# Projekt ADE-PIM:

# Unerwünschte Arzneimittelereignisse in Zusammenhang mit potentiell ungeeigneter Medikation älterer Personen

Ao. Univ.-Prof. Dr. Walter Gall

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



#### Inhalt

- 1) Hintergrund und Ziel
  - Vorprojekte
- 2) Methoden
  - Datenaufbereitung für Statistiken
- 3) Resultate
  - Auszüge, Diskussion noch laufend
- 4) Diskussion
  - Vergleichbarkeit mit anderen



## 1) Hintergrund und Ziel

#### Arbeitsgemeinschaft

Unterstützung

Gottfried Endel Dr med HV, Auftrag, GAP-DRG

Florian Endel DI TU, DEXHELPP, GAP-DRG Team Medizinische Universität Wien

Michael Wolzt Dr med Prof Safoura Klopprogge Dr med

Georg Heinze Dr Prof Hana Sinkovec Mag

Walter Gall Dr Prof Christoph Rinner DI Dr Andrea Haberson DI Alexander Schöberl BSc

Biometrie

Pharmakologie

Informatik



#### Nutzung von Abrechnungsdaten

- Haben bekannte Limitationen
- Geeignet und international verwendet
  - "Despite these limitations, this study provides useful evidence on national trends in polypharmacy in Japan."
  - "Notwithstanding the limitations, this study has for the first time provided the PIM prevalence estimates for the Lithuanian population and this part of Europe overall."

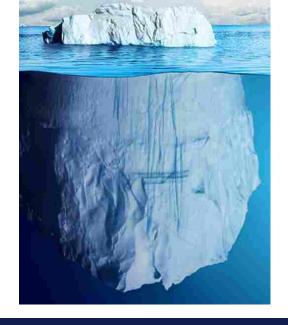




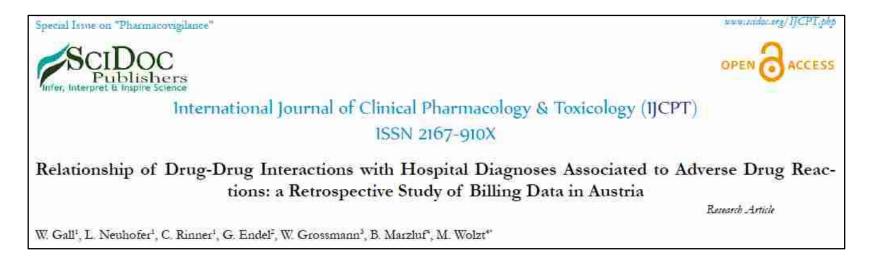


## Vorprojekte ADE-1,-2,-3 (2011-2017)

- Motivation Analyse "Unerwünschter Arzneimittelereignisse" (ADEs)
  - Hohe Verdachtszahlen von Nebenwirkungen, Fehlern
    - Unerwünschte Arzneimittelereignisse verantwortlich für ~5% der Krankenhausaufnahmen
       [C Kongkaew, PR Noyce, DN Ashcroft Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. The Annals of pharmacotherapy. 2008 42:1017-25]
    - "23% of European Union citizens claim to have been directly affected by medical error, 18% claim to have experienced a serious medical error in a hospital and 11% to have been prescribed wrong medication" [http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/ patient-safety/data-and-statistics]
  - Aber geringe Anzahl an Meldungen von Nebenwirkungen
    - In Österreich ~500 Spontanmeldungen pro Jahr [https://vigiweb.ages.at/]



#### ADE-1



- Vergleich der ADE-Diagnosen mit Anzahl an ADE-Meldungen bei der AGES
- Analyse der Medikamente vor den ADE-Krankenhausaufenthalten
- Vergleich von 2-er Kombinationen mit Interaktionshinwiesen im Austria Codex
- Typische Muster von Behandlern und Leistungen



#### ADE-2

Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2015, Article ID 380497, 13 pages http://dx.doi.org/10.1155/2015/380497



eHealth2014 - Health Informatics Meets eHealth

A. Hörbst et al. (Eds.)

© 2014 The authors and IOS Press.

