

ADE Projekt Endbericht

Arzneimittelsicherheit — Krankenhausaufenthalte infolge unerwünschter Arzneimittelwechselwirkungen

Arbeitsgemeinschaft

Medizinische Universität Wien

Universität Wien

CeMSIIS

Fakultät für Informatik

Univ.-Prof. DDr. Wolfgang DORDA

Ao. Univ.-Prof. Dr.Karl FRÖSCHL

Ao. Univ.-Prof. Dr. Georg DUFTSCHMID

Univ.-Prof. Dr. Wilfried GROSSMANN

Ao. Univ.-Prof. Dr. Walter GALL

DI Dr. Milan HRONSKÝ

Lisa NEUHOFER BBakk.

DI Christoph RINNER

Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie

Dr. Beatrice MARZLUF

Ao. Univ.-Prof. Dr.med. Michael WOLZT

Korrespondenzadresse

Ao. Univ.-Prof. Dr. Walter GALL

walter.gall@meduniwien.ac.at

Institut für Medizinisches Informationsmanagement und Bildverarbeitung
Zentrum für Medizinische Statistik, Informatik und Intelligente Systeme
Medizinische Universität Wien, Spitalgasse 23, A-1090 Wien

Wien, im September 2012

Inhalt

Summary	4
Zusammenfassung.....	5
1 Motivation.....	6
2 Ziel.....	7
3 Zusammenführen der unterschiedlichen Datenquellen.....	9
3.1 GAP-DRG-Datenbank.....	9
3.2 ICD-Codes zur Identifikation von ADE	9
3.2.1 ICD-Codes von Stausberg.....	10
3.2.2 Österreichische ICD-Codes	11
3.2.3 Zusätzliche Expertenwahl von ICD-Codes.....	12
3.3 Austria-Codex-Integration in GAP-DRG-Datenbank	12
3.4 Kollektivbildung	13
3.5 Das ADE-Datenmodell	15
3.5.1 ADE-ICD-Codes.....	17
3.5.2 Austria-Codex Integration	17
3.5.3 Personen und Aufenthalte	18
3.5.4 Medikationen.....	19
3.5.5 Interaktionsrisiken bei Krankenhausaufenthalten	21
4 Auswertungen.....	23
4.1 Deskriptive Auswertung des Kollektiv	23
4.1.1 Personen mit ADE-Diagnosen nach Geschlecht und Altersverteilung	23
4.1.2 Bundesländervergleich der Personen mit Medikamenteninteraktionen	25
4.1.3 Anzahl der Aufenthalte pro Person	26
4.2 Vergleich mit AGES-Meldungen und Diagnosen in Deutschland	27
4.2.1 Vergleich der HV-Diagnosen mit AGES-Meldungen	27
4.2.2 Vergleich mit Diagnosen in Deutschland.....	29
4.3 Verschriebene Medikamente	33
4.3.1 Beispieldaten zu einer PatientIn.....	34
4.4 Risikopotential von 2er-Kombinationen laut Austria-Codex.....	35
ADE Projekt Endbericht	2

4.4.1	Periodizität und zeitliche Einschränkung der Interaktionsrisiken	35
4.4.2	Interaktionshinweise und Diagnosen bei Krankenhausaufenthalten	38
4.4.3	Zusammenhang ICD-Code und Interaktionsmeldung	39
4.4.4	ICD-Codes bei Krankenhausaufenthalten mit Interaktionshinweisen	41
4.4.5	Interaktionshinweise die vor und nach Krankenhausaufenthalt auftreten ...	42
4.5	Muster von BehandlerInnen bei Interaktionsrisiken	45
4.6	Analyse von 2-er Substanzgruppenkombinationen mittels Warenkorbanalyse	49
4.6.1	Kollektiv	50
4.6.2	Darstellung der Ergebnisse der Warenkorbanalyse	50
4.6.3	Ergebnisse der Warenkorbanalyse mit zwei Substanzgruppen	51
4.7	Multiple Medikamentenwechselwirkungen	53
4.7.1	Häufigste Substanzgruppenkombinationen laut Warenkorbanalyse	53
5	Diskussion	55
6	Schlussfolgerung und Empfehlung.....	56
7	Abkürzungsverzeichnis.....	57
8	Abbildungsverzeichnis	58
9	Tabellenverzeichnis.....	59
10	Referenzen	61

Summary

Background: In the public health sector a variety of data sources for administrative data documented by different care providers for different reasons exists. One goal of the section of Evidence Based Medicine from the Main Association of Austrian Social Security Institutions is to analyze and evaluate the usefulness of these data sources for health care policy. Different data sources were combined into the GAP-DRG database to contain among other things hospitalization data, patient treatments received from resident physicians, administered medications dispensed at pharmacies from the years 2006 and 2007.

Goal: The aim of this project was to analyze adverse drug interactions (ADEs) based on the diagnoses of hospitalizations.

Method: To provide a basis for broad research purposes, relevant ICD-codes and the Austrian Codex have been integrated with the GAP-DRG database. 505 ICD-10 diagnoses related to adverse drug events previously published for Germany formed the initial point. These were adapted for Austria and additionally reduced to only containing codes which were, with a highly likelihood, responsible for an ADE between two medications. The analysis of the treatment chains of the patient cohort having these diagnoses was performed with exploratory methods.

Results: For the resulting 158 diagnoses, twenty thousand hospitalizations in a period of five quarters have been located. Which medications were received before and after a hospitalization and whether combinations of medications are known to be responsible for adverse drug events have been analyzed. Additionally we searched for patterns of care providers and used the market basket analysis to find combinations of different medications with no documented adverse drug event.

Conclusion:

A systematic analysis of existing data source can help to identify adverse drug events. However, the clinical severity of an interaction risk cannot be assessed based on the used data sets. To avoid the risk of interactions, the extensions or changes of prescriptions by other physicians is an important approach. The produced methods and data build the base for further research. The application of market basket analysis will be refined as part of a master thesis.

Recommendation: The diagnoses documented with a hospitalization are not sufficient to determine the clinical severity of an adverse drug event. It should be further analyzed in terms of causal relationships. Within a study, indicators for hospital admissions in relation with pre-medication could be documented. The observed cohort could be restricted to persons where the greatest accumulation of potential interactions is suspected.

Zusammenfassung

Hintergrund: Im Gesundheitswesen wird eine Vielzahl von administrativen Daten von verschiedenen medizinischen Leistungserbringern für unterschiedliche Zwecke gesammelt. Ein Ziel der Abteilung für Evidenzbasierte Medizin im Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherung ist die Nutzung dieser Daten für gesundheitspolitische Fragestellungen zu analysieren und zu evaluieren. Es wurden verschiedene Datenquellen in der Forschungsdatenbank GAP-DRG integriert, die unter anderem Krankenhausdiagnosen, Medikationen und Leistungen niedergelassener ÄrztInnen aus den Jahren 2006 und 2007 enthält.

Ziel: Ziel dieses Projekts war die Analyse unerwünschter Arzneimittelwechselwirkungen (UAWs) auf Basis der Diagnosen bei Krankenhausaufenthalten.

Methode: Um eine Basis für breite Analysemöglichkeiten zu schaffen wurden UAW-relevante ICD-Codes und der Austria Codex mit der GAP-DRG Datenbank integriert. Ausgangspunkt waren 505 ICD-10-Codes, die in einer Studie in Deutschland als Krankenhausdiagnosen identifiziert wurden, die möglicherweise in Zusammenhang mit einem unerwünschten Arzneimittelereignis stehen. Diese Codes wurden für Österreich adaptiert und von Experten auf die Menge eingeschränkt, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit ein Interaktionsrisiko zwischen zwei Medikamenten besitzen. Die Analyse der Behandlungsketten des Patientenkollektives mit diesen Diagnosen wurde mit explorativen Methoden durchgeführt.

Ergebnisse: Mit den 158 ausgewählten Diagnosen wurden zwanzigtausend Krankenhausaufenthalte in einem Zeitraum von fünf Quartalen gefunden. Die Medikamente, die eine Person vor und nach diesen Krankenhausaufenthalten verordnet bekam, wurden hinsichtlich Interaktionspotenziale laut Austria Codex analysiert und die Muster von den beteiligten ärztlichen Fachgruppen dargestellt. Zusätzlich wurden mit einer Warenkorbanalyse häufig auftretende Kombinationen von Medikamenten identifiziert, bei denen kein Interaktionshinweis im Austria Codex enthalten ist.

Schlussfolgerung: Unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen können durch systematische Untersuchungen von existierenden Datenbanken identifiziert werden. Der klinische Schweregrad eines Interaktionsrisikos ist jedoch aus den verwendeten Datensätzen nicht beurteilbar. Zur Vermeidung von Interaktionsrisiken ist die Weiterverordnung oder Neueinstellung von Arzneimitteln durch ÄrztInnen anderer Fachrichtungen ein wichtiger Ansatzpunkt. Die produzierten Methoden und Ergebnisse bilden eine Basis für weitere Forschungen. Die Anwendung der Warenkorbanalyse zur Identifikation von Interaktionspotenzialen wird in einer Magisterarbeit weiter analysiert.

Empfehlung: Die Analyse von Krankenhausdiagnosen erfasst nicht die klinische Relevanz einer möglichen Medikamenteninteraktion. Es sollte hinsichtlich Kausalzusammenhänge weiter analysiert werden. Es könnten in einer Studie die Indikationen für stationäre Aufnahmen in Zusammenhang mit einer vorbestehenden Medikation dokumentiert werden. Dabei könnte das betrachtete Kollektiv auf Personen eingeschränkt werden, bei dem die größte Häufung möglicher Interaktionen vermutet wird.

1 Motivation

Für das Gesundheitswesen gibt es eine Vielzahl von administrativen Daten, die von verschiedenen medizinischen Leistungserbringern für unterschiedliche Zwecke gesammelt werden. Ein Ziel der Abteilung für evidenzbasierte Medizin im Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger (HV) ist, die Möglichkeiten der Nutzung dieser Daten für gesundheitspolitische Fragestellungen gemeinsam mit universitären Forschungseinrichtungen zu evaluieren. Dazu wurde aus verschiedenen Quellen ein Datenkörper erstellt, der Informationen über einen großen Teil der in den Jahren 2006 und 2007 erbrachten medizinischen Leistungen enthält.

In diesem Projekt wurde analysiert, ob sich aus diesen Daten Erkenntnisse über den Umfang und die Art von sogenannten „Adverse Drug Events“ (ADE) gewinnen lassen. Bedingt durch die Tatsache, dass die Einnahme einer Vielzahl von Medikamenten gerade in der Gesundheitsvorsorge von älteren Menschen eine große Rolle spielt, hat die Frage von unerwünschten Wechselwirkungen von Medikamenten mit gesundheitlichen Folgeerscheinungen in den letzten Jahren in der Gesundheitspolitik in Österreich und auch international große Bedeutung erlangt.

Unter Adverse Drug Events (ADE) versteht man jedes unerwünschte Ereignis das in Verbindung mit der Anwendung von Arzneimittel steht (1), es werden also Medikationsfehler und Adverse Drug Reactions (ADR) zusammen betrachtet. Es wird geschätzt, dass der Anteil der Krankenhausaufnahmen die auf ADEs zurückzuführen ist ungefähr 2-6 % beträgt (2-4), bei älteren Personen steigt dieser Anteil noch beträchtlich (5).

Eine wesentliche Herausforderung bei der Verwendung der administrativen Daten stellt die Abgrenzung der für die Frage relevanten Grundgesamtheit, die Definition eines geeigneten zeitlichen Bezugsrahmens und die Angleichung der Terminologie mit anderen substanzwissenschaftlichen Quellen dar. Im konkreten Fall waren dies Überlegungen hinsichtlich des zeitlichen Zusammenhanges der Verordnungen von Medikamenten und Krankenhausaufenthalten, die durch ICD-Codes als ADEs identifiziert werden können, der Abgleich der Terminologie mit dem Austria Codex über das Risikopotential von Medikamenten, und die Vergleichbarkeit mit Ergebnissen von verschiedenen Studien zu diesem Thema.

2 Ziel

Ziel des Projekts ist die Analyse unerwünschter Arzneimittelwechselwirkungen auf Basis der Diagnosen bei Krankenhausaufenthalten. Als Datenbasis werden die pseudonymisierten Abrechnungsdaten des Hauptverbands der österreichischen Sozialversicherungsträger der Jahre 2006 und 2007 verwendet.

Im Projekt, welches einerseits auf Vorarbeiten der Abteilung für evidenzbasierte Medizin des HV und andererseits auf österreichischen und internationalen Studien (6, 7) aufbaut, wird die Thematik ADE untersucht. Im speziellen fokussieren wir uns auf die Interaktionsrisiken zwischen zwei unterschiedlichen Medikamenten. Im Rahmen des Projekts wird von den Krankenhaus-Diagnosen (ICD-Codes) einer Studie von Stausberg in Deutschland (6) ausgegangen, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Hinweis auf Adverse Drug Events als Grund eines Krankenhausaufenthalts liefern.

Das Projekt ist in folgende Punkte gruppiert, die sich auch in den Kapiteln 4.1 - 4.7 widerspiegeln.

- a) Im ersten Schritt wird als Ausgangspunkt weiterer Analysen ein Kollektiv von PatientInnen gebildet, bei welchen im Rahmen eines stationären Aufenthalts eine Diagnose mit einem dieser ICD10-Codes dokumentiert wurde.
- b) Sind die so gefundenen Zahlen an Adverse Drug Events in Österreich mit der Anzahl an ADE-Meldungen bei der AGES PharmMed vergleichbar? Durch diesen überblicksartigen Vergleich soll ein Hinweis auf die Aussagekraft der beiden Datenflüsse „ICD-Codes mit Hinweis auf ADE-Ereignis“ und AGES-Meldungen (insgesamt 766 in den Jahren 2006/2007) ermöglicht werden.
- c) **Welche Medikamente** wurden den PatientInnen dieses Kollektivs (in einem Zeitintervall Delta t) vor diesen Krankenhausaufenthalten verschrieben?
- d) Sind bei den so gefundenen Medikamenten 2-er Kombinationen enthalten, deren **Risikopotential im Austria Codex** belegt ist?
- e) Wie oft waren unter den gefundenen „Medikament-Kombinationen mit Risikopotential“ **unterschiedliche Behandelnde** in der fraglichen Zeit vor diesen Krankenhausaufenthalten beteiligt? Können dabei typische **Muster von BehandlerInnen und Leistungen** gefunden werden? Insbesondere soll untersucht werden, ob sich Behandlungsprozesse mit einem erhöhten Risiko identifizieren lassen.

- f) Treten bei den verabreichten Medikamenten *vor* den spezifizierten Krankenhaus-aufenthalten auch solche 2-er Kombinationen auf, deren Risikopotential für adverse Interaktionen **noch nicht im Austria-Codex** enthalten ist?
- g) Sind Analysen von ADEs durch **multiple Medikamentenwechselwirkungen** in der GAP-DRG-Datenbank möglich?

Im folgenden Kapitel wird beschrieben wie die Daten aus der GAP-DRG-Datenbank aufbereitet wurden. Es wird der aktuelle Datenbestand, die verwendeten ICD-Codes und deren Zustandekommen, die Interaktionsprüfung mittels Austria-Codex sowie die Kombination aller Datenquellen in einem eigenen Schema in der GAP-DRG-Datenbank beschrieben. Dies ist die Grundlage für die weiteren Kapitel in denen die Ergebnisse der Fragestellungen aus dem Projektantrag präsentiert werden. Weitere Ergebnisdetails sind in den beigelegten Excel-Dateien mit den Namen der entsprechenden Kapitel enthalten.

3 Zusammenführen der unterschiedlichen Datenquellen

Als Datenbasis dienten vier unterschiedliche Datenquellen:

- GAP-DRG-Datenbank
- ICD-Codes
- Austria-Codex
- Statistik Austria

Die ersten drei Datenquellen wurden in das Datenbank-Schema „ADE“ integriert (siehe Kapitel 3.5). Die Daten der Statistik Austria, als vierte Datenquelle, wurden nur herangezogen um einen Vergleich des durch ADE-Diagnosen gebildeten Patientenkollektivs mit der Bevölkerungsstatistik herzustellen (siehe Kapitel 4.1).

3.1 GAP-DRG-Datenbank

Für jeden stationären Krankenhausaufenthalt in Österreich wird eine verpflichtende Dokumentation eines Basisdatensatzes vorgeschrieben. Das sogenannte Minimum Basic Data Set (MBDS) enthält neben demografischen Daten zu den PatientInnen und administrativen Daten zum konkreten Krankenhausaufenthalt unter anderem auch die Hauptdiagnose und relevante Zusatzdiagnosen mittels ICD-10 (8) kodiert.

In der GAP-DRG-Datenbank des Hauptverbandes der Österreichischen Sozialversicherungsträger werden die pseudonymisierten Abrechnungsdaten aller Sozialversicherungsträger und die MBDS-Daten in verknüpfter Form zur Verfügung gestellt. Im Rahmen dieses Projekts wird das in der GAP-DRG-Datenbank zur Verfügung gestellte Matching zwischen diesen beiden Datenquellen verwendet.

Es wurde die "Forschungs-Population" der GAP-DRG-Datenbank verwendet. Dabei handelt es sich um eine unter Berücksichtigung der Datenqualität bereinigte Population (i.e. das Alter und Geschlecht sind größtenteils in den Daten vorhanden).

3.2 ICD-Codes zur Identifikation von ADE

Die Auswahl der ICD-Codes, die Rückschlüsse auf ADEs zulassen, wurde in drei Schritten durchgeführt (siehe Abbildung 1).

Ausgehend von den ICD-Codes von Stausberg/Deutschland (Kollektiv S7) wurden die für Österreich relevanten ICD-Codes ausgewählt (S7-OE). Weiters wurde das Kollektiv auf die ADE-relevantesten 5 Kategorien eingeschränkt (S5-OE). Dieses Kollektiv wurde dann zusätzlich von Pharmakologen speziell für die Vorgaben dieses Projekts eingeschränkt (S5-OE-EX). Die weitere Verwendung der mit diesen ausgewählten Codemengen selektierten Kollektive und die Mengenübersicht der Patientendaten wird in Kapitel 3.4 beschrieben.



Abbildung 1: Schritte zur Auswahl der verwendeten ICD-Codes

3.2.1 ICD-Codes von Stausberg

In einem Projekt am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München wurde für Deutschland eine Zusammenstellung von Codes der ICD-10-GM erarbeitet, die für eine Identifikation von unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE) in Routinedaten genutzt werden kann (6). Die identifizierten Codes stehen für verschiedene Versionen des ICD-10 unter http://www.ekmed.de/routinedaten/download/uae_kodes_20111230.zip zur Verfügung.

