

KRANKENHAUSAUFENTHALTE INFOLGE UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELEREIGNISSE

Gall W¹, Dorda W¹, Duftschmid G¹, Endel G², Hronsky M¹,
Neuhofer L¹, Rinner C¹, Grossmann W³

Kurzfassung

Unerwünschte Arzneimittelereignisse führen oft zu stationären Aufnahmen, sie werden aber nur teilweise durch Meldesysteme erfasst. Für die Identifikation von Krankenhausaufenthalten durch unerwünschte Arzneimittelereignisse sowie zur Analyse davor verordneter Medikationen wurden Abrechnungsdaten des österreichischen Gesundheitswesens verwendet. 2,3% der Bevölkerung hatte 2006 Krankenhausaufenthalte mit auf unerwünschte Arzneimittelereignisse hinweisenden Diagnosen. Routinedaten können Meldesysteme zur Patientensicherheit ergänzen.

Abstract

Adverse drug events, which often lead to hospitalization, are only partially covered by reporting systems. For an identification of hospitalizations by adverse drug events and the analysis of the medication prescribed before, the accounting data of the Austrian health system were used. 2006, 2.3% of the population had an admission with indication of adverse drug event diagnoses. Routine data may complement reporting systems for drug safety.

Keywords – Arzneimittelsicherheit, Routinedaten, Adverse Drug Event

1. Einleitung

Bedingt durch die Tatsache, dass die Einnahme einer Vielzahl von Medikamenten, speziell in der Gesundheitsvorsorge von älteren Menschen, eine große Rolle spielt, hat die Thematik der unerwünschten Arzneimittelereignisse (wie die Wechselwirkungen von Medikamenten) mit gesundheitlichen Folgeerscheinungen in den letzten Jahren in der Gesundheitspolitik in Österreich und auch international große Bedeutung erlangt.

Unter einem unerwünschten Arzneimittelereignis (UAE, engl. ADE - Adverse Drug Event) versteht man jedes unerwünschte Ereignis, das in Verbindung mit der Anwendung von Arzneimitteln steht. Es werden dabei Medikationsfehler und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW, engl. ADR - Adverse Drug Reaction) zusammen betrachtet. Es wird geschätzt, dass der Anteil der stationären

¹ Zentrum für Medizinische Statistik, Informatik und Intelligente Systeme, Medizinische Universität Wien, Österreich

² Abt. Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung, Hauptverband der Österr. Sozialversicherungsträger

³ Institut für Scientific Computing, Universität Wien, Österreich

Aufnahmen, die auf UAEs zurückzuführen sind, ungefähr 2-6% beträgt [4, 6], bei älteren Personen steigt dieser Anteil noch beträchtlich [2, 7].

Durch die laufende Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln (Pharmakovigilanz) sollen unerwünschte Wirkungen entdeckt und analysiert werden. Die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen erfolgt neben kontrollierten Studien durch Spontanmeldesysteme, in manchen Ländern ergänzt durch intensivierete Erfassungsprogramme, wie z.B. durch das Prescription-Event-Monitoring (PEM) in England [5]. In Österreich ist die Anzahl der Spontanmeldungen durch Angehörige der Gesundheitsberufe an die AGES Medizinaufsicht zwar steigend, aber gering (302 im Jahr 2006, 640 im Durchschnitt von 2006-2011) [1].

Für das österreichische Gesundheitswesen gibt es eine Vielzahl von administrativen Daten, die von verschiedenen medizinischen Leistungserbringern für unterschiedliche Zwecke gesammelt werden. Um die Möglichkeiten der Nutzung dieser Daten für gesundheitspolitische Fragestellungen zu evaluieren wurde von der Abteilung für evidenzbasierte Medizin im Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger mit der GAP-DRG-Datenbank (Grundlagenforschung für ambulante patientenzentrierte diagnosis-related groups) ein Datenkörper erstellt, der anonymisierte Informationen über einen großen Teil, der in den Jahren 2006 und 2007 erbrachten medizinischen Leistungen enthält.