This article is published online with Open Access by IOS Press and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License. doi:10.3233/978-1-61499-397-1-249

JADE: A Tool for Medical Researchers to Explore Adverse Drug Events Using Health Claims Data

Doron EDLINGER<sup>a,1</sup>, Simone Katja SAUTER<sup>a</sup>, Christoph RINNER<sup>a</sup>, Lisa Maria NEUHOFER<sup>a</sup>, Michael WOLZT<sup>b</sup>, Wilfried GROSSMANN<sup>c</sup>, Gottfried ENDEL<sup>d</sup> and Walter GALL<sup>a</sup>

Research Article

**Effects of Shared Electronic Health Record Systems on Drug-Drug Interaction and Duplication Warning Detection** 

Christoph Rinner, Wilfried Grossmann, Simone Katja Sauter, Michael Wolzt, and Walter Gall

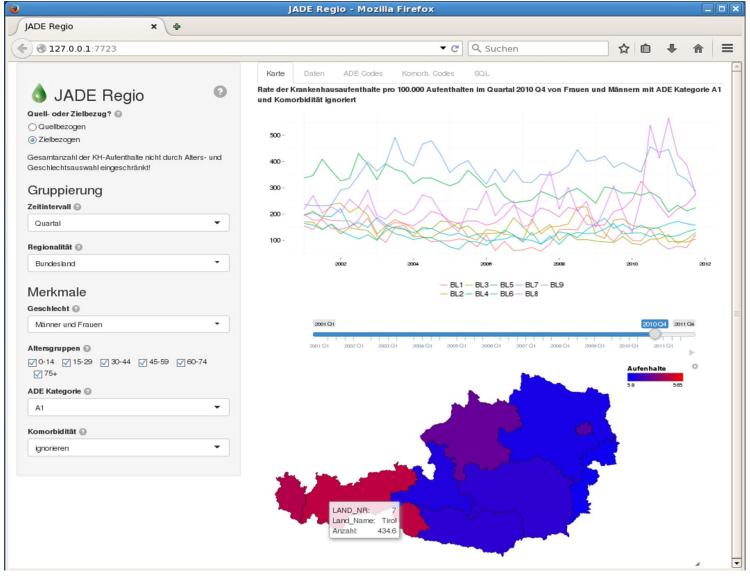
Center for Medical Statistics, Informatics and Intelligent Systems, Medical University of Vienna, 1090 Vienna, Austria
 Research Group Scientific Computing, University of Vienna, 1090 Vienna, Austria
 Department of Clinical Pharmacology, Medical University of Vienna, 1090 Vienna, Austria

- Tool zur Exekution statistischer Analysen (z.B. number needed to harm)
- Abschätzung der Interaktions- und Duplikationswarnungen in ELGA



#### ADE-3





Tool zur explorativen regionalen Visualisierung für Mediziner



## Ziel Projekt ADE-PIM

 Analyse, ob die Qualifikation von Medikamenten in PIM-Listen angeführt zu werden, mit Evidenz auf Basis der österreichischen Abrechnungsdaten belegbar ist.

- Dazu werden PIM-Medikamenten in Relation zu unerwünschten Arzneimittelereignissen analysiert.
- PIM-Listen: AT-PIM-Liste und EU(7)-PIM-Liste
- Kollektiv: Patienten mit Niereninsuffizienz und einem Alter ab 70 Jahren

#### PIM-Listen

- Listen mit potentiell ungeeigneten Medikamenten um bei der Behandlung von geriatrischen Patienten unerwünschte Arzneimittelereignisse einzuschränken
- In vielen Ländern (weiter-)entwickelt
  - 1991 Beers, Heimpflege
  - 1997 Fick, Alter > 65
  - 1997 McLeod, Kanada
  - 2010 Holt, DE, "PRISCUS"
  - 2011 AT-PIM-Liste
  - 2015 EU(7)-PIM-Liste, Deutschland, Finnland, Schweden, Estland, Niederlande, Frankreich, Spanien