Die in (6) ermittelten Codes sind in 7 Kategorien unterteilt, siehe Tabelle 1. Im Rahmen dieses Projekts waren wir an ICD-Codes interessiert, die mit hoher Wahrscheinlichkeit durch unerwünschte Arzneimittelereignisse vergeben wurden. Für die Analysen wurden daher größtenteils die Codes in den fünf Kategorien A.1, A.2, B.1, B.2 und C verwendet.

Tabelle 1:7 Kategorien von ADEs

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

3.2.2 Österreichische ICD-Codes

Neben einer eigenen Version des ICD-10 für Österreich müssen auch die unterschiedlichen Kodiergewohnheiten auf nationaler Ebene berücksichtigt werden. Stausberg verwendete zur Auswahl die Version ICD-10-GM von 2006. Für unsere Arbeit verwendeten wir die HV-Systemdaten-DB-2006. (GAP-DRG Tabelle ICD10_9, Spalte 1).

In Österreich werden Krankenhausdiagnosen mit einem geringeren Detaillierungsgrad dokumentiert als in Deutschland. Ein (Über)-Code wurde nur in unsere Analyse aufgenommen, wenn zu diesem Code alle Unter-codes in Stausberg angegeben sind.

Um zu sehen ob alle Untergruppen des Codes von Stausberg als relevant erachtet werden, wurde für den Vergleich mit den in Österreich nicht so stark separierten Codes folgende Website verwendet: <http://www.dimdi.de/static/de/klasi/diagnosen/icd10/htmlgm2006/fr-icd.htm>. Eine Übersicht der Codes, die durch diese Analyse zusätzlich aufgenommen wurden bzw. durch eine zusätzliche Aufspaltung nicht verwendet werden konnten, ist in Tabelle 2 ersichtlich. Dem Excel zu diesem Kapitel kann eine genaue Auflistung der ICD-Codes mit deren Kollektivzugehörigkeit sowie deren Bezeichnung entnommen werden.

Tabelle 2: Vergleich ICD-Codes von Deutschland und Österreich

Durch unterschiedliche ICD-Codes zwischen den Ländern mussten zusätzliche ICD-Codes aufgenommen bzw. ausgeschlossen werden.

ICD-Code DE (Stausberg)	ICD-Code-OE	Zusätzlich/Ausgeschlossen	ADE-Kategorie	Kommentar
D61.10, D61.18, D61.19	D61.1	Zusätzlich	A1	ICD-Code-DE decken ICD-Code OE ab
D69.52 (A1), D69.53 (A1), D69.57 (C), D69.58 (C), D69.59 (C)	D69.5	Zusätzlich	A1 und C	ICD-Code-DE decken ICD-Code OE ab
F55.0, F55.1, F55.2, F55.3, F55.4, F55.6, F55.8, F55.9	F55	Zusätzlich	B2	ICD-Code-DE decken ICD-Code OE ab
L51.20, L51.21	L51.2	Zusätzlich	C	ICD-Code-DE decken ICD-Code OE ab
N18.80, N18.81, N18.82, N18.83, N18.84, N18.89	N18.8	Zusätzlich	D	ICD-Code-DE decken ICD-Code OE ab
D70.10, D70.11, D70.12, D70.18,	-	Ausgeschlossen	A1	D70.1 Code in OE nicht verwendet

D70.19				
I15.81	I15.8	Ausgeschlossen	D	Nur einer der 2 Unter-codes von I15.8 in Stausberg-Liste vorhanden
R06.88	R06.8	Ausgeschlossen	E	Nur einer der 2 Unter-codes von R06.8 in Stausberg-Liste
R50.2	-	Ausgeschlossen	A1	R50.2 in OE nicht verwendet
X49.9 (B2), Y57.9 (A2), Y59.9 (A2), Y69 (C)	-	Ausgeschlossen	A2, B2, und C	X und Y ICD-Codes in OE nicht verwendet

3.2.3 Zusätzliche Expertenauswahl von ICD-Codes

Da Stausberg an allen ICD-Codes interessiert war, welche durch unerwünschte Arzneimittelereignisse vergeben werden konnten und wir nur an den ICD-Codes interessiert sind, welche durch Medikamenteninteraktionen hervorgerufen worden sind, wurden (durch die Pharmakologen Herr Prof. Wolzt und Fr. Dr. Marzluf, MedUni Wien) von den ICD-Codes von Stausberg diejenigen gestrichen

- welche mit Sicherheit nicht durch Medikamenteninteraktion hervorgerufen wurden (z.B. nur ein auslösendes Medikament), und
- welche, durch im Krankenhaus verabreichte Medikationen ausgelöst wurden (z.B. durch eine Chemotherapie).

Alle zusätzlichen österreichischen ICD-Codes (siehe Tabelle 2) mussten auf Grund der Expertenauswahl wieder herausgenommen werden. Wurde durch die Experten ein deutscher Untercode herausgestrichen konnte der österreichische Übercode nicht mehr verwendet werden.

3.3 Austria-Codex-Integration in GAP-DRG-Datenbank

Im Rahmen des Projekts war es notwendig, das jeweilige Interaktionsrisiko zwischen zwei Medikamenten zu ermitteln. Dazu verwendeten wir den Austria-Codex (Access SIS-Datenbank Stand 06/2008). Der Austria-Codex beinhaltet Fachinformationen über alle in Österreich zugelassenen humanen und veterinären Arzneispezialitäten, ATC-Codes und Interaktionshinweise zwischen Substanzgruppen.

Ziel des Imports des Austria-Codex in die GAP-DRG-Datenbank war es, von ATC-Codes direkt auf die Substanzgruppen und so auf die Wechselwirkungen zwischen ATC-Codes schließen zu können (siehe Abbildung 2). Es wurde daher eine direkte Verknüpfung von ATC-Codes zu Interaktionshinweisen und Substanzgruppen erstellt.

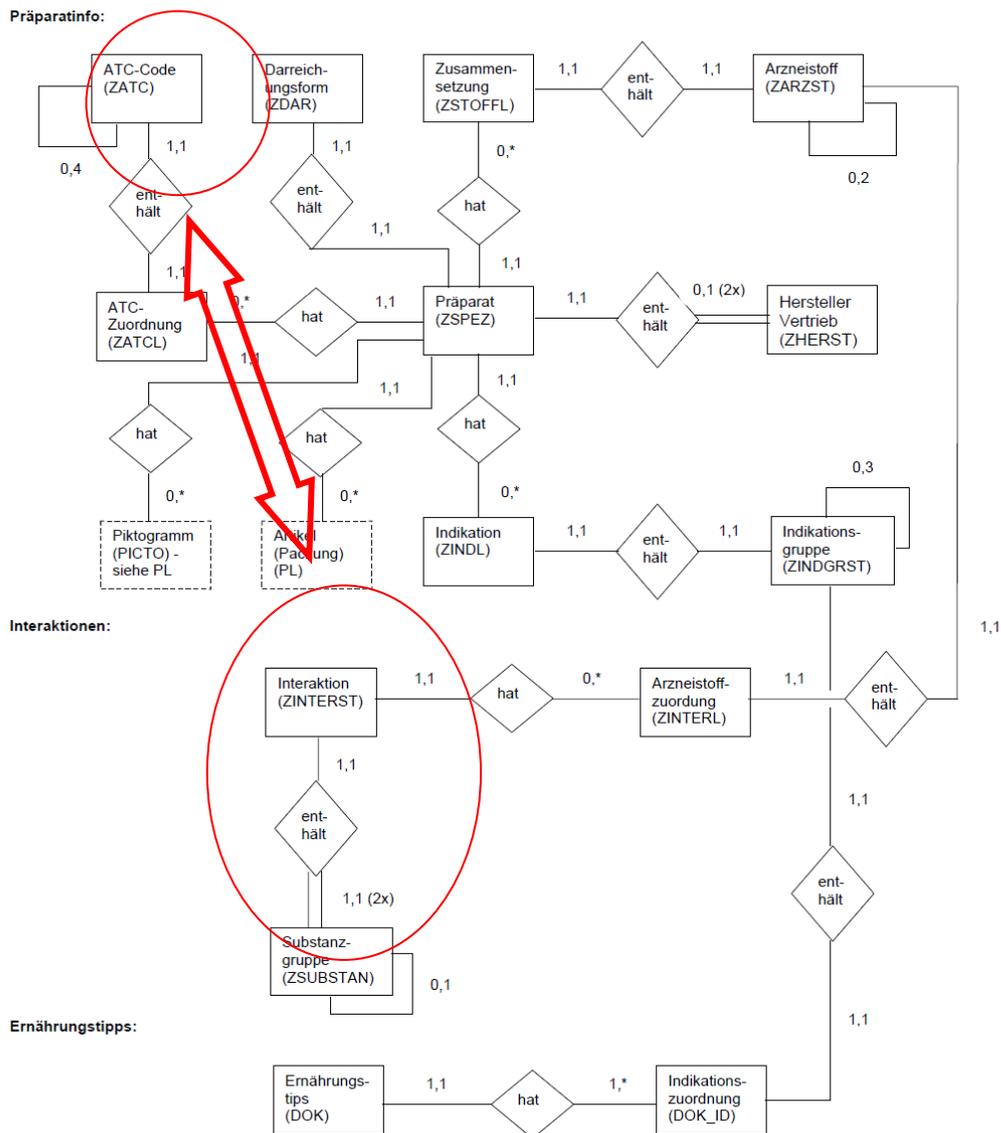


Abbildung 2: ER-Diagramm des Austria-Codex.

3.4 Kollektivbildung

In weiterer Folge unterscheiden wir zwischen den Kollektiven in Abbildung 3, die für die Auswertungen herangezogen wurden. Für die Analyse der Medikationen vor und nach einem Krankenhausaufenthalt wird eine Vorlaufzeit von zwei Quartalen (1.1.2006 bis 30.6.2006), sowie eine Nachlaufzeit von einem Quartal (1.10.2007 bis 31.12.2007) verwendet. Das analysierte Kollektiv umfasst somit die Aufenthalte vom 1.7.2006 bis 30.9.2007 (fünf Quartale).

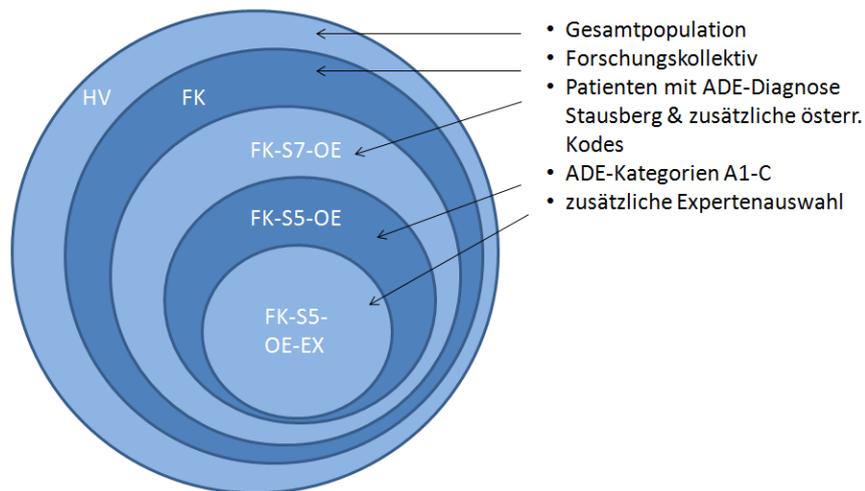


Abbildung 3: Zusammenhang der verwendeten Kollektive.

1. **FK:** Das Forschungskollektiv des Hauptverbandes (GAP-DRG 2006-2007) bildet die Ausgangsdatenmenge (siehe Kapitel 3.1).
2. **FK-S7-OE:** Zuerst wurde das Forschungskollektiv mit ADE-relevanten Krankenhausdiagnosen (7 Kategorien ICD-Codes laut Stausberg, siehe Kapitel 3.2) eingeschränkt. Da sich die ICD-Codes in Deutschland und Österreich unterscheiden wurden zusätzliche Codes aufgenommen (siehe Kapitel 3.2.2).
3. **FK-S5-OE:** Nur die Kategorien A1-C (5-Kategorien)
4. **FK-S5-OE-EX:** In einem weiteren Schritt wurden, durch Experten der Pharmakologie identifizierte, nicht relevante Diagnosen entfernt (siehe Kapitel 3.2.3).

Tabelle 3 zeigt das Mengengerüst der Diagnosen, Aufenthalte und PatientInnen der verwendeten Kollektive.

Tabelle 3: Diagnosen, Aufenthalte und Patienten in den unterschiedlichen Kollektiven

Kollektiv	FK Jahr 2006	FK-S7-OE			FK-S5-OE			FK-S5-OE- EX
		1.7.2006 - 30.9.2007	Jahr 2006	Jahr 2007	1.7.2006 - 30.9.2007	Jahr 2006	Jahr 2007	
Diagnosen		385.637	300.983	303.630	67.330	51.815	52.652	26.699
Aufenthalte	2.217.502	325.594	254.759	257.100	62.538	48.516	48.757	26.394
Patienten	7.511.655	235.262	190.526	191.430	47.071	37.147	37.332	20.515
			347.553			69.694		

In den weiteren Tabellen wird die Gesamtsumme der beobachteten PatientInnen meist leicht von den in der oberen Tabelle stehenden Zahlen abweichen, da einzelne Personen unterschiedliche Einträge in Bezug auf Geschlecht, Bundesland, Geburtsjahr für das Jahr 2006 und das Jahr 2007 haben können. In dem Kollektiv FK-S7-OE gab es in den Jahren 2006

und 2007 347.553 Personen. Personen welche im Jahr 2006 vorkommen, können auch zusätzlich im Jahr 2007 vorkommen. Bei dem Zeitraum zwischen 1.7.2006 und 30.9.2007 handelt es sich um fünf ausgewählte Quartale zwischen 2006 und 2007.

Für den Vergleich der HV-Daten mit der AGES (Kapitel 4.2.1) und Stausberg (Kapitel 4.2.2) wurde das Kollektiv **FK-S7-OE** verwendet. Für alle Analysen der Kapitel 4.3 bis Kapitel 4.7 wurde das Kollektiv **FK-S5-OE-EX** verwendet.

3.5 Das ADE-Datenmodell

Um eine Auswertung der Daten zu ermöglichen, wurden die benötigten Datenquellen (ICD-Codes, Austria-Codex) im Schema "ADE" in der GAP-DRG-Datenbank zusammengefasst (siehe Abbildung 4). Nachfolgend werden die einzelnen Tabellen im Detail beschrieben. Die Skripts zum Erzeugen der Tabellen stehen in den beigelegten Skripts zur Verfügung.

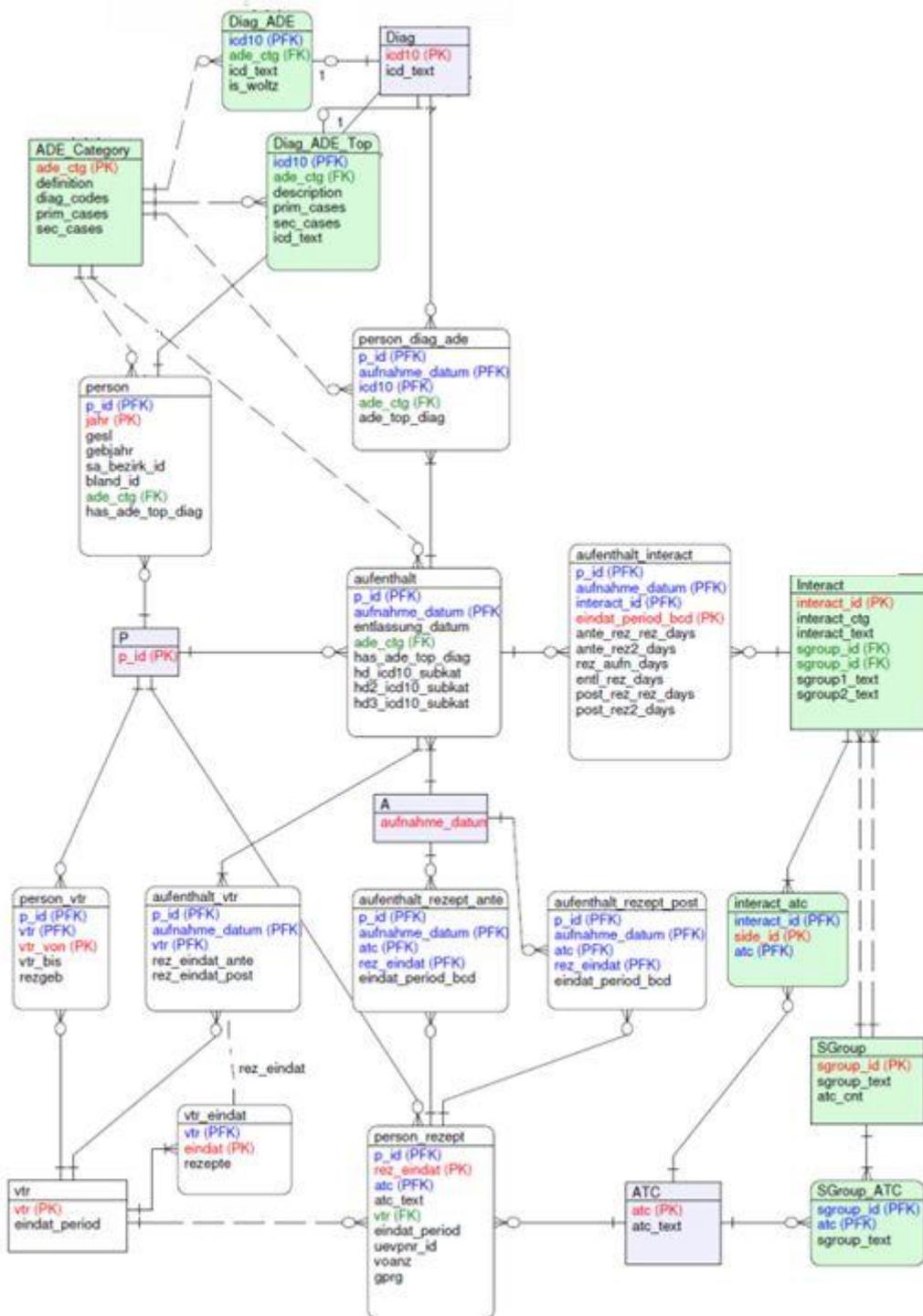


Abbildung 4: ER-Diagramm der Tabellen im ADE-Schema

3.5.1 ADE-ICD-Codes

Die Abbildung 5 zeigt eine Übersicht der Tabellen für die ICD-Codes. In der Tabelle "ade_category" sind die 7 Kategorien von Stausberg abgebildet. Neben der Kategorie (A1-E) werden die Beschreibung, die Anzahl der ICD-Codes und die Anzahl der Fälle angegeben.

