

Aktive elektronische Überwachung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei hospitalisierten Patienten

Alessandro Ceschi, PD Dr. med.^{1,2}; Paolo Hitz, MMed¹; Laura Müller, Dipl. pharm¹; Gerd Kullak-Ublick, Prof Dr. med.²; Vasco Piffaretti, BSc³

¹Clinica di farmacologia e tossicologia clinica, Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana, Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano

²Klinik für klinische Pharmakologie und Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich, Zürich

³Area Information and Communications Technology, Ente Ospedaliero Cantonale, Bellinzona

Korrespondenz:

PD Dr. med. Alessandro Ceschi, FEAPCCT
FMH Clinical Pharmacology and Toxicology
FMH General Internal Medicine

Medical and Scientific Director, Institute of Pharmacological Sciences of Southern Switzerland
Head, Division of Clinical Pharmacology and Toxicology
President, Drug and Therapeutics Committee
Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano, Switzerland
Consultant, Dept. Clinical Pharmacology and Toxicology, University Hospital Zurich

Via Tesserete 46 | CH-6900 Lugano | Tel: +41 91 811 68 63 | Fax: +41 91 811 67 51

Das nachfolgend beschriebene Projekt ist der Praxis verpflichtet, wurde während den vergangenen zwei Jahren abgeschlossen und im Schweizer Gesundheitswesen entwickelt.

Es ist ein interdisziplinäres Projekt: an der Entwicklung waren hauptsächlich ein Arzt, ein Medizinstudent, eine Pharmazeutin und ein Medizininformatiker beteiligt. In der täglichen Anwendung des Systems an unsere Institution es sind v.a. Ärzte und Apothekern involviert, aber letztendlich das System hat eine Relevanz für alle medizinischen Fachpersonen und auch für die Allgemeinbevölkerung.

Zusammenfassung (499 Zeichen, inkl. Leerzeichen)

Wir haben ein aktives einfaches elektronisches Pharmakovigilanz-System bei hospitalisierten Patienten entwickelt, getestet und erfolgreich in der täglichen Arbeit unseres Zentrums eingeführt und damit einen relevanten Beitrag zur Reduktion des *underreportings* - die Hauptschwäche weltweit der Spontanmeldesysteme das bis auf 94% geschätzt wird - bzw. besseren Erfassung/Überwachung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Region, geleistet. Swissmedic hat diese Entwicklung positiv beurteilt.

Projektbeschreibung: 12'998 Zeichen (inkl. Leerzeichen)

Ausgangslage

Eine Marktzulassung für ein Arzneimittel bedeutet keine absolute Sicherheit des Medikamentes für den Patienten. Im Gegensatz zur breiten Anwendung nach Markteinführung wird in klinischen Studien vor der Zulassung der Wirkstoff in streng kontrollierten Settings verabreicht, und dies meistens nur an ausgewählte Patienten. Auch Polymorbide bzw. Patienten mit Polymedikation werden aus den klinischen Studien meist ausgeschlossen.

Daher besteht die Wichtigkeit einer möglichst umfassenden Überwachung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nach der Markeinführung, um die Sicherheit der Patienten zu schützen. Die postmarketing Überwachung der UAW bildet das Kerngeschäft der Pharmacovigilanz.

Das Heilmittelgesetz sieht die Pflicht der Meldung von UAW für medizinischen Fachpersonen vor. Zu melden sind alle schwerwiegende, bisher unbekannte, oder in der Fachinformation des betreffenden Medikamentes ungenügend erwähnte sowie medizinisch wichtige UAW. Die Spontanmeldung von UAW oder UAW-verdächtige Ereignisse bildet Weltweit die Grundlage der Pharmacovigilanz. Der Hauptschwachpunkt der Spontanmeldesysteme ist das nicht-Melden von u.U. relevanten bzw. meldepflichtigen UAW durch medizinischen Fachpersonen, das sog. *Underreporting*, das nach Studien bis auf 94% geschätzt wird.

Es wäre um die Effizienz der Pharmacovigilanz-Systeme zu erhöhen wünschenswert, neben dieser Spontanmeldesystem, innovative und möglichst automatische Tools zu entwickeln, die eine aktive und vom Mensch z.T. unabhängige Erfassung der UAW erlauben. Das könnte dazu beitragen, das Problem des *underreporting* zu lösen.

