

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg
Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Walter E. Haefeli

Abrechnungsdaten als Basis zur Entwicklung von Präventionsstrategien gegen unerwünschte Arzneimittelereignisse

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doctor scientiarum humanarum (Dr. sc. hum.)
an der
Medizinischen Fakultät Heidelberg
der Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von
Stefanie Amelung

aus
Wismar

2019

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Andreas Draguhn

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Walter E. Haefeli

Co-Betreuung: PD Dr. sc. hum. Hanna M. Seidling

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) im stationären Setting	1
1.1.1 Klinische Auswirkungen.....	1
1.1.2 Ökonomische Auswirkungen.....	2
1.1.3 Vermeidbarkeit.....	3
1.2 Identifikation unerwünschter Arzneimittelereignisse.....	6
1.2.1 ICD-10-Kodes zur UAE-Identifikation.....	7
1.3 Management unerwünschter Arzneimittelereignisse	12
1.3.1 Kausalität.....	13
1.3.2 Ursachen-Analyse	13
1.3.3 Etablierte Präventionsmaßnahmen	15
2 Zielsetzungen der Arbeit	17
3 Projekt I: Identifikation schwerwiegender aber potentiell vermeidbarer unerwünschter Arzneimittelereignisse während des stationären Aufenthaltes und deren Einfluss auf die Verweildauer	19
3.1 Einleitung	19
3.2 Methoden	20
3.2.1 Studiendesign und Setting.....	20
3.2.2 Klinisch administrative Daten	21
3.2.3 Identifikation potentiell vermeidbarer UAE	21
3.2.4 Einfluss auf die Verweildauer.....	23
3.2.5 Statistische Analyse.....	23
3.3 Ergebnisse	24
3.3.1 Patientencharakteristika und Prävalenz der UAE-Kodes.....	24
3.3.2 Stationäre UAE-Kodes und Vermeidbarkeit.....	26
3.3.3 Einfluss auf die Verweildauer.....	28
3.4 Diskussion.....	31
3.4.1 Potentiell stationär auftretende und vermeidbare UAE-Kodes.....	31
3.4.2 Einfluss auf die Verweildauer.....	33
3.4.3 Limitationen	33
3.4.4 Schlussfolgerung.....	35

4	Projekt II: Grenzen der Verwendung von Abrechnungsdaten für das Risikomanagement am Beispiel arzneimittelbedingter akuter Nierenversagen – eine Validierung mittels Patientenakten-Analyse.....	36
4.1	Einleitung	36
4.2	Methoden	37
4.2.1	Studiendesign und Setting	37
4.2.2	Validität der ICD-10-Kodes für stationär auftretende Nierenstörungen	38
4.2.3	Kausalitätsbewertung und mögliche Präventionsstrategien	38
4.2.4	Statistische Analyse	40
4.3	Ergebnisse	40
4.3.1	Patientencharakteristika	40
4.3.2	Validität der untersuchten ICD-10-Kodes.....	41
4.3.3	Kausalitätsbewertung und Präventionsstrategien	43
4.4	Diskussion.....	45
4.4.1	Limitationen	47
4.4.2	Schlussfolgerung.....	48
5	Projekt III: Darstellbarkeit prospektiv erfasster unerwünschter Arzneimittelereignisse und pharmazeutischer Interventionen mithilfe von ICD-10-Kodes	49
5.1	Einleitung	49
5.2	Methoden	50
5.2.1	Studiendesign und Setting	50
5.2.2	Identifikation von arzneimittelbezogenen Problemen und UAE	51
5.2.3	Prüfung auf Kodierfähigkeit und Einfluss auf die Fallpauschale	51
5.2.4	Statistische Analyse	52
5.3	Ergebnisse	52
5.3.1	Pharmazeutische Interventionen und entsprechende Kodiervorschläge	52
5.3.2	Kodierfähigkeit und Einfluss auf die Fallpauschale	54
5.4	Diskussion.....	54
5.4.1	Limitationen	57
5.4.2	Schlussfolgerung.....	58
6	Allgemeine Diskussion und Perspektiven	59
7	Zusammenfassung	67
8	Literaturverzeichnis	69
9	Liste der Publikationen.....	82
Anhang	85
Lebenslauf.....	91
Danksagung	92
Eidesstattliche Versicherung	93

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Zusammenhang zwischen unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE), Medikationsfehlern und arzneimittelbezogenen Problemen. Modifiziert nach Morimoto (Morimoto et al. 2004).....	4
Abb. 2 Gruppierungsalgorithmus im G-DRG-System 2018, modifiziert nach Metzger (Metzger 2018).....	9
Abb. 3 Schematische Darstellung der Beziehung von Erlös (durchgehende Linie) und Kosten (gestrichelte Linie) in Abhängigkeit von der Verweildauer am Beispiel der DRG B04A. Zwischen VWD_{\min} und VWD_{\max} bleibt der Erlös gleich (graues Feld), während die tatsächlich anfallenden Kosten steigen. VWD_{\min} ...untere Grenzverweildauer, VWD_{mittlere} ...mittlere Verweildauer, VWD_{\max} ...obere Grenzverweildauer, CC...Komplikation oder Komorbidität.....	10
Abb. 4 Reasons Modell organisatorischer Ursachen für Unfälle/Vorfälle. Modifiziert nach Reason (Reason 1995).....	14
Abb. 5 Medikationsprozess und daran beteiligte Personen bzw. Arzneimittel als Einflussfaktoren auf den Prozess. Modifiziert nach Seidling et al. (Seidling et al. 2013).....	15
Abb. 6 Anzahl der identifizierten und evaluierten ICD-10-Kodes, die auf ein unerwünschtes Arzneimittelereignis hinweisen (UAE-Kodes) und in Klammern die Anzahl entsprechender Patientenfälle aus der gesamten Kohorte (N = 54.032). Evaluiert wurde die Häufigkeit der kodierten Ereignisse (\geq des Medians aller kodierten UAE-Kodes), das stationäre Auftreten durch Einschätzung der Kodierer und die Vermeidbarkeit durch Einschätzung der Kliniker.	26
Abb. 7 Übersicht der Vermeidbarkeitsbewertung aller häufig kodierten und als eher stationär auftretend bewerteten UAE-Kodes. Schwarz...als vermeidbar gewertet, gestrichelt...als nicht vermeidbar gewertet, ?...keine Aussage möglich, weiß...keine Information. Von oben nach unten: UAE-Kode, theoretische	

Vermeidbarkeitsbewertung basierend auf dem Reaktionstyp der UAE nach Edwards (Edwards und Aronson 2000), Zusammenfassung der befragten Ärzte, individuelle Einschätzung der befragten klinisch tätigen Ärzte, Anzahl der Patienten mit entsprechendem UAE-Kode, Kodebeschreibung und UAE-Kategorie. UAE die in der klinischen Routine als potentiell vermeidbar bewertet wurden sind in fetter Kursivschrift gedruckt. AM...Arzneimittel, n.n.b....nicht näher bezeichnet, UAE...unerwünschtes Arzneimittelereignis.....27

Abb. 8 Erwartete Verweildauer bei Anwesenheit (gestrichelte Linie) oder Abwesenheit (durchgängige Linie) eines UAE-Kodes abhängig von der Anzahl Kodes (Abb. 8A, 8C, 8E) und PCCL-Werten (Abb. 8B, 8D, 8F) bei Medianwerten (Anzahl Kodes = 10, PCCL = 3) für alle Kovariablen im ‚zero-truncated‘ binomial Modell. 8A und 8B: Analyse für alle Patienten mit mindestens einem UAE-Kode vs. Patienten ohne UAE-Kode (Kontrollen); 8C und 8D: Subgruppenanalyse für alle Patienten mit mindestens einem als stationär gewerteten UAE-Kode vs. Kontrollen; 8E und 8F: Subgruppenanalyse für alle Patienten mit mindestens einem als stationär und vermeidbar eingeschätzten UAE-Kode vs. Kontrollen.UAE-Kode...ICD-10-Kode der spezifisch für ein unerwünschtes Arzneimittelereignis kodiert, PCCL...Patient Complication or Comorbidity Level, ein Komorbiditätsindex.....30

Abb. 9 Ergebnis der 30 Kausalitätsbewertungen für 20 Patienten nach Konsensfindung. Zwanzig verschiedene Arzneimittel waren involviert. Ein eher wahrscheinlicher Zusammenhang zum unerwünschten Ereignis bestand für sechs verschiedene Arzneimittel, wovon elf Patienten betroffen waren. Bei vier Patienten fanden mehrere Kausalitätsbewertungen statt.....44

Abb. 10 Alle 200 Interventionen und deren überprüfte Kodierfähigkeit mit Beispielen in den jeweiligen Sprechblasen: weiß...keine Kodierung möglich, schräg schraffiert...anderer Kode, vertikal schraffiert...ist kodierfähig, keine UAW, kariert...kodierter UAW-Kode, vertikal schraffiert, fetter Rand...UAW mit un-/spezifischem, kodierfähigem Kode, grau...nicht bewertet, schwarz...kein Kodiervorschlag gemacht55

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Klassifikation Unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE) entsprechend ihres Reaktionstyps. Modifiziert nach Edwards (Edwards und Aronson 2000).....	5
Tab. 2 Beispielhafte (klinisch-pharmazeutische) Präventionsstrategien, je nach Einflussfaktor und Organisationsebene, modifiziert nach Reason (Reason 1995) und Vincent (Vincent et al. 2000).....	16
Tab. 3 Charakteristika der 54.032 stationären erwachsenen Patientenfälle im Jahr 2012, die von einer deutschen Krankenversicherung getragen wurden.	25
Tab. 4 Verteilung der ICD-10-GM Codes, die für ein UAE kodieren, bei allen stationären Patienten eines deutschen Universitätsklinikums im Jahr 2012 (N = 54.032).....	25
Tab. 5 Patientencharakteristika der 69 stationären Patienten mit einem der drei ICD-10-Kodes, die für arzneimittelbedingte Nierenschädigung oder Nierenversagen nach medizinischen Maßnahmen kodieren.....	41
Tab. 6 ICD-10-Kodes für arzneimittelbedingte Nierenschädigung oder Nierenversagen nach medizinischen Maßnahmen und zugehörigen positive Vorhersagewerte (PPV) für stationäre, arzneimittelbedingte und potentiell vermeidbare Ereignisse.....	42
Tab. 7 Gründe der 200 konsekutiven pharmazeutischen Interventionen, aufgelistet nach Häufigkeit. Mehrfachnennung von Gründen pro Intervention möglich.....	53

Abkürzungsverzeichnis

ABP	Arzneimittelbezogenes Problem
ADKA	Bundesverband Deutscher Krankenhaus Apotheker e.V.
AKI	Akutes Nierenversagen
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
ApBetrO	Apothekenbetriebsordnung
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
CC	Complication or Comorbidity
CCL	Complication or Comorbidity Level
CDSS	Clinical Decision Support System
CI	Konfidenzintervall
CIRS	Critical Incident Reporting System
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
G-DRG	German Diagnosis Related Groups
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IHI	Institute for Healthcare Improvement
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
INR	International normalized ratio
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MDC	Major Diagnostic Category, Hauptdiagnosegruppe
MF	Medikationsfehler
MW	Mittelwert
NCC MERP	National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PCCL	Patient Complication or Comorbidity Level
PCNE	Pharmaceutical Care Network Europe
PPV	Positiver Vorhersagewert
PSI	Patient Safety Indicator
SA	Standardabweichung
SCr	Serumkreatinin
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch

UAE	Unerwünschtes Arzneimittelereignis
UAE-Kode	ICD-10-Kode, der auf ein unerwünschtes Arzneimittelereignis hinweist
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	Unerwünschtes Ereignis
VWD	Verweildauer
VWD _{max}	Obere Grenzverweildauer
VWD _{mittlere}	Mittlere Verweildauer
VWD _{min}	Untere Grenzverweildauer
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Einleitung

1.1 Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) im stationären Setting

Internationale und auch deutsche Studien stimmen darin ein, dass ca. 5 - 10 % aller Krankenhauspatienten während ihres Aufenthaltes ein unerwünschtes Arzneimittelereignis (UAE) erleiden (Conen et al. 2006). Eine aktuelle Meta-Analyse, welche die UAE-Rate hospitalisierter Patienten in westlichen Ländern zwischen 2000 und 2016 untersuchte, errechnete eine gemittelte Prävalenz von sogar 19,0 % (Laatikainen et al. 2017).

Unter dem Begriff UAE werden alle schädlichen Ereignisse verstanden, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer Arzneimittelanwendung auftreten, jedoch nicht zwingend im kausalen Zusammenhang mit der Arzneimittlexposition stehen (Aly 2015). Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) oder synonym auch Nebenwirkung, beschreibt dagegen eine

„schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf das Arzneimittel. Dabei ist zwischen Nebenwirkungen bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, infolge eines Medikationsfehlers und infolge von Missbrauch oder beruflicher Exposition zu unterscheiden“ (Aly 2015).

Der Begriff UAE schließt den Begriff UAW demnach mit ein und wird in der vorliegenden Arbeit für Ereignisse, bei denen ein kausaler Zusammenhang nicht untersucht wurde, verwendet. Ist im Folgenden von UAW die Rede, wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen Arzneimittlexposition und unerwünschtem Ereignis (UE) vorher untersucht und als wahrscheinlich erachtet.

1.1.1 Klinische Auswirkungen

Für den einzelnen Patienten bedeuten UAE einen gesundheitlichen Schaden, der im besten Falle reversibel, oder aber irreversibel bis hin zu tödlich verlaufen kann. In wissenschaftlichen Untersuchungen wird zur Quantifizierung des Patientenschadens

häufig die Einteilung nach NCC MERP (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention) genutzt (Forrey et al. 2007, Taib und McIntosh 2010, Sarfati et al. 2015, Schnock et al. 2017). Der NCC MERP Index unterscheidet zwischen Umständen, die zu Fehlern führen können (Kategorie A), Fehlern, die auftraten aber keinen Patientenschaden verursachten (Kategorie B – D), Fehlern, die zu einer vorübergehenden bis hin zu lebensbedrohlichen Schädigung des Patienten führten (Kategorie E – H), und Fehlern, die zum Tod des Patienten beitrugen (Kategorie I) (Snyder et al. 2007). Für regulatorische Belange, also im Rahmen der Arzneimittelzulassung und -überwachung, wird bei einem aufgetretenen Patientenschaden zwischen der Intensität („severity“) und der Schwere („seriousness“) eines UAE unterschieden (ICH 1994). Die Intensität beschreibt demnach das Ausmaß des Ereignisses (z. B. leichte, mittlere oder starke Kopfschmerzen). Schwerwiegende Ereignisse dagegen gefährden immer das Leben oder die Lebensfunktionen eines Patienten. Dazu gehören UAE, die zum Tod, zu lebensbedrohlichen Umständen, zur Krankenhauseinweisung oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes, zu anhaltender oder schwerwiegender Invalidität/Behinderung oder kongenitalen Anomalien/Geburtsfehlern führen. Schwerwiegende Ereignisse müssen vom pharmazeutischen Unternehmer unverzüglich an die Zulassungsbehörden gemeldet werden (ICH 1994).

In einer Meta-Analyse zur UAE-Rate in hospitalisierten Patienten westlicher Länder wurde der Anteil lebensbedrohlicher oder fatal verlaufener UAE mit 3,7 % aller beobachteten UAE und für UAW analog mit 1,8 % angegeben (NCC MERP I). Schwere UAE oder UAW, die also zu einem vorübergehenden oder bleibenden Patientenschaden führten, machten einen Anteil von 27,7 % bzw. 18,9 % aus (NCC MERP F-H), während moderate UAE oder UAW, die zwar zu einer vorübergehenden Schädigung aber nicht zur Hospitalisierung oder verlängerten Hospitalisierung führten, mit 56,9 % bzw. 75,0 % am häufigsten auftraten (NCC MERP E) (Laatikainen et al. 2017).

1.1.2 Ökonomische Auswirkungen

UAE können zur Hospitalisierung oder Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes führen, was wesentlich höhere Versorgungskosten gegenüber Patienten ohne UAE nach sich zieht (White et al. 1999, Rottenkolber et al. 2012, Wu et al. 2012, Khan 2013), bzw. bei

Überschreitung der sogenannten oberen Grenzverweildauer (VWD_{max}) der entsprechenden Fallpauschale zu Abschlägen in der Vergütung führt (InEK 2011a) (vergleiche hierzu auch Kapitel 1.2.1.1). Schätzungen anhand von Abrechnungsdaten deutscher Krankenhäuser berechneten um drei Tage verlängerte Krankenhausaufenthalte und um 970 € höhere Versorgungskosten für Patienten mit UAE gegenüber Patienten ohne. Eine Extrapolation der Daten ergab UAE-bedingte Behandlungskosten von jährlich ca. 1,058 Mrd. € für Deutschland (Rottenkolber et al. 2012). Einige Schätzungen kamen zu der Schlussfolgerung, dass die Folgekosten verursacht durch UAE die Ausgaben eines Krankenhauses für Arzneimittel sogar übersteigen können, dabei wurden vermeidbare UAE mit höheren Kosten für das Gesundheitssystem in Verbindung gebracht als nicht vermeidbare UAE (White et al. 1999).

1.1.3 Vermeidbarkeit

Von allen UAE werden je nach Erhebung 20 - 54 % als vermeidbar eingeschätzt (Bates et al. 1995a, Bates et al. 1995b, Ducharme und Boothby 2007, Hakkarainen et al. 2012, Laatikainen et al. 2017). Ist die Ursache ein Medikationsfehler, so gelten diese per definitionem als vermeidbar:

„Ein Medikationsfehler ist ein Abweichen von dem für den Patienten optimalen Medikationsprozess, das zu einer grundsätzlich vermeidbaren Schädigung des Patienten führt oder führen könnte. Medikationsfehler können jeden Schritt des Medikationsprozesses betreffen und von jedem am Medikationsprozess Beteiligten [...] verursacht werden.“ (Aly 2015)

Die Gesamtheit der Ereignisse oder Umstände im Rahmen der Arzneimitteltherapie, die tatsächlich oder potenziell das Erreichen erwünschter Behandlungsergebnisse beeinträchtigt, wird unter dem Begriff Arzneimittelbezogene Probleme (ABP) subsummiert (Fokter et al. 2019). ABP schließen demnach UAE und Medikationsfehler mit ein (siehe auch Abb. 1, Seite 4).

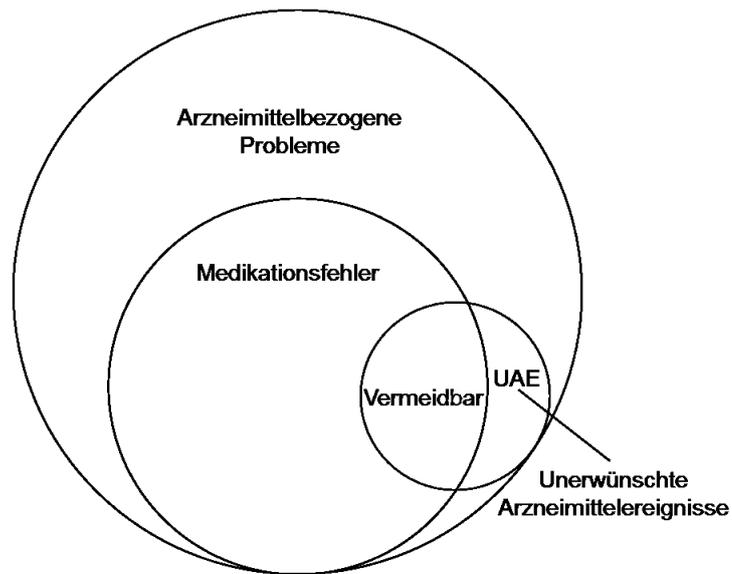


Abb. 1 Zusammenhang zwischen unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE), Medikationsfehlern und arzneimittelbezogenen Problemen. Modifiziert nach Morimoto (Morimoto et al. 2004).

Im Schnitt kann bei jedem zweiten Patienten im Krankenhaus ein Medikationsfehler festgestellt werden, wobei die Angaben zwischen den Studien mit 0,4 – 323 Medikationsfehler pro 100 Krankenhausaufnahmen stark streuen, was mit unterschiedlichen Identifikationsmethoden erklärt werden kann (Lewis et al. 2009, Martins et al. 2014). Auch wenn nur ein Bruchteil von 0,25 - 0,9 % der beobachteten Medikationsfehler tatsächlich in ein UAE münden (Bates et al. 1995a, Bond et al. 2001), stellen diese Ereignisse den größten Anteil der als vermeidbar eingeschätzten UAE dar (Laatikainen et al. 2017). Zur Einschätzung der Vermeidbarkeit von UAE die bei bestimmungsgemäßem Gebrauch auftraten, kann zudem der Reaktionsmechanismus nach Edwards herangezogen werden (Edwards und Aronson 2000): Arzneimittelreaktionen der Typen A (dosisabhängig), E (Entzugserscheinungen) und F (Therapieversagen) gelten in der Regel als vermeidbar durch z. B. Dosisreduktion (Typ A), langsames Ausschleichen (Typ E) oder Therapieanpassungen aufgrund von Interaktionen (Typ F). Arzneimittelreaktionen vom Typ B (nicht Dosis-abhängig), Typ C (Dosis- und Zeit-abhängig) und Typ D (Zeit-abhängig) gelten in der Regel als schlecht vermeidbar, da sie entweder nicht vorhersehbar sind (Typ B) oder, außer durch Ausschleichen bzw. Absetzen der Therapie (Typ C), kaum handhabbar bzw. irreversibel sind (Typ D, siehe auch Tab. 1, Seite 5) (Edwards und Aronson 2000).

Tab. 1 Klassifikation Unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE) entsprechend ihres Reaktionstyps. Modifiziert nach Edwards (Edwards und Aronson 2000).

Reaktionstyp (Mnemonic)	Merkmal	Beispiele	Management
A (Augmented): Dosisabhängig	Häufig, Im Rahmen der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels, Vorhersehbar, Geringe Mortalität	Toxische Effekte (Digitoxin), UAE (anticholinerge Nebenwirkung trizyklischer Antidepressiva)	Dosisreduktion oder absetzen
B (Bizarre): Nicht dosisabhängig	Selten, Unabhängig von pharmakologischer Wirkung des Arzneimittels, Unvorhersehbar, Hohe Mortalität	Immunologische Reaktion (Penicillinallergie), Idiosynkratische Reaktion (maligne Hyperthermie)	Absetzen und in Zukunft vermeiden
C (Chronic): Dosis- und zeitabhängig	Selten, Abhängig von kumulativer Dosis	Nebennieren- rindeninsuffizienz unter Glukokortikoiden	Dosisreduktion oder absetzen bzw. langsam ausschleichen
D (Delayed): Zeitabhängig	Selten, Gewöhnlich dosisabhängig, Tritt erst nach einiger Zeit nach Therapiebeginn auf	Teratogene Effekte, Karzinogene Effekte, Tardive Dyskinesie	Schwer handhabbar
E (End of use): Absetzen	Selten, Tritt kurz nach Absetzen des Arzneimittels auf	Opioid- Entzugssyndrom, Myokardischämie nach Betablockerentzug	Wieder ansetzen und langsam ausschleichen
F (Failure): Therapie- versagen	Häufig, Dosisabhängig, Oft durch Arzneimittel- interaktionen bedingt	Expositionsabfall unter Enzym-Induktoren (Subtherapeutische Marcumarspiegel unter Rifampicintherapie)	Therapieum- stellung Dosisanpassung

Der relativ hohe Anteil als vermeidbar eingeschätzter UAE mit zum Teil schwerwiegenden Folgen für die Patienten und enormen finanziellen Belastungen für das Gesundheitssystem, fordert demnach effiziente Identifikationsmethoden, um in einem zweiten Schritt geeignete Präventionsstrategien ableiten zu können. Die Verantwortung für die Erarbeitung entsprechender Präventionsstrategien stationär auftretender UAE liegt

dabei auch in der Krankenhausapotheke, da nach Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) § 27 Abs. 3 der Leiter der Krankenhausapotheke dafür Sorge zu tragen hat, dass

„ein Apotheker der Apotheke das Personal des Krankenhauses in Hinblick auf eine sichere, zweckmäßige und wirtschaftliche Arzneimitteltherapie und Anwendung der Arzneimittel [...] berät.“ (ApBetrO §27 Abs. 3)

Bei Arzneimittelrisiken, wie z. B. Nebenwirkungen, hat der Apothekenleiter erforderliche Maßnahmen zur Gefahrenabwehr zu veranlassen (vgl. ApBetrO § 21 Abs. 2). Um neben allgemeinen Vorkehrungen, wie z. B. der geeigneten Arzneimittelauswahl für die Arzneimittelliste eines Krankenhauses oder der Mitarbeit an hausinternen Standardarbeitsanweisungen, als Krankenhausapotheker mit gezielten Maßnahmen auf UAE reagieren zu können, müssen UAE zuerst effektiv identifiziert werden.

1.2 Identifikation unerwünschter Arzneimittelereignisse

Prinzipiell können drei Vorgehensweisen zur Identifikation von UAE unterschieden werden: (I) stimulierte Berichterstattung, (II) retrospektives Monitoring und (III) prospektives Monitoring (Martins et al. 2014). Bei der stimulierten Berichterstattung erfolgt die UAE-Meldung durch das (Krankenhaus-) Personal. Der Prozess kann jedoch durch Verantwortliche der Institution oder Initiatoren einer Studie unterstützt werden, indem z. B. regelmäßig an die Berichterstattung und deren Bedeutung für die Institution/Studie etc. erinnert wird. Spontanmeldesysteme, wie z. B. das CIRS (Critical Incident Reporting System) fallen in diese Kategorie. Retrospektives Monitoring beinhaltet dagegen die systematische, meist automatisierte Analyse der Patientenakte, Laborwerte etc. auf bestimmte Trigger, ausgeführt durch die Studieninitiatoren/Verantwortlichen der Institution. Hierunter fällt z. B. die automatisierte Durchsicht von Krankenhaus-Abrechnungsdaten auf sogenannte Patient-Safety-Indicators, die zur Qualitätssicherung erhoben werden (Drosler et al. 2007) (vergleiche auch Kapitel 1.2.1.3). Beim prospektiven Monitoring erfolgt die Identifikation entsprechend zeitnah noch vor der Krankenhausentlassung des Patienten, wofür die Möglichkeit geschaffen wird, regelmäßige Interviews mit den betroffenen Patienten und/oder dem Stationspersonal zur Identifikation von UAE zu nutzen, oder Hinweise durch Durchsicht der Patientenkurve, der

Laborwerte, etc. zu erhalten. Die prospektive Herangehensweise erlaubt es, Ereignisse zum Zeitpunkt des Auftretens festzustellen, was die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass die Ereignisse besser charakterisiert werden und darauf reagiert werden kann, oder im besten Fall sogar manifeste UAW verhindert werden können (Martins et al. 2014). Zu den prospektiven Erhebungsmethoden kann z. B. auch die strukturierte Medikationsanalyse zur Identifikation von ABP im Rahmen der Arzneimittelanamnese bei Krankenhausaufnahme gezählt werden (Bundesapothekerkammer 2017, Bender et al. 2018). Die ermittelte UAE-Prävalenzrate hängt erwartungsgemäß stark davon ab, welche Identifikationsmethode genutzt wird: Studien mit prospektiven Erhebungsmethoden zeigen die höchsten Prävalenzraten (im Mittel 21 %), während die stimulierte Berichterstattungen durch Angehörige des Gesundheitswesens mit zehnmal weniger (im Mittel 2,3 %) die geringsten UAE-Prävalenzraten zeigte (Martins et al. 2014). Zugleich sind prospektive Erhebungsmethoden die ressourcen- und zeitintensivsten (Morimoto et al. 2004, Martins et al. 2014). Unter Abwägung verfügbarer Zeit und (Personal-) Mittel können deshalb retrospektive Methoden mit annehmbaren Prävalenzraten (im Mittel 8,7 %), wie z. B. das automatisierte Auslesen von Abrechnungsdaten auf UAE-Hinweise (Stausberg und Hasford 2010), einen Kompromiss darstellen.

1.2.1 ICD-10-Kodes zur UAE-Identifikation

Krankenhaus-Abrechnungsdaten deutscher Krankenhäuser basieren auf dem ICD-System (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme), welches das wichtigste, weltweit anerkannte Klassifikationssystem für medizinische Diagnosen ist, und von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegeben wird (WHO 2016). Mit diesem Klassifikationssystem können auch externe Ursachen einer Diagnose, wie z. B. Arzneimittelexposition, sprich UAE, dargestellt werden. Die für Deutschland spezifische Erweiterung, ICD-10-GM (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification), weicht von der WHO-Version ab und wird jährlich vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) herausgegeben. Sie bildet eine wichtige Grundlage für das pauschalierende Entgeltsystem G-DRG (German Diagnosis Related Groups) (DIMDI 2019a).

1.2.1.1 Einführung in das Fallpauschalensystem

Da mithilfe von Routinedaten nicht nur UAE identifiziert, sondern auch UAE-bedingte Kosten für das Gesundheitssystem abgeleitet werden, sollen nachfolgend relevante Grundlagen zum Fallpauschalensystem besprochen werden. Das Fallpauschalensystem G-DRG ist eine Form der Leistungsvergütung im Gesundheitswesen und wurde 2004 nach australischem Vorbild verbindlich für alle deutschen Kliniken eingeführt. Ausgenommen davon sind Abteilungen und Kliniken für Psychiatrie, Psychosomatik und psychotherapeutische Medizin. Die gesetzliche Grundlage bildet § 85 des Sozialgesetzbuches V (SGB V) und § 17b des Krankenhausfinanzierungsgesetzes. Die Vergütung erfolgt pauschaliert, anhand medizinischer Leistungen pro Behandlungsfall. Voraussetzung für die Zuordnung eines Patientenfalls zu einer Fallpauschale, sprich DRG, ist die Verschlüsselung einer Hauptdiagnose und eventuell behandlungsrelevanter Nebendiagnosen in Form von ICD-10-Kodes und aller durchgeführten Leistungen (Prozeduren) am Patienten als OPS-Kodes (Operationen- und Prozedurenschlüssel) (DKG 2012).

