

Analyse von unerwünschten Arzneimittelwirkungen  
basierend auf einer pharmakologischen  
und molekularbiologischen Informationsfusion

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktoringenieur (Dr.-Ing.)

vorgelegt der Technischen Fakultät  
der Universität Bielefeld

von Dipl.-Inform. Alban Shoshi  
aus Bielefeld

**Alban Shoshi:**

*Analyse von unerwünschten Arzneimittelwirkungen basierend auf einer pharmakologischen und molekularbiologischen Informationsfusion*

Der Technischen Fakultät der Universität Bielefeld  
am 18. April 2016 vorgelegt,  
am 22. Juni 2016 verteidigt und genehmigt.

**Gutachter:**

Prof. Dr. Ralf Hofestädt, Universität Bielefeld  
Prof. Dr. Elke Zimmermann, Universität Bielefeld

**Prüfungsausschuss:**

Apl. Prof. Dr. Karl Friehs, Universität Bielefeld  
Prof. Dr. Ralf Hofestädt, Universität Bielefeld  
Prof. Dr. Elke Zimmermann, Universität Bielefeld  
Dr. Kirsten Bergmann, Universität Bielefeld

156 Seiten  
26 Abbildungen  
9 Tabellen

Gedruckt auf alterungsbeständigem Papier (ISO 9706).

## Kurzfassung

In den vergangenen Jahrzehnten hat die Entwicklung von hochwirksamen Medikamenten die wissenschaftlich-basierte Medizin entscheidend geprägt. Mit einer breiten Auswahl an hochspezialisierten Präparaten sollen die Erfolgsaussichten einer Therapie entscheidend verbessert werden, doch ihre Anwendung birgt auch eine Vielzahl an potenziellen Gefahren. Allein in Deutschland sterben jährlich mehr als 16.000 Menschen an den Folgen unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Hierbei ist in Frage zu stellen, inwiefern die Medikamente ihren Wirkstoffen entsprechend optimal eingesetzt werden, verschiedene Wirkstoffe gleichzeitig verordnet werden können, ohne dass unerwünschte intermedikamentöse Wechselwirkungen und Interaktionen mit Nahrungsmitteln auftreten?

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Vorstellung eines webbasierten Informationssystems zur Analyse von unerwünschten Arzneimittelwirkungen basierend auf einer pharmakologischen und molekularbiologischen Informationsfusion. Dazu werden verfügbare pharmakologische als auch molekularbiologische Datenquellen und darauf aufbauende Systeme mit einem hohen Stellenwert und Verbreitungsgrad in der Medizin und Biologie für die Analyse herangezogen. Ausgehend von dem gezogenen Erkenntnisgewinn aus der Analyse werden Anforderungen formuliert und ein universell einsetzbares Schema für eine Systemarchitektur entwickelt, welches als Ausgangspunkt für die Implementierung innovativer Informationssysteme dienen soll. Dieses Architekturschema wird über Komponenten für die Anfrage und Präsentation, Datenanalyse und Individualisierung verfügen und den Anwender dabei unterstützen, im individuellen Patientenfall auf der Grundlage umfangreicher Informationen und verschiedener Sicherheitsprüfungen die fachlich optimale Entscheidung zu treffen.

Als Ergebnis dieser Arbeit wird neben einem Architekturschema auch ein webbasiertes System mit dem Namen *KALIS* (Krankheiten-, Arzneimittel-, Lebensmittel-Informationssystem) zur patientenindividuellen Arzneimittel-Risikoprüfung vorgestellt. Der technischen Realisierung der konkreten Systemarchitektur liegt das Architekturschema zugrunde. Dabei werden die wichtigsten Designs und Implementierungen von KALIS vorgestellt und mit den Komponenten und Modulen der Systemarchitektur in Verbindung gesetzt. Das Fundament dieser Architektur wird das umfassende und homogene Data Warehouse KALIS-DWH bilden, das alle therapielevanten Informationen aus verschiedenen anerkannten Datenbanken fusioniert. Dafür wird eine spezielle Software-Infrastruktur zur Datenintegration entwickelt, welche sich an den Ansatz des Data-Warehouse-Systems anlehnt. Auf der Basis der vielfältigen Informationsfusion werden effiziente Therapiealgorithmen zur Analyse von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

gen über aufgabenspezifische Module angeboten. Die Module von KALIS werden ein breites Anwendungsspektrum abdecken und als Entscheidungshilfe dazu dienen, das Risiko eines Medikationsfehlers durch eine umfassendere und verbesserte Medikationsanalyse zu senken. Abschließend wird in einer Datenanalyse der Wissensgewinn durch die Informationsfusion nachgewiesen und in einem Anwendungsfall die Funktionalitäten des KALIS-Systems unter realen Bedingungen demonstriert.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>i</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>iii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>v</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Motivation . . . . .	1
1.2 Aufgabenstellung und Ziele . . . . .	4
1.3 Struktur der Arbeit . . . . .	6
<b>2 Pharmakologische und informationstechnische Grundlagen</b>	<b>9</b>
2.1 Pharmakologische Grundlagen . . . . .	9
2.1.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen) . . . . .	11
2.1.2 Arzneimittelwechselwirkungen . . . . .	18
2.2 Informationstechnische Grundlagen . . . . .	29
2.2.1 Informationssysteme und Relationale Datenbanksysteme . . . . .	29
2.2.2 Arzneimittelbezogene Datenbanken und Informationssysteme . . . . .	36
2.2.3 Architekturen zur Datenintegration . . . . .	40
2.3 Zusammenfassung . . . . .	45
<b>3 Analyse von Datenquellen und Systemen</b>	<b>47</b>
3.1 AMTS relevante Produkte . . . . .	47
3.1.1 Praxisbezogene Arzneimitteldatenbanken . . . . .	48
3.1.2 Arzneimittelinformationssysteme mit Entscheidungsunterstützung . . . . .	50
3.2 Molekularbiologische Softwarelösungen . . . . .	52
3.2.1 Molekularbiologische Datenquellen . . . . .	52
3.2.2 Netzwerkorientierte Systeme zur Analyse von Arzneimittelwirkungen . . . . .	54
3.3 Gegenüberstellung und Vergleich . . . . .	56
3.4 Zusammenfassung . . . . .	64

---

---

<b>4</b>	<b>Anforderungsanalyse und Systemarchitekturschema</b>	<b>67</b>
4.1	Motivation . . . . .	68
4.2	Anforderungsanalyse . . . . .	70
4.2.1	Nicht-funktionale Anforderungen . . . . .	71
4.2.2	Funktionale Anforderungen . . . . .	72
4.3	Schema der Systemarchitektur . . . . .	75
4.4	Zusammenfassung . . . . .	78
<b>5</b>	<b>Design und Implementierung</b>	<b>79</b>
5.1	Systemarchitektur und Komponenten . . . . .	80
5.1.1	Technologien . . . . .	81
5.1.2	Benutzeroberfläche . . . . .	85
5.1.3	Datenbanksystem . . . . .	89
5.1.4	Anwendungslogik . . . . .	101
5.2	Zusammenfassung . . . . .	116
<b>6</b>	<b>Datenanalyse und Anwendungsfall</b>	<b>119</b>
6.1	Datenverteilung und Deckungsgleichheit . . . . .	119
6.1.1	Deckungsgleichheit der führenden Arzneimittel . . . . .	120
6.1.2	Arzneimittelinduzierte Erkrankungen . . . . .	121
6.2	Anwendungsfall . . . . .	122
6.3	Zusammenfassung . . . . .	124
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>127</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>135</b>
	<b>Anhang</b>	<b>137</b>
<b>A</b>	<b>Nützliche WWW-Adressen</b>	<b>137</b>
A.1	AMTS relevante Produkte . . . . .	137
A.2	Molekularbiologische Softwarelösungen . . . . .	138
A.3	Datenbanken mit Fallberichten UAW . . . . .	138
A.4	Softwarelösungen der Arbeitsgruppe Bioinformatik / Medizinische Infor- matik . . . . .	138
<b>B</b>	<b>Ausgewählter Algorithmus im Detail</b>	<b>139</b>
<b>C</b>	<b>Glossar</b>	<b>140</b>







# Abbildungsverzeichnis

1.1	Arzneimittelbezogenes Problem . . . . .	2
2.1	Nach oraler Gabe eines Arzneimittels im Organismus ablaufende Vorgänge	11
2.2	Interaktionsmöglichkeiten der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel . . .	19
2.3	Komponenten eines computergestützten Informationssystems . . . . .	32
2.4	Anwendungsarchitekturen . . . . .	35
2.5	Referenzarchitektur eines föderierten Datenbanksystems . . . . .	42
2.6	Referenzarchitektur eines Data-Warehouse-Systems . . . . .	44
4.1	Sicherheitsbarrieren und -lücken im Medikationsprozess . . . . .	69
4.2	Arzneimittel-Risikoprüfung von KALIS AMTS in den einzelnen Schritten des Medikationsprozesses . . . . .	70
4.3	Architekturschema des KALIS-Systems . . . . .	76
5.1	Client/Server-Architektur des KALIS-Systems . . . . .	81
5.2	Struktur der grafischen Benutzeroberfläche von KALIS . . . . .	86
5.3	Grafische Benutzeroberfläche von KALIS . . . . .	88
5.4	Präsentationsformen von KALIS . . . . .	89
5.5	Software-Infrastruktur zur Datenintegration . . . . .	90
5.6	Relationales Schema der CYP-P450-Datenbank . . . . .	94
5.7	Relationales Schema der Datenbank PRISCUS-Liste . . . . .	96
5.8	MVC-Konzept der Applikationslogik . . . . .	102
5.9	Pharmakologischer Risiko-Check als Aktivitätsdiagramm . . . . .	104
5.10	Suche nach potenziell inadäquaten Arzneistoffen an einem Beispiel . . . .	109
5.11	Patientenindividueller Medikationsassistent als Aktivitätsdiagramm . . .	111
5.12	Schematische Darstellung des GraphSAW-Systems . . . . .	114
6.1	Verteilung der Wechsel- und Nebenwirkungen im integrierten Datenbestand	120
6.2	Datenverteilung der führenden 20 Arzneimittel hinsichtlich der Wechsel- und Nebenwirkungen . . . . .	121

6.3	Anzahl der Medizinprodukte, Arzneimittel und ihrer Wechselwirkungen der einzelnen Patienten . . . . .	123
6.4	Anzahl der Krankheiten, Arzneimittelkrankheiten und kumulative Arzneimittelkrankheiten der einzelnen Patienten . . . . .	124

---

---

# Tabellenverzeichnis

2.1	Klassifikation von unerwünschten Arzneimittelwirkungen . . . . .	13
2.2	Häufigkeitsangaben von UAW . . . . .	17
2.3	Vor- und Nachteile materialisierter und virtueller Integrationsarchitekturen	45
3.1	Vergleich der AMIS hinsichtlich der DDS-Funktionalitäten zur AMTS- Prüfung . . . . .	60
3.2	Vergleich der netzwerkorientierten Systeme hinsichtlich des molekularen Arzneimittel-Risiko-Checks . . . . .	63
5.1	Gegenüberstellung anzubindender Datenquellen anhand der Merkmale: Domäne, Format, Lizenzmodell . . . . .	92
5.2	Übersicht des aktuellen Datenvolumens in CYP-P450 . . . . .	95
5.3	Übersicht des aktuellen Datenvolumens in PRISCUS-Liste . . . . .	97
5.4	Wirkstoffgruppen zur Therapie von Hypertonie unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen . . . . .	113



---

---

# Abkürzungsverzeichnis

<b>ADE</b>	Adverse Drug Events
<b>ADR</b>	Adverse Drug Reactions
<b>AKDÄ</b>	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
<b>AMDB</b>	Arzneimitteldatenbank
<b>AMG</b>	Arzneimittelgesetz
<b>AMIS</b>	Arzneimittelinformationssystem
<b>AMT</b>	Arzneimitteltherapie
<b>AMTS</b>	Arzneimitteltherapiesicherheit
<b>AOK</b>	Allgemeine Ortskrankenkasse
<b>ASCII</b>	American Standard Code for Information Interchange
<b>ATC/DDD</b>	Anatomical-Therapeutic-Chemical / Defined-Daily-Dose-Classification-System
<b>CGI</b>	Common Gateway Interface
<b>CORBA</b>	Common Object Request Broker Architecture
<b>CSS</b>	Cascading Stylesheets
<b>CSV</b>	Comma-Separated Values
<b>DAWIS-M.D.</b>	Data Warehouse System for Metabolic Data
<b>DB</b>	Datenbank
<b>DBS</b>	Datenbanksystem
<b>DBMS</b>	Datenbankmanagementsystem
<b>DD</b>	Data Dictionary
<b>DDL</b>	Data Definition Language
<b>DML</b>	Data Manipulation Language
<b>DSS</b>	Decision Support System
<b>DWH</b>	Data Warehouse
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FDBS</b>	Föderiertes Datenbanksystem
<b>GUI</b>	Graphical User Interface

<b>HTML</b>	Hypertext Markup Language
<b>HTTP</b>	Hypertext Transfer Protocol
<b>HTTPS</b>	Hypertext Transfer Protocol Secure
<b>ICD</b>	International Classification of Diseases and Related Health Problems
<b>IS</b>	Informationssystem
<b>ISO</b>	International Standardization Organization
<b>KALIS</b>	Krankheiten-, Arzneimittel-, Lebensmittel-Informationssystem
<b>KBV</b>	Kassenärztliche Bundesvereinigung
<b>KIS</b>	Krankenhausinformationssystem
<b>MBS</b>	Mediatorbasierte Integrationssysteme & Wrapper
<b>MF</b>	Medikationsfehler
<b>MMI</b>	Medizinische Medien Informations GmbH
<b>ODS</b>	Operational Data Stores
<b>OLAP</b>	Online Analytical Processing
<b>PDMS</b>	Peer-Daten-Management System
<b>PHP</b>	PHP Hypertext Preprocessor
<b>PZN</b>	Pharmazentralnummer
<b>UAE</b>	Unerwünschte Arzneimittelereignisse
<b>UAW</b>	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
<b>UML</b>	Unified Modeling Language
<b>URL</b>	Uniform Resource Locator
<b>RDBMS</b>	Relationales Datenbankmanagementsystem
<b>REST</b>	Representational State Transfer
<b>RMI</b>	Remote Method Invocation
<b>SQL</b>	Structured Query Language
<b>WBS</b>	Wissensbasierte Systeme
<b>WHO</b>	Weltgesundheitsorganisation
<b>XML</b>	Extensible Markup Language

---

---

# Kapitel 1

## Einleitung

### 1.1 Motivation

In den vergangenen Jahrzehnten hat uns die stürmische Entwicklung der pharmazeutischen Industrie und die planmäßige experimentelle und klinische Forschung auf allen Gebieten der Medizin mit einer derartigen Fülle von neuen Mitteln und therapeutischen Möglichkeiten überflutet, die selbst von Experten kaum noch überschaubar sind. Als zentrale Aufgabe für die Zukunft sind die Verhinderung von Medikationsfehlern und die daraus resultierende Steigerung der Patientensicherheit anzusehen. Die Arzneimittelversorgung von Patienten ist ein komplexer Prozess, der häufig fehlerhaft verläuft und ernsthafte Schäden verursachen kann [EBE<sup>+</sup>01]. Die Ursachen sind zum einen in der Komplexität des Medikationsprozesses zu suchen. Hier beginnt die Fehlerkette bei der Verordnung durch den Arzt, setzt sich bei der Übertragung z. B. aufs Rezept fort, geht bei der Distribution weiter bis hin zur Anwendung am Patienten und endet beim Monitoring. Ein weiterer Punkt ist, dass Ärzte nicht in ausreichendem Maße mit Arzneimittelwirkungen und deren Interaktionen mit anderen Medikamenten vertraut sind. Bei etwa 54.000 Medikamenten auf dem deutschen Arzneimittelmarkt, 4.000 verschiedenen Wirkstoffen und ca. 12.000 unterschiedlichen Interaktionsmöglichkeiten bzw. Wirkstoffreaktionen ist das auch nachvollziehbar [Von11a]. Eine weitere wesentliche Quelle für Medikationsfehler sind personelle Unterausstattung, Arbeitsverdichtung und Zeitdruck [Von11b]. Neben den unmittelbaren gesundheitlichen Folgen für die Betroffenen und deren Angehörige führen Medikationsfehler auch zu erheblichen ökonomischen Belastungen für das Gesundheitssystem. In verschiedensten Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass ein beträchtlicher Anteil der Medikationsfehler zu einer Verlängerung der Verweildauer, zu aufwendigen Gegentherapien, zu einem erhöhten

Ressourcenverbrauch und somit zu erhöhten Kosten führt [CPE<sup>+</sup>97].

Der demographische Wandel und die damit verbundene Alterung der Bevölkerung stellen die Ärzte vor die große Herausforderung der adäquaten Verordnung. Es gibt kaum einen geriatrischen Patienten, kaum einen geriatrisch tätigen Arzt, der nicht mit der Thematik der Polypharmazie, also der gleichzeitigen Verordnung von mehr als fünf Medikamenten konfrontiert wird [JJK<sup>+</sup>01]. Besonders betroffen von der komplexen Problematik sind ältere und multimorbide Patienten, die unter regelmäßiger Polypharmazie stehen und somit einem deutlich erhöhten Risiko für Wechselwirkungen und unerwünschte Wirkungen ausgesetzt sind.

### Gefahren der Arzneimitteltherapie

*„Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker“*

Hinter der inzwischen bekannten Phrase verbirgt sich eine Sicherheitsphilosophie, die auf einer über 100-jährigen Erfahrung mit großtechnisch hergestellten Arzneimitteln beruht. Bei der Anwendung von Arzneimitteln treten immer wieder unerwünschte Effekte und Ereignisse ein. Wichtig ist, bei den UAE klar zwischen solchen zu unterscheiden, die als vermeidbar gelten (Medikationsfehler) und solchen, die als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) bei bestimmungsgemäßem Gebrauch auftreten können und nicht vermeidbar oder abschwächbar sind (s. Abb. 1.1).



Abbildung 1.1: Zusammenhang zwischen Medikationsfehlern (MF), unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE), arzneimittelbezogenen Problemen (ABP) und unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW).

Die Konsequenzen UAE zeigen sich sowohl in erhöhter Morbidität und Mortalität als auch in erhöhter Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen und einer geminderten Le-



bensqualität. Diese Gefahren durch die UAE belegen die nachstehenden internationalen und nationalen Studien.

Die bahnbrechende amerikanische Studie<sup>1</sup> [KCD99] des Institute of Medicine „To Err is Human: Building a Safer Health System“ im Jahre 1999 ergab, dass jedes Jahr zwischen 44.000 und 98.000 Patienten aufgrund medizinischer Behandlungsfehler in Krankenhäusern in den USA sterben. Dabei verursachten Medikationsfehler etwa 7.000 Todesfälle pro Jahr. In Europa wird geschätzt, dass 18,2 % der Verstorbenen in Krankenhäusern durch Arzneimittelzwischenfälle zu Tode kommen. Altersbedingt steigt die Komplikationsrate von 4 Fällen unter 10.000 bei unter 65-jährigen Patienten auf 20 unter 10.000 Fällen in den Altersgruppen über 65 Jahre [Von11b]. Belastbare Zahlen zur Inzidenz lieferte auch eine norwegische Studie [EBE<sup>+</sup>01] von Ebbesen et al. im Jahr 2001, welche 732 Todesfälle von 13.992 behandelten Patienten aus zwei Jahren im Hinblick auf die Todesursache untersuchte: 133 der Patienten auf internistischen Stationen erlitten eine tödliche unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) - dies entspricht 0,95 UAW-bedingte Todesfälle pro 100 Aufnahmen. Autopsieergebnisse und postmortal gemessene Blutspiegel zur genauen Todesursache zeigten erstmalig, dass knapp die Hälfte dieser Todesfälle (66 von 133) auf Arzneimittelinteraktionen und Dosierungsfehler beruhen und somit vermeidbar war.

Auch in deutschen Krankenhäusern treten unerwünschte Arzneimittelereignisse auf und stellen zusammen mit Medikationsfehlern ein bedeutendes Problem in der Arzneimitteltherapie dar. Es ist heute durch Studien hinreichend bekannt und diskutiert, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen - insbesondere Arzneimittelinteraktionen - für drei bis sieben Prozent aller Krankenhauseinweisungen verantwortlich sind [DCRN<sup>+</sup>03, Kuh09, RSR<sup>+</sup>11]. Studien zeigen hier, dass etwa 25 % [RSR<sup>+</sup>11] bis 50 % [SF03] aller unerwünschten Arzneimittelereignisse zur Kategorie der vermeidbaren Medikationsfehler zu rechnen sind. Die Zahlen decken sich sehr gut mit dem Ergebnis einer Studie [DCRN<sup>+</sup>03] am Universitätsklinikum in Erlangen, wo sich bei 3,8 Prozent der internistischen Patienten UAE als Aufnahmegrund fanden. 44 Prozent dieser UAE werden von den Autoren als vermeidbar eingestuft. Ähnliche Zahlen - sowohl für Deutschland als auch international - finden sich auch in einem Übersichtsartikel [GFMO05] von D. Grandt, der im Februar 2005 im Deutschen Ärzteblatt erschienen ist. Weiterhin feststellbar ist, dass 19 % bis 36 % der Krankenhauseinweisungen auf ärztliche Verschreibungsfehler zurückgeführt werden können [Von11b, FÜ04].

Schätzungen, wie viele Todesfälle durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen jährlich

---

<sup>1</sup>Diese Studie ist jedoch aufgrund ihrer Methodik umstritten

in Deutschland verursacht werden, liegen im Promillebereich - angesichts der großen Zahl von Patienten (ca. 17 Mio. pro Jahr [Von11b]) jedoch im fünfstelligen Bereich. Unterschiedliche Studien beziffern die Zahl arzneimittelbedingter Todesfälle pro Jahr auf ca. 16.000 [GH09] bis 58.000 [SF03] in Deutschland. Wissenschaftler der Medizinischen Hochschule Hannover waren bislang von jährlich 58.000 Toten allein in internistischen Stationen ausgegangen. Wesentlich niedriger schätzt die Krankenkasse AOK die Zahl der Todesfälle ein. Hier wird in einem Krankenhaus-Bericht aus dem Jahr 2011 von 18.800 Toten ausgegangen. Eine analoge Inzidenz von 16.000 Toten wird auch in einem Bericht der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände aus dem Jahr 2005 quantifiziert. Die hohe Zahl an Todesfällen ist erschreckend im Vergleich zu den etwa 3.000 [Sta14] bis 5.000 [Sta09] Verkehrstoten pro Jahr - mehr Patienten kommen durch Behandlungsfehler als durch Verkehrsunfälle ums Leben.

Unerwünschte Arzneimittelereignisse stellen nicht nur ein erhebliches gesundheitliches Risiko für die Patienten dar, sondern auch ein wirtschaftliches Problem. Sie führen zu höheren Kosten durch längere Verweildauer und erhöhten Behandlungsaufwand [Bü09, OSE<sup>+</sup>07]. Aufgrund der Tatsache, dass sich die zusätzlichen und kostenintensiven Interventionen nicht vollständig in den Erlösen widerspiegeln, sind Patienten mit UAW für ein Krankenhaus teurer als Patienten ohne UAW. Jeder Medikationsfehler mit nicht fatalem Ausgang verlängert die Liegezeit um mindestens 1,7 Tage je Fall und verursacht durchschnittliche Kosten von 3.000 Euro für das Krankenhaus [Von11b]. Auf der Grundlage verschiedener Modellrechnungen betragen die zusätzlichen Gesundheitskosten durch UAW in Deutschland zwischen 400 Mio. [SHG<sup>+</sup>02] und 1,3 Mrd. [SJM11] Euro pro Jahr.

## 1.2 Aufgabenstellung und Ziele

Die Ergebnisqualität der medikamentösen Therapie basiert in erheblichem Umfang auf der Verfügbarkeit notwendiger Informationen. Als eine der wesentlichen Ursachen für Medikationsfehler wird die fehlende Information zum Zeitpunkt der Verordnung genannt [KMSL<sup>+</sup>07]. Zu den häufigsten Fehlern zählen unter anderem die Nichtbeachtung von Wechselwirkungen und Kontraindikationen [LBS97]. Auch die jährlich zunehmende Zahl an verfügbaren Wirkstoffen, bekannten Krankheiten und die steigende Komplexität der Arzneimitteltherapie sorgen zweifellos dafür, dass Ärzte im Moment der Verordnung unter Umständen nur einen Bruchteil der notwendigen Informationen berücksichtigen können.

Biomedizinische Informationssysteme können auf vielfältige Art und Weise einen Beitrag zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit und Patientensicherheit leisten. Nationale und internationale Studien belegen, dass eine computergestützte Verordnungsunterstützung die Zahl der Medikationsfehler deutlich reduziert [HFR<sup>+</sup>07, VBW<sup>+</sup>08], die Verweildauer im Krankenhaus verkürzt [AJAT02, EPC<sup>+</sup>98], die Behandlungsergebnisse verbessert [EPC<sup>+</sup>98, Thu06] und die Behandlungskosten senkt [KJF<sup>+</sup>06, MLR<sup>+</sup>04]. Vor diesem Hintergrund ist das Ziel dieser Arbeit, die Konzeption und Implementierung eines webbasierten Systems zur patientenindividuellen Arzneimittel-Risikoprüfung, nachfolgend auch KALIS genannt. Dieses modern und innovativ gestaltete KALIS-System soll Komponenten für die Bereitstellung von Arzneimittelinformationen (AMIS<sup>2</sup>) und die elektronische Entscheidungs- bzw. Verordnungsunterstützung (DSS<sup>3</sup>) zur Prüfung der Arzneimitteltherapie verbinden. Der zentrale Gedanke ist, allen am Medikationsprozess Beteiligten ein nützliches, ortsunabhängiges System zur Verfügung zu stellen, um das Fehlerpotenzial in der Arzneimitteltherapie durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu reduzieren und somit Folgeschäden bzw. -kosten zu verhindern. Dementsprechend ist die Qualität eines Systems auch abhängig von den verwendeten Wissensdatenbanken, die alle Kriterien einer guten Arzneimittelinformation erfüllen sollen, d. h. richtig, vollständig, aktuell, angemessen und schnell verfügbar. Die Analyse von unerwünschten Arzneimittelwirkungen soll auf den Säulen medizinische Patienteninformationen, molekularbiologische Informationen sowie empirisches pharmakologisches Wissen beruhen und eine effiziente, individuelle Therapie berechnend unterstützen. Da diese Informationen äußerst umfangreich und weit verstreut in unterschiedlichen Datenbanken und Formaten vorliegen, soll eine flexible Software-Infrastruktur zur materialisierten Integration, Fusion und Bereitstellung der Informationen aus den Datenbanken eingesetzt werden. Effiziente Algorithmen des AMIS sollen für verschiedene Fragestellungen sowohl die Menge und Komplexität des kontinuierlich wachsenden Wissens nutzbar abbilden als auch einen Zugriff auf arzneimittelbezogenes Wissen zum Zeitpunkt der Verordnung ermöglichen. Weiterhin soll die Entscheidungsunterstützung durch die verstärkte Mitbeziehung der individuellen Patientendaten und der Therapieleitlinien in die jeweilige Arzneimitteltherapie ein wesentlicher Pfeiler des Systems sein. Bei der computergestützten AMIS-Risikoprüfung gilt es, möglichst viele Patientenparameter einzubeziehen, um eine optimierte Prüfung sicherzustellen. Neben der aktuellen Medikation und den demographischen Daten sollen bekannte Diagnosen, Allergien und pharmakogenetische Informationen berücksichtigt werden. Die Anwenderfreundlichkeit, Fehlertoleranz, praxisnahe Programmgestaltung der Benutzeroberfläche und die Programmgeschwindigkeit von KALIS sollen eine ausreichende Akzeptanz bei den Anwendern erzielen. Die Herausfor-

---

<sup>2</sup>Arzneimittelinformationssystem

<sup>3</sup>Decision Support System

derung dabei ist nicht nur, verschiedene arzneimittelbezogene Informationen lediglich zusammenzuführen und am Bildschirm anzuzeigen, sondern dem Anwender gezielt klinisch relevante Hinweise und Handlungsempfehlungen kurz und bündig darzustellen. Die Fachinformation eines Arzneimittels ist die offiziell fixierte Informationsgrundlage für Fachkreise und soll daher auch eine bedeutende Rolle im AMIS einnehmen. Zudem darf der Einsatz von KALIS die Entscheidungsfreiheit durch den Arzt im individuellen Patientenfall nicht einschränken, sondern soll ihm helfen, auf Basis möglichst umfangreicher Informationen die fachlich optimale Entscheidung zu treffen.