In der Tabelle "diag_ade" wurden alle ICD-Codes von Stausberg gespeichert (siehe http://www.ekmed.de/routinedaten/download/uae_kodes_20111230.zip). Es wurden die ICD-Codes von 2006 importiert. Hier wurden auch die zusätzlichen ICD-Codes die für Österreich relevant sind berücksichtigt (Attribut "is_wolzt").

In der Tabelle "diag_ade_top" wurden jeweils die TOP 10 ICD-Codes der Haupt- und Nebendiagnosen inklusive Beschreibung gespeichert, die ADE-Kategorie und die Anzahl der Fälle.

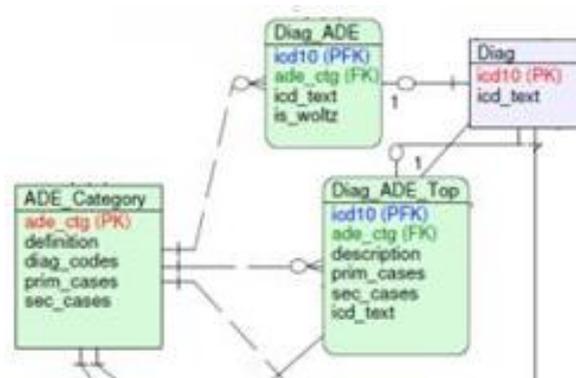


Abbildung 5: ER-Diagramm zu den ADE-ICD-Codes

3.5.2 Austria-Codex Integration

Beim Import des Austria-Codex wurde im ersten Schritt die Hierarchieebene der Tabelle Arzneistoff aufgelöst. Es wurde festgestellt, dass einige Substanzgruppenkombinationen öfter in der SIS-Datenbank vorkommen (siehe Tabelle 4). Wir nahmen immer den Eintrag mit dem stärksten Interaktionshinweis. Bei gleicher Stärke des Interaktionshinweises wird der erste Eintrag verwendet.

Tabelle 4: Beispiel von unterschiedlichen Interaktionshinweisen in der SIS-Datenbank zwischen identischen Substanzgruppen

Gruppe 1	Gruppe 2	Kurzbezeichner	Stärke der Interaktion
213	526	Erhöhte Inzidenz von Myopathien möglich	mittel
213	526	Erhöhte Inzidenz von Nebenwirkungen - Gefahr von Myopathien u. Nierenversagen	schwer

Alle ATC-Codes wurden in der Tabelle "SGroup_ATC" mit den Substanzgruppen verknüpft. Zu jedem Interaktionshinweis (Tabelle "interact") gehören zwei Substanzgruppen ("sgroup1_id" und "sgroup2_id"). Jeder Interaktionshinweis hat eine eindeutige ID (interact_id) sowie eine Kategorie („interact_ctg“, L=Leicht, M=Mittel, S=Schwer) und eine Beschreibung („interact_text“). Im Austria-Codex muss berücksichtigt werden auf welcher Seite (1 oder 2) des Interaktionshinweises der jeweilige ATC-Code steht. Dies wird mit der Tabelle "interact_atc" abgebildet (siehe Abbildung 6).

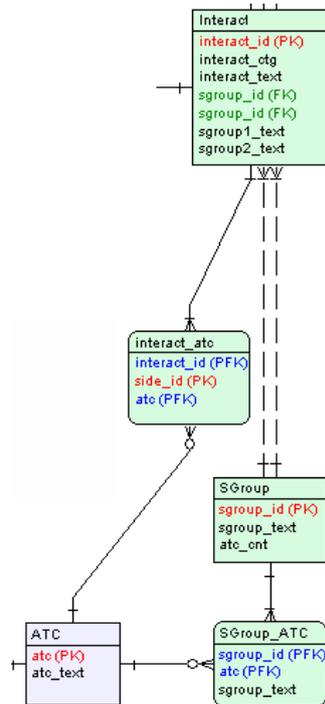


Abbildung 6: ER-Diagramm für die Austria-Codex-Integration

3.5.3 Personen und Aufenthalte

Die im Projekt berücksichtigten PatientInnen und deren Aufenthalte wurden in den Tabellen gespeichert, die in Abbildung 7 gezeigt werden (mit Ausnahme der Kollektive für den Vergleich in Kapitel 4.2.2, die nur temporär gebildet wurden). Basierend auf der Forschungspopulation wurden alle PatientInnen ausgewählt, die einen Krankenhausaufenthalt in den vorgegebenen fünf Quartalen hatten (aufnahme_datum >= '2006-07-01' und aufnahme_datum <= '2007-09-30') und eine Haupt oder Nebendiagnose aufweisen die in Kapitel 3.2 beschrieben wurden (FK-S7-OE, 2006/07/01 - 2007/09/30).

Da die Aufnahmediagnose sowohl eine Haupt- als auch eine Nebendiagnose sein kann, werden Haupt- und Nebendiagnosen im weiteren Text nicht mehr unterschieden. Die Tabelle "aufenthalte" beinhaltet alle Aufenthalte, die eine Haupt- oder Nebendiagnose, basierend auf einem ADE ICD-Code aufweisen.

Die Tabelle "person" wurde über die Tabelle gapdrg.mbds_matching_person mit den Aufenthalten erzeugt. Neben der pseudonymisierten ID der Person („p_id“) werden noch

demographische Daten wie Geschlecht, Geburtsjahr, Bezirks-ID Bundesland-ID sowie die ADE-Kategorie und ein Kennzeichen, ob eine der Top 10 Diagnosen von Stausberg vorliegt, aufgenommen. Da Personen ihren Versicherungsstatus ändern bzw. umziehen können, wurden die Personen separat für das Jahr 2006 und 2007 angelegt (Attribut Jahr ist ein Teil des Primärschlüssels). Änderungen im Meldebezirk der Personen zwischen den Jahren 2006 und 2007 konnten so in der Auswertung berücksichtigt werden.

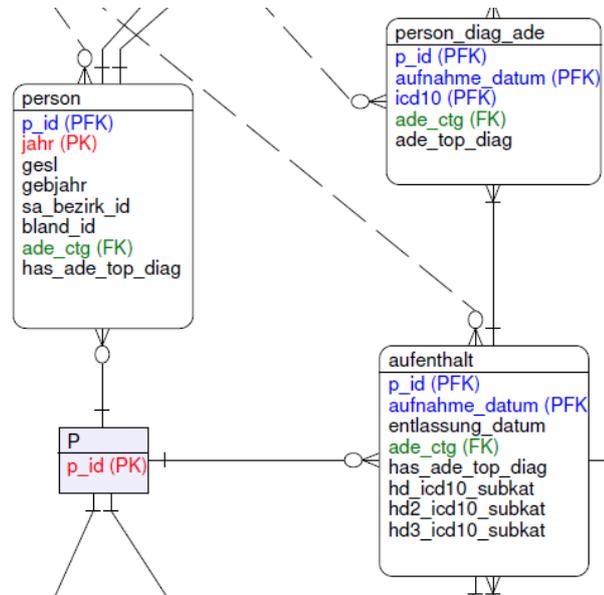


Abbildung 7: ER-Diagramm der berücksichtigten Personen und deren Aufenthalte

3.5.4 Medikationen

Zu allen Aufenthalten wurden im nächsten Schritt alle Medikationen vom niedergelassenen Bereich gesucht (Tabelle "Person_rezept" in Abbildung 8). Es wurden die Patienten-ID, das Abrechnungsdatum des Rezeptes, der ATC-Code mit Beschreibung, der Vertragspartner bei dem die PatientInnen versichert sind, die Periodizität des Abrechnungsdatums des Versicherungsträger in Anzahl der Tage, die ID der ÄrztInnen, die das Medikament verschrieben haben, sowie die Packungsanzahl und Packungsgröße des Medikaments verwendet.

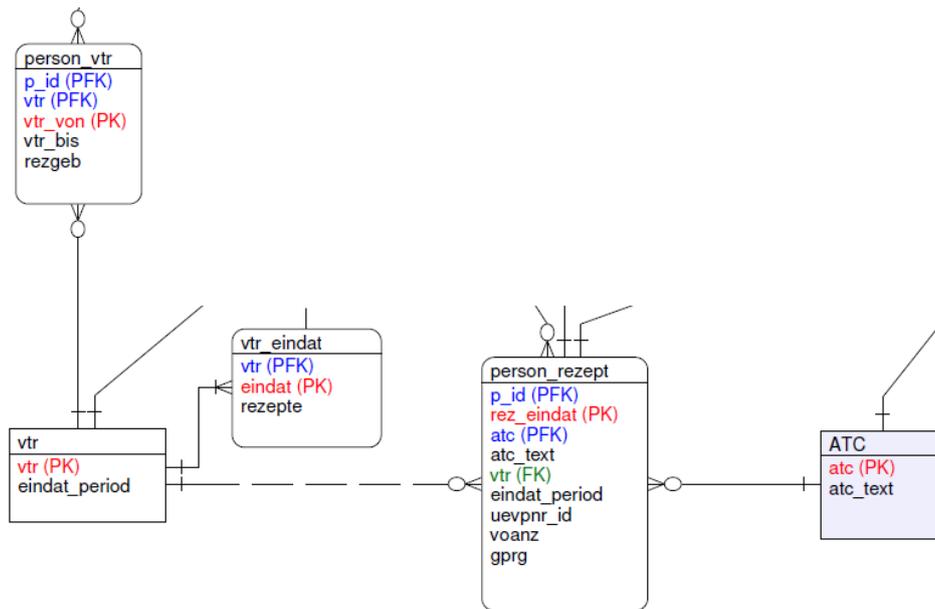


Abbildung 8: ER-Diagramm der Rezept Daten inklusive Versicherungsträger.

In der GAP-DRG-Datenbank befinden sich Rezeptdaten unterschiedlicher Versicherungsträger, die wiederum die Rezepte in unterschiedlicher Periodizität verrechnen. Es können drei Periodizitäten (täglich=t, monatlich=m und quartalsweise=q) unterschieden werden. Dieselbe Person kann mehrere Versicherungen auf einmal haben, und somit auch eine mehrdeutige Periodizität.

Um die Kombinationen dieser Periodizität in der Datenbank abzubilden, verwendeten wir ein binary coded digit (BCD) wie in Tabelle 5 abgebildet. Werden Medikamente mit unterschiedlicher Periodizität verglichen, werden die BCD einfach addiert. Sind bei einem Interaktionshinweis nur Substanzgruppen mit Medikamenten die tagesgenau berechnet wurden beteiligt, so ist der Wert des BCD "1". Sind jedoch z.B. Substanzgruppen mit tages- und monatsgenauen Medikamenten gemischt, wird "3" verwendet (1+2). Die Genauigkeit der weiteren Analysen hängt stark von der Periodizität des Abrechnungsdatums ab. Die genaue Anwendung für die Auswertungen wird in Kapitel 4.4.1 beschrieben.

Tabelle 5: Binary coded digits abhängig von der Periodizität der Verrechnungsdaten

Periodizität	BCD
Tagesgenau (T)	1
Monatsgenau (M)	2
Quartalsgenau (Q)	4

In der Tabelle „vtr“ sind die Periodizität („T“, „M“, oder „Q“) den einzelnen Versicherungsträgern zugeordnet. Eine Verknüpfung aller Rezept-Abrechnungsdaten mit dem Versicherungsträger ist in der Tabelle „vtr_eindat“ aggregiert.

Die Tabelle „person_vtr“ verknüpft Personen mit ihren Versicherungsträgern. Abhängig vom Zeitpunkt des Rezeptes muss der in diesem Zeitbereich zugewiesene Versicherungsträger gesucht werden.

3.5.5 Interaktionsrisiken bei Krankenhausaufenthalten

Im nächsten Schritt wurden die relevanten Medikationen einem Aufenthalt zugewiesen (siehe Abbildung 9). In der Tabelle "aufenthalt_vtr" werden pro Krankenhausaufenthalt das späteste Abrechnungsdatum vor einem Aufenthalt (rez_eindat_ante) sowie das früheste Abrechnungsdatum nach einem Krankenhausaufenthalt (rez_eindat_post) gespeichert. Die Medikamente, welche bis zu 6 Monate vor dem Aufenthalt bis zum Aufnahmedatum verschrieben wurden, werden in der Tabelle „aufenthalt_rezept_ante“ gespeichert. In der Tabelle „aufenthalt_rezept_post“ werden die Medikamente vom Entlassungsdatum bis 3 Monate nach der Entlassung gespeichert.

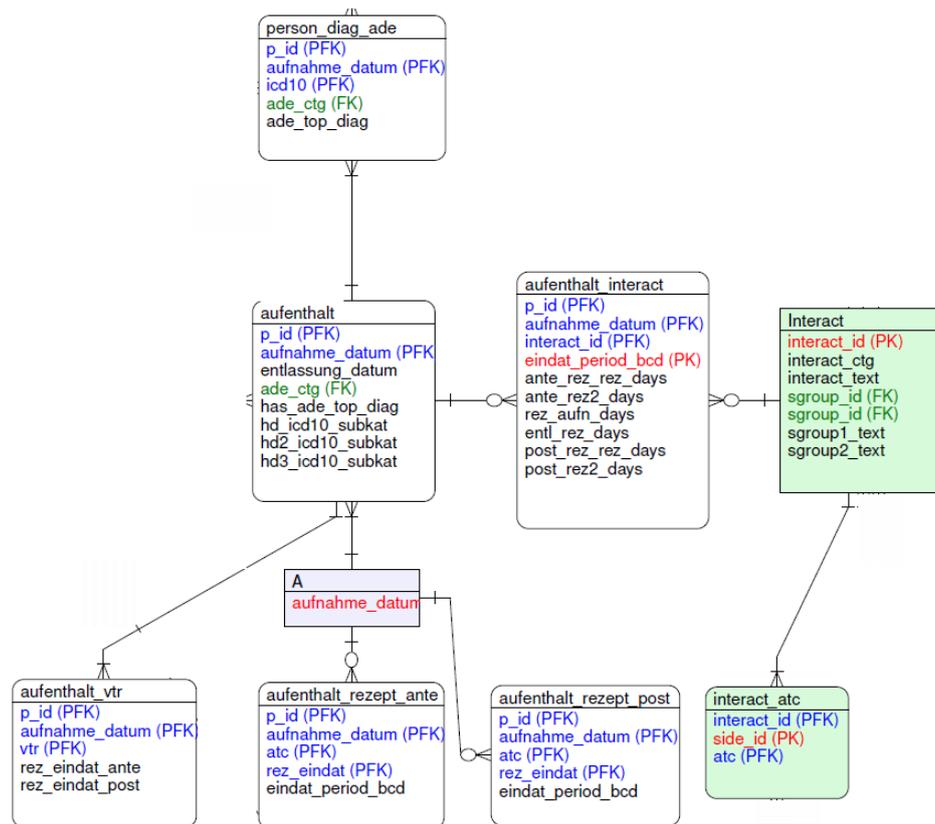


Abbildung 9: ER-Diagramm der Medikationen bei einem Krankenhausaufenthalt und deren Interaktionshinweisen

Durch Verbinden der Tabelle "person_diag_ade" mit den beiden Tabellen "aufenthalt_rezept_ante" und "aufenthalt_rezept_post" können die Rezepte in Kombination mit den ICD-Codes der Aufenthalte ausgewertet werden.

Die Tabelle "aufenthalt_interact" beinhaltet alle Interaktionsrisiken zu den Krankenhausaufenthalten. Sie wurde aus den Tabellen "aufenthalt_rezept_ante" und "aufenthalt_rezept_post" in Kombination mit der Interaktionstabelle des Austria-Codex ("interact") erzeugt. In den sechs Attributen "ante_rez_rez_days", "ante_rez2_days", "rez_aufn_days", "entl_rez_days", "post_rez_rez_days", "post_rez2_days" werden die Zeitpunkte aller an einem Interaktionshinweis beteiligten Medikamente aggregiert (siehe Abbildung 10). Es wurden auch alle Periodizitäten, die an diesem Interaktionsrisiko beteiligt waren im Attribute eindat_period_bcd als BCD zusammengefasst.

Ein Interaktionshinweis wird durch zwei Substanzgruppen ausgelöst (SG1 und SG2). "rez_rez_days" gibt die Tage an, die zwischen dem letzten Medikament von SG1 und dem ersten Medikament von SG2 vergangen sind. "rez2_days" enthält die Anzahl der Tage in denen sich die Zeitintervalle von SG1 und SG2 überlappen. In "rez_aufn_day" werden die Tage vom letzten verschriebenen Medikament von SG2 bis zum Krankenhausaufenthalt angegeben. Sind nur Interaktionshinweise vor einem Krankenhausaufenthalt vorhanden, werden die 3 "ante" Attribute ausgefüllt, bzw. nur die 3 "post" wenn nur Interaktionshinweise nach einem Krankenhausaufenthalt gefunden wurden. Sind Interaktionshinweise vor und nach einem Krankenhausaufenthalt vorhanden, sind alle 6 Attribute ausgefüllt.

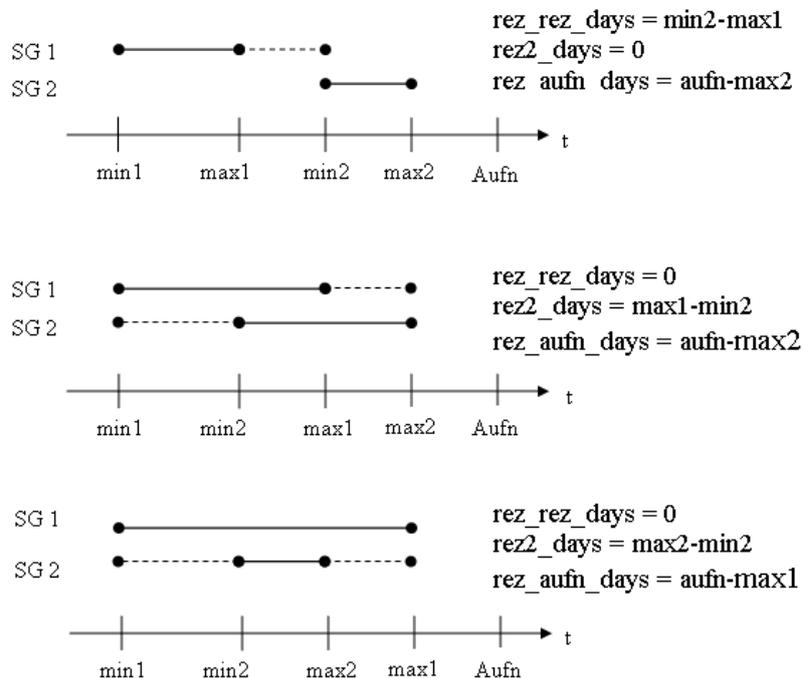


Abbildung 10: Intervalle um eine ADE zu identifizieren

4 Auswertungen

Die folgenden Auswertungen stellen eine Auswahl der Ergebnisse dar. Die Excel-Dateien die dem Bericht beiliegen (die Dateinamen beginnen mit der dazugehörigen Kapitelnummer) enthalten noch zusätzliche Auswertungsergebnisse.