Andererseits würde ein System, welches in Realzeit UAW signalisiert, auch weiterhin zur Patientensicherheit beitragen, indem spezialisierte Fachpersonen des Pharmacovigilanz-Zentrums früh in den Fall involviert werden könnten und dementsprechend beratend eingreifen könnten.

Nach unserer Literatursuche und einem Gespräch mit der Swissmedic wurde in der Schweiz noch kein solches System entwickelt. Weltweit wurden im Rahmen von Studien einige Systeme getestet die aber i.d.R. eine komplizierte Entwicklung und Programmierung haben, und damit schwer übertragbar sind, und meistens mit administrativen Codes für Diagnosen (ICD) arbeiten.

Projektziele

Ziel dieses Projekts war ein aktiven elektronischen Pharmakovigilanz-System bei hospitalisierten Patienten zu entwickeln und zu testen, welches mittels Suchkriterien nach ausgewählten Ausdrücken (Triggers) im freien Text in den elektronischen Patientenakten bei Hospitalisierung (d.h. UAW die vor dem Eintritt ins Spital entstanden sind und zur Hospitalisierung geführt oder beigetragen haben) oder während des Spitalaufenthaltes nach möglichen UAW sucht und sie signalisiert.

Zielgruppen des Projekts sind hauptsächlich medizinischen Fachpersonen, meistens Ärzte und Apothekern, die im Gebiet der Pharmakovigilanz tätig sind, aber letztendlich alle

medizinischen Fachpersonen die der Meldungspflicht unterliegen. Die Generalpopulation profitiert von der resultierenden Erhöhung der Arzneimittelsicherheit und kann als finale Zielgruppe gesehen werden.

Vorgehen

Von der ICT unseres Spitalnetzes wurde ein elektronisches System entwickelt, welches alle Speicherungsprozesse der elektronischen Krankenblätter mittels eines Mitteilungssystems überwacht. Das ist deswegen möglich, weil alle Standorte (Spitäler und andere Einheiten) des Spitalnetzes dasselbe informatische System benützen und alle elektronischen Informationen deshalb in gleicher Weise bearbeitet und gespeichert werden. Mit Hilfe einer Serie von Filtern wurde der Suchprozess auf unsere Fragestellungen ausgerichtet. Der erste Filter bestimmt welche Dokumententypen angenommen und welche verworfen werden müssen. Der zweite Filter ist optional und bestimmt welche Standorte und deren Abteilungen des Spitalnetzes angenommen und welche verworfen werden müssen. Der dritte Filter kontrolliert ob ein Dokument schon signalisiert wurde, in dem Fall wird das Signal verworfen und Doppelspurigkeiten können verhindert werden. Falls das Dokument alle bisher genannten Kriterien erfüllt, wird der Inhalt danach elektronisch analysiert. Es wird nach ausgewählten Ausdrücken, Triggers, gesucht. Falls einer dieser Trigger vorkommt, wird das Dokument signalisiert. Die Signalisierung erfolgt digital, ähnlich wie ein E-Mail. Die Information bleibt aber intern im informatischen Systems des Spitalnetzes und bleibt somit geschützt und darf sensible Daten beinhalten. In der Signalisierung befinden sich Datum der Speicherung des Dokumentes, Standort und Abteilung, Dokumententyp, gefundenen Ausdruck und ein Link zum elektronischen Krankenblatt des Patienten, wo dann die manuelle Auswertung beginnen kann.

Es werden alle Berichte analysiert, welche sich auf die Anamnese bei Eintritt, Status bei Eintritt, Diagnoselisten und auf den Verlauf beziehen.

Wir haben Daten aus dem ganzen Spitalnetzes (alle Spitäler/Instituten und alle Abteilungen) eingeschlossen. Die Fälle der Notfallstationen wurden ausgeschlossen, da die Patienten wieder nach Hause entlassen werden und somit nicht hospitalisiert werden oder im Falle einer Aufnahme ins Spital, die Fälle aus den entsprechenden Berichten der Stationen erfasst werden.

Wir haben mit einer limitierten Anzahl von Ausdrücken begonnen und diese getestet. Diese erste Liste von Triggers wurde dank klinischer Erfahrung erstellt und fungierte als Basis für die Austestung des Programmes. Der Verfeinerungsprozess des Systems hat die Erstellung von neuen Serien von Ausdrücken (Listen), die unser System zu jedem Zeitpunkt der Arbeit in den elektronischen Krankengeschichten gesucht hat. Die Ausdrücke der Listen wurden in einer der Landessprachen erstellt, da das Spitalnetz in einem einzigen Kanton lokalisiert ist.