Die Hauptdiagnose stellt in der Regel den Grund der Krankenhausaufnahme dar und bestimmt die Hauptdiagnosegruppe, die MDC (Major Diagnostic Category, siehe auch Abb. 2, Seite 9). Der Hauptdiagnosegruppe wird ein Buchstabe A - Z zugeordnet und stellt die erste Stelle des DRG-Kodes dar (z. B. ‚B‘ für die MDC 01 ‚Krankheiten des Nervensystems‘). Die zwei folgenden Ziffern beschreiben, welche Art von Prozeduren durchgeführt wurden (z. B. 01-39 für Operationen; für B04: ‚operativer Eingriff an extrakraniellen Gefäßen‘) und bilden zusammen mit der MDC die sogenannten ‚Basis-DRGs‘. Die letzte Ziffer der DRG beschreibt den ökonomischen Schweregrad der DRG und trennt die Basis-DRG anhand des Ressourcenverbrauches in abrechenbare DRG-Kodes auf (sogenannter ‚Split‘). Dazu wird auf die mittels ICD-10-Kodes verschlüsselten Nebendiagnosen (kurz CC für Complication or Comorbidity) und weitere patientenindividuelle und behandlungsrelevante Parameter zurückgegriffen. Anhand eines transparenten Algorithmus wird der Split, eine der neun CC-Kategorien A – I, berechnet. Dabei stellt die CC-Kategorie A den höchsten und I den niedrigsten Ressourcenverbrauch dar. Für jeden Patientenfall wird aus den kodierten Nebendiagnosen der Fallschweregrad PCCL (Patient Complication or Comorbidity Level, ein Morbiditätsindex) berechnet.

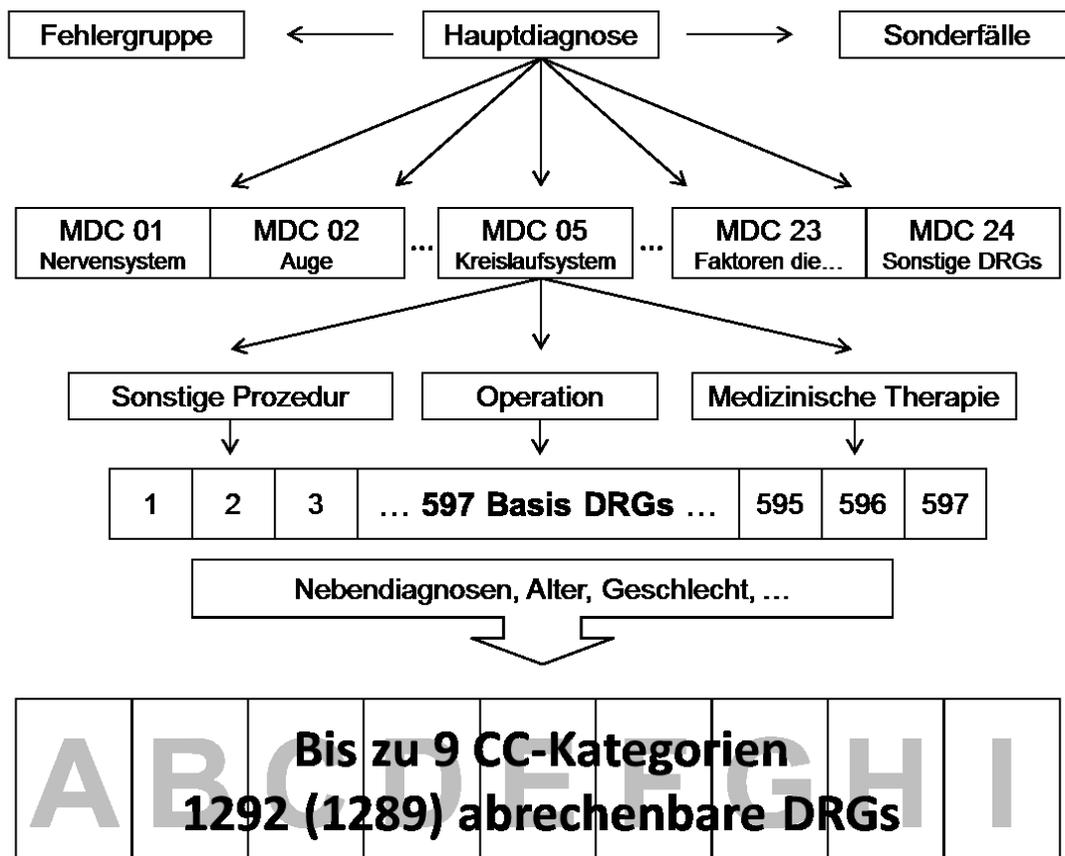


Abb. 2 Gruppierungsalgorithmus im G-DRG-System 2018, modifiziert nach Metzger (Metzger 2018).

Dabei ist jeder Nebendiagnose ein CCL-Wert (Complication or Comorbidity Level, ein Wert zwischen 0-4) zugeordnet. Je mehr Diagnosen mit hohem CCL-Wert kodiert werden, desto eher errechnet sich ein höherer PCCL und desto wahrscheinlicher ergibt sich am Ende ein höherer Split. Jeder DRG ist ein Relativgewicht zugeordnet, welches mit einem Basisfallpreis multipliziert den Erlös ergibt. Der Basisfallpreis ist abhängig vom Bundesland (z. B. in 2018 für Baden-Württemberg 3.350,01 €) und gibt die Pauschale für einen Standardfall mit dem Relativgewicht von 1,0 wieder. Jedem DRG-Kode ist außerdem eine untere und obere Grenzverweildauer (VWD_{\min} und VWD_{\max}) zugeordnet. Liegt ein Patient außerhalb dieser Verweildauergrenzen, werden entsprechend der Anzahl der Tage, die zur VWD_{\min} oder VWD_{\max} anfallen, bei Unterschreitung der VWD_{\min} Relativgewichtspunkte abgezogen oder bei Überschreitung der VWD_{\max} nur zu einem Bruchteil draufgeschlagen (siehe auch Abb. 3, Seite 10).

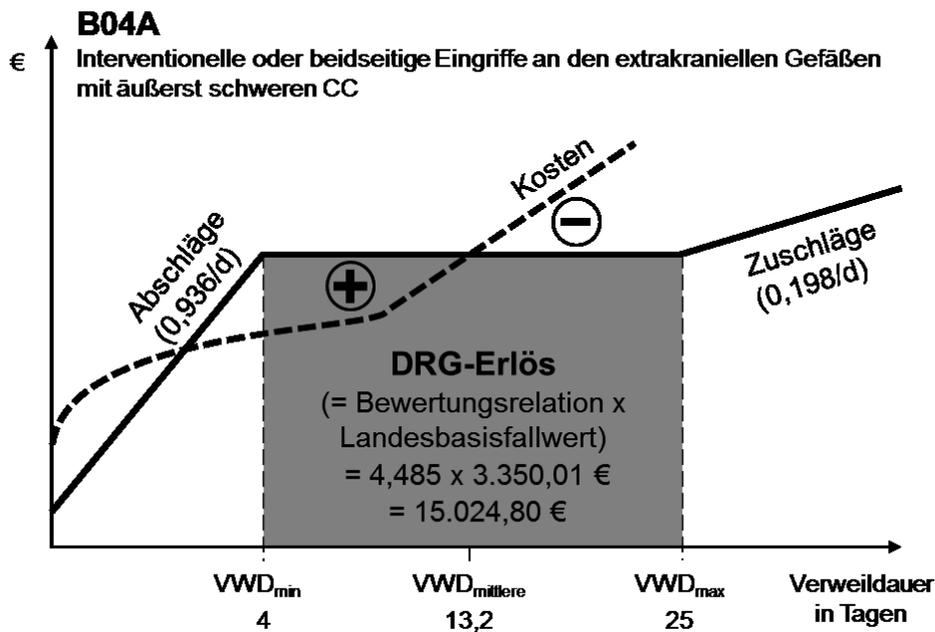


Abb. 3 Schematische Darstellung der Beziehung von Erlös (durchgehende Linie) und Kosten (gestrichelte Linie) in Abhängigkeit von der Verweildauer am Beispiel der DRG B04A. Zwischen VWD_{min} und VWD_{max} bleibt der Erlös gleich (graues Feld), während die tatsächlich anfallenden Kosten steigen. VWD_{min}...untere Grenzverweildauer, VWD_{mittlere}...mittlere Verweildauer, VWD_{max}...obere Grenzverweildauer, CC...Komplikation oder Komorbidität.

Das G-DRG-System ist ein lernendes System, welches jedes Jahr aufgrund der erhobenen Behandlungs- und Kostendaten vom InEK (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus) angepasst wird (Metzger 2018).

1.2.1.2 Vorteile von ICD-10-Kodes in Abrechnungsdaten zur UAE-Identifikation

Mit Einführung des Fallpauschalensystems im Jahr 2004 ist die Kodierung von Diagnosen von elementarer Bedeutung für die Vergütung im Krankenhaus, weshalb ICD-10-Kodes kontinuierlich und standardisiert für jeden Patientenfall zu Abrechnungszwecken erfasst werden, und somit als Routinedaten anfallen. Ein einzelner Diagnosekode der ICD-10-GM besteht aus mindestens drei Stellen (z. B. D66, Hereditärer Faktor-VIII-Mangel) und maximal fünf Stellen (z. B. D69.53, Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II). Die deutschen Kodierrichtlinien geben vor, dass sobald in der ICD-10-GM die Möglichkeit besteht, einen Diagnosekode auf die 4. oder 5. Stelle genau anzugeben, diese Stellen auch kodiert werden müssen. Außerdem können Sonderzeichen und die Verknüpfung mehrerer Kodes umgesetzt werden, um das klinische Krankheitsbild möglichst präzise zu beschreiben (DKG 2012). Im ambulanten Bereich erfolgt die Vergütung nach § 87 des SGB V anhand des einheitlichen Bewertungsmaßstabes. Die Kodierung von Diagnosen

mittels ICD-10-GM wird ebenfalls gefordert, entsprechende Kodierrichtlinien gibt es jedoch nicht (ZI-Forum 2017). Zudem ist die Kodierung der Diagnosen bei weitem nicht so eng und mittelbar an die Vergütung gekoppelt wie im Fallpauschalensystem. Dies kann ein Grund dafür sein, dass ICD-10-Kodes aus dem ambulanten Bereich das klinische Krankheitsbild nur unzureichend beschreiben, bzw. im stationären Bereich dies deutlich granulierter stattfindet (Schubert et al. 2010). Aus oben genannten Gründen (kontinuierliche und umfangreiche Erhebung, Standardisierung und Verfügbarkeit) sind Krankenhaus-Abrechnungsdaten besonders interessant für die Versorgungsforschung und epidemiologische Fragestellungen.

Verschiedene ICD-9- und ICD-10-Kodes konnten als sogenannte UAE-Kodes klassifiziert und validiert werden (Masheter et al. 2005, Hougland et al. 2006, Al-Malaq et al. 2008, Wu 2009, Stausberg und Hasford 2010, Stausberg und Hasford 2011, Hohl et al. 2013a), und zeigten in retrospektiven wie prospektiven Untersuchungen eine hohe Spezifität für das kodierte Ereignis (über 95 %) (Hougland et al. 2006, Juurlink et al. 2006, Hohl et al. 2013b), was für eine gute Kodierqualität spricht. Zudem haben Studien gezeigt, dass die mithilfe von Routinedaten identifizierte Rate an UAE deutlich höher ist als bei Spontanmeldesystemen (Cox et al. 2001, Hodgkinson et al. 2009). Vor allem schwerwiegende UAE, die zur Krankenhausaufnahme führen oder den Krankenhausaufenthalt verlängern, dürften in Routinedaten zu finden sein, da nach deutschen Kodierrichtlinien nur jene Diagnosen kodiert werden dürfen, welche therapeutische, diagnostische, pflegerische oder Überwachungsmaßnahmen zur Folge haben, sprich den Behandlungsprozess beeinflussen (DKG 2012).

1.2.1.3 Nachteile und Grenzen von ICD-10-Kodes in Abrechnungsdaten zur UAE-Identifikation

Der hohen Spezifität steht eine geringe Sensitivität von 6,8 – 12,1 % gegenüber (Hohl et al. 2013b, Kuklik et al. 2017), was bedeutet, dass ein großer Teil kodierfähiger UAE nicht kodiert wird. Dies beschreibt den größten Nachteil von Routinedaten, nämlich ihre Unvollständigkeit und Ungenauigkeit.

Zudem geht aus den Nebendiagnosen im G-DRG nicht hervor, ob die Diagnosen bereits bei Aufnahme präsent waren oder sich erst im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes entwickelten. Während die Hauptdiagnose in der Regel den Aufnahmegrund darstellt

(DKG 2012), würde die Annahme, dass alle Nebendiagnosen erst im stationären Verlauf auftreten, zu einem verzerrten Bild der UAE-Last im Krankenhaus führen. Abrechnungssysteme anderer Länder, wie z. B. Australien, Kanada oder den USA, erlauben es eine Nebendiagnose als „bei Aufnahme bekannt“ zu markieren (Juurlink et al. 2006, AHRQ 2014, Parikh et al. 2014). Dies könnte hilfreich sein, um im Krankenhaus erworbene Diagnosen zu identifizieren, die einen Einfluss auf das klinische Outcome der Patienten haben (Glance et al. 2008, Parikh et al. 2014). In den USA z. B. werden bestimmte Krankenhaus-assoziierte Diagnosen als Qualitätsmarker hinsichtlich der Patientensicherheit eines Hauses herangezogen und für interne und externe Benchmark-Analysen oder als Argument für geringere Kostenrückerstattung genutzt (Rosenthal 2007, AHRQ 2014). Dies ist in Deutschland nicht möglich; stationäre Ereignisse müssten durch zeitaufwendige Analysen der Patientenakten erst bestätigt werden.

Solange das zeitliche Auftreten von Nebendiagnosen (stationär oder vorstationär) nicht markiert werden kann, wäre die Erarbeitung von Kriterien, wann eine Diagnose eher stationär aufgetreten ist, ohne zeitaufwendige Patientenakten-Analysen bemühen zu müssen, wünschenswert. Weiterhin stellt sich die Frage, zu welchem Anteil bisher definierte UAE-Kodes das Spektrum auftretender UAE spezifisch abbilden können.

1.3 Management unerwünschter Arzneimittelereignisse

Wurde ein UAE identifiziert, richtet sich das UAE-Management an erster Stelle nach dessen Schweregrad („seriousness“, vergleiche Kapitel 1.1.1): Handelt es sich um ein schwerwiegendes Ereignis, muss eine Notfalltherapie eingeleitet werden. Zur Auswahl der erforderlichen Maßnahmen muss zudem die Kausalität zwischen dem Ereignis und der Arzneimittelexposition beurteilt werden (siehe Kapitel 1.3.1). Wird ein kausaler Zusammenhang als wahrscheinlich erachtet, handelt es sich definitionsgemäß um eine UAW (vergleiche auch Kapitel 1.1) (Aly 2015), die durch individuell erforderliche Maßnahmen behandelt werden muss.

Um das Risiko einer erneuten UAW zu minimieren, müssen die Ursachen und eventuelle Einflussfaktoren, die zur UAW geführt haben, bekannt sein. Der Definition von Maßnahmen geht also eine umfassende Ursachenforschung voraus (Vincent et al. 2000).

Erst dann lassen sich maßgeschneiderte Präventionsstrategien ableiten (vergleiche Kapitel 1.3.2) (Reason 1995). Postulierte Präventionsstrategien (Beispiele siehe Kapitel 1.3.3), sollten dann gut implementiert und der Erfolg dieser Maßnahmen, mit geeigneten Methoden z. B. mittels Plan-Do-Study-Act-Zyklen (Berwick 1998, Taylor et al. 2014), evaluiert werden.

1.3.1 Kausalität

Zur Kausalitätsbewertung stehen zahlreiche Methoden zur Verfügung, die in eine der drei folgenden Kategorien eingruppiert werden können: (I) Expertenmeinung, (II) Algorithmen und (III) wahrscheinlichkeitstheoretische Methoden (Bayes-Theorem) (Agbabiaka et al. 2008). Bei der Bewertung durch Experten handelt es sich um ein nicht standardisiertes, individuelles Verfahren, basierend auf den bisherigen Erfahrungen und Wissensstand des Experten. Algorithmen stellen einen spezifischen Fragenkatalog mit dazugehörigem Punktesystem dar, mit dem die Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhanges berechnet wird. Wahrscheinlichkeitstheoretische Berechnungen nutzen epidemiologische Informationen aus bisherigen Kausalitätsuntersuchungen, vergleichen diese mit den Informationen des zu analysierenden Falles und schätzen so die Kausalität für den vorliegenden Fall ab. Aus der Vielzahl an Methoden konnte anhand der Reproduzierbarkeit und Validität bisher keine Methode als Goldstandard definiert werden. Zudem besitzen die verschiedenen Kausalitätsbewertungsverfahren unterschiedliche Kausalitätskategorien, deren Validität mit verschiedenen Methoden untersucht wurde, die nicht immer frei von subjektiven Einschätzungen sind. Die Interrater-Reliabilität, ein Wert für die Übereinstimmung zweier Anwender derselben Methode, kann deshalb niedrig sein (Agbabiaka et al. 2008). Die Wahl des Kausalitätsbewertungsverfahrens sollte sich demnach stark nach der Verfügbarkeit der abgefragten Daten richten und möglichst auf validierte Methoden fokussiert sein.

1.3.2 Ursachen-Analyse

Liegt eine vermeidbare UAW aufgrund eines Medikationsfehlers vor, sollte dieser nicht als Ursache selbst, sondern als Ergebnis einer ganzen Kette von Ereignissen gesehen werden. Das Individuum, dem der Fehler unterlaufen ist, steht dabei ganz am Ende der

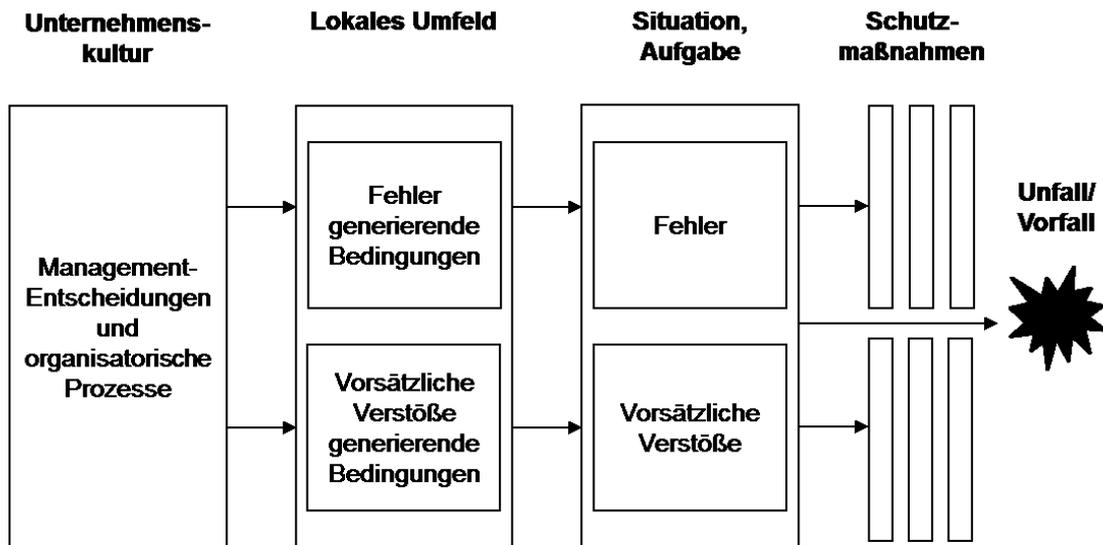


Abb. 4 Reasons Modell organisatorischer Ursachen für Unfälle/Vorfälle. Modifiziert nach Reason (Reason 1995).

Ereigniskette. Zur Ursachen-Analyse sollte der Fokus vielmehr auf bereits bestehenden organisatorischen Einflussfaktoren liegen, die dazu führten, dass es zur UAW kam (vergleiche auch Abb. 4) (Reason 1995). Betrachtet man den Medikationsprozess, der alle Stufen der Arzneimitteltherapie umfasst (Seidling et al. 2013), wird zum einen deutlich, dass allein dieser Prozess komplex und deshalb anfällig für zahlreiche ABP ist. Nicht zuletzt, weil neben Patienten und Betreuern/Angehörigen auch unterschiedlichste Akteure des Gesundheitswesens daran beteiligt sind (siehe Abb. 5, Seite 15). Zum anderen wird klar, dass das Modell nach Reason nur eine stark vereinfachte Darstellung eines Organisationssystems ist, das Gesundheitssystem als Ganzes jedoch aus vielen verschiedenen, voneinander abhängigen Organisationen besteht (z. B. pharmazeutische Unternehmer, Regierungsbehörden, ambulanter und stationärer Sektor, etc.) (Reason 1995). Auch das Krankenhaus als ein Organisationssystem lässt sich in mehrere darin enthaltene, voneinander abhängige Organisationssysteme (z. B. Verwaltung, Station, Krankenhausapotheke etc.) mit eigenen Prozessebenen zergliedern. Um in Zukunft Schaden durch Medikationsfehler zu vermeiden, ist demnach eine strukturierte Analyse der organisatorischen Faktoren nötig, mit dem Ziel Einflussgrößen zu identifizieren, die zur UAW führten. Aus den Ergebnissen können dann idealerweise geeignete, zielgerichtete Präventionsstrategien abgeleitet werden, um diese Einflussfaktoren zu minimieren.

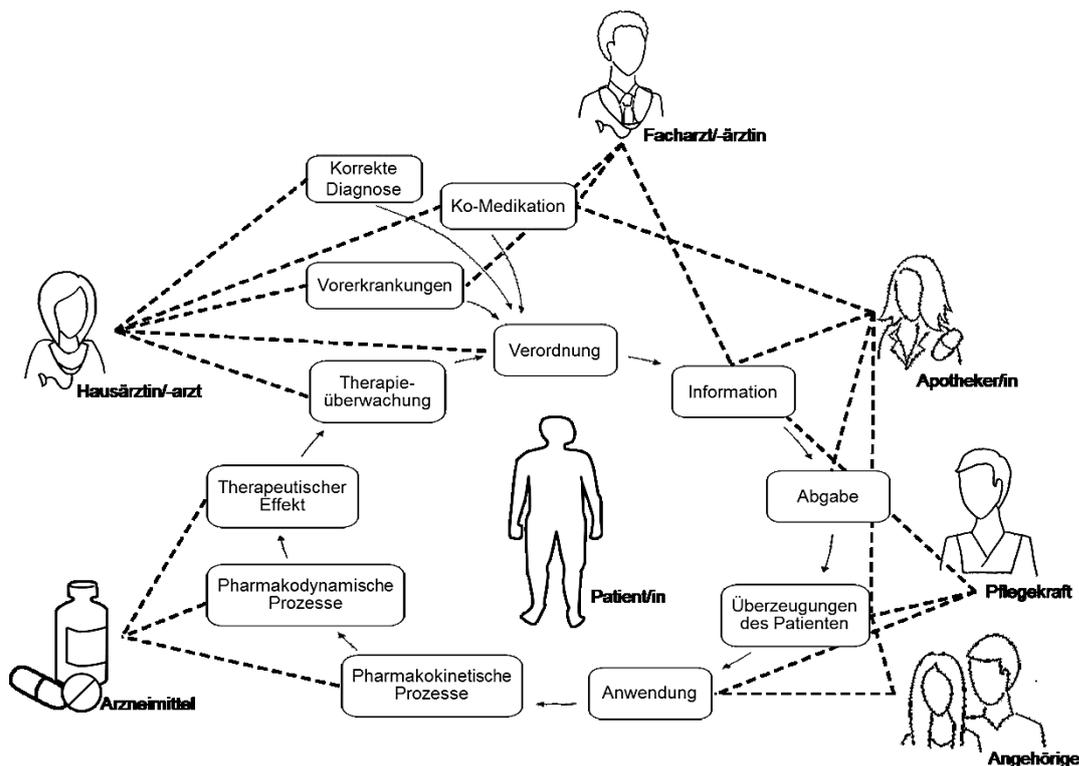


Abb. 5 Medikationsprozess und daran beteiligte Personen bzw. Arzneimittel als Einflussfaktoren auf den Prozess. Modifiziert nach Seidling et al. (Seidling et al. 2013).

1.3.3 Etablierte Präventionsmaßnahmen

Die Gesamtheit der Maßnahmen zur Gewährleistung eines optimalen Medikationsprozesses mit dem Ziel, Medikationsfehler und damit vermeidbare Risiken für den Patienten bei der Arzneimitteltherapie zu verringern, wird mit dem Begriff Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) beschrieben (Aly 2015). Um die AMTS im Krankenhaus zu erhöhen, können nach Reason gezielt und simultan Maßnahmen auf allen Organisationsebenen des zu optimierenden Prozesses ansetzen (vergleiche Kapitel 1.3.2, Seite 14). Beispiele für etablierte (klinisch-pharmazeutische) Präventionsstrategien im stationären Setting sind in Tab. 2 auf Seite 16 zusammengefasst. Präventionsstrategien können bei kleinem Kostenaufwand (z. B. Schulungsmaßnahmen) große Effekte zeigen (Reason 1995). Trotzdem sind die vorhandenen Ressourcen in einem System begrenzt. Mit 0,33 Vollzeit-Apothekern pro 100 Krankenhausbetten in Deutschland ist vor allem die Ressource Krankenhausapotheker im europäischen Vergleich (im Mittel knapp 1 Vollzeit-Apotheker/100 Betten) besonders knapp (Frontini et al. 2012).

Deshalb sollte eine sinnvolle Priorisierung an Maßnahmen stattfinden, z. B. durch die effektive Identifikation häufiger und schwerwiegender aber potentiell vermeidbarer UAW, um bei endlichen Ressourcen den größtmöglichen Nutzen abzuschöpfen.

Tab. 2 Beispielhafte (klinisch-pharmazeutische) Präventionsstrategien, je nach Einflussfaktor und Organisationsebene, modifiziert nach Reason (Reason 1995) und Vincent (Vincent et al. 2000).

Organisations- ebene	Beispielhafte Einflussfaktoren	Beispielhafte Präventionsstrategien	Gemessene Effektgröße
Unternehmens- kultur	Finanzielle Beschränkungen, Prioritätensetzung, Organisationsstruktur	Geeignete Personalplanung und Einsatz multidisziplinärer Teams (Kim et al. 2010)	Verringerte VWD (Kim et al. 2010)
Lokales Umfeld/ Arbeitsbe- dingungen	Ausstattung, Benutzeroberfläche technischer Anwendungen	Geeignete CDSS- Anwendungen nutzen (O'Sullivan et al. 2016)	Verringerte UAW-Rate (O'Sullivan et al. 2016)
Situation, Aufgabe/ Gesamtes Team	Mündliche und schriftliche Kommunikation, Teamleiter, Besetzung	Strukturierte Informations-/ Patienten-Übergaben (Pronovost et al. 2003), pharmazeutische Visitenbegleitung auf Intensivstationen (Leape et al. 1999)	Verringerte VWD (Pronovost et al. 2003), Verringerte Rate MF (Leape et al. 1999)
Situation, Aufgabe/ Individuum	Wissen, Erfahrung und Fähigkeiten	Strukturierte AM- Anamnesen bei stationärer Aufnahme (Mergenhagen et al. 2012), Schulungen/Pocket Cards (South et al. 2003)	Verringerte UAE-Rate (Mergenhagen et al. 2012), mehr adäquate Antibiotika- verordnungen, weniger Ausgaben (South et al. 2003)

AM...Arzneimittel, CDSS...Clinical Decision Support System, MF...Medikationsfehler,
UAE...Unerwünschtes Arzneimittelereignis, UAW...Unerwünschte Arzneimittelwirkung,
VWD...Verweildauer

2 Zielsetzungen der Arbeit

Stationär aufgenommene Patienten erleiden während ihres Krankenhausaufenthaltes häufig ein oder mehrere UAE, wobei ein beträchtlicher Anteil dieser Ereignisse als vermeidbar eingestuft wird, wenn passende Maßnahmen zur Prävention implementiert sind. Die retrospektive Identifikation von UAE ist unter anderem mit Hilfe der zur Abrechnung anfallenden ICD-10-Kodes möglich. Aus den in Deutschland dokumentierten Kodes geht jedoch nicht hervor, ob die als ICD-10-Kode verschlüsselte UAE stationär auftrat oder schon vor Krankenhausaufnahme prävalent war. Um daher Abrechnungsdaten zur Ableitung von gezielten Präventionsstrategien nutzen zu können, muss zuerst geklärt werden, welche ICD-10-Kodes tatsächlich stationär aufgetretene UAE kodieren, die darüber hinaus auch klinisch relevant, somit schwerwiegend waren, und potentiell vermeidbar gewesen wären. Die Ergebnisse sollten anschließend mittels Patientenaktenanalyse verifiziert werden, um die Aussagekraft der auf Abrechnungsdaten basierenden Vorhersagen für weiterführende Analysen zu bewerten.

Des Weiteren ist nicht bekannt, welcher Anteil prospektiv erkannter UAE mit ICD-10-Kodes spezifisch darstellbar ist, sprich in welchem Umfang Abrechnungsdaten für ein prospektives Monitoring stationär auftretender patientensicherheitsrelevanter Ereignisse geeignet sind.

Die vorliegende Arbeit behandelt deshalb folgende Fragestellungen:

1. Lassen sich ICD-10-Kodes definieren, welche erkennbar UAE kodieren, die häufig während des stationären Aufenthaltes auftreten, dabei schwerwiegend aber potentiell vermeidbar sind? (Projekt I, Kapitel 3)
2. Bestätigen sich die aus den Abrechnungsdaten getroffenen Ableitungen zu stationären und vermeidbaren UAE, wenn diese mittels Patientenaktenanalyse überprüft werden und lassen sich aus dieser Analyse Präventionsstrategien ableiten? (Projekt II, Kapitel 4)
3. In welchem Maße können prospektiv erkannte UAE und Präventionsstrategien zur Vermeidung potentieller UAE in Abrechnungsdaten abgebildet werden? (Projekt III, Kapitel 5)

Daraus abgeleitet soll diskutiert werden, ob sich Abrechnungsdaten retrospektiv und prospektiv als Qualitätsparameter eignen, z. B. zur Darstellung der Patientensicherheit während des stationären Aufenthaltes (Allgemeine Diskussion in Kapitel 6).

3 Projekt I: Identifikation schwerwiegender aber potentiell vermeidbarer unerwünschter Arzneimittelereignisse während des stationären Aufenthaltes und deren Einfluss auf die Verweildauer

Projekt I wurde publiziert als:

Amelung, S., Meid, A. D., Nafe, M., Thalheimer, M., Hoppe-Tichy, T., Haefeli, W. E. und Seidling, H. M. (2017). "Association of preventable adverse drug events with inpatients' length of stay - A propensity-matched cohort study." *Int J Clin Pract*, doi: 10.1111/ijcp.12990.