4.1 Deskriptive Auswertung des Kollektiv

a) Im ersten Schritt wird als Ausgangspunkt weiterer Analysen ein Kollektiv von PatientInnen gebildet, bei welchen im Rahmen eines stationären Aufenthalts eine Diagnose mit einem ADE-ICD-Code dokumentiert wurde.

In diesem Kapitel werden die Daten, die (wie in Kapitel 3.5 beschrieben) in das Schema „ADE“ der GAP-DRG-Datenbank geladen wurden, beschrieben.

Es werden alle PatientInnen, die zwischen 1.7.2006 und 30.9.2007 einen Krankenhausaufenthalt mit einer ADE-Diagnose hatten (siehe Kapitel 3.2), analysiert. Wir unterscheiden hierbei zwischen FK-S7-OE (alle sieben ADE-Kategorien), FK-S5-OE (nur die fünf ADE-Kategorien A1-C) und FK-S5-OE-EX (wie FK-S5-OE, nur zusätzlich von Experten bereinigt).

Zusätzlich wurden die Daten der Statistik Austria vom ersten Quartal 2007 herangezogen, um Vergleiche zur Gesamtbevölkerung herzustellen.

4.1.1 Personen mit ADE-Diagnosen nach Geschlecht und Altersverteilung

Wie in Tabelle 6 ersichtlich ist, haben mehr als 2,5 % aller österreichischen Männer mindestens einen Krankenhausaufenthalt, bei welchem eine gestellte Diagnose auf Medikamentennebenwirkungen hinweist. Bei den österreichischen Frauen sind es mit 2,97 % etwas mehr Krankenhausaufenthalte als bei den Männern. Die Tabelle bezieht sich auf das Kollektiv FK-S7-OE, also auf alle sieben ADE-Kategorien.

Tabelle 6: Personen mit ADE-Diagnosen bei Krankenhausaufenthalten (FK-S7-OE) nach Geschlecht

Geschlecht	Daten HV	Bevölkerungsanzahl	Anteil (%)
M	102.103	4.030.062	2,53
W	126.438	4.252.922	2,97
fehlt	6.747		
Summe	235.288	8.282.984	2,84

In Tabelle 7 ist die Altersverteilung dieser Personen zusammengefasst.

Tabelle 7: Altersverteilung der Personen mit Krankenhausaufenthalten (FK-S7-OE)

Alter	Daten HV	Bevölkerungszahl	Anteil (%)
<15	14.934	1.295.308	1,15
15-29	17.162	1.544.822	1,11
30-44	20.636	1.946.070	1,06
45-59	32.934	1.670.950	1,97
60-74	54.472	1.176.991	4,63
75-89	83.093	601.842	13,81
90+	11.934	47.001	25,39
fehlt	125		
Summe	235.290	8.282.984	2,84

Die nachfolgenden zwei Tabellen beziehen sich auf das Patientenkollektiv FK-S5-OE-EX.

Es hatten 0,29 % der ÖsterreicherInnen und 0,19 % der Österreicher in den fünf beobachteten Quartalen eine Diagnose, die wahrscheinlich auf eine Medikamenteninteraktion zurückzuführen ist (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Personen mit ADE-Diagnosen bei Krankenhausaufenthalten (FK-S5-OE-EX) nach Geschlecht

Geschlecht	Daten HV	Bevölkerungszahl	Anteil (%)
M	7.706	4.030.062	0,19
W	12.231	4.252.922	0,29
fehlt	579		
Summe	20.516	8.282.984	0,25

Der Anteil der über 90-jährigen, welche einen ADE-Aufenthalt hatten, sinkt durch die Einschränkung auf die fünf ADE-Kategorien von über 25 % auf 1,15 % (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Altersverteilung der Personen mit Krankenhausaufenthalten (FK-S5-OE-EX)

Alter	Daten HV	Bevölkerungszahl	Anteil
<15	373	1.295.308	0,03
15-29	1.405	1.544.822	0,09

30-44	2.618	1.946.070	0,13
45-59	4.358	1.670.950	0,26
60-74	5.729	1.176.991	0,49
75-89	5.482	601.842	0,91
90+	541	47.001	1,15
fehlt	10		
Summe	20.516	8.282.984	0,25

In Abbildung 11 ist die Altersverteilung in Kombination mit dem Geschlecht der Personen mit Krankenhausaufhalten, die auf eine ICD-Diagnose nach der Expertenauswahl (FK-S5-OE-EX) zurückzuführen sind, zusammengefasst.

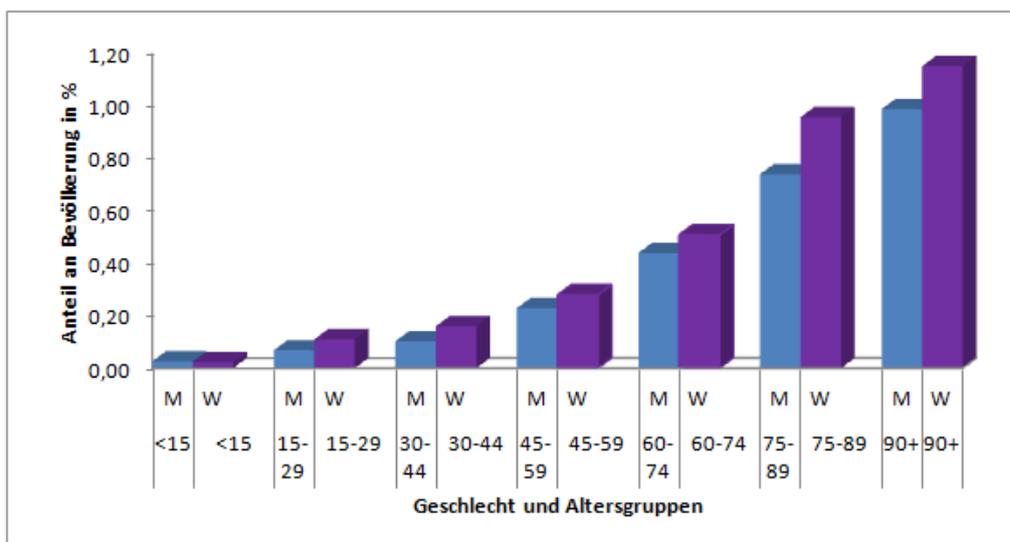


Abbildung 11: Anteil an Personen mit Krankenhausaufhalten nach Geschlecht und Alter (FK-S5-OE-EX)

In der Abbildung 11 ist erkennbar, dass über 1 % aller Frauen über 90 wahrscheinlich einen Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Medikamenteninteraktion aufweisen. Außer in der Altersgruppe der unter 15jährigen treten diese Krankenhausaufenthalte bei Frauen prozentuell gesehen immer häufiger auf als dies bei der gleichen Altersgruppe der Männer der Fall ist.

4.1.2 Bundesländervergleich der Personen mit Medikamenteninteraktionen

In Abbildung 12 ist eine Übersicht der Personen des Kollektivs FK-S5-OE-EX im Zeitbereich 2006/07/01-2007/09/30 nach Bundesland dargestellt. Der deutlich höhere Wert an

Diagnosen in Oberösterreich könnte durch ein unterschiedliches Kodierverhalten in den Krankenanstalten zustande gekommen sein.

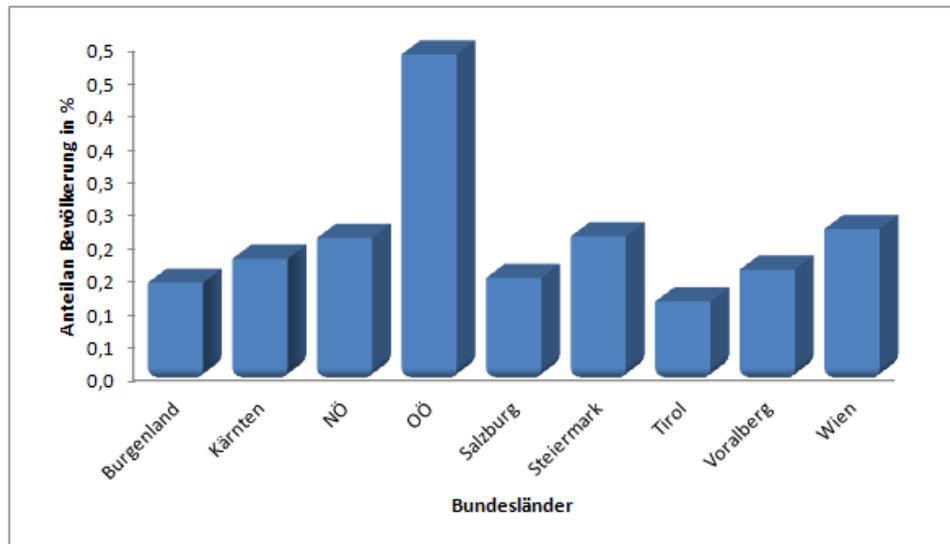


Abbildung 12: Anteil der Personen mit Medikamenteninteraktionsdiagnosen nach Bundesland (FK-S5-OE-EX)

4.1.3 Anzahl der Aufenthalte pro Person

In Abbildung 13 werden die Anzahl der Krankenhausaufenthalte der PatientInnen des Kollektivs FK-S5-OE-EX (Zeitbereich 2006/07/01-2007/09/30) dargestellt. Die Anzahl der Aufenthalte schwankt zwischen 1 und 60, rund 95 % aller Patienten haben einen oder zwei Aufenthalte.

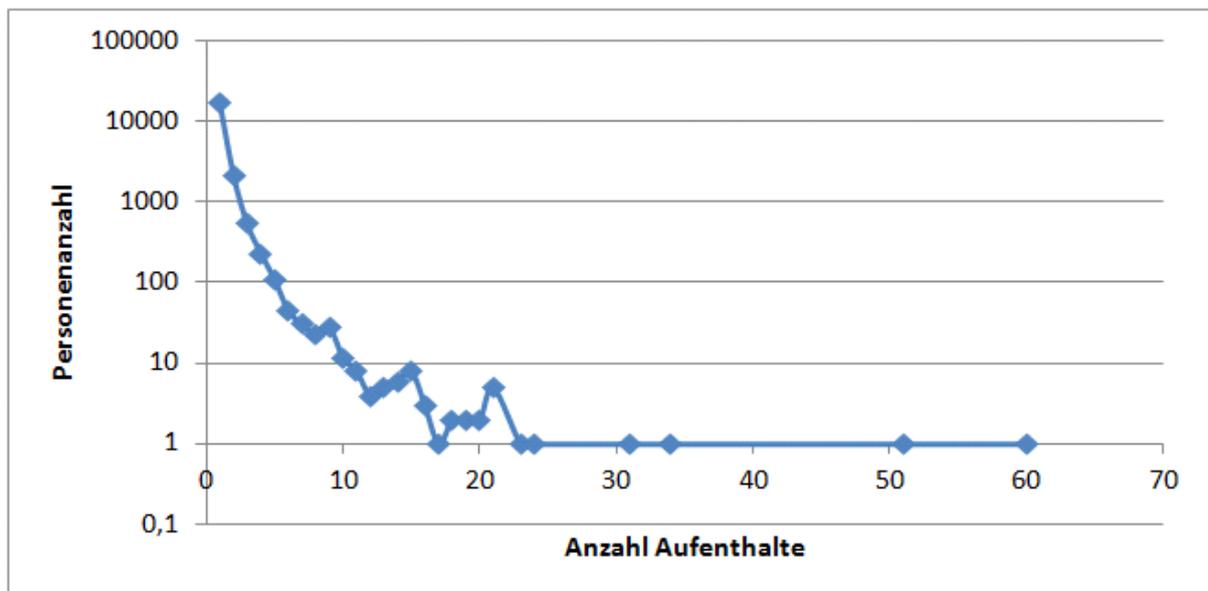


Abbildung 13: Anzahl der Aufenthalte pro Person (Kollektiv FK-S5-OE-EX).

4.2 Vergleich mit AGES-Meldungen und Diagnosen in Deutschland

b) Sind die so gefundenen Zahlen an Adverse Drug Events in Österreich mit der Anzahl an ADE-Meldungen bei der AGES PharmMed vergleichbar? Durch diesen überblicksartigen Vergleich soll ein Hinweis auf die Aussagekraft der beiden Datenflüsse „ICD-Codes mit Hinweis auf ADE-Ereignis“ und AGES-Meldungen (insgesamt 766 in den Jahren 2006/2007) ermöglicht werden.

Für die Überwachung von Arzneimitteln (Pharmakovigilanz) müssen in Österreich laut Arzneimittelgesetz und Pharmakovigilanzverordnung auftretende Arzneimittel-Nebenwirkungen an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) / AGES Medizinmarktaufsicht gemeldet werden.

Da die Meldehäufigkeit in Österreich aber eher gering ist (766 Meldungen in den Jahren 2006 und 2007) (9) und die europäische Meldedatenbank noch nicht zur Verfügung steht wurde zusätzlich zum Vergleich der Diagnosen des Hauptverbands mit den Meldungen in Österreich (Kapitel 4.2.1) ein Vergleich mit den Diagnosen in Deutschland (Kapitel 4.2.2) hinzugenommen.

4.2.1 Vergleich der HV-Diagnosen mit AGES-Meldungen

Tabelle 10 zeigt die Erstmeldungen von Arzneimittel-Nebenwirkungen durch Angehörige der Gesundheitsberufe in Österreich an die AGES Medizinaufsicht in den Jahren 2006-2010 unterteilt nach Bundesländern.

Tabelle 10: Meldungen von Arzneimittel-Nebenwirkungen in Österreich in den Jahren 2006-2010

(adaptiert von (9))

Bundesland	2006	2007	2008	2009	2010	Gesamt
Wien	100	183	204	261	263	1.011
Niederösterreich	40	27	41	49	62	219
Oberösterreich	33	49	46	185	61	374
Salzburg	14	21	18	142	38	233
Tirol	46	68	83	105	114	416
Vorarlberg	17	18	13	19	13	80
Burgenland	9	8	9	14	14	54
Steiermark	38	43	48	79	44	252
Kärnten	26	26	28	225	140	445
SUMME	323	443	490	1.079	749	3.084

Für den Vergleich wurde das Jahr 2006 betrachtet. Als Referenzpopulation dienen die Daten der Statistik Austria vom ersten Quartal 2007.

Für die Personen des HV wird das Kollektiv FK-S5-OE herangezogen, d.h. mit

- den Diagnosen der fünf ADE-Kategorien A1-C,
- mit der Erweiterung durch österreichische Codes,
- ohne Expertenbereinigung der Codes auf Grund von Krankenhaustherapien und Einzelmedikamenten,

aber für den Vergleich nur das Jahr 2006 (vier Quartale zum Unterschied zum Kollektiv mit fünf Quartalen).

Es werden hier die Diagnosen ohne Krankenhaus-Bereinigung und Einzelmedikament-Bereinigung verwendet, da diese Diagnosen meldungsrelevant sind. Der Vergleich der Meldungen anhand von Anzahlen der Personen ist hier sinnvoller als der Vergleich anhand von Anzahlen der Diagnosen.

Tabelle 11 zeigt den Vergleich der ADE-Meldungen und der Personen mit ADE-Diagnosen im Jahr 2006 gegliedert nach Bundesland. Alle weiteren Auswertungen (alle sieben ADE-Kategorien, Jahr 2007) sind in den beiliegenden Excel-Dateien enthalten.

Bezogen auf die dokumentierten Diagnosen weist Tirol die höchste und Oberösterreich die niederste Meldungsrate aus. Unterschiede in den Bundesländern können sowohl auf Meldungs- als auch auf Codierungs-Gewohnheiten beruhen. Die allgemein sehr niedrige Meldungsrate mindert natürlich die Aussagekraft stark. Zu beachten ist, dass sich das Bundesland bei den AGES-Meldungen auf den Ort der Meldung (z.B. Krankenhaus, Apotheke) und nicht auf den Versicherungsort der PatientInnen bezieht.

Tabelle 11: Vergleich der ADE-Meldungen mit den ADE-Diagnose-Personen im Jahr 2006 nach Bundesland

Bundesland	AGES Meldungen			HV-Personen mit ADE-Diagnosen (Kategorien A1-C)			Vergleich	
	Anzahl	in % der Bevölkerung	Reihung nach BL	Anzahl	in % der Bevölkerung	Reihung nach BL	ADE-Meldungen pro HV-ADE-Person (%)	Reihung nach BL
Wien	100	0,0060	2	7.237	0,44	3	1,38	1
N-Österr.	40	0,0025	8	6.144	0,39	5	0,65	-3
O-Österr.	33	0,0024	9	9.651	0,69	1	0,34	-8
Salzburg	14	0,0027	7	1.945	0,37	6	0,72	-1
Tirol	46	0,0066	1	2.354	0,34	7	1,95	6
Vorarlberg	17	0,0047	3	1.180	0,32	8	1,44	5
Burgenland	9	0,0032	5	841	0,30	9	1,07	4
Steiermark	38	0,0032	6	5.411	0,45	2	0,70	-4
Kärnten	26	0,0046	4	2.274	0,41	4	1,14	0
fehlt				110				
OE Gesamt	323	0,0039		37.147	0,45		0,87	

4.2.2 Vergleich mit Diagnosen in Deutschland

Zu beachten sind die Unterschiede in der Dokumentation von Krankenhausdiagnosen in Deutschland und Österreich:

- In Deutschland wird zwischen Haupt- und Nebendiagnose unterschieden. Die Hauptdiagnose ist jene Diagnose, die vor dem Krankenhausaufenthalt gestellt wurde und zu der Krankenhausaufnahme führt. Sie wird als Einweisungsdiagnose also immer vor der Aufnahme schon dokumentiert (10).
- In Österreich hingegen ist die Hauptdiagnose die abrechnungsrelevante Entlassungsdiagnose, sie muss nicht die Einweisungs- bzw. Aufnahmediagnose sein. „Die Hauptdiagnose beschreibt jene Gesundheitsstörung, die sich nach Durchführung aller Untersuchungen letztlich als Hauptgrund für den stationären Krankenhausaufenthalt herausgestellt hat. Sie ist diejenige Diagnose, die der Hauptanlass für die Behandlung und Untersuchung der PatientInnen war. Die

Hauptdiagnose muss nicht die Einweisungs- bzw. Aufnahmediagnose sein“ ((11), Seite 17).

Bei den Vergleichen wird daher nicht in Haupt- und Nebendiagnosen unterschieden.