### 1.3 Struktur der Arbeit

Die vorliegende Arbeit untergliedert sich in drei Teilbereiche. Den ersten Teil bilden die Grundlagen und verwandten Arbeiten. Im zweiten Teil werden die Anforderungen an das KALIS-System analysiert und ein universell einsetzbares Architekturschema vorgestellt, welches als Ausgangspunkt für die anschließende Konzeption und Realisierung der konkreten Systemarchitektur von KALIS dient. Der dritte Teil gibt eine statistische Auswertung des integrierten Datenbestands und einen Anwendungsfall wieder.

Im zweiten Kapitel werden pharmakologische und informationstechnische Grundlagen abgehandelt, die insbesondere fachfremde Leser beim Verständnis der vorliegenden Arbeit unterstützen sollen. Aus Sicht der Pharmakologie wird auf die Wirkungen der Arzneimittel an Organismen und ihrer unerwünschten Wechsel- und Nebenwirkungen fokussiert. Aus dem Blickwinkel der Informatik werden wichtige Konzepte für den Entwurf und die Implementierung von Informationssystemen auf Basis relationaler Datenbanksysteme präsentiert. Dabei wird ein spezielles Augenmerk auf arzneimittelbezogene Datenbanken und Informationssysteme mit Entscheidungsunterstützung gelegt. Abschließend wird auch ein Einblick in die Architekturen zur Datenintegration gegeben.

Das dritte Kapitel soll bereits verfügbare Softwarelösungen als aktuellen Stand der Technik vorstellen und diskutieren. Eine Auswahl von bekannten AMTS relevanten als auch molekularbiologischen Softwarelösungen werden anhand eines Anforderungskatalogs gegenübergestellt und verglichen, um die Stärken und Schwächen zu verdeutlichen sowie die eigene Arbeit zu motivieren. Die daraus resultierenden Ergebnisse und Schlussfolgerungen fließen anschließend in die funktionalen Anforderungen von KALIS ein.

Die Kapitel 4 und 5 bilden den praktischen Teil der Arbeit ab. Beginnend mit dem vierten Kapitel wird die Entwicklung eines neuen webbasierten Systems motiviert. Anschließend werden die funktionalen und nicht-funktionalen Anforderungen formuliert.

---

Hierbei wird der Erkenntnisgewinn aus der Analyse der verwandten Arbeiten berücksichtigt. Aus diesen vorbereitenden Arbeiten resultiert ein Architekturschema, das sich in drei Schichten mit verschiedenen untergeordneten Komponenten gliedert und in Kapitel 5 schrittweise realisiert wird. Demnach ist die Konzeption und Implementierung der konkreten Systemarchitektur Inhalt des fünften Kapitels. Zuerst werden die technische Architektur des Gesamtsystems und die dafür erforderlichen Technologien vorgestellt. Anknüpfend werden die einzelnen Komponenten Benutzeroberfläche, Datenbanksystem sowie Anwendungslogik des KALIS-Systems charakterisiert. Indessen wird auch auf die Datenintegration und die Module zur Datenanalyse und Individualisierung eingegangen.

Im sechsten Kapitels steht die statistische Auswertung des integrierten Datenbestands im Fokus. Dazu wird die Datenverteilung und Deckungsgleichheit der Neben- und Wechselwirkungen in den pharmakologischen als auch molekularbiologischen Datenbanken analysiert. Darüber hinaus wird ein Anwendungsfall mit realen Patientendaten durchgeführt, welcher die Medikationen auf Wechselwirkungen und arzneimittelinduzierte Krankheiten untersucht.

Das abschließende Kapitel 7 widmet sich der kritischen Würdigung der durchgeführten Arbeiten und gibt einen Ausblick auf weiterführende Verbesserungen und Erweiterungen am System. Ausgehend von der formulierten Aufgaben- und Zielstellung werden dabei die erzielten Ergebnisse zusammengefasst und kritisch diskutiert.

Im Anhang werden ergänzende Informationen bereitgestellt, die zum besseren Verständnis der Arbeit oder bestimmter Teile beitragen sollen. Dazu werden im Anhang A die URLs der in dieser Arbeit vorgestellten Datenquellen und Systeme in einer Übersicht dargestellt. Der Anhang B veranschaulicht den komplexen Quellcode zur Risikoanalyse am Beispiel eines ausgewählten Moduls. Diverse Fachbegriffe aus der Pharmakologie und Biologie stellt das Kapitel C vor.



## Kapitel 2

# Pharmakologische und informationstechnische Grundlagen

Dieses Kapitel soll die pharmakologischen und informationstechnischen Grundlagen für die vorliegende Arbeit vermitteln. Aus Sicht der Pharmakologie werden die Wirkungen der Arzneimittel an Organismen als auch die Wechselwirkungen zwischen chemischen Substanzen und biologischen Systemen beschrieben, die für ein Verständnis der späteren Betrachtung verschiedener Arzneimittel-Risikoanalysen relevant erscheinen. Da der vermehrte Bedarf für Langzeit- und Kombinationstherapien zu einer Zunahme potenzieller Neben- und Wechselwirkungen führt, sind Kenntnisse über die wichtigsten Prinzipien von Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen von besonderer Bedeutung. Aus dem Blickwinkel der Informatik werden ausgewählte Konzepte und Methoden vorgestellt, die im weiteren Verlauf der Arbeit für die technische Realisierung eines webbasierten Arzneimittelinformationssystems angewendet werden. Zum besseren Verständnis für fachfremde Leser tragen einige Begriffsdefinitionen im Anhang bei. Für eine tiefere Behandlung der Thematiken sei auf die einschlägige Literatur verwiesen.

### 2.1 Pharmakologische Grundlagen

Der Weg eines Arzneimittels im menschlichen Organismus ist von wechselseitigen Beeinflussungen geprägt, dessen Wirkung das Ergebnis zahlreicher, meist sehr komplexer Vorgänge ist. Einerseits wirkt sich das Arzneimittel auf den Organismus und seine Funktionen aus, andererseits beeinflusst auch der Organismus die chemische Struktur und

das Verhalten des Arzneimittels. Die Wirkung eines Arzneimittels ist die Folge einer Reaktionskette, die in drei Phasen unterteilt wird [MGK<sup>+</sup>13]: Die

- pharmazeutische
- pharmakokinetische und
- pharmakodynamische Phase.

Abbildung 2.1 stellt die Phasen und die Reaktionskette schematisch dar, die nach einer oralen Gabe eines Arzneimittels im Organismus ablaufen.

Die *pharmazeutische Phase* bezieht sich auf die Arten der Applikation, den Zerfall der Arzneiform und die Auflösung der Arzneistoffe. Sie wird daher vorwiegend von den galenischen Eigenschaften, der Zubereitung der Wirkstoffe in eine zweckmäßige Arzneiform, bestimmt [Plo03].

Die *pharmakokinetische Phase* beschreibt die Wirkung des Organismus auf den zugeführten Arzneistoff mit den Teilprozessen Resorption (Absorption), Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung. Sie untersucht den zeitlichen Verlauf der Konzentrationen eines Arzneistoffes von der Aufnahme bis zum Ausscheiden aus dem Körper. Die Aufnahme eines Arzneistoffes in den Organismus (Resorption) und der Stofftransport vom Blut in die Gewebe (Verteilung) werden unter dem Begriff Invasion zusammengefasst. Während die Evasion alle Prozesse bezeichnet, die zu einer Konzentrationsabnahme des Arzneistoffes im Organismus führen (Biotransformation, Ausscheidung). Zusammen bestimmen die *pharmazeutische und pharmakokinetische Phase* die Beziehung zwischen einer gegebenen Dosis und der erreichten Konzentration des Arzneistoffs im Organismus [MGK<sup>+</sup>13, Ste04].

Während die Pharmakokinetik den Einfluss des Organismus auf den zugeführten Arzneistoff beschreibt, ist hingegen die Wirkungsweise des Arzneistoffs auf das biologische System in der Pharmakodynamik vordergründig. Die *pharmakodynamische Phase* zeigt die Wirkungsmechanismen des Arzneistoffs im Körper auf, d. h., die Wechselwirkung des Pharmakons mit seinem Zielmolekül (Rezeptor) und die sich anschließende Beeinflussung der Signaltransduktion, an deren Ende der pharmakologische Effekt (z. B. Blutdrucksenkung, Schmerzstillung, etc.) steht [Plo03, MGK<sup>+</sup>13].

Aus dem beschriebenen Ablauf wird deutlich, dass die Wirkung eines Arzneimittels von seinen pharmakodynamischen Eigenschaften, seinen pharmazeutischen und pharmakokinetischen Parametern sowie der individuellen biologischen Varianz des Patienten abhängt. Daher ist die fundierte Kenntnis der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines Arzneimittels für eine rationale Therapie unabdingbar.



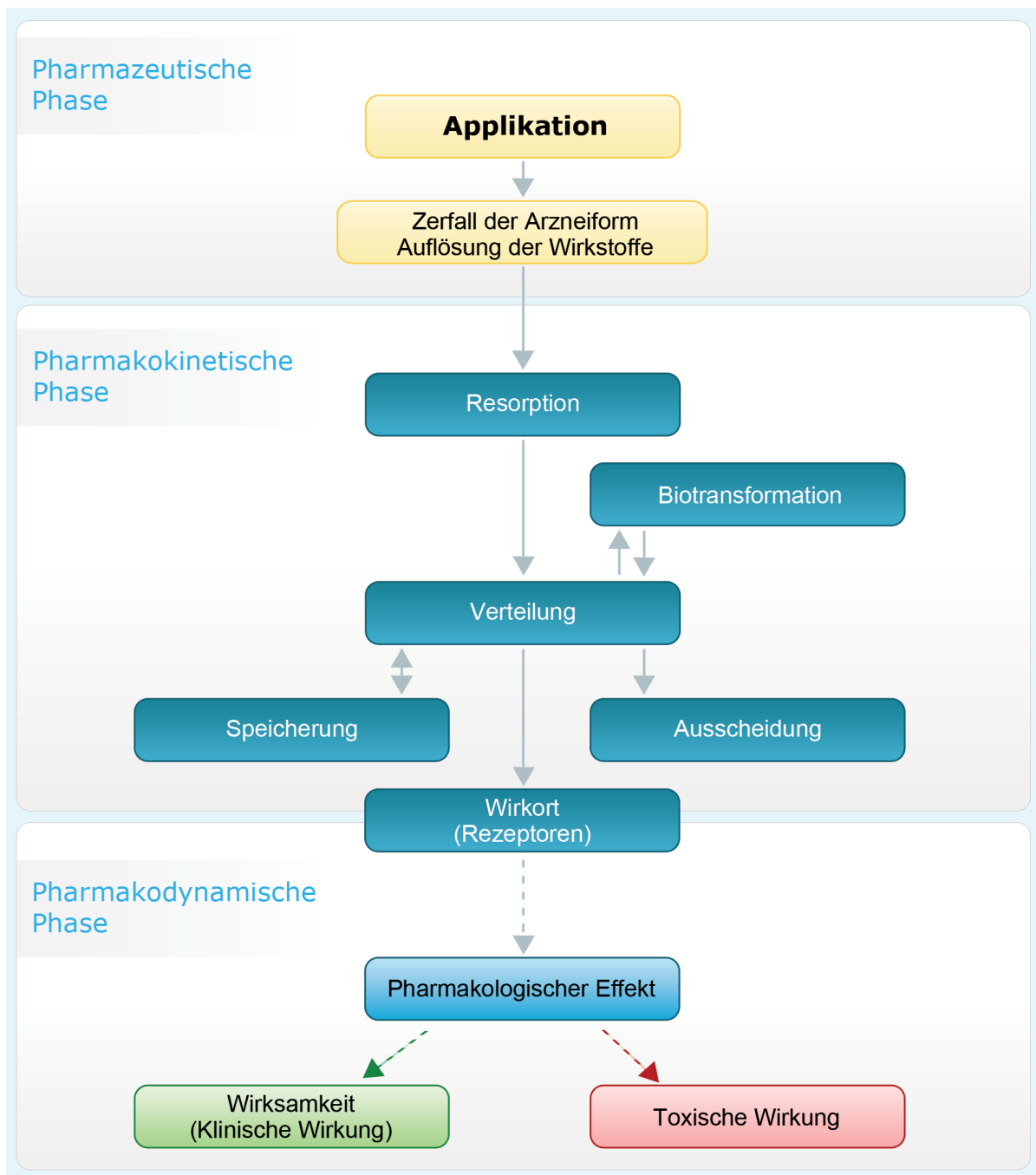


Abbildung 2.1: Nach oraler Gabe eines Arzneimittels im Organismus ablaufende Vorgänge (nach [MGK<sup>+</sup>13]).

### 2.1.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen)

„Wenn behauptet wird, dass eine Substanz keine Nebenwirkungen zeigt, so besteht der dringende Verdacht, dass sie auch keine Hauptwirkung hat.“ *G. Kuschinsky*

Ein in den Körper gebrachtes Arzneimittel wird mit dem Blut verteilt und löst dort nicht eine einzige, sondern in der Regel mehrere Wirkungen aus. Nur in wenigen Fällen gelingt es, mit einer Arzneimitteltherapie gezielt einen pathologischen Zustand zu beseitigen, ohne gleichzeitig andere Körperfunktionen zu beeinflussen. Solche Begleiterscheinungen bei der Therapie, die neben der beabsichtigten Hauptwirkung auftreten, werden als *unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)* und oft auch als *Nebenwirkungen* bezeichnet. Die bis zur Markteinführung bekannten UAW eines neuen Arzneimittels werden in der entsprechenden Fachinformation beschrieben und von dem jeweiligen Hersteller veröffentlicht ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)). Da UAW die medikamentöse Therapie z. T. schwer belasten, ist ihre genaue Kenntnis nach Art und Häufigkeit unerlässlich, um das Krankheitsrisiko gegenüber dem therapeutischen Risiko abzuwägen. Bei jedem Einsatz eines Arzneimittels ist auch zu prüfen, ob die gleiche therapeutische Absicht nicht durch ein anderes, nebenwirkungsärmeres Präparat erzielt werden kann [Str93, MW02].

### 2.1.1.1 Definition und Klassifikation von UAW

Nach Definition der WHO ist eine UAW eine Reaktion auf ein Arzneimittel, welche schädlich und unbeabsichtigt ist und bei den üblichen Dosierungen für die Prophylaxe, Diagnose und Therapie einer Krankheit oder zur Veränderung physiologischer Funktionen auftritt (World Health Organization 1995).

In der wissenschaftlichen Literatur werden mehrere Klassifikationssysteme zur Einteilung der UAW vorgeschlagen. Am häufigsten wird derzeit die Klassifikation nach Rawlings [Raw81] verwendet, welche zwischen dosisabhängigen (Typ A) und dosisunabhängigen (Typ B) Reaktionen unterscheidet. Typ A-Reaktionen stellen ausgeprägte Reaktionen dar, die aber in ihrer Art der erwarteten, normalen pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels entsprechen. Schweregrad und verabreichte Dosis sind oft positiv korreliert. Typ B-Reaktionen hingegen sind nicht vorhersehbar, d. h. UAW dieser Art lassen sich nicht aus den pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffes ableiten, sie treten nicht dosisabhängig auf. Klinisch relevant sind vor allem die Typ A-Reaktionen, da sie am häufigsten (ca. 80 % aller UAW), meist vorhersehbar und somit prinzipiell vermeidbar sind [EA00]. Diese Klassifikation wurde von Edwards und Aronson [EA00] um weitere Klassen mit charakteristischen Merkmalen (s. Tab. 2.1) erweitert, die alle auf den Eigenschaften von Arzneimitteln (d. h. nicht patientenspezifischen Besonderheiten) beruhen. Eine andere Klassifikation wird von Aronson und Ferner [AF03] vorgeschlagen, die die Dosis- und Zeitabhängigkeit, aber auch die Empfänglichkeit des Individuums für eine UAW und seine spezifischen Eigenschaften berücksichtigt.

Art der UAW	Kennzeichen und Beispiel(e)
Typ A (dosisabhängig)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Häufiges Auftreten</li> <li>- Bezug zu pharmakologischer Wirkung</li> <li>- Vorhersehbar</li> <li>- Niedrige Mortalität</li> </ul> <p><i>Beispiele:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serotonerges Syndrom bei SSRI-Gabe</li> <li>- Hypotonie nach Gabe von Antihypertensiva</li> </ul>
Typ B (dosisunabhängig)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Seltenes Auftreten</li> <li>- Kein Bezug zu pharmakologischer Wirkung</li> <li>- Nicht vorhersehbar</li> <li>- Hohe Mortalität</li> </ul> <p><i>Beispiel:</i></p> <p>Penicillin-Überempfindlichkeit</p>
Typ C (dosis- und zeitabhängig)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Seltenes Auftreten</li> <li>- Im Zusammenhang mit kumulativer Dosis</li> </ul> <p><i>Beispiel:</i></p> <p>Suppression der HPA-Achse nach Kortikosteroid-Gabe</p>
Typ D (zeitabhängig)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Seltenes Auftreten, einige Zeit nach dem Absetzen des Arzneimittels</li> <li>- Meist dosisabhängig</li> </ul> <p><i>Beispiele:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Teratogenese</li> <li>- Karzinogenese</li> <li>- Tardive Dyskinesie</li> </ul>
Typ E (bei Therapieabbruch)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Seltenes Auftreten, kurze Zeit nach dem Absetzen des Arzneimittels</li> </ul> <p><i>Beispiel:</i></p> <p>Absetzen von Opiaten</p>
Typ F (Therapieversagen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Häufiges Auftreten</li> <li>- Dosisabhängig</li> <li>- Oft durch Wechselwirkungen bedingt</li> </ul> <p><i>Beispiel:</i></p> <p>Versagen von oralen Kontrazeptiva, insbesondere bei gleichzeitiger Medikation mit Induktoren des Cytochrom P450-Enzymsystems.</p>

Tabelle 2.1: Klassifikation von unerwünschten Arzneimittelwirkungen [EA00, HK06].

### Arzneistoff- und dosisabhängige Nebenwirkungen

Das von einem bestimmten Arzneistoff ausgelöste Nebenwirkungsspektrum lässt sich durch den Wirkmechanismus des Pharmakons erklären und ist somit vorhersehbar. Das Ausmaß der unerwünschten Arzneimittelwirkung ist dabei dosisabhängig, d. h. die UAW treten bei jedem Menschen auf, sofern entsprechend hoch dosiert (überdosiert) wird. Auch eine für die meisten Patienten gut verträgliche Dosis kann bei einigen anderen Patienten Nebenwirkungen auslösen, da die individuelle Toleranz (Empfindlichkeit) gegen ein Pharmakon stark variiert. Als wesentliche Faktoren für diese biologische Streuung sind genetische, epigenetische oder z. B. durch Umweltfaktoren bedingte Unterschiede in der Pharmakokinetik des Arzneistoffs, sowie in der Rezeptordichte/-verteilung zu nennen [SHB13, MGK<sup>+</sup>13].

Zu diesem Typ von Nebenwirkungen zählen auch *Arzneimittelkrankheiten* und *sekundär unerwünschte Arzneimittelwirkungen*. Durch Pharmaka induzierte krankhafte Zustände werden als Arzneimittelkrankheiten bezeichnet, die nicht selten auch nach Absetzen des Arzneimittels bestehen bleiben. Ein geläufiges Beispiel ist die Taubheit nach längerer Anwendung von Streptomycin. Unter sekundären Nebenwirkungen werden unerwünschte Folgen der Hauptwirkung eines Arzneimittels verstanden. Zu ihnen gehört u. a. die Schädigung der physiologischen Bakterienflora [MGK<sup>+</sup>13].

### Allergische Reaktionen

Eine Allergie ist eine veränderte Reaktionslage des Organismus gegen bestimmte Substanzen (Allergene), d. h. eine verstärkte (Hyperergie), verminderte (Hypoergie) oder fehlende Reaktivität (Anergie). Im heute üblichen Sprachgebrauch wird Allergie jedoch nur im Sinne von Hyperergie benutzt. Arzneimittelallergien - überwiegend Hauterscheinungen - machen ca. 15 - 20 % aller beobachteten Nebenwirkungen aus [MGK<sup>+</sup>13].

Bei allergischen Reaktionen auf Pharmaka liegen im Gegensatz zu den beschriebenen arzneistoffspezifischen Nebenwirkungen immer immunologische Mechanismen zugrunde. Voraussetzung ist eine zuvor erfolgte Sensibilisierung des Organismus, d. h. er muss einen Erstkontakt mit dem Allergen (Antigen) gehabt haben, bevor er mit der allergischen Reaktion antworten kann. Die Prädisposition ist anlagebedingt und von der Anwendungshäufigkeit als auch der Applikationsart abhängig. Daher sind sie weitgehend dosisunabhängig, für den betreffenden Arzneistoff nicht charakteristisch und somit unvorhersehbar [SHB13].

## **Pseudoallergische Reaktionen**

Pseudoallergische Reaktionen werden direkt durch den Arzneistoff hervorgerufen und beruhen nicht auf immunologischen Mechanismen. Die Reaktion kann bereits bei Erstanwendung auftreten, auch ohne vorherige Sensibilisierung des Organismus [MGK<sup>+</sup>13].

## **Nebenwirkungen in der Schwangerschaft und Stillzeit**

Eine medikamentöse Therapie während einer Schwangerschaft birgt immer die Gefahr einer Fruchtschädigung (Reproduktionstoxizität) in sich. Einerseits ist die Plazenta für die meisten Arzneistoffe durchlässig, andererseits sind die embryonalen (fetalen) Zellen besonders empfindlich gegenüber Fremdstoffeinwirkungen (sog. selektive Toxizität). Je nach Entwicklungsstadium der Frucht können unterschiedliche Schädigungen ausgelöst werden. Zu den schwerwiegendsten Nebeneffekten von Arzneimitteln gehören Teratogene, d. h. Frucht schädigende und insbesondere Missbildungen auslösende Wirkungen. Das Abschätzen der Gefahr einer Schädigung des Embryos bzw. Feten ist äußerst schwierig, da zum einen Resultate aus Tierversuchen nicht vorbehaltlos auf den Menschen übertragbar sind und zum anderen die Teratogenität sowohl qualitativ als auch quantitativ von Spezies zu Spezies verschieden ist und zusätzliche Faktoren wie Lebensalter, Lebensweise und Rassenunterschiede bedeutsam sind [MW02, SHB13].

Eine Reihe von Arzneistoffen, insbesondere lipophile Basen, treten in die Muttermilch über und sollten in der Stillzeit nicht angewandt werden, da sie über die Muttermilch in den Säugling gelangen und bei diesem zu negativen Auswirkungen wie z. B. Atemdepression führen können [MGK<sup>+</sup>13].

### **2.1.1.2 Schweregrad von UAW**

Die Schwere von UAW wird nach der Klassifikation von Hartwig et al. [HSS92] in sieben verschiedene Grade (Level) unterteilt:

- Level 1: Eine UAW ist aufgetreten. Eine Änderung der Behandlung mit dem verdächtigsten Arzneimittel war jedoch nicht notwendig.
- Level 2: Jede UAW, die eine Unterbrechung, einen Abbruch oder eine anderweitige Änderung der Behandlung mit dem verdächtigsten Arzneimittel notwendig macht. Es war aber kein Antidot oder eine andere spezifische Behandlung nötig und der Krankenhausaufenthalt wurde nicht verlängert.
- Level 3: Jede UAW, die eine Unterbrechung, einen Abbruch oder eine anderweitige Änderung der Behandlung mit dem verdächtigsten Arzneimittel notwendig macht. Ein Antidot oder eine andere spezifische Behandlung war nötig, aber der Krankenhausaufenthalt wurde nicht verlängert.
- Level 4: Jede UAW des Levels 3, die den Krankenhausaufenthalt um mindestens einen Tag verlängert oder die der Grund für die Krankenhausaufnahme ist.
- Level 5: Jede UAW des Levels 4, die eine Intensivpflege (Intensivstation, kardiologische Wacheinheit) notwendig macht.
- Level 6: Jede UAW, die zu einer dauerhaften Schädigung des Patienten führte.
- Level 7: Jede UAW, die direkt oder indirekt zum Tod des Patienten führte.

### 2.1.1.3 Häufigkeit von UAW

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hat allen pharmazeutischen Unternehmen empfohlen, die seit Oktober 2002 existierenden, europäischen Richtlinien zu den Häufigkeitsangaben von UAW [BfA02] umzusetzen. Die Angaben sind sowohl in Wortform als auch in Prozent in den Fachinformationen wie folgt vorzunehmen:

Auftreten	Häufigkeit	Bedeutung
sehr häufig	$\geq 10\%$ (mehr als 1/10)	mehr als 1 Behandler von 10
häufig	$\geq 1\%$ bis $< 10\%$ (1/100 bis $< 1/10$ )	1 bis 10 Behandelte von 100
gelegentlich	$\geq 0,1\%$ bis $< 1\%$ (1/1.000 bis $< 1/100$ )	1 bis 10 Behandelte von 1.000
selten	$\geq 0,01\%$ bis $0,1\%$ (1/10.000 bis $< 1/1.000$ )	1 bis 10 Behandelte von 10.000
sehr selten	$< 0,01\%$ seltener als 1/10.000	weniger als 1 Behandler von 10.000
nicht bekannt	- - -	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Tabelle 2.2: Häufigkeitsangaben von UAW [BfA02].

#### 2.1.1.4 Erfassung und Dokumentation von UAW

Die Erfassung und Bewertung der UAW ist eine wichtige Aufgabe ärztlicher Tätigkeiten und unerlässlich. Zur Erfassung und Dokumentation von UAW existieren verschiedene etablierte Systeme, die in ihrem personellen und zeitlichen Aufwand, aber auch in den Ergebnissen gemessen an der Inzidenz der erfassten UAW, stark variieren. Dazu gehören unter anderem klinische Studien, Anwendungsbeobachtungen (durch die pharmazeutische Industrie initiiert), Spontanerfassungen (intensivierte, computergestützte u.v.m.) und nationale Pharmakovigilanzzentren [Koh06]. Das am weitesten verbreitete System ist die Spontanerfassung, da ein großer Teil der Nebenwirkungen erst bei breiter Anwendung des Medikamentes (also lange Zeit nach der Markteinführung) bemerkt wird. Daher ist es wichtig, UAW zu dokumentieren und zentral zu sammeln, um ggf. die Fachinformation anzupassen oder bei schweren UAW das Medikament vom Markt zu nehmen. Gemäß der Berufsordnung der Deutschen Ärzteschaft (AKDÄ) sind alle Ärzte zur Meldung von UAW an die Bundesbehörde oder an den pharmazeutischen Hersteller verpflichtet. Trotz einer langsamen, stetigen Zunahme der Meldung von UAW in den letzten Jahren ist insgesamt immer noch von einem Underreporting auszugehen. Die jüngste Art der Datenerhebung stellt die computergestützte Erfassung dar, die als einziges System

einen prospektiven Ansatz verfolgt. Diese systematische Erfassung und Dokumentation von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen wird als Spontanmeldesystem bezeichnet [HK06, Zwi11].