3.1 Einleitung

Im Schnitt leiden 5 bis 10 % aller stationären Patienten an mindestens einem UAE (siehe Kapitel 1.1). Für die Patienten sind UAE mit zum Teil irreversiblen Gesundheitsschäden (siehe Kapitel 1.1.1), und für das Krankenhaus mit deutlichen Mehrkosten gegenüber Patienten ohne UAE verbunden (siehe Kapitel 1.1.2). Da konservativ geschätzt ein Drittel der UAE als vermeidbar eingestuft werden (siehe Kapitel 1.1.3), ist die Implementierung erfolgsversprechender Präventionsstrategien auch von wirtschaftlichem Interesse.

Wirtschaftlich erscheint auch die Möglichkeit, UAE aus Routinedaten zu identifizieren (vergleiche Kapitel 1.2.1). Bisher wurden unterschiedliche Kode-Sets evaluiert (Malpass et al. 1999, Cox et al. 2001, Waller et al. 2005). Von Stausberg und Hasford wurde 2010 eine umfangreiche Liste von ICD-10-Kodes (sprich UAE-Kodes), die auf ein UAE hinweisen, veröffentlicht, die zudem auf der deutschen ICD-10-GM basiert (Stausberg und Hasford 2010). Die Codes wurden hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft für ein UAE in unterschiedliche Kategorien A bis E eingeteilt, die Einteilung erfolgte anhand des jeweiligen Diagnosetextes. Codes der Kategorien A und B implizieren, dass das UE im Zusammenhang mit einem Arzneimittel steht, da dies explizit in der Codebeschreibung genannt wird: „induziert durch ein Arzneimittel“ (A.1, z. B. G44.4 ,arzneimittelinduzierter

Kopfschmerz, andernorts nicht klassifiziert') oder „induziert durch ein Arzneimittel oder andere Ursachen“ (A.2, z. B. I42.7 ‚Kardiomyopathie durch Arzneimittel oder sonstige exogene Substanzen'), und „Vergiftung durch Arzneimittel“ (B.1, z. B. T26.0 ‚Vergiftung: Penizilline') oder „Vergiftung oder schädlicher Gebrauch durch Arzneimittel oder andere Ursachen“ (B.2, z. B. T50.9 ‚Vergiftung: Sonstige und nicht näher bezeichnete Arzneimittel, Drogen und biologisch aktive Substanzen'). Codes der Kategorie C bis E weisen keinen expliziten Zusammenhang mit einem Arzneimittel in der Kodebeschreibung auf und wurden basierend auf Autorenmeinung in die Kategorien „sehr wahrscheinlich UAE bedingt“ (C, z. B. A04.7 ‚Enterokolitis durch Clostridium difficile'), „mäßig wahrscheinlich“ (D, z. B. F52.2 ‚Versagen genitaler Reaktionen') und „weniger wahrscheinlich aber nicht ausgeschlossen“ (E, z. B. J81 ‚Lungenödem') eingeteilt (siehe auch Tab. 4, Seite 25). Zudem lassen sich statistische Zusammenhänge zwischen UAE-Kodes und der in Routinedaten gegebenen Verweildauer (VWD) eines Patienten, untersuchen. Dies ist insofern interessant, als die Überschreitung der VWD_{max} der jeweiligen Fälle zu Abschlägen in der Vergütung für das Krankenhaus führt (vergleiche auch Abb. 3, Seite 10). Aus Abrechnungsdaten deutscher Krankenhäuser lässt sich jedoch bisher nicht herauslesen, wann die Nebendiagnose auftrat, da nur zwischen Haupt- und Nebendiagnose unterschieden wird, aber nicht, ob die Diagnose bei Aufnahme bereits bekannt war (vergleiche auch Kapitel 1.2.1.3).

Daher war das Ziel dieses Teilprojektes (I) UAE-Kodes, die in Nebendiagnosen kodiert sind, zu identifizieren und zu bewerten, welche davon vorwiegend während des stationären Aufenthaltes auftreten, (II) eine Liste von UAE-Kodes zu definieren, welche wahrscheinlich vermeidbare, stationäre UAE enthält, und (III) den Zusammenhang zwischen potenziell vermeidbaren, stationären UAE-Kodes und der VWD als Grundlage für die Entwicklung zukünftiger Präventionsstrategien zu untersuchen.

3.2 Methoden

3.2.1 Studiendesign und Setting

In einer retrospektiven Analyse klinisch administrativer Daten wurden die UAE-Kodes und Patientencharakteristika aller erwachsenen Patienten des Universitätsklinikums Heidelberg

aus dem Jahr 2012 erhoben, deren stationärer Aufenthalt mit einer deutschen Krankenversicherung über das G-DRG-System abgerechnet wurde. In einer Kohortenstudie wurde mittels Propensity Score Matching der Einfluss der als potentiell vermeidbar identifizierten stationären UAE-Kodes auf die VWD der Patienten untersucht. Um das Verhältnis aus der jeweiligen VWD eines Patienten und der entsprechenden VWD_{max} der dazugehörigen DRG des Patientenfalles zu bilden, wurden jene Patientenfälle ausgeschlossen, welche innerhalb von 30 Tagen wieder aufgenommen wurden und deshalb als ein Fall zusammengeführt wurden, sowie alle Patienten mit einer VWD oder VWD_{max} gleich null (InEK 2011b). Das Studienprotokoll wurde von der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg genehmigt (Nummer des Ethikvotums: S-473/2013).

3.2.2 Klinisch administrative Daten

Die Abteilung Qualitätsmanagement und Medizincontrolling des Universitätsklinikums Heidelberg erstellte aus den klinisch administrativen Daten eine pseudonymisierte Datenbank in Microsoft Access. Die Datenbank enthält die Fallnummer des Patienten, Alter, Geschlecht, Haupt- und Nebendiagnose, Datum der Kodierung, entlassende Klinik, DRG, VWD, VWD_{max} und VWD_{min} der jeweiligen DRG und den PCCL. Die ICD-10-GM und Kodierrichtlinien des Jahres 2012 wurden zur Kodierung und Auswertung der Patientenfälle angewandt (DKG 2012).

3.2.3 Identifikation potentiell vermeidbarer UAE

Zur Identifikation potentieller UAE wurden die Patientenfälle anhand einer Liste vordefinierter UAE-Kodes gefiltert. Diese Liste enthält die von Stausberg und Hasford genannten UAE-Kodes der Kategorien A bis C aus dem DRG-Datenjahr 2006 (Stausberg und Hasford 2010). Da das ICD-10-GM System jährlich angepasst wird, wurden alle UAE-Kodes von 2006 auf Vorhandensein in der ICD-10-GM von 2012 überprüft und eventuell gelöscht. Außerdem wurden alle ICD-10-Kodes der ICD-10-GM 2012 auf die vorgeschlagenen Definitionen der Kategorien A bis C hin überprüft und gegebenenfalls in der Liste ergänzt. Insgesamt wurden somit 363 UAE-Kodes zur Identifikation potentieller UAE herangezogen (siehe auch Anhang A). Anschließend wurden die Kodierfachkräfte

eingeladen, in deren Abteilung mindestens 5 % der Patientenfälle einen oder mehrere UAE-Kodes aufwiesen, zu bewerten, ob die UAE-Kodes eher aus stationären Ereignissen resultieren oder eher eine bekannte Komorbidität, die bereits vor Krankenhausaufnahme bestand, darstellen. Den Kodierern wurden dazu allein die UAE-Kodes aus ihrer Abteilung vorgelegt, ohne die dazugehörigen Patientenfälle. Die Antworten aller Kodierer zum selben UAE-Kode wurden zusammengefasst. Nur UAE-Kodes, welche von mindestens 50 % der Kodierer als stationäres Ereignis gewertet wurden, wurden für die weitere Auswertung berücksichtigt. Kodierer, oder auch Kodierfachkräfte genannt, sind speziell geschulte Ärzte oder anderes Gesundheitspersonal, die dafür Sorge tragen, dass die klinische Dokumentation der Patientenfälle konsistent und nachvollziehbar nach den Regeln des G-DRG-Systems kodiert wird, um diese dann der Abrechnung zuzuführen.

In die Analyse auf Vermeidbarkeit wurden nur häufig kodierte UAE-Kodes eingeschlossen. Deshalb wurden nur jene UAE-Kodes berücksichtigt, welche mindestens so oft genutzt wurden wie der Median aller kodierten Kodes (median = 6, min = 1, max = 1498). Die Vermeidbarkeit wurde in einem zweistufigen Verfahren bewertet. Zuerst führten ein klinischer Pharmakologe und eine Pharmazeutin (WEH, SA) eine „theoretische Vermeidbarkeitsbewertung“ durch, indem die Diagnosebeschreibung des UAE-Kodes einer der sechs Mechanismen der UAE-Klassifikation nach Edwards und Aronson zugeordnet wurde (Edwards und Aronson 2000). Die UAE-Kodes vom Reaktionstyp A, E und F wurden in der Regel als kontrollierbar und deshalb auch vermeidbar bewertet (Edwards und Aronson 2000, Bergk et al. 2004) (siehe auch Tab. 1, Seite 5). Die Einteilung wurde auf Grundlage der Kodebeschreibungen oder, falls vorhanden, zusätzlicher Hinweise der Kodierer vorgenommen. Um die Interrater-Reliabilität zu bewerten, wurde Cohens Kappa berechnet. Unterschiedliche Einschätzungen der Reviewer wurden anschließend im Konsensverfahren gelöst. Um die Bewertung anhand des UAE-Mechanismus zu vervollständigen wurden im zweiten Schritt zur „praktischen Vermeidbarkeitsbewertung“ Expertenmeinungen eingeholt: Ärzte aus den betreffenden Abteilungen, welche mit der Kodierung vertraut sind, wurden gefragt, ob sich aus ihrer Sicht hinter dem UAE-Kode UAE verbergen könnten, die in der klinischen Routine vermeidbar gewesen wären.

3.2.4 Einfluss auf die Verweildauer

Um die Beziehung zwischen UAE-Kodes und VWD zu untersuchen, wurden Fälle (Patienten mit einem oder mehreren UAE-Kodes) und Kontrollen (Patienten ohne UAE-Kode) mittels Propensity Score Matching einander zugeordnet. Um die unterschiedlich klassifizierten UAE-Kodes zu vergleichen, wurden die Patientenfälle nach dem Matching in drei Gruppen eingeteilt: alle Patientenfälle mit UAE-Kode, Patienten mit potentiell stationärem UAE-Kode und Patienten mit potentiell stationärem und vermeidbarem UAE-Kode. Um zu bestimmen, ob eine verlängerte VWD die VWD_{max} der jeweiligen DRG überschreitet (InEK 2011b), wurde das Verhältnis aus VWD und VWD_{max} gebildet (VWD/VWD_{max}).

3.2.5 Statistische Analyse

Klinische und demographische Daten wurden analysiert, um die Patientenkohorte zu beschreiben und um den Einfluss von UAE-Kodes auf die VWD zu berechnen. Für das Propensity Score Matching wurde eine logistische Regression mit einer logit link Funktion durchgeführt. Um relevante Variablen, welche die VWD beeinflussen, zu berücksichtigen, wurden alle relevanten Kovariablen, die über die Datenbank verfügbar waren, ins Modell miteinbezogen. Dies waren Alter des Patienten bei Aufnahme, Geschlecht, MDC, Anzahl ICD-10-Kodes pro Patientenfall, entlassende Klinik und die beiden Komorbiditätsindizes PCCL und Elixhauser Index (vergleiche auch Kapitel 1.2.1.1) (Elixhauser et al. 1998, Quan et al. 2005, InEK 2011b). Es wurde ein sogenannter greedy 3:1 nearest neighbour Matching Algorithmus angewendet, mit exaktem Matching für PCCL-Werte, der eine Stichprobenziehung mit Ersetzen aus der Stichprobe und den Ausschluss von Patientenfällen zulässt, unter Anwendung einer Toleranzschwelle („caliper“) in den Propensity Scores von 0,1. Die Verteilungen in den Kovariablen vor und nach dem Matching wurden gemäß gängiger Empfehlungen geprüft (Ho et al. 2011, Ali et al. 2015). Die resultierenden Propensity Scores wurden in allen nachfolgenden Analysen über gewichtete Regressionsverfahren verwendet (Stuart 2010).

Die Wahl des Regressionsmodells wurde in Abhängigkeit der Verteilung der Zählraten getroffen. Zum einen war eine Überdispersion („overdispersion“) in der Residualanalyse (studentisierte Residualvarianz) und aus dem Modellvergleich mit und ohne deren Berücksichtigung ersichtlich (Cruyff 2012). Zum anderen wiesen die Zählraten keine

Nullwerte auf, weshalb ein ‚zero-truncated‘ binomial Modell mit dem NB2 Algorithmus gewählt wurde (Zeileis et al. 2008). Strukturell beinhaltet das Modell obligatorische Basisvariablen zur Adjustierung (Alter, Geschlecht, PCCL und die Anzahl an Kodes), während Wechselwirkungsterme explorativ auf dem 0,05 Signifikanzniveau im schrittweisen Einschlussverfahren getestet wurden. Das daraus resultierende Variablen-set wurde ebenfalls genutzt, um den Einfluss auf VWD/VWD_{max} zu analysieren. Für diese Analysen wurde der binäre Indikator für das Überschreiten der VWD_{max} in einer logistischen Regressionsanalyse, und der log-transformierte Quotient VWD/VWD_{max} in einer linearen Regressionsanalyse genutzt. Um die Signifikanz auf die Haupteffekte und deren Interaktionen mit anderen gemeinsamen Kovariablen zu quantifizieren, wurden Wald-Tests der entsprechenden Modelle (Likelihood-basiert) durchgeführt. Alle Tests wurden zweiseitig, mit einem 95 %-Konfidenz-Intervall (CI) durchgeführt. P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

Die statistischen Analysen wurden mit R Software/Environment Version 3.1.0 (R foundation for statistical computing, Wien, Österreich) durchgeführt. Die Aufbereitung und Analyse der Daten erfolgte mithilfe MS Access 2010, MS Excel 2010 (beide Microsoft, Redmond, USA) und SPSS 22.0, 2013 (IBM, Armonk, USA). Alle metrischen und normalverteilten Variablen wurden als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SA), Spannweite und Median angegeben.

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Patientencharakteristika und Prävalenz der UAE-Kodes

Insgesamt wurden 54.032 Patientenfälle analysiert, davon waren 48 % ($n = 25.756$) weiblich, das Durchschnittsalter bei Aufnahme lag bei $57,8 \pm 18,3$ Jahren. Die mittlere VWD aller Patientenfälle lag bei $7,3 \pm 1,8$ Tagen (siehe auch Tab. 3, Seite 25) und 8,3 % ($n = 4.462$) der Patientenfälle hatten einen oder mehrere UAE-Kodes. Es wurden 157 verschiedene UAE-Kodes identifiziert (siehe Tab. 4, Seite 25).

3 Projekt I: Identifikation schwerwiegender aber potentiell vermeidbarer unerwünschter Arzneimittelereignisse

Tab. 3 Charakteristika der 54.032 stationären erwachsenen Patientenfälle im Jahr 2012, die von einer deutschen Krankenversicherung getragen wurden.

Patientencharakteristika	N (%) [MW ±SA, Min - Median - Max]
Gesamt	54.032 (100 %)
Männer	28.276 (52 %)
Frauen	25.756 (48 %)
Alter [Jahre]	57,8 ± 18,3 [18 - 61 - 101]
Alter ≥ 65 Jahre	22.670 (42 %)
PCCL	1,6 ± 1,6 [0 - 2 - 4]
Anzahl ICD-10-Kodes / Patient	9,0 ± 6,7 [1- 7 - 112]
Verweildauer	7,3 ± 10,8 [0 - 4 - 383]

Max...Maximalwert, Min...Minimalwert, MW...Mittelwert, N...Anzahl, PCCL...Patient Complication or Comorbidity Level, SA...Standardabweichung

Tab. 4 Verteilung der ICD-10-GM Kodes, die für ein UAE kodieren, bei allen stationären Patienten eines deutschen Universitätsklinikums im Jahr 2012 (N = 54.032).

Kategorie	ICD-10-Kodebeschreibung	N (%) UAE-Kodes	N (%) Patienten mit UAE-Kode in der Nebendiagnose	N (%) Patienten mit UAE-Kode in der Hauptdiagnose oder Nebendiagnose
A1 + A2	‚Induzierung durch Arzneimittel‘ oder ‚Induzierung durch Arzneimittel oder andere Ursachen‘	100 (27,6 %)	3392 (6,3 %)	3800 (7,0 %)
B1 + B2	‚Vergiftung durch Arzneimittel‘ oder ‚Vergiftung oder schädlicher Gebrauch durch Arzneimittel oder andere Ursachen‘	33 (9,1 %)	142 (0,3 %)	194 (0,4 %)
C	‚UAE sehr wahrscheinlich‘	24 (6,6 %)	1068 (2,0 %)	1177 (2,2 %)
Summe		157 (43,3 %)	3893 (7,2 %)	4462 (8,3 %)

N...Anzahl, UAE...Unerwünschtes Arzneimittelereignis

3.3.2 Stationäre UAE-Kodes und Vermeidbarkeit

Neunzehn von 22 angefragten Kodierern bewerteten alle UAE-Kodes ihrer Abteilung daraufhin, ob die UAE-Kodes eher aus einem stationären Ereignis resultierten oder eine vorbekannte Komorbidität darstellten, woraufhin 128 (81,5 %) UAE-Kodes bewertet wurden. Fünfundfünfzig Kodes wurden als eher stationär auftretendes Ereignis gewertet, davon wurden 39 Kodes häufig kodiert. Dies entspricht 79,5 % (n = 3.549) aller Patientenfälle mit einem UAE-Kode (siehe auch Abb. 6). Diese 39 UAE-Kodes wurden in fünf Kategorien gruppiert (siehe auch Abb. 7, Seite 27). Neben der unspezifischen Diagnose Y57.9! („Unerwünschte Nebenwirkung von Arzneimitteln und Drogen bei indikationsgerechter Anwendung und in korrekter therapeutischer oder prophylaktischer Dosierung“, n = 1.498, 29,3 % aller häufig kodierten stationär gewerteten UAE-Kodes), wurden hämatologische (n = 1.864, 36,4 %) und allergische Reaktionen (n = 460, 9,0 %) am häufigsten gezählt. In der Kategorie „Andere spezifische Störungen“ wurde der UAE-Kode F13.7 („Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika“, n = 166, 3,2 %) am häufigsten kodiert.

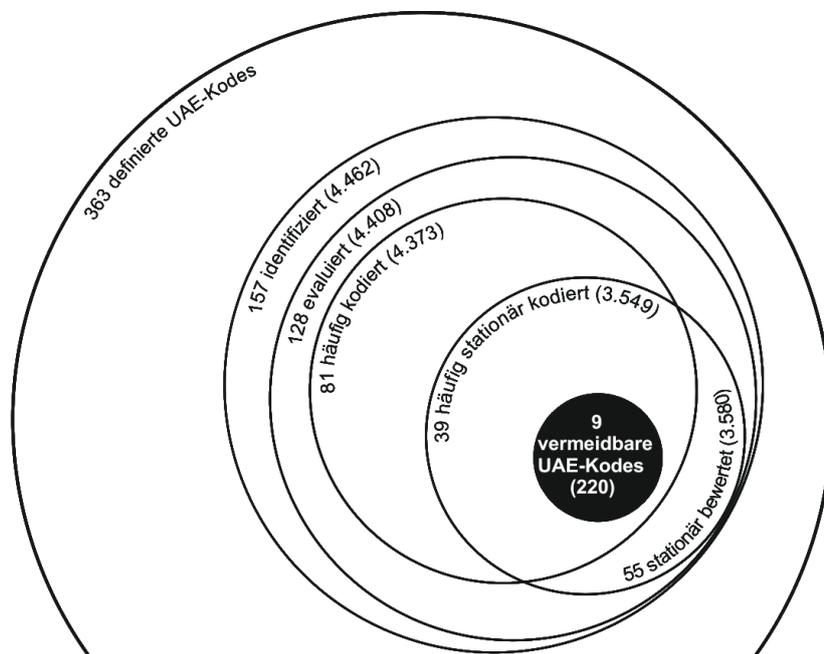


Abb. 6 Anzahl der identifizierten und evaluierten ICD-10-Kodes, die auf ein unerwünschtes Arzneimittelereignis hinweisen (UAE-Kodes) und in Klammern die Anzahl entsprechender Patientenfälle aus der gesamten Kohorte (N = 54.032). Evaluiert wurde die Häufigkeit der kodierten Ereignisse (\geq des Medians aller kodierten UAE-Kodes), das stationäre Auftreten durch Einschätzung der Kodierer und die Vermeidbarkeit durch Einschätzung der klinisch tätigen Ärzte.

3 Projekt I: Identifikation schwerwiegender aber potentiell vermeidbarer unerwünschter Arzneimittelereignisse

UAE-Kode	Theoretisch	Klinisch	Vermeidbarkeitsbewertung		Anzahl Patienten	Anzahl Codeschreibung	UAE-Kategorie
			Ärzte, einzeln	Ärzte, zusammen			
D69.0	///	///	///	///	40	Purpura anaphylactodes	Allergische Reaktion
L27.0	///	///	///	///	150	Generalisierte Hauteruption durch Drogen oder Arzneimittel	
L27.1	///	///	///	///	74	Lokalisierte Hauteruption durch Drogen oder Arzneimittel	Allergische Reaktion
T78.2	///	///	///	///	30	Anaphylaktischer Schock, nicht näher bezeichnet	
T78.3	///	///	///	///	82	Angioneurotisches Ödem	Allergische Reaktion
T78.4	///	///	///	///	58	Allergie, nicht näher bezeichnet	
T88.6	///	///	///	///	26	Anaphylaktischer Schock [..] eines [..] AM oder [..] Droge bei ordnungsgemäßer Verabreichung	Allergische Reaktion
D61.10	///	///	///	///	509	Arzneimittelinduzierte aplastische Anämie	
D61.18	///	///	///	///	19	Sonstige näher bezeichnete aplastische Anämien	HämATOlogische Störungen
D69.53	///	///	///	///	61	Heparin-induzierte Thrombopenie Typ II	
D69.57	///	///	///	///	42	Sonstige sekundäre Thrombopenien, als transfusionsrefraktär bezeichnet	HämATOlogische Störungen
D69.58	///	///	///	///	605	Sonstige sekundäre Thrombopenien, nicht als transfusionsrefraktär bezeichnet	
D70.10	///	///	///	///	137	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie, kritische Phase unter 4 Tage	HämATOlogische Störungen
D70.11	///	///	///	///	192	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie, kritische Phase 10 Tage bis unter 20 Tage	
D70.12	///	///	///	///	80	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie, kritische Phase 20 Tage und mehr	HämATOlogische Störungen
D70.13	///	///	///	///	65	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie, kritische Phase 4 Tage bis unter 7 Tage	
D70.14	///	///	///	///	139	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie, kritische Phase 7 Tage bis unter 10 Tage	HämATOlogische Störungen
D70.19	///	///	///	///	15	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie, nicht näher bezeichnet	
K71.0	///	///	///	///	89	Toxische Leberkrankheit mit Cholestase	Leber- und Nierenerkrankungen
K71.7	///	///	///	///	6	Toxische Leberkrankheit mit Fibrose und Zirrhose der Leber	
N14.1	///	///	///	///	21	Nephropathie durch sonstige AM, Drogen und biologisch aktive Substanzen	Leber- und Nierenerkrankungen
N14.2	///	///	///	///	23	Nephropathie durch n.n.b. AM, Droge oder biologisch aktive Substanz	
N99.0	///	///	///	///	25	Nierenversagen nach medizinischen Maßnahmen	Leber- und Nierenerkrankungen
A04.7	///	///	///	///	142	Enterokolitis durch Clostridium difficile	
E03.2	///	///	///	///	27	Hypothyreose durch Arzneimittel oder andere exogene Substanzen	Andere spezifische Störungen
E24.2	///	///	///	///	27	Arzneimittelinduziertes Cushing-Syndrom	
E27.3	///	///	///	///	20	Arzneimittelinduzierte Nebennierenrindenschwäche	Andere spezifische Störungen
F13.0	///	///	///	///	34	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika, akute Intoxikation	
F13.7	///	///	///	///	166	Psychische und [..] Sedativa oder Hypnotika, Restzustand und verzögert auftretende psychol. Störung	Andere spezifische Störungen
I95.2	///	///	///	///	20	Hypotonie durch Arzneimittel	
K52.1	///	///	///	///	124	Toxische Gastroenteritis und Kolitis	Andere spezifische Störungen
R50.2	///	///	///	///	78	Medikamenten-induziertes Fieber	
T80.1	///	///	///	///	15	Gefäßkomplikationen nach Infusion, Transfusion oder Injektion zu therapeutischen Zwecken	Andere spezifische Störungen
T80.2	///	///	///	///	49	Infektionen nach Infusion, Transfusion oder Injektion zu therapeutischen Zwecken	
T80.8	///	///	///	///	42	Sonstige Komplikationen nach Infusion, Transfusion oder Injektion zu therapeutischen Zwecken	Andere spezifische Störungen
T80.9	///	///	///	///	8	N.n.b. Komplikation nach Infusion, Transfusion oder Injektion zu therapeutischen Zwecken	
T88.7	///	///	///	///	282	N.n.b. unerwünschte Nebenwirkung eines Arzneimittels oder einer Droge	Unspezifische Störungen
Y57.9	///	///	///	///	1.498	Unerwünschte Nebenwirkungen bei therapeutischer Anwendung von Arzneimitteln und Drogen	
Y69	///	///	///	///	96	Zwischenfälle bei chirurgischem Eingriff und medizinischer Behandlung	Unspezifische Störungen

Abb. 7 Übersicht der Vermeidbarkeitsbewertung aller häufig kodierten und als eher stationär auftretend bewerteten UAE-Kodes. Schwarz...als vermeidbar gewertet, gestrichelt...als nicht vermeidbar gewertet, ?...keine Aussage möglich, weiß...keine Information. Von oben nach unten: UAE-Kode, theoretische Vermeidbarkeitsbewertung basierend auf dem Reaktionstyp der UAE nach Edwards (Edwards und Aronson 2000), Zusammenfassung der befragten Ärzte, individuelle Einschätzung der befragten klinisch tätigen Ärzte, Anzahl der Patienten mit entsprechendem UAE-Kode, Codebeschreibung und UAE-Kategorie. UAE die in der klinischen Routine als potentiell vermeidbar bewertet wurden sind in fetter Kursivschrift gedruckt. AM...Arzneimittel, n.n.b....nicht näher bezeichnet, UAE...unerwünschtes Arzneimittelereignis.

Alle 39 häufig kodierten und als stationär gewerteten UAE-Kodes wurden hinsichtlich des zugrunde liegenden UAE-Mechanismus auf ihre Vermeidbarkeit analysiert. Die beiden Reviewer stimmten in ihrer Bewertung bei 25 Kodes überein. Die Interrater-Reliabilität war moderat ($\kappa = 0,45$). Nach dem Konsensverfahren wurden 13 UAE-Kodes im

stationären Setting als theoretisch vermeidbar gewertet, was 1.478 UAE vom Typ A und 20 vom Typ E nach Edwards (Edwards und Aronson 2000) entspricht. Von allen Patientenfällen wiesen 1,8 % (n = 990) mindestens einen der 13 Kodes auf. Um die „theoretische Vermeidbarkeit“ in den Kontext der klinischen Routine zu setzen, wurden 17 von 19 eingeladenen Ärzten hierzu befragt. Neun UAE-Kodes wurden von mindestens 50 % der befragten Ärzte als potentiell vermeidbare Ereignisse gewertet. Dies entspricht 220 Patientenfällen oder 4,9 % aller stationären Patienten mit mindestens einem UAE-Kode (n = 4.462), beziehungsweise 0,4 % der gesamten Kohorte. Zu den vermeidbaren UAE-Kodes zählten vor allem Störungen der Nierenfunktion (N14.1, N14.2, N99.0) und ‚Komplikationen nach Infusion, Transfusion oder Injektion zu therapeutischen Zwecken‘ (T80.1-9). Die Interrater-Reliabilität zwischen der theoretischen Vermeidbarkeitsbewertung nach Edwards und der zusammengefassten Expertenmeinung der Kliniker war gering ($\kappa = 0,14$, siehe auch Ab.. 7, Seite 28).

3.3.3 Einfluss auf die Verweildauer

Insgesamt 48.072 Patientenfälle waren für diese Auswertung geeignet. Das Matching ergab 4.006 Fälle und 7.938 Kontrollen mit ausgewogener Verteilung der Kovariablen in den beiden Gruppen mit einem durchschnittlichen Alter von 67 Jahren (± 17 Jahre) und 43,8 % weiblichen Patienten.

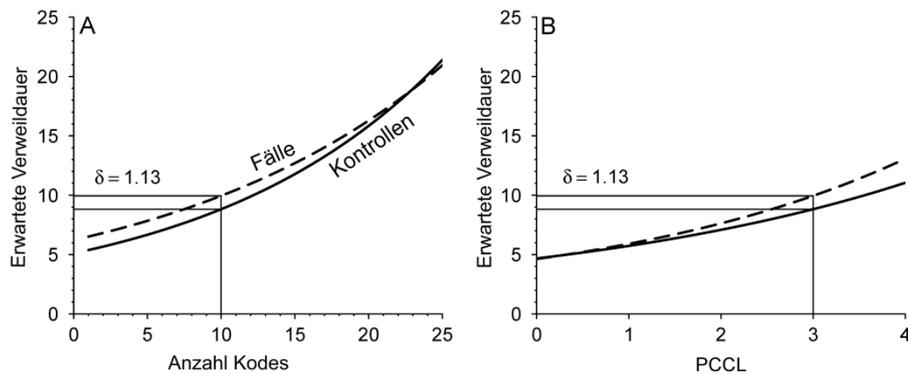
Die VWD aller Patienten mit UAE-Kode war im Mittel 3,0 Tage länger gegenüber den Patienten ohne UAE-Kode, ohne Berücksichtigung der verschiedenen Abhängigkeiten der Parameter untereinander. Unter Berücksichtigung der starken Prädiktoren PCCL, Anzahl Kodes und deren Interaktionen bei Vorhandensein von UAE-Kodes konnte in den multivariaten Regressionsmodellen ein signifikanter Effekt der UAE-Kodes auf die VWD gezeigt werden ($p = 0,048$), welcher unter Berücksichtigung der Interaktionsterme hochsignifikant war (Wald-Test: $p < 0,001$). Bei Verwendung der Medianwerte für alle Variablen im Vorhersagemodell ergibt sich ein Anstieg der VWD um 1,13 Tage bei Vorhandensein eines UAE-Kodes. Die Beziehung zwischen UAE-Kodes und den starken Einflussgrößen PCCL und Anzahl Kodes ist in Abb. 8 Diagramm A und B, Seite 30 visualisiert. Auch die Berechnungen für VWD/VWD_{\max} ergaben für den binären Indikator

zur Überschreitung der VWD_{max} ($p = 0,02$) als auch für den korrespondierenden log-transformierten Quotienten ($p < 0,001$) signifikante Ergebnisse.

