

Die «Stiftung für Arzneimittelsicherheit» SAS/CHDM: Update 2000

Multifunktionale Anwendungen einer pharmakoepidemiologischen Datenbank zur Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und zur Optimierung der Pharmakotherapie im Spital

K. Fattinger^a, M. Roos^b, A. Spiess^{a,c}, P. Vergères^c, S. Braunschweig^c,
G. A. Kullak-Ublick^a, R. L. Galeazzi^d, F. Follath^c, A. Schaffner^f,
T. Gasser^b, P. J. Meier-Abt^a

- ^a Abteilung Klinische Pharmakologie und Toxikologie,
Departement Innere Medizin, Universitätsspital Zürich
^b Biostatistik, ISPM, Universität Zürich
^c Stiftung für Arzneimittelsicherheit SAS/CHDM, Zürich/St. Gallen
^d Departement Innere Medizin, Kantonsspital St. Gallen
^e Medizinische Klinik A, Departement Innere Medizin,
Universitätsspital Zürich
^f Medizinische Klinik B, Departement Innere Medizin,
Universitätsspital Zürich

Einleitung

Die «Stiftung für Arzneimittelsicherheit/Comprehensive Hospital Drug Monitoring» (SAS/CHDM) unterstützt ein Projekt, das in erster Linie die quantitative Erfassung und Untersuchung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) und die Verbesserung der Arzneimittelsicherheit im Spital zum Ziele hat. Zu diesem Zwecke wurde 1996 am Universitätsspital Zürich (Innere Medizin, Kliniken A und B) und am Kantonsspital St. Gallen (Innere Medizin, Klinik A) eine anonymisierte pharmakoepidemiologische Datenbank aufgebaut, welche standardisiert Personencharakteristika, individuelle Risikofaktoren, Medikation, klinische Ereignisse (Symptome, Laborresultate) und Krankheitsdiagnosen bei internistischen SpitalpatientInnen erfasst [1]. Die Datenerfassung erfolgt nach dem Prinzip des «Event Monitoring», d.h. die während der Hospitalisation auftretenden klinischen Ereignisse («Events») werden prospektiv, strukturiert und unabhängig von der aktuellen Medikation in die

Datenbank eingegeben. Erst nach Austritt des Patienten wird ein möglicher Zusammenhang zwischen Medikation und erfassten «Events» evaluiert. Dieses Vorgehen minimiert einerseits eine mögliche Verfälschung der Daten durch Selektion bei der initialen Erfassung und garantiert andererseits die Auswertung aller Ereignisse, d.h. auch jener, für die initial kein Zusammenhang mit der Medikation vermutet wurde. Die Organisation des Projektes und die Modalitäten der Datenerfassung und Datenanalyse wurden bereits früher beschrieben [1]. Dasselbe gilt für die bis Ende 1998 (4331 Hospitalisationen) erhaltenen initialen Resultate betreffend Medikamentenexposition, Häufigkeit von medikationsbedingten Ereignissen, Inzidenz und Arten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und prädisponierenden Risikofaktoren [1, 2]. Hier präsentieren wir eine Ausdehnung der Datenanalyse bis Ende 1999 und belegen anhand von konkreten Beispielen die polyvalente Verwendbarkeit der pharmakoepidemiologischen Datenbank für die quantitative Erfassung und Kostenabschätzung von UAW, die Validierung von neuen potentiellen UAW, resp. Arzneimittelinteraktionen, und für die Qualitätssicherung der Pharmakotherapie im Spital.

