oft retrospektive Kohortenstudien anfällig für confounding factors) liefern widersprüchliche Resultate [4] [5] [6]. Detailliere Ausführungen zu den Risikomedikamenten finden sich in den folgenden Kapiteln.

Zusammenfassend listen die die S2k-Leitlinie folgende Risikofaktoren für eine gastrointestinale Blutung [4]:

- Einnahme von nsNSAIDs und COX-2-Hemmer
- Höheres Lebensalter ≥ 65 Jahre
- Ulkusanamnese
- H. pylori Infektion
- Komedikation mit Glukokortikoiden, gerinnungsaktiven Medikamenten und SSRI

Die Abteilung Infektiologie und Infektionsprophylaxe des Kantonsspitals Aarau hat in Zusammenarbeit mit der Gastroenterologie und der Spitalpharmazie eine interne Empfehlung herausgegeben. Diese entstand im Rahmen des Projekts «Power of Sour» zur Reduzierung nicht indizierter PPI-Therapien und Prophylaxe. [7]

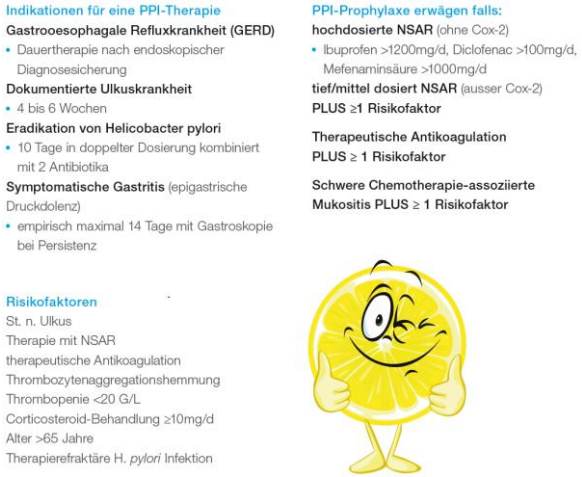


Abb. 1: Empfehlungen KSA PPI-Therapie und –Prophylaxe

Für das Design des Agenten wurden nebst der hausinternen Empfehlung noch die folgenden Empfehlungen und deren Literaturgrundlage berücksichtigt:

- S2k-Leitline "Heliobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit" der deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten [4]
- Guideline der italienischen Society of Pharmacology, Association of Hospital Gastroenterologists and Federation of General Practitioners [5]
- Guideline "For Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications" des American College of Gastroenterology [8]
- Konsens-Empfehlung des Universitätsspitals Basel "Prophylaxe gastroduodenaler Ulzera bei Risikomedikation – rationaler Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren (PPI)" [9]

▪ Indikation und Dosierung

In der Schweiz sind folgende PPI auf dem Markt und zugelassen: Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Rabeprazol und Dexlansoprazol. Am KSA sind Pantoprazol und Esomeprazol auf der Medikamentenliste. In einem systematischen Review von 12 randomisierten Studien konnte kein Unterschied in der relativen Effektivität zur Symptomlinderung oder Heilungsrate einer Ösophagitis der verschiedenen PPIs gefunden werden [3].

Empfohlene PPI-Dosierungen zur Ulkusprophylaxe bei Risikomedikation

Wirkstoff	Dosierung
Pantoprazol	1x täglich 20 mg
Esomeprazol	1x täglich 20 mg

Empfohlene PPI-Dosierungen zur Ulkustherapie (NSAR-induziert)

Wirkstoff	Dosierung
Pantoprazol	1x täglich 40 mg für 4-8 Wochen
Esomeprazol	1x täglich 40 mg für 4-8 Wochen

▪ Pharmakokinetik, Interaktionen

Protonenpumpeninhibitoren sind säurelabil und müssen durch eine magensäurefeste galenische Form per os verabreicht werden. Die PPI sind Prodrugs, die durch das CYP-System in ihre aktive Form umgewandelt werden müssen. Die beteiligten CYP-Systeme sind CYP3A4 und CYP2C19. Omeprazol und Esomeprazol sind mittelstarke Hemmer des CYP2C19. Pantoprazol und Rabeprazol weisen die geringste Inhibition von CYP2C19 auf. Die Elimination der PPI erfolgt zum grössten Teil renal als Metaboliten.

Durch die pH-Erhöhung des Magensafts kann die Absorption diverser Medikamente verringert werden, so z. Bsp. Ketoconazol, Itraconazol, Eisensalze, Indinavir oder Vitamin B12. Die CYP2C19-Hemmung kann zu Plasmaspiegel-Erhöhung von CYP2C19-metabolisierten Medikamenten führen, z. Bsp. Coumarine, Diazepam, Citalopram, Amitriptylin, Phenytoin, Phenobarbital, etc. Bei Prodrugs, wie Clopidogrel, die eine Metabolisierung von CYP2C19 benötigen, kann die Wirkung vermindert werden. Bei dieser Interaktion ist jedoch unklar, ob sie Einfluss auf das klinische Outcome hat. Potente CYP3A4-Hemmer, wie Clarithromycin oder Voriconazol, können beispielsweise die AUC von Esomeprazol erhöhen. Eine Dosisanpassung scheint aber nicht notwendig zu sein. Ome-/Esomeprazol hemmt zudem die renale Elimination von Methotrexat. Bei Hochdosis MTX-Tjherapie sollte Ome-/Esomeprazol abgesetzt werden [10].

○ Risikomedikamente

▪ nsNSAIDs und COX-2-Hemmer

Non-steroidal antiinflammatoric drugs (NSAID) oder Nicht-steroidale anti-Rheumatika (NSAR) sind wichtige antiphlogistische, antipyretische und analgetische Medikamente und werden vielfach eingesetzt. Sie hemmen in therapeutischer Dosierung die Prostaglandinbiosynthese, indem sie die Cyclooxygenases blockieren und die Arachidonsäure, als Vorstufe der Prostaglandine, in cyclische Endoperoxide überführen. Diese sind an der Entstehung von Schmerz und Fieber sowie an entzündlichen Reaktionen wesentlich beteiligt. Da Prostaglandine darüber hinaus auch noch eine Vielzahl anderer Funktionen haben und in fast allen Zellen und Geweben vorkommen, sind die Nebenwirkungen der NSAIDs untrennbar von den unerwünschten Wirkungen. Es gibt verschiedene Isoformen der Cyclooxygenase, welche die unterschiedliche Selektivität der NSAIDs erklären und somit das etwas unterschiedliche Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum. Die Cyclooxygenase 1 (COX-1) bewirkt als konstitutiv exprimiertes Enzym die physiologischen Funktionen der Prostaglandine, wie z.B. die Förderung der Magenschleimhaut und der Thrombozytenaggregation. Die COX-2 hingegen wird induziert durch Entzündungen und Schmerzreaktionen, daher sind die antiphlogistischen und analgetischen Effekte vor allem über die Hemmung von COX-2 vermittelt.

In diesem Agenten wird unterschieden nach nicht-selektiven NSAIDs (nsNSAID) und COX-2-Hemmern [10].

Eine der häufigsten unerwünschten Wirkung von NSAIDs ist die Erosion der gastrointestinalen Mukosa. Dies führt zu peptischen Ulzera und als Komplikation davon zu gastrointestinale Blutungen und im schlimmsten Fall zu einer Perforierung. Es konnte gezeigt werden, dass bis zu 25% der Patienten unter Langzeit-NSAID-Therapie Ulcera entwickeln. Vor allem für Patienten die mehrere Risikofaktoren aufweisen ist das Risiko für Komplikationen stark erhöht [8]. Die Risikofaktoren wurden vor allem in retrospektiven Case-Control- und Kohorten-Studien evaluiert. Patienten mit einem Alter über 65 Jahren haben ein ähnlich hohes Risiko wie Patienten mit peptischen Ulcera in der Vergangenheit. Ein höheres Risiko für gastrointestinale Blutungen konnte in den Studien für die Komedikation mit Thrombozytenaggregationshemmern, Antikoagulantien und Steroide gezeigt werden. In neueren epidemiologischen Studien konnte auch ein höheres Risiko mit der zusätzlichen Einnahme von SSRI gezeigt werden. Protonenpumpeninhibitoren zeigen für alle Kombinationen einen positiven prophylaktischen Effekt.

COX-2-Hemmer zeigen eine geringere Toxizität auf die Magenschleimhaut im Vergleich zu nsNSAIDs. Es konnte gezeigt werden, dass die Kombination von nsNSAID + PPI ein gleich grosses Risiko bei Patienten mit Status nach Ulkusblutung für eine Rezidivblutung darstellt wie ein COX-2-Hemmer. Trotzdem ist ein PPI für Patienten mit hohem Risiko (mehr als ein Risikofaktor) für eine gastrointestinale Blutung empfohlen [5].

Zusammenfassend sprechen die referenzierten Guidelines eine starke Empfehlung für einen PPI bei der Komedikation von nsNSAIDs mit Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmern und Glucocorticoiden aus. Sie ordnen das Risiko bei COX-2-Hemmern für eine gastrointestinale Blutung tiefer ein. Bei Vorliegen weitere Risikofaktoren, wie ein Alter über 65 Jahren oder dualer Thrombozytenaggregationshemmung soll ebenfalls ein PPI eingesetzt werden. Für die Komedikation mit SSRI, welche einen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation

zeigen, ist die Datenlage noch nicht klar. Hier wird trotzdem die Empfehlung eines PPIs bei nsNSAIDs oder COX-2-Hemmern und weitere Risikofaktoren ausgesprochen. Einzelne Meldungen für jede Kombination von COX-2-Hemmer mit einem weiteren Risikofaktor (TAH, AK, GC, SSRI) würde das Design des Agenten zu stark verkomplizieren. Zudem werden am KSA sehr selten COX-2-Hemmer verordnet und Patienten treten selten damit ein. Daher werden COX-2-Hemmer im Design des Agenten nur als unabhängiges Risikomedikament klassifiziert.

Die Prüfung auf nsNSAIDs in diesem Agenten erfolgt auf Basis des ATC-Codes M01A mit einer Ausnahmetabelle. Ebenfalls in dieser Ausnahmetabelle sind Teufelskralle und Chondroitinsulfat-Präparate, die aufgrund fehlender klinischer Relevanz nicht beachtet werden. Letztens finden sich noch NSAID-Kombipräparate in dieser Liste, die schon einen Magensäurehemmenden Wirkstoff enthalten.

▪ Thrombozytenaggregationshemmer

Die Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) wirken in mehreren Weisen auf die Blutplättchen. Sie hemmen die Aggregation der Thrombozyten, die Freisetzung von Granula und die Plättchen vermittelte Vasokonstriktion. Die TAH werden anhand des Wirkmechanismus in mehrere Gruppen eingeteilt.

Aspirin und verwandte Substanzen (NSAIDs und Sulfinpyrazone) blocken Prostaglandine, die für die Thrombozytenaggregation verantwortlich sind. P2Y12-Inhibitoren, wie Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel, blocken die Bindung von Adenosin Di-Phosphat zum Plättchen-Rezeptor P2Y12 und inhibieren somit die Plättchen-Aktivierung. Die P2Y12-Inhibitoren hemmen zusätzlich irreversibel die Degranulation und Aggregation. Glycoprotein IIB/IIIa Rezeptorantagonisten hemmen den dazugehörigen Rezeptor und blockieren die Quervernetzung von den Thrombozyten mit Fibrinogen. Diese Wirkstoffklasse wird im Akutfall kurzfristig intravenös eingesetzt und findet für diesen Agenten in der Risikobetrachtung keine Beachtung [11].

Die S2k-Leitlinie spricht eine starke Empfehlung für einen PPI bei Kombination von TAH mit einem nsNSAID, weiteren TAH oder Antikoagulans aus. Bei COX-2-Hemmer liegt eine Empfehlung vor, sofern ein weiterer Risikofaktor besteht. Die italienische Konsens Guideline [5] spricht ebenfalls dieselben Empfehlung aus. Nach einer Konsensuskonferenz der American Gastroenterological Association wird das relative Risiko einer oberen gastrointestinalen Blutung bei Kombination von nsNSAIDs und ASS auf 3.8-7.4 geschätzt. Das Risiko bei COX-2-Hemmern um 28% tiefer [4]. In Vergleichsstudien zeigt Clopidogrel ein leicht geringeres Risiko für ein Ereignis als ASS. Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) mit Clopidogrel und ASS erhöht jedoch das Risiko um das Zwei- bis Dreifache in randomisierten Studien [12]. Die Datenlage für die restlichen P2Y12-Hemmer, Prasugrel und Ticagrelor, ist sehr gering. Aufgrund ihrer höheren pharmakologischen Potenz gegenüber Clopidogrel und Hinweise auf ein höheres allgemeines Blutungsrisiko bei Prasugrel und Ticagrelor, dürften das Risiko einer gastrointestinalen Blutung gegenüber Clopidogrel nicht geringer ausfallen. Daher wird in diesem Agenten bei Prüfung auf P2Y12-Hemmer nicht bzgl. Wirkstoffen unterschieden. Eine separate Prüfung auf ASS erlaubt die Prüfung auf ASS allein oder in Kombination mit P2Y12-Inhibitoren auf eine DAPT.

▪ Antikoagulantien

Es stehen verschiedene Medikamentenklassen als Antikoagulantien zur Verfügung, die in die Hämostase eingreifen. Heparine und low-molecular weight Heparine (LWMH) binden Antithrombin und inaktivieren damit indirekt Faktor Xa. Heparin inaktiviert zusätzlich noch Thrombin (Faktor IIa). Fondaparinux hemmt direkt Faktor Xa. Durch die Hemmung von Xa wird die nachfolgende Gerinnungskaskade gehemmt [13]. Während Heparine und LWMH subkutan gespritzt werden müssen, können die direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) als Tablette eigenommen werden. Die «Xabane», Rivaroxaban, Edoxaban und Apixaban hemmen Faktor Xa direkt. Als Antikoagulans wirken auch die direkten Thrombin-Inhibitoren. Als orale Form steht Dabigatran zur Verfügung. Als subkutane Form stehen unter anderem Argotraban, das bei heparin-induzierter Thrombozytopenie eingesetzt wird. Zur Verfügung. Zuletzt gibt wa noch die Vitamin K-Antagonisten, z. Bsp. Phenprocoumon, die

Vitamin K aus den Enzymsysteme der Gerinnungsfaktoren verdrängt und somit die Produktion mehrerer Gerinnungsfaktoren hemmen [14].

Antikoagulantien per se sind nicht ulzerogen. Ihre Wirkung auf die Hämostase kann jedoch das Risiko von Blutungen erhöhen. Eine Einnahme eines Antikoagulans an sich ohne weitere Risikofaktoren bedarf keiner Prophylaxe mit einem PPI. Die italienische Konsensguideline empfiehlt vor allem den Einsatz von PPIs bei Antikoagulantien, sobald gleichzeitig NSAIDs oder TAH eingesetzt werden [5]. Die deutsche S2k-Leitlinie folgt diesen Empfehlungen und empfiehlt einen PPI analog den Kriterien bei TAH [4].