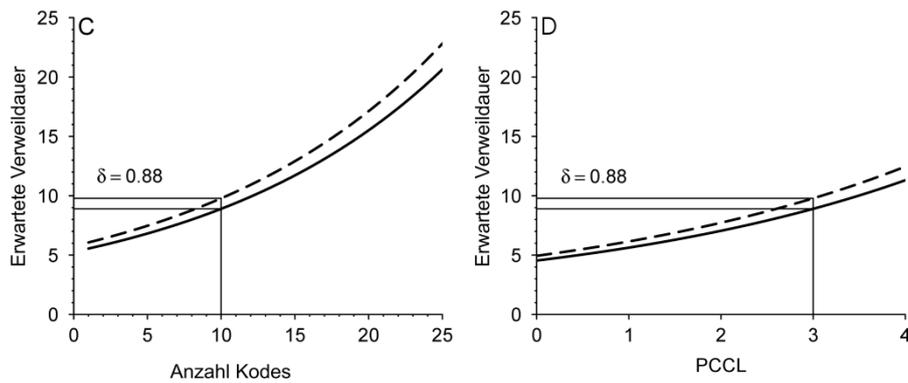
Die Subgruppenanalysen beruhen auf demselben Modell, außer dass die Interaktionsterme hier nicht signifikant waren. Für die Fälle mit mindestens einem als stationär eingeschätzten UAE-Kode (3.347 Patientenfälle), ergab sich ein erhöhtes Risiko von 21 % einen Tag länger zu liegen oder einem Anstieg der VWD um 0,88 Tage, wenn die Medianwerte aller Variablen für die Vorhersage eingesetzt wurden (siehe auch Abb. 8 Diagramm C und D, Seite 30). Sowohl in der logistischen ($p = 0,023$) als auch in der linearen Regressionsanalyse ($p < 0,001$) wurde die VWD_{max} bei Vorhandensein eines UAE-Kodes signifikant häufiger überschritten.

Fälle mit mindestens einem der neun UAE-Kodes, die in der klinischen Routine als potentiell vermeidbar gelten (209 Patientenfälle), hatten ein um 22 % erhöhtes Risiko für eine um einen Tag längere VWD, beziehungsweise einen durchschnittlichen Anstieg der VWD um 1,88 Tage (siehe auch Abb. 8 Diagramm E und F, Seite 30). Auch das Verhältnis von VWD/VWD_{max} war signifikant größer 1 in der logistischen ($p = 0,023$) und linearen Regressionsanalyse ($p = 0,005$) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Von den 209 Patienten mit potentiell vermeidbarem UAE-Kode überschritten 31 die VWD_{max} , wobei die mittlere VWD dieser Patienten 16,8 Tage über der VWD_{max} lag (Spannbreite 1 – 95 Tage). Tabellarische Modellergebnisse finden sich im Anhang B.

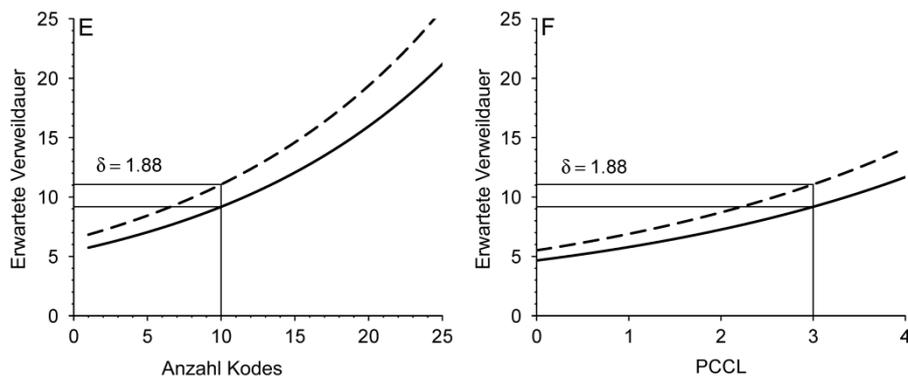
Alle UAE-Kodes



Alle stationär bewerteten UAE-Kodes



Alle vermeidbar und stationär bewerteten UAE-Kodes



.....

Abb. 8 Erwartete Verweildauer bei Anwesenheit (gestrichelte Linie) oder Abwesenheit (durchgängige Linie) eines UAE-Kodes abhängig von der Anzahl Kodes (Abb. 8A, 8C, 8E) und PCCL-Werten (Abb. 8B, 8D, 8F) bei Medianwerten (Anzahl Kodes = 10, PCCL = 3) für alle Kovariablen im ‚zero-truncated‘ binomial Modell. 8A und 8B: Analyse für alle Patienten mit mindestens einem UAE-Kode vs. Patienten ohne UAE-Kode (Kontrollen); 8C und 8D: Subgruppenanalyse für alle Patienten mit mindestens einem als stationär bewerteten UAE-Kode vs. Kontrollen; 8E und 8F: Subgruppenanalyse für alle Patienten mit mindestens einem als stationär und vermeidbar eingeschätzten UAE-Kode vs. Kontrollen. UAE-Kode...ICD-10-Kode der spezifisch für ein unerwünschtes Arzneimittelereignis kodiert, PCCL...Patient Complication or Comorbidity Level, ein Komorbiditätsindex.

3.4 Diskussion

3.4.1 Potentiell stationär auftretende und vermeidbare UAE-Kodes

Die entwickelte Methodik zur Definition einer Liste häufiger, potentiell stationär auftretender und vermeidbarer UAE-Kodes lieferte 39 ICD-10-Kodes, welche als eher im stationären Setting eintretend eingeschätzt wurden, wovon neun als potentiell vermeidbar eingeschätzt wurden. Abgesehen von unspezifischen Diagnosekodes gehörten zu den häufigsten als stationär gewerteten Ereignissen 36,4 % Patientenfälle mit ICD-10-Kodes für hämatologische Reaktionen aufgrund antineoplastischer Arzneimittel (D70.-), mit Abstand gefolgt von Kodes für allergische Reaktionen (T78.-, L27.-, D69.0, 9 %). Dies stimmt mit einer britischen Studie überein, auch wenn hier ein anderer Diagnosekode für die Kodierung arzneimittelbedingter hämatologischer Störungen verwendet wurde (Y43.3, 92,1 %) (Bellis et al. 2014). Eine australische Studie identifizierte arzneimittelbedingte Übelkeit und Erbrechen (R11, 5,5 %), generalisierte Hauteruption (L27, 4,9 %), Hypokaliämie (E87.6, 4,7 %) und Hypotonie (I95.2, 4,7 %) als häufigste stationäre UAE-Kodes (Hodgkinson et al. 2009). Beide Studien sind jedoch nur schwer mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar, da das Setting, die Studienpopulation, die Kodierregeln und deshalb auch die Kodiergewohnheiten in den jeweiligen Ländern voneinander abweichen.

Zur Einschätzung der Vermeidbarkeit gibt es verschiedenste Konzepte und Herangehensweisen (vergleiche auch Kapitel 1.1.3). Trotzdem gibt es derzeit keinen Goldstandard, nicht zuletzt aufgrund der Unvollständigkeit der zur Einschätzung nötigen Informationen (Aronson und Ferner 2010, Ferner und Aronson 2010). Da die Informationen zu potentiellen UAE in Abrechnungsdaten nur sehr begrenzt sind, schien es in dieser Studie am geeignetsten den Mechanismus der Arzneimittelreaktion nach Edwards (Edwards und Aronson 2000) mit der Expertenmeinung klinisch tätiger Ärzte, die zudem mit der Kodierung vertraut sind, für die Vermeidbarkeitsbewertung zu kombinieren.

Die Übereinstimmung der beiden Reviewer zur Vermeidbarkeit nach Reaktionsmechanismus war nur moderat ($\kappa = 0,45$). Die Interrater-Reliabilität zwischen der Einschätzung gemäß Edwards und der Expertenmeinung der Ärzte war sogar

nur schwach ($\kappa = 0,14$) (Grouven et al. 2007). Dies lässt sich sehr gut mit den sehr vage formulierten Beschreibungen der Diagnosekodes erklären: Eine Vielzahl individueller Ereignisse unterschiedlicher Patientenkollektive der einzelnen Abteilungen werden womöglich unter ein- und demselben Kode abgebildet. In der theoretischen wie auch klinischen Bewertung führte dies womöglich dazu, dass bei 16 (41,0 %) respektive zwei (5,1 %) der 39 untersuchten Kodes ‚keine Aussage‘ möglich war (siehe auch Abb. 7, Seite 27). Zudem lässt die Beschreibung des Diagnosekodes selten Rückschlüsse auf ein konkretes Arzneimittel zu (z. B. I95.2, Hypotonie durch Arzneimittel), bestenfalls zu einer Arzneimittelgruppe (z. B. N14.0, Analgetika-Nephropathie). Zu berücksichtigen ist auch, dass generell bei Expertenmeinungen die bisherigen Erfahrungen und der Wissensstand der Befragten stets eine große Rolle spielt (Agbabiaka et al. 2008). Die befragten Ärzte kamen womöglich auch deshalb bei sechs Kodes zu dem Schluss, dass die kodierte UAE eher vermeidbar scheint, da sie womöglich auf klinische Erfahrungen zurückgreifen konnten, während aufgrund theoretischer Überlegungen die zwei Reviewer allein anhand des Diagnosetextes keine eindeutige Bewertung der Kodes vornehmen konnten. Es ist anzunehmen, dass Ärzte aus dem gleichen Grund UAE-Kodes, die rein theoretisch als vermeidbar eingeschätzt wurden, in der klinischen Routine als nicht vermeidbar einschätzten. Dies traf vor allem auf die hämatologischen Reaktionen aufgrund antineoplastischer Arzneimittel zu (T80.1 – 9), was naheliegend ist, da diese Arzneimittel in der Regel bis zur maximal tolerierbaren Dosis verabreicht werden. Dieses Vorgehen hat zwangsläufig hämatologische UAE zur Folge, weshalb für diese Fälle Präventionsstrategien wie z. B. Dosisreduktionen (vgl. Management für Typ A-Reaktionen) nur begrenzt sinnvoll sind. Andererseits könnten anaphylaktische Reaktionen (Typ B) durchaus vermeidbar sein (z. B. durch Vermeidung des auslösenden Agens oder prophylaktischer Gabe von Antihistaminika falls ersteres nicht möglich ist), vorausgesetzt die Allergie ist bekannt (vergleiche auch Kapitel 1.1.3). Die auf Grundlage der Abrechnungsdaten getroffenen Aussagen zum stationären Auftreten und Vermeidbarkeit sind demnach mit einiger Unsicherheit behaftet und bedürfen der prospektiven Validierung. Es ist denkbar, dass die retrospektive Bewertung von einer Kodierung des auslösenden Agens und des zeitlichen Auftretens profitiert hätte. Dies ist in der aktuellen Version der ICD-10-GM nicht vorgesehen (DKG 2012), jedoch wünschenswert.

3.4.2 Einfluss auf die Verweildauer

Die VWD war in allen untersuchten Fall-Gruppen im Vorhersagemodell signifikant länger als bei den Kontrollen, was als Hinweis für Patientenschäden und finanzielle Verluste interpretiert werden kann. Vergleiche man das arithmetische Mittel der VWD aller Patienten mit UAE-Kode gegenüber Patientenfällen ohne UAE-Kode läge die Differenz zwischen beiden Gruppen bei 3,0 Tagen, was einer vorherigen Studie entspricht, die mit ähnlicher Methode eine Abhängigkeit zwischen UAE-Kodes und VWD untersuchte (2,9 Tage) (Rottenkolber et al. 2012). Allerdings zeigte sich in den Regressionsanalysen der vorliegenden Studie eine starke Abhängigkeit zwischen den Parametern Anzahl ICD-10-Kodes pro Patientenfall, PCCL und UAE-Kode, weshalb gewichtete Regressionsanalysen durchgeführt wurden, um für die genannten Einflussgrößen zu adjustieren. Die VWD-Differenz zwischen den Gruppen war auch nach Adjustierung noch immer gegeben, wenn auch mit geringerem Abstand von 1,13 Tagen im Vorhersagemodell. Patienten mit mindestens einem der 39 als stationär eingeschätzten Kodes hatten demnach eine signifikant verlängerte VWD von im Mittel 0,88 Tagen gegenüber Patienten ohne UAE-Kodes. Der Effekt war am größten für Patienten mit mindestens einem der neun als vermeidbar eingeschätzten Kodes: Hier war die VWD nach beschriebenem Modell im Mittel um sogar 1,88 Tage verlängert und überschritt signifikant häufiger die VWD_{max} . Die Überschreitung der VWD_{max} ist von besonderem Interesse, da sich dies direkt als finanzieller Verlust für das Krankenhaus niederschlägt.

3.4.3 Limitationen

Folgende Limitationen müssen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden: Zur Identifikation von UAE-Kodes in Abrechnungsdaten wurden auch ICD-10-Kodes der Kategorie C verwendet, die definiert, dass in der Beschreibung des Diagnosekodes ein(e) Arzneimittel(gruppe) zwar nicht genannt ist, die Diagnose jedoch sehr wahrscheinlich im Zusammenhang mit einem Arzneimittel steht (Stausberg und Hasford 2011). Für den Begriff ‚sehr wahrscheinlich‘ wurden keine weiteren Kriterien definiert, weshalb zum einen die Zuteilung von ICD-10-Kodes in diese Kategorie sehr im Ermessen des Anwenders liegt und zum anderen die Zuordnung von Patientenfällen mit betreffendem Kode in die Fallgruppe mit Vorbehalt zu sehen ist. Die Kodes der

Kategorie C wurden in vorliegender Arbeit trotzdem in die Auswertung miteinbezogen, um diese Analyse mit bisherigen Studien vergleichen zu können.

Auch die Vermeidbarkeitsanalyse ist mit einigen Unsicherheiten behaftet: So ist als erstes die Bewertung des zeitlichen Auftretens der Codes (vorstationär oder stationär) kritisch zu sehen, da diese allein auf der Einschätzung erfahrener Kodierer beruht, was daher anfällig für interindividuelle Unterschiede ist. Da in Abrechnungsdaten keine Angaben zum zeitlichen Auftreten eines Codes bestehen, sind die Kodierer trotz alledem womöglich die beste Informationsquelle, da sie diese Daten generieren. Hinzu kommt, dass zur Vermeidbarkeitsbewertung nicht jeder Arzt alle 39 Codes auf Vermeidbarkeit einschätzte, sondern nur jene Codes, die in seiner Abteilung kodiert wurden. Dies führte dazu, dass ein UAE-Kode von nur zwei und zwei UAE-Kodes von nur drei Ärzten bewertet wurden. Die große Interrater-Variabilität deutet darauf hin, dass die Vermeidbarkeitsanalyse in folgenden Studien besser abteilungsspezifisch vorgenommen werden sollte, um dem unterschiedlichen Patientenkollektiv und Setting Rechnung zu tragen. In diesem Zusammenhang muss auch berücksichtigt werden, dass die Diagnosetexte nur sehr vage formuliert sind und unter ein und demselben Code womöglich sehr verschieden ausgeprägte Ereignisse unterschiedlicher Patientenkollektive zusammengefasst werden. Diese Hürde könnte womöglich in Häusern mit elektronischer Patientenakte genommen oder zumindest verkleinert werden, wenn die verabreichten Arzneimittel automatisch ausgelesen und mit den Abrechnungsdaten verknüpft werden könnten. Es wurden zudem nur die häufig kodierten UAE-Kodes in die Bewertung aufgenommen, was seltener kodierte, aber potentiell vermeidbare UAE-Kodes von der weiteren Analyse ausschloss. Dies kann dazu führen, dass das Risiko und das Interventions- und Optimierungspotential womöglich unterschätzt wurde.

Schließlich ist zum Einfluss auf die VWD zu berücksichtigen, dass diese Größe von unterschiedlichsten Faktoren abhängt, die bei weitem nicht alle in Abrechnungsdaten abgebildet werden können und somit auch nicht dieser Analyse zugeführt werden konnten. Auch wenn die vorliegenden Ergebnisse mit früher publizierten vergleichbar sind, müssen diese mit Vorsicht interpretiert werden. Es handelt sich um statistische Assoziationen, deren kausaler Zusammenhang erst in weiteren Studien belegt werden muss.

Die Limitationen dieser Studie unterstreichen die begrenzte Aussagekraft von Abrechnungsdaten als einzige Datengrundlage für die Beantwortung von Fragestellungen, welche die Pharmakovigilanz, das Qualitäts- und Risikomanagement oder ökonomische Berechnungen betreffen, da das zeitliche Auftreten der Diagnose nicht bekannt und Kausalitäts- und Vermeidbarkeitsbewertungen auf detaillierte klinische Informationen zum Patientenfall angewiesen sind. Das zeitliche Auftreten der Diagnose könnte in Abrechnungsdaten hinterlegt werden, wie die Beispiele Kanada oder USA zeigen: Hier ist die Möglichkeit bereits etabliert, Diagnosen in Abrechnungsdaten als „bei Aufnahme bekannt“ zu markieren (Juurlink et al. 2006, AHRQ 2014). Dies könnte die Arbeit des Qualitätsmanagements eines Krankenhauses erleichtern (Parikh et al. 2014).

3.4.4 Schlussfolgerung

Diese auf Grundlage von Abrechnungsdaten und Expertenbefragung entwickelte retrospektive Methodik definiert letztendlich neun als eher stationär und vermeidbar eingeschätzte UAE-Kodes, die häufig am Universitätsklinikum Heidelberg im Jahr 2012 auftraten. Aus den 157 kodierten UAE-Kodes stellen sie demnach den kleinsten gemeinsamen Nenner dar, der am ehesten für die genauere Analyse auf vermeidbare Ereignisse in Frage kommt. Zudem weisen die Untersuchungen zur VWD darauf hin, dass sich die weitere Analyse der als eher stationär und vermeidbar bewerteten UAE-Kodes lohnen könnte, da gerade diese UAE-Kodes im Zusammenhang mit einem Patientenschaden (verlängerter Krankenhausaufenthalt) und finanziellen Verlusten für das Krankenhaus (Überschreitung der VWD_{max}) stehen. Dieser Zusammenhang ist jedoch statistisch und nicht kausal, und die Vermeidbarkeitsvorhersagen von Experten sind allein auf Grundlage von Abrechnungsdaten nicht validierbar. Im folgenden Projekt sollte deshalb durch Patientenakten-Analyse der betroffenen Patientenfälle mit strukturierten Kausalitätsbewertungen der potentiellen UAE überprüft werden, ob tatsächlich vermeidbare UAW vorlagen, die sich durch effiziente klinisch-pharmazeutische Maßnahmen vermeiden lassen. Erst dann lässt sich beantworten, ob Abrechnungsdaten geeignet sind, um aus ihnen Maßnahmen abzuleiten, welche die Patientensicherheit erhöhen und finanzielle Einbußen für das Krankenhaus abwenden können.

4 Projekt II: Grenzen der Verwendung von Abrechnungsdaten für das Risikomanagement am Beispiel arzneimittelbedingter akuter Nierenversagen – eine Validierung mittels Patientenakten-Analyse

Projekt II wurde zur Publikation eingereicht als:

Amelung, S., Czock, D., Thalheimer, M., Hoppe-Tichy, T., Haefeli, W. E. und Seidling, H. M.

(2019). "Shortcomings of clinical administrative data to derive preventive strategies for in-hospital drug-induced acute kidney failure – insights from patient record analysis."

Publikation in Vorbereitung

4.1 Einleitung

Im vorausgegangenen Projekt wurde auf Grundlage von Abrechnungsdaten und Expertenbefragungen eine Liste von ICD-10-Kodes erstellt, welche UAE definiert, die eher stationäre und vermeidbare Ereignisse darstellen. Der Einfluss auf die VWD von Patienten mit und ohne diese UAE-Kodes wurde mittels Propensity Score Matching untersucht und zur Bewertung der klinischen Relevanz herangezogen (siehe auch Kapitel 3) (Amelung et al. 2017). Basierend auf diesen Untersuchungen erschienen ICD-10-Kodes, welche für arzneimittelbedingte Nierenschäden kodieren, besonders relevant, da sie häufig kodiert wurden und mit einer signifikant verlängerten VWD der betroffenen Patienten assoziiert waren. Zudem führten Überlegungen zu möglichen Ursachen und den Meinungen von Ärzten, die mit dieser Patientengruppe im Arbeitsalltag konfrontiert sind, zu der Annahme, dass die Ursachen arzneimittelbedingter Nierenschädigung, potenziell vermeidbar sind. (Amelung et al. 2017). Unter dieser Annahme, und dass womöglich dadurch auch die verlängerte VWD und damit assoziierte Mehrkosten in der Behandlung von Patienten mit UAE-Kodes vermeidbar sein könnten, scheinen sich Einsparpotenziale aufzutun (vergleiche auch Kapitel 1.1.2) (Classen et al. 1997, Senst et al. 2001, Conen et al. 2006). Die Einschätzungen aus Projekt I wurden jedoch ohne Zugriff auf die Patientenakte, allein auf

Basis der Abrechnungsdaten getroffen (Amelung et al. 2017). Aus deutschen Abrechnungsdaten ist jedoch nicht herauszulesen, wann die kodierte Diagnose auftrat, ob vor oder während des Krankenhausaufenthaltes, und erst recht nicht, ob das Ereignis vermeidbar gewesen wäre (DKG 2012). Um potenzielle Kosteneinsparungen und vermeidbare Patientenschäden mithilfe von UAE-Kodes abschätzen zu können, muss diese Gruppe folglich auf den tatsächlichen Anteil stationärer und vermeidbarer UAE überprüft werden.

Die Ziele des zweiten Projektes waren deshalb (I) festzustellen, ob die kodierten UAE tatsächlich stationär auftraten, (II) den kausalen Zusammenhang zwischen stationär kodierten UAE und Arzneimittelexposition zu bewerten (sprich ob es sich um eine UAW handelt), und (III) falls ein kausaler Zusammenhang wahrscheinlich ist, die Ursachen und Umstände zu identifizieren, die zur stationären UAW führten, um schließlich zu bewerten, ob gängige Präventionsstrategien die arzneimittelbedingten Nierenschäden hätten vermeiden können.

4.2 Methoden

4.2.1 Studiendesign und Setting

Alle erwachsenen Patienten, die 2012 stationär am Universitätsklinikum Heidelberg aufgenommen bzw. entlassen wurden und deren Aufenthalt mit einer deutschen Krankenversicherung über das G-DRG-System endabgerechnet wurde (n = 54.032), wurden nach vordefinierten ICD-10-Kodes gefiltert, welche arzneimittelbedingte Nephropathien (N14.1 oder N14.2) oder postprozedurale Nierenversagen (N99.0, siehe auch Tab. 6, Seite 42) kodieren. Die Validität dieser Kodes, die in der vorherigen Untersuchung als stationär auftretend und vermeidbar eingeschätzt wurden (siehe auch Kapitel 3) (Amelung et al. 2017), wurde durch manuelle Patientenakten-Analyse geprüft. Das Studienprotokoll wurde von der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg genehmigt (Nummer des Ethikvotums: S-473/201).

4.2.2 Validität der ICD-10-Kodes für stationär auftretende Nierenstörungen

Das akute Nierenversagen (AKI) wurde entsprechend der KDIGO-Leitlinien (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) definiert und lag demnach vor, wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt war:

- ein Anstieg des Serumkreatinins (SCr) um $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden,
- ein Anstieg des SCr auf das 1,5-Fache des Ausgangswerts, von dem bekannt ist oder angenommen wird, dass er innerhalb der letzten sieben Tage aufgetreten ist, oder
- ein Urinvolumen $< 0,5$ ml/kg/h für sechs Stunden (Kellum et al. 2012).

Die Einteilung der AKI in stationäre oder vorstationäre Ereignisse erfolgte anhand des SCr-Verlaufs im Laborprogramm oder über dokumentierte Ausscheidungsraten während des stationären Verlaufes.

4.2.3 Kausalitätsbewertung und mögliche Präventionsstrategien

Alle für die Kausalitätsbewertung relevanten Informationen wurden in einer standardisierten Excel-Vorlage erfasst. Darin enthalten waren Angaben zum Patienten (z. B. Alter, Geschlecht, bekannte Diagnosen bei Aufnahme, neue Diagnosen bei Entlassung, der Komorbiditätsindex PCCL (InEK 2011b)), zum Krankenhausaufenthalt (z. B. Datum von Aufnahme und Entlassung, VWD, Stationswechsel, entlassende Klinik), zur Arzneimitteltherapie (alle bekannten Arzneimittel bei Aufnahme, während des stationären Verlaufes und bei Entlassung mit Dosierungen, Applikationsweg, Start- und Enddatum), zum UE (der entsprechende ICD-10-Kode, die medizinische Vorgeschichte, wobei explizit auf begünstigende Faktoren geachtet wurde, wie die Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika, die Gabe Iod-haltiger Kontrastmittel, geringer Blutdruck und/oder schwere Infektionen, Nierenersatzverfahren), der weitere klinische Verlauf und weitere Komplikationen (Nash et al. 2002) (vergleiche auch Anhang C).

Zur Bewertung der Beziehung zwischen stationärem, kodiertem UAE und Arzneimittelexposition wurde der überarbeitete Bégau-Score herangezogen (Arimone et al. 2013). Diese Methode führt zu einem in Zahlen ausgedrückten Score, der in drei Teile

unterteilt werden kann: zum einen wird der Informationsgehalt der Quelle bewertet (‘informativeness score’, drei Werte: NI0 bis NI2), welcher ausdrückt, ob alle Informationen zum zeitlichen Auftreten der UAE und der Arzneimittlexposition und Angaben über das Weiterführen, Absetzen oder Dosisanpassungen des untersuchten Arzneimittels vorhanden sind. Dann wird die „extrinsische Zurechenbarkeit“ bewertet (‘extrinsic imputability’, vier Werte: B1 bis B4), welche ausdrückt inwieweit das UAE in der wissenschaftlichen Literatur oder sogar Fachinformation bereits beschrieben ist, und zuletzt die „intrinsische Zurechenbarkeit“ (‘intrinsic imputability’). Letztere kann einen von sieben Werten (I0 bis I6) annehmen und ergibt sich aus der Kombination zweier Bewertungskriterien: chronologische Kriterien (Zeitpunkt des Auftretens, Beenden und wieder Eindosieren des Arzneimittels, C0 bis C3), und semiologischer Kriterien (S0 bis S3), welche Zeichen und Symptome beschreiben, die nahe legen, dass ein Arzneimittel das UE verursacht haben kann, sowie prädisponierende Faktoren, Ergebnisse spezifischer und zuverlässiger Untersuchungen und die Berücksichtigung anderer, nicht arzneimittelbedingter Ursachen (Arimone et al. 2013). Prädisponierende Faktoren für AKI wurden aus der wissenschaftlichen Literatur entnommen (Pruchnicki und Dasta 2002, Singri et al. 2003, Brochard et al. 2010) (siehe auch Tab. C im Anhang). Zwei Reviewer (eine Pharmazeutin (SA) und ein Nephrologe (DC)) untersuchten unabhängig voneinander die aus den Patientenakten extrahierten Informationen zur Kausalitätsbewertung. Wenn kein zeitlicher Zusammenhang bestand (C0) oder andere nicht arzneimittelbedingte Umstände die Ursache für das AKI erklärten (S0), wurden diese Patientenfälle als nicht arzneimittelbedingt (I0) klassifiziert und von der weiteren Untersuchung auf mögliche Präventionsstrategien ausgeschlossen. Um die Ergebnisse der beiden Reviewer zur intrinsischen Zurechenbarkeit einfacher vergleichen zu können, wurden alle Werte von I0 bis I3 als eher unwahrscheinlich kausal, und Arzneimittel mit einem Wert von I4 bis I6 als eher wahrscheinlich kausal zum UE gewertet. Mithilfe der ersten drei Fälle wurde das Bewertungsverfahren pilotiert, um Ausschlusskriterien für Patientenfälle zu definieren, die nicht geeignet sind zur Erarbeitung von Präventionsstrategien. Die pilotierten Patientenfälle wurden in die Auswertung mit eingeschlossen.

Für alle Patientenfälle, bei denen ein Arzneimittel als eher wahrscheinlich kausal zum UE gewertet wurde (I4 bis I6), wurden zur Erarbeitung von Präventionsstrategien Techniken der Root-Cause-Analysis angewendet (Vincent et al. 2000). Diese beinhaltet unter

anderem ein standardisiertes Vorgehen, das Aufzeichnen des zeitlichen Ablaufs der Ereignisse, die Fokussierung auf organisatorische Faktoren und die Identifikation potentieller Einflussfaktoren.

4.2.4 Statistische Analyse

Alle metrischen und normalverteilten Variablen wurden als $MW \pm SA$, Spannweite und Median angegeben. Kategorische Variablen wurden als Häufigkeit und in Prozent angegeben. Um die Validität der drei benannten ICD-10-Kodes zu bewerten, wurde der Positive Vorhersagewert (PPV) berechnet. Da das Auftreten von arzneimittelbedingter Nierenschädigung in allen anderen, nicht mit ICD-10-Kodes identifizierten Patienten, nicht untersucht wurde, konnten keine Sensitivitäts- und Spezifitätsanalysen oder negative Vorhersagewerte berechnet werden. Für alle Patientenfälle, welche in die Kausalitätsbewertung einbezogen wurden, wurde der Kappa-Test berechnet um die Interrater-Reliabilität der Kausalitätsbewertung zwischen den beiden Reviewern zu bewerten. Bei abweichenden Einschätzungen wurde anschließend ein Konsens gefunden.

Die Aufbereitung und Analyse der Daten erfolgte mithilfe MS Access 2010, MS Excel 2010 (beide Microsoft, Redmond, USA) und SPSS 22.0, 2013 (IBM, Armonk, USA) und GraphPad Prism 5.01, 2007 (GraphPad Software, La Jolla, USA).

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Patientencharakteristika

Die Patientenakten aller 69 Patientenfälle (davon 33 % weiblich, $n = 23$) mit einem der drei ICD-10-Kodes die für arzneimittelbedingte Nierenschädigung kodieren, wurden analysiert. Die Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt und lagen durchschnittlich 22,1 Tage im Krankenhaus. Zehn Patienten lagen länger als die VWD_{max} (siehe auch Tab. 5, Seite 41).

Tab. 5 Patientencharakteristika der 69 stationären Patienten mit einem der drei ICD-10-Kodes, die für arzneimittelbedingte Nierenschädigung oder Nierenversagen nach medizinischen Maßnahmen kodieren.