## 2.1.2 Arzneimittelwechselwirkungen

„Die meisten Menschen sterben an ihren Arzneimitteln und nicht an ihren Krankheiten“.  
*J.-B. Poquelin (Molière)*

Die Zahl multimorbider Patienten nimmt in Folge der Verschiebung der Alterspyramide in Richtung steigender Lebenserwartung ständig zu. Die Multimorbidität ist häufig mit einer Polymedikation, also der gleichzeitigen Verordnung von mehr als fünf Medikamenten, verbunden. Sie resultiert vielfach aus Verschreibungen durch mehrere Ärzte sowie auch aus rezeptfrei erhältlichen Mitteln (Selbstmedikation). Die Polymedikation geht jedoch mit einem deutlich erhöhten Risiko für Wechselwirkungen und unerwünschte Wirkungen einher und stellt die Ärzte vor eine große Herausforderung der adäquaten Verordnung im Alter. Die Risiken von Nebenwirkungen und Interaktionen sind kaum noch überschaubar, da die Zahl der möglichen Interaktionen und somit auch ihre Häufigkeit mit der Zahl der verabreichten Arzneimittel exponentiell wächst. Die Anzahl der theoretischen Interaktionsmöglichkeiten  $N$  der verabreichten Arzneimittel  $A$  lässt sich folgendermaßen mathematisch ausdrücken [LB07, GK00]:

$$N = \frac{(A)!}{2!(A-2)!} \quad (2.1)$$

So sind beispielsweise bei 4 Arzneimitteln 6 Kombinationen von jeweils zwei interferierenden Pharmaka möglich. Bei durchschnittlich 7 gleichzeitig verabreichten Medikamenten sind bereits 21 Interaktionen theoretisch denkbar (s. Abb. 2.2). Die Beachtung und Risikobewertung der Arzneimittelwechselwirkungen nimmt deshalb einen immer größeren Stellenwert bei der medikamentösen Therapie ein und ist Teil der guten Verordnungspraxis.

### 2.1.2.1 Definition und Klassifikation von UAI

Unter *Wechselwirkung* oder auch *Interaktion* wird eine quantitative und qualitative Veränderung der pharmakologischen Wirkung eines Arzneimittels durch eine zweite



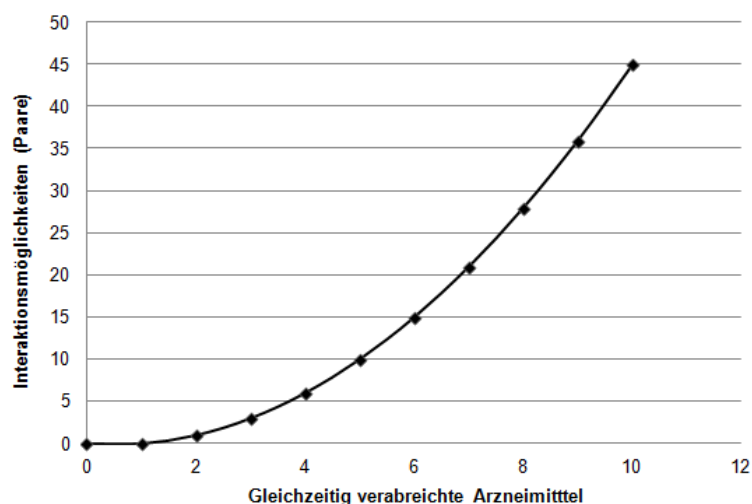


Abbildung 2.2: Interaktionsmöglichkeiten der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel.

Substanz verstanden. Dabei kann es sich auch um einen Bestandteil der Nahrungs-/Genussmittel handeln. Die gleichzeitige Verordnung kann die Wirkung sowohl verstärken (bis zur Intoxikation) oder abschwächen (bis zur Wirkungslosigkeit), wie auch verlängern oder verkürzen [VV01]. In der Regel werden Wechselwirkungen nach ihrem Entstehungs- bzw. Wirkungsmechanismus in vier Kategorien eingeteilt [Wit13]:

1. Pharmazeutische Interaktionen
2. Pharmakokinetische Interaktionen
3. Pharmakodynamische Interaktionen
4. Pharmakogenetische Interaktionen

Auf dem Weg des Arzneistoffs vom Beginn seiner Herstellung bis zum Zeitpunkt der Wirkung im Organismus können Interaktionen auf allen Ebenen ablaufen. Doch nicht jede Interaktion muss für den Patienten ungünstig und von klinischer Relevanz sein, manche Interaktionen werden sogar bewusst genutzt, um ein therapeutisches Ziel zu erreichen. Solche Interaktionen sind erwünscht und erhöhen die Effektivität von Kombinationstherapien, wie z. B. die Kombination verschiedener Bluthochdruckmittel bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie. In vielen Fällen sind die Interaktionen jedoch unerwünscht, wovon aber nur ein kleiner Teil gefährlich ist. Unerwünschte Interaktionen lassen sich aus den pharmazeutischen, pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der verabreichten Arzneistoffe ableiten und betreffen oft Substanzen mit geringer therapeutischer Breite oder steiler Konzentrations-Wirkungs-Kurve [SW11]. Ferner ist zu berücksichtigen, dass Arzneimittelinteraktionen nicht bei jedem Patienten in gleichem

Ausmaß auftreten aufgrund interindividueller genetischer Differenzen - ähnlich wie bei Wirksamkeitsdifferenzen.

### 2.1.2.2 Pharmazeutische Interaktionen

Pharmazeutische Interaktionen treten bei chemischen, physikalischen oder physikochemischen Inkompatibilitäten (Unverträglichkeiten) meist außerhalb des Organismus auf und haben wertmindernde (negative) Veränderungen der betroffenen Wirkstoffe zur Folge [MW02]. Ein Beispiel der zahlreichen, u. U. für unerwünschte Reaktionen oder Therapieversagen verantwortlichen pharmazeutischen Interaktionen ist die Komplexbildung von Mena und Cisplatin bei Applikation der beiden Stoffe in derselben Infusionslösung [Ver03]. Diese Art der Interaktion lässt sich durch getrennte Verabreichung von inkompatiblen Wirkstoffen bzw. der Einhaltung von Kompatibilitätsempfehlungen der Hersteller vermeiden.

### 2.1.2.3 Pharmakokinetische Interaktionen

Zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen kann es während eines oder mehrerer Teilprozesse der Pharmakokinetik, somit bei der Resorption, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung von Arzneistoffen kommen. Diese führen zu Änderungen der Konzentrations-Zeit-Profile und damit verbundenen Konzentrationsänderungen der betroffenen Arzneistoffe, die sich im Blut oder Plasma erfassen lassen [VV01]. Pharmakokinetische Wechselwirkungen sind schwer vorhersehbar, da pharmakokinetische Prozesse nur in Ausnahmefällen arzneistoffspezifisch ablaufen. Daher ist immer mit solchen Interaktionen zu rechnen, die aber nur dann klinisch relevant sind, wenn sie damit die Stärke und/oder Dauer der Wirkung beeinflussen und unerwartet zu einer therapeutischen Über- bzw. Unterdosierung führen. Da es sich bei pharmakokinetischen Wechselwirkungen um Charakteristika (chemische Struktur und Bindevverhalten) einer Einzelsubstanz und nicht um Klassenphänomene handelt, gibt es innerhalb einer Substanzklasse oft Vertreter, die eine bestimmte Wechselwirkung nicht auslösen und als sichere therapeutische Alternative gelten [HGM<sup>+</sup>10]. Im Folgenden werden einige wichtige Beispiele aufgeführt.

### **Interaktionen bei der Resorption**

Verschiedene Arzneistoffe können in der Resorptionsphase das gastrointestinale Klima (pH- und Motilitätsverhältnisse) verändern und die Resorptionsfähigkeit für andere Medikamente in der Geschwindigkeit als auch im Ausmaß beeinflussen. Eine verlangsamte, beschleunigte oder veränderte Resorption kann eine Wirkverstärkung bzw. -abwächung der betroffenen Arzneistoffe mit sich bringen. So führen z. B. Antazida zu einer Resorptionsminderung gleichzeitig gegebener Substanzen und damit zu einer Abschwächung des erwünschten Effekts [MGK<sup>+</sup>13].

### **Interaktionen bei der Verteilung (z. B. Plasmaproteinbindung)**

Einige Arzneistoffe werden bei der Verteilung im biologischen System an Plasmaproteine (Blutbestandteile) gebunden. Wird gleichzeitig ein weiteres Pharmakon gegeben, besteht die Möglichkeit einer Konkurrenz um die Bindungsstellen der Proteine. So entsteht eine Wechselwirkung, bei der die eine Substanz mit sehr hoher sog. Plasmaeiweißbindung (> 90 %) eine zweite aus der Bindung an Blutbestandteile verdrängt. Infolge der Erhöhung des ungebundenen (freien, wirksamen) Anteils ist das Verhältnis zu den gebundenen (unwirksamen) gestört, woraus sich eine stärkere Wirkung des verdrängten Pharmakons ergibt. Solche Wechselwirkungen sind allerdings nur dann zu erwarten und klinisch relevant, wenn es sich um Arzneistoffe mit hoher Eiweißbindung, verhältnismäßig kleinem Verteilungsvolumen und geringer therapeutischer Breite handelt. Acetylsalicylsäure hat beispielsweise eine sehr hohe Plasmaeiweißbindung und kann somit eine solche Wirkungsänderung einer weiteren Substanz hervorrufen [Amm01, MGK<sup>+</sup>13].

### **Interaktionen bei der Biotransformation**

Die wichtigsten pharmakokinetischen Wechselwirkungen finden auf der Ebene der Biotransformation statt. Beim Abbau von vielen Arzneimitteln durch die unspezifischen Oxydasen spielen die Cytochrom P450-Enzyme (CYP) eine entscheidende Rolle. Die CYP-Enzyme zeigen eine sehr breite Substratspezifität, d. h. Arzneistoffe der unterschiedlichsten chemischen Struktur können mittels desselben CYP-Enzyms biotransformiert werden, wodurch es zu einer Konkurrenz um die Enzymbindestelle kommen kann. Eine daraus resultierende Enzyminhibition oder Enzyminduktion kann zu einem verlangsamten oder beschleunigten Abbau einer oder beider Wirkstoffe führen und somit deren Plasmaspiegel wesentlich beeinflussen [Dip11].

#### *Interaktionen durch Enzymhemmung*

Eine Interaktion durch Enzyminhibition liegt vor, wenn ein Arzneistoff langsamer bzw.

weniger (bis nicht mehr) biotransformiert wird, weil ein gleichzeitig verabreichtes Medikament die Aktivität des betreffenden metabolisierenden Enzyms vermindert oder blockiert. Dabei werden unterschiedliche Mechanismen wirksam: a) reversible Hemmung durch kompetitive Verdrängung von der Bindungsstelle und b) mechanismusbasierte, irreversible Hemmung, z. B. durch Zerstörung des Enzyms mittels Erythromycin [HGM<sup>+</sup>10]. Solche Aktivitätsveränderungen können sich in einer Verlängerung der Halbwertszeit, erhöhten Plasmakonzentrationen oder verstärkten Nebenwirkungen äußern. In der Regel muss eine Dosisanpassung erfolgen, d. h. niedriger dosiert werden.

#### *Interaktionen durch Enzyminduktion*

Bei der Enzyminduktion wird die Aktivität der metabolisierenden Enzyme durch verstärkte Synthese erhöht und der Abbau anderer Arzneistoffe, Fremdstoffe und körpereigener Substanzen beschleunigt. Die Folge ist eine erhöhte Biotransformationsrate der Begleitmedikation, damit verbunden eine Abnahme der Plasmakonzentration und eine Wirkungsabnahme bis hin zum Wirkungsverlust [Bib08]. Dementsprechend wird dann ihre Dosis erhöht. Handelt es sich um ein sog. Prodrug (z. B. Cyclophosphamid), das erst durch Metabolisierung seine Wirkung entfaltet, so ist eine Enzyminduktion nicht mit einem Wirkungsverlust, sondern mit einer Wirkungssteigerung verbunden [VV01].

Beim Menschen codieren nach dem Humangenomprojekt 57 Gene (z. B. CYP3A4) für die verschiedenen CYP, welche anhand ihrer Sequenzähnlichkeiten in 18 Enzymfamilien (z. B. CYP3), 43 Subenzymfamilien (z. B. CYP34) eingeteilt werden [Ing05]. Die CYP-Enzyme kommen u. a. in Darm, Lunge, Gehirn und Niere vor. In der Leber befinden sich jedoch 90 - 95 % der gesamten CYP-Enzyme, wobei 70 % dieser Enzyme für 94 % des Arzneistoffmetabolismus verantwortlich sind [Cha99]. Zu den CYP-Enzymen mit klinischer Relevanz zählen die sechs Hauptenzyme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4/5, die beim Menschen 90 % der Oxidationsreaktionen katalysieren [Bib08, Smi98]. Quantitativ am wichtigsten für Arzneimittelinteraktionen ist das CYP3A4-Enzym, welches an der Biotransformation von mehr als 50 % aller relevanten Arzneimittel beteiligt ist [HGM<sup>+</sup>10, Zho07, Pal06]. Zudem ist jeder vierte über das Cytochrom P450-Enzymsystem metabolisierte Arzneistoff ein Substrat von CYP2D6, jeder fünfte von CYP2C oder CYP2E1 und jeder zwanzigste ein Substrat von CYP1A2 [HGM<sup>+</sup>10].

#### **Interaktionen beim Transport**

Die Pharmakokinetik kann bei der intestinalen Resorption, der zellulären Aufnahme und der Verteilung von Arzneimitteln in verschiedene Kompartimente durch aktive Ein- und

Auswärts-Transportvorgänge verändert werden. Den so genannten ABC-Transportern, die als gemeinsames Strukturelement eine ATP-bindende-Kassette (ATP-binding cassette) besitzen, kommt hierbei eine entscheidende Bedeutung zu. Bei den ABC-Transportern handelt es sich um eine große Familie von Membranproteinen, welche die Funktion hat, einen Arzneistoff, der das Zellinnere erreicht hat, in einem gerichteten Transport wieder aus der Zelle herauszubefördern. Der bekannteste und am besten untersuchte Vertreter dieser Gruppe ist das ABCB1 (auch ABCC2 und ABCG2), welches auch als P-Glykoprotein (P-gp) bezeichnet wird [Die03]. Auch im Fall des P-gp - ähnlich dem Cytochrom P450-Enzymsystem - kann die gemeinsame Verabreichung von zwei Substraten, die über dasselbe Protein transportiert werden, zu Arzneimittelinteraktionen führen [Pan00]. So z. B. erklären sich bei gleichzeitiger Gabe des P-gp Substrates Digoxin und Antiarrhythmikum Chinidin die stark erhöhten Plasmakonzentrationen des Substrates [Fro99].

### **Interaktionen bei der Ausscheidung**

Arzneistoffe können renal, biliär oder pulmonal eliminiert werden. Die meisten Arzneistoffe werden aber in der Niere, das wichtigste Ausscheidungsorgan, mittels glomerulärer (passiver) Filtration und aktiver Sekretion ausgeschieden oder aktiv rückresorbiert [VV01]. Bei diesen Prozessen der renalen Ausscheidung sind zahlreiche Interaktionen bekannt, die infolge einer Verdrängung aus der Eiweißbindung, Konkurrenz um den aktiven Transport oder pH-Wert-Veränderung im Urin auftreten. Einige Substanzen wie z. B. Azida setzen den pH-Wert des Harns herab und beschleunigen dadurch die Ausscheidung schwacher Basen, da diese dann stärker ionisiert vorliegen [MGK<sup>+</sup>13].

### **Interaktionen zwischen Arznei- und Nahrungsmitteln**

Die Zusammensetzung der festen und/oder flüssigen Nahrung, ihre Menge sowie der Zeitpunkt ihrer Aufnahme können einen Einfluss auf alle pharmakokinetischen Prozesse der Arzneimittel haben. Die Nahrungsaufnahme verändert am häufigsten die Resorptionsgeschwindigkeit als auch die Gesamtmenge des resorbierten Arzneistoffs. Die Resorption von z. B. Griseofulvin wird zusammen mit fettreicher Kost erhöht. Umgekehrt kann aber auch die Biotransformation von Wirkstoffen durch Nahrungsmittel abnehmen [MGK<sup>+</sup>13]. So hemmen beispielsweise Inhaltsstoffe von Grapefruit-Saft die Aktivität von CYP3A4 in Darmepithelzellen, wodurch die Bioverfügbarkeit vieler CYP3A4-Substrate (z. B. Verapamil) steigt [Wan03]. Aufgrund komplexer Vorgänge, die von allen Nahrungs- und Genussmitteln ausgehen können, wird eine Bewertung meistens nur in der Relation vor/nach Nahrungsaufnahme vorgenommen [LBM11].

### 2.1.2.4 Pharmakodynamische Interaktionen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen sind stets dann zu erwarten, wenn die miteinander interferierenden Wirkstoffe an einem Rezeptor, Erfolgsorgan, Regelkreis oder an den gleichen Zielzellen verstärkt (synergistische Reaktionen) oder vermindert (antagonistische Reaktionen) wirken. Darüber hinaus wird auch zwischen additivem, überadditivem Synergismus sowie kompetitivem, nicht-kompetitivem und funktionellem Antagonismus unterschieden [LB07].

Im Vergleich zu den pharmakokinetischen Interaktionen sind sie einigermaßen sicher vorhersehbar, weil es sich um die Summation von meist bekannten Einzel- oder/und Nebenwirkungen handelt. Sofern die pharmakodynamischen Eigenschaften der gleichzeitig applizierten Präparate berücksichtigt werden, sind solche Wechselwirkungen therapeutisch auswertbar oder lassen sich grundsätzlich vermeiden [MGK<sup>+</sup>13]. In der täglichen Praxis treten noch immer pharmakodynamische Interaktionen auf, die entweder unerwünschte Effekte nach sich ziehen oder bewusst herbeigeführt wurden, um die Verträglichkeit einer Pharmakotherapie zu verbessern. Ein Beispiel für solche positiven Auswirkungen findet sich u. a. in der Kombinationstherapie bei Hypertonie durch die gemeinsame Gabe verschiedener blutdrucksenkender Medikamente zur Behandlung der Hypertonie [Ruz01]. Dem gegenüber steht eine Vielzahl klinisch relevanter Interaktionen, deren Aufzählung aber den Rahmen des vorliegenden Kapitels sprengen würde. Im Folgenden werden daher nur die wichtigsten biochemischen Mechanismen erläutert.

#### Synergismus

Als *Synergismus* versteht man die Addition der Wirkungen mehrerer Substanzen über den gleichen oder unterschiedliche Wirkmechanismen auf denselben Zielparameter (z. B. Rezeptor). Man unterscheidet in diesem Zusammenhang einen additiven von einem überadditiven Synergismus, also eine meist erwünschte Wirkverstärkung von einem unerwünschten Effekt [HGM<sup>+</sup>10, Weh05].

##### *Additiver Synergismus*

Ein *additiver Synergismus* liegt vor, wenn der erzielte Gesamteffekt zweier Pharmaka der Summe der Einzeleffekte entspricht. Im folgenden Schema ist dieser Zusammenhang dargestellt [Weh05]:

Medikament A Dosis X -> Effekt 100 %

Medikament B Dosis Y -> Effekt 100 %

Medikament A (Dosis X/2) + Medikament B (Dosis Y/2) -> Effekt  $\geq$  100 %

Durch eine sinnvolle Kombination von zwei wirkungsgleichen Medikamenten lassen sich demzufolge die Einzeldosen reduzieren und somit viele dosisabhängige unerwünschte Arzneimittelwirkungen vermeiden.

### *Überadditiver Synergismus*

Ein *überadditiver Synergismus* liegt vor, wenn die gemessene pharmakologische Gesamtwirkung zweier Pharmaka größer ist als die Summe beider Einzelwirkungen. Dieser Zusammenhang ist auf die unterschiedlichen Wirkmechanismen beider Pharmaka zurückzuführen [Weh05]:

Medikament A Dosis X -> Effekt 100 %

Medikament B Dosis Y -> Effekt 100 %

Medikament A (Dosis X/2) + Medikament B (Dosis Y/2) -> Effekt > 100 %

Folglich können verschiedenste Arzneistoffe, die verwandte oder identische Wirkungen haben, bei gleichzeitiger Verabreichung zu einer Wirkverstärkung führen, ohne dass sie stets denselben Wirkmechanismus haben.

Liegt aber eine größere Wirkung vor, als es der reinen Addition gleichkommt, spricht man von einer *Potenzierung*.

## **Antagonismus**

Der Begriff *Antagonismus* beschreibt unterschiedliche und entgegengesetzte Wirkungsmechanismen mehrerer Substanzen auf denselben Zielparameter. Dies bedeutet, bestimmte Substanzen können ihre Effekte gegenseitig abschwächen oder aufheben, sodass der erzielte Gesamteffekt zweier Substanzen geringer ist als die Summe der Einzeleffekte. Hierbei wird zwischen einem kompetitiven, nicht-kompetitiven und funktionellen Antagonismus differenziert [Wit13, Weh05].

### *Kompetitiver Antagonismus*

Beim *kompetitiven Antagonismus* konkurriert der Antagonist mit dem Agonisten um die Bindung am selben Rezeptor (z. B. Naloxon mit Morphin am  $\mu$ -Rezeptor) [HGM<sup>+</sup>10]. Dies hat eine vollständige Blockade des Rezeptors durch einen Antagonisten zur Folge, so dass ein Agonist nicht mehr binden und eine biologische Wirkung entfalten kann. Das Ausmaß der Gesamtwirkung ist von der relativen Konzentration von Agonist und Antagonist bestimmt, d. h. die antagonistische Wirkung wäre nur durch entsprechende Konzentrationssteigerung des Agonisten und nachfolgende Verdrängung des Antagonisten zu erzielen [HK06].

### *Nicht-kompetitiver Antagonismus*

Der *nicht-kompetitive Antagonismus* ist dadurch charakterisiert, dass der Antagonist irreversibel am Rezeptor bindet oder auch mit einer anderen Stelle der Rezeptors als der Agonist (meist in der Umgebung) interagiert. Dadurch werden die Bindungsbedingungen des Agonisten verändert und der agonistische Effekt abgeschwächt [HK06].

### *Funktioneller Antagonismus*

Ein *funktioneller Antagonismus* beruht im Gegensatz zu den bereits erwähnten Mechanismen nicht nur auf eine Interaktion zweier Substanzen am selben Rezeptor, sondern auf die Interaktion zweier Agonisten oder Antagonisten an verschiedenen Rezeptoren, Zellen oder Systemen und deren Aktivierung mit entgegengesetzter Wirkung [VV01].

## **2.1.2.5 Pharmakogenetische Interaktionen**

Individuelle als auch ethnische Differenzen in der pharmakologischen Wirkung eines Medikamentes kennzeichnen einen bedeutenden Problemkreis des medizinischen Alltags, der u. a. Therapieversagen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und auch Arzneimittelwechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe verschiedener Pharmaka mit einschließt. Die Ursachen für interindividuelle Variabilität bei der Biotransformation von Arzneimitteln sind neben der Enzyminduktion oder -inhibition, auch der genetische Polymorphismus, der physiologische Status oder auch die bestehenden Krankheiten [Ing05]. Sind mehr als 1 % der Population von einer oder mehreren Genvarianten betroffen, spricht man von einem *genetischen Polymorphismus*, bei weniger als 1 % von seltenen Varianten [LMH10]. So ergaben pharmakokinetische Studien mit großen Populationen die meisten pharmakogenetisch bedingten Wirkungsunterschiede. Die Identifikation erheblicher Polymorphismen in den Genen des Cytochrom P450-Systems trug enorm zur Erklärung auf der Ebene der Merkmalsausprägung und Funktion eines Enzyms bei. Mutationen der entsprechenden Gene bedingen Unterschiede in der Enzymaktivität, die sich in aufgehobener, verminderter, veränderter oder gesteigerter Aktivität der Enzyme äußern [Ing04]. Daraus gingen im Phänotyp folgende Gruppen von Metabolisierern (Patienten) hervor [HK06, Dip11]:

- langsame Metabolisierer (poor metabolizer, PM)
- normale Metabolisierer (intermediate metabolizer, IM)
- schnelle Metabolisierer (rapid oder extensive metabolizer, EM) und
- ultraschnelle Metabolisierer (ultra-rapid metabolizer, UM).



Bei vielen Substanzen führt ein genetischer Defekt dazu, dass das betroffene Enzym gar nicht oder nicht ausreichend in der Leber synthetisiert wird. Ein Patient, der Träger einer solchen Mutation ist und die normale Dosis eines bestimmten Wirkstoffes wie ein Patient vom Wildtyp (Nicht-Merkmalsträger) erhält, kann das Medikament langsamer abbauen, die Ausgangssubstanz kumuliert und es kann zu verstärkten Nebenwirkungen kommen.

Die klinisch relevanten Polymorphismen des CYP betreffen CYP2C9, CYP2C19, CYP2C4 und CYP2D6, wobei der CYP2D6-Polymorphismus am besten untersucht ist [Wit13]. Die Inzidenz der einzelnen CYP2D6-Varianten variiert sehr stark je nach ethnischer Herkunft. 5 - 10 % der europäischen Bevölkerung weisen einen genetischen Defekt von CYP2D6 auf, so dass eine größere Zahl von Wirkstoffen (ca. 25 %) verzögert abgebaut wird und immer die Gefahr einer toxischen Reaktion besteht [MGK<sup>+</sup>13]. Die Prävalenz von langsamen Metabolisierern bei Menschen europäischer Abstammung beträgt 7,7 %, bei orientalischen Populationen dagegen nur 1 - 2 % und bei Individuen asiatischer Herkunft ist die Variante nicht ausprägt bzw. sehr selten (z. B. 0 % bei Japanern, 1 % bei Chinesen) [MGK<sup>+</sup>13, Weh05]. Auch in der Inzidenz der restlichen CYP-Polymorphismen werden ausgeprägte Differenzen je nach ethnischer Herkunft beobachtet. Darüber hinaus wurden in den Genen von membranalen Arzneistofftransportern wie dem P-Glykoprotein, codiert durch das Multi-Drug-Resistance-Gen (MDR1), genetische Varianten entdeckt. Das MDR1-Gen weist erhebliche Polymorphismen auf und beeinflusst so die Expression des P-Glykoproteins [Hof00].

Neben der genetischen Variabilität der arzneistoffabbauenden Enzyme gibt es Erbfaktoren, die das Ausmaß der Interaktion von Pharmakon und Wirkort unabhängig vom Arzneimittelmetabolismus und damit übergreifend die Pathophysiologie einer Erkrankung beeinflussen [Weh05]. Solche pharmakogenetisch determinierte Wirkungsunterschiede in der Pharmakodynamik sind durch Unterschiede direkt am Molekül, an dem der Arzneistoff angreift, oder Veränderungen des Milieus, in dem der Arzneistoff seinen Effekt entwickelt, bedingt. So kann eine punktuelle Erbgutsveränderung zu Mutationen in den körpereigenen Zielsubstanzen (z. B. Fehlen bestimmter Proteine) führen, so dass ein Pharmakon keinen oder nur dann einen Angriffspunkt hat [HK06]. Als Beispiel sei hier ein genetisch bedingter Mangel an Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G6PD) als Ursache der hämolytischen Anämie (Hämolyse) bei Gabe von beispielsweise Chloroquin oder Metamizol zu nennen [MGK<sup>+</sup>13].

Eine Genotypisierung mittels moderner DNA-Testmethoden erlaubt eine schnelle Identifizierung des individuellen Genotyps eines Patienten in Bezug auf den jeweiligen

Phänotyp (d. h. PM, IM, EM, UM) und eine individualisierte Arzneimitteltherapie. Solche pharmakogenetischen Tests vor Therapiebeginn können sowohl das Ansprechen auf die Therapie verbessern als auch die Häufigkeit von UAW, potenziellen Arzneimittelinteraktionen und die damit verbundenen Kosten reduzieren helfen. Bis zur Verwirklichung der pharmakogenetischen Charakterisierung (DNA-Chip) in der Arztpraxis wird sicherlich noch einige Zeit vergehen, doch könnte eine gezielte Entwicklung von neuen Arzneistoffen (drug targeting) für Patientengruppen mit speziellem Genotyp ermöglicht werden: *das richtige Medikament für den richtigen Patienten* [Weh05, Wit13].