Die Auswahl der Antikoagulantien für die Prüfung in diesem Agenten erfolgt mittels separater Tabelle. In der Literatur wird vielfach nur von DOAKs oder Vitamin-K-Antagonisten gesprochen. Im akutstationären Setting werden jedoch auch Heparine, LWMH und parenteral direkte Thrombininhibitoren zur therapeutischen Antikoagulation eingesetzt. In der internen KSA-Empfehlung zum Einsatz von PPIs ist auch aufgeführt, dass die Antikoagulantien im therapeutischen Bereich sein müssen. Daher wird in der Tabelle zur Prüfung der AK wirkstoffspezifisch auf die therapeutische Tagesdosis geprüft. Liegt ein Antikoagulans darunter, ist die Prüfung negativ, da es nur zur Prophylaxe eingesetzt wird. Dies erhöht auch die Spezifität und Sensitivität des Agenten, da die meisten Patienten LWMH zur Prophylaxe im Spital erhalten und dies zu einer Unmenge an Meldungen führen würde.

▪ Glucocorticoide

Glucocorticoide (GC) finden in breite Anwendung in inflammatorischen Krankheiten. Ebenso viele und diverse Nebenwirkungen können sie haben. In Bezug auf den gastrointestinalen Trakt erhöhen sie das Risiko einer Gastritis, Ulcera und gastrointestinalen Blutungen. Das relative Risiko durch Glucocorticoide allein beträgt zwischen 1.1 und 1.5 für gastrointestinale Nebenwirkungen. In Kombination mit NSAIDs lässt sich ein additiver Effekt feststellen. Die Kombination NSAID und GC erhöht das Risiko um den Faktor vier gegenüber keiner Medikamenteneinnahme und um den Faktor zwei gegenüber einer alleinigen Einnahme von NSAIDs. Im Allgemeinen konnte gezeigt werden, dass das Risiko und die Schwere von Nebenwirkungen abhängig von der Dosis und der Dauer der Glucocorticoid-Therapie ist [15].

Die deutsche S2k-Leitlinie postuliert, dass die Glucocorticoide primär nicht ulzerogen sind. Sie verzögern die Abheilung bestehender Ulzera und erhöhen das Risiko einer Blutung in Kombination mit anderen ulzerogenen Medikamenten. Daher sprechen sie eine starke Empfehlung für den Einsatz von PPI mit NSAIDs aus. Bei der Kombination GC mit AK oder TAH soll ein Einsatz evaluiert werden [4]. Die italienische Guideline folgt diesen Empfehlungen ebenfalls und weist darauf hin, dass die Datenlage für andere Risikomedikamente gering ist [5].

Die Prüfung auf Glucocorticoide erfolgt mittels einer separaten Tabelle. In der Tabelle finden sich nur Glucocorticoide. Internationale Publikation führen oft nur «steroids» oder «corticosteroids» auf, die deutsche Leitlinie spricht aber explizit von Glucocorticoiden. Publikation in Bezug auf gastrointestinalen Blutungen bei Sexualhormonen oder Mineralcorticoiden wurden nicht gefunden. Die Prüfung der Glucocorticoide beinhaltet auch eine Prüfung auf eine wirkstoffspezifische Triggerdosis. Wird diese erreicht oder überschritten, ist die Prüfung positiv. Die Höhe der Triggerdosis ist bei 10mg Prednisolonäquivalent analog der internen KSA-Empfehlung angesetzt.

▪ SSRI

Selektive Serotonin Reuptake-Inhibitoren (SSRI) werden als medikamentöse First-Line-Therapie bei Depression und Angststörungen eingesetzt. Ihr Sicherheitsprofil galt als sicher mit wenigen schweren Nebenwirkungen. Studien zeigten zuletzt aber ein höheres Risiko für intrakranielle und gastrointestinale Blutungen. Zudem zeigte sich in Kombination mit NSAIDs und DOAKs ein höheres Blutungsrisiko. SSRIs hemmen die Plättchenagreggation, vermindern die Adhäsion an Kollagen und Fibrinogen und dies führt so möglicherweise zu dem höheren

Blutungsrisiko [16]. Eine Kohortenstudie [16] und eine Meta-Analyse [17] zeigten höhere Blutungsrisiko assoziiert mit der Einnahme von SSRI und NSAIDs, Antikoagulantien oder TAH. Inwiefern die Einnahme von Serotonin Noradrenalin Reuptake-Inhibitoren auch ein Risiko darstellen, ist noch unklar. Es werden sowohl positive als auch negative Assoziationen gefunden [17] [18] [19].

Die deutsche S2k-Leitlinie empfiehlt für die Komedikation von NSAID und SSRI, die Gabe eines PPIs zu erwägen [4]. Die italienische Leitlinie stuft diese Kombination ähnlich ein [5]. Eine NICE-Empfehlung empfiehlt zusätzlich die Gabe eines PPIs bei ASS und älteren Patienten oder Patienten mit weiteren Risiko-Medikamenten für eine Blutung [19]. Die Datenlage für Antikoagulantien ist schwächer als die für die TAH. Grundsätzlich ist eine Risikoerhöhung aber rein mechanistisch zu erwarten. Eine Studie postuliert eine relative Risikoerhöhung durch Kortikosteroide um das 4-fache, wobei das Konfidenzintervall sehr breit ist mit 1.3-12.3 [18].

Die SSRI werden in diesem Agenten mittels einer parametrierbaren Tabelle erfasst und als Medikamente assoziiert mit einem Blutungsrisiko klassifiziert. Dies erlaubt später weitere Medikamente hinzuzufügen, falls die Datenlage dafürspricht.

○ Nebenwirkungen von PPI

Zahlreiche Beobachtungsstudien und daraus folgende Metaanalysen haben Nebenwirkungen von PPI bei der Langzeitanwendung aufgezeigt. Bei PPI-Langezeit-Einnahme zeigte sich ein erhöhtes Risiko von Pneumonien, Frakturen, Infektionen des Darmtrakts, C. difficile assoziierte Diarrhöen, kardio- oder zerebrovaskuläre Ereignisse, Nierenversagen, Demenz und Mortalität. Obwohl die Risiko-Erhöhungen nur marginal waren und die Daten „nur“ aus Beobachtungsstudien stammten, fanden sie eine grosse Resonanz. Neuere Daten aus prospektiven Studien konnten für die meisten dieser Nebenwirkungen keine Assoziation feststellen. Nur das Auftreten von enterischen Infektionen war leicht erhöht. Nichtsdestotrotz sollten PPI nicht ohne Indikation eingesetzt werden. Man geht davon aus, dass 60% aller PPI-Verschreibungen nicht oder nicht mehr indiziert sind [20]. Neben diesen unerwünschten Wirkungen sind die PPI noch mit einer Malabsorption von Mineralien und Vitaminen assoziiert. So können PPI eine Hypomagnesiämie provozieren und die Eisen- und Vitamin B12-Aufnahme reduzieren [3]. In Anbetracht, dass es in der Schweiz basierend auf dem Helsana Arzneimittelreport 2020 [2] ca. 1 Million PPI-Anwender pro Jahr gibt, besteht viel Potential zur Überprüfung der Indikation eines PPI während des stationären Aufenthaltes. Das Beenden der nicht indizierten Therapie spart Kosten und vermeidet unerwünschte Nebenwirkungen. Bei dieser Menge an Verschreibungen kann auch davon ausgegangen, dass schwerwiegende seltene Nebenwirkungen auftreten können.

Nach Absetzen eines PPIs kann die Magensäureproduktion übermässig gesteigert sein. Dieser Rebound kann den Patienten dazu veranlassen, den PPI wiedereinzusetzen, um die subjektiven Beschwerden zu lindern. Daher wird ein Ausschleichen der PPI empfohlen über 2-4 Wochen [21].

• Technische Beschreibung

In einem ersten Schritt sucht der Agent nach einer aktiven Verordnung für einen Protonenpumpeninhibitor. Falls kein PPI verordnet ist, prüft er auf das Vorhandsein eines NSAID plus einer zusätzlichen Verordnung eines Risikomedikaments (TAH, AK, GC, SSRI) oder einem Alter ≥ 65 Jahren (Meldung 1-5). Falls keine Meldung zutrifft, wird auf das Vorhandensein einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) plus einer therapeutischen Antikoagulation geprüft (Meldung 6). Danach wird auf die Kombination ASS plus therapeutischer Antikoagulation plus erwähnte Risikofaktoren geprüft (Meldung 7). Dann erfolgt die Prüfung DAPT plus weitere Risikofaktoren. Die letzte Prüfung zählt sämtliche Risikofaktoren eines Patienten und erstellt eine Meldung, sobald mind. 4 zutreffen (Meldung 9). Im Allgemeinen müssen alle zuvorkommenden Meldungen negativ sein, dass die nächste Prüfung stattfindet.

Ist die Prüfung auf einen PPI positiv, erfolgt die Prüfung auf sämtliche Risikofaktoren. Liegt keiner vor, wird Meldung 10 erstellt.

Bemerkungen zu Spezifität und Sensitivität:

- Risikofaktoren, die nicht strukturiert oder nicht einheitlich im Berichtswesen hinterlegt sind, können nicht verwendet werden. Dazu gehören chronischer Alkohol- und Nikotinkonsum.
- Da die Möglichkeit der Kodierung der Diagnosen nach ICD-10 nicht genutzt wird, können Diagnosen durch den Agenten nicht berücksichtigt werden. Um die erwartete Anzahl Meldungen von PPI-Verordnungen ohne einen einzigen Risikofaktor zu reduzieren, werden nur Meldungen erzeugt bei Patienten, welche keinen der zuvor geprüften Risikofaktoren aufweisen. Weiter werden intravenöse Verordnungen von PPIs sowie solche mit mehr als einmal täglicher Gabe ignoriert; hier gehen wir davon aus, dass diese Verordnungen indiziert sind. Die Meldung wird zudem pro Patienten-ID nur einmal pro Jahr generiert, so dass bei mehrmaligen Hospitalisationen die (manuelle) Prüfung auf eine Indikation max. einmal pro Jahr durchgeführt wird.
- Das Vorhandensein von Antazida (z. Bsp. Magnesiumcarbonat, Aluminiumoxid, etc.) wird nicht geprüft, da sie für die Verhinderung von gastrointestinalen Blutungen keine Evidenz haben.
- H2-Antagonisten, auch wenn aktuell keine mehr auf dem Schweizer Markt erhältlich, werden in der Prüfung auf PPI ebenfalls eingeschlossen. Die Datenlage ist zwar geringer, aber sie haben ebenfalls eine gewisse Evidenz zur Verhinderung von Ulcera und gastrointestinalen Blutungen.
- Misoprostol, als Prostaglandin, wird bei der Prüfung der PPI nicht eingeschlossen, da das Produkt am KSA basierend auf einer Präanalyse nur zur Geburtseinleitung verwendet wird und sonst zu falsch negativen Fällen führen könnte.
- In den angegebenen Literaturquellen erfolgen keine konkreten Empfehlungen, ab welcher NSAID-Dosierung ein PPI in Kombination mit weiteren Risikomedikamenten eingesetzt werden soll. Trotzdem ist ein geringes Risiko bei niedrig
- er NSAID-Dosierung zu erwarten. Daher ist die Prüfung auf NSAIDs erst ab der mittleren Tagesdosis positiv.
- Für die Antikoagulantien wurden therapeutische Tagesdosen festgelegt, die erreicht oder überschritten werden müssen, damit die Prüfung positiv ausfällt. Dies folgt den Empfehlungen in «Power of Sour».
- Glucocorticoide müssen analog der Empfehlungen in «Power of Sour» grösser oder gleich dem Prednisonäquivalent von 10 mg sein.
- Sämtliche Risikofaktoren bzw. -medikamente werden bei der Prüfung und Zählung gleich gewertet. Es finden sich in der Literatur zu wenig Daten aus denselben Studienpopulationen, um konkrete Faktoren zuzuweisen.

○ Spezifikation INTERN / Spezifikation EXTERN

<In diesem Abschnitt wird der Algorithmus mit den Spezifikationen dargestellt, welche der Programmierung zu Grunde liegen. Dieser Abschnitt besteht aus einem Abschnitt, der nur KSA- und CISTEC intern zur Verfügung steht, und einem externen zwecks Veröffentlichung>

Bezeichnung des Agenten: <PPI>

diese Bezeichnung wird auch im Betreff im MAS Controlling angezeigt

Bereich: Gastroenterologie

Dies ist die „Gruppe“ der Agenten, die durch den Filter „Berichtscontrolling“ im MAS Controlling ausgewählt werden kann.

Grafische Darstellung des Agenten:

Variable Parameter:

<Auflistung der Elemente in obiger Darstellung, die durch das KPharm Team veränderbar sind.

Meldungen:

Meldung	Titel	Text der Meldung Spezifische Infos anzuzeigen	Titel der Meldung Parameter/ zusätzliche anpassbare Elemente	Operator	vordefinierte Werte
1	Fehlender PPI bei NSAID-Therapie und Thrombozytenaggregationshemmung	Die Kombination eines NSAIDs und eines Thrombozytenaggregationshemmers steigert das GI-Blutungsrisiko. Daher soll die Gabe eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) erwogen werden. Nach dem Absetzen der Risikomedikamente kann basierend auf dem patienteneigenen Risiko der PPI wieder abgesetzt werden. Weitere zusätzliche Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen sind: gleichzeitige Gabe eines Antikoagulanz in therapeutischer Dosis, Glucocorticoide ≥ 10mg Predniso-näquivalent, SSRI, Alter ≥ 65, chronischer Alkoholkonsum, Nikotinkonsum. Am KSA stehen Pantoprazol oder Esomeprazol als PPI zur Verfügung. Esomeprazol wird bei Komedikation mit Clopidogrel (Plavix®) nicht empfohlen, aufgrund CYP2C19-Inhibition mit möglicher verminderter Thrombozytenaggregationshemmung. Die Dosis zur Ulkusprophylaxe beträgt bei beiden Wirkstoffen 1x20mg.	Status (Aktiv/Inaktiv) Kategorie (1-5) Automatisiert (Ja/Nein)		A 3 N
			Gültigkeitsdauer der Bedingungen	>	24h
			Prüfung ob über mittlerer Tagesdosis (MMTD)		J
2	Fehlender PPI bei NSAID- und therapeutischer Antikoagulation	Die Kombination eines NSAIDs und eines therapeutischen Antikoagulanz steigert das GI-Blutungsrisiko. Daher soll die Gabe eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) erwogen werden. Nach dem Absetzen der Risikomedikamente kann basierend auf dem patienteneigenen Risiko der PPI wieder abgesetzt werden. Weitere zusätzliche Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen sind: Glucocorticoide ≥ 10mg Predniso-näquivalent, SSRI, Alter ≥ 65, chronischer Alkoholkonsum, Nikotinkonsum. Am KSA stehen Pantoprazol oder Esomeprazol als PPI zur Verfügung. Esomeprazol wird bei Komedikation mit Clopidogrel (Plavix®) nicht empfohlen, aufgrund CYP2C19-Inhibition mit möglicher verminderter Thrombozytenaggregationshemmung. Die Dosis zur Ulkusprophylaxe beträgt bei beiden Wirkstoffen 1x20mg.	Status (Aktiv/Inaktiv) Kategorie (1-5) Automatisiert (Ja/Nein)		A 3 N
			Gültigkeitsdauer der Bedingungen	>	24h
			Prüfung ob über mittlerer Tagesdosis (MMTD)		J