Das Projekt wurde in 2 Phasen von respektive 2 und 6 Wochen aufgeteilt.

In der ersten Phase wurde das elektronische System getestet, um die Sensitivität und Spezifität mittels Auswahl der Ausdrücke zu verbessern. Bei jeder Änderung in den Suchkriterien wurden wo möglich 30 Meldungen analysiert und nach Zugehörigkeit sortiert, wobei echt positiv einem sachbezogenen Gebrauch des Triggers für UAW entspricht,

während falsch positiv einem Gebrauch des Triggers entspricht, der den Ausdruck in einem unterschiedlichen Rahmen benützt als für eine UAW. Die kontinuierliche Analyse der Mitteilungen ermöglicht im weiteren, die ausgewählten Ausdrücke mit neuen auszuweiten oder sie untereinander zu kombinieren um die Spezifität des Systems zu verbessern. Die verschiedenen Trigger wurden fortwährend an die von den behandelnden Ärzten in Berichten benützten Wörter angepasst. Es wurden insgesamt 4 Analyseverfahren durchgeführt.

In der zweiten Phase wurden über 6 Wochen alle Meldungen des Systems erfasst und analysiert. Für jede Meldung des Systems wurden folgenden Daten registriert: Datum, Behandlungsnummer, Geschlecht und Alter des Patienten, Standort und Abteilung, Meldung bei Eintritt oder Verlauf. Es wurde danach geprüft und bestimmt, ob es sich um eine UAW handelt und ob diese einer Meldepflicht gemäss den Kriterien von Swissmedic unterliegt. Bei Meldepflicht gemäss Kriterium «Schwerwiegende UAW», haben wir diese noch weiter in 6 Unterkategorien unterteilt (UAW die tödlich verliefen, lebensbedrohend waren, zur Hospitalisierung oder deren Verlängerung führten, schwere oder bleibende Schäden verursachten, sonst als medizinisch wichtig zu beurteilen waren). Jede UAW wurde gemäss den MedDRA® (Version 19.0), das standardisierte medizinische Wörterbuch im Rahmen der Arzneimittelzulassung, welches 27 Körpersysteme und Organe (SOC) definiert, zugeteilt. Bei jeder UAW wurde der Zeitrahmen bestimmt, ob die UAW akut (während dem aktuellen Spitalaufenthalt), vorgängig (<1 Jahr), oder ältere UAW (>1 Jahr) war. Für alle erfassten UAW mit Meldepflicht haben wir bis 2 Wochen nach Datensammlungsende registriert, ob diese effektiv spontan an das Pharmacovigilanz-Zentrum gemeldet wurden und falls ja mit welcher Latenz die Meldung stattgefunden hat. Alle erhaltenen Daten wurden in einer Excel® Tabelle erfasst.

Ergebnisse

Die Phase 1 der Studie fand zwischen 28.06. und 07.07.2016 statt. Nach der Inbetriebnahme des Systems wurden die ersten 30 Meldungen analysiert. Davon waren 12 (40%) echt positiv und 18 (60%) falsch positive Meldungen. Nach Anpassung des Trigger-tool wurden neue Meldungen analysiert. Von den 20 Fälle die wir mit der Liste 2 analysiert haben waren 7 (35%) echt positiv und 13 (65%) falsch positiv oder Fehlermeldungen. Nach erneuter Anpassung der Liste (Liste 3) waren 18 der 30 Kontrollmeldungen (60%) echt positiv und 12 (40%) falsch positiv. Nach präzisen Verfeinerungen der Ausdrücke (Liste 4) wurden nochmals 30 Meldungen angenommen und analysiert. Davon waren 29 (96.7%) echt positiv und 1 (3.3%) falsch positiv. Der globale Chi-Square Test zur Überprüfung der Verbesserung unseres Systems ergab sich als statistisch hoch signifikant mit $p < 0.001$. Daher wurde ein post-hoc Verfahren angefertigt um zu überprüfen, welche der durchgeführten Passagen die Signifikanz verursachten. Die post-hoc Analyse der insgesamt 3 Verfeinerungspassagen zeigte deutlich das die erste Passage zu keine statistisch signifikanten Verbesserung der Leistung unser Systems führte, während die anderen Beiden zu statistisch signifikanter Verbesserung geführt haben (Liste 1 zu Liste 3, $p < 0.001$. Liste 3 zu Liste 4, $p = 0.001$). Nach diesem Ergebnis wurde den Entscheid getroffen, mit der Phase 2 zu beginnen.