Für den Vergleich wurden die Daten von 2006 (vier Quartale!) verwendet und die zusätzlichen Codes von Österreich berücksichtigt.

Tabelle 12 zeigt die ADE-Diagnosen (sieben Kategorien laut Stausberg) von Deutschland und Österreich im Vergleich. Die Anzahlen von Deutschland sind auf Grund der etwa zehnfachen Bevölkerungsanzahl durch 10 dividiert. Im Vergleich zu Deutschland gab es in Österreich 43 % weniger Diagnosen über alle Kategorien.

Tabelle 12: ADE-Diagnosen in Deutschland und Österreich im Jahr 2006

ADE-Kategorie	DE		OE		Differenz zu D		OE Gruppen A-C und D-E	
	Anzahl/10	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Gruppe	%
E	303.889	57,1	162.364	53,9	-141.525	-46,57	249.168	82,8
D	165.267	31,1	86.804	28,8	-78.463	-47,48		
A2	32.007	6,0	35.036	11,6	3.029	+9,46	51.815	17,2
C	13.402	2,5	7.655	2,5	-5.747	-42,88		
B1	3.839	0,7	3.269	1,1	-570	-14,84		
A1	12.249	2,3	3.069	1,0	-9.180	-74,94		
B2	1.544	0,3	2.786	0,9	1.242	+80,45		
Gesamt	532.197	100,00	300.983	100,00	-231.214	-43,45	300.983	100,0

In Österreich wurden 51.815 Codes der Kategorien A-C dokumentiert (grau markiert in Tabelle 12), das sind 17 % der ADE-Diagnosen. Tabelle 13 zeigt die häufigsten Codes der Kategorien A-C. Der grau markierte Code D69.6 ist einer jener Codes die für Österreich hinzugefügt wurden.

Tabelle 13: Häufigsten ICD-Codes der Kategorien A-C

	ICD-Code	ICD-Text	ADE-Kategorie	Diagnosen	%	kumulierte %
1.	T88.7	N.N.B. UNERWÜNSCHTE NEBENWIRKUNG EINES ARZNEIMITTELS ODER EINER DROGE	A2	12.280	23,7	23,7
2.	T78.4	ALLERGIE,N.N.B.,ALLERGISCHE REAKTION O.N.A.	A2	5.432	10,5	34,2
3.	F19.2	PSYCH./VERHALT.STRG.D.MULTIPLLEN SUBSTANZGEBRAUCH ABHÄNGIGK	A2	3.550	6,9	41,0
4.	F13.2	PSYCH./VERHALT.STRG. D. SEDATIVA ODER HYPNOTIKAABHÄNGIGKEI	A2	2.640	5,1	46,1
5.	T50.9	INTOX.D.SONST.UND N.N.B.ARZNEIMITTEL,DROGEN UND BIOL.AKT.SUB	B2	2.218	4,3	50,4
6.	A04.7	ENTEROKOLITIS DURCH CLOSTRIDIUM DIFFICILE	C	2.040	3,9	54,3
7.	L27.0	GENERALISIERTE HAUTERUPTION DURCH DROGEN ODER ARZNEIMITTEL	A2	1.907	3,7	58,0
8.	K71.9	TOXISCHE LEBERKRANKHEIT,N.N.B.	C	1.633	3,2	61,2
9.	D69.5	SEKUNDÄRE THROMBOZYTOPENIE	C	1.282	2,5	63,7
10.	F11.2	PSYCH./VERHALT.STRG. D. OPIOIDEABHÄNGIGKEITSSYNDROM	A2	1.180	2,3	65,9
11.	T78.3	ANGIONEUROTISCHES ÖDEM,QUINCKE-ÖDEM,URTICARIA GIGANTEA	A2	1.121	2,2	68,1
...
Gesamt				51.815	100,0	100,0

Die Anzahl der Diagnosen zu einzelnen Codes ist für Deutschland nur zu den häufigsten 10 Haupt- bzw. Nebendiagnosen der Kategorien A-C verfügbar (6).

Diese 20 Top-Diagnosen setzen sich aus 16 disjunkten Codes zusammen. Von diesen 16 Codes werden in Österreich nur 11 verwendet, die 5 Codes D70.10, Y57.9, D69.58, D61.10 und D69.59 kommen in Österreich nicht vor.

Tabelle 14 zeigt das Vorkommen dieser 11 auch in Österreich verwendeten Top-Diagnosen der Kategorien A-C von Deutschland in Österreich.

Tabelle 14: Dokumentierte Top-Diagnosen von Deutschland in Österreich (Kategorien A-C)

DE Top 10 Diagnosen	ICD-Text	ADE-Kategorie	OE Anzahl Diagnosen
T88.7	N.N.B. UNERWÜNSCHTE NEBENWIRKUNG EINES ARZNEIMITTELS ODER EINER DROGE	A2	12.280
T78.4	ALLERGIE,N.N.B.,ALLERGISCHE REAKTION O.N.A.	A2	5.432
T50.9	INTOX.D.SONST.UND N.N.B.ARZNEIMITTEL,DROGEN UND BIOL.AKT.SUB	B2	2.218
A04.7	ENTEROKOLITIS DURCH CLOSTRIDIUM DIFFICILE	C	2.040
L27.0	GENERALISIERTE HAUTERUPTION DURCH DROGEN ODER ARZNEIMITTEL	A2	1.907
T78.3	ANGIONEUROTISCHES ÖDEM,QUINCKE-ÖDEM,URTICARIA GIGANTEA	A2	1.121
D69.0	PURPURA ANAPHYLACTOIDES,ALLERGISCHE VASKULITIS	C	496
K52.1	TOXISCHE GASTROENTERITIS UND KOLITIS	C	379
I95.2	HYPOTONIE DURCH ARZNEIMITTEL	A1	262
T80.1	GEFÄßKOMPL. NACH INFUSION,TRANSFUSION, INJEKTION ZU THERAP.Z	A2	138
F13.7	RESTZUSTAND UND VERZÖG.AUFTRET.PSYCHOT.STÖRG.DURCH SEDATIVA/	A2	13
Gesamt			26.286

In den Daten zu Deutschland sind nur vier ICD-Codes sowohl unter den TOP 10 Haupt- als auch unter den Top 10 Nebendiagnosen zu finden. Nur die Anzahl dieser Einzelcodes sind mit den einzelnen Codes in Österreich vergleichbar, da sonst die addierten Zahlen nicht dem Gesamtkollektiv entsprechen. Der Vergleich dieser Codes wird in Tabelle 15 gezeigt. Für Deutschland sind die Zahlen wieder durch 10 dividiert. Ein Code, D70.10, wird in Österreich nicht verwendet.

Tabelle 15: Vergleich der Einzelcodes

ICD-Code	ICD-Text	ADE-Kategorie	DE Anzahl/10	OE Anzahl
A04.7	ENTEROKOLITIS DURCH CLOSTRIDIUM DIFFICILE	C	3.622	2.040
T88.7	N.N.B. UNERWÜNSCHTE NEBENWIRKUNG EINES ARZNEIMITTELS ODER EINER DROGE	A2	8.819	12.280
D70.10	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie (Kritische Phase unter 10 Tage)	A1	1.604	0
T78.4	ALLERGIE,N.N.B.,ALLERGISCHE REAKTION O.N.A.	A2	4.443	5.432

4.3 Verschriebene Medikamente

c) Welche Medikamente wurden den PatientInnen dieses Kollektivs (in einem Zeitintervall Delta t) vor diesen Krankenhausaufenthalten verschrieben?

Wie in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben, wurde in der GAP-DRG-Datenbank ein eigenes Schema angelegt, in dem die relevanten Informationen zusammengefasst wurden. In den Tabellen "aufenthalt_rezept_ante" und "aufenthalt_rezept_post" wurden alle Medikamente aufgelistet, die eine PatientIn zwei Quartale vor und ein Quartal nach einem Krankenhausaufenthalt verschrieben bekommen hat.

In der Tabelle "aufenthalt_rezept_ante" wurden alle Medikamente aller Patientinnen des Kollektivs FK-S7-OE (2006/07/01-2007/09/30) zwei Quartale vor einem Krankenhausaufenthalt gespeichert. Die Tabelle beinhaltet 5.583.419 Rezepte und 264.036 Aufenthalte von 187.187 PatientInnen. Die am häufigsten verschriebenen ATC-Codes sind in Tabelle 16 ersichtlich.

Tabelle 16: Top 10 ATC-Codes die bis zu 6 Monaten vor einem Krankenhausaufenthalt verschrieben wurden

ATC-Code	ATC-Text	Häufigkeit
A02BC02	Pantoprazol	258.518
C03CA01	Furosemid	140.692
C08CA01	Amlodipin	100.671
C10AA01	Simvastatin	83.065
M04AA01	Allopurinol	82.739
N02AX02	Tramadol	77.590
C07AB07	Bisoprolol	75.243
M01AB05	Diclofenac	70.576
A02BC03	Lansoprazol	68.281
C07AG02	Carvedilol	68.203
...
Summe		5.583.419

4.3.1 Beispieldaten zu einer PatientIn

Die Auswertungen der Interaktionsrisiken werden wie auch im Austria-Codex auf Ebene der Substanzgruppen durchgeführt. In Tabelle 17 ist ein leichter Interaktionshinweis zwischen zwei Substanzgruppen, die auch im Austria-Codex vorkommt abgebildet. Für eine weitere detaillierte Auswertung können die dazugehörigen Medikamente direkt aus der Datenbank geladen werden. Um einen Überblick über die gesammelten Daten zu erhalten werden für eine PatientIn die analysierten Daten angegeben.

Tabelle 17: Substanzgruppen die im Austria-Codex vorhanden ist

Interaktions-ID	Stärke der Interaktion	Interaktions-Text	Substanzgruppe 1 ID	Substanzgruppe 2 ID	Substanzgruppe 1 Text	Substanzgruppe 2 Text
217	L	Verstärkung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen	131	116	Neuroleptika	Dopaminantagonisten

Für einen Beispielpatienten mit in Tabelle 17 gezeigtem Interaktionshinweis werden in Tabelle 18 alle Medikationen aufgelistet, die in den zwei Quartalen vor dem Krankenhausaufenthalt (2006-07-11) mit der Diagnose F13.2 " PSYCH./VERHALT.STRG. D. SEDATIVA ODER HYPNOTIKAABHÄNGIGKEIT" verschrieben wurden. Die Medikamente die an diesem Interaktionsrisiko beteiligt waren sind grau hinterlegt.

Tabelle 18: Alle Medikamente des Beispielpatienten vor seinem Krankenhausaufenthalt

ATC-Code	ATC-Text	Datum	Vertragspartner	Fachgruppe
N05AD03	Melperon	27.01.2006	Arzt 1	Allgemeinmedizin
N05CD05	Triazolam	27.01.2006	Arzt 1	Allgemeinmedizin
N06AX05	Trazodon	27.01.2006	Arzt 1	Allgemeinmedizin
A02BC02	Pantoprazol	03.02.2006	Arzt 2	Krankenanstalt
A02BC02	Pantoprazol	24.02.2006	Arzt 2	Krankenanstalt
N05AH03	Olanzapin	14.03.2006	Arzt 2	Krankenanstalt
N05AX07	Prothipendyl	14.03.2006	Arzt 2	Krankenanstalt
N06AX05	Trazodon	14.03.2006	Arzt 2	Krankenanstalt
N06AX16	Venlafaxin	14.03.2006	Arzt 2	Krankenanstalt
A02BC02	Pantoprazol	17.03.2006	Arzt 1	Allgemeinmedizin
N05AH03	Olanzapin	17.03.2006	Arzt 1	Allgemeinmedizin
N05AX07	Prothipendyl	17.03.2006	Arzt 1	Allgemeinmedizin

N05CD05	Triazolam	17.03.2006	Arzt 1	Allgemeinmedizin
N06AX05	Trazodon	17.03.2006	Arzt 1	Allgemeinmedizin
N05CD05	Triazolam	31.05.2006	Arzt 3	Allgemeinmedizin
A02BC02	Pantoprazol	06.06.2006	Arzt 3	Allgemeinmedizin
A03FA01	Metoclopramid	06.06.2006	Arzt 3	Allgemeinmedizin
D11AX	Andere Dermatika	06.06.2006	Arzt 3	Allgemeinmedizin
R06AA02	Diphenhydramin	06.06.2006	Arzt 3	Allgemeinmedizin
A02AX	Antacida, andere Komb.	07.06.2006	Arzt 3	Allgemeinmedizin
N06AX05	Trazodon	07.06.2006	Arzt 3	Allgemeinmedizin
R06AA02	Diphenhydramin	07.06.2006	Arzt 3	Allgemeinmedizin
A02AX	Antacida, andere Komb.	14.06.2006	Arzt 3	Allgemeinmedizin
N05AH03	Olanzapin	14.06.2006	Arzt 3	Allgemeinmedizin
N05CD05	Triazolam	14.06.2006	Arzt 3	Allgemeinmedizin
N06AX16	Venlafaxin	14.06.2006	Arzt 3	Allgemeinmedizin
N06AX05	Trazodon	21.06.2006	Arzt 3	Allgemeinmedizin
A02BC02	Pantoprazol	22.06.2006	Arzt 3	Allgemeinmedizin
N05CD05	Triazolam	22.06.2006	Arzt 3	Allgemeinmedizin
A02BC02	Pantoprazol	30.06.2006	Arzt 4	Sonst. Einrichtung
N05BA04	Oxazepam	30.06.2006	Arzt 4	Sonst. Einrichtung

4.4 Risikopotential von 2er-Kombinationen laut Austria-Codex

d) Sind bei den so gefundenen Medikamenten 2er-Kombinationen enthalten, deren **Risikopotential im Austria Codex** belegt ist?

4.4.1 Periodizität und zeitliche Einschränkung der Interaktionsrisiken

Die Versicherungsträger haben drei unterschiedliche Abrechnungsmodalitäten, „täglich“, „monatlich“ und „quartalsweise“ (siehe Abbildung 14). Je nach der Genauigkeit der Verrechnungsdaten der Rezepte werden unterschiedliche Zeitspannen zum Ermitteln eines Interaktionsrisikos zwischen den Medikamenten herangezogen.

Die wichtigste zeitliche Beziehung zwischen zwei Medikamenten wurde von uns mit einem Zeitraum von 30 Tagen festgelegt. Der Grund dafür ist die Annahme, dass die meisten Medikamentenverordnungen Monatspackungen entsprechen. Nachfolgend sind die Periodizitäten angeführt. Die Daten mit P1 sind für tagesgenaue Analysen, die Daten von P1-P3 für 30-Tage-Analysen geeignet.

Verwendeten Periodizitäten:

- P1 (täglich): Es darf einen Unterschied zwischen den Abrechnungen der betroffenen Substanzgruppen von maximal 30 Tagen geben.
- P2 (monatlich): Es werden nur Medikamente verglichen, die im selben Monat verrechnet wurden (Zeitbereich gleicher Verrechnungstag).
- P3 (täglich und monatlich): Es wird eine Verrechnungsdauer von 27 Tage gewählt um sicher zu gehen, dass nicht die Abrechnungszeit von 2 Monaten berücksichtigt wird und die tagesgenauen Daten auch mit einbezogen werden.
- P4 (quartalsmäßig): Es wird der Zeitbereich „gleicher Verrechnungstag“ gewählt damit das zweite Quartal nicht berücksichtigt wird.
- P5 (quartalsmäßig und täglich): Es wird ein Zeitbereich von 30 Tagen gewählt, damit die Abrechnung vom zweiten Quartal nicht berücksichtigt wird und die tagesgenauen Daten nicht wegfallen.
- P6 (Quartalsmäßig und monatlich): Es werden wie bei P2 und P4 nur Werte genommen, die am selben Verrechnungstag verrechnet wurden.
- P7 (Täglich, monatlich, quartalsweise): Es gibt im Kollektiv keine Personen deren Medikation die Abrechnungsperiodizität von 7 hat.

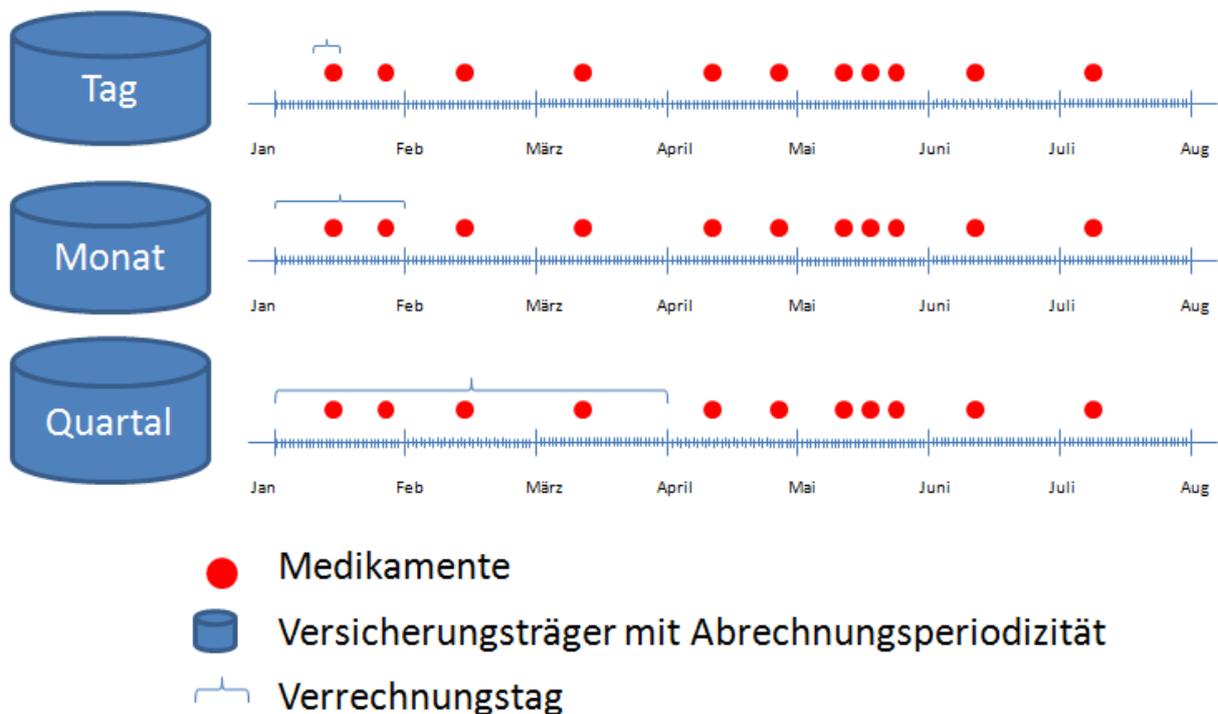


Abbildung 14: Abrechnungsperiodizitäten, täglich, monatlich, quartalsweise

In Tabelle 19 wird die Anzahl der Aufenthalte unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Periodizitäten und den unterschiedlichen Interaktionsarten (leicht, mittel, schwer) des Patientenkollektivs FK-S7-OE (Zeitbereich 2006/07/01-2007/09/30) dargestellt. Interaktionsrisiken werden nur als solche ausgegeben, wenn den beteiligten

Substanzgruppen Medikamente zugeordnet sind, die im Zeitraum t gemeinsam abgegeben wurden (i.e. t=30 bedeutet, dass ein Medikament aus Substanzgruppe A und ein Medikament aus Substanzgruppe B innerhalb von 30 Tagen verrechnet wurden). Sind in der Tabelle keine zeitlichen Einschränkungen angegeben ("ohne Einschränkung") werden Interaktionshinweise aller Substanzgruppen innerhalb der zwei Quartale vor einem Krankenhausaufenthalt herangezogen.