3	Fehlender PPI bei NSAID- und Glucocorticoid-Therapie	Die Kombination eines NSAIDs und eines Glucocorticoids ≥ 10 mg Prednisonäquivalent steigert steigert das GI-Blutungsrisiko. Daher soll die Gabe eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) erwogen werden. Nach dem Absetzen der Risikomedikamente kann basierend auf dem patienteneigenen Risiko der PPI wieder abgesetzt werden. Weitere zusätzliche Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen sind: gerinnungsaktive Medikamente, Alter ≥ 65, chronischer Alkoholkonsum, Nikotinkonsum. Am KSA steht Esomeprazol oder Pantoprazol als PPI zur Verfügung. Die Dosis zur Ulkusprophylaxe beträgt jeweils 1x20mg.	Status (Aktiv/Inaktiv) Kategorie (1-5) Automatisiert (Ja/Nein)		A 3 N
			Gültigkeitsdauer der Bedingungen	>	24h
			Prüfung ob über mittlerer Tagesdosis (MMTD)		J
4	Fehlender PPI bei NSAID-Therapie und weiterem Medikament mit GI-Blutungsrisiko	Die Kombination eines NSAIDs mit einem weiteren Medikament, das mit einem GI-Blutungsrisiko assoziiert ist, kann das GI-Blutungsrisiko steigern. Daher soll die Gabe eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) erwogen werden. Nach dem Absetzen der Risikomedikamente kann basierend auf dem patienteneigenen Risiko der PPI wieder abgesetzt werden. Weitere zusätzliche Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen sind: gerinnungsaktive Medikamente, Alter ≥ 65, chronischer Alkoholkonsum, Nikotinkonsum. Am KSA steht Esomeprazol oder Pantoprazol als PPI zur Verfügung. Die Dosis zur Ulkusprophylaxe beträgt jeweils 1x20mg.	Status (Aktiv/Inaktiv) Kategorie (1-5) Automatisiert (Ja/Nein)		A 3 N
			Gültigkeitsdauer der Bedingungen	>	48h
			Prüfung ob über mittlerer Tagesdosis (MMTD)		J
5	Fehlender PPI bei NSAID und Alter ≥ 65 Jahre	Aufgrund des Alters ≥ 65 besteht in Kombination mit dem NSAID ein erhöhtes GI-Blutungsrisiko. Daher soll die Gabe eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) erwogen werden. Nach dem Absetzen des NSAID kann basierend auf dem patienteneigenen Risiko der PPI wieder abgesetzt werden. Weitere zusätzliche Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen sind: gerinnungsaktive Medikamente, chronischer Alkoholkonsum, Nikotinkonsum. Am KSA steht Esomeprazol oder Pantoprazol als PPI zur Verfügung. Die Dosis zur Ulkusprophylaxe beträgt jeweils 1x20mg.	Status (Aktiv/Inaktiv) Kategorie (1-5) Automatisiert (Ja/Nein)		A 3 N
			Gültigkeitsdauer der Bedingungen	>	48h
			Prüfung ob über mittlerer Tagesdosis (MMTD)		J

6	Fehlender PPI bei NSAID und Tc <30 G/L	Aufgrund des letzten Thrombozytenwerts und eines NSAIDs besteht ein erhöhtes GI-Blutungsrisiko. Daher soll die Gabe eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) erwogen werden. Nach dem Absetzen des NSAID oder Besserung des Tc-Wert kann basierend auf dem patienteneigenen Risiko der PPI wieder abgesetzt werden. Weitere zusätzliche Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen sind: gerinnungsaktive Medikamente, Alter ≥ 65, chronischer Alkoholkonsum, Nikotinkonsum. Am KSA steht Esomeprazol oder Pantoprazol als PPI zur Verfügung. Die Dosis zur Ulkusprophylaxe beträgt jeweils 1x20mg.	Status (Aktiv/Inaktiv) Kategorie (1-5) Automatisiert (Ja/Nein)		A 3 N
			Gültigkeitsdauer der Bedingungen	>	48h
			Ausnahme Tc < Schwellenwert	>	1h
			Prüfung ob über mittlerer Tagesdosis (MMTD)		N
7	Fehlender PPI bei Trippel - Antikoagulation	Eine Trippel-Antikoagulation steigert das GI-Blutungsrisiko. Daher soll die Gabe eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) erwogen werden. Nach dem Absetzen der Risikomedikamente kann basierend auf dem patienteneigenen Risiko der PPI wieder abgesetzt werden. Weitere zusätzliche Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen sind: Glucocorticoide ≥ 10mg Prednisonäquivalent, SSRI, Alter ≥ 65, chronischer Alkoholkonsum, Nikotinkonsum. Am KSA stehen Pantoprazol oder Esomeprazol als PPI zur Verfügung. Esomeprazol wird bei Komedikation mit Clopidogrel (Plavix®) nicht empfohlen, aufgrund CYP2C19-Inhibition mit möglicher verminderter Thrombozytenaggregationshemmung. Die Dosis zur Ulkusprophylaxe beträgt bei beiden Wirkstoffen 1x20mg.	Status (Aktiv/Inaktiv) Kategorie (1-5) Automatisiert (Ja/Nein)		A 3 N
			Gültigkeitsdauer der Bedingungen	>	24h
8	Fehlender PPI bei therapeutischer Antikoagulation, low-dose ASS und zusätzlichem Risikofaktor	Die Kombination einer therapeutischen Antikoagulation zusammen mit ASS und einem zusätzlichen Risikofaktor* steigert das GI-Blutungsrisiko. Daher soll die Gabe eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) erwogen werden. Nach dem Absetzen der Risikomedikamente kann basierend auf dem patienteneigenen Risiko der PPI wieder abgesetzt werden. Am KSA steht Esomeprazol oder Pantoprazol als PPI zur Verfügung. Die Dosis zur Ulkusprophylaxe beträgt jeweils 1x20mg. *Komedikation (siehe oben), gerinnungsaktive Medikamente, Alter ≥ 65 oder ein Thrombozytenwert < 50 G/L in den letzten 10 Tagen. Weitere zusätzliche Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen sind: chronischer Alkoholkonsum, Nikotinkonsum.	Status (Aktiv/Inaktiv) Kategorie (1-5) Automatisiert (Ja/Nein)		A 3 N
			Gültigkeitsdauer der Bedingungen	>	48h
			Ausnahme Tc < Schwellenwert	>	1h
			Prüfung ob über mittlerer Tagesdosis (MMTD)		N

9	Fehlender PPI bei dualer Thrombozytenaggregationshemmung und zusätzlichem Risikofaktor	Die Kombination einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit einem zusätzlichen Risikofaktor* steigert das GI-Blutungsrisiko. Daher soll die Gabe eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) erwogen werden. Nach dem Absetzen der Risikomedikamente kann basierend auf dem patienteneigenen Risiko der PPI wieder abgesetzt werden. Am KSA stehen Pantoprazol oder Esomeprazol als PPI zur Verfügung. Esomeprazol wird bei Komedikation mit Clopidogrel (Plavix®) nicht empfohlen, aufgrund CYP2C19-Inhibition mit möglicher verminderter Thrombozytenaggregationshemmung. Die Dosis zur Ulkusprophylaxe beträgt bei beiden Wirkstoffen 1x20mg. *Komedikation (siehe oben), Alter ≥ 65 oder ein Thrombozytenwert < 50 G/L in den letzten 10 Tagen. Weitere zusätzliche Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen sind: Chronischer Alkoholkonsum, Nikotinkonsum.	Status (Aktiv/Inaktiv) Kategorie (1-5) Automatisiert (Ja/Nein)		A 3 N
			Gültigkeitsdauer der Bedingungen	>	48h
			Ausnahme Tc < Schwellenwert	>	1h
			Prüfung ob über mittlerer Tagesdosis (MMTD)		N
10	Fehlender PPI bei ASS, Glucosteroiden und einem Alter ≥ 65 Jahren	Die Kombination von ASS in Kombination mit einer Glucocorticoid-Therapie ≥ 10mg Prednisonäquivalent und einem Alter ≥ 65 vor steigert das GI-Blutungsrisiko. Daher soll die Gabe eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) erwogen werden. Nach dem Absetzen der Risikomedikamente kann basierend auf dem patienteneigenen Risiko der PPI wieder abgesetzt werden. Weitere zusätzliche Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen sind: gerinnungsaktive Medikamente, chronischer Alkoholkonsum, Nikotinkonsum. Am KSA stehen Pantoprazol oder Esomeprazol als PPI zur Verfügung. Esomeprazol wird bei Komedikation mit Clopidogrel (Plavix®) nicht empfohlen, aufgrund CYP2C19-Inhibition mit möglicher verminderter Thrombozytenaggregationshemmung. Die Dosis zur Ulkusprophylaxe beträgt bei beiden Wirkstoffen 1x20mg.	Status (Aktiv/Inaktiv) Kategorie (1-5) Automatisiert (Ja/Nein)		A 3 N
			Gültigkeitsdauer der Bedingungen	>	48h
11	Fehlender PPI bei Vorliegen mindestens 4 Risikofaktoren	Es liegen mindestens 4 Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen vor*. Daher soll die Gabe eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) erwogen werden. *Komedikation (siehe oben), Alter ≥ 65 oder ein Thrombozytenwert < 50 G/L in den letzten 10 Tagen. Weitere zusätzliche Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen sind: Gerinnungsaktive Medikamente, chronischer Alkoholkonsum, Nikotinkonsum Nach dem Absetzen der Risikomedikamente kann basierend auf dem patienteneigenen Risiko der PPI wieder abgesetzt werden. Am KSA stehen Pantoprazol oder Esomeprazol als PPI zur Verfügung. Esomeprazol wird bei Komedikation mit Clopidogrel (Plavix®) nicht empfohlen, aufgrund CYP2C19-Inhibition mit möglicher verminderter Thrombozytenaggregationshemmung. Die Dosis zur Ulkusprophylaxe beträgt bei beiden Wirkstoffen 1x20mg.	Status (Aktiv/Inaktiv) Kategorie (1-5) Automatisiert (Ja/Nein)		A 3 N
			Gültigkeitsdauer der Bedingungen	>	48h
			Ausnahme Tc < Schwellenwert	>	1h
			Prüfung ob über mittlerer Tagesdosis (MMTD)		N

12	PPI ohne Risikofaktoren	Es ist ein Protonenpumpeninhibitor verordnet, ohne dass ein erhöhtes GI-Blutungsrisiko durch Medikamente besteht. Falls keine Indikation* für den PPI bekannt ist, empfehlen wir den PPI abzusetzen, da PPIs unter anderem assoziiert sind mit einem höheren Risiko für enterische Infektionen. Bei vorliegender Indikation bitte die Diagnoseliste entsprechend ergänzen. *Indikationen für eine PPI-Therapie und Therapiedauer: - Gastrooesophagale Refluxkrankheit (GERD) – Dauertherapie nach endoskopischer Diagnosesicherung - Dokumentierte Ulkuserkrankheit – 4-6 Wochen - Eradikation von Heliobacter pylori – 10 Tage in doppelter Dosierung kombiniert mit 2 Antibiotika - Symptomatische Gastritis – maximal 14 Tage Therapieversuch - Aktive oder vergangene GI-Blutung - Ulkusprophylaxe nach bariatrischem Eingriff – 4-6 Wochen je nach operativem Verfahren • Nach einer PPI-Dauertherapie (bereits ab 3 Wochen) kann es beim Absetzen zu einem Rebound der Magensaftproduktion kommen. Daher empfehlen wir ein Ausschleichen des PPIs nach Dauertherapie . Mögliches Schema: PPI über 2 Wochen in halber Dosierung weitergeben und dann vollständig absetzen.	Status (Aktiv/Inaktiv) Kategorie (1-5) Automatisiert (Ja/Nein)		A 4 N
			Verabreichungswege - anpassbare Liste	<>	'Infusion.', 'InInfusion', 'i.v.'
			Startdatum der PPI-Verordnung vor mind. (h)	>	24
			PPI-Tagesgaben	<	2
			Prüfung ob über mittlerer Tagesdosis (MMTD)		N

Allgemeine Parameter des Agenten gelten für alle Meldungen

Parameter	Operator	Wert	Gilt für Prüfung
Alter-Schwellenwert für Agent:	> =	18	
Reserve für NSAIDs beachten (Ja/Nein)		J	Für Prüfung 2
Mindestgültigkeitsdauer der NSAID-Verordnung (h)	>=	24	Für Prüfung 2
NSAID-Reserve Massnahmen zählen innert den letzten Stunden	=	48	Für Prüfung 2
Anzahl Massnahmen NSAID-Reserve	>=	6	Prüfung 2
Mindestgültigkeitsdauer der Coxib-Verordnung (h)	>=	24	Prüfung 3
Mindestgültigkeitsdauer der low-dose ASS-Verordnung (h)	>=	24	Prüfung 4
Mindestgültigkeitsdauer der TAH-Verordnungen	>=	24	Prüfung 5

Mindestgültigkeitsdauer der Antikoagulantien-Verordnungen	>=	24	Prüfung 6
Mindestgültigkeitsdauer der Glucocorticoid- Verordnungen	>=	120	Prüfung 7
Mindestgültigkeitsdauer der GI-Blutungsrisiko Medikamente	>=	24	Prüfung 8
Alter des Patienten für Risikofaktor	>=	65	Prüfung 9
Suche nach Thrombozytenwert für Risikofaktor innert		10 Tage	Prüfung 10
Tc - Schwellenwert für Risikofaktor	<	30 G/L	Prüfung 10
Agent abschalten?			
Angaben in der Meldung (gilt für alle Meldungen) Alter, Geschlecht Betroffene Verordnungen Zusatzinformationen (nur falls zutreffend): Aktuellster Thrombozytenwert < 30G/L der letzten 10 Tage			

Meldungen der Kategorie 1 haben höchste Priorität und erfordern Massnahmen innerhalb der nächsten Stunden und in der Regel eine telefonische Kontaktaufnahme mit dem behandelnden Arzt. Meldungen der Kategorie 5 haben die niedrigste Priorität.

Agent-ID: <CISTEC-bestimmt>
Code Spezifikation

Parametrierbare Elemente

Abschaltbare Elemente

Änderungen gegenüber der letzten gelieferten Version des Algorithmus

Allgemeine Bedingungen für alle Prüfungen

- Verordnung in Reserve werden nicht für die Prüfungen beachtet (Ausnahme Prüfung 2)
- Verordnungen mit «?» als Menge werden wie pausierte Verordnungen gewertet
- Sind mehrere Verordnungen vorhanden, welche die Bedingung zu einem ATC Code bzw. in einer der Tabellen vorkommen, muss lediglich 1 Verordnung alle Bedingungen erfüllen.