Ziel des vorliegenden Projektes war die Analyse, ob sich aus diesen Daten Erkenntnisse über den Umfang und die Art von UAEs in Österreich gewinnen lassen. Im konkreten Fall waren dies Überlegungen hinsichtlich des zeitlichen Zusammenhanges der Verordnungen von Medikamenten und Krankenhausaufenthalten, die durch ICD-Codes als UAEs identifiziert werden können. In einem weiteren Schritt wurden die Interaktionshinweise zwischen Medikamenten dieser Krankenhausaufenthalte analysiert.

2. Methode

Die für Forschungszwecke genutzte GAP-DRG-Datenbank des Hauptverbandes der Österreichischen Sozialversicherungsträger enthält die anonymisierten Abrechnungsdaten aller Sozialversicherungsträger aus den Jahren 2006 und 2007. Für dieses Projekt wurden die Krankenhausdiagnosen der Krankenanstalten (kodierte als ICD-Codes) und die eingelösten Medikamente der niedergelassenen Ärzte herangezogen.

Zur Auswahl der Krankenhausdiagnosen, die einen Hinweis auf einen Krankenhausaufenthalt mit UAEs liefern, wurde von einer Studie von Stausberg und Hasford in Deutschland [8] ausgegangen, die 505 UAE-relevante Krankenhausdiagnosen (kodierte als ICD10-GM-Codes), eingeteilt in sieben UAE-Kategorien, aufgestellt hatten.

Der Vergleich der dokumentierten Krankenhausdiagnosen in Österreich und Deutschland wurde mit Daten aus dem Jahr 2006 durchgeführt, da die Analyse von Stausberg sich auf das Jahr 2006 bezog. Es wurde ein Kollektiv von PatientInnen gebildet, bei denen bei einem stationären Aufenthalt eine Diagnose mit einem ICD10-Code aus einer der sieben UAE-Kategorien (A-E, siehe *Tabelle 1*) dokumentiert wurde.

Tabelle 1: Sieben Kategorien Unerwünschter Arzneimittelereignisse [8]

UAE-	Definition
A.1	Induzierung durch Arzneimittel
A.2	Induzierung durch Arzneimittel oder andere Ursachen
B.1	Vergiftung durch Arzneimittel
B.2	Vergiftung oder schädlicher Gebrauch durch Arzneimittel o. andere Ursachen
C	Unerwünschte Arzneimittelereignisse sehr wahrscheinlich
D	Unerwünschte Arzneimittelereignisse mäßig wahrscheinlich
E	Unerwünschte Arzneimittelereignisse weniger wahrscheinlich

Für die Auswertungen der Medikamente zu UAE-Aufenthalten hinsichtlich Interaktionshinweise wurde der gesamte Zeitraum der zur Verfügung stehenden Daten von 2006 und 2007 genutzt. Für die Selektion des Patientenkollektives auf Basis von UAE-Diagnosen wurden fünf Quartale (1.7.2006 – 30.9.2007) herangezogen. Die zwei Quartale davor und das Quartal danach wurden für die Analyse der Medikationen vor und nach den Aufenthalten reserviert. Um die Aussagekraft zu erhöhen, wurden für diese Analysen die sieben UAE-Kategorien auf die fünf höchsten (A-C, siehe *Tabelle 1*) reduziert und die Codes durch ExpertInnen der Pharmakologie auf die Vorgaben dieses Projekts eingeschränkt. Es wurden Codes entfernt, die im Krankenhaus verabreichte Medikationen (z.B. Chemotherapie) betreffen, da nur die eingelösten Medikamente der niedergelassenen Ärzte zur Verfügung standen. Weiters wurden Codes entfernt, die nur ein einzelnes auslösendes Medikament und keine Interaktion betreffen (z.B. Überdosierung). Die so auf ein Drittel reduzierten Codes wurden für die weitere Analyse der Wechselwirkungen zwischen zwei Medikamenten herangezogen.