Epidemiologie von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Spital

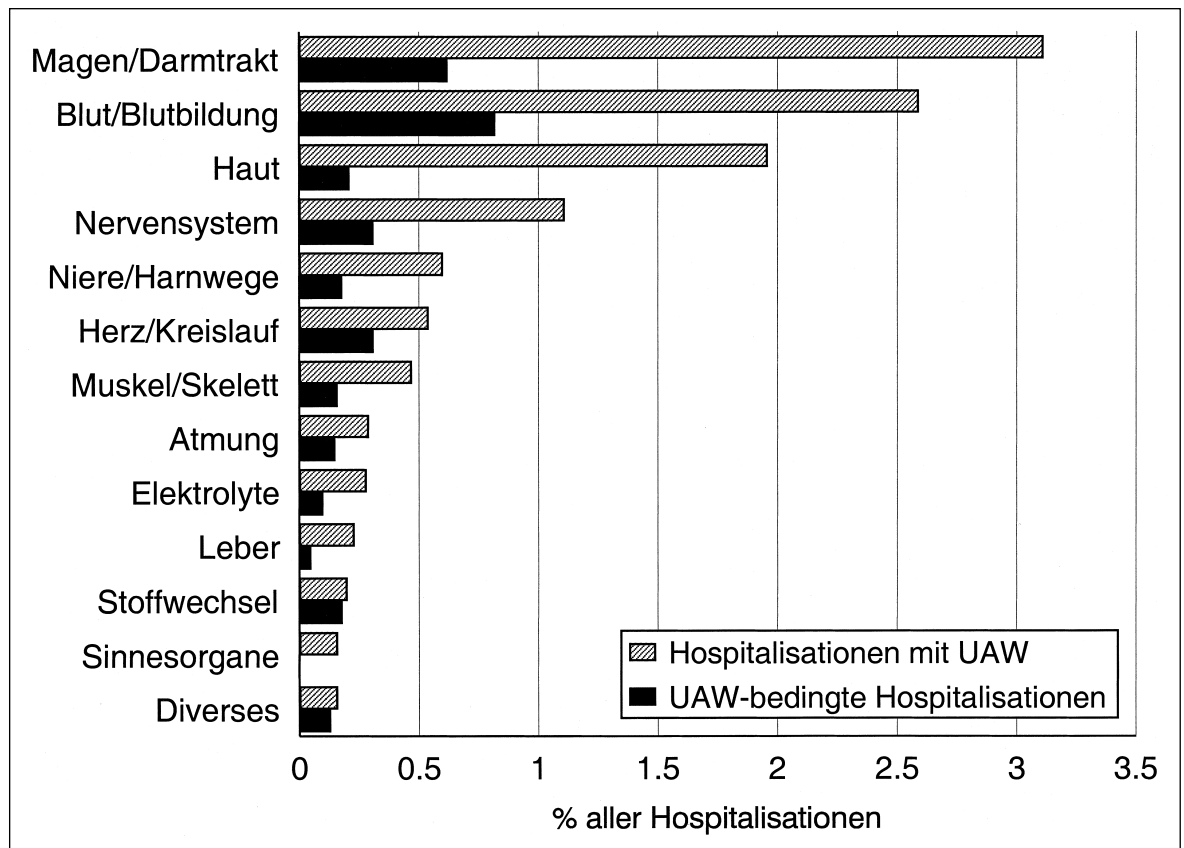
Bis Ende 1999 wurden total 6133 internistische Hospitalisationen (Zürich: 3907; St. Gallen 2226) resp. 5079 individuelle Patienten (Männer: 2982; Frauen: 2097) monitorisiert. Die Diskrepanz zwischen der Anzahl Hospitalisationen und der Anzahl Patienten ergibt sich durch die Mehrfachhospitalisationen mancher Patienten. Das mittlere Alter der Patienten war 59 (± 19) Jahre. Die mittlere Hospitalisationsdauer betrug 14,2 Tage. Die durchschnittliche Anzahl verschiedener, pro Patient am gleichen Tag verabreichter Wirkstoffe betrug 6,2 ($\pm 3,4$), wobei nur Arzneimittel im engeren Sinne (d.h. Ausschluss aller Vitamine, Elektrolyte und Pflanzenpräparate) mitgezählt wurden. Die zwanzig am häufigsten verabreichten Arzneimittel sind in Tabelle 1 zusammengefasst und werden nicht unerwartet vom Schmerzmittel Paracetamol angeführt. Unterschiede im Arzneimittelgebrauch zwischen St. Gallen und Zürich ergaben sich vor allem durch den höheren Anteil von Patienten mit Lungen- und Infektionskrankheiten in St. Gallen und von Patienten mit Herz- und Gefässkrankheiten in Zürich.