Patientencharakteristika	N (%) oder MW \pm SA [min-median-max]
Gesamt, N	69 (100)
Männer, N	46 (67)
Frauen, N	23 (33)
Alter, Jahre	62 \pm 15.6 [23-63-94]
Patienten \geq 65 Jahre, N	32
PCCL	3 [0-4-4]
ICD-10-Kodes/Patient, N	15 \pm 9.2 [2-14-45]
Verweildauer, Tage	22.1 \pm 18.3 [1-17-88]
Patienten über der VWD_{max}, N	10 (14)
Überschreitung der VWD_{max}, Tage	9.7 \pm 15.9 [1-52]

MW...Mittelwert, N...Anzahl, PCCL: Patient Clinical Complexity Level, ein Wert für die Komorbidität, der sich aus den Nebendiagnosen errechnet (InEK 2011b), SA...Standardabweichung, VWD_{max}...obere Grenzverweildauer

4.3.2 Validität der untersuchten ICD-10-Kodes

Von allen 69 untersuchten Patienten entwickelten, gemessen an den SCr-Werten während des stationären Verlaufes, 41 Patienten ein AKI. Bei 28 Patienten scheint die Diagnose arzneimittelbedingte Nierenschädigung bereits bei Aufnahme bekannt gewesen zu sein. Der gemittelte PPV aller Kodes für ein stationäres Ereignis betrug 0,59 und war am höchsten für N99.0 (PPV = 0,8, siehe auch Tab. 6, Seite 42). Gemäß der genannten Ausschlusskriterien wurden zehn Patienten, die zur Stammzelltransplantation aufgenommen wurden, ausgeschlossen, da bei diesen Patienten Nierenschädigungen sehr häufig auftreten und in der Regel multifaktoriell bedingt sind (einschließlich schwerer Infektionen, Calcineurininhibitor-Toxizität und thrombotischer Mikroangiopathien), und daher nicht für die Anwendung üblicher Präventionsstrategien geeignet sind.

Tab. 6 ICD-10-Kodes für arzneimittelbedingte Nierenschädigung oder Nierenversagen nach medizinischen Maßnahmen und zugehörige positive Vorhersagewerte (PPV) für stationäre, arzneimittelbedingte und potentiell vermeidbare Ereignisse.

ICD-10-Kode	Kodebeschreibung	Patienten (N)	N mit stationärem Ereignis	PPV eines stationären Ereignisses	N	N mit stationärem, AM-bedingtem Ereignis	PPV für stationäres, AM-bedingtes Ereignis*	N mit stationärem, AM-bedingtem, potentiell vermeidbarem Ereignis	PPV für stationäres, AM-bedingtes, potentiell vermeidbares Ereignis*
N14.1	Nephropathie durch sonstige Arzneimittel, Drogen und biologisch aktive Substanzen	21	11	0,52	18	4	0,22	4	0,22
N14.2	Nephropathie durch nicht näher bezeichnete(s) Arzneimittel, Droge oder biologisch aktive Substanz	23	10	0,43	18	3	0,17	0	0,00
N99.0	Nierenversagen nach medizinischen Maßnahmen	25	20	0,80	23	4	0,17	2	0,09
Summe		69	41	0,59	59	11	0,19	6	0,10

N = 10 aufgrund Stammzelltransplantation ausgeschlossen

*Während der PPV für ein stationäres Ereignis auf Grundlage aller 69 Patienten berechnet wurde, wurden die zwei weiteren PPV-Werte nur anhand von 59 Patienten berechnet, da 10 Patienten, die zur Stammzelltransplantation aufgenommen wurden, von den weiteren Analysen ausgeschlossen wurden. AM...Arzneimittel, N...Anzahl, PPV...Positiver Vorhersagewert

4.3.3 Kausalitätsbewertung und Präventionsstrategien

Nach Ausschluss der zehn zur Stammzelltransplantation aufgenommenen Patienten, wurden folglich 31 Patientenfälle in der Kausalitätsbewertung berücksichtigt, bei denen das AKI stationär auftrat. Unabhängig voneinander untersuchten beide Reviewer alle Patientenfälle mit insgesamt 741 Arzneimittelverordnungen. Beide Reviewer stimmten in der Kausalitätsbewertung in 25 der 31 (80,6 %) Patientenfälle überein, mit einem $\kappa = 0,62$, was als ‚gut‘ bewertet wird (Altman 1990). In 41,9 % (13/31) der Fälle wurden dieselben Arzneimittel für die weitere Kausalitätsbewertung identifiziert. Der Informationsgehalt der einzelnen Patientenakten wurde für alle 31 Patientenfälle mit einem ‚informativeness score‘ von NI2 gewertet, was bedeutet, dass alle relevanten Informationen zur Kausalitätsbewertung zur Verfügung standen. Die ‚extrinsische Zurechenbarkeit‘ betrug für alle Kausalitätsbewertungen den Wert B4, was bedeutet, dass es sich bei allen Ereignissen um solche handelt, die auch in der Fachinformation des Arzneimittels aufgelistet sind. Für 711 der 741 Arzneimittelverordnungen bestand entweder kein zeitlicher Zusammenhang (C0, 290 Arzneimittel), oder die Arzneimittel waren in keiner Weise als nephrotoxisch bekannt, beziehungsweise prädisponierende Faktoren oder andere, nicht-arzneimittelbedingte Ursachen erklärten ein nicht-arzneimittelbedingtes Nierenversagen (S0, 421 Arzneimittel). Für elf Patienten konnte deshalb kein kausaler Zusammenhang zu irgendeinem der verabreichten Arzneimittel hergestellt werden (I0, 35,5 %, 11/31). Wahrscheinlichere Ursachen des AKI bei diesen Patienten waren perioperatives AKI (n = 8), Sepsis mit Multi-Organversagen (n = 2), und bilaterale Nephrektomie (n = 1). Beim perioperativen AKI kann auch arzneimittelbedingte Hypotonie zum Nierenversagen geführt haben. Die Ursachen sind in der Regel jedoch multikausal und nicht auf ein einzelnes Arzneimittel zurückzuführen.

Bei den verbleibenden 20 von 31 Patienten und 30 Arzneimittelverordnungen nahm die Kausalitätsbewertung einen Wert ungleich S0 oder C0 an (siehe auch Abb. 9, Seite 44). Nach der Konsensfindung kamen beide Reviewer überein, dass für elf Patienten (35,5 %, 11/31) ein Arzneimittel als eher wahrscheinlich kausal (I4-I6) zur kodierten Nierenschädigung gewertet werden kann. Betroffen waren Iod-haltige Kontrastmittel (n = 5), Aciclovir (n = 2), und Buprenorphin, Cisplatin, Ciclosporin und Hochdosis- Methotrexat (jeweils n = 1, siehe auch Abb. 9, Seite 44).

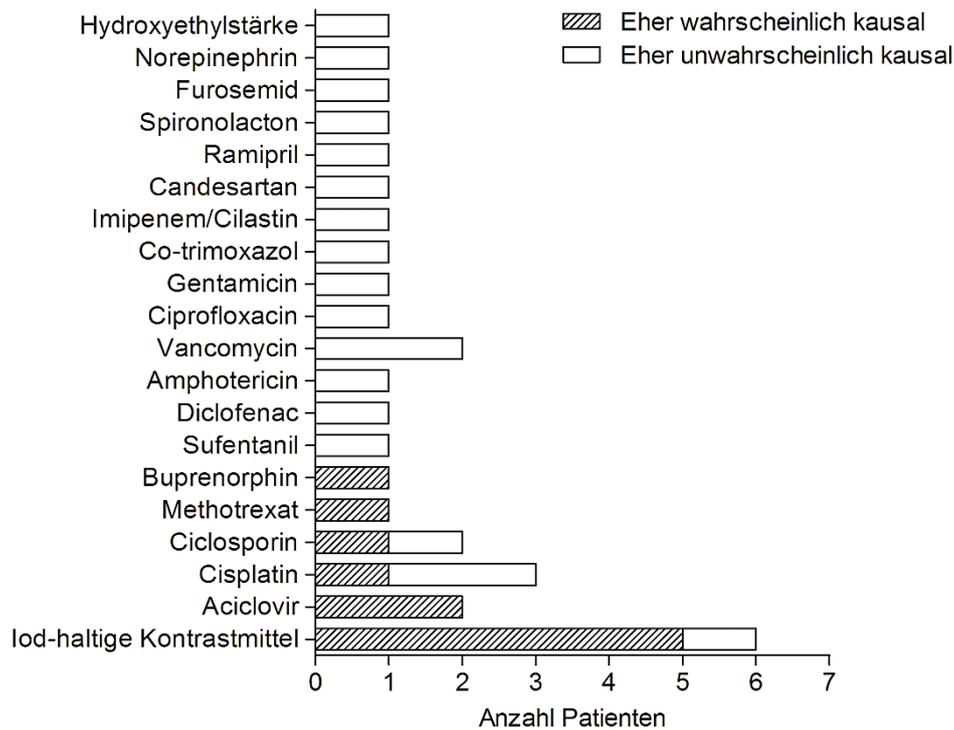


Abb. 9 Ergebnis der 30 Kausalitätsbewertungen für 20 Patienten nach Konsensfindung. Zwanzig verschiedene Arzneimittel waren involviert. Ein eher wahrscheinlicher Zusammenhang zum unerwünschten Ereignis bestand für sechs verschiedene Arzneimittel, wovon elf Patienten betroffen waren. Bei vier Patienten fanden mehrere Kausalitätsbewertungen statt.

Der gemittelte PPV für alle untersuchten Codes betrug 0,19 und war am höchsten für N14.1 (PPV = 0,22, siehe auch Tab. 6, Seite 42). Für zwei der sechs involvierten Arzneimittel (Aciclovir intravenös und Iod-haltige Kontrastmittel) konnten gängige Präventionsmaßnahmen formuliert werden, welche bei sieben der elf Patienten (22,6 %, 7/31) womöglich anwendbar gewesen wären. Für die anderen vier Patientenfälle mit Buprenorphin, Methotrexat, Cisplatin oder Ciclosporin konnten nur schwerlich gängige Präventionsstrategien abgeleitet werden. Eine wahrscheinlich durch Buprenorphin ausgelöste Hypotonie und damit verbundene verminderte renale Perfusion, wurde als vorher nicht bekannte Buprenorphin-Hypersensitivität gewertet und muss deshalb als nicht vermeidbar eingestuft werden. In den anderen drei Fällen wurden, soweit durch die Dokumentation einsehbar, empfohlene Präventionsstrategien bereits umgesetzt (z. B. ausreichende Hydrierung bei allen Patienten, Urin-pH-Monitoring und Urin-Alkalisierung bei der Gabe von Methotrexat). Der PPV für vermeidbare stationäre AKI war somit gemittelt 0,10, und am höchsten für N14.1 (PPV = 0,22, siehe auch Tab. 6, Seite 42).

4.4 Diskussion

Am Beispiel der Patientenakten-Analyse für ICD-10-Kodes für arzneimittelbedingte Nierenschädigung wird deutlich, welche Hindernisse der Nutzung von Abrechnungsdaten für Prognosen zur Vermeidbarkeit im Wege stehen. Es beginnt mit der Unsicherheit darüber, ob der Diagnosekode überhaupt für ein stationäres Ereignis kodiert oder eine bekannte aber anscheinend behandlungsrelevante Komorbidität beschreibt. Bei 41 % aller untersuchten Patientenfälle ($n = 28$) muss die Diagnose bereits bei Aufnahme bekannt gewesen sein, da aus vorhandenen Labordaten und Dokumentationen zur Urinausscheidung im stationären Verlauf keine AKI ersichtlich war. Der PPV für ein stationäres Ereignis lag deshalb im Mittel bei 0,59. Diese Fälle sind somit außer Reichweite für Krankenhaus-basierte Präventionsstrategien. Die Prävalenz der identifizierten stationären und arzneimittelbedingten AKI ist mit 0,08 % (41/54.032) zwischen 6 bis 16-fach geringer gegenüber prospektiven Studien (0,49 – 1,3 %) (Nash et al. 2002, Iavecchia et al. 2015). In Anbetracht der gefundenen Begleiterkrankungen und individuellen Risikofaktoren scheinen die identifizierten Fälle besonders schwerwiegende AKI zu sein. Dies deckt sich mit einer Erhebung zur ICD-10 Kodierung der verschiedenen Stadien der AKI (nicht arzneimittelbedingt), die zeigte, dass vor allem die schwerwiegenden AKI-Stadien kodiert wurden, während die milder verlaufenden Stadien wahrscheinlich übersehen werden (Jannot et al. 2017). Deshalb liegt die Annahme nahe, dass weniger schwerwiegende arzneimittelbedingte AKI nicht dokumentiert und kodiert wurden und somit auch nicht der Kausalitäts- und Vermeidbarkeitsanalyse zugeführt werden konnten, was die Rate potentiell vermeidbarer Ereignisse vermutlich beeinflusst.

Noch überraschender war die Tatsache, dass die Kausalitätsbewertung nach der überarbeiteten Methode von Bégaud nur selten ein Arzneimittel als eher wahrscheinliche Ursache (I4 – I6) der AKI bewertete (PPV = 0,19, Intervall 0,0 – 0,22). In den meisten Fällen war das kodierte UAE eher nicht arzneimittelbedingt (I0 – I3) oder zumindest nicht allein durch ein Arzneimittel verursacht. Oft hatten die Patienten schwere Grunderkrankungen und andere individuelle Risikofaktoren, die darauf hindeuten, dass identifizierte AKI eine Folge multifaktorieller Ursachen darstellen, weshalb diese schwerlich mit einer einfachen, etablierten Präventionsstrategie zu vermeiden gewesen wären. Eine andere deutsche Studie beschreibt einen deutlich höheren PPV von durchschnittlich 0,79 für ICD-10-Kodes,

die für stationäre UAE kodieren (Kuklik et al. 2017). Deren Kausalitätsbewertung basiert jedoch allein auf Expertenmeinungen, ohne individuelle Risikofaktoren oder andere nicht-arzneimittelbedingte Ursachen des UE zu berücksichtigen. Aufgrund der unterschiedlichen Methodik ist es daher nicht möglich, beide Studien miteinander zu vergleichen. Ein Goldstandard zur Kausalitätsbewertung konnte bisher nicht definiert werden (Agbabiaka et al. 2008). In diesem Projekt wurde der überarbeitete Bégau Score genutzt (Arimone et al. 2013), da er eine validierte, sensitive und zugleich spezifische Methode darstellt (Macedo et al. 2006, Theophile et al. 2013), und bereits breit angewendet wird (Thiessard et al. 2005, Schmiedl et al. 2014).

Von allen 69 untersuchten Fällen konnten für nur sieben Fälle (10,1 %, 7/69) und zwei involvierte Arzneimittel gängige Präventionsstrategien vorgeschlagen werden, wie z. B. die konsequente Nutzung von Flüssigkeitsbilanz-Protokollen bei Risiko-Patienten die Iodhaltige Kontrastmittel, Aciclovir oder Methotrexat erhalten. Dies bestätigt die bereits in Projekt I getroffene Annahme, dass Vermeidbarkeit nicht einem ICD-10-Kode mehr und einem anderen weniger zugeordnet werden kann, sondern stark von Patienten- und Setting-spezifischen Faktoren abhängt. Zur Einschätzung der Vermeidbarkeit müssen demnach zahlreiche Kontextinformationen zur Verfügung stehen, was Abrechnungsdaten als Erhebungsgrundlage mit ihren genannten Einschränkungen unbrauchbar macht. Zudem illustrieren z. B. die von der Vermeidbarkeitsanalyse ausgeschlossenen Patientenfälle die zur Stammzelltransplantation aufgenommen wurden, dass bestimmte UE unter Umständen in Kauf genommen werden, um ein höheres Therapieziel zu erreichen und Präventionsstrategien in diesem Setting zwar genauso wichtig, aber möglicherweise weniger erfolgreich sein dürften.

Da anhand der Methodik aus Projekt I alle 69 untersuchten Fälle als wahrscheinlich stationäre Ereignisse gewertet wurden, konnten aus unserem Datensatz keine Sensitivitäts- und Spezifitätsraten oder negativen Vorhersagewerte berechnet werden. Studien, welche Sensitivitätsraten für die ICD-10-Kode-basierte Identifikation von UE berechneten, kamen auf eher niedrige Werte für ICD-10-Kodes, welche UAE kodieren (6,8 %) (Hohl et al. 2013b), wozu auch nicht-arzneimittelbedingte AKI gehören (11,7 % - 17,2 %) (Grams et al. 2014, Molnar et al. 2016). Dies unterstreicht die begrenzte und sehr unterschiedliche Genauigkeit der ICD-10-Kodes, was ebenfalls in einer systematischen Übersichtsarbeit zu

Qualitätsindikatoren, wie sie im US-amerikanischen Gesundheitswesen genutzt werden, gezeigt werden konnte (van Mourik et al. 2015). Dennoch berechneten mehrere Studien klinische und ökonomische Risiken auf Basis von ICD-10-Kodes, unter anderem auch Kodes für Nierenversagen (Rottenkolber et al. 2012, Wu et al. 2012, Amelung et al. 2017, Walter et al. 2017). Basierend auf den hier gefundenen niedrigen PPV für stationäre Ereignisse (PPV im Mittel 0,59) und vermeidbare UAW (PPV im Mittel 0,10) ist davon auszugehen, dass die bisher abgeleiteten Annahmen zum stationären Auftreten und der Vermeidbarkeit kodierter UAE nur unzureichend genau sind und das Potential von Abrechnungsdaten zur Identifikation von UAE und nachfolgendem Risikomanagement deutlich überschätzt wurde.

4.4.1 Limitationen

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass das zwangsläufig retrospektive Studiendesign der umfassenden Vermeidbarkeits- bzw. Ursachenanalyse zum Teil erheblich im Weg stand, da z. B. zum Hergang des UE keine Befragungen von involvierten Klinikmitarbeitern oder Patienten bzw. ihrer Angehörigen möglich waren. Weiterhin ist es möglich, dass die vorgeschlagenen Präventionsmaßnahmen sogar angewendet, aber nicht ersichtlich in der Patientenkurve dokumentiert wurden. Deshalb können die hier vorgeschlagenen Präventionsstrategien nur als vorläufig betrachtet werden und eine prospektive Überprüfung in der Routineversorgung erfordern. Auch wenn die Prävalenzrate der retrospektiven Identifikationsmethode (vergleiche Kapitel 3) vergleichbar ist mit der ähnlicher Studien, so muss bedacht werden, dass es sich um eine monozentrische Analyse eines deutschen Universitätsklinikums handelt. Kodiergewohnheiten zwischen den einzelnen Abteilungen waren möglicherweise verschieden, und solche Unterschiede könnten von noch größerer Bedeutung sein, wenn verschiedene Standorte verglichen werden: Unterschiedliche Software-Programme zur Verarbeitung der klinisch-administrativen Daten, andere Patientenakten und Zuständigkeiten für die Kodierung, etc. könnten die Prävalenzrate beeinflussen. Zudem gibt es im US-amerikanischen Kodiersystem, genauso wie in Australien und Kanada, die Möglichkeit, Diagnosen bei Aufnahme als bereits bekannt zu markieren, was einen günstigen Einfluss auf die Sensitivitätsraten haben dürfte (Juurlink et al. 2006, Glance et al. 2008, Parikh et al. 2014).

4.4.2 Schlussfolgerung

Die Patientenakten-Analyse zur Validierung der Aussagen aus Projekt I verdeutlicht anschaulich, dass allein auf Abrechnungsdaten basierende UAE-Analysen das Risiko bergen, potentielle Kosteneinsparungen eher zu überschätzen, da zum einen vorstationäre Ereignisse miterfasst werden und zum anderen stationär auftretende Probleme nur stark verallgemeinernd, ohne Berücksichtigung von Patienten- oder Kontext-relevanten Faktoren, dargestellt werden können. Außerdem stellten sich die Patientenfälle der wenigen, identifizierten UAW unter genauerer Analyse oft als zu komplex dar, als dass allgemeine Präventionsstrategien diese hätten vermeiden können. Für verlässlichere Schätzungen stationärer und vermeidbarer UAE und ihrer ökonomischen Bedeutung auf Grundlage von Abrechnungsdaten sollten deshalb geeignete Kausalitätsbewertungsverfahren oder zumindest entsprechende PPV verwendet werden, wie sie dieses Projekt beispielhaft für arzneimittelbedingte Nierenschädigung liefert. Gleichzeitig weisen jedoch die niedrigen PPV dieser Studie darauf hin, dass die auf Abrechnungsdaten basierenden Vorhersagen zu stationären und vermeidbaren Ereignissen ziemlich ungenau sind.

Ein Lösungsansatz, um die Aussagekraft von Abrechnungsdaten hinsichtlich stationärer UAE zu erhöhen, wäre z. B. eine bessere Kommunikation erkannter UAE an die zuständigen Kodierer. Inwieweit sich das Spektrum erkannter UAE jedoch spezifisch durch ICD-Kodes abbilden lässt, um diese dann retrospektiv auslesen zu können, ist bisher unklar.

5 Projekt III: Darstellbarkeit prospektiv erfasster unerwünschter Arzneimittelereignisse und pharmazeutischer Interventionen mithilfe von ICD-10-Kodes

5.1 Einleitung

Aus den bisherigen Untersuchungen wird deutlich, dass UAE zum einen in Abrechnungsdaten unterrepräsentiert sind (auch als ‚underreporting‘ bezeichnet) (Hohl et al. 2013b, Amelung et al. 2017), und zum anderen als Datengrundlage für ein Qualitäts- oder Risikomanagement stationärer Patienten wenig Aussagekraft besitzen (Amelung et al. 2019, Publikation im Reviewprozess): Wesentliche Einschränkungen dabei sind, dass die kodierten arzneimittelbedingten Nierenschädigungen zu einem großen Teil vorstationär begannen, stationäre Ereignisse dafür überwiegend bei multimorbiden, schwer vorerkrankten Patienten kodiert wurden, und die Kausalitätsanalyse nur für wenige kodierte AKI einen Zusammenhang zum verabreichten Arzneimittel als wahrscheinlich bewertete (siehe auch Kapitel 4) (Amelung et al. 2019, Publikation im Reviewprozess). Die Übertragbarkeit der Aussagen aus den wenigen identifizierten Fällen auf die größere Zahl nicht-identifizierter Fälle ist deshalb möglicherweise gering. Demgegenüber stehen prospektive Erhebungsmethoden, bei denen UAE durch geschultes Personal, z. B. Pharmakologen und Apotheker, am Ort des Geschehens (z. B. auf Station) erkannt und dokumentiert wurden. Die Prävalenzraten sind hier deutlich höher: 21,3 % gegenüber 8,7 % (Martins et al. 2014). Die prospektive Erhebung auf Station erlaubt es zudem, neben UAE auch die viel häufiger auftretenden ABP zu erkennen und zu lösen, noch bevor es zu einer UAE kommt (Bates et al. 1995a, Bond et al. 2001). Könnte sichergestellt werden, dass prospektiv erkannte UAE spezifisch als UAE-Kode in Abrechnungsdaten kodiert werden, wäre dies ein Ansatz, um die Prävalenzrate der in Abrechnungsdaten erkannten UAE zu erhöhen. Im Jahr 2018 standen den rund 13.700 ICD-10-Kodes ca. 400 UAE-Kodes gegenüber (DIMDI 2019b), bei denen der Diagnosetext einen Bezug zum Arzneimittel explizit nennt, oder dieser als sehr wahrscheinlich eingeschätzt wird (vergleiche auch

Kapitel 1.2.1) (Stausberg und Hasford 2010). Es ist bisher unklar, zu welchem Anteil prospektiv erkannte UAE mit einem der ca. 400 UAE-Kodes spezifisch dargestellt werden können. Kodierfähige ABP dagegen könnten in Abrechnungsdaten mittels ICD-10-Kodes abgebildet werden. Kodierfähig bedeutet, dass entsprechend den deutschen Kodierrichtlinien, dem ABP eine Krankheit bzw. Diagnose zugeordnet werden kann, welche das Patientenmanagement (therapeutische, diagnostische Maßnahmen, erhöhter Betreuungsaufwand) beeinflusst (DKG 2012). Zudem wird immer wieder gefordert, den Nutzen bestimmter Interventionen, so auch von Apothekern auf Station, deren Kosten gegenüber zu stellen (Bundesanzeiger 2018). Gelänge es konsistent und zuverlässig pharmazeutische Interventionen über eine zugrunde liegende Diagnose einem ICD-10-Kode zuzuordnen, könnte dies vielleicht eine Möglichkeit sein, den Nutzen eines Apothekers auf Station in Abrechnungsdaten, und damit auch ökonomisch, darzustellen. Inwieweit jedoch prospektiv erkannte UAE mithilfe von UAE-Kodes darstellbar, und in welchem Ausmaß ABP kodierfähig sind, ist bisher nicht untersucht.

Die Ziele des dritten Projektes waren deshalb (I) zu berechnen, welcher Anteil pharmazeutischer Interventionen aufgrund von ABP mithilfe von ICD-10-Kodes darstellbar sind, (II) zu welchem Anteil pharmazeutische Interventionen aufgrund prospektiv erkannter UAE mithilfe von ICD-10-Kodes darstellbar sind, und schließlich (III), ob die pharmazeutisch getriggerte Kodierung einen Einfluss auf die Fallpauschale hat.

5.2 Methoden

5.2.1 Studiendesign und Setting

Für diese Pilotstudie wurden prospektiv 200 konsekutive pharmazeutische Interventionen strukturiert erfasst und wenn möglich Kodiervorschläge formuliert. Die pharmazeutischen Interventionen resultierten aus einer einmal wöchentlich stattfindenden pharmazeutischen Visitenbegleitung auf zwei neurologischen Intensivstationen (eine Schlaganfall/Überwachungsstation, eine Neuro-Intensivstation) mit erwachsenen Patienten im Jahr 2018. Das Studienprotokoll wurde von der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg genehmigt (Nummer des Ethikvotums: S-234/2018).

5.2.2 Identifikation von arzneimittelbezogenen Problemen und UAE

Die Medikation der während der Visite gesehenen erwachsenen Patienten wurde einer strukturierten AMTS-Prüfung unterzogen. Angelehnt an die Medikationsanalyse Typ 3 nach PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe) (Leikola und van Mil 2013), wurden folgende Punkte überprüft: Plausibilitätskontrolle der verordneten Arzneimittel zu bekannten Diagnosen und vice versa ob alle bekannten Diagnosen entsprechend therapiert sind, Kontrolle der Dosierung unter Berücksichtigung des therapeutischen Effektes, wichtiger Laborparameter und Organfunktionen, Interaktionscheck, UAE und gegebenenfalls Oralisierung und Sondengängigkeit der Arzneimittel. Mithilfe des modifizierten IHI-Triggertools (Institute for Healthcare Improvement) wurde zudem systematisch auf UAE gescreent (Griffin und Resar 2009). Das IHI-Triggertool liefert eine Liste von Anhaltspunkten wie z. B. auffällige Laborparameter (z. B. INR > 5) oder die Gabe von Antidota (z. B. Naloxon intravenös), auf welche die Patientenakte untersucht wird, um mögliche UAE zu erkennen (Griffin und Resar 2009), die anschließend auf einen kausalen Zusammenhang mit einer Arzneimittelgabe überprüft wurden. Erkannte ABP oder UAE wurden zusammen mit einer Lösungsstrategie (sprich pharmazeutische Intervention) entweder mündlich während der Visite oder schriftlich nach der Visite den behandelnden Ärzten mitgeteilt und gegebenenfalls diskutiert. Alle pharmazeutischen Interventionen im Erhebungszeitraum wurden strukturiert erfasst in der Online-Datenbank ADKA-DokuPIK des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V. (DokuPIK 2019).

5.2.3 Prüfung auf Kodierfähigkeit und Einfluss auf die Fallpauschale

Anschließend wurden für alle pharmazeutischen Interventionen, wenn möglich, pharmazeutische Kodiervorschläge formuliert. Diese Vorschläge wurden von einem erfahrenen Kodierer aus der Neurologischen Klinik auf Kodierfähigkeit überprüft. Voraussetzung für die Kodierfähigkeit ist, dass die (pharmazeutische) Intervention einer gut dokumentierten Diagnose zugeordnet werden kann und einen Aufwand (therapeutisch, diagnostisch oder pflegerisch) oder Überwachungsmaßnahmen nach sich zieht und damit den Behandlungsablauf verändert. Die ICD-10-GM und Kodierrichtlinien des Jahres 2018 wurden zur Kodierung und Auswertung der Patientenfälle angewandt

(DKG 2018). Die Simulation der Kodiervorschläge auf die Fallpauschale wurde mithilfe der DRG-Software 3M™ 360 Encompass™ (3M Deutschland GmbH, Neuss, Deutschland) durchgeführt. Dazu wurden im Simulationsmodus die nicht kodierten, aber als kodierfähig gewerteten pharmazeutischen Kodiervorschläge hinzugefügt. Die Software nimmt auf diese Weise eine Neuberechnung der Fallpauschale vor.

5.2.4 Statistische Analyse

Die kategorischen Variablen wurden als Häufigkeit und in Prozent angegeben. Die Aufbereitung und Analyse der Daten erfolgte mithilfe MS Excel 2010 (Microsoft, Redmond, USA).

5.3 Ergebnisse

5.3.1 Pharmazeutische Interventionen und entsprechende Kodiervorschläge

Die 200 konsekutiven Interventionen wurden von Januar bis Oktober 2018 erhoben. In 193 Fällen wurde die Intervention vom Apotheker ausgelöst, in fünf vom Arzt und in zwei von der Pflege. Häufigste Gründe zur Intervention waren fehlerhafte Dosierungen (n = 25), Beratungen zur Dosierung (n = 24) oder zur Arzneistoffauswahl (n = 15), ungeeignete oder nicht am besten geeignete Arzneimittel bezüglich der Indikation (n = 23), oder aber Fälle bei denen eine Indikation gegeben war, aber bisher kein Arzneimittel angeordnet wurde (n = 21) oder anders herum die Indikation zum verordneten Arzneimittel nicht (mehr) gegeben war (n = 19, siehe auch Tab. 7, Seite 53). Für 185 Interventionen (92,5 %) wurden Kodiervorschläge erarbeitet. Für die anderen 15 Interventionen (7,5 %, 15/200) konnten keine Kodiervorschläge formuliert werden, da aus diesen Interventionen kein kodierbarer Aufwand hervorging. Fünfzehn weitere Interventionen (7,5 %, 15/200) betrafen UAE-Verdachtsfälle. Mithilfe des IHI-Triggertools wurden zwei von 15 UAE-Verdachtsfällen erkannt (ein Kreatinin-Anstieg, eine Hyponatriämie), die anderen UAE sind durch Beobachtung/Review der Patientenakte identifiziert worden.