#### Fragestellungen

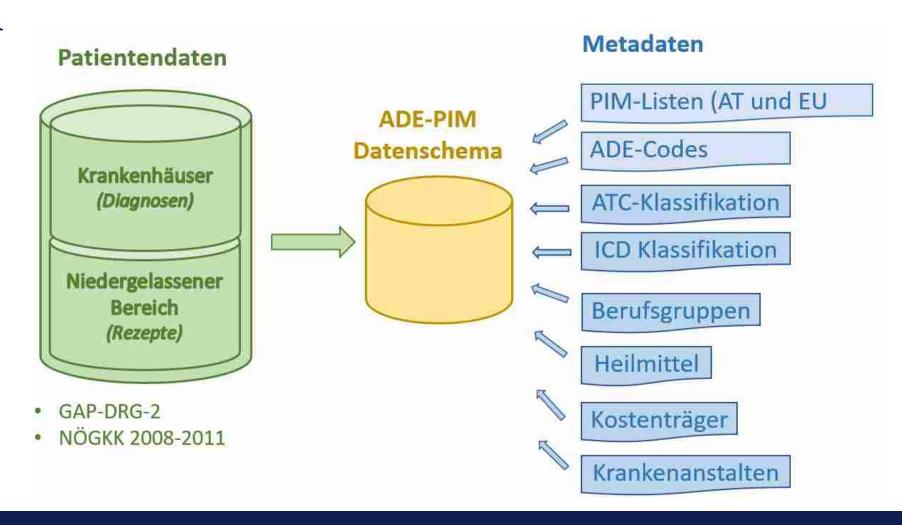
- Wie hoch ist das Risiko für ADEs nach PIM-Verschreibungen?
- Ist das Risiko für ADEs nach PIM Verschreibungen höher als in einer Kontrollgruppe?

- Unterschied in Mortalität, Krankenhausaufenthalten zu Kontrollgruppe?
- Welche nicht gelisteten Substanzen zeigen ein erhöhtes Risiko für ADEs?
- Welche Fachgruppen sind an PIM-Medikation beteiligt?
- Unterschiede zwischen EU(7)-PIM-Liste und AT-PIM-Liste?