Für die Prüfung eines möglichen Interaktionsrisikos zwischen zwei Medikamenten wurde der Austria-Codex (Access SIS-Datenbank Stand 06/2008) in die GAP-DRG-Datenbank integriert. Der Austria-Codex beinhaltet Fachinformationen über alle in Österreich zugelassenen humanen und veterinären Arzneispezialitäten, ATC-Codes und Interaktionshinweise zwischen Substanzgruppen. Zusätzlich wurde als vierte Datenquelle die Daten der Statistik Austria herangezogen, um einen Vergleich der gebildeten Patientenkollektive mit der Bevölkerungsstatistik herzustellen.

Zentrale Fragestellungen lauteten: Welche Medikamente wurden den PatientInnen vor diesen Krankenhausaufenthalten verschrieben? Sind bei den so gefundenen Medikamenten 2-er Kombinationen enthalten, deren Risikopotential im Austria Codex belegt ist? Wie oft waren bei den gefundenen Medikamenten-Kombinationen mit Risikopotential unterschiedliche Behandelnde in der fraglichen Zeit vor diesen Krankenhausaufenthalten beteiligt?

3. Ergebnisse

Im Jahr 2006 gab es in Österreich 2,2 Millionen Krankenhausaufenthalte. Bei 250.000 von diesen Aufenthalten wurden auf unerwünschte Medikamentenereignisse hinweisende Diagnosen (gesamt 300.000) aus den sieben UAE-Kategorien dokumentiert. Diese Aufenthalte betreffen 190.000 Personen, das sind 2,3% der österreichischen Bevölkerung.

Im Vergleich mit Deutschland wurden in Österreich die Krankenhausdiagnosen mit einem geringeren Detaillierungsgrad dokumentiert. In Deutschland wird als Hauptdiagnose die

Einweisungsdiagnose verwendet, was für Österreich jedoch nicht der Fall ist. Dadurch konnte beim Ländervergleich nicht zwischen Haupt- und Nebendiagnosen unterschieden werden. Im Jahr 2006 gab es in Österreich mehr als 40% weniger UAE-Diagnosen. Vor allem in der wichtigsten UAE-Kategorie A.1, gab es in Österreich wesentlich weniger UAE-Diagnosen (2,3% aller UAE-Diagnosen in Deutschland gegenüber 1% in Österreich). Nur bei den beiden UAE-Kategorien A.2 und B.2 lagen die Anteile der Diagnosen in Österreich über jenen in Deutschland. In den fünf höchsten UAE-Kategorien A.1-C befanden sich in Österreich 17% der identifizierten UAE-Diagnosen, in Deutschland 12%.

Bei der Analyse der Interaktionshinweise der Medikamente wurde, von den insgesamt sieben, auf die fünf höchsten UAE-Kategorien inklusive Expertenauswahl eingeschränkt. In den 5 Quartalen wurden 26.400 Aufenthalte mit UAE-Diagnose identifiziert. Diese betreffen 0,25% der österreichischen Bevölkerung (0,29% der Frauen, 0,19% der Männer). *Abbildung 1* zeigt die Altersverteilung dieser Personen gruppiert nach Geschlecht. Die Anzahl aller Krankenhausaufenthalte dieser Personen schwankt zwischen 1 und 60, rund 90% haben einen oder zwei Aufenthalte.