Tab. 7 Gründe der 200 konsekutiven pharmazeutischen Interventionen, aufgelistet nach Häufigkeit. Mehrfachnennung von Gründen pro Intervention möglich.

Grund der Intervention	Anzahl
(Fehlerhafte) Dosis	25
Beratung/Auswahl zur Dosierung eines Arzneistoffs	24
Ungeeignetes/nicht am besten geeignetes Arzneimittel für die Indikation	23
(Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet	21
(Klare) Indikation nicht (mehr) gegeben	19
Interaktion	17
Beratung/Auswahl eines Arzneistoffs	15
Nebenwirkung	15
Kontraindikation	14
(Fehlende) Dosisanpassung (Organfunktion)	8
Substitution aut idem/aut simile	7
Ungeeignete/nicht am besten geeignete Arzneimittelform für die Indikation	7
Kein TDM oder Laborkontrolle durchgeführt oder nicht beachtet	6
Ungeeignetes/nicht am besten geeignetes Arzneimittel bezüglich Kosten	4
Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft	4
(Fehlerhaftes) Dosierintervall	4
Doppelverordnung	3
Übertragungsfehler	3
Inkompatibilität oder falsche Zubereitung	2
Arzneimittelallergie oder anamnestische Faktoren nicht berücksichtigt	1
Applikation (Art)	1
Applikation (Dauer)	1
Beschaffung/Kosten	1
Schulung/Beratung eines Patienten	1
Summe	226

5.3.2 Kodierfähigkeit und Einfluss auf die Fallpauschale

Zwei der 185 Kodiervorschläge (1 %, 2/200) waren durch den Kodierer nicht beurteilbar, da zum damaligen Zeitpunkt die Patientendokumentation nicht zur Verfügung stand. Bei sechs Interventionen war mindestens ein pharmazeutischer Kodiervorschlag dabei, der nicht kodierfähig war, weil ein Aufwand oder der Behandlungsgrund aus der vorhandenen Dokumentation nicht (auf den ersten Blick) ersichtlich bzw. nicht deutlich genug war. Für 24 Interventionen (12,0 %) ersetzte der Kodierer auf Grundlage der Dokumentation in der Patientenakte die pharmazeutischen Kodiervorschläge durch treffendere Codes. Die verbleibenden 153 pharmazeutischen Kodiervorschläge wurden als kodierfähig gewertet. Unter den 15 Interventionen aufgrund eines UAE-Verdachtess hätten fünf (33,3 %, 5/15) mit einem spezifischen UAE-Kode kodiert werden können, zwei (13,3 %) wurden tatsächlich kodiert (siehe auch Abb. 10, Seite 55). Nach Abschluss aller Fälle waren 81 der kodierfähigen Vorschläge (52,9 %, 81/153) in den Abrechnungsdaten zu finden. Die simulierte Kodierung unter Berücksichtigung der als kodierfähig gewerteten aber nicht kodierten Vorschläge hätte keinen Unterschied im Fallschweregrad bzw. der Fallpauschale ergeben.

5.4 Diskussion

Im Unterschied zu bisherigen Studien, welche die Identifikationsrate von UAE mittels ICD-10-Kodes berichteten, wurde im vorliegenden Projekt im Vier-Augen-Prinzip zusammen mit einem erfahrenen Kodierer überprüft, ob für die prospektiv erkannten UAE überhaupt ein UAE-Kode in der ICD-10-GM 2018 zur Verfügung steht. Dabei zeigte sich, dass von allen 15 identifizierten UAE nur ein Drittel (n = 5) spezifisch mit einem UAE-Kode hätte kodiert werden können, den restlichen Ereignissen konnte kein spezifischer UAE-Kode zugeordnet werden. Spezifisch kodiert wurden letztendlich nur zwei Ereignisse, was 13,3 % aller UAE entspricht. Dies deckt sich in etwa mit einer prospektiven UAE-Erhebung in einer pädiatrischen Abteilung in England, in der gezeigt wurde, dass von allen prospektiv erkannten UAE nur 31,5 % mit einem spezifischen ICD-10-UAE-Kode in Abrechnungsdaten retrospektiv erkannt worden wären, nicht-onkologische UAE sogar nur zu 4,8 % (Bellis et al. 2014). Eine Validierungsstudie zu UAE in Abrechnungsdaten weist darauf hin, dass die

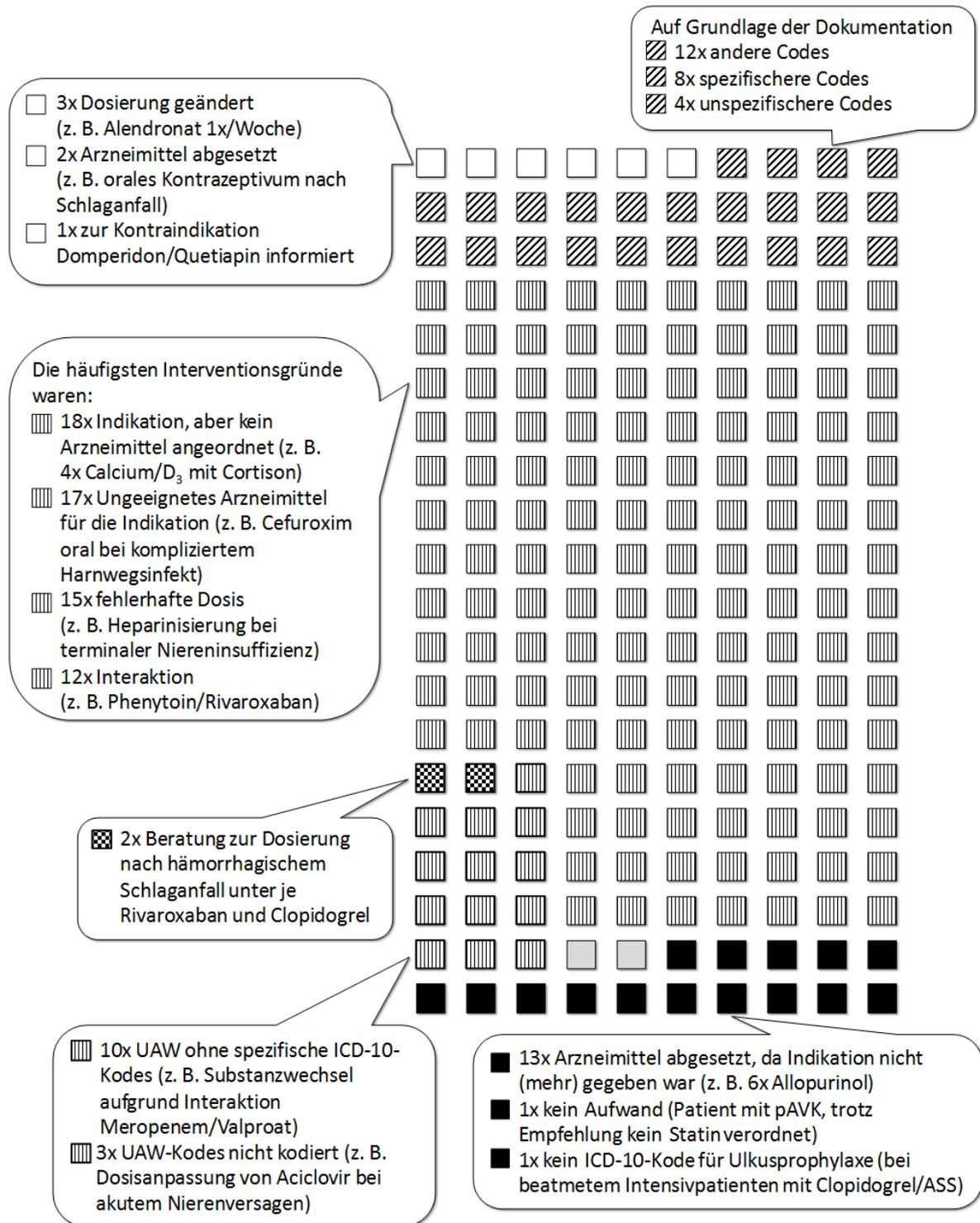


Abb. 10 Alle 200 Interventionen und deren überprüfte Kodierfähigkeit mit Beispielen in den jeweiligen Sprechblasen: weiß...keine Kodierung möglich, schräg schraffiert...anderer Code, vertikal schraffiert...ist kodierfähig, keine UAW, kariert...kodierter UAW-Kode, vertikal schraffiert, fetter Rand...UAW mit un-/spezifischem, kodierfähigem Code, grau...nicht bewertet, schwarz...kein Kodiervorschlag gemacht.

Prävalenz gefundener Ereignisse in Wahrheit womöglich 14-mal größer ist, als in Abrechnungsdaten zu sehen (Hohl et al. 2013b), was für ein massives Underreporting

spricht. Der Begriff Underreporting impliziert, dass Ereignisse bei der Berichterstattung unterschlagen werden. Dieses Projekt konnte jedoch verdeutlichen, dass das Underreporting von UAE in Abrechnungsdaten nur eine Seite ist: Der Anteil nicht spezifisch darstellbarer UAE war mit zwei Drittel größer (66,6 %, 10/15 UAE), als der Anteil kodierter UAE von allen mit UAE-Kode kodierbaren UAE (40,0 %, 2/5 UAE). Dies unterstreicht, dass UAE-Kodes in der ICD-10-GM bisher unterrepräsentiert sind und für Pharmakovigilanzzwecke nur eine kleine Auswahl spezifischer Kodes zur Verfügung steht. Zwar kann jede Diagnose mit dem Zusatzcode Y57.9! („Unerwünschte Nebenwirkung von Arzneimitteln und Drogen bei indikationsgerechter Anwendung und in korrekter therapeutischer oder prophylaktischer Dosierung“) verknüpft werden. Dieser markiert, dass eine kodierte Diagnose durch Anwendung von Arzneimitteln unter bestimmungsgemäßem Gebrauch auftrat. Allerdings ist dieser Kode nur optional anzuwenden, hat keinen Einfluss auf die Fallpauschale und es ist wahrscheinlich, dass gerade UAE-Kodes zusätzlich mit Y57.9! verknüpft werden (DKG 2018). Beim Auslesen der Abrechnungsdaten in eine entsprechende Datenbank müsste zudem sichergestellt sein, dass die Zuordnung dieses Zusatzkodes zum entsprechenden Diagnosekode nicht verloren geht.

Neben der Darstellbarkeit von UAE in Abrechnungsdaten wurde in dieser prospektiven Pilotstudie auch die Darstellbarkeit pharmazeutischer Interventionen untersucht und es zeigte sich, dass ein Großteil der pharmazeutischen Interventionen (88,5 %) mittels ICD-10-Kodes abgebildet werden kann. Voraussetzung für die Kodierung ist, dass die Intervention einer gut dokumentierten Diagnose zugeordnet werden kann und einen Aufwand oder Überwachungsmaßnahmen nach sich zieht. Dass von den kodierfähigen Vorschlägen die pharmazeutisch getriggerten Kodes nur zur Hälfte kodiert wurden, liegt wahrscheinlich daran, dass viele Vorschläge vom Kodierer erst beurteilt wurden, nachdem der Fall bereits abgeschlossen war, und die zusammenfassende Dokumentationsgrundlage des Kodierers der Arztbrief darstellt. Die „Kodierpolitik“ am Universitätsklinikum Heidelberg sieht vor, dass vor allem die Kodes mit relevantem Aufwand konsequent kodiert werden, um die wesentlichen Merkmale des Falles abzubilden. Hier kann der Arztbrief als „Relevanz-Sieb“ genutzt werden. Ist dem Arztbrief der Aufwand nicht zu entnehmen, jedoch an anderer Stelle der Patientenakte dokumentiert, könnte dieser Aufwand bei der Kodierung übersehen werden. Der nicht gegebene Einfluss

dieser 72 nicht kodierten pharmazeutischen Vorschläge auf den Fallschweregrad (PCCL) bzw. die Fallpauschale scheint dies zu spiegeln: die pharmazeutischen Interventionen erfüllten zwar die Kodierkriterien, der Aufwand führte für den Behandlungsfall jedoch zu keiner Veränderung von PCCL oder Fallpauschale. Die Kodierung pharmazeutischer Interventionen könnte dennoch für das Krankenhaus von Nutzen sein, nämlich immer dann, wenn Patientenfälle durch den Medizinischen Dienst der Krankenkassen überprüft werden. Hier könnten die zusätzlichen Diagnosen zur Plausibilisierung des Falles zuträglich sein und Argumente, z. B. in der Diskussion über die Gründe einer verlängerten VWD, liefern. Schließlich trägt die Kodierung auch zur Weiterentwicklung des Fallpauschalensystems bei, da die aktuellen Eingaben und Zahlen als Berechnungsgrundlage für Adjustierungen der DRG-Version des übernächsten Jahres dienen (Metzger 2018).

5.4.1 Limitationen

Die Ergebnisse dieses Projektes fußen auf einer Pilotstudie, weshalb die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Bereiche nur sehr eingeschränkt ist. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine monozentrische Studie auf zwei neurologischen Stationen mit dazugehörigem Kodierer handelt. Unterschiede in der Güte, Zuständigkeit und Ausführlichkeit der Kodierung können in anderen Abteilungen und Krankenhäusern verschieden sein, was die Quote von vorgeschlagenen zu tatsächlich kodierten ICD-10-Kodes oder auch den Einfluss auf die Fallpauschale dementsprechend beeinflussen kann. Des Weiteren basierten die pharmazeutischen Interventionen auf einer einmal wöchentlich stattfindenden Visite, was ebenfalls Einfluss auf die Interventionsrate haben kann, da die Patienten in der Regel nur einmal gesehen wurden und der therapeutische Verlauf nur eingeschränkt verfolgt werden konnte. Die UAE-Identifikationsrate beruhte zu einem Großteil auf der Erfahrung der Stationsapothekerin, da nur zwei der 15 UAE durch das IHI-Triggertool erfasst wurden, weshalb die UAE-Identifikationsrate großen interindividuellen Schwankungen unterliegen dürfte.

5.4.2 Schlussfolgerung

Die Pilotstudie konnte zeigen, dass pharmazeutische Interventionen zu einem großen Teil mittels ICD-10-Kodes dargestellt werden können, wobei die nicht kodierten Vorschläge in dieser Untersuchung keinen Einfluss auf die Fallpauschale gehabt hätten. ICD-10-Kodes sind jedoch nur unzureichend geeignet um die erkannten UAE spezifisch abzubilden, was deren Nutzung für Forschungszwecke oder Risikomanagementstrategien stark einschränkt.

6 Allgemeine Diskussion und Perspektiven

Um sich bei begrenzten Ressourcen ein möglichst breites Bild der im Klinikum auftretenden UAE zu verschaffen, und um diesen aktiv entgegen treten zu können, schien die Identifikation von UAE mithilfe von ICD-10-Kodes ein geeigneter Ansatz mit akzeptablen Identifikationsraten (Cox et al. 2001, Hodgkinson et al. 2009). Den Einschränkungen in ihrer Aussagekraft, gerade hinsichtlich des zeitlichen Auftretens relativ zur Krankenhausaufnahme (vergleiche auch Kapitel 1.2.1.3), sollte in Projekt I mit Expertenbefragungen (Interviews mit Kodierern und kodierenden Ärzte) begegnet werden. Es wurde eine Methodik entwickelt, die eine Liste an UAE-Kodes definierte, die als eher stationär auftretend und potentiell vermeidbar eingeschätzt wurden. Bedeutsam für die Übertragbarkeit der Ergebnisse ist, dass die Prävalenzrate von Patienten mit mindestens einem der eingangs 363 definierten UAE-Kodes vergleichbar (8,3 %), wenn auch etwas höher war gegenüber der anderer deutscher Studien mit ähnlicher Identifikationsmethode (5,0 % bzw. 5,3 %, vergleiche auch Kapitel 3.3) (Stausberg und Hasford 2011, Rottenkolber et al. 2012). Die höhere Prävalenzrate kann mit einer über die Jahre sich verbessernden Kodierqualität erklärt werden, da die Daten der zitierten Studien aus dem Zeitraum der Übergangsphase der G-DRG-Implementierung stammen (2003 bis 2008). Die in der vorliegenden Studie verwendeten Routinedaten hingegen stammen aus einem Jahr, in dem die Leistungsvergütung bereits komplett von der vollständigen Kodierung aller behandlungsrelevanten Diagnosen und Prozeduren abhing. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass das Universitätsklinikum Heidelberg als Referenzhaus und damit Datenlieferant an das InEK für zukünftige Anpassungen des G-DRG-Systems dient (InEK 2016), und deshalb womöglich besonders Wert auf eine vollständige Kodierung aller relevanten Diagnosen legt. Auch die Differenz der nicht adjustierten arithmetischen Mittelwerte der VWD zwischen Patienten mit und ohne UAW-Kode (3,0 Tage) war vergleichbar mit der Literatur (2,9 Tage VWD-Differenz) (Rottenkolber et al. 2012). Die adjustierte VWD im gewichteten Regressionsmodell reduzierte sich zwar auf 1,13 Tage, für die Patientengruppe mit stationär und potentiell vermeidbaren UAE-Kodes war die VWD

jedoch sogar um 1,88 Tage verlängert und die VWD_{max} signifikant häufiger überschritten, was direkt in finanzielle Verluste für das Krankenhaus übersetzt werden kann.

Letztendlich wurden neun der 157 identifizierten UAE-Kodes als potentiell vermeidbar eingeschätzt. Dies entspricht 220 Patientenfällen und damit 0,4 % der gesamten Kohorte bzw. 4,9 % aller Patienten mit mindestens einem UAE-Kode ($n = 4.462$). Dies ist deutlich weniger verglichen mit den geschätzten 20 - 54 % vermeidbarer UAE an der Gesamtheit der UAE aus der Literatur (Bates et al. 1995a, Bates et al. 1995b, Ducharme und Boothby 2007, Hakkarainen et al. 2012, Laatikainen et al. 2017). Neben der geringeren Identifikationsrate retrospektiver Erhebungen (vergleiche auch Kapitel 1.2) könnte der konservativ gewählte Ansatz zur Definition stationär und vermeidbarer UAE-Kodes daran einen erheblichen Anteil haben: So wurden womöglich viele Patientenfälle zur weiteren Analyse ausgeschlossen, da nur UAE-Kodes als potentiell stationär gewertet wurden, bei denen mindestens 50 % der befragten Kodierer bzw. Ärzte diesen als stationär bzw. vermeidbar einschätzten. Das UAE-Risiko und Interventions- bzw. Optimierungspotential wird so wahrscheinlich deutlich unterschätzt. Auffällig ist auch, dass von 55 UAE-Kodes die von den Kodierern als stationär bewertet wurden, sich nur bei 13 (24 %) Kodes eine 100 %-ige Übereinstimmung fand. Die unterschiedlichen Meinungen der Kodierer können als erster Hinweis dafür gedeutet werden, dass unter den sehr vage formulierten Diagnosekodes heterogene Patientenkollektive der einzelnen Abteilungen abgebildet werden, sich aber auch unterschiedliche Kodiergewohnheiten bzw. Interpretation und Verwendung der Kodes widerspiegeln könnten, weshalb bereits auf Ebene der Abrechnungsdaten Vorhersagen abteilungsspezifisch getroffen werden müssten.

Die Validierungsstudie (Projekt II) konnte selbst die konservativen Annahmen des ersten Projektes nicht bestätigen und unterstrich die begrenzte Aussagekraft von Krankenhaus-Abrechnungsdaten für die Ableitung von Präventionsmaßnahmen: Am Beispiel von drei ICD-10-Kodes, die für arzneimittelbedingte Nierenschädigung kodieren, zeigte sich, dass, obwohl diese UAE-Kodes von der Mehrheit der Kodierer als potentiell stationär kodiert eingeschätzt wurden, der PPV für ein stationäres Ereignis im Mittel nur bei 0,59 lag. In Ländern wie den USA oder Australien ist aus den Abrechnungsdaten herauszulesen, ob eine Diagnose bereits bei Aufnahme bekannt war oder erst im stationären Verlauf auftrat (McDonald et al. 2002, Parikh et al. 2014). Eine Befragung der Kodierfachkräfte wäre in diesem Setting nicht nötig gewesen. Untersuchungen zur Kodierqualität in Kanada zeigten

jedoch auch, dass die Präzision der zeitlichen Zuordnung der Nebendiagnosen mit vorliegender Studie vergleichbare PPV von 0,38 – 0,65 lieferte (Juurlink et al. 2006). Die Eigenschaft ‚arzneimittelbedingt‘ wurde im zweiten Projekt für stationäre Ereignisse in 81 % (48/59) der untersuchten Fälle in Frage gestellt, obwohl der Diagnosetext dies bereits vorgab. Der gemittelte PPV (0,19) für stationäre arzneimittelbedingte Ereignisse ist dabei deutlich kleiner als der gemittelte PPV einer früheren Studie (0,46) für alle UAE-Kodes die zur Notaufnahme führten (Hohl et al. 2013b). Auch jene Studie nutzte einen modifizierten Kausalitäts-Algorithmus (Naranjo et al. 1981). Die Bewertung der Kausalität von UE zu Arzneimittelexposition fand bei der prospektiven Validierungsstudie jedoch bereits in der Notaufnahme und in Absprache mit dem zuständigen Arzt statt, was die nachträglich stattfindende Kodierung beeinflusst haben könnte (Hohl et al. 2013b). Die Kausalitätsbewertung modifiziert nach Bégau (Arimone et al. 2013) fand demgegenüber erst nach der Kodierung statt. Dies könnte ein wesentlicher Grund dafür sein, dass der PPV für arzneimittelbedingte stationäre Ereignisse geringer war. Darüber hinaus wurde durch die Verwendung des Algorithmus deutlich, dass die identifizierten Patientenfälle überwiegend multimorbid oder schwer krank waren, da auch nicht-medikamentös bedingte Begleitumstände als mögliche Ursachen für das kodierte UAE in Frage kamen (vergleiche auch Kapitel 4.3.3). Dass die identifizierten UAE vor allem schwerwiegende Ereignisse darstellten, deckt sich mit Erhebungen zur Kodierung der Schweregradstadien des AKI (Jannot et al. 2017), und dürfte in der Natur des DRG-Systems liegen: Ein UE muss zuerst diagnostiziert und der Verdacht des Zusammenhangs mit einem Arzneimittel gut dokumentiert sein. Den Kodierrichtlinien entsprechend, muss das Ereignis den Behandlungsverlauf maßgeblich beeinflussen (DKG 2018), um dann unter zeitlichen Beschränkungen und finanziellen Gesichtspunkten kodiert werden zu können.

Als potentiell vermeidbar wurden unter Berücksichtigung der verfügbaren Dokumente in der Patientenakte nur 10 % der 69 identifizierten Ereignisse eingeschätzt. Extrapoliert auf die gesamte Gruppe von Patientenfällen mit UAE-Kode (n = 4.462) in der untersuchten Kohorte, bedeutete dies eine Vermeidbarkeitsrate von nur 0,5 % der identifizierten Patientenfälle und steht damit im deutlichen Kontrast zu der Vermeidbarkeitsbewertung retrospektiver Erhebungsmethoden (vergleiche Kapitel 1.1.3). Zudem wurden die postulierten Präventionsstrategien prospektiv nicht validiert, sodass bisher weder der

Bedarf für postulierte Präventionsstrategien bestätigt, oder ein günstiger Einfluss auf klinische und ökonomische Outcomes abgeleitet werden kann.

Das Risikomanagement-Potential der in Abrechnungsdaten identifizierten UAE-Kodes, die mit einer verlängerten VWD oder höheren Behandlungskosten für das Krankenhaus in bisherigen Studien assoziiert waren (Rottenkolber et al. 2012, Wu et al. 2012, Amelung et al. 2017), wurde demnach massiv überschätzt: Die Annahme, dass sich als Nebendiagnose kodierte UAE in Abrechnungsdaten im stationären Verlauf ereigneten und zu einem gewissen Anteil vermeidbar gewesen wären, schien Einsparpotenziale aufzuzeigen, die sich in vorliegenden Projekten nicht bestätigen ließen. Zwei Dinge spielen hierbei eine zentrale Rolle: Zum einen muss berücksichtigt werden, dass UAE in der klinischen Routine je nach Behandlungsziel und womöglich gerade bei den hier als schwerkrank Identifizierten als ‚notwendiges Übel‘ zum Teil in Kauf genommen werden und in diesem Kontext nicht vermeidbar sind (vergleiche Kapitel 3.4.1). Dass dabei identifizierte UAE vor allem von der Intensität her schwerwiegende Ereignisse darstellten, deckt sich mit Erhebungen zur Kodierung der Schweregradstadien des AKI (vergleiche auch Kapitel 4.4) (Jannot et al. 2017), und dürfte in der Natur des DRG-Systems liegen: Ein UAE muss zuerst diagnostiziert und der Verdacht des Zusammenhangs mit einem Arzneimittel gut dokumentiert sein. Den Kodierrichtlinien entsprechend, muss das Ereignis den Behandlungsverlauf maßgeblich beeinflussen (DKG 2018). Erst dann kann, unter zeitlichen Beschränkungen und finanziellen Gesichtspunkten, die Diagnose in einen ICD-10-Kode übersetzt werden. Dies deckt sich zum anderen mit Sensitivitäts-Analysen, die zeigen, dass gerade die weniger schwerwiegenden UAE mittels UAE-Kodes nicht erfasst werden (Juurlink et al. 2006, Hohl et al. 2013b, Jannot et al. 2017), und sich deshalb der Vermeidbarkeitsbewertung entziehen. Dies wiederum könnte die Rate vermeidbarer Ereignisse beeinflussen, denn gerade weniger komplexe Patientenfälle könnten vermutlich von etablierten Präventionsstrategien profitieren.

Dass Abrechnungsdaten zur Nutzung qualitätsverbessernder Maßnahmen als alleinige Identifikationsmethode unzureichend sind, bestätigen verschiedene Studien, welche bestimmte Diagnosekodes auf deren Kodierqualität untersuchten (Naessens et al. 2009, Rosen et al. 2012, van Mourik et al. 2015). Dabei handelt es sich um sogenannte Patient Safety Indicators (PSI), die als relevante Ereignisse, welche die Patientensicherheit negativ beeinflussen, definiert wurden (McDonald et al. 2002). In den USA werden diese PSI-

Diagnosen bereits für interne und externe Vergleiche und leistungsabhängige Vergütungen herangezogen (Rosenthal 2007). Die genannten Studien können derartige Vergleiche aufgrund der mangelnden und sehr variablen Kodierqualität jedoch nicht empfehlen (Naessens et al. 2009, Rosen et al. 2012, van Mourik et al. 2015). Womöglich ist die Eigenschaft ‚patientensicherheitsrelevant‘ genauso abhängig von Kontextfaktoren, wie die Eigenschaften ‚Stationäres Auftreten‘ und ‚Vermeidbarkeit‘: Sie können nicht als Charakteristika einzelner Diagnosekodes verstanden werden, sondern müssen stets unter Berücksichtigung individueller Faktoren, die nicht in Abrechnungsdaten gegeben sind, interpretiert werden.

Dem begrenzten Informationsgehalt klinisch-administrativer Abrechnungsdaten zum Trotz blieb zur Nutzung von Abrechnungsdaten für UAE die Frage, zu welchem Anteil die bisher benannten UAE-Kodes die prospektiv erkannten UAE spezifisch abbilden können. Apotheker sind zudem besonders darin geschult, ABP und Medikationsfehler zu erkennen und zu beheben, bevor es zum UAE kommt (van Mourik et al. 2015). Ob diese Interventionen mit ICD-10-Kodes darstellbar sind und erkannte UAE spezifisch durch UAE-Kodes abbildbar sind, sollte mit Projekt III beantwortet werden (vergleiche auch Kapitel 5). Im Vier-Augen-Prinzip mit einem erfahrenen Kodierer konnte gezeigt werden, dass von den prospektiv erkannten UAE nur ein Drittel (5/15) mit spezifischen Kodes hätte dargestellt werden können und nur 40 % (2/5 UAE) davon tatsächlich kodiert wurden (vergleiche Kapitel 5.3.2). Der Anteil nicht spezifisch abbildbarer prospektiv erkannter UAE gemäß dieser Pilotstudie ist mindestens vergleichbar groß wie der Anteil nicht kodierter Ereignisse. Wenn bei Abrechnungsdaten von Underreporting gesprochen wird, so muss nun auch berücksichtigt werden, dass ein Großteil der UAE gar nicht spezifisch abbildbar ist (vergleiche auch Kapitel 5.4). Pharmazeutische Interventionen zu ABP im Allgemeinen waren dagegen zu einem überwiegenden Teil (89 %) mithilfe von ICD-10-Kodes darstellbar. Von den nicht abbildbaren Interventionen (11 %), entfielen gut zwei Drittel (7,5 %) auf Maßnahmen zur Reduktion einer Arzneimittelübersversorgung, sprich wenn die Indikation für das betreffende Arzneimittel nicht (mehr) gegeben ist. Auch wenn die Hälfte der kodierfähigen Interventionen letztendlich nicht kodiert war, hätte dies keinen Einfluss auf die Fallpauschale gehabt, da die fehlenden ICD-10-Kodes selten mit einem CCL-Wert versehen waren. Die Quote kodierfähiger zu kodierten pharmazeutischen Interventionen und der Einfluss auf die Fallpauschale dürften jedoch je nach Setting unterschiedlich

ausfallen. Ein in Abrechnungsdaten gut abgebildeter Fall kann zudem bei Prüfungen auf Auffälligkeiten in der Kodierung durch den Medizinischen Dienst der Krankenkassen plausibler dargestellt werden und trägt letztendlich zur Weiterentwicklung des Fallpauschalensystems bei, da die aktuellen Fälle die Berechnungsgrundlage der DRG-Version des übernächsten Jahres bilden (vergleiche auch Kapitel 1.2.1.1).

Um Routinedaten dennoch besser für qualitätsrelevante Fragestellungen nutzen zu können, hat die WHO seit einigen Jahren ein neues Kodier-System entwickelt, welches sie im Juni 2018 vorstellte: die ICD-11 (Drosler und Kostanjsek 2018). Mit der ICD-11 sollen sich in Zukunft unerwünschte und auch Beinahe-Ereignisse strukturiert abbilden lassen. Dies funktioniert durch Mehrfachkodierung: Der Diagnosekode für die Komplikation bzw. Komorbidität bleibt bestehen wie bisher (CC-Kode), aber zusätzlich können mit der ICD-11 dem CC-Kode weitere Codes für die Ursache des Schadens oder den Umstand des Schadens zugeordnet werden. Dadurch sind vielfältigste Kode-Kombinationen denkbar.