1. Prüfe auf alle Verordnungen, welche folgende Bedingungen erfüllen**:**

   a. A02BC* OR A02BA* OR A02BD* OR in der Liste (PPI_Kombi)

   Zudem folgende Bedingungen müssen erfüllt werden:

   b. Erstelldatum (date creation) muss <= NOW, d.h. VO muss kein Mindestalter haben.

   c. Ermittle die Anzahl Gaben pro Tag, welche die aktuelle Verordnung generiert = Tagesgaben

2. Prüfe auf alle Verordnungen, welche folgende Bedingungen erfüllen**:**

   a. M01A* AND < > (Kommaseparierte Liste: NSAIDs_Exkl) AND != M01AH*

   Zudem folgende Bedingungen müssen erfüllt werden:

   b. Der STATUS muss AKTIV (nicht pausiert) sein. Berücksichtige Reserveverordnungen, falls keine Fix-Verordnung vorhanden ist.

   c. Ermittle, ob > der mittlere Tagesdosis (MMTD) pro Wirkstoff gem. Tabelle Tageshöchstdosen (optional/aus-&abschaltbar)

   d. Ermittle die Gültigkeitsdauer der Verordnung.

   e. Erstelldatum (date creation) muss < (NOW -1h) [3], d.h. VO muss mind. 1 Stunde alt sein.

   Falls Reserve (Priority R): Die Anzahl dokumentierter Massnahmen in den letzten 48 Stunden muss >= 6 sein.

3. Prüfe auf alle Verordnungen, welche folgende Bedingungen erfüllen**:**

   a. M01AH*

   Zudem folgende Bedingungen müssen erfüllt werden:

   b. Der STATUS muss AKTIV (nicht pausiert) sein.

   c. Ermittle, ob > der mittlere Tagesdosis (MMTD) pro Wirkstoff (proportional) gem. Tabelle Tageshöchstdosen
   (optional/aus-&abschaltbar)

   d. Ermittle die Gültigkeitsdauer der Verordnung.

e. Erstelldatum (date creation) muss < (NOW -1h) , d.h. VO muss mind. 1 Stunde alt sein.

4. Prüfe auf alle Verordnungen, welche folgende Bedingungen erfüllen**:**

a. B01AC06 OR N02BA01 (Acetylsalicylsäure, inkl. Lysinacetylsalicylat)

Zudem folgende Bedingungen müssen erfüllt werden:

b. Der STATUS muss AKTIV (nicht pausiert) sein.

c. Ermittle die Gültigkeitsdauer der Verordnung.

d. Erstelldatum (date creation) muss < (NOW -1h), d.h. VO muss mind. 1 Stunde alt sein.

5. Prüfe auf alle Verordnungen, welche folgende Bedingungen erfüllen**:**

a. B01AC* AND <> (Kommaseparierte Liste: TAH_Exkl)

Zudem folgende Bedingungen müssen erfüllt werden:

b. Der STATUS muss AKTIV (nicht pausiert) sein.

c. Ermittle die Gültigkeitsdauer der Verordnung.

d. Erstelldatum (date creation) muss < (NOW -1h), d.h. VO muss mind. 1 Stunde alt sein.

6. Prüfe auf alle Verordnungen, welche folgende Bedingungen erfüllen**:**

a. Verordnung Therapeutische Antikoagulation (Tabelle: AK_ther)

Zudem folgende Bedingungen müssen erfüllt werden:

b. Der STATUS muss AKTIV (nicht pausiert) sein.

c. Ermittle die Gültigkeitsdauer der Verordnung.

d. Erstelldatum (date creation) muss < (NOW -1h), d.h. VO muss mind. 1 Stunde alt sein.

e. Tagesdosis >= TTD (therapeutische Tagesdosis)

7. Prüfe auf alle Verordnungen, welche folgende Bedingungen erfüllen**:**

a. Verordnung in Glucocorticoide (Tabelle GC)

Zudem folgende Bedingungen müssen erfüllt werden:

b. Der STATUS muss AKTIV (nicht pausiert) sein.

c. Ermittle die Gültigkeitsdauer der Verordnung.

d. Die Verordnung muss noch >120h gültig sein.

e. Erstelldatum (date creation) muss < (NOW -1h)[3] , d.h. VO muss mind. 1 Stunde alt sein.

f. Tagesdosis >= TrTD (Trigger-Tagesdosis)

8. Prüfe auf alle Verordnungen, welche folgende Bedingungen erfüllen**:**

a. Medikamente mit Assoziation eines Blutungsrisikos (Kommaseparierte Liste: Blut_Ass)

Zudem folgende Bedingungen müssen erfüllt werden:

b. Der STATUS muss AKTIV (nicht pausiert) sein.

c. Ermittle die Gültigkeitsdauer der Verordnung.

d. Erstelldatum (date creation) muss < (NOW -1h)[3], d.h. VO muss mind. 1 Stunde alt sein.

9. Prüfe, ob das Alter des Patienten >= 65 Jahre ist

10. Prüfung, ob in den letzten 10 Tage ein Thrombozytenwert < 30 G/L, ignorieren falls kein Wert vorhanden

Meldungen:

Meldung 1 (Kategorie 3): <„Fehlender PPI bei NSAID-Therapie und Thrombozytenaggregationshemmung“> wenn:

<Bedingungen>

a. Prüfung 1 muss FALSE sein
b. Prüfungen 2 AND (4 OR 5) müssen TRUE sein seit > 24h

Meldung 2 (Kategorie 3): <„Fehlender PPI bei NSAID- und therapeutischer Antikoagulation“> wenn:

<Bedingungen>

a. Prüfung 1 muss FALSE sein
b. Prüfungen 2 AND 6 müssen TRUE sein seit > 24h
c. Es liegt keine offenen Meldung 1 vor

Meldung 3 (Kategorie 3): <„Fehlender PPI bei NSAID- und Glucocorticoid-Therapie“> wenn:

<Bedingungen>

a. Prüfungen 1 muss FALSE sein
b. Prüfungen 2 muss TRUE sein seit > 24h
c. Prüfung 7 muss TRUE sein
d. Es liegen keine offenen Meldung 1 und 2 vor

Meldung 4 (Kategorie 3): <„Fehlender PPI bei NSAID-Therapie und weiteren Medikamente mit Blutungsrisiko “> wenn:

<Bedingungen>

a. Prüfungen 1 muss FALSE sein
b. Prüfungen 2 AND 8 müssen TRUE sein seit > 48h
c. Es liegen keine offenen Meldungen 1-3 vor

Meldung 5 (Kategorie 3): <„Fehlender PPI bei NSAID und Alter ≥ 65 Jahre “> wenn:

<Bedingungen>

a. Prüfung 1 muss FALSE sein
b. Prüfungen 2 AND 9 müssen TRUE sein seit > 48h
c. Es liegen keine offenen Meldungen 1-4 vor

Meldung 6 (Kategorie 3): <„Fehlender PPI bei NSAID und Tc < 30 G/L “> wenn:

<Bedingungen>

a. Prüfung 1 muss FALSE sein
b. Prüfung 2 muss TRUE sein seit > 48h
c. Prüfung 10 muss TRUE sein seit > 1h
d. Es liegen keine offenen Meldungen 1-5 vor

Meldung 7 (Kategorie 3): <„Fehlender PPI bei Trippel -Antikoagulation “> wenn:

<Bedingungen>

a. Prüfungen 1 muss FALSE sein
b. Prüfungen 4 AND 5 AND 6 müssen TRUE sein seit > 24h
c. Es liegen keine offenen Meldungen 1-6 vor

Meldung 8 (Kategorie 3): <„Fehlender PPI bei therapeutischer Antikoagulation, low-dose ASS und zusätzlichem Risikofaktor“> wenn:

<Bedingungen>

a. Prüfung 1 muss FALSE sein
b. Prüfungen 6 AND 4 AND (3 OR 5 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10) müssen TRUE sein seit > 48h, es sein denn Prüfung 10 ist TRUE, dann seit > 1h
c. Es liegen keine offenen Meldungen 1-7 vor

Meldung 9 (Kategorie 3): <„Fehlender PPI bei dualer Thrombozytenaggregationshemmung und zusätzlichem Risikofaktor "> wenn:

<Bedingungen>

a. Prüfung 1 muss FALSE sein
b. Prüfungen 4 AND 5 AND (3 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10) müssen TRUE sein seit > 48h, es sein denn Prüfung 10 ist TRUE, dann seit > 1h
c. Es liegen keine offenen Meldungen 1-8 vor

Meldung 10 (Kategorie 3): <„Fehlender PPI bei ASS, Glucosteroiden und einem Alter ≥ 65 Jahren "> wenn:

<Bedingungen>

a. Prüfung 1 muss FALSE sein
b. Prüfungen 4 AND 9 müssen TRUE sein seit > 48h
c. Prüfung 7 muss TRUE sein
d. Es liegen keine offenen Meldungen 1-9 vor

Meldung 11 (Kategorie 3): <„Fehlender PPI bei Vorliegen mindestens 4 Risikofaktoren "> wenn:

<Bedingungen>

a. Prüfung 1 muss FALSE sein
b. >= 4 x TRUE aus Prüfungen (3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10) seit > 48h, es sein denn Prüfung 10 ist TRUE, dann seit > 1h
c. Es liegen keine offenen Meldungen 1-10 vor

Meldung 12 (Kategorie 4): <„PPI ohne Risikofaktoren"> wenn:

<Bedingungen>

a. Prüfung 1 AND Verabreichungsweg <> 'Infusion.', 'InInfusion', 'i.v.' (Anpassbare Liste) müssen TRUE sein
b. ATC Code != A02BD OR <> (PPI_Kombi)
c. Verordnung muss aktiv (nicht pausiert) und offen (ohne Stoppdatum) sein; das Startdatum (STARTDAT) muss < = (Now-24h) sein
d. Tagesgaben < 2
e. Prüfungen 2 AND 3 AND 4 AND 5 AND 6 AND 7 AND 8 AND 10 müssen FALSE sein, pausierte Verordnungen sollen bei diesen Prüfungen auch beachtet werden.
f. ignoriere dabei die Vorgabe einer Mindestgültigkeitsdauer bei Verordnungen.
g. Es wurde bei dieser Patientennummer keine Meldung 12 innert der letzten 365 Tagen erstellt

Meldung 13 (Kategorie 6): < „Ein Fehler ist bei einer der Prüfungen aufgetreten "> wenn:

<Bedingungen>

a. Eine oder mehr der Berechnungen/Prüfungen nicht durchgeführt werden kann.
   Fehlendes Alter/ Thrombozytenwerte sollen keine Fehlermeldungen generieren.

Gib folgende Informationen in den Meldungen zu „PPI- Agent" als Information aus:

<u>Alle Meldungen:</u>

- Name, Vorname, Geburtsdatum und Alter des Patienten, aktuelle Fallnummer bei der die Prüfung stattfand.
- Medikamentenname, Dosis und Datum der Verordnung und / oder Medikamentenname - Ordertxt (wie Spalten Name und Inhalt der Kurve), Startdatum, Stoppdatum von sämtlichen positiven Prüfungen 1-8
- Letzter ermittelter Thrombozyten-Wert: Name, Datum, Wert

<u>Meldungen n:</u>

- <weitere spezifische Parameter>

ENDE INTERN

Tabellen

Liste Kombi-Präparate mit Magensäure-regulierenden Medikamenten (PPI_Kombi) (Als Kommaseparierte Liste)

M01AB55	Arthrotec
M01AE52	Vimovo
B01AC56	Acetylsalicylsäure, Kombinationen mit PPI

Liste auszuschliessender NSAIDs (NSAIDs_Exkl) (Als Kommaseparierte Liste)

M01AX25	Chondroitinsulfat
M01AX99	Teufelskralle
M01AB55	Arthrotec
M01AE52	Vimovo

Tabelle Tageshöchstdosen (generalisiert)

ATC-Codes	CAS	Wirkstoff	Maximale einmalige Tagesdosis (METD) (mg)	Maximale Tagesdosis (mg) für Verordnung (MVTD)	Mittlere Tagesdosis (MMTD) (mg)	Niedrige Tagesdosis	Einheit
M01AB05, M01AB55	0015307-79-6	Diclofenac	200	150	75	50	mg
M01AB01	0000053-86-1	Indometacin	150	150	75	0	mg
M01AB08	0041340-25-4	Etodolac	1200	1200	600	300	mg
M01AB15	0074103-06-3	Ketorolac	90	90	30	0	mg
M01AB11	0053164-05-9	Acemetacin	300	180	120	60	mg
M01AC01	0036322-90-4	Piroxicam	20	20	10	0	mg
M01AC02	0059804-37-4	Tenoxicam	40	20	10	0	mg
M01AE01	0015687-27-1	Ibuprofen	2400	2400	1200	600	mg
M01AE02, M01AE52	0022204-53-1	Naproxen, Naproxen Natrium	1375	1100	825	250	mg
M01AE17	0022161-81-5	Dexketoprofen	150	75	0	0	mg
M01AE14	0051146-56-6	Dexibuprofen	1200	1200	600	0	mg
M01AG01	0000061-68-7	Mefenaminsäure	2000	1500	1000	500	mg
M01AH05	0202409-33-4	Etoricoxib	60	60	30	0	mg
M01AH01	0169590-42-5	Celecoxib	400	400	200	100	mg
M01AX17	0051803-78-2	Nimesulid	200	200	100	0	mg
N02AB01	0000050-78-2	Acetylsalicylsäure	3000	3000	500	300	mg

Liste der peroralen und parenteralen Antikoagulantien mit Wirkstoff, ATC-Codes und therapeutischer Tagesdosis (AK_ther)

ATC-Codes	**Wirkstoff**	**Therapeutische Tagesdosis (TTD)**	**Einheit**
peroral			
B01AA04	Phenprocoumon	0*	mg

B01AA07	Acenocoumarol	0*	Mg
B01AE07	Dabigatran	0*	Mg
B01AF01	Rivaroxaban	15	Mg
B01AF02	Apixaban	5	Mg
B01AF03	Edoxaban	0*	Mg
parenteral			
B01AB01	Heparin	0*	E
B01AB04	Dalteparin	10000	E
B01AB05	Enoxaparin	60	mg
B01AB06	Nadroparin	0 *	
B01AE03	Argotraban	0*	mcg
B01AX05	Fondaparinux	5	mg

*Therapeutische Tagesdosis = 0: keine Prüfung, alle Verordnungen werden erfasst

Liste der Thrombozyten-Aggregationshemmer mit Wirkstoff und ATC-Codes (TAH_Exkl)

ATC-Codes	**Wirkstoff**
B01AC06	Acetylsalicylsäure
B01AC09	Epoprostenol
B01AC11	Iloprost
B01AC13	Abciximab
B01AC16	Eptifibatid
B01AC17	Tirofiban
B01AC21	Trepostinil
B01AC25	Cangrelor
B01AC27	Selexipag

Liste der Glucocorticoide mit Wirkstoff, ATC-Codes und Triggerdosis entsprechend ≥ 10mg Prednison-Äquivalent (GC)

ATC-Codes	**Wirkstoff**	**Trigger-Tagesdosis in mg (TrTD)**
H02AB01	Bethamethason	1
H02AB02	Dexamethason	1.5
H02AB04	Methylprednisolon	8
H02AB06	Prednisolon	10
H02AB07	Prednison	10
H02AB08	Triamcinolon	8
H02AB09	Hydrocortison	40
H02AB13	Deflazacort	15

Liste der Medikamente mit Assoziation eines Blutungsrisikos mit Wirkstoff und ATC-Codes (Blut_Ass)

ATC-Codes	**Wirkstoff**
N06AB03	Fluoxetin
N06AB04	Citalopram
N06AB05	Paroxetin
N06AB06	Sertralin
N06AB08	Fluvoxamin
N06AB10	Escitalopram

Glossar

ASS	Acetylsalicylsäure
COX-2-Hemmer	Cyclooxigenase-2-Hemmer
DAPT	Duale Antiplatelet Therapie
GC	Glucocorticoide
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease
MTX	Methotrexat
(ns)NSAID	(nicht selektive) nicht steroidale anti-inflammatory drug
PPI	Protonen Pumpen Inhibitoren
pKA	Säurekonstante als negativer dekadischer Logarithmus
SSRI	Selektive Seretonin Reuptake Inhibitor
TAH	Thrombozytenagreggationshemmer

Literaturverzeichnis

[1] A. Lanas, M. A. Perez-Aisa, F. Feu, J. Ponce, E. Saperas, S. Santolaria, L. Rodrigo, J. Balanzo, E. Bajador, P. Almela, J. M. Navarro, F. Carballo, M. Castro und E. Quintero, „A Nationwide Study of Mortality Associated with Hospital Admission Due to Severe Gastrointestinal Events and Those Associated with Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use," *The American Journal of Gastroenterology,* Bd. 100, p. 1685–1693, 8 2005.