Tabelle 19: Überblick der Aufenthalte mit leichtem, mittlerem oder schweren Interaktionsrisiko in Abhängigkeit der Periodizität (FK-S7-OE)

	Schweregrad	P1: (t), t<=30	P2: (m) t=gleicher Verrechnungstag	P3: (t+m), t<= 27	P4 (q), t=gleicher Verrechnungstag	P5: (q+t), t<= 30	P6: (m+q), t=gleicher Verrechnungstag	Summe	Prozent an gesamten Aufenthalten
Mit zeitlicher Einschränkung	Leichtes Interaktionsrisiko	35.410	76.926	120	43.975	11	93	156.535	48,07
	mittelschweres Interaktionsrisiko	35.301	75.341	102	43.474	12	104	154.334	47,40
	schwerer Interaktionsrisikos	4.277	8725	3	6.754	3	2	19.764	6,07
	Alle Schweregrade	42.655	92.222	164	50.378	23	150	185.592	57,00
Ohne zeitlicher Einschränkung		51.376	106.229	227	53.067	30	191	211.120	64,84
Summe alle Aufenthalte		-	-	-	-	-	-	325.594	100

Aus der Tabelle 19 kann man erkennen, dass es bei der täglichen Periodizität bei Beobachtung der Substanzgruppen, welche 30 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt verschrieben wurden, bei 35.410 Aufenthalten ein leichtes Interaktionsrisiko auftritt, bei 35.301 Aufenthalte ein mittleres und bei 4.277 Aufenthalten ein schweres. Insgesamt gab es bei diesem Kollektiv 42.655 Aufenthalte mit Interaktionshinweisen. Bei jedem Aufenthalt können mehrere leichte, mittlere und schwere Interaktionshinweise vorkommen.

4.4.2 Interaktionshinweise und Diagnosen bei Krankenhausaufenthalten

Nachfolgend wird für das Kollektiv FK-S5-OE-EX analysiert, welche Interaktionshinweise durch Medikamente die ein/e PatientIn innerhalb von zwei Quartalen vor einem ADE-Krankenhausaufenthalt bekommen hat, aufgetreten sind. Mit dieser Auswertung kann festgestellt werden welche Substanzgruppenkombinationen im Kollektiv am häufigsten vorkommen. In Tabelle 20 wurden alle Interaktionskategorien berücksichtigt und in Tabelle 21 wurden nur die schweren Interaktionshinweise herausgenommen, da diese meist weniger oft vorkommen jedoch problematischer sein können.

Tabelle 20: Top 10 Interaktionshinweise nach Anzahl der Aufenthalte (FK-S5-OE-EX)

Interaktions- Hinweis	Schweregrad	Substanz- gruppe 1	Substanz- gruppe 2	Anzahl Aufenthalte
Verminderte diuretische und antihypertensive Wirkung	M	Diuretika, kaliuretische	Antiphlogistika, nicht-steroidale	5.045
Verminderte blutdrucksenkende Wirkung	M	Beta-Blocker	Antiphlogistika, nicht-steroidale	3.894
Verstärkter Kaliumverlust - erhöhte Gefahr einer Hypokaliämie	L	Diuretika, kaliuretische	Glukokortikoide	3.703
Verstärkte ulzerogene Wirkung - intestinale Blutungen	M	Antiphlogistika, nicht-steroidale	Glukokortikoide	3.509
Erhöhte Gefahr gastrointestinaler Blutungen	M	Antiphlogistika, nicht-steroidale	Serotonin-Reuptake-Hemmer	3.487
Vermind.blutdrucksenkende Wirkung/Erhöhtes Risiko v. Nierenfunktionsstörungen	M	ACE-Hemmer	Antiphlogistika, nicht-steroidale	3.360
Erhöhte Plasmakonzentrationen der Benzodiazepine möglich	L	Benzodiazepine	Protonenpumpenblocker	2.933
Initial starker Blutdruckabfall möglich	L	ACE-Hemmer	Diuretika, kaliuretische	2.821
Verstärkte Wirkung der Antikoagulantien	L	Antikoagulantien	Serotonin-Reuptake-Hemmer	2.665
Vermehrtes Auftreten schwerer unerwünschter Wirkungen möglich	M	Neuroleptika	Serotonin-Reuptake-Hemmer	2.493
.....			
Summe gesamt				136.124

Tabelle 21: Top 10 schwere Interaktionshinweise nach Anzahl der Aufenthalte (FK-S5-OE-EX)

Interaktions- Hinweis	Substanzgruppe 2	Substanzgruppe 1	Anzahl Aufenthalte
Erhöhtes Risiko v.Nebenw.d.CSE-Hemmer - Gefahr v.Myopathie und Nierenversagen	Cholesterol-Synthese-Hemmer	Makrolid-Antibiotika	621
Verstärkte Wirkungen der H1-Blocker, Herzrhythmusstörungen	H1-Blocker der 2. Generation	Makrolid-Antibiotika	504
Gefahr einer Hyperkaliämie	Kaliumsalze	Diuretika, kaliumretinierende	499
Erhöhtes Risiko von ventrikulären Tachykardien (Torsade de pointes)	Antiarrhythmika	Antibiotika	289
Lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen möglich	H1-Blocker der 2. Generation	Azol-Antimykotika	189
Verstärkte Wirkungen d.Mutterkornalkaloide - Gefahr e.periph.Vasokonstriktion	Mutterkornalkaloide	Makrolid-Antibiotika	170
Verstärkte Wirkung der H1-Blocker, Herzrhythmusstörungen	H1-Blocker der 2. Generation	Enzyminhibitoren (CYP 3A4)	164
Bei parenteraler Gabe von Calcium Gefahr einer Herzglykosid-Intoxikation	Herzglykoside	Calcium, parenteral	150
Antagonistischer Effekt auf den Bronchialwiderstand	Theophyllin und -Derivate	Beta-Blocker, nicht kardioselektive	142
Verstärkte Wirkungen von Quetiapin möglich	Quetiapin	Enzyminduktoren (CYP 3A4)	120
Erhöhte Inzidenz von Nebenwirkungen - Gefahr von Myopathien u. Nierenversagen	Cholesterol-Synthese-Hemmer	Azol-Antimykotika	112
.....			...
Summe gesamt			3.850

4.4.3 Zusammenhang ICD-Code und Interaktionsmeldung

In Tabelle 22 werden die häufigsten Kombinationen von ICD-Codes der ADE-Kategorien A1-C (FK-S5-OE-EX) und Interaktionshinweise vom Austria-Codex analysiert. Von allen Aufenthalten welche den ICD-Code T46.0 hatten und mindestens eine Interaktionsmeldung bekommen haben, kam bei 72 % der Interaktionshinweis der Substanzgruppen Herzglykoside und Diuretika, kaliuretisch vor.

Tabelle 22: Häufigste Kombinationen von ICD-Code und Interaktionsrisiken laut Austria-Codex (FK-S5-OE-EX)

ICD-CODE	ADE-Kategorie	ICD Beschreibung	Interaktionshinweis	Substanzgruppe 1	Substanzgruppe 2	Schweregrad	Anzahl Kombination ICD-Code u. diese Interaktion	Anzahl Aufenthalte mit ICD-Code und einer Interaktion	%
T46.0	B1	INTOX.D.HERZGLYKOSIDE UND ARZNEIMITTEL MIT ÄHNLICHER WIRKUNG	Verstärkte Wirkung der Herzglykoside - Gefahr einer Herzglykosid-Intoxikation	Herzglykoside	Diuretika, kaliuretische	L	660	914	72
T43.5	B1	INTOX.D.SONST.UND N.N.B.ANTIPSYCHOTIKA UND NEUROLEPTIKA	Vermehrtes Auftreten schwerer unerwünschter Wirkungen möglich	Neuroleptika	Serotonin-Reuptake-Hemmer	M	61	92	66
T50.0	B1	INTOX.D.MINERALOKORTIKOIDE UND DEREN ANTAGONISTEN	Verminderte Wirksamkeit des Fluorids möglich	Fluoride	Kationen, polyvalente	L	19	35	54
E16.0	A1	ARZNEIMITTELINDUZIERTE HYPOGLYKÄMIE OHNE KOMA.	Verminderte blutzuckersenkende Wirkung	Antidiabetika	Thiazid-Diuretika und Analoge	L	121	233	52
T45.5	B1	INTOX.D.ANTIKOAGULANZIEN	Verstärkte Wirkung der Antikoagulantien	Antikoagulantien orale	Protonenpumpenblocker	L	74	147	50
F13.1	A2	PSYCH./VERHALTS TRG. D. SEDATIVA ODER HYPNOTIKASCHÄDLICHER	Vermehrtes Auftreten schwerer unerwünschter Wirkungen möglich	Neuroleptika	Serotonin-Reuptake-Hemmer	M	526	1063	49
M81.49	A1	ARZNEIMITTELINDUZIERTE OSTEOPOROSE UNTER ANDEREM	Verstärkter Kaliumverlust - erhöhte Gefahr einer Hypokaliämie	Diuretika, kaliuretische	Glukokortikoide	L	39	80	49
E66.1	A1	ARZNEIMITTELINDUZIERTE ADIPOSITAS,	Vermehrtes Auftreten schwerer unerwünschter Wirkungen möglich	Neuroleptika	Serotonin-Reuptake-Hemmer	M	36	74	49

T50.0	B1	INTOX.D.MINERALO KORTIKOIDE UND DEREN ANTAGONISTEN	Gefahr einer Hyperkaliämie	Kalium salze	Diuretika , kaliumre tinierend e	S	17	35	49
G21. 1	A1	SONSTIGES ARZNEIMITTELINDU ZIERTES PARKINSON- SYNDROM	Vermehrtes Auftreten schwerer unerwünschter Wirkungen möglich	Neurol eptika	Serotoni n- Reuptake -Hemmer	M	156	323	48
G44. 4	A1	ARZNEIMITTELINDU ZIERTER KOPFSCHMERZ,AO. N.KLASS.	Erhöhte Gefahr gastrointestinaler Blutungen	Antiph logistika , nicht- steroid ale	Serotoni n- Reuptake -Hemmer	M	104	219	47
...

4.4.4 ICD-Codes bei Krankenhausaufenthalten mit Interaktionshinweisen

In Tabelle 23 werden ICD-Codes mit den häufigsten Interaktionsmeldungen unabhängig der beteiligten Substanzgruppen aufgelistet. Als Datenbasis wurde das Kollektiv FK-S5-OE-EX (2006/07/01-2007/09/30) gewählt. Es wurden nur ICD-Codes berücksichtigt, die bei mehr als 250 Aufenthalten dokumentiert wurden um Ausreißer bei seltenen ICD-Codes auszuschließen

Tabelle 23: Top 10 ICD-Codes die laut Austria-Codex häufig zu Interaktionshinweisen führen (FK-S5-OE-EX)

ICD-Code	ICD-Beschreibung	ADE-Kategorie	Anzahl Aufenthalte mit Interaktionshinweisen	Aufenthalte gesamt mit diesem ICD-Code	% Aufenthalte mit ICD-Code und Interaktionshinweisen
G21.1	Sonstiges arzneimittelinduziertes Parkinson-Syndrom	A1	316	390	81
T46.0	Vergiftung: Herzglykoside und Arzneimittel mit ähnlicher Wirkung	B1	913	1.134	81
F13.1	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Schädlicher Gebrauch	A2	1.045	1.374	76
E16.0	Arzneimittelinduzierte Hypoglykämie ohne Koma	A1	232	308	75
G62.0	Arzneimittelinduzierte Polyneuropathie	A1	630	838	75
E03.2	Hypothyreose durch Arzneimittel oder andere exogene Substanzen	A2	208	278	75
I95.2	Hypotonie durch Arzneimittel	A1	217	291	75
G44.4	Arzneimittelinduzierter Kopfschmerz, anderenorts nicht klassifiziert	A1	217	309	70
L64.0	Arzneimittelinduzierte Alopecia androgenetica	A1	168	257	65
T88.7	Nicht näher bezeichnete unerwünschte Nebenwirkung eines Arzneimittels oder einer Droge	A2	10.343	15.824	65

4.4.5 Interaktionshinweise die vor und nach Krankenhausaufenthalt auftreten

Nachfolgend werden die häufigsten **schweren** Interaktionshinweise aufgelistet, die durch Substanzgruppenkombinationen entstanden, die trotz einer ausgelösten Interaktionsmeldung auch nach einem Krankenhausaufenthalt weiter verordnet wurden.

Hier werden nur PatientInnen mit P1 (einer täglichen Verrechnungsperiodizität) verwendet. Die Medikamente, die zu einem Interaktionshinweis führten, müssen zusätzlich innerhalb von 30 Tagen verschrieben worden sein (`ante_rez_rez_days < 30`, `post_rez_rez_days < 30`).

Tabelle 24 zeigt die Auswertung für das Kollektiv FK-S7-OE und Tabelle 25 für das Kollektiv FK-S5-OE-EX.

Tabelle 24: Häufigste schwere Interaktionshinweise die vor und nach einem Krankenhausaufenthalt auftraten (FK-S7-OE)

Interaktions- Hinweis	Anzahl	Substanzgruppe 1	Substanzgruppe 2
Gefahr einer Hyperkaliämie	142	Kaliumsalze	Diuretika, kaliumretinierende
Antagonistischer Effekt auf den Bronchialwiderstand	126	Theophyllin und - Derivate	Beta-Blocker, nicht kardioselektive
Erhöhtes Risiko einer verstärkten und verlängerten Atemdepression	85	Buprenorphin	Benzodiazepine
Erhöhtes Risiko von ventrikulären Tachykardien (Torsade de pointes)	53	Antiarrhythmika	Neuroleptika
Erhöhtes Risiko v. Nebenw.d.CSE- Hemmer - Gefahr v. Myopathie und Nierenversagen	49	Cholesterol- Synthese-Hemmer	Makrolid-Antibiotika
Erhöhtes Risiko von ventrikulären Tachykardien (Torsade de pointes)	42	Antiarrhythmika	Antibiotika
Verstärkte Wirkung der H1-Blocker, Herzrhythmusstörungen	36	H1-Blocker der 2. Generation	Enzyminhibitoren (CYP 3A4)
Erhöhtes Risiko von ventrikulären Tachykardien (Torsade de pointes)	32	Stoffe, die die QT- Zeit verlängern können	Antiarrhythmika
Erhöhte Inzidenz von Nebenwirkungen - Gefahr von Myopathien u.Nierenversagen	25	Cholesterol- Synthese-Hemmer	Azol-Antimykotika
Erhöhtes Risiko von ventrikulären Tachykardien (Torsade de pointes)	24	Antiarrhythmika	H1-Blocker
...
Gesamtsumme	774		

Tabelle 25: Häufigste schwere Interaktionshinweise die vor und nach einem Krankenhausaufenthalt auftraten (FK-S5-OE-EX)

Name des Interaktions-Hinweises	Anzahl	Substanzgruppe 1	Substanzgruppe 2
Antagonistischer Effekt auf den Bronchialwiderstand	12	Theophyllin und - Derivate	Beta-Blocker, nicht kardioselektive
Gefahr einer Hyperkaliämie	10	Kaliumsalze	Diuretika, kaliumretinierende
Verstärkte Wirkung der H1-Blocker, Herzrhythmusstörungen	5	H1-Blocker der 2. Generation	Enzyminhibitoren (CYP 3A4)
Erhöhtes Risiko von ventrikulären Tachykardien (Torsade de pointes)	4	Antiarrhythmika	Antibiotika
Erhöhtes Risiko v.Nebenw.d.CSE-Hemmer - Gefahr v.Myopathie und Nierenversagen	4	Cholesterol-Synthese- Hemmer	Makrolid-Antibiotika
Erhöhtes Risiko von ventrikulären Tachykardien (Torsade de pointes)	4	Antiarrhythmika	Neuroleptika
Erhöhte Inzidenz von Nebenwirkungen - Gefahr von Myopathien u.Nierenversagen	3	Cholesterol-Synthese- Hemmer	Azol-Antimykotika
Lebensbedrohliche Beeinträchtigung der Atem- und Kreislauffunktionen möglich	3	Opioide	MAO-Hemmer
Erhöhtes Risiko einer verstärkten und verlängerten Atemdepression	3	Buprenorphin	Benzodiazepine
Provokation eines Serotonin-Syndroms	2	Serotonin-Reuptake- Hemmer	MAO-Hemmer, irreversible
Erhöhtes Risiko von ventrikulären Tachykardien (Torsade de pointes)	2	Stoffe, die die QT-Zeit verläng.können	Antiarrhythmika
Erhöhtes Risiko von ventrikulären Tachykardien (Torsade de pointes)	1	Antiarrhythmika	Antidepressiva trizyklische, und Analoge
Bei parenteraler Gabe von Calcium Gefahr einer Herzglykosid-Intoxikation	1	Herzglykoside	Calcium, parenteral
Erhöhung des Risikos und/oder der Schwere einer Knochenmarksuppression	1	Clozapin	Stoffe,d.d.Knochenmarkfunk t.supprimieren
Blutdruckabfall, Tachykardie	1	Herzglykoside i.v.	Milnacipran
Verstärkte Wirkungen d.Mutterkornalkaloide - Gefahr e.periph.Vasokonstriktion	1	Mutterkornalkaloide	Makrolid-Antibiotika
Provokation eines Serotonin-Syndroms	1	Serotonin-Reuptake-	Linezolid

möglich		Hemmer	
Verstärkte Wirkungen der H1-Blocker, Herzrhythmusstörungen	1	H1-Blocker der 2. Generation	Makrolid-Antibiotika
In Einzelfällen Durchblutungsstörungen und Infarkte	1	Mutterkornalkaloide	5-HT1-Agonisten
Lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen möglich	1	H1-Blocker der 2. Generation	Azol-Antimykotika
Verstärkte Wirkungen von Eletriptan	1	Eletriptan	Enzyminhibitoren (CYP 3A4)
Verstärkte Wirkung der Antikoagulantien - Blutungsgefahr	1	Antikoagulantien orale	Salicylate (hoch dosiert)
SUMME	63		

4.5 Muster von BehandlerInnen bei Interaktionsrisiken

e) Wie oft waren unter den gefundenen „Medikament-Kombinationen mit Risikopotential“ unterschiedliche Behandelnde in der fraglichen Zeit vor diesen Krankenhausaufenthalten beteiligt? Können dabei typische Muster von BehandlerInnen und Leistungen gefunden werden? Insb. soll untersucht werden, ob sich Behandlungsprozesse mit einem erhöhten Risiko identifizieren lassen.