Außerdem wird es die Möglichkeit geben, den Zeitpunkt der Diagnose anzugeben. Und dies nicht nur relativ zur Krankenhaus-Aufnahme, sondern auch ob vor, während oder nach einem operativen Eingriff. Es werden zudem alle im ATC-System (Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem) benannten Arzneimittel kodierbar sein. Für die Anwendung in Fehlermeldesystemen (CIRS) wird die ICD-11 deshalb interessant sein, da sie die Möglichkeit bietet auf Freitextfelder zu verzichten und Ursachen und Umstände, die zur Komplikation bzw. Komorbidität beitrugen, strukturiert abzulegen. Auswertungen von CIRS-Meldungen könnten so erheblich vereinfacht und zeiteffizienter gestaltet werden, da bisher in vielen Punkten Freitexteingaben genutzt werden (Drosler und Kostanjsek 2018). In Abrechnungsdaten angewendet, würde der Informationsgehalt für UAE dadurch um ein Vielfaches ansteigen: Man könnte bereits auf Abrechnungsebene alle stationären Ereignisse herausfiltern, das Arzneimittel wäre als Ursache der kodierten Komplikation bereits ersichtlich, und sogar die Art des Medikationsfehlers könnte als Umstand, der zum UAE geführt hat, bereits in Abrechnungsdaten hinterlegt sein. Demnach wird es ICD-11-Kodes zur Verschlüsselung einer Über- oder Unterdosierung, Arzneimittelverwechslung, falschen Applikationsart, un-/bekannten Arzneimittelallergie, Kontraindikation, falschen Therapiedauer, Anwendung bereits abgelaufener Arzneimittel, etc. geben (Southern et al. 2016). Damit könnte bereits auf Abrechnungsebene beurteilt werden, ob es sich um eine vermeidbare, da durch einen Medikationsfehler verursachte

UAW handelt (vergleiche auch Kapitel 1.1.3). Wahrscheinlich werden diese Funktionalitäten in den Abrechnungsdaten jedoch nur eine untergeordnete Rolle spielen (Drosler und Kostanjsek 2018), ähnlich den bisher bereits verfügbaren optionalen Zusatzcodes wie z. B. Y57.9! („Unerwünschte Nebenwirkungen bei therapeutischer Anwendung von Arzneimitteln und Drogen, Komplikationen durch Arzneimittel oder Drogen“). Wird im Rahmen von Studien nicht selbst durch die Studieninitiatoren für eine richtige und vollständige Kodierung gesorgt, muss folglich für Forschungsfragen, die auf der Auswertung von Routinedaten basieren, wie bisher darauf vertraut werden, dass die Kodierung in der Routineversorgung richtig und vollständig ist, bzw. damit gerechnet werden, dass dem nicht so ist. Auch wenn die Auflistung der Diagnosen bzw. Prozeduren in der Verantwortung des behandelnden Arztes liegt (DKG 2018), so ist eine Möglichkeit, die Kodiergenauigkeit in Zukunft zu erhöhen, bereits jetzt umsetzbar: Indem neben den Ärzten als Leistungserbringer auch Pflegende, Apotheker und andere Gesundheitsberufe wie Logopädie, Ergo- und Physiotherapie etc., die eine Leistung am Patienten erbringen, strukturiert Vorschläge für die Kodierung einbringen. Der Kodierer spielt demnach, wie in Projekt III zwischen Apotheker und Kodierer pilotiert (vergleiche Kapitel 5.2.3), die Rolle des Vermittlers/Übersetzers von klinischen Diagnosen in die entsprechenden Codes, unter Verantwortung des behandelnden Arztes. Dass Ärzte (und andere Leistungserbringer) und Kodierfachkräfte dabei allerdings eine unterschiedliche Sprache sprechen, die zu verminderter Kodierqualität beitragen kann, konnte in mehreren qualitativen Studien gezeigt werden (Santos et al. 2008, Alonso et al. 2019). Es ist deshalb naheliegend, dass hier von zwei Seiten vorgebeugt werden kann. Zum einen könnte die Kodiergenauigkeit durch Schulungen und Rotation der Kodierfachkräfte in verschiedene Bereiche und engem Austausch mit dem medizinischen Personal erhöht werden (Santos et al. 2008). Zum anderen ist aber auch das Verständnis der Ärzte (und anderer Leistungserbringer) für eine adäquate Dokumentation unerlässlich (Momin et al. 2016). So konnten qualitative Studien zeigen, dass sich Kodierfachkräfte eine strukturiertere, qualitativ hochwertigere klinische Dokumentation durch die Leistungserbringer wünschen (Yu et al. 2017, Alonso et al. 2019), denn erst dadurch wird die richtige und vollständige Kodierung möglich. Dem kann nachweislich durch Schulungsmaßnahmen begegnet werden (Spellberg et al. 2013, Momin et al. 2016). Ob in diesem Rahmen ‚vollständige Kodierung‘, auch die womöglich freiwilligen zusätzlichen Kodierungen der ICD-11 für UAE miteinschließt, darf vorerst

bezweifelt werden. Obgleich ihrer Möglichkeiten, UAE detailliert in Abrechnungsdaten darzustellen, wird auch die ICD-11 im DRG-System nicht die Rolle eines Pharmakovigilanzsystems einnehmen, sondern zur Darstellung der abrechnungsrelevanten (sprich den ökonomischen Schweregrad PCCL beeinflussenden) Diagnosen und Prozeduren genutzt werden.

7 Zusammenfassung

Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) stellen das Begleitrisiko einer jeden Arzneimitteltherapie dar. Für 5 bis 10 % aller stationären Patienten bringen sie einen (zum Teil irreversiblen) gesundheitlichen Schaden mit sich und für das behandelnde Krankenhaus sind sie oft mit zusätzlichem Versorgungsaufwand und ökonomischen Verlusten assoziiert. Gleichzeitig gilt mindestens ein Drittel aller UAE als vermeidbar, weshalb zielgerichtete Präventionsstrategien mehr als wünschenswert sind. UAE können als arzneimittelbedingte Diagnose in Form von ICD-10-Kodes (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision) in Krankenhausabrechnungsdaten verschlüsselt werden, weshalb bereits verschiedene ICD-10-Kodes zur UAE-Identifikation (sogenannte UAE-Kodes) in Abrechnungsdaten validiert wurden. Es liegt demnach nahe, Abrechnungsdaten sowohl retrospektiv als auch prospektiv als Basis zur Entwicklung von Präventionsstrategien gegen UAE zu nutzen.

Diese Arbeit hatte zum Ziel, die Machbarkeit und den Nutzen dieser Vorgehensweise für ein deutsches Krankenhaus der Maximalversorgung durch folgende Fragestellungen zu prüfen: Zuerst wurde eine Methodik entwickelt, um exemplarisch für das Universitätsklinikum Heidelberg eine Liste von UAE-Kodes zu definieren, die häufig während des stationären Aufenthaltes auftreten und dabei klinisch und ökonomisch relevant sind (Projekt I). Die Validität der getroffenen Vorhersagen (d. h. stationäres Auftreten, arzneimittelbedingt, vermeidbar) wurde anhand von Einzelfallanalysen betroffener Patientenfälle beispielhaft überprüft (Projekt II). Um neben der retrospektiven Auswertung von Abrechnungsdaten auch deren prospektive Nutzung zu bewerten, wurde schließlich die Kodierfähigkeit prospektiv erkannter (potentieller) UAE von einer erfahrenen Kodierfachkraft überprüft (Projekt III).

Die in Projekt I erstellte Liste von UAE-Kodes zeigte, dass die UAE-Kodes, welche als potentiell stationär auftretend und vermeidbar eingeschätzt wurden, tatsächlich auch schwerwiegend und ökonomisch relevant schienen: Patienten, bei denen solche UAE-Kodes kodiert wurden, wurden im Vorhersagemodell 1,88 Tage länger stationär behandelt im Vergleich zu Patienten ohne entsprechende UAE-Kodes. Dies kann höhere

Behandlungskosten nach sich ziehen, die unter Umständen nicht in vollem Maße vergütet werden. Jedoch wurde nur bei knapp 5 % aller identifizierten Patientenfälle mit UAE-Kode das UAE als potentiell vermeidbar eingeschätzt, was bedeutend weniger ist, als in retrospektiven und prospektiven Studien angenommen wurde. Von den als vermeidbar eingeschätzten UAE-Kodes wurden jene, die für arzneimittelbedingte Nierenschädigungen kodieren, exemplarisch in Projekt II zur Validierung der Ergebnisse aus Projekt I herangezogen. Diese Patientenaktenanalyse ergab, dass nur knapp 60 % der Ereignisse tatsächlich stationär stattfanden, und die nach Bégaud modifizierte Kausalitätsbewertung zeigte, dass der Zusammenhang mit einem Arzneimittel bei nur knapp einem Fünftel der untersuchten Patientenfälle wahrscheinlich war. Häufiger lag die Annahme nahe, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen bei meist schwer erkrankten Patienten handelte. Bei nur einem Zehntel der 69 untersuchten Patientenfälle wurde das UAE als vermeidbar eingeschätzt. Retrospektiv können demnach mit Abrechnungsdaten nur wenige, fraglich stationäre UAE identifiziert werden, von denen wiederum nur ein Bruchteil potentiell vermeidbar gewesen wäre. Für die prospektive Nutzung deutete sich mit Projekt III an, dass Abrechnungsdaten zur UAE-Dokumentation ebenfalls wenig geeignet sind, da nur ein Drittel der erkannten UAE spezifisch mit einem UAE-Kode hätte abgebildet werden können, und davon nicht einmal die Hälfte schließlich kodiert wurde. Pharmazeutische Interventionen zur Prävention potentieller UAE waren dagegen zu fast 90 % mit unspezifischen ICD-10-Kodes darstellbar und können zur besseren Abbildung des Patientenfalles in Abrechnungsdaten beitragen.

In ihrer aktuellen Form sind Abrechnungsdaten hinsichtlich UAE daher wenig aussagekräftig und demnach kaum für ein UAE-Risikomanagement geeignet. Dies könnte sich mit Einführung der ICD-11 ändern: mithilfe von Zusatzcodes wird es mit diesem Kodiersystem möglich sein, systematisch zu erfassen, ob das verschlüsselte Ereignis stationär stattfand, arzneimittelbedingt war und ob die Ursache ein Medikationsfehler war, das UAE deshalb vermeidbar gewesen wäre. Ob diese Zusatzcodes auch für die Leistungsabrechnung relevant und deshalb kodiert werden, ist bisher unklar; zumindest für Fehlermeldesysteme wird dann eine strukturierte UAE-Erfassung zur Verfügung stehen.

8 Literaturverzeichnis

- Agbabiaka, T. B., Savovic, J. und Ernst, E. (2008). "Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review." *Drug Saf* 31(1): 21-37.
- AHRQ (2014) "Patient Safety Indicators (PSI) log of ICD-9-CM and DRG coding Updates and Revisions to PSI Documentation and Software - Version 4.5a."
- Al-Malaq, H. M., Al-Aqeel, S. A. und Al-Sultan, M. S. (2008). "Adverse drug reactions related hospitalization identified by discharge ICD-9 codes in a univeristy hospital in Riyadh." *Saudi Med J* 29(8): 1145-1150.
- Ali, M. S., Groenwold, R. H., Belitser, S. V., Pestman, W. R., Hoes, A. W., Roes, K. C., Boer, A. und Klungel, O. H. (2015). "Reporting of covariate selection and balance assessment in propensity score analysis is suboptimal: a systematic review." *J Clin Epidemiol* 68(2): 112-121.
- Alonso, V., Santos, J. V., Pinto, M., Ferreira, J., Lema, I., Lopes, F. und Freitas, A. (2019). "Health records as the basis of clinical coding: Is the quality adequate? A qualitative study of medical coders' perceptions." *Health Inf Manag*, doi: 10.1177/1833358319826351.
- Altman, D. G. (1990). *Practical Statistics for Medical Research*, Taylor & Francis.
- Aly, A. (2015). „Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS).“ *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 42: 99-104.
- Amelung, S., Czock, D., Thalheimer, M., Hoppe-Tichy, T., Haefeli, W. E. und Seidling, H. M. (2019). "Shortcomings of clinical administrative data to derive preventive strategies for inhospital drug-induced acute kidney failure – insights from patient record analysis." Publikation im Reviewprozess.
- Amelung, S., Meid, A. D., Nafe, M., Thalheimer, M., Hoppe-Tichy, T., Haefeli, W. E. und Seidling, H. M. (2017). "Association of preventable adverse drug events with inpatients' length of stay - A propensity-matched cohort study." *Int J Clin Pract*, doi: 10.1111/ijcp.12990.

- Arimone, Y., Bidault, I., Dutertre, J. P., Gerardin, M., Guy, C., Haramburu, F., Hillaire-Buys, D., Meglio, C., Penfornis, C., Theophile, H. und Valnet-Rabier, M. B.; Cercle de Réflexion sur l'Imputabilité. (2013). "Updating the French method for the causality assessment of adverse drug reactions." *Thérapie* 68(2): 69-76.
- Aronson, J. K. und Ferner, R. E. (2010). "Preventability of drug-related harms - part II: proposed criteria, based on frameworks that classify adverse drug reactions." *Drug Saf* 33(11): 995-1002.
- Bates, D. W., Boyle, D. L., Vander Vliet, M. B., Schneider, J. und Leape, L. (1995a). "Relationship between medication errors and adverse drug events." *J Gen Intern Med* 10(4): 199-205.
- Bates, D. W., Cullen, D. J., Laird, N., Petersen, L. A., Small, S. D., Servi, D., Laffel, G., Sweitzer, B. J., Shea, B. F. und Hallisey, R. (1995b). "Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group." *JAMA* 274(1): 29-34.
- Bellis, J. R., Kirkham, J. J., Nunn, A. J. und Pirmohamed, M. (2014). "Clinical coding of prospectively identified paediatric adverse drug reactions—a retrospective review of patient records." *BMC Pharmacol Toxicol* 15: 72.
- Bender, B., Amelung, S., Meid, A. D., Walk-Fritz, S., Hoppe-Tichy, T., Haefeli, W. E. und Seidling, H. M. (2018). Diskrepanzen zwischen dem Bundeseinheitlichen Medikationsplan und der Arzneimittelanamnese in einer Chirurgischen Klinik. *Arzneiverordnung in der Praxis AVP*. Berlin, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). 48.
- Bergk, V., Gasse, C., Rothenbacher, D., Loew, M., Brenner, H. und Haefeli, W. E. (2004). "Drug interactions in primary care: impact of a new algorithm on risk determination." *Clin Pharmacol Ther* 76(1): 85-96.
- Berwick, D. M. (1998). "Developing and testing changes in delivery of care." *Ann Intern Med* 128(8): 651-656.
- Bond, C. A., Raehl, C. L. und Franke, T. (2001). "Medication errors in United States hospitals." *Pharmacotherapy* 21(9): 1023-1036.

- Brochard, L., Abroug, F., Brenner, M., Broccard, A. F., Danner, R. L., Ferrer, M., Laghi, F., Magder, S., Papazian, L., Pelosi, P. und Polderman, K. H.; ATS ERS ESICM SCMM SRLF Ad Hoc Committee on Acute Renal Failure. (2010). "An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine." *Am J Respir Crit Care Med* 181(10): 1128-1155.
- Bundesanzeiger (2018). „Drucksache 504/18 (Beschluss) Stellungnahme des Bundesrates vom 23.11.18: Entwurf eines Gesetzes für schnellere Termine und bessere Versorgung (Terminservice- und Versorgungsgesetz - TSVG).“ Bundesanzeiger Verlag GmbH.
- Bundesapothekerkammer (2017). Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung - Medikationsanalyse. Bundesapothekerkammer. Berlin.
- Classen, D. C., Pestotnik, S. L., Evans, R. S., Lloyd, J. F. und Burke, J. P. (1997). „Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality.“ *JAMA* 277(4): 301-306.
- Conen, D., Gerlach, F., Grandt, D., Hart, D., Jonitz, G., Lauterberg, J., Lessing, C., Loskill, H., Rothmund, M. und Schrappe, M. (2006). Agenda Patientensicherheit 2006. Witten, Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V.: 87.
- Cox, A. R., Anton, C., Goh, C. H., Easter, M., Langford, N. J. und Ferner, R. E. (2001). "Adverse drug reactions in patients admitted to hospital identified by discharge ICD-10 codes and by spontaneous reports." *Br J Clin Pharmacol* 52(3): 337-339.
- Cruyff, M. J. L. F. (2012). "A Review of: " Negative Binomial Regression , Second Edition, by J. M. Hilbe"." *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 22(3): 610-611.
- DIMDI. (2019a). „ICD-10-GM.“ Klassifikationen. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/> [Stand: 13.03.2019].
- DIMDI. (2019b). „Wie viele Schlüsselnummern gibt es in der ICD-9 und in der ICD-10?“ URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/faq/faq/Wie-viele-Schlüsselnummern-gibt-es-in-der-ICD-9-und-in-der-ICD-10/> [Stand: 03.04.2019].

- DKG., PKV, InEK GmbH (2012). Deutsche Kodierrichtlinien - Allgemeine und Spezielle Kodierrichtlinien für die Verschlüsselung von Krankheiten und Prozeduren. I. GmbH. Siegburg, InEK GmbH.
- DKG., PKV, InEK GmbH (2018). Deutsche Kodierrichtlinien - Allgemeine und Spezielle Kodierrichtlinien für die Verschlüsselung von Krankheiten und Prozeduren. I. GmbH. Siegburg, InEK GmbH.
- DokuPIK. (2019). „ADKA DokuPIK.“ URL: <http://www.adka-dokupik.de/> [Stand: 14.05.2019].
- Drosler, S. E., Cools, A., Kopfer, T. und Stausberg, J. (2007). “[Are quality indicators derived from routine data suitable for evaluating hospital performance? First results using the AHRQ patient safety indicators in Germany].” *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 101(1): 35-42.
- Drosler, S. E. und Kostanjsek, N. F. I. (2018). “[Quality of care analyses using ICD 11 : Detailed capture of treatment events].” *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 61(7): 821-827.
- Ducharme, M. M. und Boothby, L. A. (2007). “Analysis of adverse drug reactions for preventability.” *Int J Clin Pract* 61(1): 157-161.
- Edwards, I. R. und Aronson, J. K. (2000). “Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management.” *Lancet* 356(9237): 1255-1259.
- Elixhauser, A., Steiner, C., Harris, D. R. und Coffey, R. M. (1998). “Comorbidity measures for use with administrative data.” *Med Care* 36(1): 8-27.
- Ferner, R. E. und Aronson, J. K. (2010). “Preventability of drug-related harms - part I: a systematic review.” *Drug Saf* 33(11): 985-994.
- Fokter, N., Foppe van Mil, J. W., Horvat, N. und Westerlund, T. (2019). „Classification for Drug-Related Problems.“ V8.03. URL: https://www.pcne.org/upload/files/318_PCNE_classification_V8-03.pdf [Stand: 06.03.2019].

- Forrey, R. A., Pedersen, C. A. und Schneider, P. J. (2007). "Interrater agreement with a standard scheme for classifying medication errors." *Am J Health Syst Pharm* 64(2): 175-181.
- Frontini, R., Miharija-Gala, T. und Sykora, J. (2012). "EAHP Survey 2010 on hospital pharmacy in Europe: Part 1. General frame and staffing." *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice* 19(4): 385-387.
- Glance, L. G., Osler, T. M., Mukamel, D. B. und Dick, A. W. (2008). "Impact of the present-on-admission indicator on hospital quality measurement: experience with the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Inpatient Quality Indicators." *Med Care* 46(2): 112-119.
- Grams, M. E., Waikar, S. S., MacMahon, B., Whelton, S., Ballew, S. H. und Coresh, J. (2014). "Performance and limitations of administrative data in the identification of AKI." *Clin J Am Soc Nephrol* 9(4): 682-689.
- Griffin, F. und Resar, R. (2009). "IHI Global Trigger Tool fo Measuring Adverse Events (Second Edition)." IHI Innovation Series white paper. Cambridge, Massachusetts: Institute for healthcare Improvement.
- Grouven, U., Bender, R., Ziegler, A. und Lange, S. (2007). „[The kappa coefficient].“ *Dtsch Med Wochenschr* 132 Suppl 1: e65-68.
- Hakkarainen, K. M., Hedna, K., Petzold, M. und Hagg, S. (2012). "Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions—a meta-analysis." *PLoS One*, doi: 10.1371/journal.pone.0033236.
- Ho, D. E., Imai, K., King, G. und Stuart, E. A. (2011). "MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference." *Journal of Statistical Software* 42(8): 28.
- Hodgkinson, M. R., Dirnbauer, N. J. und Larmour, I. (2009). "Identification of Adverse Drug Reactions Using the ICD-10 Australian Modification Clinical Coding Surveillance." *Journal of Pharmacy Practice and Research* 39(1): 19.

- Hohl, C. M., Karpov, A., Reddekopp, L. und Stausberg, J. (2013a). "ICD-10 codes used to identify adverse drug events in administrative data: a systematic review." *J Am Med Inform Assoc*, doi: 10.1136/amiajnl-2013-002116.
- Hohl, C. M., Kuramoto, L., Yu, E., Rogula, B., Stausberg, J. und Sobolev, B. (2013b). "Evaluating adverse drug event reporting in administrative data from emergency departments: a validation study." *BMC Health Serv Res* 13(1): 473.
- Houglund, P., Xu, W., Pickard, S., Masheter, C. und Williams, S. D. (2006). "Performance of International Classification Of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification codes as an adverse drug event surveillance system." *Med Care* 44(7): 629-636.
- Iavecchia, L., Cereza Garcia, G., Sabate Gallego, M., Vidal Guitart, X., Ramos Terrades, N., de la Torre, J., Segarra Medrano, A. und Agusti Escasany, A. (2015). "Drug-related acute renal failure in hospitalised patients." *Nefrologia* 35(6): 523-532.
- ICH (1994). Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting - E2A. Genève, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for human Use.
- InEK. (2011a, 29.11.2011). „G-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2012.“ URL: http://www.g-drug.de/cms/Archiv/DRG_Systemjahr_2012_Datenjahr_2010#sm1 [Stand: 18.02.2019].
- InEK (2011b). G-DRG German Diagnosis Related Groups Version 2012 Definitionshandbuch Kompaktversion Band 1. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Siegburg, Germany: 816.
- Jannot, A. S., Burgun, A., Thervet, E. und Pallet, N. (2017). "The Diagnosis-Wide Landscape of Hospital-Acquired AKI." *Clin J Am Soc Nephrol* 12(6): 874-884.
- Juurlink, D., Preyra, C., Croxford, R., Chong, A., Austin, P., Tu, J. und Laupacis, A. (2006). Canadian Institute for Health Information Discharge Abstract Database: A validation study. Toronto, Institute for Clinical Evaluative Sciences: 77.
- Kellum, J. A., Aspelin, P., Barsoum, R. S., Burdmann, E. A., Goldstein, S. L., Herzog, C. A., Joannidis, M., Kribben, A., Levey, A. S., Lameire, N., MacLeod, A. M., Mehta, R. L., Murray,

- P. T., Naicker, S., Opal, S. M., Schaefer, F., Schetz, M. und Uchino, S. (2012). "Section 2: AKI Definition." *Kidney Int Suppl* (2011) 2(1): 19-36.
- Khan, L. M. (2013). "Comparative epidemiology of hospital-acquired adverse drug reactions in adults and children and their impact on cost and hospital stay—a systematic review." *Eur J Clin Pharmacol* 69(12): 1985-1996.
- Kim, M. M., Barnato, A. E., Angus, D. C., Fleisher, L. A. und Kahn, J. M. (2010). "The effect of multidisciplinary care teams on intensive care unit mortality." *Arch Intern Med* 170(4): 369-376.
- Kuklik, N., Stausberg, J. und Jockel, K. H. (2017). "Adverse drug events in German hospital routine data: A validation of International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10) diagnostic codes." *PLoS One* 12(11), doi: 10.1371/journal.pone.0187510.
- Laatikainen, O., Miettunen, J., Sneek, S., Lehtiniemi, H., Tenhunen, O. und Turpeinen, M. (2017). "The prevalence of medication-related adverse events in inpatients—a systematic review and meta-analysis." *Eur J Clin Pharmacol* 73(12): 1539-1549.
- Leape, L. L., Cullen, D. J., Clapp, M. D., Burdick, E., Demonaco, H. J., Erickson, J. I. und Bates, D. W. (1999). "Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit." *JAMA* 282(3): 267-270.
- Leikola, S. und van Mil, J. W. (2013). "PCNE medication review types and problems that can be detected." URL: <http://www.pcne.org/upload/wc2013/Workshops/WS%201%20PCNE%20Types%20and%20Activities.pdf> [Stand: 14.05.2019].
- Lewis, P. J., Dornan, T., Taylor, D., Tully, M. P., Wass, V. und Ashcroft, D. M. (2009). "Prevalence, incidence and nature of prescribing errors in hospital inpatients: a systematic review." *Drug Saf* 32(5): 379-389.
- Macedo, A. F., Marques, F. B. und Ribeiro, C. F. (2006). "Can decisional algorithms replace global introspection in the individual causality assessment of spontaneously reported ADRs?" *Drug Saf* 29(8): 697-702.

- Malpass, A., Helps, S. C., Sexton, E. J., Maiale, D. und Runciman, W. B. (1999). "A classification for adverse drug events." *J Qual Clin Pract* 19(1): 23-26.
- Martins, A. C., Giordani, F. und Rozenfeld, S. (2014). "Adverse drug events among adult inpatients: a meta-analysis of observational studies." *J Clin Pharm Ther* 39(6): 609-620.
- Masheter, C. J., Hougland, P. und Xu, W. (2005). *Detection of Inpatient Health Care Associated Injuries: Comparing Two ICD-9-CM Code Classifications. Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume 1: Research Findings)*. K. Henriksen, J. B. Battles, E. S. Marks und D. I. Lewin. Rockville (MD).
- McDonald, K. M., Romano, P. S., Geppert, J., Davies, S. M., Duncan, B. W., Shojania, K. G. und Hansen, A. (2002). *Measures of Patient Safety Based on Hospital Administrative Data - The Patient Safety Indicators*. Rockville (MD).
- Mergenhagen, K. A., Blum, S. S., Kugler, A., Livote, E. E., Nebeker, J. R., Ott, M. C., Signor, D., Sung, S., Yeh, J. und Boockvar, K. S. (2012). "Pharmacist- versus physician-initiated admission medication reconciliation: impact on adverse drug events." *Am J Geriatr Pharmacother* 10(4): 242-250.
- Metzger, F. (2018). *DRGs für die Kitteltasche 2018 - Grundlagen, Beispiele und Tabellen des G-DRG Systems*. Bad Homburg, Lilly Deutschland GmbH.
- Molnar, A. O., van Walraven, C., McArthur, E., Fergusson, D., Garg, A. X. und Knoll, G. (2016). "Validation of administrative database codes for acute kidney injury in kidney transplant recipients." *Can J Kidney Health Dis* 3: 18.
- Momin, S. R., Lorenz, R. R. und Lamarre, E. D. (2016). "Effect of a Documentation Improvement Program for an Academic Otolaryngology Practice." *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 142(6): 533-537.
- Morimoto, T., Gandhi, T. K., Seger, A. C., Hsieh, T. C. und Bates, D. W. (2004). "Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods." *Qual Saf Health Care* 13(4): 306-314.

- Naessens, J. M., Campbell, C. R., Huddleston, J. M., Berg, B. P., Lefante, J. J., Williams, A. R. und Culbertson, R. A. (2009). "A comparison of hospital adverse events identified by three widely used detection methods." *Int J Qual Health Care* 21(4): 301-307.
- Naranjo, C. A., Busto, U., Sellers, E. M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E. A., Janecek, E., Domecq, C. und Greenblatt, D. J. (1981). "A method for estimating the probability of adverse drug reactions." *Clin Pharmacol Ther* 30(2): 239-245.
- Nash, K., Hafeez, A. und Hou, S. (2002). "Hospital-acquired renal insufficiency." *Am J Kidney Dis* 39(5): 930-936.
- O'Sullivan, D., O'Mahony, D., O'Connor, M. N., Gallagher, P., Gallagher, J., Cullinan, S., O'Sullivan, R., Eustace, J. und Byrne, S. (2016). "Prevention of Adverse Drug Reactions in Hospitalised Older Patients Using a Software-Supported Structured Pharmacist Intervention: A Cluster Randomised Controlled Trial." *Drugs Aging* 33(1): 63-73.
- Parikh, S., Christensen, D., Stuchbery, P., Peterson, J., Hutchinson, A. und Jackson, T. (2014). "Exploring in-hospital adverse drug events using ICD-10 codes." *Aust Health Rev* 38(4): 454-460.
- Pronovost, P., Berenholtz, S., Dorman, T., Lipsett, P. A., Simmonds, T. und Haraden, C. (2003). "Improving communication in the ICU using daily goals." *J Crit Care* 18(2): 71-75.
- Pruchnicki, M. C. und Dasta, J. F. (2002). "Acute renal failure in hospitalized patients: part I." *Ann Pharmacother* 36(7-8): 1261-1267.
- Quan, H., Sundararajan, V., Halfon, P., Fong, A., Burnand, B., Luthi, J. C., Saunders, L. D., Beck, C. A., Feasby, T. E. und Ghali, W. A. (2005). "Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data." *Med Care* 43(11): 1130-1139.
- Reason, J. (1995). "Understanding adverse events: human factors." *Qual Health Care* 4(2): 80-89.
- Rosen, A. K., Itani, K. M., Cevasco, M., Kaafarani, H. M., Hanchate, A., Shin, M., Shwartz, M., Loveland, S., Chen, Q. und Borzecki, A. (2012). "Validating the patient safety indicators

- in the Veterans Health Administration: do they accurately identify true safety events?" *Med Care* 50(1): 74-85.
- Rosenthal, M. B. (2007). "Nonpayment for performance? Medicare's new reimbursement rule." *N Engl J Med* 357(16): 1573-1575.
- Rottenkolber, D., Hasford, J. und Stausberg, J. (2012). "Costs of adverse drug events in German hospitals-a microcosting study." *Value Health* 15(6): 868-875.
- Santos, S., Murphy, G., Baxter, K. und Robinson, K. M. (2008). "Organisational factors affecting the quality of hospital clinical coding." *Health Inf Manag* 37(1): 25-37.
- Sarfati, L., Ranchon, F., Vantard, N., Schwiertz, V., Gauthier, N., He, S., Kiouris, E., Gourc-Berthod, C., Guedat, M. G., Alloux, C., Gustin, M. P., You, B., Trillet-Lenoir, V., Freyer, G. und Rioufol, C. (2015). "SIMMEON-Prep study: SIMulation of Medication Errors in ONcology: prevention of antineoplastic preparation errors." *J Clin Pharm Ther* 40(1): 55-62.
- Schmiedl, S., Rottenkolber, M., Hasford, J., Rottenkolber, D., Farker, K., Drewelow, B., Hippus, M., Salje, K. und Thurmann, P. (2014). "Self-Medication with Over-the-Counter and Prescribed Drugs Causing Adverse-Drug-Reaction-Related Hospital Admissions: Results of a Prospective, Long-Term Multi-Centre Study." *Drug Saf* 37(4): 225-235.
- Schnock, K. O., Dykes, P. C., Albert, J., Ariosto, D., Call, R., Cameron, C., Carroll, D. L., Drucker, A. G., Fang, L., Garcia-Palm, C. A., Husch, M. M., Maddox, R. R., McDonald, N., McGuire, J., Rafie, S., Robertson, E., Saine, D., Sawyer, M. D., Smith, L. P., Stinger, K. D., Vanderveen, T. W., Wade, E., Yoon, C. S., Lipsitz, S. und Bates, D. W. (2017). "The frequency of intravenous medication administration errors related to smart infusion pumps: a multihospital observational study." *BMJ Qual Saf* 26(2): 131-140.
- Schubert, I., Ihle, P. und Koster, I. (2010). "[Internal confirmation of diagnoses in routine statutory health insurance data: concept with examples and case definitions]." *Gesundheitswesen* 72(6): 316-322.