Mindestens eine klinisch-relevante UAW wurde in 10% (614) aller Hospitalisationen beobachtet, wobei unter den klinisch-relevanten UAW nur diejenigen medikamentös-bedingten Ereignisse eingeschlossen wurden, welche eine Modifikation der Pharmakotherapie erforderlich machten und/oder mit einer erheblichen Beeinträchtigung für den Patienten einhergingen. In 184 (3%) Fällen waren UAW die eigentliche Hospitalisationsursache. Neun Todesfälle wurden wahrscheinlich durch UAW verursacht, was einer geschätzten Häufigkeit von 1,5‰ aller Hospitalisationen entspricht. Diese Häufigkeiten entsprechen den

Korrespondenz:
Prof. Dr. P. J. Meier-Abt
Universitätsspital Zürich
Departement Innere Medizin
Abt. Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
E-mail: meierabt@kpt.unizh.ch

Abbildung 1

Von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) betroffene Organsysteme.



bereits früher publizierten Zahlen [2] und stimmen auch gut mit neuesten Schätzungen aus Frankreich überein [3]. Die meisten UAW wurden mit Zytostatika beobachtet, gefolgt von Cyclosporin A, Antibiotika, Virostatika, nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSEH), Antikoagulantien, Digoxin, Opiaten/Opioiden, ACE-Hemmern und Heparinen. Die häufigsten Manifestationsorte von unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren der Gastrointestinaltrakt (3,1% aller Hospitalisationen), das Blut bzw. die Blutbildung (2,6%), die Haut (2%) und das Nervensystem (1,1%) (Abb. 1). Die wichtigsten mit diesen Organsystemen assoziierten UAW waren durch NSEH induzierte gastrointestinale Blutungen, Zytostatika bedingte hämatologische Zytopenien, Arzneimittel-exantheme und durch Neuroleptika induzierte Dyskinesien. Unter den renalen UAW war eine Verschlechterung der Nierenfunktion nach Einnahme von NSEH besonders zahlreich vertreten.

Kosten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Spital

Frühere Schätzungen haben gezeigt, dass im Rahmen dieses Projektes erfasste klinisch-relevante UAW zu einer medianen Verlängerung der Hospitalisationsdauer von 8,2 Tagen führen [2]. Für die 614 Hospi-

talisationen mit klinisch-relevanten UAW ergibt dies somit eine Verlängerung der Hospitalisationen um insgesamt 5035 Tage. Dazu kommen 184 Spitaleinweisungen wegen UAW, die auf der Basis einer durchschnittlichen Hospitalisationsdauer von 14,2 Tagen für weitere 2613 Hospitalisationstage verantwortlich waren. Insgesamt waren also 7648 Spitaltage durch UAW verursacht, was 8,8% der total erfassten 87 089 Hospitalisationstage entspricht.

Das bedeutet, dass UAW für eine durchschnittliche Verlängerung jeder einzelnen Hospitalisation um 1,3 Tage verantwortlich waren. Diese Resultate stimmen gut mit vergleichbaren internationalen Schätzungen überein [4–6] und bestätigen, dass UAW bei hospitalisierten Patienten ein wichtiges ökonomisches Problem im Spital darstellen. Das heisst, verstärkte Anstrengungen in der standardisierten Erfassung von UAW und der Optimierung der Pharmakotherapie (z.B. individualisierte Arzneimitteltherapie) bei hospitalisierten Patienten scheinen nicht nur aus Gründen der Arzneimittelsicherheit, sondern auch aus gesundheitsökonomischer Sicht gerechtfertigt [7]. Dabei gilt es allerdings zu bedenken, dass wir den Anteil an effektiv vermeidbaren UAW bei unseren teilweise schwerkranken und polymorbiden Patienten (noch) nicht kennen und deshalb das Sparpotential von Präventivmassnahmen zurzeit nicht zuverlässig einschätzen können.

Tabelle 1

Die zwanzig am häufigsten verwendeten Medikamente.