### 2.1.2.6 Häufigkeit, Schweregrad und klinische Relevanz von Arzneimittelinteraktionen

Unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen repräsentieren eine Untergruppe und häufige Ursache unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Ungefähr 5 - 22 % der UAW sind auf Arzneimittelinteraktionen zurückzuführen (bei Patienten über 70 Jahren sind es sogar 56 %) [LB07]. Sie sind mitverantwortlich für ein Viertel der ca. 5 % UAW-bedingten Hospitalisationen und für die Hälfte der ca. 7,5 % UAW-bedingten Intensivaufnahmen (vgl. Abschn. 1.1) [Riv07]. Umgekehrt konnte gezeigt werden, dass die Verhinderung von Wechselwirkungen die UAW-Rate auf einer Intensivstation praktisch halbieren kann [BPS<sup>+</sup>10, Von11b].

Laut Wehling et al. [Weh05] wird die Schwere einer Arzneimittelwechselwirkung nach ihrer praktischen Bedeutung in drei verschiedene Grade unterteilt:

Hohe klinische Relevanz:	Diese Interaktion ist gut dokumentiert und für den Patienten potenziell gefährdend.
Mäßige klinische Relevanz:	Diese Interaktion erfordert eine bessere Dokumentation und/oder stellt eine geringere Gefährdung des Patienten dar.
Geringe klinische Relevanz:	Interaktionen, die eine geringere Bedeutung haben, da eines oder mehrere der folgenden Faktoren vorliegen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dokumentation fraglich,</li> <li>- Gefährdung des Patienten gering,</li> <li>- Auftreten eher selten.</li> </ul>

Nur ca. 1 - 10 % der möglichen Wechselwirkungen erlangen eine hohe klinische Relevanz und lassen sich, wie in Abschnitt 2.1.2.1 bereits erwähnt, vielfach aus den Wirkmechanis-

men der beteiligten Substanzen ableiten, wobei auch die interindividuellen pharmakogenetischen Differenzen zu berücksichtigen sind [Weh05]. Zudem können weitere Faktoren wie z. B. Lebensalter, Krankheitszustände, Schwangerschaft, Nahrung oder Umwelt sowie Dosierung, Anwendungsart und Therapiedauer einen erheblichen Einfluss auf pharmakokinetische Parameter und Biotransformation haben. Folglich können Wechselwirkungen mit geringer Relevanz zu toxischen Effekten führen und somit klinisch signifikant werden, als auch Interaktionen mit hoher Relevanz bedeutungslos verlaufen und keinerlei unerwünschte Wirkungen verursachen [LBM11].

## 2.2 Informationstechnische Grundlagen

Der Zugriff auf und die Verwaltung von Informationen spielt in vielen Bereichen der heutigen Gesellschaft eine immer wichtiger werdende Rolle - sei es für die Wissenschaft, Medizin, Industrie, um nur einige zu nennen. Datenbanksysteme versuchen, Ordnung und Struktur in die jährlich zunehmende Informationsflut zu bringen, um eine anwendungsübergreifende Nutzung von Daten über definierte und standardisierte Schnittstellen zu ermöglichen. Sie zählen zu den wichtigsten Komponenten moderner Softwaresysteme und dienen als Grundlage für verschiedene Informationssysteme. Die Integration und algorithmische Analyse von Daten sind vielversprechende Methoden der Informatik zum Bewerkstelligen diverser wissenschaftlicher Fragestellungen.

Daher wird dieser Abschnitt des Kapitels mit einer kurzen Einführung in die grundlegenden Konzepte und Methoden für den Entwurf, die Benutzung und Implementierung von Datenbank- und Informationssystemen beginnen. Zudem werden wichtige Aspekte von spezialisierten Informationssystemen der Medizinischen Informatik, wie z. B. Arzneimittelinformationssysteme, behandelt als auch verschiedene Systemansätze zur Entscheidungsunterstützung vorgestellt. Abschließend wird auch ein Einblick in die Architekturen zur Integration von verteilten, autonomen und heterogenen Datenquellen gegeben.

### 2.2.1 Informationssysteme und Relationale Datenbanksysteme

Datenbanken sind der Kern aller computergestützter Informationssysteme (IS) und bei der riesigen Datenflut von fundamentaler Bedeutung zum Speichern, Verwalten und Anfragen beliebiger Informationen. Die Entwicklung von Informationssystemen berührt eine Reihe von Fragestellungen, beginnend bei der Auswahl des Datenbanksystems, der

Datenmodellierung, der Zugriffsschnittstelle und der Anfragesprache über Aspekte der Architektur, bis hin zur Gestaltung der Benutzerschnittstelle. Im Folgenden werden daher die wichtigsten Aspekte und die dafür geeigneten Technologien behandelt, die zur Bearbeitung der Aufgabenstellung genutzt werden.

### 2.2.1.1 Informationssysteme

Durch die steigende Zahl der Anwendungsgebiete von Informationssystemen existieren heute für ihre technische Ausgestaltung verschiedenartige, fach- und branchenspezifische Lösungen. Oft werden im biomedizinischen Alltag die Bezeichnungen Informationssystem, Datenbanksystem und Datenbank weniger scharf getrennt und synonym verwendet. Daher werden diese Fachbegriffe samt ihren Konzepten eingeführt und näher erläutert. Nach Definition von Saake [Saa93] bezeichnet ein *Informationssystem* ein komplexes, zusammengesetztes Softwaresystem mit aufeinander bezogenen informationsverarbeitenden Operationen. Diese können in Speicherung, Wiedergewinnung, Aktualisierung, Integration, Auswertung und Darstellung gegliedert werden. Darüber hinaus lässt sich ein solches webbasiertes Informationssystem (s. Abb. 2.3) in mehrere Komponenten unterteilen:

1. *Datenbanksystem (DBS):*

Das *DBS* ist das Fundament eines IS bestehend aus einer oder mehrerer *Datenbanken*, die den gesamten Datenbestand beschreiben, und einem *Datenbankmanagementsystem* zur Verwaltung der Datenbanken.

- *Datenbankmanagementsystem (DBMS):*

Das *DBMS* ist ein generelles Softwaresystem für verschiedene Anwendungen, das dem Benutzer die Verwaltung von Datenbanken mittels der Prozesse der Definition, Konstruktion und Manipulation vereinfacht. Die einzelnen Module realisieren die Verarbeitung von Anfragen und den Zugriff auf die gespeicherten Daten [FWBRB07, ENS02].

- *Datenbank (DB):*

Eine *DB* ist eine strukturierte und logisch zusammenhängende Sammlung von Daten mit einer bestimmten inhärenten Bedeutung, welche Fakten eines modellierten und wohl definierten Ausschnitts der realen Welt repräsentiert, an dem eine bestimmte Benutzergruppe interessiert ist und in zweckbezogenen Anwendungen verwendet [ENS02, Tö04]. Im *Data Dictionary (DD)* sind die dazugehörigen sog. Metadaten gespeichert, die die Datenstruktur und Einschränkungen bezüglich der Daten vollständig definieren, als auch weitere

Informationen, z. B. über die Beziehung der Daten untereinander und Integritätsbedingungen [ENS02]. DB und DD bilden zusammen die Datenbasis.

2. *Anwendungsprogramme:*

Unter diesem Begriff wird (Individual-) Software verstanden, die auf bestimmte Anwendungsklassen hin zugeschnitten ist und die Aufgaben des Anwenders mit Hilfe eines Computersystems löst [SSH08]. Aus dem Gesundheitswesen sind Krankenhaus-, Labor- oder Arzneimittelinformationssysteme als Beispiele zu nennen.

3. *Externe Datenquellen:*

Eine *Datenquelle* besteht aus mindestens einem Computer (rechentechische Einheit), auf dem Daten in einem definierten Format gespeichert sind und auf die über bestimmte *Schnittstellen* zugegriffen werden kann [Tö04]. Die Datenquelle ist immer autonom verfügbar, wie z. B. externe Datenbanken oder ein gesamtes Data Warehouse.

4. *Benutzerschnittstellen:*

Eine *Benutzerschnittstelle* ist ein Mechanismus zum Zugriff auf den Applikationsserver mittels Techniken wie CORBA, RMI oder HTTP.

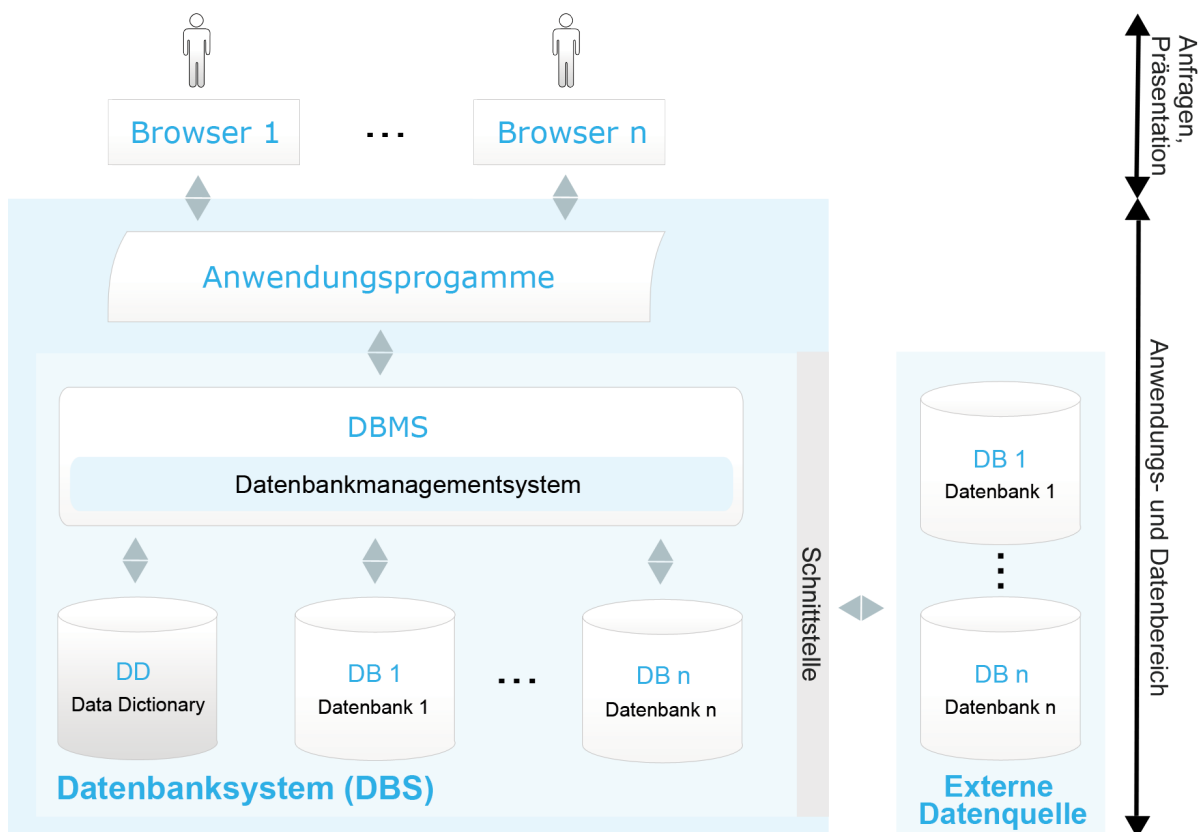


Abbildung 2.3: Vereinfachte Darstellung der Hauptkomponenten eines computergestützten Informationssystems (modifiziert nach [FWBRB07]).

Zusammenfassend ermöglicht ein IS anhand der Funktionalitäten eines DBS die persistente (dauerhafte) und strukturierte Speicherung von Daten als auch die Wiedergewinnung der gespeicherten Informationen nach beliebigen Anfragekriterien. Mit einer Reihe von Anwendungsprogrammen können die gespeicherten Informationen spezifisch ausgewertet und aufbereitet, aber auch korrekt (d. h. integritätsbewahrend) in Form von Änderungstransaktionen aktualisiert werden. Weiterhin integriert ein IS auch weitere (externe) Informationsquellen, so z. B. ein kooperierender Zugriff auf beliebige andere informationsverarbeitende Systeme. Auch die Benutzerschnittstellen und Benutzerführung werden modelliert [Saa93].

### 2.2.1.2 Datenbanksysteme

Datenbanksysteme werden anhand verschiedener Kriterien klassifiziert, unter anderem nach Art der Anwendung und des Datenmodells. Die klassische Anwendung der DBS liegt im kommerziellen Bereich, d. h. Datenverarbeitungssysteme oder Rechensysteme, wobei es auch neuartige Anwendungen in der Wissenschaft und Medizin gibt. Bekannte

Beispiele neuartiger Datenbankanwendungen sind Wissensverarbeitung (Expertensysteme) oder Medizinische Informationssysteme, insbesondere Informationssysteme zur Entscheidungsunterstützung.

Das wichtigste Kriterium zur Klassifizierung von DBS ist aber das dem DBMS zugrunde liegende Datenmodell: relational, objektorientiert, objektrelational, hierarchisch, netzwerkbasierend und andere. Die relationalen Datenbanksysteme sind heute marktbeherrschend und stehen im Zentrum dieser Arbeit. Einen besonders hohen Marktanteil nehmen die relationalen DBMS MySQL und Oracle ein. Daher wird zunächst der Oberbegriff des Datenmodells beschrieben als auch die am häufigsten verwendeten Datenmodelle für den konzeptuellen Entwurf und die logische Implementierung eines relationalen DBS umrissen. Die umfassende SQL-Sprache als Standard für relationale Datenbanken wird anschließend vorgestellt.

## Datenmodelle

Ein *Datenmodell* ist eine Sammlung von Konzepten, die zur Erfassung und Beschreibung der Struktur einer Datenbank, aber nicht der Daten selbst, dienen. Es stellt den relevanten und vereinfachten Ausschnitt der zu behandelnden Realität implementierungsneutral dar. Die so gewonnenen konzeptuellen Schemata sind übersichtlicher und führen zu besseren Gesamtansichten als Entwürfe, die sich bereits an den Möglichkeiten eines konkreten DBMS orientieren. Nach diesem Grobentwurf erfolgt dann die Umsetzung in das Datenmodell des verwendeten DBMS [ENS02].

### *Modell des konzeptuellen Entwurfs*

Ein solches abstraktes Datenmodell ist das *Entity-Relationship-Modell (ER-Modell)*. Es beschreibt eine Abstraktion der realen Welt durch Verwendung so genannter Informationseinheiten (Entities), ihren Beziehungen (Relationships) untereinander und Attributen als Eigenschaften von Entities oder Beziehungen. Zudem definieren Kardinalitäten die Anzahl der Beziehungsinstanzen [SSH08].

### *Modell der logischen Implementierung*

Die Grundlage der meistverbreiteten Datenbanksysteme ist das in einer klassischen Arbeit von Edgar F. Codd (1970) von IBM Research vorgestellte *relationale Datenmodell* und seine Erweiterungen [Cod90]. Es fand sofort Aufmerksamkeit aufgrund seiner Einfachheit und mathematischen Grundlage, die auf dem Konzept einer mathematischen Relation beruht und seine theoretische Basis in der Mengentheorie und Prädikatenlogik hat. Unter einer Relation versteht man in diesem Zusammenhang eine logische Zusammenfassung von Informationen (Tupelmengen) in einer Form, die mit etwa einer Tabelle

vergleichbar ist [ENS02]. Die relationale Algebra beinhaltet eine Menge von ein- und zweistelligen Operatoren zur Manipulation der Daten. Diese Operatoren (z. B. Selection, Projection, Join) ermöglichen dem Benutzer die Spezifizierung grundlegender Suchanfragen, die zu einer bzw. mehreren Relationen eine neue Relation berechnen.

Das Modell eignet sich insbesondere für die Abbildung der aus einem ER-Modell gewonnenen Schemaentwürfe. Dazu werden Entitäten in Tabellen aufgelistet, die Beziehungen zwischen den Werten der Entitäten herstellen. Jede Tabelle kann somit als Relation aufgefasst werden, in der für jedes Attribut eine Spalte angelegt wird und jede Entitätsausprägung eine Zeile ergibt. Die Entitätsbeziehungen werden entweder über die Attributwerte festgelegt oder bilden eigene Tabellen [ENS02].

## Datenbanksprache

*SQL (Structured Query Language)* ist die universelle Datenbanksprache, mit der alle Funktionen auf relationalen Datenbanken ausgeführt werden können. Sie wurde in den 70er Jahren nach der Einführung des relationalen Modells für den DBMS-Prototypen „System R“ von IBM entwickelt und ist inzwischen als ISO-Standard in verschiedenen Entwicklungsstufen genormt [ENS02, SSH08]. Die Basis von SQL bildet die im vorangegangenen Abschnitt eingeführte Relationenalgebra, die eine mathematisch vollständige und konsistente Beschreibung sämtlicher auf relationale Datenbanken anwendbaren Operationen beinhaltet. Die von SQL behandelten Anweisungen lassen sich den beiden wesentlichen Gruppen *Datendefinitionssprache (Data Definition Language, DDL)* und *Datenmanipulationssprache (Data Manipulation Language, DML)* zuordnen [Ern00]. Folglich ist SQL eine umfassende Datenbanksprache, die zum einen Anweisungen für die Datendefinition, Anfrage und Aktualisierung bietet, zum anderen Sichten definiert und Sicherheits- und Autorisationsaspekte, Integritätseinschränkungen sowie Transaktionskontrollen spezifiziert. Ferner existieren Regeln für die Einbettung von SQL-Anweisungen in alle höheren Programmiersprachen, wie z. B. PHP<sup>1</sup>, C/C++ oder Java [ENS02].

### 2.2.1.3 Anwendungsarchitektur

Moderne, webbasierte Informationssysteme basieren meist auf klassischen *Client/Server-Architekturen*, bestehend aus einem Webbrowser als Client und dem Webserver. Diese Architekturen ermöglichen, dass eine Vielzahl von Clients mit zentral verwalteten Daten und Diensten des Servers arbeiten können, indem sie miteinander in festgelegter

---

<sup>1</sup>PHP Hypertext Preprocessor

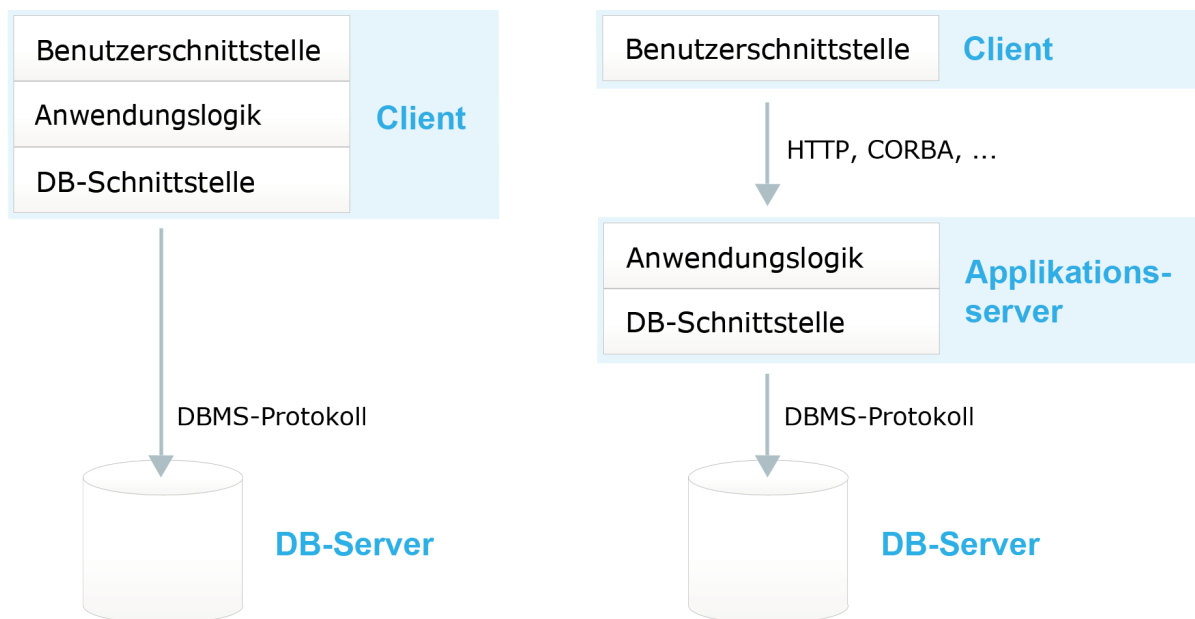


Form über Anforderung-Antwort-Paare („Request/Response“) kommunizieren. Ein Client fordert einen Dienst gemäß der URL vom Server an. Der Server reagiert auf die Anforderung, bearbeitet sie in gewünschter Weise und sendet eine Antwort (Ergebnisse) an den Client zurück. Die Vorgehensweise wird als Pull-Mechanismus bezeichnet, da die Initiative stets vom Client ausgeht [KE06].

Die Partitionierung einer webbasierten Anwendung und die Verteilung der Aufgaben kann die Performance und Funktionalität des Systems nachhaltig beeinflussen. Dabei lassen sich grundsätzlich drei Funktionsschichten unterscheiden [SSH08]:

- Präsentation und Benutzerinteraktion,
- die eigentliche Anwendungslogik sowie
- die Funktionalität des Datenmanagements einschließlich der Anfragebearbeitung und Transaktionskontrolle.

Die Aufteilung und Zuordnung der Präsentations- und Interaktionsfunktionalitäten zum Client sowie der Datenmanagementfunktionalitäten zum Server ist naheliegend. Für die Verteilung der Anwendungslogik bieten die heutigen DBMS zwei Varianten an.



(a) 2-Schichten-Architektur

(b) 3-Schichten-Architektur

Abbildung 2.4: Anwendungsarchitekturen im Vergleich (modifiziert nach [SSH08]).

Bei der *2-Schichten-Architektur* (s. Abb. 2.4 (a)) wird die Anwendungslogik vollständig im Client implementiert. In diesem Szenario übernimmt das DBMS die Rolle des Servers,

der ausschließlich SQL-Operationen, d. h. als Schnittstelle dient hier SQL, ausführen und Anfrageergebnisse zum Client übermitteln kann. Client und Server kommunizieren dabei über ein DBMS-spezifisches Protokoll. Eine Alternative ist die Verwendung einer *3-Schichten-Architektur* (s. Abb. 2.4 (b)), die die Anwendungslogik durch eine zusätzliche Schicht zwischen Client und Server realisiert. So entsteht ein separater Applikationsserver, der eine Mittlerrolle spielt und höherwertige Dienste in Form von Funktionen oder gar Objekten bereitstellt. Während Applikationsserver und Datenbankserver weiter über das entsprechende DBMS-Protokoll kommunizieren, werden zwischen Client und Applikationsserver meist Webmechanismen wie HTTP(S) oder spezielle Middleware-Lösungen (z. B. CORBA, RMI) eingesetzt [Vos08, SSH08]. Eine 3-Schichten-Architektur bietet gegenüber der 2-Schichten-Architektur erhebliche Vorteile, wenn die Anwendungslogik für mehrere verschiedene Clients oder Anwendungssysteme verwendet werden soll.

#### 2.2.1.4 Benutzeroberfläche

*Grafische Benutzeroberflächen (GUIs)* haben sich zum De-facto-Standard für Clients entwickelt. Heute sind intelligentere Oberflächen die Norm in der Wissenschaft und Wirtschaft, die in vielen Fällen sowohl Menüs als auch Formulare für benutzerspezifische Anfragen bereitstellen. Menüs präsentieren dem Benutzer Listen mit Optionen, dessen schrittweise Auswahl die Anfrage zusammenstellt. Ein beliebte Technik dafür sind Pull-down-Menüs, die einem Benutzer ermöglichen, den Inhalt einer Datenbank gezielt zu durchsuchen. Alternativ werden Formulare dazu verwendet, um neue Daten einzufügen oder entsprechend der Einträge die Daten aus der Datenbank mit Hilfe des DBMS zu selektieren und anzuzeigen [ENS02].

### 2.2.2 Arzneimittelbezogene Datenbanken und Informationssysteme

Die Forschung und Entwicklung von hochwirksamen Medikamenten hat die wissenschaftlich-basierte Medizin entscheidend geprägt, doch das Wissen in der Medizin verdoppelt sich nahezu alle zwei Jahre [Ren07]. Durch die Informationsflut wird es für die Ärzte zunehmend schwerer, alle relevanten und aktuellen Fachinformationen bei der Verordnung von Arzneimitteln jederzeit aktiv bereitzuhalten. Die Fachinformation eines Arzneimittels ist die behördlich autorisierte und rechtlich bindende Informationsgrundlage für behandelnde Ärzte. Aufgrund der demographischen Entwicklung nimmt auch die PRISCUS-Liste inadäquater Medikamente einen steigenden Stellenwert in der

Arzneimitteltherapie ein. Vor diesem Hintergrund ist der zielgerichtete Einsatz geeigneter EDV-basierter Technologien, sowohl im Bereich der Informationsbereitstellung und -recherche als auch in der Entscheidungs- bzw. Verordnungsunterstützung von großer Bedeutung.

### 2.2.2.1 Fachinformation

Die *Fachinformation* bezeichnet ein detailliertes Dokument über ein Arzneimittel, das unter anderem Informationen über seine (Kontra-)Indikationen, Darreichungsformen, Dosierung, Wirkung, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen enthält. Der pharmazeutische Unternehmer ist in Deutschland nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) verpflichtet, für jedes zugelassene Arzneimittel eine Fachinformation zu erstellen, sie auf Anforderung den Angehörigen der medizinischen Fachkreise zur Verfügung stellen und auch auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft zu halten. Des Weiteren ist die Fachinformation deutlich umfangreicher als die Packungsbeilage und bildet mit den enthaltenen Fakten die rechtlich fixierte Grundlage für den Einsatz von Arzneimitteln.

### 2.2.2.2 PRISCUS-Liste

Die *PRISCUS-Liste* [HST10] wurde im Rahmen des BMBF-geförderten Verbundprojektes „PRISCUS“<sup>2</sup> erarbeitet. Die PRISCUS-Liste umfasst 83 Arzneistoffe und 18 Arzneistoffklassen, die auf den deutschen Arzneimittelmarkt zugeschnitten sind und aus einem breiten Spektrum an Behandlungsgebieten entstammen. Diese Arzneistoffe gelten als potenziell inadäquate Medikation (PIM) für ältere Patienten (> 65 Jahre) wegen eines erhöhten Risikos für unerwünschte Arzneimittelereignisse. Typische Nebenwirkungen sind Schlafstörungen, Inkontinenz oder Verstopfung. Mehr als die Hälfte dieser Substanzen wirken auf das Nervensystem, wie eine Reihe von Antidepressiva, Sedativa und Hypnotika sowie Neuroleptika. Des Weiteren sind 17 Wirkstoffe zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie acht Wirkstoffe zur Therapie von rheumatischen Erkrankungen und Schmerzen gelistet.

### 2.2.2.3 Arzneimitteldatenbanken

Im Bestreben, das wirkstoffbezogene Wissen auszuwerten und mit aussagekräftigen Ergebnissen zu mehren, sind zahlreiche wissenschaftliche Datenbanken entstanden. Dabei

---

<sup>2</sup><http://www.priscus.net>

handelt es sich um strukturierte *Arzneimitteldatenbanken (AMDB)*, die pharmakologische und technologische als auch ökonomische und juristische Informationen in elektronischer Form beinhalten [Rei06]. Im Behandlungskontext sind primär die pharmakologischen Informationen für Arzt und Apotheker von Interesse. Dazu gehören unter anderem die Wirkungsweise, Wechsel- und Nebenwirkungen und Kontraindikationen. Auf dem deutschen Markt und in der Wissenschaft sind diverse Datenbanken verfügbar, die aber nicht alle frei genutzt werden können. Unterschiede gibt es in der Art der Strukturierung, der Anzahl an verfügbaren Arzneimitteln und in den zusätzlich angebotenen Spezialinformationen wie z. B. Fahruntüchtigkeit, Impfstoffe oder Teilbarkeit.

#### 2.2.2.4 Arzneimittelinformationssysteme

Aufbauend auf den AMDB existieren eine Reihe von reinen Recherche- oder Informationssystemen, die als *Arzneimittelinformationssysteme (AMIS)* betrachtet werden [Kö11]. Diese verfügen über ein reines Verzeichnis der Handels- und Wirkstoffnamen mit den dazugehörigen Gebrauchs- und Fachinformationen, die vom Hersteller unter gesetzlichen Auflagen erhoben und veröffentlicht wurden. Darüber hinaus werden aktuelle Erkenntnisse aus wissenschaftlichen Publikationen (Forschung) redaktionell ausgewertet, in das jeweilige Verzeichnis eingearbeitet und mit den vorhandenen Informationen assoziiert. Eine zentrale Aufgabe von AMIS ist somit die Bereitstellung der richtigen Information zum richtigen Zeitpunkt am richtigen Ort.