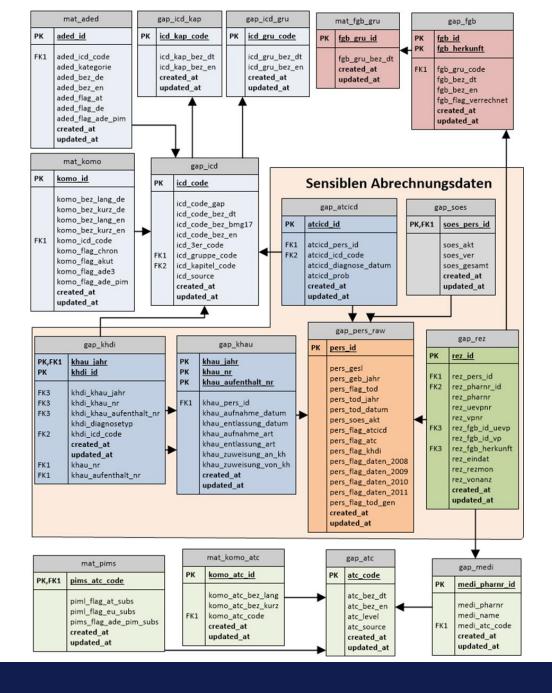


## 2) Methoden (Datenaufbereitung)

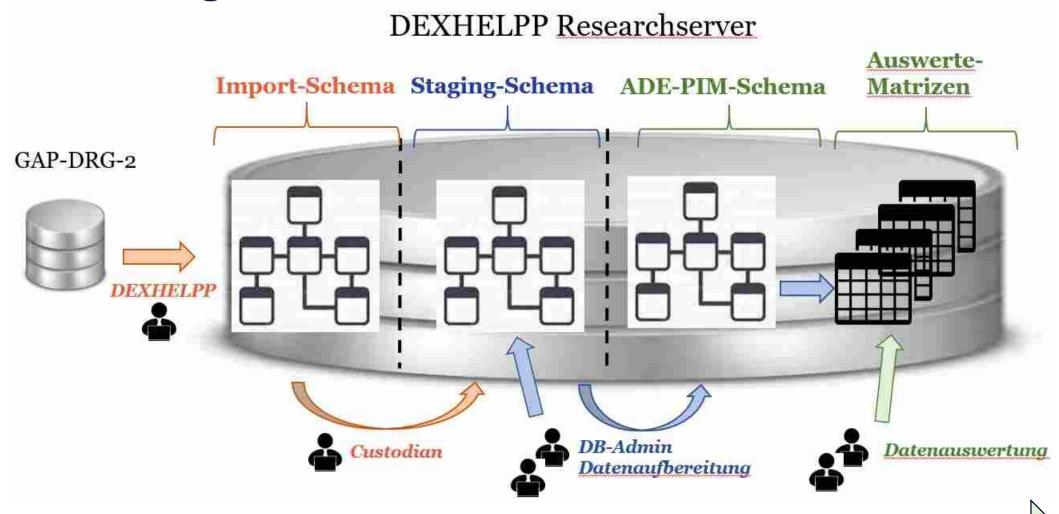
#### Datenquellen



#### ADE-PIM Datenbank-Schema



#### Datenmanagement, Datenschutz



Gesamte Datenaufbereitung und Auswertung mit wiederverwendbaren Skripts (SQL, R)



#### Festlegung der ADE-relevanten Diagnosen

Expertenliste aus Deutschland (505 ICD-Codes)

[Stausberg J, Hasford J. Identification of Adverse Drug Events: The Use of ICD-10 Coded Diagnoses in Routine Hospital Data. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(3):23-9.]

- Sieben Kategorien
- Adaptiert
  - für Österreich
  - 61 von D und E ausgewählt
  - > 460 in ADE-PIM verwendet

Kategorie	Bezeichnung
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
С	Unerwünschte Arzneimittelereignisse sehr wahrscheinlich
D	Unerwünschte Arzneimittelereignisse mäßig wahrscheinlich
E	Unerwünschte Arzneimittelereignisse weniger wahrscheinlich

## Aufbereitung der PIM-Medikamente

#### Zuordnung von ATC-Codes

AT-PIM-Liste: 75 Substanzen

Wien Klin Wochenschr (2012) 124: 160–169 DOI 10.1007/s00508-011-0061-5 © Springer-Verlag 2012 Printed in Austria

#### Wiener klinische Wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

# Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list

Eva Mann<sup>1</sup>, Birgit Böhmdorfer<sup>2</sup>, Thomas Frühwald<sup>3</sup>, Regina E. Roller-Wirnsberger<sup>4</sup>, Peter Dovjak<sup>3</sup>, Christine Dückelmann-Hofer<sup>8</sup>, Peter Fischer<sup>7</sup>, Susanne Rabady<sup>8</sup>, Bernhard Iglseder<sup>9</sup>

Institute of General Medicine, Family Medicine and Preventive Medicine, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria Department of Pharmacy, Vienna Hospital Association, Krankenhaus Hietzing mit neurologischem Zeritrum Rosenhügel, Vienna, Austria

<sup>3</sup>Department of Geriatric Acute Care, Vienna Hospital Association, Krankenhaus Hietzing mit neurologischem Zentrum Rosenhügel, Vienna, Austria

\*Department of Internal Medicine/ Geriatrics, Medical University of Graz, Graz, Austria

Department of Geriatrics, Landeskrankenhaus Gmunden, Gmunden, Austria

Department of Pharmacy, Gemeinnützige Salzburger Landeskliniken Betriebsgesellschaft mbH, Landeskrankenhaus, Salzburg, Austria

<sup>7</sup>Department of Psychiatry, Sozialmedizinisches Zentrum Ost, Donau Spital, Vienna, Austria

<sup>®</sup>General practice, Windigsteig, Austria

Department of Geriatric Medicine, Paracelsus Medical University, Gemeinnützige Salzburger Landeskliniken Betriebsgesellschaft mbH, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg, Austria

#### EU(7)-PIM-Liste: 330 Substanzen

Eur J Clin Pharmacol (2015) 71:861–875 DOI 10.1007/s00228-015-1860-9

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND PRESCRIPTION

The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries

Anna Renom-Guiteras 1,2,4 · Gabriele Meyer 3,4 · Petra A. Thürmann 5,6



## Analyseprinzip

- Washout-Phase: 90 Tage vor PIM-Verschreibung
- ADE-Diagnose innerhalb von 30/90 Tagen nach PIM-Verschreibung?