Die Auswertung basiert auf dem Kollektiv FK-S5-OE-EX. Es werden alle Krankenhausaufenthalte bei denen mindestens eine bekannte Medikamentenkombination aus dem Austria Codex gefunden wurde berücksichtigt. Alle Medikamente, die innerhalb von zwei Quartalen vor einem Krankenhausaufenthalt eingelöst wurden, werden in die Interaktionsprüfung einbezogen.

Interaktionsrisiken wurden im Rahmen dieses Projekts über die Substanzgruppen des Austria-Codex festgelegt. Zu jedem Krankenhausaufenthalt wurden die Rezepte mit dem jeweiligen Versicherungsträger in das "ADE-Schema" integriert. Über eine aggregierte Sicht können verschiedene Muster, die zu einem Interaktionsrisiko führen, analysiert werden.

Bei den Auswertungen wird zwischen unterschiedlichen BehandlerInnen und unterschiedlichen Fachgruppen unterschieden. Die Leistungen, die zu den PatientInnen dokumentiert wurden, werden nicht berücksichtigt.

Die beiden folgenden Kombinationen werden als unterschiedliche Fälle gewertet:

- Substanzgruppe 1 von Arzt 1 verschrieben - Substanzgruppe 2 von Arzt 2 verschrieben
- Substanzgruppe 1 von Arzt 2 verschrieben - Substanzgruppe 2 von Arzt 1 verschrieben

In Tabelle 26 sind Kennzahlen in Bezug auf unterschiedliche Interaktionshinweise pro Aufenthalt, die durch die gleichen ÄrztIn zustande gekommen sind aufgelistet. Pro

Aufenthalt gab es durchschnittlich 5,9 unterschiedliche Interaktionshinweise die auf einen Arzt / eine Ärztin zurückzuführen waren.

Tabelle 26: Anzahl unterschiedlicher Kombinationen pro Aufenthalt die auf einen Arzt / eine Ärztin zurückzuführen waren

Maximaler Wert	54
Minimaler Wert	1
Durchschnittswert	5,9
Betroffene Aufenthalte	15.321

In Tabelle 27 sind Kennzahlen in Bezug auf unterschiedliche Interaktionshinweise pro Aufenthalt, die durch unterschiedliche ÄrztInnen zustande gekommen sind aufgelistet. Pro Aufenthalt gab es durchschnittlich 5,2 Interaktionshinweise die auf unterschiedliche ÄrztInnen zurückzuführen waren.

Tabelle 27: Anzahl unterschiedlicher Interaktionshinweise pro Aufenthalt die auf mehrere Ärzte zurückzuführen waren

Maximaler Wert	57
Minimaler Wert	1
Durchschnittswert	5,2
Betroffene Aufenthalte	11.185

In Tabelle 28 wird die Anzahl an unterschiedlichen Interaktionshinweisen (alle Schweregrade) pro Person und Aufenthalt die durch den gleichen Arzt / die gleiche Ärztin zustande gekommen sind aufgelistet. Die Zahlen sind aufgeschlüsselt nach Fachgruppen. In der Aufschlüsselung sind ÄrztInnen mancher Fächer auf verschiedene Fachgruppen aufgeteilt (zum Beispiel Neurologen auf „Neurologie“ und „Neurologie und Psychiatrie“). Da diese Aufteilung jedoch aus der GAP-DRG kommt, wird sie beibehalten um Interpretationsfehler zu vermeiden. Die hohe Anzahl an Interaktionshinweisen durch AllgemeinmedizinerInnen ist durch die klassische „Weiterverschreibung“ erklärbar.

Tabelle 28: Interaktionshinweise nach Fachgruppe die durch einen Arzt / eine Ärztin entstanden sind

Fachgruppe	Anzahl	Anzahl verschriebener Medikamente pro Fachgruppe gesamt	Anzahl unterschiedlicher verschriebener Medikamente pro Fachgruppe gesamt	Anzahl unterschiedlicher verschriebener Substanzgruppen pro Fachgruppe gesamt	Anzahl beobachteter Vertragspartner gesamt pro Fachgruppe
Allgemeinmedizin	82.181	7.488.659	1.216	449	5.632
Innere Medizin	2.854	280.951	909	406	961
KA - stationäre u. ambulante Behandlung	777	42.385	798	408	116
Neurologie u. Psychiatrie	467	48.284	562	339	370
Psychiatrie	454	22.316	395	295	91
Lungenkrankheiten	314	46.890	526	315	186
Neurologie	280	20.204	436	315	106
Augenheilkunde	157	56.416	596	339	536
Plastische Chirurgie	149	3.143	406	307	78
Orthopädie u. orthopädische Chirurgie	122	29.593	412	285	344
Sonstige Einrichtungen	111	12.544	721	389	44
Dr.med.dent / Zahnarzt	95	3.043	362	286	49
Frauenheilkunde u. Geburtshilfe	70	20.397	19	309	703
HNO-Krankheiten	57	19.031	391	266	319
Haut- u. Geschlechtskrankheiten	31	30.000	511	311	368
Allgemeinmedizin (WAH)	18	6.034	420	288	71
Urologie	17	37.314	403	281	265
KA - nur ambulante Behandlung/Ambulatorium	15	15.587	554	342	69
Chirurgie	15	6.058	405	295	203
Kinderheilkunde	13	20.280	505	314	345
Innere Medizin (WAH)	12	2.288	249	242	27
Neurochirurgie	8	1.317	195	222	7
Vorsorgeuntersuchung	4	359	140	177	12
Zahn-, Mund- u. Kieferheilkunde	4	4.104	305	264	666
Unfallchirurgie	2	1.159	145	176	39

In Tabelle 29 wird die Anzahl an **schweren** unterschiedlichen Interaktionshinweisen pro Person und Aufenthalt die durch den gleichen Arzt / die gleiche Ärztin zustande gekommen sind aufgelistet. Die Zahlen sind aufgeschlüsselt nach Fachgruppen. Die Ergebnisse dieser Tabelle, sind aufgrund der fehlenden Mengenangabe im Austria Codex, sowie in den Daten, vorsichtig zu interpretieren.

Tabelle 29: Schwere Interaktionshinweise nach Fachgruppe die durch einen Arzt entstanden sind

Fachgruppe	Anzahl
Allgemeinmedizin	1.847
Innere Medizin	40
Lungenkrankheiten	11
KA - stationäre u. ambulante Behandlung	7
Haut- u. Geschlechtskrankheiten	5
Sonstige Einrichtungen	3
Neurologie u. Psychiatrie	3
Chirurgie	2
Neurologie	2
Psychiatrie	2
HNO-Krankheiten	1
Dr.med.dent / Zahnarzt	1
Kinderheilkunde	1
Augenheilkunde	1
Plastische Chirurgie	1

In Tabelle 30 wird die Anzahl an **schweren** unterschiedlichen Interaktionshinweisen pro Person und Aufenthalt die durch mehrere ÄrztInnen zustande gekommen sind aufgelistet. Die Zahlen sind aufgeschlüsselt nach Fachgruppenkombinationen. 471 schwere Interaktionshinweise sind auf Verschreibungen von unterschiedlichen AllgemeinmedizinerInnen zurückzuführen.

Tabelle 30: Schwere Interaktionshinweise nach Fachgruppe die durch verschiedene Ärzte entstanden sind

Behandelnder Arzt erste Substanzgruppe	Behandelnder Arzt zweite Substanzgruppe	Anzahl
Allgemeinmedizin	Allgemeinmedizin	471
Allgemeinmedizin	Innere Medizin	51
Allgemeinmedizin	Lungenkrankheiten	49
Innere Medizin	Allgemeinmedizin	46
Lungenkrankheiten	Allgemeinmedizin	40
Allgemeinmedizin	Haut- u. Geschlechtskrankheiten	37
Haut- u. Geschlechtskrankheiten	Allgemeinmedizin	26
Neurologie u. Psychiatrie	Allgemeinmedizin	23
Allgemeinmedizin	HNO-Krankheiten	20
KA - stationäre u. ambulante Behandlung	Allgemeinmediziner	19
Allgemeinmedizin	Neurologie u. Psychiatrie	17

In Tabelle 31 werden die 10 **schweren** Interaktionshinweise mit den häufigsten Fachgruppenkombinationen dargestellt. Beim ersten Interaktionshinweis waren 23 unterschiedliche Fachgruppenkombinationen beteiligt. Allgemeinmedizin <--> innere Medizin, innere Medizin <--> Allgemeinmedizin werden als zwei Fachgruppenkombinationen angesehen.

Tabelle 31: Anzahl an verschiedenen Fachgruppenkombination die an einem Interaktionshinweis beteiligt sind

Interaktionshinweis	Anzahl beteiligter Fachgruppenkombinationen
Verstärkte Wirkungen der H1-Blocker, Herzrhythmusstörungen	23
Erhöhtes Risiko v .Nebenw.d.CSE-Hemmer - Gefahr v. Myopathie und Nierenversagen	18
Erhöhtes Risiko von ventrikulären Tachykardien (Torsade de pointes)	17
Gefahr einer Hyperkaliämie	16
Lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen möglich	16
Verstärkte Wirkung der H1-Blocker, Herzrhythmusstörungen	13
Erhöhte Inzidenz von Nebenwirkungen - Gefahr von Myopathien u. Nierenversagen	12
Verstärkte Wirkungen d. Mutterkornalkaloide - Gefahr e.periph.Vasokonstriktion	11
Erhöhtes Risiko einer verstärkten und verlängerten Atemdepression	11
Antagonistischer Effekt auf den Bronchialwiderstand	9
...	...

4.6 Analyse von 2-er Substanzgruppenkombinationen mittels Warenkorbanalyse

f) Treten bei den verabreichten Medikamenten *vor* den spezifizierten Krankenhausaufenthalten auch solche 2-er Kombinationen auf, deren Risikopotential für adverse Interaktionen **noch nicht im Austria-Codex** enthalten ist?

Um diese Fragestellung beantworten zu können, verwenden wir die Methode der Warenkorbanalyse. Diese Methode dient dazu bei einer großen Anzahl an Daten, Häufigkeiten und Muster zu erkennen. Mit der Warenkorbanalyse können somit 2-er Kombinationen gefunden werden, welche häufig bei unserem beobachteten Kollektiv vor Krankenhausaufnahme bezogen wurden und somit potenzielle schlechte Kombinationen darstellen.

4.6.1 Kollektiv

Das beobachtete Kollektiv ist FK-S5-OE-EX (1.7.2006 bis 30.9.2007). Um bessere Ergebnisse zu bekommen wurde das ausgewählte Kollektiv noch weiter eingeschränkt, so dass nur mehr Aufenthalte von Personen berücksichtigt werden, bei welchen die Medikamente täglich (P1), monatlich (P2), oder täglich und monatlich (P3) verrechnet werden. Weiters wurden nur jene Medikamente beachtet welche 60 Tage vor dem ADE Krankenhausaufenthalt verordnet worden sind.

Da die ADE-Diagnose der Kategorie A1 folgendermaßen definiert ist „Induzierung durch Arzneimittel“, haben wir im nächsten Schritt das Kollektiv weiter eingeschränkt und sehen uns nur mehr Aufenthalte an, welche mindestens einen ICD-Code der A1-Kategorie enthalten. Da unser Ausgangskollektiv FK-S5-OE-EX ist, sollten wir nicht nur Diagnosen haben, welche durch Arzneimittel induziert wurden sondern sogar nur mehr jene dieser Diagnosen bei welchen nicht ausgeschlossen werden kann, dass sie durch Arzneimittelinteraktionen zustande gekommen sind.

Bei den nachfolgenden Auswertungen, wird nicht mit Medikamenten sondern mit den zugrundeliegenden Substanzgruppen gearbeitet, da auch die Interaktionshinweise laut Austria-Codex auf Substanzgruppenbasis festgelegt wurden. Zusätzlich beziehen sich die nachfolgenden Ergebnisse nur auf das Kollektiv mit einer ADE-Diagnose der Kategorie A1. Weitere Ergebnisse dieses Kollektivs können aus den beigelegten Excel-Dateien entnommen werden.

4.6.2 Darstellung der Ergebnisse der Warenkorbanalyse

Die beiden wichtigen Variablen der Warenkorbanalyse sind der **Support** und die **Confidence**. Der Support beschreibt bei wie viel Prozent der beobachteten Krankenhausaufenthalte die gefundene Substanzgruppenkombination festgestellt wurde. Ein Support-Wert von über 50 %, sagt somit aus, dass die gefundene Substanzgruppenkombination vor mehr als 50 % der Krankenhausaufenthalte verordnet wurde (siehe Tabelle 32). Die zweite Variable wird nicht bei allen Analysen der Warenkorbanalyse verwendet, hilft jedoch dabei den Zusammenhang der gefundenen Substanzgruppen näher zu beschreiben. Mit Hilfe dieser Variable kann herausgefunden werden bei wie viel Prozent der Aufenthalte, vor welchem die „erste“ Substanzgruppe verordnet wurde auch gleichzeitig die „zweite“ verordnet wurde.

Tabelle 32: Beispiel zur Verwendung des "support" bei der Warenkorbanalyse

Regel NR.	items	support	Items - Text	Austria-Codex
1	(121,		Ulku l therapeutika	
	572)	0,56	Stoffe, die den Magen pH erh o hen	-

In Tabelle 32 wird nur die Variable „Support“ verwendet. Die Substanzgruppen 121 und 572 wurde vor mehr als 50 % der Aufenthalte gemeinsam verschrieben.

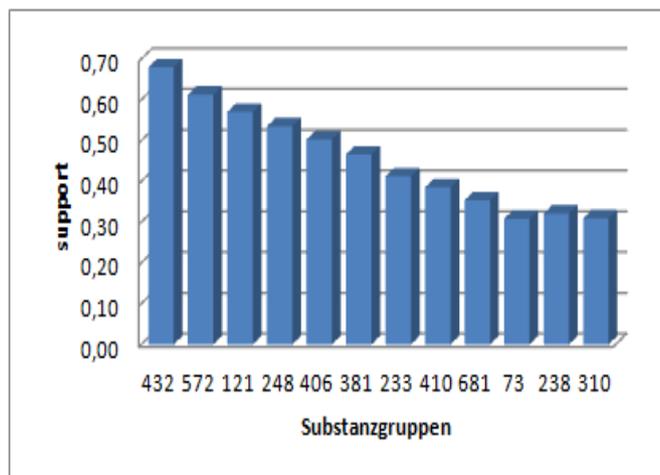
Tabelle 33: Beispiel zur Verwendung des "support" gemeinsam mit "confidence" bei der Warenkorbanalyse

Regel Nr.	lhs		rhs	support	confidence	lhs Text	rhs Text
1	(121,					Ulku l therapeutika	
	248)	=>	(572)	0,53	0,99	Protonenpumpenblo c ker	Stoffe, die den Magen-pH erh o hen

Bei der Analyse in Tabelle 33 werden "support" und "confidence" verwendet. Die Regel kann folgendermaossen gelesen werden: Die Substanzgruppenkombination 121, 248 und 572 kommt bei 53 % aller beobachteten Aufenthalte vor. Wenn die Substanzgruppen 121 und 248 vor einem Aufenthalt vorkommen, so kommt mit einer Wahrscheinlichkeit von 99 % auch die Substanzgruppe 572 vor diesem Aufenthalt vor.

4.6.3 Ergebnisse der Warenkorbanalyse mit zwei Substanzgruppen

In Abbildung 15 werden die Substanzgruppen, welche am haufigsten vor den Aufenthalten verordnet wurden aufgelistet. Die Substanzgruppe 432 wurde zum Beispiel bei mehr als 60 % aller beobachteten Aufenthalte verordnet. Im beobachteten Kollektiv gibt es 2.380 Aufenthalte (1.643 betroffene Personen), somit wurde die Substanzgruppe 432 vor mehr als 1.428 Aufenthalten verordnet.



Nummer	Substanzgruppen-Name
432	Stoffe d. Krampfschw. herabsetzen
572	Stoffe, die den Magen-pH erhöhen
121	Ulkuetherapeutika
248	Protonenpumpenblocker
406	Stoffe, die hyperkaliämisch wirken können
381	Stoffe, die serotoninerg wirken
233	Zentraldämpfende Stoffe
410	Antiphlogistika steroid.u.nicht st.
681	Substrate (CYP2D6)
73	Diuretika, kaliuretische
238	Serotonin-Reuptake-Hemmer
310	Enzyminhibitoren

Abbildung 15: Am häufigsten verordnete Substanzgruppen

In Tabelle 34 werden die 12 häufigsten Substanzgruppenkombinationen laut Warenkorbanalyse aufgelistet. Es kommen mit den Substanzgruppennummern 121 und 248 sehr häufig Substanzgruppen vor welche auf einen Magenschutz hindeuten.

Tabelle 34: Die 12 häufigsten 2-er Substanzgruppenkombinationen laut Warenkorbanalyse

Rang.	Substanzgruppe	Support	Substanzgruppe	Rang	Substanzgruppe	Support	Substanzgruppe
1.	(121		Ulkuetherapeutika	7.	(248		Protonenpumpenblocker
	572)	0,56	Stoffe, die den Magen-pH erhöhen		432)	0,40	Stoffe, d. d. Krampfschwelle herabsetzen
2.	(121		Ulkuetherapeutika	8.	(406		Stoffe, die hyperkaliämisch wirken können
	248)	0,53	Protonenpumpenblocker		432)	0,35	Stoffe, d. d. Krampfschwelle herabsetzen
3.	(248		Protonenpumpenblocker	9.	(406		Stoffe, die hyperkaliämisch wirken können
	572)	0,53	Stoffe, die den Magen-pH erhöhen		572)	0,35	Stoffe, die den Magen-pH erhöhen
4.	(432		Stoffe, d. d. Krampfschwelle herabsetzen	10.	(233		Zentraldämpfende Stoffe
	572)	0,45	Stoffe, die den Magen-pH erhöhen		432)	0,34	Stoffe, d. d. Krampfschwelle herabsetzen
5.	(381		Stoffe, die serotoninerg wirken	11.	(410		Antiphlogistika, steroid.u.nicht-steroi.
	432)	0,45	Stoffe, d. d. Krampfschwelle herabsetzen		432)	0,33	Stoffe, d. d. Krampfschwelle herabsetzen
6.	(121		Ulkuetherapeutika	12.	(432		Stoffe, die die Krampfschwelle herabsetzen
	432)	0,42	Stoffe, d. d. Krampfschwelle herabsetzen		681)	0,32	Substrate (CYP2D6)

In Tabelle 35 werden die häufigen Substanzgruppenkombinationen laut Warenkorbanalyse (Support ≥ 0.1), welche auch im Austria-Codex vorkommen, dargestellt. Es gab 364 Kombinationen welche einen Support ≥ 0.1 hatten und nur 5 dieser häufigen Kombinationen können im Austria Codex gefunden werden.