### Entscheidungsunterstützende Systeme

Die großen Mengen an notwendigen Informationen und medizinischem Wissen stellen jedoch erhebliche Anforderungen an das ärztliche Informations- und Wissensmanagement. Eine Voraussetzung für eine nebenwirkungsarme Therapie ist insbesondere die Fähigkeit der Mediziner, eine schier unermessliche Informationsvielfalt zu bewältigen und Fachwissen in variablen Entscheidungssituationen anzuwenden. Erschwert wird die komplexe Entscheidungsfindung oft durch hohe Arbeitsverdichtung, Zeitdruck und nur unvollständig vorliegende Informationen zu Patienten. Ein Computersystem oder eine Komponente, die bei solchen Diagnose- oder Therapieentscheidungen unterstützt, wird als *Entscheidungsunterstützungssystem (Decision Support System, DSS)* bezeichnet [JH09]. Ein entscheidungsunterstützendes System versorgt den Entscheidungsträger mit den aktuellen, problemrelevanten Informationen verknüpft mit patientenbezogenen Fakten, aufgrund derer er eine fundierte Entscheidung treffen kann. Dabei kann es sich um ein reines AMIS oder auch um ein komplexes wissensbasiertes System (WBS) handeln. Zudem wird in der

Literatur zwischen prothetischen und instrumentellen DSS unterschieden, die auf zwei unterschiedliche Weisen zu einem Mensch/Maschine-Esemble beitragen können [Leh05]. Darüber hinaus können für assistierende Systeme auch die Interaktionstypen genauer spezifiziert werden.

### *Wissensbasierte Systeme*

Ein *wissensbasiertes System* ist ein Informationssystem, bei dem das erforderliche Fachwissen über ein Anwendungsgebiet explizit, also unabhängig von der ausführenden Programmlogik und ihrer Struktur, in der Wissensbasis abgelegt wird [JH09, Kur92]. Hierzu stehen verschiedene Methoden der formalen Wissensrepräsentation zur Verfügung, unter anderem Relationale Datenbanken, Regelbasierte Systeme und Entscheidungsbäume. Mittels eines speziellen Wissenseditors wird die Bearbeitung der Wissensbasis ermöglicht. Das Kernstück des Systems ist die Inferenzmaschine (Problemlösungskomponente), die das domänenspezifische Wissen interpretiert, um das vom Anwender spezifizierte Problem durch logische Schlussfolgerungen zu lösen. Mithilfe der Erklärungskomponente werden die Vorgehensweise und das Verhalten des Systems transparent, sodass der Anwender den Vorschlag nachvollziehen kann [JH09]. WBS eignen sich insbesondere für pragmatische Problemstellungen, die wegen hoher Komplexität, Unsicherheit oder nur teilweise vorhandener Information mit herkömmlichen algorithmischen und kombinatorischen Methoden nicht oder nur begrenzt gelöst werden können.

### *Prothetische und Instrumentelle DSS*

*Prothetische DSS* werden den Expertensystemen zugeordnet, da sie die menschliche Entscheidungs- und Problemlösekompetenz substituieren und Lösungen für komplexe Aufgaben auch ohne Mitwirkung des ärztlichen Fachexperten anbieten. *Instrumentelle DSS* hingegen zielen von vornherein nicht darauf, den menschlichen Entscheider zu ersetzen oder ihm die Entscheidung abzunehmen. Vielmehr wird der medizinische Verantwortungsträger während der Problemlösung schrittweise unterstützt, die Kontrolle bleibt bei ihm und die Entscheidungen sind transparent. Zu den geforderten Charakteristika solcher Systeme gehören daher eine leicht zugängliche, schnelle und kontextabhängige Präsentation von Informationen, ein transparentes und nachvollziehbares Systemverhalten und eine intuitiv verständliche Darstellung der angebotenen Funktionalität [Leh05].

### *Interaktionstypen*

IT-basierte Assistenzsysteme können neben ihrer jeweiligen Entscheidungskompetenz auch nach dem Typ der Interaktion mit dem Anwender unterschieden werden. Dabei können sie dem menschlichen Verantwortungsträger gegenüber unterschiedliche Rollen einnehmen und kontextbezogene Hilfestellung bieten [Leh05, JH09]:

- *Berater:*  
Der beratende Systemtyp stellt in der Regel nur auf Anforderung des Anwenders zusätzliches Fachwissen zur Verfügung. Die Lösung wird vollautomatisiert oder semi-automatisiert im Dialog mit dem Anwender vorgeschlagen und bezieht sich nur auf die Entscheidung ohne Zeitabhängigkeit.
- *Erinnerer:*  
Als Erinnerer (reminder) werden Systeme bezeichnet, die vor der Dateneingabe und anwenderunabhängig Hinweise, Aufforderungen oder Warnungen ausgeben. Es handelt sich dabei um proaktive Meldungen, die den Anwender zu notwendigen Handlungen aufzufordern. Diese können z. B. Warnungen zu Interaktionen und Kontraindikationen bei der Arzneimittelverordnung sein.
- *Kritisierer:*  
Der Kritisierer (debiaser) oder Wachhund (watch dog) reagiert erst nach der Dateneingabe des Anwenders und weist auf Fehler, Unvollständigkeiten oder Inkonsistenzen hin.
- *Lotse:*  
Der Lotse führt den Anwender durch einen Suchraum oder eine Problemsituation, indem die Informations- oder Unterstützungsangebote schrittweise organisiert sind.

Es sei darauf hingewiesen, dass ein komplexes DSS durchaus verschiedene Rollen vereinen kann, da diese Einteilung sicherlich nicht vollständig und eindeutig ist. Nach [SS08] werden in PubMed rund 1.900 Publikationen den Themen „Entscheidungsunterstützungssysteme“, „Wissensbasis“ oder sogar „Expertensysteme“ zugeordnet. Ein klar erkennbarer Schwerpunkt in den Tätigkeitsbereichen von DSS ist die Medikationsunterstützung.

### 2.2.3 Architekturen zur Datenintegration

In den letzten Jahrzehnten ist die Qualität und Quantität an vorhandenen Life-Science-Datenquellen erheblich gestiegen, die die gegenwärtigen Erkenntnisse über die molekularbiologischen Grundlagen von Lebensprozessen beschreiben und eine Tür zu weitreichenden Einsichts- und Eingriffswegen eröffnen. Hierzu gehört u. a. die Aufklärung über die Entstehung und Verlauf bislang nicht erklärbarer Erkrankungen sowie die Entwicklung präventiver und diagnostischer Verfahren, aber auch wirksamerer Arzneimittel und Therapien. Die wachsende Spezialisierung der über 1.500 verteilten, autonomen und heterogenen Datenquellen [GRFS15] macht auch die enormen Herausforderungen bei der

Datenintegration deutlich, denen sich eine Reihe von Integrationsarchitekturen annehmen. Mithilfe von Softwarelösungen, die über eine Integrationsarchitektur verfügen, können die grundlegenden Probleme der Verteilung, Autonomie und Heterogenität in den anzubindenden Quellsystemen beseitigt und eine konsistente globale Sicht auf die integrierten Datenquellen ermöglicht werden. Grundsätzlich wird zwischen virtuellen und materialisierten Architekturen der Backend-Integration unterschieden [Lin00b]. Erweiterte, hybride Architekturen verfügen sowohl über materialisierte als auch virtuelle Datenstände. Im Gegensatz dazu gibt es auch Architekturen für die Frontend-Integration, die Daten und Applikationen mittels einer gemeinsamen Oberfläche integrieren [Lin00a]. Im Nachfolgenden soll jedoch nur die virtuelle und materialisierte Backend-Integration anhand einer Referenzarchitektur thematisiert werden.

### 2.2.3.1 Virtuelle Integrationsarchitekturen

Bei den virtuellen Integrationsarchitekturen verbleiben die Daten physisch in den unterschiedlichen Quellsystemen. Die Daten werden nicht in einem homogenen und integrierten Datenbestand gespeichert, sondern nur bei Anfragen in das Integrationssystem geladen (virtueller Datenspeicher). Zu den virtuellen Integrationsarchitekturen gehören unter anderem Föderierte Datenbanksysteme (FDBS), Peer-Daten-Management Systeme (PDMS) und Mediatorbasierte Integrationssysteme & Wrapper (MBS). FDBS sind typische Vertreter der virtuellen Architekturen und sollen daher nun kurz erläutert werden.

#### *Föderierte Datenbanksysteme*

Laut Sheth et al. [SL90] entstehen *föderierte Datenbanksysteme* durch die Kopplung mehrerer Datenbanksysteme (Multidatenbanksysteme) mit dem Ziel einer zentralen (föderierten) Koordination gemeinsamer Aufgaben. Im Mittelpunkt eines föderierten Datenbanksystems steht ein übergeordneter Föderierungsdienst, der Anfragen auf den kooperierenden aber autonomen Komponenten kontrolliert und koordiniert, somit also globalen Anwendungen den Zugriff auf die verteilten Komponentensysteme erlaubt. In der Regel stellt ein globales konzeptionelles (kanonisches) Schema die Schnittstelle zu den Schemata der lokalen Datenbanken dar und bietet anfragenden Anwendungen mittels geeigneter Dienste eine integrierte globale Sicht auf die föderierten Quelldaten [LN07]. Die nachstehende Abbildung 2.5 zeigt eine Referenzarchitektur eines föderierten Datenbanksystems.

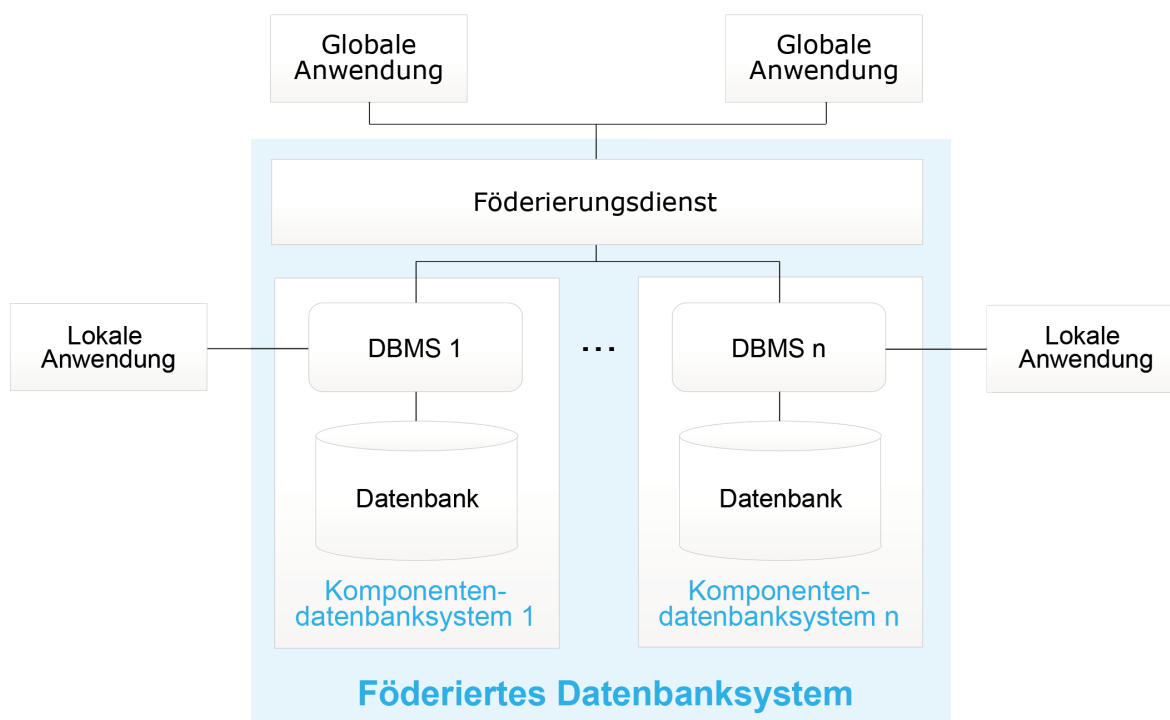


Abbildung 2.5: Referenzarchitektur eines föderierten Datenbanksystems (nach [Con97]).

Föderierte Datenbanksysteme lassen sich weiterhin in eng und lose gekoppelte Systeme unterteilen. Die lose Kopplung der einzelnen Komponentensysteme ist verbunden mit der Verantwortung des Anwenders für die Zusammenführung der angeschlossenen Datenbanken, den Zugriff auf die verschiedenen Quellsysteme und die entsprechende Fusion der Quelldaten. Dieses Vorgehen bietet dem Anwender eine hohe Flexibilität bei der Entwicklung von verschiedenen, voneinander unabhängigen Föderierungsschemata. Bei der engen Kopplung wird hingegen ein globales Schema festgelegt, auf dem die einzelnen lokalen Schemata abgebildet werden. Dadurch wird der Anwender von einem Teil des Aufwandes befreit, aber auch in der individuellen Auswahl der Daten eingeschränkt.

### 2.2.3.2 Materialisierte Integrationsarchitekturen

Im Unterschied zu virtuellen Integrationsarchitekturen besteht bei den materialisierten Integrationsarchitekturen auch die Forderung nach der physischen Integration und dem Analyseaspekt. Demnach werden die Daten aus den heterogenen Quellen mit unterschiedlichen Datenstrukturen importiert, in die Zielstruktur transformiert und in eine zentrale Datenbasis abgelegt, wo sie dann für Analysen zur Verfügung stehen. Dieses Prinzip ist vorwiegend in Data Warehouses (DWH), Operational Data Stores (ODS) oder auch im Projekt zum Datenaustausch der Open Archives Initiative anzutreffen.



### *Data Warehouses*

Die Triebfeder hinter dem Konzept des Data Warehouses war die Analysierbarkeit von betriebswirtschaftlichen Daten und die Notwendigkeit einer konsistenten unternehmensweiten Datenbasis für eine erfolgreiche Abwicklung von Geschäftsprozessen. Nach Definition von Bauer et al. [BG09] ist ein *Data Warehouse* eine physische Datenbank, die eine integrierte Sicht auf beliebige Daten zu Analysezwecken ermöglicht. Demzufolge werden die für den Informationsbedarf eines Unternehmens erforderlichen Daten aus verschiedenen Quellen in einem zentralen Data Warehouse persistent gespeichert und geeignet aufbereitet, um qualitative Analysen durchzuführen und weitergehende Erkenntnisse zu gewinnen. Dies wird häufig durch das multidimensionale Datenmodell [KRRT98] erzielt, das die Denkweise des Anwenders in Dimensionen und Klassifikationshierarchien widerspiegelt und besondere Strukturen und Auswertungsmöglichkeiten bietet, die schon bei der Modellierung einen Analysekontext schaffen. Von besonderer Bedeutung ist hierbei das Online Analytical Processing (OLAP) [CCS93], das eine explorative und interaktive Datenanalyse gewährleistet. Eine in diesem Zusammenhang wichtige Anwendung ist auch das Data Mining, das eine Suche nach unbekanntem Mustern oder Beziehungen im Datenbestand des Data Warehouse darstellt. Die Bewältigung all dieser Eigenschaften erfordert die Einbettung des zentralen Data Warehouse in ein *Data-Warehouse-System*. Wie die Abbildung 2.5 darstellt, umfasst die Referenzarchitektur eines Data-Warehouse-Systems die gesamte Infrastruktur für die Beschaffung, Speicherung und Auswertung notwendigen Komponenten. Besonders herauszustellen sind die Komponenten für die Integration der Daten (Datenbeschaffungsbereich) als auch die Komponenten für die Haltung eines homogenen Datenbestands in einer transaktionalen Umgebung und die Analyse (Auswertebereich). Da diese Komponenten einen statischen Charakter haben, kann das Data-Warehouse-System erst mit dem Data-Warehouse-Prozess seine Aufgaben erfüllen. Der Data-Warehouse-Prozess ist ein dynamischer Vorgang, angefangen beim Datenbeschaffungsbereich über das Speichern bis zur Analyse der Daten, d. h. er beschreibt den Fluss und die Verarbeitung der Daten aus den Datenquellen bis zum Analyseergebnis beim Anwender anhand folgender Aktivitäten [BG09]:

1. Die Extraktion der relevanten Daten aus Datenquellen in den Arbeitsbereich
2. Die Transformation und ggf. Bereinigung der extrahierten Daten im Arbeitsbereich
3. Laden der bereinigten, konsistenten Daten in das DWH
4. Persistente Speicherung der Daten im DWH
5. Bereitstellung der zu Analysezwecken benötigten Datenbestände aus dem Data Warehouse (Data Marts)

## 6. Auswertung und Analyse der Datenbestände

Die Aktivitäten 1 – 3 werden auch als ETL-Prozess<sup>3</sup> bezeichnet.

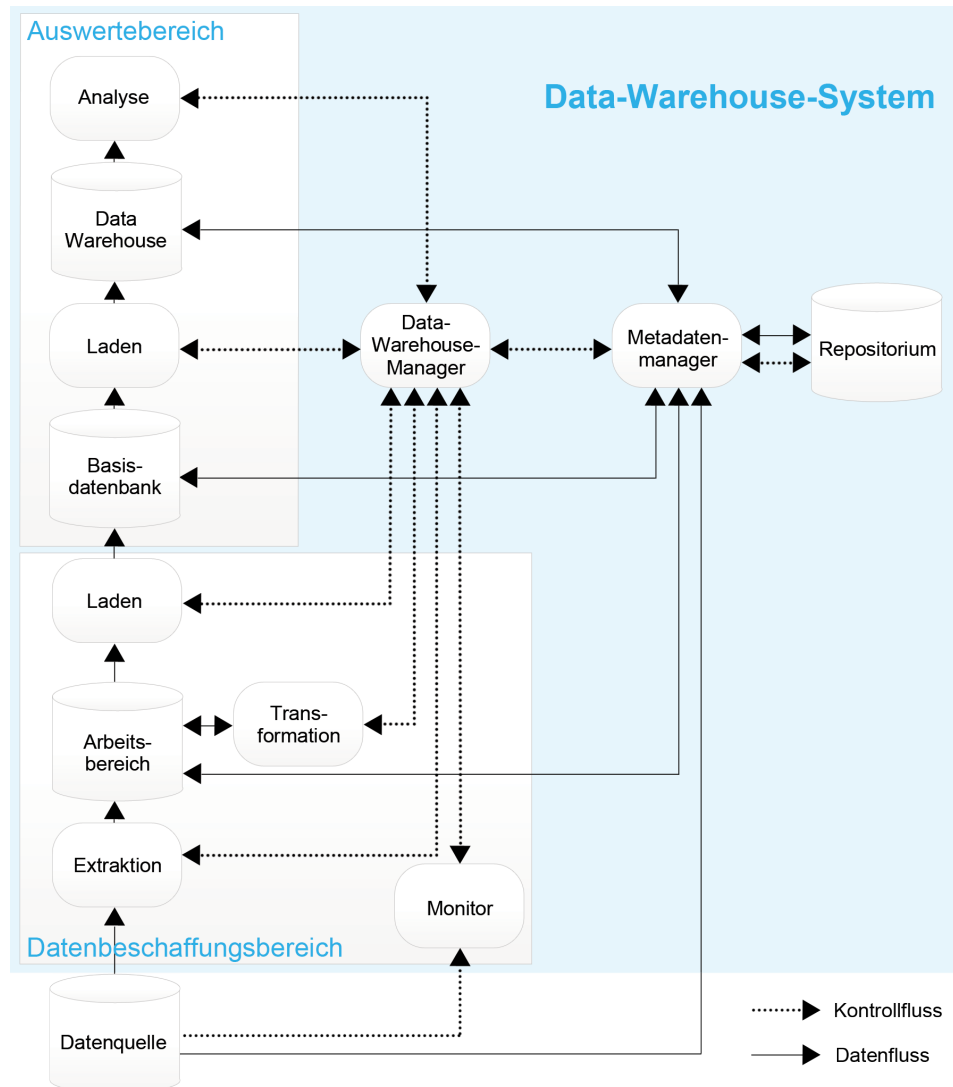


Abbildung 2.6: Referenzarchitektur eines Data-Warehouse-Systems (nach [BG09]).

### 2.2.3.3 Vergleich der Integrationsarchitekturen

Ausgehend von dem Analysezweck und den Besonderheiten der benötigten Datenbestände wird eine virtuelle oder materialisierte Architektur gewählt, welche den Zugriff auf verteilte, heterogene Datenquellen bietet. Die wesentlichen Vor- und Nachteile der Integrationsarchitekturen werden in der Tabelle 2.3 gegenübergestellt.

<sup>3</sup>Extraktion, Transformation und Laden

Kriterien	Virtuelle Integration	Materialisierte Integration
Aktualität	hoch	niedrig
Antwortzeit	hoch	niedrig
Komplexität	hoch	niedrig
Autonomie	Beantwortung von Anfragen	Bereitstellung von Load-Dateien
Anfragemöglichkeiten	beschränkt	unbeschränkt
Lesen / Schreiben	nur lesend	beides möglich
Speicherbedarf	niedrig	hoch
Belastung der Quellen	eher niedrig, nicht planbar	hoch, aber planbar
Datenreinigung	nicht möglich	möglich

Tabelle 2.3: Vor- und Nachteile materialisierter und virtueller Integrationsarchitekturen [LN07].

Aus der obigen Tabelle ist ersichtlich, dass die ausschlaggebenden Stärken der virtuellen Architektur in der Aktualität der Daten und dem geringen Speicherbedarf liegen. Als Schwächen werden die schlechte Antwortzeit bei Anfragen, die aufwendige Datenbereinigung und die beschränkten Anfragemöglichkeiten genannt. Dazu im Gegensatz stehen die effiziente Datenbereinigung, die unbeschränkten Anfragemöglichkeiten und die sehr gute Antwortzeit bei der materialisierten Architektur. Zu den Stärken solcher Architekturen sind auch die niedrige Komplexität, der Vollzugriff auf die Daten und die planbare Belastung der Quellen zu zählen. Die von der Update-Frequenz abhängige Aktualität der Daten und der hohe Speicherbedarf sind hingegen als Schwächen zu bezeichnen. Diese Aspekte sind bei der Auswahl der Integrationsarchitektur im Kontext des erforderlichen Analyseziels oder Fragestellung näher zu betrachten.

## 2.3 Zusammenfassung

Die in diesem Kapitel vorgestellten Grundlagen aus den Fachgebieten der Pharmakologie und Informatik sind für die vorliegende Arbeit von zentraler fachlicher Bedeutung.

Im ersten Unterkapitel wurde die Wirkung eines Arzneimittels im menschlichen Organismus näher betrachtet, da die Kenntnis der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines Arzneimittels für eine rationale Therapie unabdingbar ist. Die ausführliche Beschreibung der wichtigsten Prinzipien von Neben- und Wechselwirkungen von Arzneimitteln ist für ein Verständnis der späteren Analyse verschiedener Arzneimittelrisiken notwendig.

Die vielversprechenden Konzepte und Methoden der Informatik wurden im zweiten Unterkapitel behandelt. Die Entwicklung eines Informationssystems berührt eine Reihe von Fragestellungen, daher wurde ein spezielles Augenmerk auf die modernen Informationssysteme und ihre wichtigsten Komponenten, insbesondere relationale Datenbanksysteme, gerichtet. Zudem wurden branchenspezifische Arzneimittelinformationssysteme und die damit verbundenen Systemansätze zur Entscheidungsunterstützung vorgestellt. Abschließend wurde ein Einblick in die virtuellen und materialisierten Architekturen als auch ihrer Vor- und Nachteile für die Backend-Integration gegeben.

## Kapitel 3

# Analyse von Datenquellen und Systemen

In den letzten Jahren ist es zu einer sprunghaften Entwicklung und Wahrnehmung des Themengebiets *Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)* gekommen. Das Bundesministerium für Gesundheit hat im Jahr 2007 den ersten Aktionsplan zur Verbesserung der AMTS in Deutschland veröffentlicht [Bun07]. Wissenschaft und Industrie haben begonnen, Projekte zu initiieren sowie Lösungen für den Einsatz in der Praxis zu konzipieren, die bereits in ersten Produktlösungen gemündet sind.

In diesem Kapitel werden bekannte Softwarelösungen aus thematisch verwandten Arbeiten zu der vorliegenden Dissertation vorgestellt. In der zusammenfassenden Gegenüberstellung wird ein Anforderungskatalog erstellt, der dazu dient, sowohl die Stärken und Schwächen der bereits vorhandenen AMTS-Systeme zu verdeutlichen als auch die eigene Arbeit zu motivieren.

### 3.1 AMTS relevante Produkte

Unter dem Oberbegriff *AMTS* wird die Gesamtheit der Maßnahmen zusammengefasst, um mögliche Gefahren und Fehler in der Therapie von Arzneimitteln zu vermeiden [Hel10]. Dabei ist nach intellektueller und elektronisch unterstützter AMTS zu unterscheiden. Die Stärke der intellektuellen AMTS liegt in der persönlichen Beurteilung durch den Arzt, der letztendlich die Verantwortung der Arzneimitteltherapie übernimmt. Die Stärke der elektronischen Verfahren ist z. B. die aktuelle und vollständige Bereitstellung aller Arzneimittelinformationen zum richtigen Zeitpunkt. Wie bereits in Abschnitt

2.2.2.3 erwähnt, bildet eine adäquate computergestützte Informationsquelle (Arzneimitteldatenbank mit Fachinformation nach §11a AMG) den Grundstein für die notwendigen AMTS-Funktionen eines AMIS. Bei der großen Vielfalt an nationalen und internationalen Arzneimitteldatenbanken werden im Folgenden nur die in KALIS verwendeten, praxisbezogenen AMDB und AMIS näher beschrieben. Weitere Softwarelösungen sind im Übersichtsartikel von Roblek et al. [RVML15] zu finden.

### 3.1.1 Praxisbezogene Arzneimitteldatenbanken

Heutzutage liegen arzneimittelbezogene Datenbanken in elektronischer Form vor, variieren aber in der Granularität ihrer inhaltlichen Angaben in Abhängigkeit der Zielgruppe und des Zwecks. In diesem Abschnitt werden drei praxisbezogene Arzneimitteldatenbanken vorgestellt, die auf dem deutschen Markt erhältlich sind und während des Verordnungsprozesses fundierte Daten zu Arzneimitteln elektronisch verfügbar machen.

#### 3.1.1.1 ROTE LISTE®

Die *ROTE LISTE*® [Rot15] ist ein neutrales und das wohl bekannteste Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen), welches von der Rote Liste Service GmbH herausgegeben und verlegt wird. Jedes pharmazeutische Unternehmen ist für die Veröffentlichung seiner Präparate in der *ROTE LISTE*® verantwortlich. Dieses Verzeichnis verfügt über ein breites Spektrum an verlässlichen, profunden Kurzinformationen zu Humanarzneimitteln und bestimmten Medizinprodukten, die redaktionell aus Fach-, Gebrauchs- und Produktinformationen erstellt werden. Der Aufbau der *ROTE LISTE*® ermöglicht den Vergleich von Fertigarzneimitteln unter pharmakologisch-therapeutischen und preislichen Aspekten und orientiert sich an die Indikations- und Wirkstoffgruppen. Neben der empfohlenen Dosierung wird auch auf Gegenanzeigen, Anwendungsbeschränkungen, Neben- und Wechselwirkungen von Fertigarzneimitteln hingewiesen. Seit 1933 ist das Verzeichnis jährlich als Buchausgabe und seit 1990 halbjährlich in Form elektronischer Publikationen (CD-ROM) erhältlich. Bereits seit 1988 ist sie auch im Internet unter „<http://www.rote-liste.de>“ abrufbar, ist aber passwortgeschützt und steht nur den Fachkreisen (Ärzten, Apothekern, Kliniken usw.) kostenlos zur Verfügung. Obwohl die *ROTE LISTE*® kein vollständiges Verzeichnis verfügbarer Fertigarzneimittel darstellt, hat sie als Informationsmedium dennoch einen hohen Stellenwert und Verbreitungsgrad in der Medizin - vor allem in der Allgemeinmedizin.