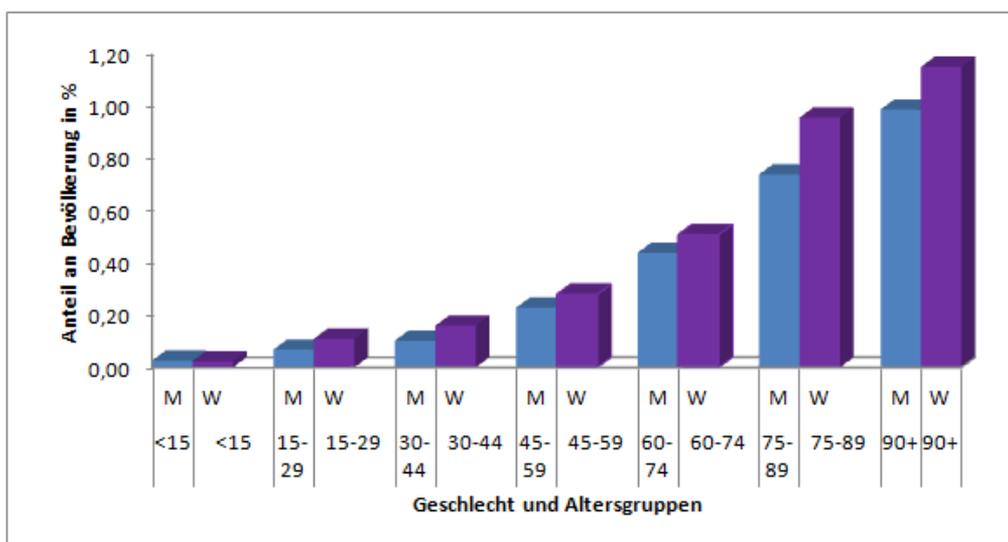


Abbildung 1: Anteil an Personen mit Krankenhausaufenthalten (UAE-Diagnosen Kategorien A-C)

Bei der Interaktionsprüfung der Medikamente vor diesen UAE-Aufenthalten (bis zu 2 Quartale vorher mit einem maximalen Abstand zwischen den Abgabedaten von 30 Tagen) mit Hilfe des Austria-Codex wurden 136.000 Interaktionshinweise gefunden. Die zwei häufigsten Kombinationen von Substanzgruppen waren dabei „Makrolid-Antibiotika“ mit „Cholesterolsynthese-Hemmer“ (621 Aufenthalte, Schweregrad „leicht“) bzw. mit „H1-Blocker der 2. Generation“ (504 Aufenthalte, Schweregrad „mittel“).

In *Tabelle 2* werden die zwei häufigsten Zusammenhänge von ICD-Codes und Interaktionshinweisen laut Austria-Codex gezeigt. Von allen Aufenthalten, welche den ICD-Code T46.0 hatten und bei denen mindestens ein Interaktionshinweis auftrat, kam bei 72% der Interaktionshinweise die Substanzgruppen „Herzglykoside“ und „Diuretika, kaliuretisch“ vor. Hier sieht man sehr gut die Übereinstimmung des Interaktionshinweises mit der Beschreibung des ICD-Codes.

Bei der Analyse der Anzahl der verordnenden Personen, die an einer Medikamenten-Kombination mit Risikopotential beteiligt waren, zeigten sich etwa gleich große Anteile an Interaktionen bei

denen nur eine ÄrztIn (durchschnittlich 5,9 Interaktionshinweise pro Aufenthalt) bzw. zwei ÄrztInnen (5,2) beteiligt war. Bei den beteiligten Fachgruppen an schweren Interaktionshinweisen waren die Kombinationen „Allgemeinmedizin“ mit „Allgemeinmedizin“, mit „Innere Medizin“ und mit „Lungenkrankheit“ am häufigsten.

Tabelle 2: Häufigste Kombinationen von ICD-Codes und Interaktionsrisiken laut Austria-Codex

ICD-CODE	UAE-Kategorie	ICD-Beschreibung	Interaktions-Hinweis	Substanzgruppe 1	Substanzgruppe 2	Schweregrad	Anz. Kombinationen ICD-Code und Interaktion	Anz. Aufenthalte ICD-Code und Interaktion	%
T46.0	B1	Intoxikation der Herzglykoside und Arzneimittel mit ähnlicher Wirkung	Verstärkte Wirkung der Herzglykoside - Gefahr einer Herzglykosid-Intoxikation	Herzglyko-side	Diuretika, kaliuretische	L	660	914	72
T43.5	B1	Intoxikation der sonst. und n.n.b. Antipsychotika und Neuroleptika	Vermehrtes Auftreten schwerer unerwünschter Wirkungen möglich	Neuroleptika	Serotonin - Reuptake-Hemmer	M	61	92	66

4. Diskussion

In Österreich ist die Zahl der Spontanmeldungen von UAEs niedrig. In Europa ist die Pharmakovigilanz eine Aufgabe der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA). Die europäische Datenbank EudraVigilance ist derzeit im Aufbau und wird demnächst für wissenschaftliche Abfragen zugänglich sein [3].