- Komplexe statistische Methoden, hoher Aufwand für Matrixbildungen
  - Kontrollgruppen für jede PIM-Medikation dynamisch zeitabhängig (pro Monat) gebildet



#### 3) Resultate

#### Studienkollektiv

- 11.547 PatientInnen (2008-2011)
- 4.950 gestorben
- 78 Jahre medianes Alter (2008), 1.Qu 73, 3.Qu 83
- 40.999 Krankenhausaufenthalte
- 5 Tage mediane Aufenthaltsdauer
- 2,401.434 Medikamente



#### PIM-Medikamente

#### AT-PIM-Liste

- 65 von 75 PIM-Medikamenten verschrieben
- 8,1% der im Kollektiv verschriebenen Medikamente
- 79,3% der Patienten haben mindestens 1 PIM erhalten
- EU(7)-PIM-Liste
  - 157 von 330 PIM-Medikamenten verschrieben
  - 24,7% der im Kollektiv verschriebenen Medikamente
  - 94,6% der Patienten haben mindestens 1 PIM erhalten



# Häufig verschriebene PIM-Medikamente (top 10)

					Alter bei Versch.,	Anzahl der	Männer
ATC	Substanz	PIM-Liste	Anzahl der Rezepte	Männer (Rezepte), n (%)	Median (IQA)	Patient- Innen (%)	(Patienten), n (%)
A02BC02	Pantoprazol	EU	107.233	49.174 (45,86)	79 (74-84)	6.947 (60,16)	3.395 (48,87)
A02BC03	Lansoprazol	EU	47.291	21.100 (44,62)	80 (75-85)	3.238 (28,04)	1.546 (47,75)
N06DX02	Ginkgo biloba	EU + AT	31.395	13.525 (43,08)	81 (77-86)	2.266 (19,62)	1.039 (45,85)
N02AX02	Tramadol	EU + AT	28.130	12.205 (43,39)	78 (74-84)	4.115 (35,64)	1.911 (46,44)
M01AB05	Diclofenac	EU + AT	23.001	10.211 (44,39)	78 (73-83)	4.399 (38,1)	2.106 (47,87)
A02BC01	Omeprazol	EU	21.601	9.941 (46,02)	79 (74-85)	1.657 (14,35)	776 (46,83)
A02BC05	Esomeprazol	EU	20.821	9.592 (46,07)	79 (74-84)	1.682 (14,57)	818 (48,63)
C02CA04	Doxazosin	EU	18.704	10.976 (58,68)	77 (73-82)	1.133 (9,81)	624 (55,08)
C04AD03	Pentoxifyllin	EU + AT	12658	7.120 (56,25)	80 (76-85)	1.065 (9,22)	567 (53,24)
C02AC06	Rilmenidin	EU	12241	5.267 (43,03)	78 (73-83)	919 (7,96)	403 (43,85)



# Risiko für ADE 30/90 Tage nach PIM-Verschreibung

(Auszug)

						(214
ATC	PIM-Liste	Rezepte, n	ADE30, n	R30 (95%KI), %	ADE90, n	R90 (95%KI), %
A02BC02	EU	2162	4	0,185 (0,05-0,473)	8	0,37 (0,16-0,728)
M01AB05	EU + AT	1908	3	0,157 (0,032-0,459)	14	0,734 (0,402-1,228)
N02AX02	EU + AT	1300	3	0,231 (0,048-0,673)	8	0,615 (0,266-1,209)
C03DA01	EU	871	2	0,23 (0,028-0,827)	4	0,459 (0,125-1,172)
M01AG01	EU	757	4	0,528 (0,144-1,347)	4	0,528 (0,144-1,347)
N06DX02	EU + AT	721	1	0,139 (0,004-0,77)	3	0,416 (0,086-1,211)
A03FA01	EU	634	1	0,158 (0,004-0,876)	4	0,631 (0,172-1,607)
A02BC03	EU	570	3	0,526 (0,109-1,53)	4	0,702 (0,192-1,787)
C01AA04	EU	512	3	0,586 (0,121-1,703)	3	0,586 (0,121-1,703)
B01AA07	EU	480	1	0,208 (0,005-1,155)	1	0,208 (0,005-1,155)

• Kein Medikament mit signifikanten Risiko > 1%



## Risikovergleich für ADE 30 Tage nach PIM-Verschreibung mit Kontrollgruppe

(Auszug)