### 3.1.1.2 GELBE LISTE PHARMINDEX

Die *GELBE LISTE PHARMINDEX* [Med15] ist auch ein Verzeichnis von Fertigarzneimitteln und bestimmter Medizinprodukte für Deutschland, welches von der Medizinische Medien Informations GmbH (MMI) herausgegeben und vertrieben wird. Sie enthält Angaben zu Zusammensetzung, Dosierung, (Kontra-)Indikationen, Neben- und Wechselwirkungen und ist vom Umfang der enthaltenen Präparate mit der ROTE LISTE® vergleichbar, setzt aber in Bezug auf Informationsgehalt und Strukturierung andere Schwerpunkte. Bei der GELBE LISTE PHARMAINDEX handelt es sich um ein kommerzielles Produkt, worin die pharmazeutischen Hersteller ihre Präparate gegen ein Entgelt publizieren können. Angehörigen der Heilberufe steht sie ebenfalls kostenlos in gedruckter, elektronischer oder in Form von Rohdaten zur Verfügung. Als Besonderheit bietet sie im Internet unter „<http://www.gelbe-liste.de>“ einen Dienst (GELBE LISTE IDENTIA) zur Identifikation von Arzneimitteln in Tablettenform mittels optischer Merkmale wie z. B. Form, Farbe, Maße an.

### 3.1.1.3 ABDAMED

*ABDAMED* [Wer15] ist die wahrscheinlich aktuellste und umfassendste Arzneimitteldatenbank, die es in Deutschland gibt. Sie wird von der Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker mbH<sup>1</sup>, ein Tochterunternehmen der ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, erstellt und vertrieben. Sie umfasst alle deutschen Humanarzneimittel sowie weitere für die Therapie und Versorgung relevante Artikel. Zum einzelnen Artikel werden fundierte packungsbezogene und pharmazeutische Daten bereitgestellt, wie z. B. Informationen zu Anwendung, Zusammensetzung, Risiken, Schwangerschaft, Stillzeit, Indikationen und unerwünschten Wirkungen. Das integrierte Teilmodul „Interaktionen“ ermöglicht die Prüfung von Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln sowie Arzneimitteln mit Lebens- und Genussmitteln. Darüber hinaus werden zusätzliche Daten in den drei Modulen „CAVE“ (patientenindividuelle AMTS-Prüfung), „Artikelstamm Plus V“ (Abrechnungspreise) und „Aktuelle Info“ (tagesaktuelle AM-Informationen) optional angeboten. Die relevanten Daten werden 14-tägig, die aktuellen Informationen täglich aktualisiert und erweitert. Dieses Informationsangebot richtet sich in erster Linie an Apotheken und Arztpraxen und bildet die Datengrundlage der meisten ihrer Warenwirtschafts- oder Informationssysteme.

---

<sup>1</sup>Unternehmensbereich: ABDATA Pharma-Daten-Service (<http://www.wuv-gmbh.de>)

### 3.1.2 Arzneimittelinformationssysteme mit Entscheidungsunterstützung

Die für Ärzte rechtlich bindende Fachinformation liegt der etablierten AMDB zugrunde und somit auch der darauf basierenden AMIS der hiesigen Firmen. Das hat zur Folge, dass die praxisbezogenen AMDB auch Funktionen zur reinen Recherche anbieten und als AMIS angesehen werden. Internationale AMIS setzen in der Regel ausländische AMDB ein, die nicht alle deutschen Arzneimittel berücksichtigen und dementsprechend für den deutschen Markt ungeeignet sind. Daher werden nachstehend vier nationale AMIS betrachtet, die arzneimittelbezogene Informationen und zusätzliche Prüffunktionen zur elektronischen Unterstützung der AMTS bereitstellen.

#### 3.1.2.1 AiDKlinik®

Seit 2001 wird das webbasierte AMIS *AiDKlinik*® [Dos15] am Universitätsklinikum Heidelberg flächendeckend an allen Arbeitsplätzen im Intranet eingesetzt und weiterentwickelt. Es ist aus einem Kooperationsprojekt der Inneren Medizin, der Klinischen Pharmakologie und der Medizinischen Informationstechnologie entstanden und wird über die Dosing GmbH vertrieben. AiDKlinik® ist ein wissenschaftlich erprobtes AMIS zur klinischen Entscheidungsunterstützung, das als internetbasierter Berater dem Arzt hilft, falsche Dosierungen, gefährliche Wechselwirkungen sowie Doppelverordnungen zu vermeiden. Auch Hinweise zur Schwangerschaft und Stillzeit sowie Informationen zur Teilbarkeit von Tabletten werden angezeigt. Die benötigten Arzneimitteldaten werden aus der GELBE LISTE PHARMINDEX (s. Abschn. 3.1.1.2) extrahiert, welche etwa 64.000 Arzneimittel berücksichtigt und 14-tägig aktualisiert wird.

#### 3.1.2.2 SCHOLZ Datenbank Medikamentencheck

Der *SCHOLZ Datenbank Medikamentencheck* - auch ArzneimittelRisikoCheck Online genannt - [ePr15] ist ein benutzerfreundliches und validiertes System für Patienten, um die eigene Arzneimittelsicherheit oder die der Familienangehörigen wirksam zu kontrollieren. Demnach haben Patienten selbst die Möglichkeit zu prüfen, ob lebensbedrohliche Wechselwirkungen zwischen simultan verabreichten Medikamenten bestehen oder auch Allergien und kumulierende Nebenwirkungen auftreten können. Die darunterliegende SCHOLZ Datenbank ist aus der 1981 gedruckten „SCHOLZ-Liste Arzneimittelwechselwirkungen“ hervorgegangen. Sie wurde 1983/84 erstmals in elektronischer Form veröffentlicht und



zählt damit zu den ersten AMIS weltweit. Seither wurde sie kontinuierlich unter der Leitung des Apothekers Wolfgang U. Scholz gepflegt und über die ePrax AG vertrieben. Heute ist die SCHOLZ Datenbank ein medizinisch-pharmazeutisches IS mit komplexen AMTS-Funktionen, welches Arzneimittelrisiken, insbesondere Wechselwirkungen, Gegenanzeigen, Allergien, Nebenwirkungen und Fehldosierungen verhindert. Die Datenbank mit rund 50.000 Fertigarzneimitteln steht verschiedenen Entscheidungsträgern aus dem Gesundheitssektor zur Seite, unter anderem Ärzten und Apothekern.

### 3.1.2.3 i:fox®

Der digitale Arzneimittel-Therapie-Sicherheitscheck *i:fox*® [ifa15] ist ein Produkt der ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH, ein Tochterunternehmen der CompuGroup Medical Deutschland AG. Dieser Sicherheitscheck prüft die aktuelle Verordnung unter Berücksichtigung der sicherheitsrelevanten Patientendaten und detektiert Risiken in Bezug auf Interaktionen, Kontraindikationen, Doppelverordnungen, Allergien, Nahrungsmiteleinflüsse und Schwangerschaften. Wertvolle Zusatzinformationen wie risikoärmere Therapiealternativen werden über die *i:fox*®-Bibliothek geliefert. Seit 2006 arbeitet der interaktive Therapieassistent *i:fox*® im Hintergrund jeder systemgestützten Verordnung, z. B. als integraler Bestandteil der Arzneimittel- und Therapiedatenbank ifap praxisCENTER® 3. In der ifap praxisCENTER® 3 Datenbank sind pharmazeutisch-wissenschaftliche sowie ökonomische Informationen zu mehr als 100.000 Arzneimitteln hinterlegt. Zudem sind mehr als 6.700 Interaktionsmonographien im System abrufbar.

### 3.1.2.4 ID PHARMA CHECK®

ID DIACOS® PHARMA inkl. *ID PHARMA CHECK*® [ID 15] ist eine Softwarelösung für die Erfassung, Bearbeitung und Prüfung von Arzneimittelverordnungen, welche von der ID Information und Dokumentation im Gesundheitswesen GmbH & Co. KGaA entwickelt und vertrieben wird. Das Modul ID PHARMA CHECK® prüft die gesamte Medikation im Kontext zu patientenindividuellen Informationen (z. B. Alter, Allergien, Diagnosen). Dabei werden Indikationen, Kontraindikationen, Wechselwirkungen, unerwünschten Wirkungen und Dosierungsfehler berücksichtigt. Mittels des integrierten mediQ-Interaktionsprogramms (s. Abschn. 3.2.2.3) werden auch Meldungen zum CYP-Metabolismus und zur möglichen QT-Verlängerung durch Arzneimittel angezeigt. Zudem werden Hinweise und Warnungen in Bezug auf nicht altersgerechte als auch wirkstoffgleiche Präparate erzeugt. Als Gesamtkatalog mit Informationen zu allen in Deutschland

zugelassenen Arzneimitteln wird die ABDAMED-Datenbank (s. Abschn. 3.1.1.3) verwendet. Neben dieser gekoppelten Softwarelösung bietet die Fa. ID noch weitere Produkte zur Unterstützung der AMTS bzw. elektronischen Medikation an, wie z. B. ID MEDICS® oder ID PHARMA APO.

## 3.2 Molekularbiologische Softwarelösungen

Die Synergie zwischen der Molekularbiologie und Informationstechnik ermöglicht einen besseren Einblick in die grundlegenden Wirkmechanismen von Arzneistoffen. Durch die Nutzung metabolischer und wirkstoffbezogener Datenquellen werden Informationen über die Zusammenhänge zwischen Stoffwechselwegen (metabolischen Netzen), Erkrankungen, Wirkstoffen und Molekülen bereitgestellt. Angesichts der steigenden Menge an frei verfügbaren molekularbiologischen Datenbanken und Systemen, werden in diesem Abschnitt nur die diejenigen vorgestellt, die für die vorliegende Fragestellung besonders interessant sind.

### 3.2.1 Molekularbiologische Datenquellen

Das molekularbiologische Verständnis von phänotypischen Veränderungen des menschlichen Körpers durch Arzneimittel ist essenziell für die Aufklärung der darunterliegenden Wirkmechanismen. In den letzten Jahrzehnten haben sich mehrere arzneimittelbezogene Datenbanken in der Wissenschaft etabliert. Das vorhandene Wissen über die Wechselwirkungen zwischen Arzneistoffen, Stoffwechselwegen, kleinen Molekülen und Proteinen hat stetig zugenommen und liegt weit verstreut in zahlreichen Datenbanken. Im Folgenden werden drei von über 1.500 molekularbiologischen Datenbanken [GRFS15] beschrieben.

#### 3.2.1.1 DrugBank

*DrugBank* [KLJ<sup>+</sup>11] ist eine bio- und chemieinformatische Online-Datenbank, welche detaillierte Arzneimitteldaten (z. B. chemische, pharmakologische und pharmazeutische) mit umfassenden Informationen zu Targets (z. B. Sequenz, Struktur, Stoffwechselweg) verbindet. Die frei verfügbare Datenquelle der University of Alberta wird seit der ersten

Publikation im Jahr 2006 fortlaufend weiterentwickelt, sowohl hinsichtlich der Rückmeldungen der Benutzeranfragen als auch der sich ändernden Trends in der Arzneimittelforschung und -entwicklung. Die Daten werden von einer Forschergruppe (Wilshart) mit dem Know-how in Bioinformatik, Molekularbiologie und Pharmazie aus diversen Textbüchern, Fachzeitschriften, elektronischen Datenbanken sowie webbasierten Systemen zusammengetragen. Das neueste Update, DrugBank 4.3 [LKD<sup>+</sup>14], enthält 7.759 Wirkstoffe verknüpft mit zusätzlichen 4.300 nicht redundanten Sequenzen von Proteinen (z. B. Wirkort, Enzym, Transporter, Träger) aus der zugehörigen Teildatenbank DrugBank Partners. Die Quantität und Qualität wurde um Daten über Absorption, Distribution, Metabolismus, Elimination und Toxizität (ADMET) von Arzneistoffen und andere Arten von quantitativen Informationen zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen (QSAR<sup>2</sup>) erhöht.

### 3.2.1.2 SIDER

*SIDER* [KCL<sup>+</sup>10] ist eine frei verfügbare Quelle mit Informationen über die auf dem Markt befindlichen Wirkstoffe und deren aufgetretenen Nebenwirkungen, die aus öffentlichen Dokumenten und Packungsbeilagen extrahiert wurden. Die verfügbaren Informationen sind Nebenwirkungshäufigkeiten, Arzneimittel- und Nebenwirkungsklassifikationen als auch Links zu weiteren Informationen wie z. B. Arzneimittel-Target-Beziehungen. Die aktuelle Version, SIDER 4, umfasst 1.430 verschiedene Wirkstoffe assoziiert mit 5.880 Nebenwirkungen. Zudem beinhaltet die Datenbank 140.064 Einträge von Wirkstoff-Nebenwirkungs-Paaren, wovon 39,1 % Häufigkeiten aufweisen. SIDER wurde von Wissenschaftlern aus Deutschland und Dänemark entwickelt. Mittels Text-Mining-Verfahren werden relevante Informationen aus Datenquellen der folgenden drei Organisationen extrahiert: British Columbia Cancer Agency, Health Canada Drug Product Database und US Food and Drug Administration. Das medizinische Wörterbuch MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) wurde für die Extraktion der Nebenwirkungen und Vereinheitlichung der Nomenklatur eingesetzt. Die MedDRA-Terminologie bildet einen internationalen Standard für vorwiegend medizinische Begriffe, die in den verschiedensten regulatorischen Prozessen rund um das Arzneimittel verwendet werden.

### 3.2.1.3 KEGG

Die *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* [KG00] wurde im Rahmen des japanischen Humangenomprojektes angelegt und ist seit 1995 in der Entwicklung von Kanehisa

---

<sup>2</sup>Quantitative Structure-Activity Relationship

Laboratories. Die kommerzielle KEGG-Datenbank basiert auf genomischen und molekularen Informationen und ist heute eine bedeutende Referenzwissensbasis für das Verständnis von High-Level-Funktionen und der Funktionsweise des biologischen Systems, des Organismus und des Ökosystems. Die integrierte Datenquelle besteht aus den 17 wichtigsten Datenbanken, die in systematische, genomische, chemische und Gesundheits-Informationen kategorisiert werden. Das Ziel der Entwickler ist es, jedem Gen eine Funktion in einem Stoffwechselweg zuzuordnen und sie in molekularen Netzwerken in Form einer Karte abzubilden. Die aktuelle Pathway-Datenbank [KGS<sup>+</sup>14] von KEGG bietet z. B. in über 476 Referenzpathways — allgemeinen, speziesübergreifenden Netzwerken — die beteiligten Einzelreaktionen, die dann beispielsweise den Zugriff auf mehr als 6.500 korrespondierenden Enzymen, 17 Mio. Genen, 1.400 genetischen Erkrankungen und 10.300 Arzneistoffen ermöglichen.

### 3.2.2 Netzwerkorientierte Systeme zur Analyse von Arzneimittelwirkungen

Durch die Nutzung molekularbiologischer Datenquellen steigen natürlich auch die Ansatzpunkte für eine individualisierte Arzneimitteltherapie, indem z. B. das Genprofil eines Patienten identifiziert wird. Gerade bei Krebstherapien spielt die Analyse der individuellen Gene schon heute eine tragende Rolle bei der Reduktion von Nebenwirkungen. Es ist davon auszugehen, dass schon in wenigen Jahren für die Mehrzahl der Patienten das individuelle Genprofil vorliegen wird und somit beim Prozess der Therapieauswahl herangezogen werden kann. Zudem steigt das Interesse an einer systematischen Aufklärung neuer Anwendungsgebiete von bereits bekannten Arzneimitteln.

Die Wirkmechanismen von Arzneimitteln können aber nur durch die Betrachtung eines komplexen Netzwerkes aus Arzneistoffen, Nebenwirkungen, Stoffwechselwegen und Erkrankungen vollständig verstanden werden. Nachstehend werden drei webbasierte Systeme präsentiert, die eine Analyse und Visualisierung solcher Netzwerke ermöglichen.

#### 3.2.2.1 PROMISCUOUS

Die Datenbank *PROMISCUOUS* [VEMD<sup>+</sup>10] der Charité - Universitätsmedizin Berlin ist eine umfassende Quelle von Protein-Protein- und Arzneimittel-Protein-Interaktionen mit dem Ziel, die Neupositionierung und weitere Analysen von Arzneimitteln zu erleichtern. Die Datenbank enthält drei verschiedene Entitäten: Arzneimittel, Proteine, Nebenwirkungen und ihre Beziehungen zueinander. Alle Daten wurden sowohl mittels

Text- und Data-Mining-Verfahren aus verschiedenen molekularen Datenbanken (z. B. DrugBank, SIDER) als auch manuell aus PubMed-Publikationen extrahiert und in die unabhängige PROMISCUOUS-Datenbank integriert. Das gleichnamige System bietet weiterhin Suchmasken für die Analyse von Arzneimittelwirkungen an. Die Ergebnisse der Arzneimittel-Protein-Wechselwirkungen, Nebenwirkungen von Arzneimitteln und Arzneimittel-Stoffwechselweg-Wechselwirkungen werden in einem interaktiven Netzwerk visualisiert und in einer Tabelle aufgelistet. Die Prüfung von Polypharmazie erfordert aber eine manuelle Auswertung, da die Suchmasken des webbasierten Systems jeweils nur eine einzige Eingabe erlauben.

### 3.2.2.2 STITCH

Das *Search Tool for Interactions of Chemicals* [KSPF<sup>+</sup>14] basiert auf einer aggregierten Datenbank mit Interaktionsdaten zu über 3,6 Mio. Proteinen von 1.133 unterschiedlichen Organismen und 390.000 Chemikalien (einschl. Arzneimitteln). Die Grundlage von STITCH bilden chemische Verbindungen aus PubChem [BWTB08], die aus 13 molekularbiologischen Datenbanken fusioniert werden. Die Chemikalien werden mit anderen Chemikalien und Proteinen anhand der abgeleiteten Nachweise aus Experimenten, Datenbanken und Literatur verknüpft. Jeder Interaktionsbeziehung wird ein Vertrauenswert (confidence-value) beruhend auf der Zuverlässigkeit der Datenquelle zugeordnet. Darüber hinaus werden Informationen aus phänotypischen Effekten, Text-Mining und chemischen Strukturähnlichkeiten verwendet, um die Beziehungen zwischen Chemikalien vorherzusagen. Der Zugriff auf die Datenbank erfolgt über eine webbasierte Benutzeroberfläche, die eine Exploration der interaktiven Netzwerke über drei verschiedene Ansichten ermöglicht: confident-view, evidence-view und action-view. Weitere kontextsensitive Informationen zu den Knoten und Kanten werden in einer Tabelle angezeigt.

### 3.2.2.3 mediQ

Das *Qualitätszentrum für Medikamentensicherheit (mediQ)* der Klinik Königsfelden ist Teil der Psychiatrischen Dienste Aargau AG. Das aus diesem Verbundprojekt entwickelte mediQ-Interaktionsprogramm [Psy15] dient zur Abklärung unerklärlicher Unverträglichkeiten und Unwirksamkeiten bei Kombinationsbehandlungen mit zwei oder mehr Medikamenten. Bei der Einschätzung des Interaktionspotenzials werden auch genetische Besonderheiten bzw. Risikofaktoren, d. h. bekannte Cytochrom P450-Abbauege und Modulationseffekte (Inhibition, Induktion) wie auch der Einfluss von Nahrungs- und Genussmitteln berücksichtigt. Die Risiken werden von einem Team aus Medizinern,

Pharmazeuten und Pharmakologen eingestuft und in das webbasierte mediQ-Programm eingepflegt. Die zugrunde liegenden Daten wurden aus der internationalen Fachinformation des Medikaments (z. B. Arzneimittelkompendium, ROTE LISTE®) und der publizierten Fachliteratur (z. B. PubMed, Drug Interaction Case Book) gewonnen, die im Regelfall auf “in vivo“-Untersuchungen basieren.

### 3.3 Gegenüberstellung und Vergleich

Die Arzneimitteltherapie wird in der Fach- und Laienwelt, also von Medizinern und Patienten, häufig nicht als Risikoprozess wahrgenommen. Dies liegt wohl darin begründet, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der unerwünschten Arzneimittelwirkung und der Einnahme bzw. Anwendung von Arzneimitteln meist nicht unmittelbar erkennbar ist. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen stellen in der Realität jedoch ein erhebliches gesundheitliches und ökonomisches Problem dar (s. Abschn. 1.1).

Verfügbare AMTS relevante als auch molekularbiologische Softwarelösungen decken bereits ein weites Spektrum ab und erhöhen die Chancen auf eine umfassende AMTS. Durch derzeit fehlende Anforderungs- bzw. Benchmark-Kriterien sowie unscharfe Abgrenzung ist ein direkter Vergleich der AMTS-Systeme, die zum Teil sehr unterschiedliche Einsatzgebiete haben, nur schwer darstellbar. Daher wird ein fachlicher Anforderungskatalog anhand der typischen Funktionsmerkmale der vorgestellten Softwarelösungen erstellt und für den Vergleich herangezogen. Die daraus resultierenden Ergebnisse und Schlussfolgerungen werden in der Anforderungsanalyse für die Entwicklung eines Systemarchitekturschemas, die in Kapitel 4 behandelt werden, berücksichtigt.

#### **Praxisbezogene Arzneimitteldatenbanken**

Wie bereits in Unterkapitel 1.2 dargelegt, bedarf eine verantwortungsvolle, individuelle Nutzen/Risiko-Abwägung die Verfügbarkeit einer vollständigen Information über den Patienten und die von ihm aktuell einzusetzenden Arzneimittel. Die für den Behandlungskontext wertvollen pharmakologischen Informationen zu jedem Arzneimittel sind heute in den kommerziellen, praxisbezogenen Arzneimitteldatenbanken hinterlegt. Da sie aber sowohl in ihrem Umfang als auch in ihrer Granularität der inhaltlichen Angaben variieren, gibt es keine Datenbank, die den hohen medizinisch-pharmakologischen

Anforderungen voll entspricht. Zum einen liegt es daran, dass die behördlich genehmigte Fachinformation lückenhaft und unzuverlässig ist. Dies bedeutet, dass beispielsweise Interaktionen zwischen zwei Arzneimitteln in 16 % der Fälle nicht in beiden Fachinformationen beschrieben werden [BHG<sup>+</sup>05]. Aufgrund dieser Inkonsistenz müssen stets beide Fachinformationen gelesen werden, wodurch die Informationsbeschaffung erschwert wird. Daraus kann man schließen, dass Inkonsistenzen in den Fachinformationen durch eine systematische Hin- und Rücksuche zu beheben sind. Zum anderen konnten verschiedene Untersuchungen [RVML15, Wit13, Vit07, FVVZ<sup>+</sup>00] belegen, dass große Differenzen zwischen den untersuchten Interaktionsdatenbanken sowohl in der Anzahl der detektierten potenziellen Interaktionen als auch in der Schweregradeinteilung und der Risikoeinschätzung bestehen. Daraus lässt sich ableiten, dass alle in der Literatur beschriebenen und auch theoretisch möglichen Interaktionen mit keiner einzigen Datenbank detektiert werden. Demnach ist für ein stark erhöhtes Auffinden ein Interaktionscheck in mindestens zwei Datenbanken notwendig.

### **AMIS mit elektronischer Entscheidungsunterstützung**

Als effizientes Instrument zur Unterstützung des Arztes beim Arzneimittel-Check sind AMIS mit DSS-Funktionalität prädestiniert. Der Großteil dieser AMIS ist als Subsystem oder Modul zu einem Krankenhausinformationssystem (KIS) oder Praxisverwaltungssystem (PVS) zu verstehen, das in der Regel eine Schnittstelle anbietet. Obwohl die Anforderungslisten für die elektronische Entscheidungsunterstützung in der Arzneimitteltherapie fehlen, sind doch folgende typische Funktionsmerkmale bei den AMIS auffallend:

- Arzneimittelinteraktionen
- Kontraindikationen
- Doppelverordnungen
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen)
- Unverträglichkeiten mit Lebensmitteln

Der große Vorteil solcher Systeme ist, dass sie bei der Verordnung von Arzneimitteln des täglichen Umgangs oder eines anderen Fachgebiets assistieren und relevante Informationen zur Verfügung stellen. Sie helfen insofern, dass sie potenziell gefährliche Arzneimittelinteraktionen im Vorhinein verhindern, Kontraindikationen und Doppelverordnungen anzeigen. Dies setzt allerdings eine vollständige Information über die aktuelle Gesamtmedikation des Patienten voraus.

Über die reine Erfassung der aktuellen Medikation hinaus gehört zu einer vollständigen Arzneimittelanamnese auch die Erfassung der individuellen Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Gewicht, Arzneimittelallergien, Organfehlfunktionen wie Nieren- oder Leberinsuffizienz). Hier gibt es eine Reihe von gekoppelten Lösungen durch die Integration weiterer Module (z. B. ID PHARMA CHECK® CAVE oder TheraOpt®), die elektronisch verfügbare Daten eines Patienten und seiner Arzneimittel zusammenfügen und dann untereinander abgleichen sowie auf ihre Konformität mit folgenden Verordnungsregeln hin überprüfen:

- Potenziell inadäquate Medikation bei älteren Patienten (PRISCUS Liste)
- Wirkstoffbezogene Allergien
- Risiken und Gegenanzeigen bei schwangeren und stillenden Patientinnen
- Pharmakogenetische Risikofaktoren
- Dosischeck: Dosisberechnung und -optimierung bei Nieren- und Leberinsuffizienz
- Risikoärmere Therapiealternativen

AMIS greifen bei der AMTS-Prüfung auf publizierte Daten aus den praxisbezogenen Datenbanken zurück, da die Stammdaten der in Deutschland verfügbaren Arzneimittel benötigt werden. Weiterhin müssen Informationen zur Dosierung und Dosisanpassung an die individuellen Patientenparameter vorhanden sein.

Aufgrund der Ergebnisse und Schlussfolgerungen ergibt sich folgender Anforderungskatalog für den Vergleich der AMIS hinsichtlich der DSS-Funktionalitäten zur AMTS-Prüfung:

1. *Pharmakologischer Risiko-Check:*

Der pharmakologische Risiko-Check prüft die Medikation in Bezug auf:

- *Unerwünschte Arzneimittelinteraktionen in zwei Datenbanken:*  
Höhere Findungsrate und Relevanz der Wechselwirkungen durch die Identifikation der Wechselwirkungen und ihrer Maßnahmen in min. zwei Interaktionsdatenbanken. Bei detektierten Interaktionen sollen risikoärmere Therapiealternativen automatisch berechnet werden.
- *Kontraindikationen:*  
Bestimmung von Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen aufgrund von Diagnosen (Indikationen).



- *Doppelverordnungen:*  
Identifikation von gleichzeitigen Verordnungen mit identischen Arzneistoffen und Arzneistoffen aus der gleichen Wirkstoffgruppe.
  - *Nebenwirkungs-Check:*  
Ermittlung des auslösenden Medikaments einer bereits aufgetretenen Nebenwirkung und Angabe der Häufigkeit. Zudem sollen Verordnungskaskaden aufgrund von Nebenwirkungen aufgedeckt werden.
  - *Lebensmittelunverträglichkeiten:*  
Bestimmung von Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Nahrungs- und Genussmitteln.
  - *Wirkstoffbezogene Allergien:*  
Ermittlung von Wirkstoffen, die spezifische Allergien (Reaktion, Überempfindlichkeit) auslösen können.
  - *Schwangerschaft und Stillzeit:*  
Hinweise auf Risiken und Gegenanzeigen bei schwangeren und stillenden Patientinnen.
2. *Potenziell inadäquate Medikationen:*  
Prüfung der Medikation auf potenziell inadäquate Arzneistoffe für ältere Patienten (> 65 Jahre). Alternative Arzneistoffe zur Behandlung sollen vorgeschlagen werden.
  3. *Pharmakogenetische Interaktionen:*  
Detektion unerwünschter pharmakogenetischer Wechselwirkungen von Arzneimitteln, die über dieselben oder genetisch defekte Cytochrom P 450-Enzyme abgebaut werden.
  4. *Dosis-Check:*  
Dosisberechnung und -optimierung bei Nieren- und Leberinsuffizienz unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Laborparametern.
  5. *Unerwünschte Arzneimittelereignisse:*  
Suche nach internationalen Fallberichten unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit einem Wirkstoff.
  6. *Diagnosebasierter Arzneimittel-Check:*  
Präventive Prüfung der zu den gestellten Diagnosen zugehörigen Arzneimittellisten auf unerwünschte Wechselwirkungen.