[2] N. Schur, S. Twerenbold, D. Reinau, M. Schwenkglenks und C. R. Meier, „Helsana Arzneimittelreport für die Schweiz 2020," 2020.

[3] M. M. Wolfe, „Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders," *UpToDate,* 7 2020.

[4] W. Fischbach, P. Malfertheiner, P. Lynen Jansen, W. Bolten, J. Bornschein, S. Buderus, E. Glocker, J. C. Hoffmann, S. Koletzko, J. Labenz, J. Mayerle, S. Miehlke, J. Mössner, U. Peitz, C. Prinz, M. Selgrad, S. Suerbaum, M. Venerito und M. Vieth, „S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit," *Zeitschrift für Gastroenterologie,* Bd. 54, p. 327–363, 4 2016.

[5] C. Scarpignato, L. Gatta, A. Zullo und C. Blandizzi, „Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression," *BMC medicine,* Bd. 14, p. 179, 2016.

[6] D. E. Freedberg, L. S. Kim und Y.-X. Yang, „The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association," *Gastroenterology,* Bd. 152, p. 706–715, 3 2017.

[7] Abteilung Infektiologie und Infektionsprophylaxe, Kantonsspital Aarau, „Power of Sour - Empfehlungen zur PPI-Therapie und -Prophylaxe," 2018.

[8] F. L. Lanza, F. K. L. Chan und E. M. M. Quigley, „Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications," *The American Journal of Gastroenterology,* Bd. 104, p. 728–738, 2 2009.

[9] D. Reinau, P. Imfeld, S. Späni, B. Preston, D. Bornand, S. Krähenbühl, A. Leuppi-Taegtmeyer, S. Bassetti, L. Degen und C. Müller, *Prophylaxe gastroduodenaler Ulzera bei Risikomedikation – rationaler Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren (PPI),* 2017.

[10] mediQ, „Interaktionen und Pharmakokinetik diverser PPI," Psychiatrische Dienste Aargau , 2017.

[11] Mutschler Arzneimittelwirkungen, „NSAID," in *Mutschler Arzneimittelwirkungen*, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft Stuttgart, 10. Auflage 2013, pp. 205-215.

[12] D. Cutlip und M. Lincoff, „Acute non-ST-elevation acute coronary syndromes: Antiplatelet therapy," *UpToDate,* 2020.

[13] N. S. Abraham, M. A. Hlatky, E. M. Antman, D. L. Bhatt, D. J. Bjorkman, C. B. Clark, C. D. Furberg, D. A. Johnson, C. J. Kahi, L. Laine, K. W. Mahaffey, E. M. Quigley, J. Scheiman, L. S. Sperling und G. F. Tomaselli, „ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use," *Circulation,* Bd. 122, p. 2619–2633, 12 2010.

[14] R. Hull, D. A. Garcia und A. Burnett, „Heparin and LMW heparin: Dosing and adverse effects," *UpToDate,* 2019.

[15] L. L. Leung, „Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects," *UpToDate,* 2020.

[16] K. G. Saag und D. E. Furst, „Major side effects of systemic glucocorticoids," *UpToDate,* 2020.

[17] M.-T. Lee, K.-Y. Park, M.-S. Kim, S.-H. You, Y.-J. Kang und S.-Y. Jung, „Concomitant Use of NSAIDs or SSRIs with NOACs Requires Monitoring for Bleeding," *Yonsei Medical Journal,* Bd. 61, p. 741, 2020.

[18] H.-Y. Jiang, H.-Z. Chen, X.-J. Hu, Z.-H. Yu, W. Yang, M. Deng, Y.-H. Zhang und B. Ruan, „Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis," *Clinical Gastroenterology and Hepatology,* Bd. 13, p. 42–50.e3, 1 2015.

[19] F. J. de Abajo und L. A. García-Rodríguez, „Risk of Upper Gastrointestinal Tract Bleeding Associated With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Venlafaxine Therapy," *Archives of General Psychiatry,* Bd. 65, p. 795, 7 2008.

[20] G. Woodland, *What is the risk of gastrointestinal bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)?,* Specialist Pharmacy Service, NHS, 2019.

[21] V. Stahl-Herdecke, „Zurückrudern - Nebenwirkungen der PPI neu interpretiert," *Medizinische Monatszeitschrift,* Bd. 43, pp. 137-143, 4 2020.

[22] T. C. Lee und E. G. McDonald, „Deprescribing Proton Pump Inhibitors," *JAMA Internal Medicine,* Bd. 180, p. 571, 4 2020.

APPENDIX 2 – TESTSZENARIEN PPI-AGENT

Meldung	Kurzinfo	Testpatient	Startzeit	Szenario#	Szenario	Patientenalter	Prüfparameter	Erwartet
x	PPI + NSAID	1313	11.05.2021 07:00	1	NSAID + PPI	egal	-	keine Meldung
1	NSAID + Tc	1401	11.05.2021 07:00	2	Ibu 3x600mg + ASS, gleichzeitiger Start, offen	egal	Kombi, Gültigkeitsdauer offen, Verordnung zusammen	Meldung 1 nach 24h
1	NSAID + Tc	1402	11.05.2021 07:00	3	Ibu 3x600mg + Plavix **(+12h)**, offen	egal	Kombi, Gültigkeitsdauer offen, Verordnung versetzt	Meldung 1 nach 36h
1	NSAID + Tc	1403	11.05.2021 07:00	4	Ibu 3x600mg **(24h gültig)** + ASS **(+12h**, offen)	egal	Kombi, beschränkte Gültigkeitsdauer, Verordnung versetzt	keine Meldung
1	NSAID Reserve + Tc	1347	11.05.2021 07:00	5	Ibu 600mg in Reserve + ASS offen, **6 Gaben in 48h**	egal	Reserveverordnung, Gültigkeitsdauer offen, Verordnung zusammen	Meldung 1 nach 6. Gabe
1	NSAID Reserve + Tc	1348	11.05.2021 07:00	6	Ibu 600mg in Reserve + ASS offen, **6 Gaben in 72h**	egal	Reserveverordnung 6x in 72h , Gültigkeitsdauer offen, Verordnung zusammen	keine Meldung
2	NSAID + AK	1406	11.05.2021 07:00	7	Ibu 3x600mg + Marcoumar, gleichzeitiger Start, offen	egal	Kombi, Gültigkeitsdauer offen, Verordnung zusammen	Meldung 2 nach 24h
2	NSAID + AK	1407	11.05.2021 07:00	8	Ibu 3x600mg + Xarelto 1x10mg, gleichzeitiger Start, offen	egal	Kombi, Dosisprüfung AK ob >= therapeutischer Tagesdosis p.o.	keine Meldung
2	NSAID + AK	1408	11.05.2021 07:00	9	Ibu 3x600mg + Fragmin 1x5000 IE, gleichzeitiger Start, offen	egal	Kombi, Dosisprüfung AK ob >= therapeutischer Tagesdosis s.c.	keine Meldung
2	NSAID + AK	1409	11.05.2021 07:00	10	Ibu 3x600mg **(+12h)** + Fragmin 2x5000 IE, gleichzeitiger Start, offen	egal	Kombi, Dosisprüfung AK ob >= therapeutischer Tagesdosis s.c., Verordnung versetzt	Meldung 2 nach 36h
3	NSAID + GC	1410	11.05.2021 07:00	11	Ibu 3x600mg + Spiricort 1x10mg **(144h gülig)**, gleichzeitiger Start, offen	egal	Kombi, Dosisprüfung >= Triggerdosis, Gültigkeitsdauer beschränkt, Verordnung zusammen	Meldung 3 nach 24h
3	NSAID + GC	1411	11.05.2021 07:00	12	Ibu 3x600mg + Spiricort 1x5mg, gleichzeitger Start, offen	egal	Kombi, Dosisprüfung >= Triggerdosis, Gültigkeitsdauer offen, Verordnung zusammen	keine Meldung
3	NSAID + GC	1412	11.05.2021 07:00	13	Ibu 3x600mg + Spiricort 1x10mg **(36h gültig)**	egal	Kombi, Dosisprüfung >= Triggerdosis, Gültigkeitsdauer beschränkt, Verordnung zusammen	keine Meldung
4	NSAID + SSRI	1413	11.05.2021 07:00	14	Ibu 3x600mg + Cipralex 1x20mg gleichzeitiger Start, offen	egal	Kombi, Gültigkeitsdauer offen, Verordnung zusammen	Meldung 4 nach 48h
5	NSAID + Alter	1414	11.05.2021 07:00	15	Ibu 3x600mg + **> 65 Jahre**	>65 J.	Altersprüfung	Meldung 5 nach 48h
5	NSAID + Alter	1330	20.05.2021 14:40	16	Ibu 3x600mg + **< 65 Jahre**	<65 J.	Altersprüfung	keine Meldung
6	NSAID + Tc <30 G/L	1331	20.05.2021 14:40	17	Ibu 3x600mg + **< Tc 30 G/L** in letzten 10 Tagen	<65 J.	Kombi, Prüfung Laborparameter mit Schwelle	Meldung 6 nach 48h
6	NSAID + Tc <30 G/L	1332	20.05.2021 14:40	18	Ibu 3x600mg + **> Tc 30 G/L** in letzten 10 Tagen	<65 J.	Kombi, Prüfung Laborparameter mit Schwelle	keine Meldung
6	NSAID + Tc <30 G/L	1333	20.05.2021 14:40	19	Ibu 3x600mg + **< Tc 30 G/L** vor 14 Tagen	<65 J.	Kombi, Prüfung Laborparameter mit Schwelle	keine Meldung
7	Tripple AK	1418	11.05.2021 07:00	20	ASS + Plavix 1x75mg + Xarelto 1x15mg, gleichzeitiger Start, offen	egal	Kombi, Gültigkeitsdauer offen, Verordnung zusammen	Meldung 7 nach 24h
7	Tripple AK	1334	20.05.2021 14:40	21	ASS + Plavix 1x75, gleichzeitiger Start, offen, **<65 Jahre**	<65 J.	Kombi, Altersprüfung	keine Meldung
8	AK + ASS + RF	1419	11.05.2021 07:00	22	ASS + Xarelto 1x15mg, gleichzeitiger Start, offen, **>65 Jahre**	>65 J.	Kombi, RF Alter	Meldung 8 nach 48h
8	AK + ASS + RF	1335	20.05.2021 14:40	23	ASS + Xarelto 1x15mg + Celebrex 2x200mg, gleichzeitiger Start, offen,	<65 J.	Kombi, RF Coxib	Meldung 8 nach 48h
8	AK + ASS + RF	1336	20.05.2021 14:40	24	ASS + Xarelto 1x15mg + Spiricort 1x10mg, gleichzeitiger Start, offen	<65 J.	Kombi, RF GC	Meldung 8 nach 48h
8	AK + ASS + RF	1337	20.05.2021 14:40	25	ASS + Xarelto 1x15mg + Cipralex 1x20mg, gleichzeitiger Start, offen	<65 J.	Kombi, RF SSRI	Meldung 8 nach 48h
8	AK + ASS + RF	1338	20.05.2021 14:40	26	ASS + Xarelto 1x15mg + **< Tc 30 G/L** in letzten 10 Tagen, gleichzeitiger Start, offen	<65 J.	Kombi, RF < Tc 30 G/L, Meldung nach 1h?	Meldung 8 nach 1h
9	DAPT + RF	1339	20.05.2021 14:40	27	ASS + Plavix 1x75mg + Celebrex 2x200mg, gleichzeitiger Start, offen, <65 Jahre	<65 J.	Kombi, RF Coxib	Meldung 9 nach 48h
9	DAPT + RF	1340	20.05.2021 14:40	28	ASS + Plavix 1x75mg + Spiricort 1x10mg, gleichzeitiger Start, offen, <65 Jahre	<65 J.	Kombi, RF GC	Meldung 9 nach 48h
9	DAPT + RF	1341	20.05.2021 14:40	29	ASS + Plavix 1x75mg + Cipralex 1x20mg, gleichzeitiger Start, offen, <65 Jahre	<65 J.	Kombi, RF SSRI	Meldung 9 nach 48h
9	DAPT + RF	1420	11.05.2021 07:00	30	ASS + Plavix 1x75mg + **> 65 Jahre**, gleichzeitiger Start, offen	>65 J.	Kombi, RF Alter	Meldung 9 nach 48h
9	DAPT + RF	1342	20.05.2021 14:40	31	ASS + Plavix 1x75mg + **< Tc 30 G/L** in letzten 10 Tagen, gleichzeitiger Start, offen, <65 Jahre	<65 J.	Kombi, RF < Tc 30 G/L, Meldung nach 1h?	Meldung 9 nach 1h
10	ASS + GC + Alter	1421	11.05.2021 07:00	32	ASS + Spiricort 1x10mg + **> 65 Jahre**, gleichzeiter Start, offen	>65 J.	Kombi, Altersprüfung	Meldung 10 nach 48h
11	4 RF	1422		33	Celebrex 2x200 mg + ASS + Cipralex 1x20mg + Spiricort 1x10mg + **>65 Jahre**	>65 J.	Kombi, Risikofaktorzähler (5)	Meldung 11 nach 48h
11	4 RF	1343	20.05.2021 14:40	34	Plavix 1x75mg + Xarelto 1x15mg + Spiricort 1x10mg + **<Tc 30 G/L** in letzten 10 Tagen, **<65 Jahre**	<65 J.	Kombi, Risikofaktorzähler, Meldung nach 1h?	Meldung 11 nach 1h
12	PPI ohne RF	1424	11.05.2021 07:00	35	Esomep 1x40 mg i.v., keine Medis	egal	Check Verabreichungsweg	keine Meldung
12	PPI ohne RF	1423	11.05.2021 07:00	36	Pylera 4x3 Kps.	egal	Check Kombipräparate	keine Meldung
12	PPI ohne RF	1425	11.05.2021 07:00	37	Esomeprazol 1x40 mg mit Stoppdatum	egal	Check offene Verordnung	keine Meldung
12	PPI ohne RF	1426	11.05.2021 07:00	38	Pantozol 1x20 mg pausiert	egal	Check pausierte Verordnung	keine Meldung
12	PPI ohne RF	1427	11.05.2021 07:00	39	Pantozol 2x20mg p.o.	egal	Check Tagesgaben >2	keine Meldung
12	PPI ohne RF	1344-1346	20.05.2021 14:40	40	Pantozol 1x20 mg	egal	Check Prüfung 2-10 auf False	Meldung 12 nach 24h
12	PPI ohne RF	1428	11.05.2021 07:00	41	Pantozol 1x20 mg + Spiricort 1x10 mg **(72h gültig)**	egal	Check Prüfung 2-10 auf False + Ignorieren Mindestgültigkeitsdauer	keine Meldung
12	PPI ohne RF	1344	21.05.2021 15:30	42	Pantozol 1x20 mg + Meldung geschrieben < 1 Jahr, Meldung offen	egal	Check Meldung bei Patientennummer, offene Meldung	keine Meldung
12	PPI ohne RF	1345	21.05.2021 15:30	43	Pantozol 1x20 mg + Meldung geschrieben < 1 Jahr, Meldung beendet "nicht relevant"	egal	Check Meldung bei Patientennummer, beendete Meldung durch Spitalpharmazie	keine Meldung
12	PPI ohne RF	1346	21.05.2021 15:30	44	Pantozol 1x20 mg + Meldung automatisch beendet, da PPI gestoppt < 1 Jahr	egal	Check Meldung bei Patientennummer, automatisch beendete Meldung	keine Meldung
12	PPI ohne RF	1429	11.05.2021 07:00	45	PPI + NSAR Reserve	egal	Check Meldung bei Patientennummer, automatisch beendete Meldung	Meldung