ATC	Substanzname	Liste	Relatives Risiko (95%KI)	Risikodifferenz (95%KI)	p-Wert	FDR- Korrektur (q-Wert)
A02BC01	Omeprazol	EU	2,95 (1,3 - 6,73)	0,02 (0,01 - 0,03)	0,010	0,033
A02BC02	Pantoprazol	EU	3,71 (1,37 - 10,05)	0,03 (0,02 - 0,03)	0,010	0,033
A02BC03	Lansoprazol	EU	1,87 (1,16 - 3,01)	0,01 (0 - 0,02)	0,010	0,033
A02BC05	Esomeprazol	EU	3,87 (1,38 - 10,85)	0,03 (0,02 - 0,04)	0,010	0,033
A03FA01	Metoclopramid	EU	2,44 (1,24 - 4,79)	0,02 (0,01 - 0,02)	0,010	0,033
C01AA04	Digitoxin	EU	1,89 (1,17 - 3,06)	0,01 (0 - 0,02)	0,010	0,033
C01AA08	Metildigoxin	EU	0,37 (0,17 - 0,79)	-0,01 (-0,01 - 0)	0,010	0,033
C02AC06	Rilmenidin	EU	2,35 (1,09 - 5,09)	0,01 (0 - 0,03)	0,030	0,094
C03DA01	Spironolacton	EU	2,47 (1,24 - 4,91)	0,02 (0,01 - 0,02)	0,010	0,033
N02AX02	Tramadol	EU + AT	2,46 (1,24 - 4,89)	0,02 (0,01 - 0,02)	0,010	0,033

Von 46 Medikamente die zumindest 100 mal verschrieben wurden zeigen
 11 signifikante Risikoerhöhung für ADEs



## ADEs 30 Tage nach allen Medikamenten

ATC	Substanz	PIM-Liste	Rezepte, n	ADE, n	NNH	ATC-Inzidenz (%)	p <sub>0</sub> (%)	p-Wert	FDR
			•	-		` '			
N05CD08	Midazolam	EU	2	1	2	0,001	0,000	0,000	0,118
J01XA01	Vancomycin		5	1	5	0,003	0,000	0,001	0,450
C10AC01	Colestyramin		65	3	21,7	0,038	0,000	0,004	0,749
J02AC01	Fluconazol		219	6	36,5	0,128	0,001	0,007	0,829
N05AL05	Amisulprid		47	2	23,5	0,027	0,000	0,012	0,892
N06AG02	Moclobemid		17	1	17	0,010	0,000	0,013	0,897
R05DB05	Pentoxyverin		21	1	21	0,012	0,000	0,019	0,929
M01AG	Fenamate		24	1	24	0,014	0,000	0,024	0,943
V03AE03	Lanthan(III)-carbonat		168	4	42	0,098	0,001	0,028	0,950
D01AC12	Fenticonazol		65	2	32,5	0,038	0,000	0,028	0,950
J01CF05	Flucloxacillin		27	1	27	0,016	0,000	0,030	0,954
J01CR04	Sultamicillin		181	4	45,3	0,106	0,001	0,036	0,961
J01EA01	Trimethoprim		747	12	62,3	0,437	0,004	0,040	0,965
						(Auszug)			

- Number needed to harm (NNH): Anzahl an Verschreibungen bis ein ADE erwartet wird
- 24 neue Medikamente zeigen Risikoerhöhung, aber nicht signifikant nach Multiplizitätskorrektur



# Effekte auf kurzfristige und langfristige Mortalität

(Auszug)

					( 113)
	kurzfri		langfristiges Mortalitätsris	siko	
ATC	Relatives Risiko (95%KI)	Risikodifferenz (95%KI)	p-Wert	Hazardratenverhältnis (95%KI)	p-Wert
A02BA02	0,74 (0,4 - 1,38)	-0,01 (-0,02 - 0,01)	0,347	1,05 (0,8 - 1,36)	0,730
A02BA03	0,17 (0,05 - 0,66)	-0,02 (-0,020,01)	0,010	0,95 (0,72 - 1,24)	0,686
A02BC01	0,23 (0,08 - 0,7)	-0,02 (-0,020,01)	0,010	0,9 (0,76 - 1,08)	0,251
A02BC02	0,78 (0,62 - 0,98)	0 (-0,01 - 0)	0,030	1,14 (1,04 - 1,25)	0,005
A02BC03	0,46 (0,26 - 0,83)	-0,01 (-0,020,01)	0,010	0,97 (0,86 - 1,11)	0,675
N05AX07	0,99 (0,87 - 1,14)	0 (-0,01 - 0,01)	0,921	2,24 (1,93 - 2,6)	0,000
N05AX08	2,26 (1,22 - 4,21)	0,02 (0,01 - 0,04)	0,010	2,72 (2,3 - 3,22)	0,000
N05BA01	3,4 (1,34 - 8,6)	0,05 (0,03 - 0,07)	0,010	2,14 (1,78 - 2,57)	0,000
N05BA04	0,39 (0,19 - 0,8)	-0,01 (-0,02 - 0)	0,010	1,26 (0,98 - 1,61)	0,071