Nähere Auswertungen zu diesem Kapitel können aus den Excel-Dateien entnommen werden.

Tabelle 35: Die häufigsten 2-er Substanzgruppenkombinationen die in Austria-Codex vorkommen

Regel NR.	S-Gruppe	Support	In Austria-Codex	Substanzgruppe Text
44	(116, 131)	0,24	Ja	Dopaminantagonisten Neuroleptika
176	(1, 73)	0,14	Ja	ACE-Hemmer Diuretika, kaliuretische
235	(238, 241)	0,13	Ja	Serotonin-Reuptake-Hemmer Antidepressiva trizyklische, und Analoge
248	(131, 238)	0,12	Ja	Neuroleptika Serotonin-Reuptake-Hemmer
332	(2, 73)	0,11	Ja	Antiphlogistika, nicht-steroidale Diuretika, kaliuretische

4.7 Multiple Medikamentenwechselwirkungen

g) Sind Analysen von ADEs durch **multiple Medikamentenwechselwirkungen** in der GAP-DRG-Datenbank möglich?

Aus statistischer Sicht ist es möglich häufige 3er, 4er, 5er ... Medikamentenkombinationen herauszufiltern. Welche dieser häufig vorkommenden Medikamentenkombinationen einfach gängige Medikation widerspiegeln und welche tatsächlich zu einem Interaktionsrisiko geführt haben, müssen medizinische Experten herausfiltern. Die multiplen Medikamentenkombinationen wurden mithilfe der Warenkorbanalyse gefunden, das Kollektiv für die Auswertung sowie die Erklärung und Begründung der Warenkorbanalyse wurde bereits im Kapitel 4.6.2 erklärt und beschrieben.

4.7.1 Häufigste Substanzgruppenkombinationen laut Warenkorbanalyse

In Tabelle 36 werden die häufigsten Substanzgruppenkombinationen, die mittels Warenkorbanalyse gefunden wurden, dargestellt. Durch die Confidence stellt es einen Unterschied dar ob eine Substanzgruppe in der Spalte lhs oder in der Spalte rhs steht. Daher

liefert die Warenkorbanalyse für jede mögliche Zusammenstellung eine eigene Regel z.B. (121,248) -> 572 und (121,572) -> 248 und (572,248) -> 121. Da es im ersten Schritt jedoch hauptsächlich wichtig ist welche Substanzgruppen häufig miteinander vorkommen, werden hier alle Wiederholungen weggelassen, auch wenn der Wert der Variabel Confidence für jede mögliche Zusammenstellung unterschiedlich sein kann.

Tabelle 36: Häufigste Substanzgruppenkombinationen (>=2 Substanzgruppen) laut Warenkorbanalyse

Regel Nr.	lhs		rhs	support	confidence	lhs Text	rhs Text
1	(121,					Ulku st herapeutika	
	248)	=>	(572)	0,53	0,99	Protonenpumpenblocker	Stoffe, die den Magen-pH erhöhen
4	(121,					Ulku st herapeutika	
	572)	=>	(432)	0,41	0,74	Stoffe, die den Magen-pH erhöhen	Stoffe, d. d. Krampfschwelle herabsetzen
7	(248,					Protonenpumpenblocker	
	572)	=>	(432)	0,39	0,75	Stoffe, die den Magen-pH erhöhen	Stoffe, d. d. Krampfschwelle herabsetzen
10	(121,					Ulku st herapeutika	
	248)	=>	(432)	0,39	0,74	Protonenpumpenblocker	Stoffe, d. d. Krampfschwelle herabsetzen
13	(121,					Ulku st herapeutika	
	248)					Protonenpumpenblocker	
	572)	=>	(432)	0,39	0,75	Stoffe, die den Magen-pH erhöhen	Protonenpumpenblocker

Nähere Auswertungen zu diesem Kapitel können aus den Excel-Dateien entnommen werden.

5 Diskussion

Für die Bewertung der vorliegenden Ergebnisse und für weitere Analysen der aufbereiteten Daten müssen Charakteristiken und Einschränkungen der Datenquellen berücksichtigt werden. Zu den folgenden diskutierten Punkten gibt es natürlich viele weitere Limitationen (z.B. ist die Codierung der ICD-Codes nicht auf die Selektion von ADEs ausgelegt) und viele weitere Auswertemöglichkeiten (z.B. die Schätzung der durch ADE verursachten Krankenhaustage und Kosten).

Interaktionsdaten des Austria Codex: Die Interaktionsdaten des Austria Codex enthalten keine Dosierung der Substanzgruppen. Dadurch kann zum Beispiel die Kombination einer Substanzgruppe mit Augentropfen als schwerer Interaktionshinweis aufscheinen, weil bei der Substanzgruppe vermerkt ist, dass in Kombination mit diesem Medikament kein Alkoholmissbrauch stattfinden darf. Dadurch ergibt sich ein schwerer Interaktionshinweis mit Augentropfen, obwohl der Alkoholgehalt dieser Tropfen gering ist

Kombinationspräparate: In diesem Projekt wurden Kombinationspräparate nicht gesondert behandelt. Die Auswertungen basieren auf Substanzgruppenebene, ein Kombinationspräparat beinhaltet mehr als eine relevante Substanzgruppe, somit kann ein Kombinationspräparat alleine Interaktionsmeldungen auslösen.

Medikationen der GAP-DRG-Datenbank: Es ist die Dosierung und Packungsgröße der verrechneten Medikamente nicht bekannt. Es stehen keine Informationen zu OTC-Produkten (rezeptfreie Medikamente) und Medikamenten, die in Krankenhäusern verabreicht wurden, zur Verfügung.

Matching: Die in der GAP-DRG-Datenbank verwendete Methode erreicht mit 95% an Zuordnungen der Krankenhausaufenthalte mit Personen in den Abrechnungsdaten eine umfassende Verbindung der Daten und nimmt dafür allerdings auch Fehlzuordnungen in Kauf. Mit einer anderen Methode, bei der nicht alle Krankenhausaufenthalte berücksichtigt werden, könnte ein höherer positiver Vorhersagewert erreicht werden. Dies kann jedoch zu anderen Verzerrungen führen, da die Krankenhausaufenthalte, die einen höheren positiven Vorhersagewert zulassen, nur ein eingeschränkteres Patientenkollektiv umfassen.

Periodizität der Verrechnungsdaten: Die Periodizität der Verrechnungsdaten konnte zwar analysiert werden, es gibt jedoch trotzdem einen Trade-off zwischen Datengenauigkeit (es werden z.B. nur tagesgenaue Verrechnungsdaten verwendet) und Verzerrung der Daten da der Verrechnungszeitpunkt nicht zufällig ist und auch regional stark schwankt

Behandlungsketten: Man könnte zur Erhöhung der Aussagekraft den Beobachtungszeitraum von zwei Quartalen verringern. Also z.B. nur tagesgenaue Medikamente berücksichtigen und dafür 30 Tage Beobachtungszeitraum. Das Problem der Verzerrung tritt aber auch hier auf (regionale Schwankungen).

Warenkorbanalyse: Die Warenkorbanalyse als Methode für die Erkennung von Interaktionsrisiken ist erweiterbar. Ein Tool könnte so vorbereitet werden, dass MedizinerInnen, welche einen Interaktionsverdacht in Bezug auf zwei oder mehr Medikamente beziehungsweise Substanzgruppen haben, nachsehen können ob und wie diese Kombination bei der Medikation von Personen mit ADE-Diagnosen vorkommt. Eventuell könnte auch ein Vergleich in Bezug auf Personen eines ähnlichen Kollektivs, welche jedoch keine ADE-Diagnose hatten, angeboten werden. Um die Ergebnisse für MedizinerInnen verständlicher zu gestalten, sollten auf jeden Fall auch alle ATC-Codes und Texte zu den Substanzgruppen angegeben werden.

Pharmakovigilanz: Da die Zahl der Spontanmeldungen in Österreich an die AGES sehr niedrig ist, würde sich ein Vergleich mit europäischen Daten anbieten. In Europa ist die Pharmakovigilanz eine Aufgabe der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA). Die europäische Datenbank EudraVigilance ist derzeit im Aufbau und wird Ende 2012 für wissenschaftliche Abfragen zugänglich sein (12). In dieser Datenbank sind die Diagnosen nach dem Industrie-Standard MedDRA codiert, also ähnlich dem ICD-10.

6 Schlussfolgerung und Empfehlung

Unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen können durch systematische Untersuchungen von existierenden Datenbanken identifiziert werden. Zur Vermeidung von Interaktionsrisiken ist die Weiterverordnung oder Neueinstellung von Arzneimitteln durch ÄrztInnen anderer Fachrichtungen ein wichtiger Ansatzpunkt. Die produzierten Methoden (z.B. Integration der Datenquellen, Berücksichtigung der Abrechnungsperiodizität) und explorativen Ergebnisse bilden eine gute Basis für weitere Forschungen.

Die Analyse von Krankenhausdiagnosen erfasst jedoch nicht die klinische Relevanz einer möglichen Medikamenteninteraktion. Es sollte hinsichtlich Kausalzusammenhänge weiter analysiert werden. Es könnten in einer Studie die Indikationen für stationäre Aufnahmen in Zusammenhang mit der vorbestehenden Medikation dokumentiert werden. Dabei könnte das betrachtete Kollektiv auf Personen eingeschränkt werden, bei denen die größte Häufung möglicher Interaktionen vermutet wird, zum Beispiel auf ältere Personen.

7 Abkürzungsverzeichnis

ADE	Adverse Drug Event (dt: UAE)
ADR	Adverse Drug Reaction (dt: UAW)
AGES	Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem für Arzneimittel
GAP-DRG	Grundlagenforschung für ambulante, personenbezogene "Diagnoses related Groups"
HV	Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICD-Code	Ein einzelner Code der ICD.
ICD-10-GM	ICD Version 10 German Modification
MDBS	Minimum Basic Data Set
UAE	Unerwünschtes Arzneimittelereignis (engl: ADE)
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung (engl: ADR)

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schritte zur Auswahl der verwendeten ICD-Codes.....	10
Abbildung 2: ER-Diagramm des Austria-Codex.....	13
Abbildung 3: Zusammenhang der verwendeten Kollektive.....	14
Abbildung 4: ER-Diagramm der Tabellen im ADE-Schema	16
Abbildung 5: ER-Diagramm zu den ADE-ICD-Codes.....	17
Abbildung 6: ER-Diagramm für die Austria-Codex-Integration.....	18
Abbildung 7: ER-Diagramm der berücksichtigten Personen und deren Aufenthalte.....	19
Abbildung 8: ER-Diagramm der Rezept Daten inklusive Versicherungsträger.....	20
Abbildung 9: ER-Diagramm der Medikationen bei einem Krankenhausaufenthalt und deren Interaktionshinweisen.....	21
Abbildung 10: Intervalle um eine ADE zu identifizieren	22
Abbildung 11: Anteil an Personen mit Krankenhausaufenthalten nach Geschlecht und Alter (FK-S5-OE-EX)	25
Abbildung 12: Anteil der Personen mit Medikamenteninteraktionsdiagnosen nach Bundesland (FK-S5-OE-EX)	26
Abbildung 13: Anzahl der Aufenthalte pro Person (Kollektiv FK-S5-OE-EX).....	26
Abbildung 14: Abrechnungsperiodizitäten, täglich, monatlich, quartalsweise	36
Abbildung 15: Am häufigsten verordnete Substanzgruppen.....	52

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:7 Kategorien von ADEs	10
Tabelle 2: Vergleich ICD-Codes von Deutschland und Österreich	11
Tabelle 3: Diagnosen, Aufenthalte und Patienten in den unterschiedlichen Kollektiven	14
Tabelle 4: Beispiel von unterschiedlichen Interaktionshinweisen in der SIS-Datenbank zwischen identischen Substanzgruppen	17
Tabelle 5: Binary coded digits abhängig von der Periodizität der Verrechnungsdaten	20
Tabelle 6: Personen mit ADE-Diagnosen bei Krankenhausaufenthalten (FK-S7-OE) nach Geschlecht.....	23
Tabelle 7: Altersverteilung der Personen mit Krankenhausaufenthalten (FK-S7-OE).....	24
Tabelle 8: Personen mit ADE-Diagnosen bei Krankenhausaufenthalten (FK-S5-OE-EX) nach Geschlecht.....	24
Tabelle 9: Altersverteilung der Personen mit Krankenhausaufenthalten (FK-S5-OE-EX).....	24
Tabelle 10: Meldungen von Arzneimittel-Nebenwirkungen in Österreich in den Jahren 2006-2010.....	28
Tabelle 11: Vergleich der ADE-Meldungen mit den ADE-Diagnose-Personen im Jahr 2006 nach Bundesland	29
Tabelle 12: ADE-Diagnosen in Deutschland und Österreich im Jahr 2006	30
Tabelle 13: Häufigsten ICD-Codes der Kategorien A-C	31
Tabelle 14: Dokumentierte Top-Diagnosen von Deutschland in Österreich (Kategorien A-C) 32	
Tabelle 15: Vergleich der Einzelcodes.....	33
Tabelle 16: Top 10 ATC-Codes die bis zu 6 Monaten vor einem Krankenhausaufenthalt verschrieben wurden	33
Tabelle 17: Substanzgruppen die im Austria-Codex vorhanden ist	34
Tabelle 18: Alle Medikamente des Beispielpatienten vor seinem Krankenhausaufenthalt....	34
Tabelle 19: Überblick der Aufenthalte mit leichtem, mittlerem oder schweren Interaktionsrisiko in Abhängigkeit der Periodizität (FK-S7-OE)	37
Tabelle 20: Top 10 Interaktionshinweise nach Anzahl der Aufenthalte (FK-S5-OE-EX).....	38
Tabelle 21: Top 10 schwere Interaktionshinweise nach Anzahl der Aufenthalte (FK-S5-OE-EX)	39

Tabelle 22: Häufigste Kombinationen von ICD-Code und Interaktionsrisiken laut Austria-Codex (FK-S5-OE-EX)	40
Tabelle 23: Top 10 ICD-Codes die laut Austria-Codex häufig zu Interaktionshinweisen führen (FK-S5-OE-EX)	42
Tabelle 24: Häufigste schwere Interaktionshinweise die vor und nach einem Krankenhausaufenthalt auftraten (FK-S7-OE).....	43
Tabelle 25: Häufigste schwere Interaktionshinweise die vor und nach einem Krankenhausaufenthalt auftraten (FK-S5-OE-EX)	44
Tabelle 26: Anzahl unterschiedlicher Kombinationen pro Aufenthalt die auf einen Arzt / eine Ärztin zurückzuführen waren	46
Tabelle 27: Anzahl unterschiedlicher Interaktionshinweise pro Aufenthalt die auf mehrere Ärzte zurückzuführen waren	46
Tabelle 28: Interaktionshinweise nach Fachgruppe die durch einen Arzt / eine Ärztin entstanden sind	47
Tabelle 29: Schwere Interaktionshinweise nach Fachgruppe die durch einen Arzt entstanden sind	48
Tabelle 30: Schwere Interaktionshinweise nach Fachgruppe die durch verschiedene Ärzte entstanden sind	48
Tabelle 31: Anzahl an verschiedenen Fachgruppenkombination die an einem Interaktionshinweis beteiligt sind	49
Tabelle 32: Beispiel zur Verwendung des "support" bei der Warenkorbanalyse	51
Tabelle 33: Beispiel zur Verwendung des "support" gemeinsam mit "confidence" bei der Warenkorbanalyse	51
Tabelle 34: Die 12 häufigsten 2-er Substanzgruppenkombinationen laut Warenkorbanalyse	52
Tabelle 35: Die häufigsten 2-er Substanzgruppenkombinationen die in Austria-Codex vorkommen	53
Tabelle 36: Häufigste Substanzgruppenkombinationen (>=2 Substanzgruppen) laut Warenkorbanalyse	54

10 Referenzen

1. Amann C, Hasford J, Stausberg J. [Hospital Admission due to Adverse Drug Events (ADE): An Analysis of German Routine Hospital Data of 2006.] Gesundheitswesen. Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes. Germany. Stationäre Aufnahmen wegen unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE): Analyse der DRG-Statistik 2006.
2. Schneeweiss S, Hasford J, Gottler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *European journal of clinical pharmacology*. 2002;58(4):285-91.
3. Hardmeier B, Braunschweig S, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Giger M, et al. Adverse drug events caused by medication errors in medical inpatients. *Swiss medical weekly*. 2004;134(45-46):664-70.
4. van der Hooft CS, Dieleman JP, Siemes C, Aarnoudse AJ, Verhamme KM, Stricker BH, et al. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(4):365-71.
5. Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Internal medicine journal*. 2001;31(4):199-205.
6. Stausberg J, Hasford J. Identification of Adverse Drug Events: The Use of ICD-10 Coded Diagnoses in Routine Hospital Data. *Dtsch Arztebl International*. 2010;107(3):23-9.
7. Schuler J, Dückelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2008;120(23):733-41.
8. Leiner F, Gaus W, Haux R, Knaup-Gregori P. Medizinische Dokumentation: Grundlagen einer qualitätsgesicherten integrierten Krankenversorgung. Lehrbuch und Leitfaden. Auflage: 5., aktualis. A. (April 2006) ed: Schattauer; 2006. 240 p.
9. AGES Medizinmarktaufsicht. Arzneimittelsicherheit: Erstmeldungen von Angehörigen der Gesundheitsberufe. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG). 2012 [accessed Juni 2012]; Available from: <http://www.basg.gv.at/news-center/statistiken/arzneimittelsicherheit/>.
10. Deutsche Krankenhausgesellschaft SdK, Verband der privaten Krankenversicherung, Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Allgemeine und Spezielle Kodierrichtlinien für die Verschlüsselung von Krankheiten und Prozeduren, Version 2006.
11. Bundesministerium für Gesundheit. Leistungsorientierte Krankenanstaltenfinanzierung - L K F - MEDIZINISCHE DOKUMENTATION 2011.
12. EMA Patient Health protection. EudraVigilance access policy for medicines for human use. 2011 [accessed Juni 2012]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/07/WC500108538.pdf.