APPENDIX 3 – PYTHON ALGORITHMUS

```
Import
#import Excel
import os
import pandas as pd
import numpy as np
import datetime as datetime

df_load = pd.read_excel('2021_JuliAugSept_Kisim_Verordnungen_modifiziert.xlsx',
engine='openpyxl')
df_load_tc = pd.read_excel("2021_JuliAugSept_Labor_Tc.xlsx", engine='openpyxl')
Modifikation Import
df = df_load #Ab hier kann neu gestartet werden, sodass das Excel nicht immer
geladen werden muss
df_tc = df_load_tc

#Ein-/Aus-/Start/Stoppdatum auf Stunden beschränken
df["eindat"] = pd.to_datetime(df["EINTRITT"], errors = "coerce").dt.floor('H')
df["ausdat"] = pd.to_datetime(df["AUSTRITT"], errors = "coerce").dt.floor('H')
df["startdat"] = pd.to_datetime(df["START_Verordnung"], errors =
"coerce").dt.floor('H')
df["stopdat"] = pd.to_datetime(df["STOP_Verordnung"], errors =
"coerce").dt.floor('H')

# falls leer --> NaT
# Nicht beendete Verordnungen (NaT) ersetzen mit Austrittsdatum
df["stopdat"] = df["stopdat"].fillna(df["ausdat"])

#Dauer Aufenthalt und Verordnung in Stunden
df["Dauer_Verordnung"] = df["stopdat"] - df["startdat"]
df["Dauer_Aufenthalt"] = df["ausdat"] - df["eindat"]

#Ein-/Aus-/Start/Stoppdatum auf Stunden beschränken
df["startdat"] = df["startdat"].dt.floor('d')
df["stopdat"] = df["stopdat"].dt.floor('d')
df["eindat"] = df["eindat"].dt.floor('d')
df["ausdat"] = df["ausdat"].dt.floor('d')
#Nur Patienten mit Austritt zwischen Start und Ende
START = "2021-07-01"
ENDE = "2021-09-30"
startdate = pd.to_datetime(START) #YYYY-MM-DD
enddate = pd.to_datetime(ENDE) #YYYY-MM-DD

#Austrittsdatum >= startdate und <= enddate
mask = (df['ausdat'] >= startdate) & (df['ausdat'] <= enddate)
df.loc[mask]
df = df.loc[mask]
```

```
#Alter <18 J. ausschliessen
Alter_cutoff = 18.0
df["Alter"] = ((df["ausdat"]-df["P_GEBDAT"])/365.25) #Alter in [y] bei Austritt
df["Alter"] = df["Alter"] / np.timedelta64(1,"D") #Konversion zu float
#df["Alter"] = df["Alter"].apply(np.floor) #Abrunden
df = df[df["Alter"]>Alter_cutoff] #Selektion über Alter_cutoff
df["Alter"] = df["Alter"] / np.timedelta64(1,"D") #Konversion zu float

# Nur Verordnungen des Austrittsdatums beachten
df = df[df["stopdat"] == df["ausdat"]]

Prüfungen
#PPI Verordnungen
PPI_ATC = ["A02BC01", "A02BC02","A02BC03","A02BC04","A02BC05","A02BC06"]  #PPI
PPI_Kombi_ATC = ["M01AE52", "M01AB55", "B01AC56"] #Kombipräparate
df1 = df[(df["ATC"].isin(PPI_ATC) | df["ATC"].isin(PPI_Kombi_ATC))]
#PPI i.v. Selection

df_PPI_iv = df1[(df1["ApplCode"] == "i.v.") | (df1["ApplCode"] == "Infusion") |
(df1["ApplCode"] == "InInfusion")]
#PPI 2 Dosen pro Tag Selection mit Strings

PPI2x = ["1 - 0 - 1 - 0", "1 - 1 - 0 - 0", "0 - 1 - 1 - 0", "1 - 0 - 0 - 1", "0 - 0
- 1 - 1",
        "1 - 1 - 1 - 0", "1 - 1 - 0 - 1", "0 - 1 - 1 - 1", "1 - 0 - 1 - 1"
        , "2 - 0 - 2 - 0", "2 - 2 - 2 - 0"] #ausschliessen 2xtgl. Gabe | String

df_PPI2x = df1[(~df1["O_ORDERNR"].isin(df_PPI_iv["O_ORDERNR"]) &
(~df1["ATC"].isin(PPI_Kombi_ATC)))] #Nicht in i.v. und kein PPI-Kombi

df_PPI2x = df1[df1["O_ORDERTXT"].str.contains('|'.join(PPI2x))]  #df1 mit 2x tgl.
Gabe

#Manuelle Selektion nach ORDERNR nach Kontrolle df1_Rest auch mit 2xtgl. Gabe
df1_Rest = df1[(~df1["O_ORDERNR"].isin(df_PPI2x["O_ORDERNR"]) &
(~df1["O_ORDERNR"].isin(df_PPI_iv["O_ORDERNR"]))
               & (~df1["ATC"].isin(PPI_Kombi_ATC)))] # Nicht 2x tgl., nicht i.v.,
nicht kombi

#Liste überprüfen und danach manuell Order-Nr mit 2x/Tag PPI ergänzen
Rest2x = ["41258501", "41266723", "41256097", "41258963", "41259498", "41272991",
"41297835", "41291758",
          "41288670", "41299212", "41320391", "41327313"]
df1_Rest = df1[df1["O_ORDERNR"].isin(Rest2x)]

#Liste vervollständingen
df_PPI2x = df_PPI2x.append(df1_Rest, ignore_index=True)
#PPI Unterscheidung pausiert/inaktiv und nur aktive Verordnungen
df1_all = df1
df1 = df1[df1["O_STAT1"] == "A"] #nur aktive
```

```
#NSAR-Prüfung
NSAR_ATC =
["M01AB01","M01AB02","M01AB03","M01AB05","M01AB08","M01AB11","M01AB15","M01AB16",
            "M01AC01","M01AC02","M01AC05","M01AC06", "M01AE01","M01AE02","M01AE03",
"M01AE09",
            "M01AE14","M01AE17","M01AE03", "M01AG01", "M01AG02", "M01AX17"]
df2 = df[df["ATC"].isin(NSAR_ATC)]
df2_nomin = df2 #keine Mindestdauer der Verordnung
df2 = df2[df2["Dauer_Verordnung"] >= pd.Timedelta("1 days 00:00:00")]

#Einpflegen NSAR mittlere Tagesdosis
#Laden Tabelle MMTD
df_nsaid_mmtd = pd.read_excel('df_manuell\_NSAID_Tabelle_Dosen.xlsx',
engine='openpyxl')

#Matchen ATC-Code zu MMTD in Tabelle
df2 = df2.merge(df_nsaid_mmtd[["ATC", "MMTD"]], on=["ATC"])
col = df2.pop("MMTD")
df2.insert(16, "MMTD", col) #Verschieben der Column
df2_mmtd_all = df2[df2["Dosis"] > df2["MMTD"]] #Isolation aller NSAID-Verordnungen
> MMTD
df2_mmtd = df2_mmtd_all[df2_mmtd_all["O_STAT1"] == "A"]
# df2_all = df2
# df2 = df2[df2["O_STAT1"] == "A"]

#COX2-Hemmer-Prüfung
COX2_ATC = ["M01AH01", "M01AH05"]
df3 = df[df["ATC"].isin(COX2_ATC)]
df3_nomin = df3 #keine Mindestdauer der Verordnung
df3 = df3[df3["Dauer_Verordnung"] >= pd.Timedelta("1 days 00:00:00")]

#Einpflegen COX mittlere Tagesdosis
#Laden Tabelle MMTD
df_cox_mmtd = pd.read_excel('df_manuell\_NSAID_Tabelle_Dosen.xlsx',
engine='openpyxl')

#Matchen ATC-Code zu MMTD in Tabelle
df3 = df3.merge(df_nsaid_mmtd[["ATC", "MMTD"]], on=["ATC"])

col = df3.pop("MMTD")
df3.insert(16, "MMTD", col) #Verschieben der Column
df3_mmtd_all = df3[df3["Dosis"] > df3["MMTD"]] #Isolation aller COX-Verordnungen >
MMTD
df3_mmtd = df3_mmtd_all[df3_mmtd_all["O_STAT1"] == "A"]
# df3_all = df3
# df3 = df3[df3["O_STAT1"] == "A"]
```

```
#ASS-Aggregationshemmer-Prüfung
ASS_ATC = ["B01AC06", "N02BA01"] #ASS+Aspegic
df4 = df[df["ATC"].isin(ASS_ATC)]
df4_nomin = df4 #keine Mindestdauer der Verordnung
df4 = df4[df4["Dauer_Verordnung"] >= pd.Timedelta("1 days 00:00:00")]
df4_all = df4
df4 = df4[df4["O_STAT1"] == "A"]

#Tc-Aggregationshemmer-Prüfung
Tc_ATC = ["B01AC04", "B01AC22", "B01AC24"] #Clopidogrel+Prasugrel+Ticagrelor
df5 = df[df["ATC"].isin(Tc_ATC)]
df5_nomin = df5 #keine Mindestdauer der Verordnung
df5 = df5[df5["Dauer_Verordnung"] >= pd.Timedelta("1 days 00:00:00")]
df5_all = df5
df5 = df5[df5["O_STAT1"] == "A"]

#Antikoagulation-Prüfung
Hep_ATC = ["B01AB01","B01AB02","B01AB04","B01AB05","B01AB06", "B01AB09","B01AB10",
"B01AE03", "B01AX05", "B01AE07"] #Heparine
VitK_ATC = ["B01AA03", "B01AA04", "B01AA07"] #Vit. K
NOAK_ATC = ["B01AF01", "B01AF02", "B01AF03"] #NOAK
AK_ATC = Hep_ATC+VitK_ATC+NOAK_ATC
df6 = df[df["ATC"].isin(AK_ATC)]
#Laden Tabelle TTD
df_AK_ttd = pd.read_excel('df_manuell\AK_Tabelle_Dosen.xlsx', engine='openpyxl')
#Matchen ATC-Code zu TTD in Tabelle
df6 = df6.merge(df_AK_ttd[["ATC", "TTD"]], on=["ATC"])
col = df6.pop("TTD")
df6.insert(16, "TTD", col) #Verschieben der Column
df6_ttd_all = df6[df6["Dosis"] >= df6["TTD"]] #Isolation aller AK-Verordnungen >=
TTD
df6_ttd_all_nomin = df6_ttd_all #keine Mindestdauer der Verordnung
df6_ttd_all = df6_ttd_all[df6_ttd_all["Dauer_Verordnung"] >= pd.Timedelta("1 days
00:00:00")]
df6_ttd = df6_ttd_all[df6_ttd_all["O_STAT1"] == "A"]
df6_all = df6
df6 = df6[df6["O_STAT1"] == "A"]

#Kortikosteroide Prüfung
 GC_ATC = ["H02AB01", "H02AB02", "H02AB04", "H02AB06", "H02AB07", "H02AB08",
"H02AB09", "H02AB13" ]
df7 = df[df["ATC"].isin(GC_ATC)]
#Einpflegen GC Triggerdosis
#Laden Tabelle TrTD
df_GC_trtd = pd.read_excel('df_manuell\GC_Tabelle_Dosen.xlsx', engine='openpyxl')
```

```
#Matchen ATC-Code zu MMTD in Tabelle
df7 = df7.merge(df_GC_trtd[["ATC", "TrTD"]], on=["ATC"])

col = df7.pop("TrTD")
df7.insert(16, "TrTD", col) #Verschieben der Column
# df7 = df7[df7["Dauer_Verordnung"] > 4.99]
df7_trtd_all = df7[df7["Dosis"] >= df7["TrTD"]] #Isolation aller GC-Verordnungen >=
TrTD
df7_trtd_all_nomin = df7_trtd_all #keine Mindestdauer der Verordnung
df7_trtd_all = df7_trtd_all[df7_trtd_all["Dauer_Verordnung"] >= pd.Timedelta("5
days 00:00:00")]
df7_trtd = df7_trtd_all[df7_trtd_all["O_STAT1"] == "A"]
df7_all = df7
df7 = df7[df7["O_STAT1"] == "A"]

#GI-Blutungs assoziierte Medikamente
SSRI_ATC = ["N06AB03", "N06AB04", "N06AB05", "N06AB06", "N06AB08", "N06AB10"]
df8 = df[df["ATC"].isin(SSRI_ATC)]
df8_nomin = df8 #keine Mindestdauer der Verordnung
df8 = df8[df8["Dauer_Verordnung"] >= pd.Timedelta("1 days 00:00:00")]
df8_all = df8
df8 = df8[df8["O_STAT1"] == "A"]

#Alter >65 J.
df9 = df[df["Alter"]>=65.0]

#Thrombocyten <30 G/L:
#Ein-/Aus-/Start/Stoppdatum auf Tag beschränken
df10 = df_tc
df10.columns = ['P_PATNR', 'FALLNR', 'P_GEBDAT', 'P_SEX', 'F_FALLART', 'TZ_RES',
       'TZ_FLAG', 'TZ_EINDAT', 'TZ_RESDAT'] #B_FALLNR ersetzen mit FALLNR
#Matchen Ausdat zu Fallnr in Tabelle, löschen falls kein Austrittsdatum
df10 = df10.merge(df[["FALLNR", "ausdat"]].drop_duplicates(subset="FALLNR"), on =
["FALLNR"], how = "left")
df10 = df10[pd.notnull(df10["ausdat"])]
df10 = df10.reset_index(drop = True)

#Analysedatum innerhalb 10 Tage vor Austritt
df10 = df10[df10["ausdat"]-df10["TZ_EINDAT"] <= pd.Timedelta("10 days")]
df10 = df10[df10["ausdat"]-df10["TZ_EINDAT"] >= pd.Timedelta("0 days")] #Ausschluss
Analyse nach Austritt

# Resultate unter 30 G/L
df10 = df10[df10["TZ_RES"].apply(lambda x: str(x).isdigit())] #drop strings
df10 = df10[df10["TZ_RES"] < 30] # Ausschluss unter 30
```

```
# Verordnungen mit Dauer >= 48h
df2_48 = df2[df2["Dauer_Verordnung"] >= pd.Timedelta("2 days 00:00:00")] #NSAID
alle
df2_mmtd_48 = df2_mmtd[df2_mmtd["Dauer_Verordnung"] >= pd.Timedelta("2 days
00:00:00")] #NSAID über MMTD
df3_48 = df3[df3["Dauer_Verordnung"] >= pd.Timedelta("2 days 00:00:00")] #ASS
df4_48 = df4[df4["Dauer_Verordnung"] >= pd.Timedelta("2 days 00:00:00")] # COX
df5_48 = df5[df5["Dauer_Verordnung"] >= pd.Timedelta("2 days 00:00:00")] # TAH
df6_ttd_48 = df6_ttd[df6_ttd["Dauer_Verordnung"] >= pd.Timedelta("2 days
00:00:00")] #AK > TTD
df8_48 = df8[df8["Dauer_Verordnung"] >= pd.Timedelta("2 days 00:00:00")] #GI-
Blutung ass.


# Verordnungen mit Dauer >= 24h
df1_24 = df1[df1["Dauer_Verordnung"] >= pd.Timedelta("1 days 00:00:00")] # PPI
Meldungen
#Meldung 1
m1 = df[~df["FALLNR"].isin(df1_all["FALLNR"])] #kein PPI
m1 = m1[m1["FALLNR"].isin(df2_mmtd["FALLNR"])] #NSAR
m1 = m1[m1["FALLNR"].isin(df4["FALLNR"]) | m1["FALLNR"].isin(df5["FALLNR"])] #ASS
oder TC
m1 = m1.assign(MeldungsNR = 1)


m_total = pd.concat([m1])
#Meldung 2
m2 = df[~df["FALLNR"].isin(df1_all["FALLNR"])] #kein PPI
m2 = m2[~m2["FALLNR"].isin(m_total["FALLNR"])] #keine vorherige Meldung
m2 = m2[m2["FALLNR"].isin(df2_mmtd["FALLNR"]) &
m2["FALLNR"].isin(df6_ttd["FALLNR"])] #NSAR+AK
m2 = m2.assign(MeldungsNR = 2)


m_total = pd.concat([m1, m2])
#Meldung 3
m3 = df[~df["FALLNR"].isin(df1_all["FALLNR"])]  #kein PPI
m3 = m3[~m3["FALLNR"].isin(m_total["FALLNR"])] #keine vorherige Meldung
m3 = m3[m3["FALLNR"].isin(df2_mmtd["FALLNR"]) &
m3["FALLNR"].isin(df7_trtd["FALLNR"])] #NSAR+GC
m3 = m3.assign(MeldungsNR = 3)
m_total = pd.concat([m1, m2, m3])


#Meldung 4
m4 = df[~df["FALLNR"].isin(df1_all["FALLNR"])]  #kein PPI
m4 = m4[~m4["FALLNR"].isin(m_total["FALLNR"])] #keine vorherige Meldung
m4 = m4[m4["FALLNR"].isin(df2_mmtd_48["FALLNR"]) &
m4["FALLNR"].isin(df8_48["FALLNR"])] #NSAR+GI-Blut ass.
m4 = m4.assign(MeldungsNR = 4)
m_total = pd.concat([m1, m2, m3, m4])
```

```
#Meldung 5
m5 = df[~df["FALLNR"].isin(df1_all["FALLNR"])]  #kein PPI
m5 = m5[~m5["FALLNR"].isin(m_total["FALLNR"])] #keine vorherige Meldung
m5 = m5[m5["FALLNR"].isin(df2_mmtd_48["FALLNR"]) &
m5["FALLNR"].isin(df9["FALLNR"])] #NSAR+Alter
m5 = m5.assign(MeldungsNR = 5)
m_total = pd.concat([m1, m2, m3, m4, m5])


#Meldung 6
m6 = df[~df["FALLNR"].isin(df1_all["FALLNR"])]  #kein PPI
m6 = m6[~m6["FALLNR"].isin(m_total["FALLNR"])] #keine vorherige Meldung
m6 = m6[m6["FALLNR"].isin(df2_48["FALLNR"]) & m6["FALLNR"].isin(df10["FALLNR"])]
#NSAID + Tc-Schwellenwert
m6 = m6.assign(MeldungsNR = 6)
m_total = pd.concat([m1, m2, m3, m4, m5, m6])


#Meldung 7
m7 = df[~df["FALLNR"].isin(df1_all["FALLNR"])] #kein PPI
m7 = m7[~m7["FALLNR"].isin(m_total["FALLNR"])] #keine vorherige Meldung
m7 = m7[m7["FALLNR"].isin(df6_ttd["FALLNR"]) & m7["FALLNR"].isin(df4["FALLNR"]) &
m7["FALLNR"].isin(df5["FALLNR"])] #Tripple AK
m7 = m7.assign(MeldungsNR = 7)
m_total = pd.concat([m1, m2, m3, m4, m5, m6, m7])


#Meldung 8
m8 = df[~df["FALLNR"].isin(df1_all["FALLNR"])] #kein PPI
m8 = m8[~m8["FALLNR"].isin(m_total["FALLNR"])] #keine vorherige Meldung
m8 = m8[m8["FALLNR"].isin(df4_48["FALLNR"]) &
m8["FALLNR"].isin(df6_ttd_48["FALLNR"])] #ASS+AK
m8 = m8[m8["FALLNR"].isin(df3_48["FALLNR"]) | m8["FALLNR"].isin(df5_48["FALLNR"]) |
m8["FALLNR"].isin(df7_trtd["FALLNR"])
             | m8["FALLNR"].isin(df8_48["FALLNR"]) |
m8["FALLNR"].isin(df9["FALLNR"]) #Risikofaktoren
             | m8["FALLNR"].isin(df10["FALLNR"])]
m8 = m8.assign(MeldungsNR = 8)
m_total = pd.concat([m1, m2, m3, m4, m5, m6, m7, m8])


#Meldung 9
m9 = df[~df["FALLNR"].isin(df1_all["FALLNR"])] #kein PPI
m9 = m9[~m9["FALLNR"].isin(m_total["FALLNR"])] #keine vorherige Meldung
m9 = m9[m9["FALLNR"].isin(df4_48["FALLNR"]) & m9["FALLNR"].isin(df5_48["FALLNR"])]
#Duale Plättchenhemmung
m9 = m9[m9["FALLNR"].isin(df3_48["FALLNR"]) | m9["FALLNR"].isin(df7_trtd["FALLNR"])
#Risikofaktoren
             | m9["FALLNR"].isin(df8_48["FALLNR"]) |
m9["FALLNR"].isin(df9["FALLNR"])
             | m9["FALLNR"].isin(df10["FALLNR"])]
m9 = m9.assign(MeldungsNR = 9)
m_total = pd.concat([m1, m2, m3, m4, m5, m6, m7, m8, m9])
```

```
#Meldung 10
m10 = df[~df["FALLNR"].isin(df1_all["FALLNR"])] #kein PPI
m10 = m10[~m10["FALLNR"].isin(m_total["FALLNR"])] #keine vorherige Meldung
m10 = m10[m10["FALLNR"].isin(df4_48["FALLNR"]) &
m10["FALLNR"].isin(df7_trtd["FALLNR"])
          & m10["FALLNR"].isin(df9["FALLNR"])] #ASS + GC + Alter
m10 = m10.assign(MeldungsNR = 10)


m_total = pd.concat([m1, m2, m3, m4, m5, m6, m7, m8, m9, m10])


#Meldung 11
#Zuordnung Risikofaktoren für alle Fallnummern
df_RF = df[~df["FALLNR"].isin(df1_all["FALLNR"])] #kein PPI
df_RF = df_RF.assign(COX2=df_RF["FALLNR"].isin(df3_48["FALLNR"]).astype(int)) # COX
if True = 1
df_RF = df_RF.assign(ASS=df_RF["FALLNR"].isin(df4_48["FALLNR"]).astype(int)) # ASS
if True = 1
df_RF = df_RF.assign(TAH=df_RF["FALLNR"].isin(df5_48["FALLNR"]).astype(int)) # TAH
if True = 1
df_RF = df_RF.assign(AK=df_RF["FALLNR"].isin(df6_ttd_48["FALLNR"]).astype(int)) #
AK if True = 1
df_RF = df_RF.assign(GC=df_RF["FALLNR"].isin(df7_trtd["FALLNR"]).astype(int)) # GC
if True = 1
df_RF = df_RF.assign(SSRI=df_RF["FALLNR"].isin(df8_48["FALLNR"]).astype(int)) # GI-
Blut ass. if True = 1
df_RF = df_RF.assign(Alter=df_RF["FALLNR"].isin(df9["FALLNR"]).astype(int)) # Age
if True = 1
df_RF = df_RF.assign(Tc=df_RF["FALLNR"].isin(df10["FALLNR"]).astype(int)) # Tc if
True = 1
df_RF["Summe RF"] = df_RF[["COX2","ASS", "TAH", "AK", "GC", "SSRI", "Alter",
"Tc"]].sum(axis=1)
Risikoschwelle = 4.0
df_Schwelle = df_RF #alle über Risikoschwelle
df_Schwelle =df_Schwelle[df_Schwelle["Summe RF"] >= Risikoschwelle] #alle mit mehr
als 4 Risikofaktoren
df_Schwelle = df_Schwelle[~df_Schwelle["FALLNR"].isin(m_total["FALLNR"])]
```

```
#Prüfung 11
m11 = df[~df["FALLNR"].isin(df1_all["FALLNR"])]
m11 = m11[~m11["FALLNR"].isin(m_total["FALLNR"])]
m11 = m11[m11["FALLNR"].isin(df_Schwelle["FALLNR"])]
m11 = m11.assign(MeldungsNR = 11)
m_total = pd.concat([m1, m2, m3, m4, m5, m6, m7, m8, m9, m10, m11])
#Meldung 12
m12 = df[df["FALLNR"].isin(df1_24["FALLNR"])] #hat PPI
m12 = m12[~m12["FALLNR"].isin(m_total["FALLNR"])] #keine Meldung
m12 = m12[~m12["FALLNR"].isin(df2_nomin["FALLNR"])
          & ~m12["FALLNR"].isin(df3_nomin["FALLNR"])
          & ~m12["FALLNR"].isin(df4_nomin["FALLNR"])
          & ~m12["FALLNR"].isin(df5_nomin["FALLNR"])
          & ~m12["FALLNR"].isin(df6_ttd_all_nomin["FALLNR"])
          & ~m12["FALLNR"].isin(df7_trtd_all_nomin["FALLNR"])
          & ~m12["FALLNR"].isin(df8_nomin["FALLNR"])
          & ~m12["FALLNR"].isin(df10["FALLNR"]) #keine Risikomedikamente
          & ~m12["FALLNR"].isin(df_PPI2x["FALLNR"])
          & ~m12["FALLNR"].isin(df_PPI_iv["FALLNR"])] #nicht i.v. oder 2x/Tag
m12 = m12.assign(MeldungsNR = 12)
m_total = pd.concat([m1, m2, m3, m4, m5, m6, m7, m8, m9, m10, m11, m12])
# df_total_short = df_total[["FALLNR", "MeldungsNR"]]
# df_total_short = df_total_short.drop_duplicates(subset=["FALLNR"])
m_total_drop = m_total.drop_duplicates(subset = ["FALLNR"])

Export
#save to excel, convert formulas
df_print = m_total_drop
options = {}
options['strings_to_formulas'] = False
options['strings_to_urls'] = False
writer =
pd.ExcelWriter(os.path.join('Meldungen_python_JulAugSept_kurz.xlsx'),engine='xlsxwr
iter',options=options)
df_print.to_excel(writer, index=False)
writer.save()
```