Die Datensammlung wurde zwischen dem 12.07. und dem 31.08.2016 durchgeführt. Insgesamt wurden vom Programm 365 Meldungen angezeigt. Davon waren 77.5% (n=283) für die Phase 2 relevanten Fällen, also Fälle wo eine UAW im Patientendossiers tatsächlich vorkam.

Wir müssen leider aus Platzgründen verzichten, die Ergebnisse der detaillierten Analyse der Fälle zu präsentieren (z.B. Alter, Geschlecht, Ursprung der Meldung (Abteilung, Eintritt vs Verlauf)).

Insgesamt waren von den 283 erfassten UAW 56.5% (n=160) gemäss den Swissmedic Kriterien meldepflichtig. 6.7% (n=19) davon waren nicht-meldepflichtig. Die restlichen 36.8% (n=104) waren nicht klar in eine der beiden Kategorien zuteilbar wegen Mangel an Informationen in den elektronischen Patientenakten.

Von den 160 zu meldenden UAW waren 87.5% (n=140) schwerwiegenden UAW, 11.9% (n=19) medizinisch wichtige UAW und 0.6% (n=1) aufgrund von Missbrauch.

Von den 140 schwerwiegenden UAW erforderten 60.7% (n=85) eine Hospitalisierung, die anderen 39.3% (n=55) verlängerten den Spitalaufenthalt.

Von den 160 meldepflichtige UAW wurden insgesamt nur 8.8% (n=14) dem Pharmacovigilanz-Zentrums spontan durch den behandelnden Arzt gemeldet. Die *underreporting* Rate betrug also 91.3%. Zu dieser Berechnung wurden nur diejenigen Fällen berücksichtigt, welche gemäss den Swissmedic Kriterien von uns klar in die Kategorie der meldepflichtigen UAW zu klassifizieren waren.

Ausblick

In dieses Projekt haben wir ein elektronisches System entwickelt und validiert, das eine aktive elektronische Überwachung der UAW bei hospitalisierten Patienten erlaubt. Das System ist sehr einfach in der Anwendung und ist leicht programmierbar und bietet deswegen eine einfache Möglichkeit, die durch Ärzte als UAW bzw. als UAW-verdächtige identifizierte und entsprechend im Klinikinformationssystem eingetragene medizinischen Ereignisse zu erfassen. Diese sehr wertvollen Informationen – die auch neue oder ungenügend bekannte UAW betreffen können – gehen verloren, solange sie nicht durch innovative Systeme wie unser trotzdem erfasst werden. Damit kann man das Problem des *underreporting*, die Hauptschwäche des Spontanmeldesystems, wirksam entgegenwirken und entsprechend die Effizienz der Pharmacovigilanz, und demzufolge die Arzneimittelsicherheit, erhöhen.

Die Einfachheit des Systems ist von grossem Vorteil und gibt dem Tool eine grosse Flexibilität: die Anpassung der Suchkriterien erfolgt in wenigen Minuten und erlaubt, das Pool der ausgewählten Ausdrücke fortwährend zu aktualisieren. In der Tat überarbeiten wir regelmässig unsere Trigger-Tool Liste und fügen neuen durch den behandelnden Ärzten benützten Ausdrücke ein. Diese neuen Ausdrücke bilden i.d.R. eine sehr spezifische Auswahl, die die Sensitivität und Spezifität des Programmes vermutlich weiter verbessert.

Nach dieses Projekts wurde das System erfolgreich in der täglichen Arbeit unseres regionalen Pharmacovigilanz-Zentrums eingeführt und liefert jetzt einen wichtigen Beitrag zur Reduktion des *underreportings* und damit zur besseren Erfassung und Überwachung der UAW in der Region. Swissmedic hat diese Entwicklung als sehr positiv beurteilt. Nach

Anpassung des Trigger-Tools an die anderen Sprachregionen der Schweiz könnten auch die anderen regionalen Pharmacovigilanz-Zentren des Landes das System verwenden und damit von dieser Innovation profitieren. Das könnte auf nationalem Niveau das Problem des *underreportings* beträchtlich reduzieren und damit zur weiteren Erhöhung der Arzneimittelsicherheit in der Schweiz beitragen.