Für internationale Vergleiche von UAE-relevanten Krankenhausdiagnosen müssen auch die unterschiedlichen Kodier-Gewohnheiten auf nationaler Ebene berücksichtigt werden. Durch die Verwendung detaillierter Codes, wie in Deutschland, ist es einfacher UAE-relevante Krankenhausaufenthalte zu identifizieren als in Österreich.

Die verwendete Forschungsdatenbank GAP-DRG mit den enthaltenen Krankenhausdiagnosen und Medikationen stellt eine wichtige Informationsquelle dar, deren Nutzung Spontanmeldesysteme und Studien im Bereich Arzneimittelsicherheit ergänzen kann und viele weitere Auswertemöglichkeiten (z.B. die Schätzung, der durch UAEs verursachten Krankenhaustage und Kosten) bietet. Zusätzliche Datenquellen wie Reichweiteninformationen der Medikamente und Dosierung könnten herangezogen werden um Fragestellungen die nicht Teil dieses Projektes waren, wie etwa Überdosierungen von Medikamenten, zu behandeln.

Neben den Vorteilen der Auswertung dieser Routinedaten (billiger als Studien, Vollerhebung statt Stichprobe, durch große Datenmenge auch regionale Unterschiede darstellbar) müssen die Charakteristiken der Datenquellen mit ihren Limitationen berücksichtigt werden: Die Codierung der Krankenhausdiagnosen ist nicht auf die Selektion von UAEe ausgelegt. Weiters sind in der GAP-DRG-Datenbank Dosierungen, OTC-Produkte (rezeptfreie Medikamente) und Medikamente, die in Krankenhäusern verabreicht wurden, nicht enthalten. Die Interaktionsdaten des Austria Codex enthalten auch keine Dosierung der Substanzgruppen. Dadurch kann die Kombination von

Substanzgruppen als Interaktionshinweis aufscheinen, obwohl die Menge gering ist (z.B. Alkoholgehalt in Augentropfen).

5. Schlussfolgerungen

Unerwünschte Arzneimittelereignisse können durch systematische Untersuchungen von existierenden administrativen Datenbanken identifiziert werden. Die Analyse von kodierten Krankenhausdiagnosen erfasst jedoch nicht die klinische Relevanz möglicher Medikamenteninteraktionen, diese muss unabhängig von Pharmakologen untersucht werden. In einem Folgeprojekt sollen die Dosierungen miteinbezogen und kausale Zusammenhänge näher analysiert werden.

6. Danksagung

Wir danken Fr. Dr. Beatrice Marzluf und Hrn. Dr. Michael Wolzt für ihre pharmakologische Beratung und dem Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger für die finanzielle Unterstützung.

7. Referenzen

- [1] AGES Medizinmarktaufsicht. Arzneimittelsicherheit: Erstmeldungen von Angehörigen der Gesundheitsberufe. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG). 2012 [cited 2013 Jan 15]. Available from: <http://www.basg.gv.at/news-center/statistiken/arzneimittelsicherheit/>.
- [2] Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J.* 2001;31(4):199-205.
- [3] EMA Patient Health protection. EudraVigilance access policy for medicines for human use. 2011 [cited 2013 Jan 15]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/07/WC500108538.pdf.
- [4] Hardmeier B, Braunschweig S, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Giger M, et al. Adverse drug events caused by medication errors in medical inpatients. *Swiss Med Wkly.* 2004;134(45-46):664-70.
- [5] Layton D, Hazell L, Shakir SA. Modified prescription-event monitoring studies: a tool for pharmacovigilance and risk management. *Drug Saf.* 2011; 34(12):1-9.
- [6] Schneeweiss S, Hasford J, Gottler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmac.* 2002;58(4):285-91.
- [7] Schuler J, Dückelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr.* 2008;120(23):733-41.
- [8] Stausberg J, Hasford J. Identification of Adverse Drug Events: The Use of ICD-10 Coded Diagnoses in Routine Hospital Data. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(3):23-9.

Corresponding Author

Walter Gall

Zentrum für Medizinische Statistik, Informatik und Intelligente Systeme

Medizinische Universität Wien

Spitalgasse 23, A-1090 Wien

Email: walter.gall@meduniwien.ac.at