Kurzfristig eher Senkung (positiver Behandlungserfolg)



## GDA-Fachgruppen

GDA-Fachgruppe	Verschreibungen	EU PIM Verschreibungen	AT PIM Verschreibungen
Insgesamt, n	2.401.434	593.783	193.809
Allgemeinmedizin, n (%)	2.170.096 (90,37)	547.978 (92,29, 25,25)	178.621 (92,16, 8,23)
Andere Vertragspartner, n (%)	65.291 (2,72)	13.382 (2,25, 20,5)	4.425 (2,28, 6,78)
Augenheilkunde und Optometrie, n (%)	14.663 (0,61)	562 (0,09, 3,83)	500 (0,26, 3,41)
Chirurgie, n (%)	1.391 (0,06)	358 (0,06, 25,74)	56 (0,03, 4,03)
Frauenheilkunde und Geburtshilfe, n (%)	1.575 (0,07)	579 (0,1, 36,76)	37 (0,02, 2,35)
Hals-, Nasen- und Ohrenerkrankungen, n (%)	2.636 (0,11)	469 (0,08, 17,79)	346 (0,18, 13,13)

• 25 % bzw. 4% an Verschreibungen der Allgemeinmedizin bzw. Augenheilkunde waren EU-PIM Verschreibungen

#### 4) Diskussion

Resultate: medizinische Diskussion noch laufend

- Qualität der Studie: was können wir noch und besser machen?
  - Erweiterung der Analysen
  - Limitationen der Abrechnungsdaten
  - Vergleichbarkeit mit anderen

## Erweiterung der Analysen

- Ganz Österreich, insbesondere Patienten mit chron. Nierenerkrankung
- Empfehlungen und Alternativen zu PIM
  - Ersatzmedikationen
  - Dosierungen

ATC-Code (according to WHO ATC-code [30] (2011))	Potentially inappropriate drugs  Lists or criteria which include the specific drug (following either category A or B) <sup>a</sup> :  1: Laroche (2007) [3]  2: McLeod (1997) [26]  3: Finnish (2013) [33]  4: PRISCUS (2010) [22]  5: Beers (2012) [18]  6: STOPP/START (2014) [19]	Results of the Delphi survey  (number of experts' answers at decisive Delphi roundb; Likert-scale mean value [95% CI]; median)	Main reason for PIM	Dose adjustment/special considerations of use	Alternative drugs and therapies
		T	1		<del>-</del>

[EU(7)-PIM-List Appendix-1]

	N04BC05	Pramipexole <sup>c</sup>	19; 2.32 [1.86- 2.77]; 2.00	Side effects include orthostatic hypotension, GI tract symptoms,	Reduce dose in cases of moderate to severe renal failure. <i>M</i>	Levodopa; carbidopa-levodopa;
_		In lists: 6 (A)		hallucinations, confusion, insomnia, peripheral oedema	Start with three intakes of 0.125 per day, increase gradually by 0.125 mg per	irreversible inhibitor of monoamine oxidase as rasa
τ				peripheral oedenia	intake every five to seven days, up to	E
					1.5 to 4.5 mg. <i>E</i>	