7. *Patientenindividueller Medikationsassistent (z. B. bei Hypertonie):*

Berechnung eines patientenindividuellen Diagnosescores bei Hypertonie durch evidenzbasierte Leitlinien und individuelle Patientendaten (Alter, Geschlecht, Blutdruckwerte etc.). Je höher der prädikative Diagnosescore ist, desto besser ist das Medikament für die Therapie geeignet.

Zur besseren Übersicht der Stärken und Schwächen der AMTS-Systeme erfolgt nun eine tabellarische Gegenüberstellung anhand des obigen Anforderungskatalogs:

	<b>AiDKlinik</b>	<b>Scholz Med.-Check</b>	<b>i:fox</b>	<b>ID PHARMA CHECK</b>
Pharmakologischer Risiko-Check	+	o	+	m ++
Inadäquate Medikatio- nen	++	++	++	++
Pharmakogenetische AM-Interaktionen	-	-	-	m +
Dosis-Check	++	-	-	m ++
Diagnosebasierter AM-Check	f	f	f	f
Medikationsassistent (Leitlinien)	o	o	o	o
UAE	f	f	f	f

Tabelle 3.1: Vergleich der AMIS hinsichtlich der DDS-Funktionalitäten zur AMTS-Prüfung. Legende: ++ (stark), + (gut), o (zufriedenstellend), - (schwach), f (fehlt), m (nur über ein weiteres Modul).

In Tabelle 3.1 wird die übereinstimmende Schwerpunktsetzung der AMIS in Bezug auf den pharmakologischen Risiko-Check und die Prüfung inadäquater Medikationen sichtbar. Die vorgestellten AMIS setzen beim pharmakologischen Risiko-Check nur eine Interaktionsdatenbank ein. Wie bereits im vorherigen Abschnitt dargelegt, können die praxisbezogenen Datenbanken aufgrund der großen Differenzen nicht einfach kritiklos hingenommen werden, sondern müssen kritisch hinterfragt werden. Ohne eine Interaktionssuche in min. zwei Datenbanken werden Patienten vergleichbar häufig einem ver-

meidbaren Risiko für UAW ausgesetzt.

Außerdem sind sicherheitsrelevante Module, wie z. B. ein Nebenwirkungs-Check, in der Form nicht vorhanden. Auslöser von aufgetretenen Nebenwirkungen oder gar Verordnungskaskaden beim Patienten werden nicht in genügendem Ausmaß ermittelt. Die Diversität des Patienten wird nur von einem System durch Hinweise auf pharmakogenetische Risikofaktoren berücksichtigt, ohne jedoch defekte CYP-Enzyme einzubinden.

Eine automatische Berechnung von Vorschlägen zur Dosisanpassung mittels eines Dosis-Checks ist nur mit AiDKlink und ID PHARMA CHECK möglich, die Module oder Schnittstellen für einen Zugriff auf Laborparameter des Patienten besitzen.

Zudem mangelt es an diagnosebasierten Arzneimittel-Checks zur Vermeidung von fehlerhaften Verschreibungen durch gefährliche Wechselwirkungen oder zulassungsüberschreitenden Anwendungen (off-label-use).

Weiterhin ist die verstärkte Einbeziehung der patientenspezifischen Daten und der evidenzbasierten Leitlinien ein wesentlicher Pfeiler bei der Verbesserung der Therapieergebnisse. Darüber hinaus spielt heute auch zunehmend das Medikamenten-Monitoring eine zentrale Rolle beim Management der Polymedikation und im Arbeitsablauf der Therapie. An dieser Stelle kann ein webbasiertes System für Patienten zur Kontrolle der eigenen AMTS oder der Familienangehörigen eine wirksame Abhilfe schaffen. Es ermöglicht eine verstärkte Miteinbeziehung und Aufklärung der Patienten und führt zu einer patientenorientierten Optimierung der Therapie, indem sie befähigt werden, aktiv an der Therapieentscheidung mitzuwirken.

Eine in den etablierten Systemen fehlende Suche nach internationalen Fallberichten UAE zu einem Wirkstoff kann einen Impuls zur Steigerung der Patientensicherheit geben.

## Molekularbiologische Datenquellen

Die wissenschaftliche Basis ist für die pharmakologischen Daten vieler experimenteller Arzneimittel vorhanden. Eine hohe Anzahl an molekularbiologischen Datenquellen aggregiert die wissenschaftlichen Informationen zu Arzneimitteln aus anderen Quellen wie z. B. PubMed, EMBASE<sup>3</sup>, IPA<sup>4</sup> sowie PubChem, RxList oder PharmGKB. Die daraus hervorgehenden biochemischen Arzneimitteldaten kombiniert mit umfassenden Informationen zu Targets und phänotypischen Veränderungen ermöglichen die Forschung und weiterführende Wissensgewinnung in der erwünschten und unerwünschten Arzneimittelwirkung. Die zur Verfügung stehenden Arzneimitteldaten weisen aber durchaus deutliche Defizite auf und sind daher primär zu wissenschaftlichen Forschungszwecken bestimmt.

---

<sup>3</sup>Excerpta Medica Database

<sup>4</sup>International Pharmaceutical Abstracts

Nach Berg et al. [BGR<sup>+</sup>04] generieren viele Datenbanken Interaktionen ohne Risikoeinschätzung, d. h. mit geringer oder auch fehlender klinischer Relevanz. Sie konstatieren durch ihre Filterung eine Reduktion der Interaktionswarnungen um 30 %. Es liegt nahe, auch für die Filterung der molekularen Interaktions- sowie Nebenwirkungswarnungen eine zweite praxisbezogene Datenbank mit fundierten und validierten Daten einzusetzen. Dies hätte zusätzlich den Vorteil, dass die praxisbezogenen Datenbanken um umfassende molekularbiologische Informationen zur Arzneimittel-Risikoanalyse erweitert werden. Durch die Datenfusion würde auch das Problem behoben werden, dass die molekularbiologischen Datenquellen nicht alle deutschen Wirkstoffe berücksichtigen.

### **Netzwerkorientierte Systeme zur Analyse von Arzneimittelwirkungen**

Die vorgestellten webbasierten Systeme erlauben eine tiefere Einsicht in die darunterliegenden biomedizinischen Netzwerke, in denen die Medikamente auf molekularer Ebene wirken. Dabei greifen die Systeme auf etliche molekulare Datenquellen zu und bringen die Informationen über Proteine und Wirkungsgrade, metabolische Netzwerke wie auch Korrelationen zu Krankheiten und Medikamenten in den Kontext der Analyse. Eine molekulare Risikoanalyse setzt sich dabei mit einzelnen und kombinierten Arzneimittelinteraktionen, einzelnen und kumulativen Nebenwirkungen und Arzneimittel-Molekül-Interaktionen auseinander. Die zusammenhängenden Ergebnisse der Auswertung werden in einem assoziativen Netzwerk und in tabellarischer Form dargestellt.

Daher ergibt sich folgender Anforderungskatalog für den Vergleich der netzwerkorientierten Systeme hinsichtlich des molekularen Arzneimittel-Risiko-Checks:

1. *Einzelne und kombinierte Arzneimittelinteraktionen:*  
Identifikation aller Interaktionspartner eines Medikaments oder der Interaktionspaare innerhalb der Polymedikation.
2. *Einzelne und kumulative Arzneimittelnebenwirkungen:*  
Ermittlung der auslösenden Medikamente einzelner als auch kumulativer Nebenwirkungen.
3. *Molekulare und pharmakologische Daten:*  
Die Prüfung der Arzneimittelwechsel- und -nebenwirkungen beruht auf molekularen und pharmakologischen Daten (min. eine praxisbezogene Datenbank).
4. *Biomedizinische Netzwerke:*  
Visualisierung und Analyse der Wirkstoffe in einem biomedizinischen Kontext:

- *Arzneimittel-Molekül-Interaktionen:*  
Visualisierung der Interaktionen zwischen Wirkstoffen und Molekülen: Wirkorte, Enzyme, Transporter- und Träger-Proteine.
- *Arzneimittel-Stoffwechselweg Mapping:*  
Abbildung der eingegebenen Arzneimittel auf die dazugehörigen Stoffwechselwege.
- *Stoffwechselweg-Arzneimittel Mapping:*  
Eingabe eines Stoffwechselweges und Visualisierung der darin wirkenden Arzneimittel.
- *Stoffwechselweg-Krankheiten Netzwerk:*  
Visualisierung der Krankheiten und der dazugehörigen Arzneimittel eines eingegebenen Stoffwechselweges.

##### 5. Darstellung der Ergebnisse:

Visualisierung der Suchergebnisse in assoziativen, interaktiven Netzwerken und Tabellen.

Auch an dieser Stelle dient eine tabellarische Gegenüberstellung zur besseren Übersicht der Stärken und Schwächen der netzwerkorientierten Systeme:

	PROMISCUOUS	STITCH	mediQ
Einzelne und kombinierte Arzneimittelinteraktionen	f	+	++
Einzelne und kumulative Arzneimittelnebenwirkungen	++	f	f
Molekulare und pharmakologische Daten	+ mol	++ mol	+ pharm
Biomedizinische Netzwerke	o	o	-
Darstellung der Ergebnisse	+ n t	+ n t	t

Tabelle 3.2: Vergleich der netzwertorientierten Systeme hinsichtlich des Arzneimittel-Risiko-Checks. Legende: ++ (stark), + (gut), o (zufriedenstellend), - (schwach), f (fehlt), mol (molekulare Daten), pharm (pharmakologische Daten), n (Netzwerk), t (Tabelle).

Trotz der großen Menge an arzneimittelbezogenen Informationen, bleibt die Prüfung und Optimierung des Polymedikation mit den Funktionalitäten der Systeme immer noch kompliziert. Die Tabelle 3.2 zeigt die differenzierte Schwerpunktsetzung der Systeme, so dass sie Funktionalitäten entweder für die Untersuchung von Arzneimittelinteraktionen oder Arzneimittelnebenwirkungen anbieten. Die Untersuchungen basieren entweder auf mehreren molekularen oder pharmakologischen Datenbanken. Die Aggregation beider Datenbanken kann jedoch die Qualitätsdichte deutlich erhöhen, umfassenderes Wissen gewährleisten und so die Detektion klinisch relevanter Risiken steigern. Es soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, dass zumindest eine molekulare Medikationsanalyse, d.h. die Prüfung von Interaktionen zwischen Arzneimitteln, Molekülen und Arzneimitteln sowie Nebenwirkungen, notwendig ist.

Die interaktiven Netzwerke bestehend aus Arzneimittel, Molekülen und Stoffwechselwegen werden von den meisten webbasierten Systemen zufriedenstellend visualisiert. Ein Defizit ist lediglich in der Visualisierung der Krankheiten und der dazugehörigen Arzneimittel eines Stoffwechselweges zu beobachten.

Bei der Darstellung der Ergebnisse sei noch einmal hervorgehoben, dass eine assoziative Netzwerkvisualisierung eine intuitive Art und Weise ist, wissenschaftliche Daten zu verarbeiten und zu explorieren. Diese netzwerkorientierte Darstellung wird von nahezu allen Systemen angeboten. Die entsprechenden kontextsensitiven Informationen zu den Knoten und Kanten werden in Tabellen gelistet.

## 3.4 Zusammenfassung

Im vorliegenden Kapitel wurden diverse Softwarelösungen aus thematisch verwandten Arbeiten vorgestellt und gegenübergestellt.

Das erste Unterkapitel beleuchtete die auf dem deutschen Markt bekanntesten Produkte zur Verbesserung der AMTS. Als erstes wurden verschiedene elektronische, praxisbezogene Arzneimitteldatenbanken näher betrachtet, die einen hohen Stellenwert und Verbreitungsgrad in der Medizin und Pharmazie haben. Als nächstes wurden mehrere Arzneimittelinformationssysteme beschrieben, die zusätzliche Prüffunktionen zur elektronischen Entscheidungsunterstützung in der Arzneimitteltherapie bereitstellen.

Die verfügbaren molekularbiologischen Softwarelösungen, die einen tieferen Einblick in die grundlegenden Wirkmechanismen von Arzneistoffen gewähren, behandelte das zweite Unterkapitel. Dieses präsentierte verschiedene molekularbiologische Datenquellen, die metabolische und wirkstoffbezogene Informationen beinhalten. Weiterhin wurden verschiedene netzwerkorientierte Systeme zur Analyse und Visualisierung von Arzneimittel-

wirkungen untersucht.

In der anschließenden Gegenüberstellung wurde ein Vergleich der vorgestellten Softwarelösungen anhand eines eigen erstellten Anforderungskatalogs durchgeführt. Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen, welche aus den zusammenfassenden Gegenüberstellungen von Vor- und Nachteilen deutlich wurden, fließen in die funktionalen Anforderungen an ein universell einsetzbares Architekturschema (s. Kap. 4) ein.





## Kapitel 4

# Anforderungsanalyse und Systemarchitekturschema

Im vorangehenden Kapitel wurden bekannte Softwarelösungen aus verwandten Arbeiten gegenübergestellt und verglichen, um die Stärken und Schwächen hervorzuheben. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde ein webbasiertes System mit dem Namen *KALIS* (Krankheiten-, Arzneimittel-, Lebensmittel-Informationssystem) [SSH12, SSH09] zur patientenindividuellen Arzneimittel-Risikoprüfung konzipiert und implementiert, welches die Erkenntnisse aus diesen vorbereitenden Arbeiten berücksichtigt. Bei der Entwicklung der Software wurde das populäre V-Modell [JH09] eingesetzt, welches von Anfang an mehrere Tests in den Entwicklungszyklen vorsieht. In Zusammenarbeit mit dem Pharmazeuten *Ulrich Müller* wurde jeder Konstruktionsschritt durch einen korrespondierenden Testschritt validiert und verifiziert. Die Praxisnähe wurde in mehreren Szenarien durch die Mediziner des *Ärzteneetz Bielefeld e. V.* und *Franziskus Hospital Bielefeld* evaluiert. Dies gewährleistete eine explizite Qualitätssicherung, praxisnahe Programmgestaltung und Anwenderfreundlichkeit. Darüber hinaus wurden auch zwei weitere Ansätze betreut und mit entwickelt, die dazu beitragen sollen, die Bemühungen um die Risikominderung in der Arzneimitteltherapie wirksam zu unterstützen. Die daraus resultierten Softwarelösungen sind zum einen ein webbasiertes System mit dem Namen *GraphSAW* [SHK<sup>+</sup>15, SOH<sup>+</sup>15] zur graphischen Analyse und Visualisierung von Arzneimittelwechsel- und -nebenwirkungen basierend auf pharmakologischen und molekularen Datenbanken, und zum anderen ein Meldesystem mit dem Namen *MeSEDuA* [SHMH13] zur Erfassung und Dokumentation der Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Die drei Systeme werden nachfolgend unter dem

Oberbegriff *KALIS AMTS*<sup>1</sup> zusammengefasst.

Im nachfolgenden Kapitel sollen die Motivation und Anforderungen aufgezeigt sowie ein universell einsetzbares Schema für eine Systemarchitektur konzipiert werden, welches als Ausgangspunkt für die Implementierung von KALIS dienen soll. Die für dieses Kapitel grundlegenden Kenntnisse in Informatik wurden in Unterkapitel 2.2 vermittelt.

## 4.1 Motivation

Wie bereits in Abschnitt 1.1 dargestellt, kämpft die moderne Medizin mit unerwünschten Effekten durch insbesondere Arzneimittelwechselwirkungen, die zur Wirkungslosigkeit, zu irreversiblen Schädigungen führen oder sogar den Tod des Patienten zur Folge haben. Diese Risiken resultieren meist nicht aus individuellem Fehlverhalten, sondern aus sub-optimalen Abläufen im Medikationsprozess, die der Brite James Reason als eine Art der Fehlerkette sehr anschaulich in seinem Schweizer-Käse-Modell (s. Abb. 4.1) beschreibt [Rea00]: Die am Prozess Beteiligten stellen verschiedene Sicherheitsbarrieren dar, die aber in der Praxis auch Lücken (vergleichbar mit den Löchern der Käsescheiben) haben und somit versagen können. Daher ist jeder Medikationsprozess als Hochrisikoprozess zu verstehen, an dessen Ende ein arzneimittelbezogenes Problem (ABP) stehen kann.

---

<sup>1</sup><http://www.kalis-amts.de>

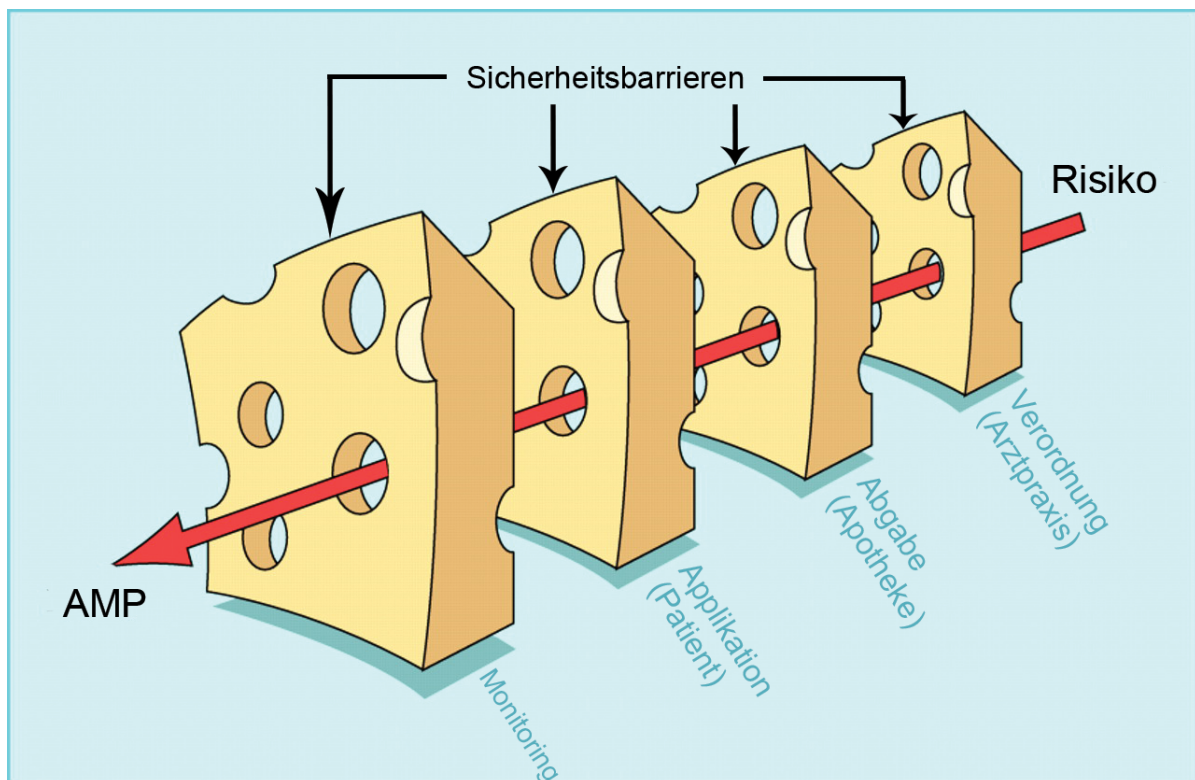


Abbildung 4.1: Das Schweizer-Käse-Modell nach Reason veranschaulicht, wie ein arzneimittelbezogenes Problem entsteht, wenn die Sicherheitsbarrieren im Medikationsprozess versagen (modifiziert nach [Rea00]).

Sicherheitsbarrieren können aus verschiedenen Gründen versagen. Bei den Sicherheitslücken wird zwischen aktiven (personenbedingten) und latenten (systembedingten) Schwächen unterschieden, deren Mischung meist zu einem ABP führt. Die zentrale Herausforderung sämtlicher Maßnahmen zur Verbesserung der AMTS ist es, arzneimittelbezogene Probleme zu erkennen und zu lösen und somit unerwünschte Arzneimittelereignisse zu verhindern. Dazu gehören alle Maßnahmen, die den bestimmungsmäßigen Gebrauch von Arzneimitteln gewährleisten, insbesondere solche, die dazu beitragen, Medikationsfehler zu vermeiden [Hel10]. Patienten wie auch Mediziner und Pharmazeuten stehen bei der Vielzahl an verordneten Medikamenten und der unzureichenden Transparenz vor der kaum zu bewerkstellenden Aufgabe, mögliche Risiken evidenzbasiert zu bewerten. Die Teil-Automatisierung solcher Abläufe kann dabei zu einer Verbesserung direkt beitragen. Genau hier gewinnen webbasierte Arzneimittelinformationssysteme wie KALIS zunehmend an Bedeutung, da sie arzneimittelbezogene Informationen zum Zeitpunkt der Verordnung erschließen und die AMTS-Risikoprüfung elektronisch unterstützen. Dies belegen auch weitere Untersuchungen von Bates et al. [BLC<sup>+</sup>98], in denen eine Reduktion der Häufigkeit von Verschreibungsfehlern um 84 % und potenziell

schwerwiegenden Verschreibungsfehlern um 55 % nachgewiesen wurde. Fehler in der Verordnung von Arzneimitteln stehen aber erst am Anfang einer möglichen Fehlerkette, die zu AMP führen können. Die entscheidungsunterstützenden Systeme von KALIS AMTS verfolgen daher das Ziel, jedem im Medikationsprozess dabei zu helfen, die Sicherheit in der Arzneimitteltherapie zu optimieren und verbesserte therapeutische Ergebnisse zu erreichen. Dies bedeutet, der Patient könnte von der Diagnose bis hin zu Anwendung und Monitoring von den beteiligten Heilberuflern wie z. B. Arzt, Apotheker, Pflegekraft oder sogar pflegenden Angehörigen mittels systemorientierter Lösungen zur Medikationsprüfung begleitet werden (s. Abb. 4.2).

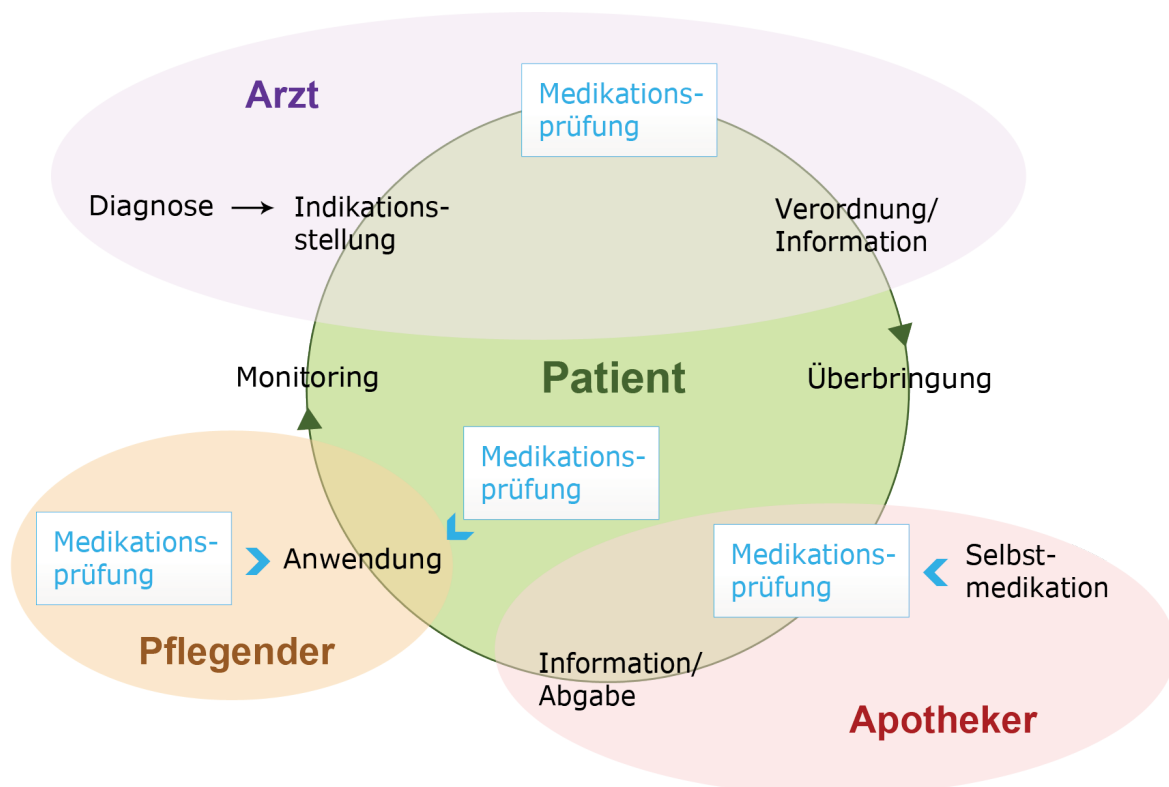


Abbildung 4.2: Die einzelnen Schritte des Medikationsprozesses. Die blau markierten Schritte zeigen das Potenzial für die Arzneimittel-Risikoprüfung von KALIS AMTS.

## 4.2 Anforderungsanalyse

Die Anforderungsanalyse ist ein Teilgebiet des Requirements Engineerings und dadurch auch wichtiger Bestandteil des Software Engineerings zur Ableitung einer fachlich als auch technischen Lösung [Bal09]. Dabei werden die verschiedenen Anforderungen an eine Software in funktionale und nicht-funktionale Anforderungen unterteilt. Diese werden in den folgenden Abschnitten näher beleuchtet.

### 4.2.1 Nicht-funktionale Anforderungen

Die nicht-funktionalen Anforderungen dienen der Qualitätssicherung in der Pharmakotherapie, aber auch in allen anderen Prozessen im Gesundheitswesen. Diese ermöglichen die Bewertung von elektronischen Arzneimittelinformationssystemen nach den Qualitätsmerkmalen des internationalen Standard ISO/IEC 9126 [JH09, Bal11]. Eine Übersicht über die wichtigsten Qualitätskriterien, die in der Entwicklungsphase von KALIS zu berücksichtigen sind, gibt die nachstehende Aufstellung wider:

#### **Benutzbarkeit, Gebrauchstauglichkeit**

Das System und seine Anwendungen sollen von der festgelegten Benutzergruppe mit geringem Aufwand nutzbar und auf ihre individuellen Bedürfnisse und Kenntnisse zugeschnitten sein. Dabei muss die Bedienung auch unter schwierigen Bedingungen des Routineeinsatzes problemlos möglich sein. Zudem sind die grafischen Oberflächen ansprechend zu gestalten. Der Aufwand für das Erlernen der Anwendung soll möglichst gering und die Nutzerführung intuitiv sein. Auch die Anwendungen und Informationsvermittlung müssen durch Hilfen bzw. Rückmeldungen verständlich sein.

#### **Funktionalität**

Alle in der Zielsetzung definierten Funktionen mit festgelegten Eigenschaften müssen implementiert und funktionsfähig sein. Hierbei sind spezifizierte Funktionen aus geeigneten Teilfunktionen aufgabenorientiert zusammensetzen, um unnötige Interaktionen zu minimieren. Eine Datenbankabfrage muss außerdem entsprechend den Algorithmen die richtigen oder vereinbarten Ergebnisse liefern. Verschiedene Anwendungen und Datenbanken sollen zusammenwirken können. Auch bei Fehleingaben muss das System noch weitestgehend funktionieren. Zudem muss ein versehentlich oder vorsätzlicher unberechtigter Zugriff auf Programme und Daten verhindert werden.

#### **Wartbarkeit**

Vorgegebene Änderungen an dem System sollen mit geringem Aufwand realisierbar sein. Darunter sollen z. B. inhaltliche Korrekturen, Fehlerbeseitigungen oder technische Anpassungen sowie Verbesserungen mit vertretbarem Aufwand möglich sein. Folglich ist eine Mängelanalyse bei Fehlern einfach durchzuführen, um die Ursachen schnell diagnostizieren zu können. Auch nach Änderungen muss das System stabil funktionieren und mit geringem Aufwand prüfbar sein.