Nomenklatur Dataframes

Name	Typ	Funktion	alle inkl. pausiert/inaktiv	Dosisprüfung über Schwelle	Bemerkung
df_load	Support	Main	ja	na	
df_load_tc	Support	Thrombozyten	ja	na	
df	Arbeitsframe	Main	ja	na	
df1	Prüfung	PPI	nein	na	Alle PPI ATC
df1_24	Prüfung	PPI	nein	na	Alle PPI ATC mit Mindestdauer 24h
df1_all	Prüfung	PPI	ja	na	Alle PPI ATC inkl inaktiv und pausiert
df_PPI_iv	Subprüfung	PPI	ja	na	i.v. Verabreichungen
df_PPI2x	Subprüfung	PPI	ja	na	2x tgl. Gabe
df1_Rest	Support	PPI	ja	na	2x tgl. Gabe manuell nach ORDERNR
df2	Prüfung	NSAID	nein	nein	Alle NSAID ATC
df2_48	Prüfung	NSAID	nein	nein	Alle NSAID ATC und 48h Dauer
df2_all	Prüfung	NSAID	ja	nein	Alle NSAID ATC
df2_nomin	Prüfung	NSAID	nein	nein	Alle NSAID ATC und keine Mindestdauer
df2_man	Support	NSAID	ja	nein	Dosen manuell eingepflegt, als .xlsx vorhanden
df2_mmtd	Prüfung	NSAID	nein	ja	Alle NSAID ATC über MMTD
df2_mmtd_48	Prüfung	NSAID	nein	ja	Alle NSAID ATC über MMTD und 48h Dauer
df2_mmtd_all	Prüfung	NSAID	ja	ja	Alle NSAID ATC über MMTD
df_nsaid_mmtd	Support	NSAID	ja	na	Tabelle MMTD NSAID+COX2
df3	Prüfung	COX2	nein	nein	Alle COX2 ATC
df3_48	Prüfung	COX2	nein	nein	Alle COX2 ATC und 48h Dauer
df3_all	Prüfung	COX2	ja	nein	Alle COX2 ATC
df3_nomin	Prüfung	NSAID	nein	nein	Alle COX ATC und keine Mindestdauer
df3_mmtd	Prüfung	COX2	nein	ja	Alle COX2 ATC
df3_mmtd_all	Prüfung	COX2	ja	ja	Alle COX2 ATC
df3_man	Support	COX2	ja	na	Dosen manuell eingepflegt, als .xlsx vorhanden
df4	Prüfung	ASS	nein	na	Alle ASS ATC
df4_nomin	Prüfung	ASS	nein	nein	Alle ASS ATC und keine Mindestdauer
df4_48	Prüfung	ASS	nein	na	Alle ASS ATC und 48h Dauer
df4_all	Prüfung	ASS	ja	na	Alle ASS ATC
df5	Prüfung	Tc	nein	na	Alle Tc ATC und 48h Dauer
df5_nomin	Prüfung	Tc	nein	nein	Alle Tc ATCund keine Mindestdauer
df5_48	Prüfung	Tc	nein	na	Alle Tc ATC
df5_ALL	Prüfung	Tc	ja	na	Alle Tc ATC
df6	Prüfung	AK	nein	nein	Alle AK ATC
df6_all	Prüfung	AK	ja	nein	Alle AK ATC
df6_ttd_all_nomin	Prüfung	AK	ja	ja	Alle AK ATC und keine Mindestdauer
df6_ttd	Prüfung	AK	nein	ja	Alle AK ATC
df6_ttd_48	Prüfung	AK	nein	ja	Alle AK ATC und 48h Dauer
df6_ttd_all	Prüfung	AK	ja	ja	Alle AK ATC
df6_man	Support	AK	ja	na	Dosen manuell eingepflegt, als .xlsx vorhanden
df7	Prüfung	GC	nein	nein	Alle GC ATC
df7_all	Prüfung	GC	ja	nein	Alle GC ATC
df7_nomin	Prüfung	GC	nein	nein	Alle GC ATC und keine Mindestdauer
df7_trtd	Prüfung	GC	nein	ja	Alle GC ATC
df7_trtd_all	Prüfung	GC	ja	ja	Alle GC ATC
df7_man	Support	GC	ja	na	Dosen manuell eingepflegt, als .xlsx vorhanden
df8	Prüfung	SSRI	nein	na	Alle SSRI+ ATC
df8_nomin	Prüfung	SSRI	nein	nein	Alle SSRI ATC und keine Mindestdauer
df8_48	Prüfung	SSRI	nein	na	Alle SSRI+ ATC und 48h Dauer
df8_all	Prüfung	SSRI	ja	na	Alle SSRI+ ATC
df9	Prüfung	Alter	ja	na	>= 65 J
df10	Prüfung	Tc	ja	na	Thrombocyten <30
df_RF	Support	Risikofaktoren	na	na	Zählen Risikofaktoren
df_Schwelle	Support	Risikofaktoren	na	na	Risikofaktoren über Schwellenwert