	Gesamt n (%)	KSSG n (%)	USZ n (%)
Paracetamol	2862 (47)	1172 (53)	1690 (43)
Dalteparin	1821 (30)	832 (37)	989 (25)
Acetylsalicylsäure	1815 (30)	487 (22)	1324 (34)
Furosemid	1796 (29)	553 (25)	1243 (32)
Oxazepam	1559 (25)	461 (21)	1098 (28)
Ipratropium	1258 (21)	704 (32)	554 (14)
Salbutamol	1161 (19)	595 (27)	566 (14)
Metoclopramid	1120 (18)	311 (14)	809 (21)
Enalapril	1095 (18)	328 (15)	767 (20)
Tramadol	1088 (18)	448 (20)	640 (16)
Omeprazol	1078 (18)	356 (16)	722 (18)
Heparin	1019 (17)	349 (16)	670 (17)
Glyceryltrinitrat	989 (16)	234 (11)	755 (19)
Morphin	970 (16)	307 (14)	663 (17)
Amoxicillin	914 (15)	548 (25)	366 (9)
Clavulansäure	854 (14)	536 (24)	318 (8)
Prednison	848 (14)	318 (14)	530 (14)
Phenprocoumon	813 (13)	216 (10)	593 (15)
Lorazepam	666 (11)	169 (8)	497 (13)
Laktulose	634 (10)	3 (0,1)	631 (16)

Die Zahlen entsprechen der Anzahl Patienten, die das entsprechende Medikament mindestens einmal erhalten hatten. Die erste Spalte betrifft die Gesamtzahl der Anwendungen, die zweite Spalte die Anwendungen im Kantonsspital St. Gallen (KSSG) und die dritte Spalte die Anwendungen im Universitätsspital Zürich (USZ).

Keine Medikamenteninteraktion zwischen therapeutischen Dosen von Paracetamol und Phenprocoumon

In einer Fall-Kontroll-Studie wurde kürzlich eine deutliche Verstärkung der antikoagulatorischen Wirkung von Warfarin (= gebräuchliches Coumarinderivat in den USA) durch regelmässige Einnahme von therapeutischen Paracetamoldosen beobachtet [8]. In anderen Studien konnte eine solche Interaktion allerdings nicht nachgewiesen werden [9]. Da Paracetamol bei antikoagulierten Patienten als Mittel der Wahl gegen leichtere und mittlere Schmerzzustände gilt, haben wir an Spezialkohorten innerhalb des SAS/CHDM-Projektes die Frage einer möglichen Interaktion zwischen Paracetamol und Phenprocoumon (Marcoumar®) untersucht [10]. Als Datenbasis dienten die bis Ende 1997 prospektiv erfassten 2500 Hospitalisationen. Unter 147 mit Phenprocoumon antikoagulierten, vergleichbaren Fällen fanden sich 29 Patienten, die an drei aufeinanderfolgenden Tagen vor der INR-(Quick-)Bestimmung zusätzlich Paracetamol ($\geq 1,3$ g/Tag) eingenommen hatten. Die INR-

Werte in dieser Paracetamolgruppe waren mit $2,2 \pm 0,6$ (Mittelwert \pm SD) nicht signifikant verschieden vom mittleren INR-Wert ($2,0 \pm 0,8$) in den mit Phenprocoumon allein behandelten Patienten [10]. Diese Resultate sprechen gegen eine klinisch-relevante Interaktion zwischen therapeutischen Dosen von Paracetamol und Phenprocoumon und stimmen mit den allgemeinen klinischen Erfahrungen überein. Dieses Beispiel zeigt, dass sich die pharmakoepidemiologische SAS/CHDM-Datenbank grundsätzlich auch für die Validierung von vermuteten neuen UAW und/oder Arzneimittelwechselwirkungen eignet. Da neue UAW meist im Rahmen von Spontanmeldesystemen entdeckt werden (sog. «Hypothesengenerierung»), ergänzt die SAS/CHDM-Datenbank die Spontanerfassung von UAW komplementär und würde sich, allerdings nur nach wesentlicher Erweiterung, innerhalb einer umfassenden (nationalen) Pharmakovigilanz durchaus auch als eigentliches «Hypothesentestsystem» eignen.