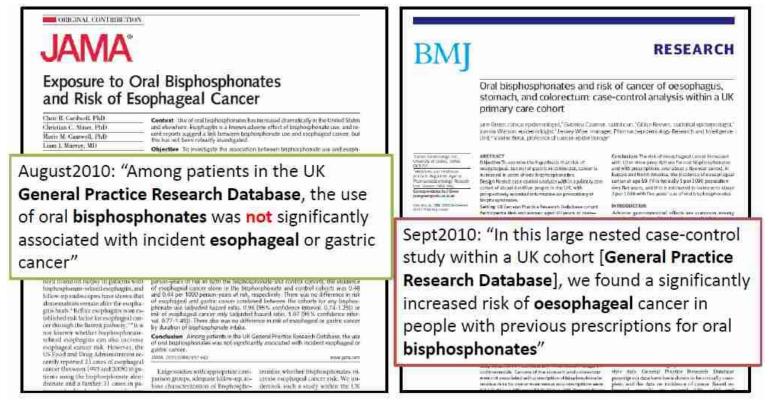
## Limitationen der Abrechnungsdaten

- Interpretation f
   ür anderen Zweck
  - Kodierung von Krankenhausdiagnosen
- Datenvollständigkeit
  - Medikationen nicht vollständig (OTCs)
  - Keine Dosierungen
  - Keine klinischen Angaben (Gewicht, Laborwerte)
- >> Nutzung zusätzlicher Quellen (ELGA)



#### Vergleichbarkeit mit anderen

Vergleichbarkeit von Beobachtungsstudien oft kritisiert



[Hripcsak G. The Journey of OHDSI. OHDSI Symposium. Rotterdam. 2017]

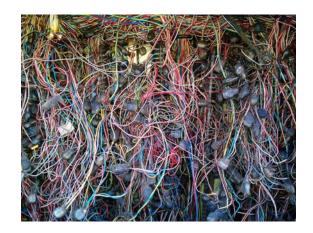


#### **Aktuelle Situation**

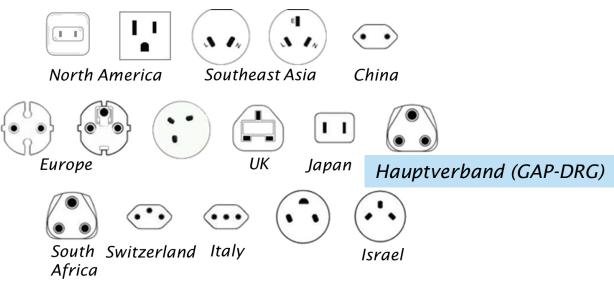
- International und national
- 😊 eine Studie ein Skript ein Datenmodell
- 😊 nicht skalierbar, nicht transparent, teuer, langsam, nur Experten



Forschungsfragen *Outcome*, *ADEs*,..



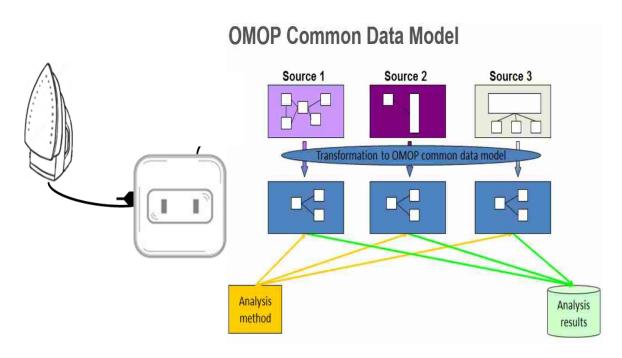
Skripts *SQL*, *R*, *SAS*,...



Medizinische Daten *Abrechnungsdaten, Register, ...* 

#### Standardisiertes Datenmodell

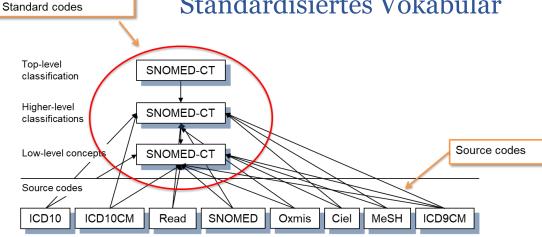
#### > Ziel: eine Studie für verteilte standardisierte Daten



**IOHDSI.** OMOP CDM. https://www.ohdsi.org/data-standardization/the-common-data-model/]

#### Zentrale Komponente:

Standardisiertes Vokabular



- Startaufwand hoch
- © Nutzen hoch
- © Österreich hat SNOMED-CT Lizenz

Die Nutzung von Abrechnungsdaten kann die Evidenz über inadäquate Medikationen und damit die Patientensicherheit erhöhen

Die Nutzung standardisierter Datenbanken kann die Vergleichbarkeit und damit die Qualität von Studien erhöhen

Ao. Univ.-Prof. Dr. Walter Gall walter.gall@meduniwien.ac.at
1-40400-66940
https://cemsiis.meduniwien.ac.at/mim/