APPENDIX 4 – DETAILLIERTE RESULTATS-TABELLEN

Tabelle 18: Auswertung der Meldungen des PPI-Agenten [Detail]

Meldungs-nummer	Anzahl		Problem schon gelöst		Nicht relevant		Mitteilung	
		%		%		%		%
1	11	*7.0 %*	4	*36.4 %*	2	*18.2 %*	5	*45.5 %*
2	19	*12.0 %*	10	*52.6 %*	5	*26.3 %*	4	*21.1 %*
3	3	*1.9 %*	1	*33.3 %*	1	*33.3 %*	1	*33.3 %*
4	6	*3.8 %*	2	*33.3 %*	3	*50.0 %*	1	*16.7 %*
5	12	*7.6 %*	5	*41.7 %*	4	*33.3 %*	3	*25.0 %*
6	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*
7	17	*10. 8%*	4	*23.5 %*	5	*29.4 %*	8	*47.1 %*
8	27	*17.1 %*	7	*25.9 %*	5	*18.5 %*	15	*55.6 %*
9	51	*32.3 %*	10	*19.6 %*	2	*3.9 %*	39	*76.5 %*
10	10	*6.3 %*	4	*40.0 %*	2	*20.0 %*	4	*40.0 %*
11	2	*1.3 %*	0	*0.0 %*	1	*50.0 %*	1	*50.0 %*
12	464	*74.6 %*	189	*40.7 %*	153	*33.0 %*	122	*26.3 %*
PPI fehlt	158	*25.4 %*	47	*29.7 %*	30	*19.0 %*	81	*51.3 %*
PPI ohne Indikation	464	*74.6 %*	189	*40.7 %*	153	*33.0 %*	122	*26.3 %*
Total	622		236	*37.9 %*	183	*29.4 %*	203	*32.6 %*

Prozentuale Angaben hinter der Anzahl beziehen sich auf die Gesamtanzahl an generierten Meldungen. Prozentuale Angaben hinter dem Status geben den Anteil an der jeweiligen Meldung an

Tabelle 19: Umsetzung der Mitteilungen des PPI-Agenten [Detail]

Meldungs-nummer	Mitteilungen	Akzeptiert	%	Nicht akzeptiert	%	Verlauf unbekannt	%
1	5	3	*60.0 %*	1	*20.0 %*	1	*20.0 %*
2	4	2	*50.0 %*	2	*50.0 %*	0	*0.0 %*
3	1	1	*100.0 %*	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*
4	1	0	*0.0 %*	1	*100.0 %*	0	*0.0 %*
5	3	1	*33.3 %*	1	*33.3 %*	1	*33.3 %*
6	0	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*
7	8	8	*100.0 %*	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*
8	15	10	*66.7 %*	3	*20.0 %*	2	*13.3 %*
9	39	31	*79.5 %*	5	*12.8 %*	3	*7.7 %*
10	4	2	*50.0 %*	1	*25.0 %*	1	*25.0 %*
11	1	1	*100.0 %*	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*
12	122	42	*34.4 %*	67	*54.9 %*	13	*10.7 %*
PPI fehlt	81	59	*72.8 %*	14	*17.3 %*	8	*9.9 %*
PPI ohne Indikation	122	42	*34.4 %*	67	*54.9 %*	13	*10.7 %*
Total	203	101	*49.8 %*	81	*39.9 %*	21	*10.3 %*

Prozentuale Angaben geben den Anteil an der jeweiligen Meldung an.

Tabelle 20: Auswertung der Nachbeurteilung der Meldungen mit "Problem schon gelöst"[Detail]

Meldungs-nummer	Problem schon gelöst	Nachbeurteilung	%	relevant	%	nicht relevant	%
1	4	2	*50.0 %*	1	*50.0 %*	1	*50.0 %*
2	10	3	*30.0 %*	1	*33.3 %*	2	*66.7 %*
3	1	1	*100.0 %*	0	*0.0 %*	1	*100.0 %*
4	2	1	*50.0 %*	0	*0.0 %*	1	*100.0 %*
5	5	3	*60.0 %*	1	*33.3 %*	2	*66.7 %*
6	0	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*
7	4	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*
8	7	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*
9	10	4	*40.0 %*	4	*100.0 %*	0	*0.0 %*
10	4	1	*25.0 %*	0	*0.0 %*	1	*100.0 %*
11	0	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*
12	189	49	*25. 9%*	16	*32.7 %*	33	*67.3 %*
PPI fehlt	47	15	*31.9 %*	7	*46.7 %*	8	*53.3 %*
PPI ohne Indikation	189	49	*25.9 %*	16	*32.7 %*	33	*67.3 %*
Total	236	64	*27.1 %*	23	*35.9 %*	41	*64.1 %*

Prozentuale Angaben bei der Nachbeurteilung geben den Anteil an der Gesamtanzahl der Mitteilungen mit Status "Problem schon gelöst" an. Prozentuale Angaben hinter relevant und nicht relevant geben den Anteil an der Nachbeurteilung an.

Tabelle 21: Vergleich "Meldungen" des Python-Algorithmus mit Meldungen des PPI-Agenten [Detail]

Meldungs-nummer	Anzahl	%	in MAS	%	nicht im MAS	%	Identifizierung MAS	%	keine Identifizierung MAS	%	andere Meldungsnummer	%	fehlt im MAS	%	MAS korrekt	%	MAS nicht korrekt	%
1	5	*15.6 %*	5	*100.0 %*	0	*0.0 %*	5	*100.0 %*	0	*0.0 %*								
2	1	*3.1 %*	1	*100.0 %*	0	*0.0 %*	1	*100.0 %*	0	*0.0 %*								
3	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*												
4	3	*9.4 %*	3	*100.0 %*	0	*0.0 %*	3	*100.0 %*	0	*0.0 %*								
5	7	*21.9 %*	6	*85.7 %*	1	*14.3 %*	6	*85.7 %*	1	*14.3 %*	0	*0.0 %*	1	*100.0 %*	1	*100.0 %*	0	*0.0 %*
6	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*
7	3	*9.4%*	2	*66.7 %*	1	*33.3 %*	1	*33.3 %*	2	*66.7 %*	1	*50.0 %*	1	*50.0 %*	2	*100.0 %*	0	*0.0 %*
8	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*												
9	13	*40.6 %*	11	*84.6 %*	2	*15.4 %*	9	*69.2 %*	4	*30.8 %*	2	*50.0 %*	2	*50.0 %*	4	*100.0 %*	0	*0.0%*
10	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*												
11	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*	0	*0.0 %*												
12	334	*91.3 %*	261	*78.1 %*	73	*21.9 %*	259	*77.5 %*	75	*22.5 %*	2	*2.7 %*	73	*97.3 %*	38	*50.7 %*	37	*49.3 %*
PPI fehlt	32	*8.74 %*	28	*87.5 %*	4	*12.5 %*	25	*78.1 %*	7	*21.9 %*	3	*42.9 %*	4	*57.1 %*	7	*100.0 %*	0	*0.0 %*
PPI ohne Indikation	334	*91.26 %*	261	*78.1 %*	73	*21.9 %*	259	*77.5 %*	75	*22.5 %*	2	*2.7 %*	73	*97.3 %*	38	*50.7 %*	37	*49.3 %*
Total	366		289	*79.0 %*	77	*21.0 %*	284	*77.6 %*	82	*22.4 %*	5	*6.1 %*	77	*93.9 %*	45	*54.9 %*	37	*45.1 %*

Prozentuale Angaben beziehen sich jeweils auf die Gesamtanzahl Meldungen für die Reiter "in MAS/nicht in MAS" und "keine/Übereinstimmung MAS". Restliche prozentuale Angaben beziehen sich jeweils auf die Gesamtanzahl Meldungen ohne Übereinstimmung mit MAS für die Reiter "andere Meldungsnummer/fehlt im MAS" und "MAS (nicht) korrekt".

Tabelle 22: Vergleich "Meldungen" des Python-Algorithmus mit Meldungen des PPI-Agenten mit Ausschluss Patienten mit Ablehnung Generalkonsent [Detail]

Meldungs-nummer	Anzahl	%	in MAS	%	nicht im MAS	%	Identifizierung MAS	%	keine Identifizierung MAS	%	andere Meldungsnummer	%	fehlt im MAS	%	MAS korrekt	%	MAS nicht korrekt	%
1	5	17.2%	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%	0	0.0%								
2	1	3.4%	1	100.0%	0	0.0%	1	100.0%	0	0.0%								
3	0	0.0%																
4	3	10.3%	3	100.0%	0	0.0%	3	100.0%	0	0.0%								
5	6	20.7%	5	83.3%	1	16.7%	5	83.3%	1	16.7%	0	0.0%	1	100.0%	1	100.0%	0	0.0%
6	0	0.0%																
7	2	6.9%	1	50.0%	1	50.0%	1	50.0%	1	50.0%	1	100.0%	0	0.0%	1	100.0%	0	0.0%
8	0	0.0%																
9	12	41.4%	11	91.7%	1	8.3%	9	75.0%	3	25.0%	2	66.7%	1	33.3%	3	100.0%	0	0.0%
10	0	0.0%																
11	0	0.0%																
12	304	91.3%	241	79.3%	63	20.7%	239	78.6%	65	21.4%	2	3.1%	63	96.9%	34	52.3%	31	47.7%
PPI fehlt	29	8.71%	26	89.7%	3	10.3%	24	82.8%	5	17.2%	3	60.0%	2	40.0%	5	100.0%	0	0.0%
PPI ohne Indikation	304	91.29%	241	79.3%	63	20.7%	239	78.6%	65	21.4%	2	3.1%	63	96.9%	34	52.3%	31	47.7%
Total	333		267	80.2%	66	19.8%	263	79.0%	70	21.0%	5	7.1%	65	92.9%	39	55.7%	31	44.3%

Prozentuale Angaben beziehen sich jeweils auf die Gesamtanzahl Meldungen für die Reiter "in MAS/nicht in MAS" und "keine/Übereinstimmung MAS". Restliche prozentuale Angaben beziehen sich jeweils auf die Gesamtanzahl Meldungen ohne Übereinstimmung mit MAS für die Reiter "andere Meldungsnummer/fehlt im MAS" und "MAS (nicht) korrekt".

Tabelle 23: Korrektheit der identifizierten Fälle des Python-Algorithmus von 2020 [Detail]

Meldungs-nummer	Anzahl	%	korrekt	%	falsch	%
1	7	10.4%	7	*100.0%*	0	*0.0%*
2	1	1.5%	1	*100.0%*	0	*0.0%*
3	0	0.0%	0			
4	2	3.0%	2	*100.0%*	0	*0.0%*
5	8	11.9%	8	*100.0%*	0	*0.0%*
6	0	0.0%	0			
7	8	11.9%	8	*100.0%*	0	*0.0%*
8	12	17.9%	12	*100.0%*	0	*0.0%*
9	28	41.8%	28	*100.0%*	0	*0.0%*
10	0	0.0%	0			
11	1	1.5%	1	*100.0%*	0	*0.0%*
12	341	80.2%	329	*96.5%*	12	*3.5%*
PPI fehlt	67	16.4%	67	100.0%	0	0.0%
PPI ohne Indikation	341	80.2%	329	*96.5%*	12	*3.5%*
Total	396		396	97.1%	12	2.9%

Prozentuale Angaben hinter der Anzahl beziehen sich auf die Gesamtanzahl an generierten Meldungen. Prozentuale Angaben hinter korrekt/falsch geben den Anteil an der jeweiligen Meldung an.

Tabelle 24: Relevanz der identifizierten Fälle des Python-Algorithmus von 2020 [Detail]

Meldungs-nummer	Anzahl	Relevant	%	Nicht relevant	%
1	7	4	*100.0%*	0	*0.0%*
2	1	1	*100.0%*	0	*0.0%*
3	0				
4	2	2	*100.0%*	0	*0.0%*
5	8	8	*100.0%*	0	*0.0%*
6	0				
7	8	8	*100.0%*	0	*0.0%*
8	12	12	*100.0%*	0	*0.0%*
9	28	28	*100.0%*	0	*0.0%*
10	0				
11	1	1	*100.0%*	0	*0.0%*
12	329	229	*69.6%*	100	*30.4%*
PPI fehlt	67	67	*100.0%*	0	*0.0%*
PPI ohne Indikation	329	229	*69.6%*	100	*30.4%*
Total	408	296	*74.7%*	100	*25.3%*

Prozentuale Angaben hinter relevant/nicht relevant geben den Anteil an der jeweiligen Meldung an.

Tabelle 25: Vergleich der identifizierten Fälle im Auswertungszeitraum von 2020 vs. 2021 [Detail]

Meldungs-nummer	Anzahl	
	2020	2021
1	7	5
2	1	1
3	0	0
4	2	3
5	8	5
6	0	0
7	8	1
8	12	0
9	28	9
10	0	0
11	1	0
12	329	270

	Anzahl		Relative Reduktion
	2020	2021	
PPI fehlt	67	24	*-63.4 %*
PPI ohne Indikation	329	270	*-16.2 %*
Total	396	294	*-24.2 %*