Arzneimitteltherapie («drug utilisation») bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Schliesslich testeten wir die SAS/CHDM-Datenbank auf ihre Eignung als Instrument zur Qualitätssicherung der Arzneimitteltherapie im Spital. Bei 875 zwischen 1996 und 1998 prospektiv erfassten Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) wurde die applizierte Arzneimitteltherapie («drug utilisation») mit den «state-of-the-art guidelines» der Standardliteratur verglichen [11]. Berücksichtigt wurden dabei die folgenden kardiovaskulären Wirkstoffgruppen: Thrombozytenaggregationshemmer (TZA), Betablocker, Lipidsenker, ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und orale Antikoagulantien. Kurz zusammengefasst zeigten sich folgende Resultate [12]:

1. Patienten mit erlittenem akutem Herzinfarkt erhielten eine konsequentere Sekundärprävention mit TZA, Betablockern und Lipidsenkern als die übrigen Patienten mit KHK.
2. Betablocker wurden bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu restriktiv eingesetzt.
3. 8,3% der Patienten mit KHK erhielten keine TZA und 9,9% keine Betablocker, obwohl keine Kontraindikationen gegen diese indizierten Medikationen vorlagen. Diese Zahlen entsprechen den internationalen Erfahrungen [13, 14] und weisen darauf hin, dass ca. 10% der Patienten mit KHK eine ungenügende medikamentöse Sekundärprävention erhalten.
4. Nur ca. die Hälfte aller Patienten mit behandlungsbedürftigen erhöhten Cholesterinwerten im Blut erhielten auch tatsächlich eine medikamentöse Therapie mit Lipidsenkern, was ebenfalls im Einklang mit internationalen Erfahrungen steht [15, 16]. Da die meisten unserer Patienten ohne Lipidsenker weniger als 71 Jahre alt waren, kann die Vorenthaltung der Lipidsenkertherapie nicht allein durch «hohes Alter» begründet sein.

Diese Resultate zeigen, dass der hohe Detaillierungsgrad es erlaubt, die SAS/CHDM-Datenbank auch für die Abklärung von gezielten Fragen zum Medikamentengebrauch und zu spezifischen Therapiemodalitäten zu verwenden, und somit das SAS/CHDM-Projekt auch zur Qualitätssicherung und Optimierung der Pharmakotherapie im Spital einzusetzen.

Fazit

Das SAS/CHDM-Projekt ist unseres Wissens zurzeit die einzige umfassende Datenbank zur prospektiven und quantitativen Erfassung und Abklärung von UAW und zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit im Spital. Die Analyse der bis Ende 1999 monitorierten 6133 internistischen Hospitalisationen zeigt, dass sich die UAW-Erfassung mittels «Event Monitoring» bewährt und zu international vergleichbaren Resultaten bezüglich Arzneimittelrisiken bei hospitalisierten Patienten führt. Das Prinzip des «Event Monitoring» bedingt allerdings ein relativ aufwendiges (tägliches) Erfassen von Beschwerden und Symptomen direkt am Patientenbett, da die meisten dieser «Ereignisse» weder in den Enddiagnosen noch in den Spitalaustrittsberichten aufgeführt werden. Zudem muss die Anzahl eingeschlossener Patienten in naher Zukunft noch wesentlich erhöht werden und sollte idealerweise auch Patienten aus nicht-internistischen Disziplinen und von kleineren Spitälern umfassen, um die pharmakoepidemiologische Relevanz der Datenbank zu erhöhen. Die dazu nötigen Investitionen lohnen sich um so mehr, je multifunktionaler die Datenbank genutzt werden kann. Unsere Resultate und Erfahrungen zeigen, dass die SAS/CHDM-Datenbank, obwohl primär für «drug safety»-Zwecke konzipiert, auch für die Abklärung von pharmakoökonomischen, mechanistischen und qualitätsorientierten Fragestellungen geeignet ist. Diese multifunktionale Verwendbarkeit eröffnet die Möglichkeit, die SAS/CHDM-Datenbank in Zukunft noch viel mehr als umfassendes Werkzeug zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit und zur Optimierung der Pharmakotherapie im Spital einzusetzen.