- Seidling, H. M., Lampert, A., Lohmann, K., Schiele, J. T., Send, A. J., Witticke, D. und Haefeli, W. E. (2013). "Safeguarding the process of drug administration with an emphasis on electronic support tools." *Br J Clin Pharmacol* 76 Suppl 1: 25-36.
- Senst, B. L., Achusim, L. E., Genest, R. P., Cosentino, L. A., Ford, C. C., Little, J. A., Raybon, S. J. und Bates, D. W. (2001). "Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network." *Am J Health Syst Pharm* 58(12): 1126-1132.
- Singri, N., Ahya, S. N. und Levin, M. L. (2003). "Acute renal failure." *JAMA* 289(6): 747-751.
- Snyder, R. A., Abarca, J., Meza, J. L., Rothschild, J. M., Rizos, A. und Bates, D. W. (2007). "Reliability evaluation of the adapted national coordinating council medication error reporting and prevention (NCC MERP) index." *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 16(9): 1006-1013.
- South, M., Royle, J. und Starr, M. (2003). "A simple intervention to improve hospital antibiotic prescribing." *Med J Aust* 178(5): 207-209.
- Southern, D. A., Pincus, H. A., Romano, P. S., Burnand, B., Harrison, J., Forster, A. J., Moskal, L., Quan, H., Droesler, S. E., Sundararajan, V., Colin, C., Gurevich, Y., Brien, S. E., Kostanjsek, N., Ustun, B. und Ghali, W. A.; World Health Organization ICD-11 Revision Topic Advisory Group on Quality & Safety (2016). "Enhanced capture of healthcare-related harms and injuries in the 11th revision of the International Classification of Diseases (ICD-11)." *Int J Qual Health Care* 28(1): 136-142.
- Spellberg, B., Harrington, D., Black, S., Sue, D., Stringer, W. und Witt, M. (2013). "Capturing the diagnosis: an internal medicine education program to improve documentation." *Am J Med* 126(8): 739-743 e731.
- Stausberg, J. und Hasford, J. (2010). "Identification of adverse drug events: the use of ICD-10 coded diagnoses in routine hospital data." *Dtsch Arztebl Int* 107(3): 23-29.
- Stausberg, J. und Hasford, J. (2011). "Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data." *BMC Health Serv Res* 11: 134.

- Stuart, E. A. (2010). "Matching methods for causal inference: A review and a look forward." *Stat Sci* 25(1): 1-21.
- Taib, I. A. und McIntosh, A. S. (2010). "On the integration and standardization of medication error data: taxonomies, terminologies, causes and contributing factors." *Ther Adv Drug Saf* 1(2): 53-63.
- Taylor, M. J., McNicholas, C., Nicolay, C., Darzi, A., Bell, D. und Reed, J. E. (2014). "Systematic review of the application of the plan-do-study-act method to improve quality in healthcare." *BMJ Qual Saf* 23(4): 290-298.
- Theophile, H., Andre, M., Miremont-Salame, G., Arimone, Y. und Begaud, B. (2013). "Comparison of three methods (an updated logistic probabilistic method, the Naranjo and Liverpool algorithms) for the evaluation of routine pharmacovigilance case reports using consensual expert judgement as reference." *Drug Saf* 36(10): 1033-1044.
- Thiessard, F., Roux, E., Miremont-Salame, G., Fourrier-Reglat, A., Haramburu, F., Tubert-Bitter, P. und Begaud, B. (2005). "Trends in spontaneous adverse drug reaction reports to the French pharmacovigilance system (1986-2001)." *Drug Saf* 28(8): 731-740.
- van Mourik, M. S., van Duijn, P. J., Moons, K. G., Bonten, M. J. und Lee, G. M. (2015). "Accuracy of administrative data for surveillance of healthcare-associated infections: a systematic review." *BMJ Open*, doi: 10.1136/bmjopen-2015-008424.
- Vincent, C., Taylor-Adams, S., Chapman, E. J., Hewett, D., Prior, S., Strange, P. und Tizzard, A. (2000). "How to investigate and analyse clinical incidents: clinical risk unit and association of litigation and risk management protocol." *BMJ* 320(7237): 777-781.
- Waller, P., Shaw, M., Ho, D., Shakir, S. und Ebrahim, S. (2005). "Hospital admissions for 'drug-induced' disorders in England: a study using the Hospital Episodes Statistics (HES) database." *Br J Clin Pharmacol* 59(2): 213-219.
- Walter, S. R., Day, R. O., Gallego, B. und Westbrook, J. I. (2017). "The impact of serious adverse drug reactions: a population-based study of a decade of hospital admissions in New South Wales, Australia." *Br J Clin Pharmacol* 83(2): 416-426.

- White, T. J., Arakelian, A. und Rho, J. P. (1999). "Counting the costs of drug-related adverse events." *Pharmacoeconomics* 15(5): 445-458.
- WHO. (2016). "Classification of Diseases." URL: <https://icd.who.int/browse10/2016/en> [Stand: 13.03.2019].
- Wu, C. (2009). Adverse drug reactions in the emergency department population in Ontario: Analysis of national ambulatory care reporting system and discharge abstract database 2003-2007. Master of Science, University of Toronto.
- Wu, C., Bell, C. M. und Wodchis, W. P. (2012). "Incidence and economic burden of adverse drug reactions among elderly patients in Ontario emergency departments: a retrospective study." *Drug Saf* 35(9): 769-781.
- Yu, A. Y. X., Quan, H., McRae, A. D., Wagner, G. O., Hill, M. D. und Coutts, S. B. (2017). "A cohort study on physician documentation and the accuracy of administrative data coding to improve passive surveillance of transient ischaemic attacks." *BMJ Open* 7(6): e015234.
- Zeileis, A., Kleiber, C. und Jackman, S. (2008). "Regression Models for Count Data in R." *Journal of Statistical Software* 28(8): 25.
- ZI-Forum. (2017). „Kodierunterstützung für die vertragsärztliche Versorgung.“ ZI-Forum. URL: <https://www.zi.de/veranstaltungen/zi-forum/16-november-2017/?L=0> [Stand: 27.03.2019].

9 Liste der Publikationen

Peer-Review-Publikationen im Rahmen dieser Arbeit

Amelung, S., Meid, A. D., Nafe, M., Thalheimer, M., Hoppe-Tichy, T., Haefeli, W. E. und Seidling, H. M. (2017). "Association of preventable adverse drug events with inpatients' length of stay-A propensity-matched cohort study." *Int J Clin Pract*, doi: 10.1111/ijcp.12990.

Amelung, S., Czock, D., Thalheimer, M., Hoppe-Tichy, T., Haefeli, W. E. und Seidling, H. M. (2019). "Shortcomings of clinical administrative data to derive preventive strategies for in-hospital drug-induced acute kidney failure – insights from patient record analysis." Publikation im Reviewprozess.

Poster

Amelung, S., A., Meid, A. D., Nafe, M., Thalheimer, M., Hoppe-Tichy, T., Haefeli, W. E. und Seidling, H. M. (2015). „Retrospektive Analyse administrativer Daten auf vermeidbare unerwünschte Arzneimittelwirkungen“. 4. Kongress für Arzneimittelinformation in Köln, 9.-10. Januar 2015

Amelung, S., Czock, D., Thalheimer, M., Hoppe-Tichy, T., Haefeli, W. E. und Seidling, H. M. (2017). „Patient records analysis for potentially preventable adverse drug events leading to acute kidney injury following a propensity-matched cohort study.“ 22nd Congress of the European Association of Hospital Pharmacists "Hospital pharmacists – catalyst for change" in Cannes, Frankreich, 22.-24. März 2017

Amelung, S., Moschny, S., Hoppe-Tichy, T., Haefeli, W. E., Seidling, H. M. und Ringleb, P. A. (2019). „Darstellbarkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen und pharmazeutischer Interventionen mithilfe von ICD-10-Kodes.“ 6. Kongress für Arzneimittelinformation in Köln, 1.-2. Februar 2019

Vorträge

Amelung, S., A., Meid, A. D., Nafe, M., Thalheimer, M., Hoppe-Tichy, T., Haefeli, W. E. und Seidling, H. M. (2014). „Retrospektive Analyse administrativer Daten auf vermeidbare unerwünschte Arzneimittelwirkungen.“ 4. LAUD-Doktorandentagung in Mainz, 29. November 2014

Amelung, S., A., Meid, A. D., Nafe, M., Thalheimer, M., Hoppe-Tichy, T., Haefeli, W. E. und Seidling, H. M. (2015). „Retrospektive Analyse administrativer Daten auf vermeidbare unerwünschte Arzneimittelwirkungen“. 4. Kongress für Arzneimittelinformation in Köln, 9.-10. Januar 2015

Amelung, S., Czock, D., Thalheimer, M., Hoppe-Tichy, T., Haefeli, W. E. und Seidling, H. M. (2018). „Abrechnungsdaten als Basis zur Entwicklung von Präventionsstrategien für Arzneimittel-bedingte akute Nierenschädigung: eine Validierung mittels Patientenakten-Analyse.“ 8. LAUD-Doktorandentagung in Dresden, 23.-24. November 2018

Sonstige Veröffentlichungen außerhalb dieser Arbeit

Abstrakt

Amelung, S. und Hohmann C. (2018). „Clinical Pharmacy Practice in Acute Neurological Illness in Germany.“ Currents.

Buchkapitel

Amelung, S. (2013) Arzneimittel richtig anwenden. In: Haefeli, W.E., Quinzler, R. und Seidling, H. M. (Herausgeber): Arzneimittel richtig anwenden. 1. Edition. Thieme, Stuttgart

Poster

Bender, B., Amelung, S., Meid, A. D., Walk-Fritz, S., Hoppe-Tichy, T., Haefeli, W. E. und Seidling, H. M. (2018). „Diskrepanzen zwischen dem Bundeseinheitlichen Medikationsplan und der Arzneimittelanamnese in einer Chirurgischen Klinik.“

5. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie in Berlin, 18.-19. Oktober 2018

Herkert, J., Amelung, S., Walk-Fritz, S. und Hoppe-Tichy, T. (2018). „Anteil Bundeseinheitlicher Medikationspläne in der Arzneimittelanamnese einer Chirurgischen Klinik.“ 43. Wissenschaftlicher Kongress der ADKA in Stuttgart, 3.-5. Mai 2018

Vorträge

Amelung, S. (2018). „Clinical Pharmacy Practice in Germany.“ Arbeitstagung Neurointensivmedizin / Joint Meeting of DGNI and NCS in Würzburg, 8.-10. Februar 2018

Anhang

A

Tab. A listet alle 363 untersuchten ICD-10-Kodes (UAE Kodes) der Kategorie A bis C zur UAE-Identifikation in Abrechnungsdaten auf.

Kategorie A1	H40.6, I95.2, J70.2, J70.3, J70.4, K85.31, L10.5, L43.2, L56.0, L56.1, L64.0, M10.20, M10.21, M10.22, M10.23, M10.24, M10.25, M10.26, M10.27, M10.28, M10.29, M32.0, M80.40, M80.41, M80.42, M80.43, M80.44, M80.45, M80.46, M80.47, M80.48, M80.49, M81.40, M81.41, D52.1, D59.0, D59.2, D61.10, D61.18, D61.19, D68.30, D69.52, D69.53, D70.10, D70.11, D70.12, D70.13, D70.14, D70.18, D70.19, E06.4, E16.0, E23.1, E24.2, E27.3, E66.10, E66.11, E66.12, E66.19, G21.0, G21.1, G24.0, G25.1, G25.4, G25.6, G44.4, G62.0, G72.0, H26.3, M81.42, M81.43, M81.44, M81.45, M81.46, M81.47, M81.48, M81.49, M83.50, M83.51, M83.52, M83.53, M83.54, M83.55, M83.56, M83.57, M83.58, M83.59, M87.10, M87.11, M87.12, M87.13, M87.14, M87.15, M87.16, M87.17, M87.18, M87.19, N14.0, O74.4, P04.0, P04.1, P96.2, Q86.1, Q86.2, R50.2, T88.3
Kategorie A2	D64.2, E03.2, F11.0, F11.1, F11.2, F11.3, F11.4, F11.5, F11.6, F11.7, F11.8, F11.9, F13.0, F13.1, F13.2, F13.3, F13.4, F13.5, F13.6, F13.7, F13.8, F13.9, F15.0, F15.1, F15.2, F15.3, F15.4, F15.5, F15.6, F15.7, F15.8, F15.9, F19.0, F19.1, F19.2, F19.3, F19.4, F19.5, F19.6, F19.7, F19.8, F19.9, G21.2, I42.7, L23.3, L24.4, L25.1, L27.0, L27.1, L27.8, L27.9, M34.2, M83.4, N14.1, N14.2, N14.3, N14.4, O35.5, P04.4, P58.4, P93, P96.1, T78.2, T78.3, T78.4, T78.8, T78.9, T80.1, T80.2, T80.3, T80.4, T80.5, T80.6, T80.8, T80.9, T88.6, T88.7, Y57.9, Y59.9
Kategorie B1	T36.0, T36.1, T36.2, T36.3, T36.4, T36.5, T36.6, T36.7, T36.8, T36.9, T37.0, T37.1, T37.2, T37.3, T37.4, T37.5, T37.8, T37.9, T38.0, T38.1, T38.2, T38.3, T38.4, T38.5, T38.6, T38.7, T38.8, T38.9, T39.0, T39.1, T39.2, T39.3, T39.4, T39.8, T39.9, T40.0, T40.1, T40.2, T40.3, T40.4, T40.5, T40.6, T40.7, T40.8, T40.9, T41.0, T41.1, T41.2, T41.3, T41.4, T41.5, T42.0, T42.1, T42.2, T42.3, T42.4, T42.5, T42.6, T42.7, T42.8, T43.0, T43.1, T43.2, T43.3, T43.4, T43.5, T43.6, T43.8, T43.9, T44.0, T44.1, T44.2, T44.3, T44.4, T44.5, T44.6, T44.7, T44.8, T44.9, T45.0, T45.1, T45.2, T45.3, T45.4, T45.5, T45.6, T45.7, T45.8, T45.9, T46.0, T46.1, T46.2, T46.3, T46.4, T46.5, T46.6, T46.7, T46.8, T46.9, T47.0, T47.1, T47.2, T47.3, T47.4, T47.5, T47.6, T47.7, T47.8, T47.9, T48.0, T48.1, T48.2, T48.3, T48.4, T48.5, T48.6, T48.7, T49.0, T49.1, T49.2, T49.3, T49.4, T49.5, T49.6, T49.7, T49.8, T49.9, T50.0, T50.1, T50.2, T50.4, T50.6, T50.7
Kategorie B2	F55.0, F55.1, F55.2, F55.3, F55.4, F55.5, F55.6, F55.8, F55.9, T50.3, T50.5, T50.8, T50.9, T96, X49.9
Kategorie C	A04.7, D69.0, D69.2, D69.57, D69.58, D69.59, E15, H91.0, K52.1, K71.0, K71.1, K71.2, K71.3, K71.4, K71.5, K71.6, K71.7, K71.8, K71.9, L51.0, L51.1, L51.20, L51.21, L51.8, L51.9, L56.2, N99.0, O74.2, O74.3, Y69,

Kategorien A bis C: Diese ICD-10-Kodes werden als mögliche UAE gemäß der von Stausberg und Mitarbeitern vorgeschlagenen Kriterien betrachtet (Stausberg und Hasford 2010). UAE...Unerwünschtes Arzneimittelereignis

B

Die folgenden Tabellen zeigen die Interaktionsterme für die Analysen zur VWD, den binären Indikator für das Überschreiten der für jede DRG definierten oberen Verweildauergrenze (VWD_{max}) (InEK 2011b), und das logarithmisch transformierte Verhältnis von VWD/VWD_{max} in den einzelnen Subgruppenanalysen:

B.1 Verweildauer

Alle stationären Patienten mit einem oder mehr UAE-Kodes (N = 4.006)

	IRR	unterer CI	oberer CI	P
(Intercept)	2,92	2,69	3,16	< 0,001
Vermeidbares UAE	1,09	1,00	1,19	0,048
Anzahl Kodes	1,06	1,06	1,07	< 0,001
PCCL	1,27	1,25	1,29	< 0,001
Alter	1,00	0,99	1,00	< 0,001
Geschlecht männlich	0,97	0,93	1,00	0,038
UAE*Anzahl Kodes	0,99	0,99	0,99	< 0,001
UAE*PCCL	1,05	1,02	1,08	< 0,001
Log (theta)	1,48	1,43	1,54	< 0,001

CI...Konfidenzintervall, IRR...Inzidenzratenverhältnis, P...Signifikanzwert

*Wald Test für Variablen mit UAE-Abhängigkeit (UAE*Anzahl Kodes, UAE*PCCL):*

Chi-Quadrat Test: $X^2 = 55,2$, $df = 3$, $P(> X^2) = < 0,001$

Subgruppe mit allen stationären Patienten mit einem oder mehreren stationär gewerteten UAE-Kodes (N = 3.347)

	IRR	unterer CI	oberer CI	P
(Intercept)	2,86	2,66	3,08	< 0,001
Vermeidbares UAE	1,21	1,17	1,26	< 0,001
Anzahl Kodes	1,06	1,06	1,06	< 0,001
PCCL	1,29	1,27	1,31	< 0,001
Alter	1,00	0,99	1,00	< 0,001
Geschlecht männlich	0,97	0,94	1,00	0,041
Log (theta)	1,49	1,44	1,55	< 0,001

CI...Konfidenzintervall, IRR...Inzidenzratenverhältnis, P...Signifikanzwert

Subgruppe mit allen stationären Patienten mit einem oder mehreren stationär und potentiell vermeidbar gewerteten UAE-Kodes (N = 209)

	IRR	unterer CI	oberer CI	P
(Intercept)	3,01	2,80	3,24	< 0,001
Vermeidbares UAE	1,22	1,08	1,38	0,001
Anzahl Kodes	1,06	1,06	1,06	< 0,001
PCCL	1,29	1,28	1,31	< 0,001
Alter	1,00	0,99	1,00	< 0,001
Geschlecht männlich	0,97	0,94	1,00	0,044
Log (theta)	1,47	1,42	1,53	< 0,001

CI...Konfidenzintervall, IRR...Inzidenzratenverhältnis, P...Signifikanzwert

B.2 Binärer Indikator für das Überschreiten der oberen Grenzverweildauer

Alle stationären Patienten mit einem oder mehr UAE-Kodes (N = 4.006)

	IRR	unterer CI	oberer CI	P
(Intercept)	0,02	0,01	0,03	< 0,001
Vermeidbares UAE	1,47	0,90	2,41	0,122
Anzahl Kodes	1,08	1,07	1,09	< 0,001
PCCL	1,33	1,21	1,45	< 0,001
Alter	0,99	0,99	0,99	< 0,001
Geschlecht männlich	0,95	0,83	1,09	0,489
UAE*Anzahl Kodes	1,03	1,01	1,04	0,002
UAE*PCCL	0,80	0,69	0,93	0,004

CI...Konfidenzintervall, IRR...Inzidenzratenverhältnis, P...Signifikanzwert

Wald Test für Variablen mit UAE-Abhängigkeit (UAE*Anzahl Kodes, UAE*PCCL):

Chi-Quadrat Test: $X^2 = 14,5$, $df = 3$, $P(> X^2) = 0,0023$

Subgruppe mit allen stationären Patienten mit einem oder mehreren stationär gewerteten UAE-Kodes (N = 3.347)

	IRR	unterer CI	oberer CI	P
(Intercept)	0,02	0,02	0,03	< 0,001
Vermeidbares UAE	1,19	1,03	1,37	0,021
Anzahl Kodes	1,09	1,08	1,09	< 0,001
PCCL	1,23	1,15	1,32	< 0,001
Alter	0,99	0,99	0,99	< 0,001
Geschlecht männlich	0,95	0,83	1,09	0,496

CI...Konfidenzintervall, IRR...Inzidenzratenverhältnis, P...Signifikanzwert

Subgruppe mit allen stationären Patienten mit einem oder mehreren stationär und potentiell vermeidbar gewerteten UAE-Kodes (N = 209)

	IRR	unterer CI	oberer CI	P
(Intercept)	0,02	0,02	0,03	< 0,001
Vermeidbares UAE	1,60	1,07	2,40	0,023
Anzahl Kodes	1,09	1,08	1,09	< 0,001
PCCL	1,23	1,15	1,33	< 0,001
Alter	0,99	0,99	0,99	< 0,001
Geschlecht männlich	0,95	0,83	1,09	0,481

CI...Konfidenzintervall, IRR...Inzidenzratenverhältnis, P...Signifikanzwert

B.3 Log-transformiertes Verhältnis von VWD/VWD_{max}

Alle stationären Patienten mit einem oder mehr UAE-Kodes (N = 4.006)

	IRR	unterer CI	oberer CI	P
(Intercept)	-1,45	-1,51	-1,39	< 0,001
Vermeidbares UAE	0,08	0,01	0,14	0,030
Anzahl Kodes	0,04	0,04	0,04	< 0,001
PCCL	0,03	0,02	0,04	< 0,001
Alter	0,00	0,00	0,00	< 0,001
Geschlecht männlich	-0,05	-0,07	-0,02	0,004
UAE*Anzahl Kodes	-0,01	-0,01	0,00	0,001
UAE*PCCL	0,05	0,03	0,07	< 0,001

CI...Konfidenzintervall, IRR...Inzidenzratenverhältnis, P...Signifikanzwert

Wald Test für Variablen mit UAE-Abhängigkeit (UAE*Anzahl Kodes, UAE*PCCL):

Chi-Quadrat Test: $X^2 = 107,0$, $df = 3$, $P(> X^2) < 0,001$

Subgruppe mit allen stationären Patienten mit einem oder mehreren stationär gewerteten UAE-Kodes (N = 3.347)

	IRR	unterer CI	oberer CI	P
(Intercept)	-1,47	-1,53	-1,42	< 0,001
Vermeidbares UAE	0,20	0,18	0,23	< 0,001
Anzahl Kodes	0,04	0,03	0,04	< 0,001
PCCL	0,04	0,03	0,05	< 0,001
Alter	0,00	0,00	0,00	< 0,001
Geschlecht männlich	-0,05	-0,07	-0,02	0,004

CI...Konfidenzintervall, IRR...Inzidenzratenverhältnis, P...Signifikanzwert

Subgruppe mit allen stationären Patienten mit einem oder mehreren stationär und potentiell vermeidbar gewerteten UAE-Kodes (N = 209)

	IRR	unterer CI	oberer CI	P
(Intercept)	-1,42	-1,48	-1,37	< 0,001
Preventable ADE	0,15	0,05	0,25	0,005
Number of codes	0,04	0,03	0,04	< 0,001
PCCL	0,04	0,03	0,05	< 0,001
Age	0,00	0,00	0,00	< 0,001
Sex: male	-0,05	-0,07	-0,02	0,004

CI...Konfidenzintervall, IRR...Inzidenzratenverhältnis, P...Signifikanzwert

C

Tab. C beschreibt nicht medikamentöse Risikofaktoren, die mit der Entwicklung einer akuten Nierenschädigung verbunden werden können.

Risikofaktor	Referenz
Alter (> 60 Jahre)	(Pruchnicki und Dasta 2002, Singri et al. 2003, Brochard et al. 2010)
Männliches Geschlecht	(Pruchnicki und Dasta 2002)
Übergewicht	(Singri et al. 2003)
Gelbsucht	(Singri et al. 2003)
Infektionen	(Pruchnicki und Dasta 2002)
Sepsis	(Pruchnicki und Dasta 2002, Brochard et al. 2010)
Multiples Organversagen	(Pruchnicki und Dasta 2002)
Schock	(Brochard et al. 2010)
Hypovolämie	(Brochard et al. 2010)
Herz-Kreislauf-Versagen	(Pruchnicki und Dasta 2002)
Atembeschwerden	(Pruchnicki und Dasta 2002)
Mechanische Beatmung	(Pruchnicki und Dasta 2002)
Herzoperationen	(Pruchnicki und Dasta 2002, Brochard et al. 2010)
Rhabdomyolyse	(Brochard et al. 2010)
Vorbestehende chronische Erkrankungen	(Pruchnicki und Dasta 2002)
Vorbestehende Nierenerkrankungen	(Pruchnicki und Dasta 2002, Singri et al. 2003, Brochard et al. 2010)
Diabetes mellitus	(Pruchnicki und Dasta 2002, Singri et al. 2003, Brochard et al. 2010)

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Stefanie Amelung
Geburtsdatum	28.07.1986
Geburtsort	Wismar
Staatsangehörigkeit	deutsch

Akademischer Werdegang

Seit 03/2013	Promotion (Dr. sc. hum) in der Kooperationseinheit Klinische Pharmazie der Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie, Universitätsklinikum Heidelberg
03.07.2012	Diplom (Dipl.-Pharm.) an der Naturwissenschaftlichen Fakultät I (Biowissenschaften), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
28.11.2011	3. Staatsexamen und Approbation zur Apothekerin
30.09.2010	2. Staatsexamen der Pharmazie
09-10/2009	Wissenschaftliches Praktikum in der Abteilung Social Research in Medicines and Health an der School of Pharmacy, University of Nottingham
11.09.2008	1. Staatsexamen der Pharmazie
WS 2006/07	Beginn des Pharmaziestudiums, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Beruflicher Werdegang

Seit 03/2013	Apothekerin in der Abteilung Klinische Pharmazie in der Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg
02/2015 – 05/2016	Mutterschutz/Elternzeit
Seit 05/2013	Weiterbildung zur Fachapothekerin für Klinische Pharmazie
04/2012 – 02/2013	Apothekerin in der zentralen Arzneimittelanamnese der Klinikapotheke der Zentralklinik Bad Berka
12/2011 – 03/2012	Apothekerin in der Löwen-Apotheke, Halle

Schulischer Werdegang

30.06.2006	Abitur
08/1999 – 06/2006	Rouanet-Gymnasium in Beeskow

Danksagung

Den folgenden Personen, die alle auf ihre Weise einen wichtigen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet haben, möchte ich ganz herzlich danken:

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. W. E. Haefeli für die Möglichkeit der Promotion in der Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie und die Überlassung des Themas. Seine stete Hilfsbereitschaft, wertvollen Anregungen und sein hoher Qualitätsanspruch haben mich und die Arbeit sehr vorangebracht.

Genauso herzlich danke ich PD Dr. Hanna M. Seidling für die Betreuung der Arbeit. Ihr Blick für das große Ganze, die vielen konstruktiven Diskussionen und ihr Engagement haben entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit und zu meiner persönlichen Entwicklung beigetragen. Ich danke ihr besonders für ihre stets offene Tür und ihr Verständnis in allen Phasen meiner Promotion.

Desweiteren danke ich Herrn Dr. Torsten Hoppe-Tichy dafür, dass er mir die Arbeit und Weiterbildung in der Klinischen Pharmazie ermöglicht hat. Besonders dankbar bin ich ihm und dem Bereich Klinische Pharmazie der Apotheke für das entgegen gebrachte Vertrauen und die Flexibilität in meiner Arbeitszeit, was die Projekte Promotion und Familie mit der Arbeit erst vereinbar machte.

Herrn Prof. Dr. David Czock und Herrn Dr. Andreas D. Meid danke ich sehr für ihre bereitwillige, kompetente Unterstützung und Zeit für die aufwendige Patientenaktenanalyse bzw. umfangreiche Statistik.

Herrn Dr. Markus Thalheimer und Herrn Michael Nafe aus der Abteilung Qualitätsmanagement und Medizincontrolling danke ich für die freundliche Zusammenarbeit und Bereitstellung der Abrechnungsdaten.

Den Kodierfachkräften und Ärzten, die mit ihren wertvollen Einschätzungen an der Studie teilnahmen, sei herzlich gedankt. Insbesondere Herr Oliver Roth und Herr Stefan Moschny haben mir wertvolle Einblicke und Denkanstöße gegeben.

Herrn Prof. Dr. Peter A. Ringleb danke ich einerseits für das gelungene Kooperationsprojekt mit seiner Sektion Vaskuläre Neurologie der Neurologischen Klinik, und andererseits für die persönlich und fachlich bereichernde Zusammenarbeit auf Station.

Der gesamten Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie, und Hannas Arbeitsgruppe im Speziellen, danke ich sehr für ihre herzliche Aufnahme, die gute Zusammenarbeit und die Freizeitunternehmungen, welche eine willkommene Abwechslung sind. Insbesondere danke ich Dr. Christine Faller für die akribische Durchsicht dieser Arbeit und die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre im Büro.

Meinen Eltern danke ich für ihre Unterstützung in allen Lebenslagen und ihr uneingeschränktes Vertrauen in mich. Meinen Geschwistern und dem großen Familienkreis bestehend aus Opa, Tanten, Onkels, Cousinen, Cousins samt ihren Familien danke ich für die ausgleichenden Familienfeiern und Unternehmungen.

Meinen Freunden danke ich für ihre Geduld, Verständnis sowie das geteilte Leid in Tiefphasen und die doppelte Freude in Hochphasen.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie: Malte und Tim. Ich bin dankbar für Malte, der tapfer und munter den Alltag mit uns bewältigt. Tim, ich danke dir für deine Unterstützung, dein uneingeschränktes Vertrauen und deine aufbauenden Worte.

Eidesstattliche Versicherung

Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema

Abrechnungsdaten als Basis zur Entwicklung von Präventionsstrategien gegen unerwünschte Arzneimittelereignisse

handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.

Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.

Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.

Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erkläre und nichts verschwiegen habe.

Ort und Datum

Unterschrift