Anmerkung

Die «Stiftung für Arzneimittelsicherheit/Comprehensive Hospital Drug Monitoring» (SAS/CHDM) wird von den pharmazeutischen Firmen Aventis, Bayer AG, GlaxoWellcome, Novartis, Roche, von H+ die Spitäler der Schweiz und von der Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte (FMH) getragen. Vertreter der FMH und Stiftungsratspräsident ist Dr. Max Giger, dem wir für seinen Einsatz zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit und zur Optimierung der rationalen Pharmakotherapie bestens danken. Das SAS/CHDM-Projekt erhält zusätzliche Einnahmen, indem es die pharmakoepidemiologische Datenbank zur Untersuchung von speziellen Fragestellungen für interessierte Auftraggeber nutzen kann.

Literatur

- 1 Fattinger KE, Roos M, Vergères P, Hostenstein C, Kind B, Stocker DN, et al. Die «Stiftung für Arzneimittelsicherheit SAS/CHDM»: strukturierte Datenerfassung und erste Resultate zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei hospitalisierten, internistischen Patienten. *Schweiz Ärztezeitung* 1998; 79:2615-8.
- 2 Fattinger KE, Roos M, Vergères P, Hostenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:158-67.
- 3 Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* 2000; 320:1036.
- 4 Moore N, D Lecointre, C Noblet, Mabile M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:301-8.
- 5 Classen DC, Pestotnik SL, Evans S, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277:301-6.
- 6 Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997;277:307-11.
- 7 White TJ, Arakelian A, Rho JP. Counting the costs of drug-related adverse events. *Pharmacoeconomics* 1999;15:445-8.
- 8 Hylek EM, Helman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998;279:657-62.
- 9 Kwan D, Bartle WR, Walker SE. The effects of acetaminophen on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol* 1999;39:68-75.
- 10 Masche U, Frisullo R, Braunschweig S, Meier-Abt PJ, Roos M, Fattinger KE. Gibt es eine Arzneimittel-Interaktion zwischen Paracetamol und Phenprocoumon? – Eine Analyse bei Patienten aus dem comprehensive hospital drug monitoring (CHDM) des Universitätsspitals Zürich und Kantonsspitals St. Gallen. *Schweiz Med Wochenschr.* 1999;129(Suppl 105/III): 35S.
- 11 Spiess A. Kardiovaskuläre Pharmakotherapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit: Medikamentengebrauch und Einflussfaktoren. Dissertation Universität Zürich 2000.
- 12 Spiess A, Frisullo R, Stocker D, Kullak-Ublick GA, Braunschweig S, Follath F, et al. Kardiovaskuläre Pharmakotherapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit: Medikamentengebrauch und Einflussfaktoren (Eine Studie im Rahmen der Stiftung Arzneimittelsicherheit SAS/CHDM Zürich/St. Gallen). *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130(Suppl 115):29S.
- 13 Woods KL, Ketley D, Lowy A, Agusti A, Hagn C, Kala R, et al. Beta-blockers and antithrombotic treatment for secondary prevention after acute myocardial infarction. Towards an understanding of factors influencing clinical practice. The European Secondary prevention Study Group. *Eur Heart J* 1998;19:74-9.
- 14 Marciniak TA, Ellerbeck EF, Radford MJ, Kresowik TF, Gold-JA, Krumholz HM, et al. Improving the quality of care for medicare patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1998;279:1351-7.
- 15 Majumdar SR, Gurwitz JH, Soumerai SB. Undertreatment of hyperlipidemia in the secondary prevention of coronary artery disease. *J Gen Intern Med* 1999;14:711-7.
- 16 Miller M, Byington R, Hunninghake D, Pitt B, Furberg CD. Sex bias and underutilisation of lipid lowering therapy in patients with coronary artery disease at academic medical centers in the United States. *Arch Intern Med* 2000;160:343-7.