#### **Effizienz**

Die eingesetzten Betriebsmittel zur Konzeption, Implementierung und War-

tung sind im Verhältnis zum Leistungsniveau angemessen. Demnach müssen die Antwort- und Verarbeitungszeiten als auch Anzahl und Dauer der benötigten Betriebsmittel für Abfragen adäquat sein.

Zur Erschließung der verschiedenen Benutzergruppen ist das System weiterhin plattformunabhängig und als interaktive Webanwendung zu entwerfen, welche einen weltweiten und ortsunabhängigen Zugriff auf die angebotenen Informationsdienste gewährleistet.

### 4.2.2 Funktionale Anforderungen

Die funktionalen Anforderungen beschreiben die sog. Spezifikation einer Software in Bezug auf den fachlichen Nutzungskontext. Gerade bei spezifischen und komplexen Fragestellungen in der Arzneimitteltherapie gilt es, mögliche Risiken bei der regelmäßigen Prüfung und Optimierung im Vorfeld zu erkennen, um auch potenzielle UAE (sog. Beinahe-Schäden) zu vermeiden. Dafür sind dem Benutzer geeignete Software-Werkzeuge bereitzustellen, die eine Eingabe und Auswertung der Daten ermöglichen. Durch die nähere Betrachtung und anschließende Gegenüberstellung der verwandten Arbeiten haben sich verschiedene fachliche Anforderungen herauskristallisiert. In Zusammenarbeit mit Pharmazeuten und Medizinern wurden die funktionalen Anforderungen, die auch ohne Zugriff auf Laborparameter umsetzbar sind, formuliert und in folgende Module unterteilt:

#### Modul 1: Pharmakologischer Risiko-Check

Dieses Modul soll aus großen pharmakologischen Datenmengen die für die individuelle Therapie relevanten Informationen herausfiltern und präsentieren. Der Risiko-Check soll die Verordnung in Bezug auf unerwünschte Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen, Doppelverordnungen, Nebenwirkungen, Lebensmittelunverträglichkeiten, wirkstoffbezogene Allergien prüfen und Hinweise bei Schwangerschaft als auch Stillzeit liefern.

- *Unerwünschte Arzneimittelinteraktionen in zwei Datenbanken:*

Eine höhere Findungsrate und klinische Relevanz der Wechselwirkungen sind durch die Identifikation der Wechselwirkungen und ihrer Maßnahmen in min. zwei anerkannten, praxisbezogenen Arzneimitteldatenbanken zu erzielen. Bei detektierten Interaktionen sollen risikoarme Therapiealternativen automatisch berechnet werden.

- *Kontraindikationen:*  
Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen sollen bei gestellten Diagnosen (Indikationen) und verordneten Arzneimitteln bestimmt werden.
- *Doppelverordnungen:*  
Die gleichzeitige Verordnung von identischen Arzneistoffen oder Arzneistoffen aus der gleichen Wirkstoffgruppe muss angezeigt werden.
- *Nebenwirkungs-Check:*  
Das auslösende Medikament einer bereits aufgetretenen Nebenwirkung soll ermittelt als auch ihre Häufigkeit angegeben werden. Zudem sind Verordnungskaskaden aufgrund von Nebenwirkungen aufzudecken.
- *Lebensmittelunverträglichkeiten:*  
Die Bestimmung von Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Nahrungs- und Genussmitteln soll möglich sein.
- *Wirkstoffbezogene Allergien (Unverträglichkeiten):*  
Auch Wirkstoffe, die spezifische Allergien (Reaktionen, Überempfindlichkeiten) auslösen können, sind zu ermitteln.
- *Schwangerschaft und Stillzeit:*  
Hinweise auf Risiken und Gegenanzeigen müssen bei schwangeren und stillenden Patientinnen angezeigt werden.

### **Modul 2: Potenziell inadäquate Medikationen**

Eine Prüfung der Medikation auf potenziell inadäquate Arzneistoffe für ältere Patienten (> 65 Jahre) ist zu realisieren. Alternative Arzneistoffe zur Behandlung sollen vorgeschlagen werden.

### **Modul 3: Pharmakogenetische Interaktionen**

Durch dieses Modul soll die Detektion unerwünschter pharmakogenetischer Wechselwirkungen von Arzneimitteln, die über dieselben oder genetisch defekte Cytochrom P450-Enzyme abgebaut werden, erfolgen.

### **Modul 4: Unerwünschte Arzneimittelereignisse**

Bei diesem Modul soll eine Suche nach internationalen Fallberichten unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit einem Wirkstoff möglich sein.

### **Modul 5: Diagnosebasierter Arzneimittel-Check**

Eine präventive Prüfung der zu den gestellten Diagnosen entsprechenden Arzneimittellisten auf unerwünschte Wechselwirkungen muss dieses Modul gewährleisten.

### Modul 6: Patientenindividueller Medikationsassistent

Die Berechnung eines patientenindividuellen Diagnosescores bei Hypertonie unter Berücksichtigung einer evidenzbasierten Leitlinie und individueller Patientendaten (Alter, Geschlecht, Blutdruckwerte etc.) soll dieses Modul erlauben. Je höher der prädikative Diagnosescore ist, desto besser soll das Medikament für die Therapie geeignet sein.

### Modul 7: Molekularer Risiko-Check

Durch dieses Modul soll eine Brücke in die molekulare Welt geschlagen werden. Die molekulare Risikoanalyse der Medikation auf Arzneimittelwechsel- und -nebenwirkungen soll nicht nur auf pharmakologischen, sondern auch auf molekularbiologischen Daten beruhen. Darüber hinaus soll es eine tiefere Einsicht in die assoziativen, biomedizinischen Netzwerke gewähren.

- *Einzelne und kombinierte Arzneimittelinteraktionen:*  
Sämtliche Interaktionspartner eines Medikaments oder Interaktionspaare innerhalb der Polymedikation müssen angezeigt werden.
- *Einzelne und kumulative Arzneimittelnebenwirkungen:*  
Die auslösenden Medikamente einzelner als auch kumulativer Nebenwirkungen sind zu ermitteln.
- *Biomedizinische Netzwerke:*  
Eine Analyse und Visualisierung der Wirkstoffe in einem biomedizinischen Kontext muss erfolgen:
  - *Arzneimittel-Molekül-Interaktionen:*  
Visualisierung der Interaktionen zwischen Wirkstoffen und Molekülen: Wirkorte, Enzyme, Transporter- und Träger-Proteine.
  - *Arzneimittel-Stoffwechselweg Mapping:*  
Abbildung der eingegebenen Arzneimittel auf die dazugehörigen Stoffwechselwege.
  - *Stoffwechselweg-Arzneimittel Mapping:*  
Eingabe eines Stoffwechselweges und Visualisierung der darin wirkenden Arzneimittel.
  - *Stoffwechselweg-Krankheiten Netzwerk:*  
Visualisierung der Krankheiten und der dazugehörigen Arzneimittel eines eingegebenen Stoffwechselweges.



Diese Module müssen auch die nicht-funktionalen Anforderungen unterstützen. Bei der Entwicklung der Module ist besonders auf die Gebrauchstauglichkeit (Usability) zu achten. Die Gebrauchstauglichkeit eines Systems ist von ihrem Nutzungskontext abhängig, in dem es eingesetzt wird, um bestimmte Ziele effektiv, effizient und zufriedenstellend zu erreichen.

### 4.3 Schema der Systemarchitektur

Nachdem in den vorangehenden Abschnitten die Anforderungen an KALIS analysiert wurden, soll nun das konkrete Architekturschema vorgestellt werden. Dieses wurde basierend auf den dargestellten Anforderungen entwickelt und soll den Anwender dabei unterstützen, im individuellen Patientenfall auf der Grundlage umfangreicher Informationen und verschiedener Sicherheitsprüfungen die fachlich optimale Entscheidung zu treffen oder rechtzeitig Impulse zu setzen, wenn die Verordnung möglicherweise überdacht werden sollte.

Das in Abbildung 4.3 dargestellte Schema der Systemarchitektur von KALIS beinhaltet drei Schichten. Diese und auch die jeweils untergeordneten Komponenten, welche auch die Funktionalitäten zur Erfüllung der Qualitätssicherung realisieren, werden in der folgenden Übersicht detaillierter beschrieben.

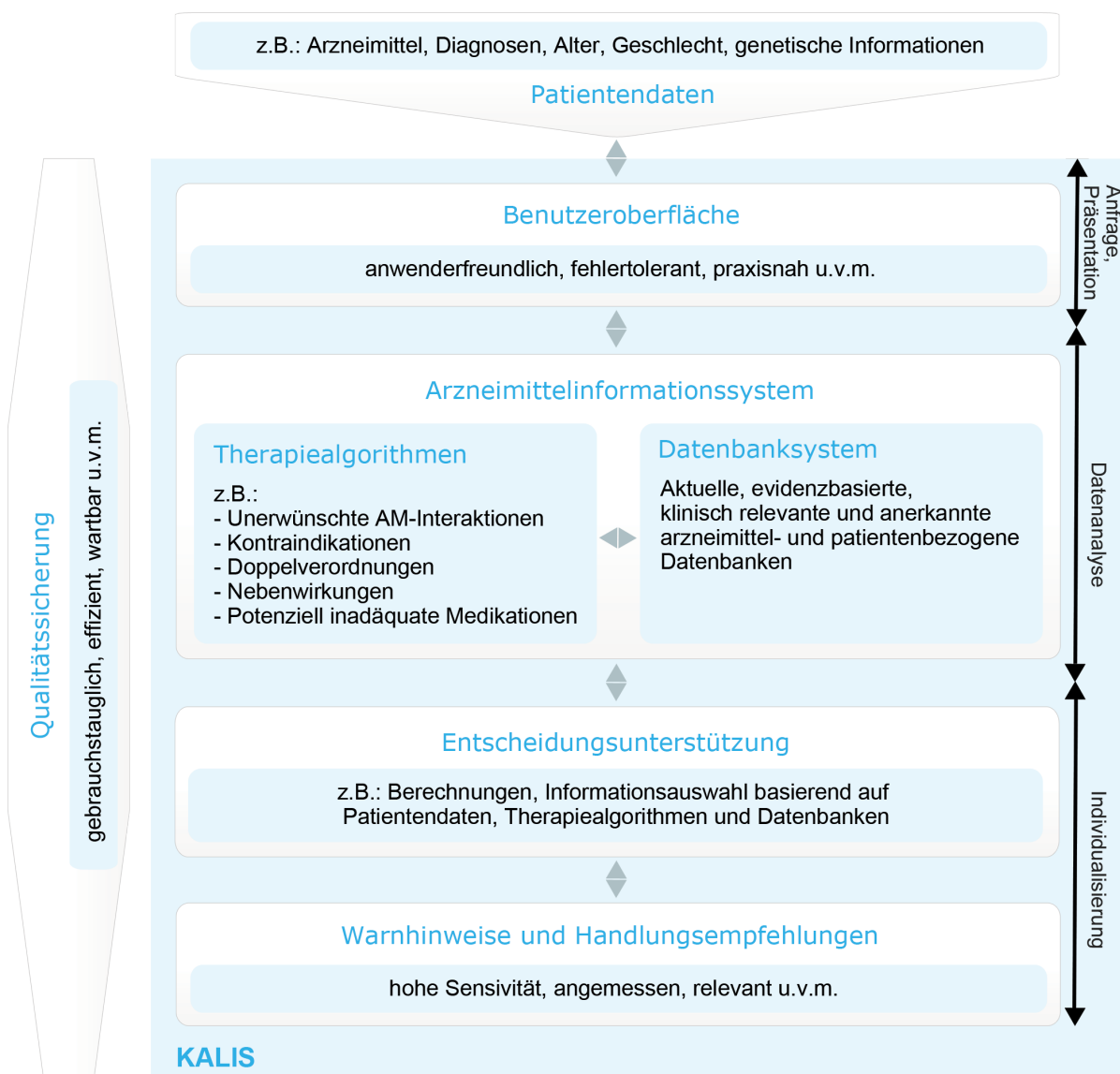


Abbildung 4.3: Architekturschema des KALIS-Systems für die Anfrage als auch Präsentation, Analyse und Individualisierung der Arzneimitteldaten hinsichtlich der Patientendaten.

### Anfrage und Präsentation

Die interaktive Dialoggestaltung ist von immenser Bedeutung für die Zufriedenheit des Benutzers, die Akzeptanz des Systems sowie seine effiziente und damit produktive Nutzung. Der Nutzer besitzt daher die Möglichkeit, seine oder die Daten eines anderen Patienten über eine gebrauchstaugliche und intuitiv bedienbare *Benutzeroberfläche* einzugeben und eine Anfrage an das AMIS zu stellen. Bei der Dateneingabe werden eindeutige Schlüsselbegriffe, Klassifikationen und Terminologien verwendet. Freitext sollte dabei vermieden oder auf ein Mindestmaß reduziert werden, um eindeutige Zuordnungen

zu sichern. Die Ergebnisse der Auswertung werden in Listen, Tabellen oder assoziativen Netzwerken einheitlich und benutzerfreundlich dargestellt.

## Datenanalyse

Die Ergebnisqualität der medikamentösen Therapie wird in erheblichem Umfang durch die elektronische Verfügbarkeit von notwendigen patienten- und arzneimittelbezogenen Einzelinformationen, die miteinander verknüpft sind, und die entsprechenden Algorithmen zur praktischen Anwendung mit Patientendaten gesteigert. Demzufolge wird ein AMIS eingesetzt, um die anfallenden Anfragen zu bearbeiten, die Daten zu verwalten und auf Anforderung bereitzustellen. Dabei realisiert ein *Datenbanksystem* die nicht-redundante Datenhaltung, Datensicherheit usw. der verwendeten praxisbezogenen Datenbanken (s. Abschn. 3.1.1), welche wiederum sämtliche Kriterien einer guten Arzneimittelinformation erfüllen, d. h. vollständig, richtig, klinisch relevant und anerkannt. Darauf aufbauend werden effiziente *Algorithmen* für die Risikoprüfung der Pharmakotherapie angeboten, die das medizinisch-pharmazeutische Wissen nutzbar abbilden als auch einen Zugriff auf arzneimittelbezogenes Wissen (z. B. Fachinformation) zum Zeitpunkt der Verordnung ermöglichen. Als Konsequenz wird auch das Wissen zu den einzelnen Modulen (s. Abschn. 4.2.2) aus aktuellen und evidenzbasierten Datenbanken fusioniert und strukturiert aufbereitet, um das Potenzial vom AMIS optimal zu nutzen.

## Individualisierung

Bei der Individualisierung wird der Entscheidungsträger mittels einer *entscheidungsunterstützenden Komponente* mit den aktuellen, problemrelevanten Informationen verknüpft mit patientenbezogenen Fakten und Therapieleitlinien versorgt, aufgrund derer er eine fundierte Entscheidung treffen kann. Diese Komponente nimmt je nach Modul verschiedene Rollen der Interaktion mit dem Nutzer ein - Berater, Erinnerer, Kritisierer und Lotse (s. Abschn. 2.2.2.4) - und bietet währenddessen eine kontextbezogene Hilfestellung an. Darüber hinaus werden nicht nur verschiedene arzneimittelbezogene Informationen lediglich zusammengeführt und am Bildschirm angezeigt, sondern auch gezielt klinisch relevante *Hinweise und Handlungsempfehlungen* kurz und bündig dargestellt. Die reine Anzeige beispielsweise einer Interaktion reicht nicht aus, ohne über den pharmakologischen Effekt oder die therapeutischen Maßnahmen zu informieren (z. B. Überwachung bzw. Anpassung nötig). Zudem bedarf es einer Hierarchisierung der Meldungen nach z. B. Schweregrad oder Häufigkeit, um die im Zusammenhang stehenden Faktoren direkt in die Therapieentscheidung einfließen zu lassen.

Diese Architektur und ihre Komponenten bilden die Grundlage für die Entwicklung des KALIS-Systems, die im nächsten Kapitel ausgeführt wird.

## 4.4 Zusammenfassung

Als Basis für die geplante Konzeption und Realisierung des KALIS-Systems wurden in diesem Kapitel Motivation, Anforderungen und Systemarchitekturschema beschrieben. Das erste Unterkapitel zeigte die Lücken in den Sicherheitsbarrieren eines Medikationsprozesses anhand des Schweizer-Käse-Modells auf, die zu arzneimittelbezogenen Problemen führen können. Auf der Grundlage verschiedener Studien wurde dann das Potenzial und die Motivation für systemorientierte Lösungen zur Medikationsprüfung belegt.

Anschließend wurden die nicht-funktionalen Anforderungen an eine Architektur eines elektronischen AMIS formuliert, die der Qualitätssicherung in der Pharmakotherapie dienen. Durch die Betrachtung der verwandten Arbeiten und enge Kooperation mit Pharmazeuten und Medizinern wurden daraufhin die funktionalen Anforderungen des AMIS bezüglich des fachlichen Nutzungskontextes vorgenommen.

Ausgehend von diesen Anforderungen konnte im nächsten Abschnitt ein Schema der konkreten Systemarchitektur präsentiert werden, welches den Nutzer dabei unterstützen soll, eine fachlich optimale Entscheidung im Behandlungskontext zu treffen und den Patienten bestmöglich zu informieren.

# Kapitel 5

## Design und Implementierung

„Irren mag menschlich sein, aber Zweifeln ist menschlicher, indem es gegen das Irren angeht.“ *E. Bloch*

Im Rahmen dieser Arbeit wurden bisher pharmakologische und informationstechnische Grundlagen vermittelt und AMTS relevante Produkte als auch molekularbiologische Softwarelösungen analysiert, um einen systematischen Ansatz zur Untersuchung vielfältiger Arzneimittelrisiken auf Basis eines integrierten praxisbezogenen und molekularbiologischen Datenbestandes zu entwickeln. Ausgehend von dem gezogenen Erkenntnisgewinn aus der Analyse und der formulierten Anforderungen im vorangehenden Kapitel soll auf den folgenden Seiten die technische Realisierung der daraus resultierten Systemarchitektur erläutert werden. Dabei werden die wichtigsten Designs und Implementierungen von KALIS vorgestellt und mit den Komponenten und Modulen der Systemarchitektur in Verbindung gesetzt. Die entsprechenden Aktivitäten innerhalb des Systems werden durch Aktivitätsdiagramme der Modellierungssprache UML<sup>1</sup> beschrieben. Dazu zählt auch die Modellierung eines Anwendungsfalles zur Veranschaulichung des Programmablaufs.

Der Softwareentwurfsprozess konnte durch regelmäßige Konsultationen zielgerichtet auf Heilberufler und Patienten als die späteren Anwender ausgerichtet werden. Die Praxistauglichkeit des KALIS-Systems konnte im Rahmen eines Patient-Relationship-Management-Programms in einem pharmazeutischen Service Center der *arvato direct services Stuttgart GmbH* evaluiert und verifiziert werden.

---

<sup>1</sup>Unified Modeling Language

## 5.1 Systemarchitektur und Komponenten

In Unterkapitel 4.3 wurden das Systemarchitekturschema und die dazugehörigen Komponenten von KALIS konzipiert und vorgestellt. Darauf aufbauend wurde KALIS als ein modernes, webbasiertes Informationssystem (s. Abschn. 2.3) realisiert, welches auf einer erweiterten Client/Server-Architektur (s. Abschn. 2.2.1.3) basiert. Die Clients (Browser) kommunizieren über das abhörsichere HTTPS<sup>2</sup>-Protokoll mit einem zentralen Apache-Webserver, der ein Datenbanksystem und PHP-Skripte zur dynamischen Generierung von statischen HTML<sup>3</sup>-Seiten verwendet, die dem Nutzer Informationen aus dem internen Data Warehouse (KALIS-DWH) oder einem externen Data-Warehouse-System (DAWIS-M.D.<sup>4</sup> [HKT<sup>+</sup>10]) präsentieren. Abbildung 5.1 soll das Zusammenspiel der grundlegenden Architekturkomponenten veranschaulichen.

Die Verwendung einer erweiterten Client/Server-Architektur gewährleistet eine vorteilhafte Trennung und Entkoppelung der Aspekte der Benutzeroberfläche (GUI) von der eigentlichen Anwendungslogik und der Datenhaltungs- und Integrationsschicht. Somit lässt sich die Entwicklungsstrategie des KALIS-Systems in vier Funktionsschichten unterteilen:

- Anfrage- und Präsentationsschicht, die Clients (Browser)
- Anwendungsschicht, der Webserver
- Datenhaltungsschicht, das Datenbanksystem und die Schnittstelle
- Datenintegrationsschicht, die Software-Infrastruktur

Diese Strategie erlaubt zum einen eine hohe Benutzeranzahl, eine gute Skalierbarkeit und Wartbarkeit, zum anderen einen weltweiten, plattform- und ortsunabhängigen Zugriff auf die angebotenen Informationsdienste von KALIS. Zudem entstehen keine Verteilungsprobleme, da keine anwendungsspezifische Software auf dem Client installiert werden muss. Voraussetzung ist lediglich ein Webbrowser, der durch das jeweilige Betriebssystem bereitgestellt wird.

---

<sup>2</sup>Hypertext Transfer Protocol Secure

<sup>3</sup>Hypertext Markup Language

<sup>4</sup>Data Warehouse Information System for Metabolic Data

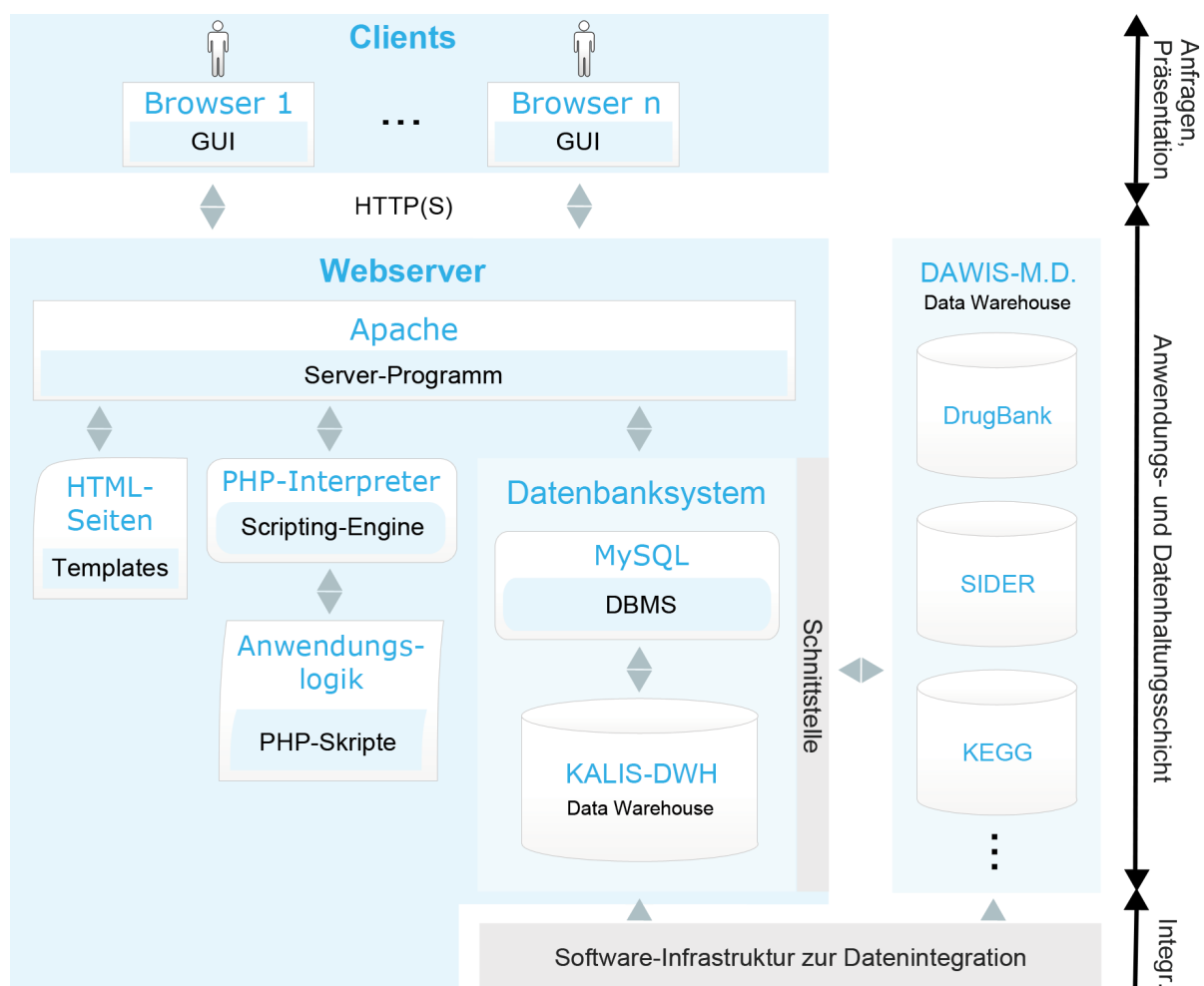


Abbildung 5.1: Die Client/Server-Architektur des KALIS-Systems. Die Clients kommunizieren über das Internet mit einem zentralen Webserver, der den gesamten Datenbestand verwaltet und die Anwendungslogik ausführt.

In den nächsten Abschnitten werden die eingesetzten Technologien als auch die Komponenten Benutzeroberfläche, Datenbanksystem sowie Anwendungslogik des KALIS-Systems charakterisiert. Indessen wird auch auf die Software-Infrastruktur zur Datenintegration und -fusion detaillierter eingegangen. Abschließend werden die innovativen Module zur Datenanalyse und Individualisierung mittels therapie- und entscheidungsunterstützender Algorithmen näher erläutert.

### 5.1.1 Technologien

Bei einem webbasierten Informationssystem wie KALIS unterscheiden sich die Funktionen eines Clients, der die Kommunikation mit dem Benutzer bewerkstelligt, von de-

nen eines Servers - des Datenlieferanten im Netz. Analog zu diesen Differenzen werden auch Präsentations- und Interaktionsfunktionalitäten anhand clientbasierter Technologien umgesetzt, während serverbasierte Technologien die Anwendungs- und Datenmanagementfunktionalitäten zur Verfügung stellen.

#### 5.1.1.1 Client-Technologien

Die Benutzeroberflächen- und Anwendungsprogramme werden im Browser des Clients ausgeführt. Aus diesem Grund besteht die Aufgabe des Clients sowohl in einer für das World Wide Web angemessenen Darstellung von HTML-Dokumenten als auch in der Reaktion auf Benutzeraktionen. Die am gesamten Anfrage- und Präsentationsprozess beteiligten clientbasierten Technologien können eingeteilt werden in [Wö04]:

- *Dokumentstruktur:*  
Der Ausgangspunkt des Prozesses ist die Dokumentstruktur, die traditionell in *HTML* vorliegt. HTML ist eine textbasierte Auszeichnungssprache für die Strukturierung von Dokumenten. Sie definiert nicht nur die Menge zulässiger Elemente (Tags), sondern auch die Grammatik für deren Verwendung. Die generierten plattformneutralen HTML-Dokumente werden von jedem Browser interpretiert und dargestellt.
- *Formatierung:*  
Neben strukturellen Informationen kann ein HTML-Dokument auch Angaben zu Formatierung und Layout enthalten. Mit der Einführung von *Cascading Stylesheets (CSS)* existiert ein Mechanismus, um Formatierungsangaben aus dem Dokumenteninhalt auszugliedern und somit eine strikte Trennung zwischen Inhalt und Darstellung zu erlauben. Die CSS-Anweisungen legen die Vorgaben für die Gestaltung fest, wodurch eine Änderung der Anweisungen möglich ist, ohne die Struktur des Dokuments zu beeinflussen.
- *Interaktion:*  
Obwohl Stylesheets eine Ergänzung zu HTML darstellen, bleiben die Dokumente ohne Verwendung anderer Webtechniken jedoch statisch. Daher wird *JavaScript* eingesetzt, um Elemente zusammenzufügen und dem Dokument eine gewisse Dynamik zu verleihen. JavaScript ist die einzige clientseitige Skriptsprache, die von allen Browsern interpretiert und unterstützt wird. Die Ausführung von solchen Skripten kann an Benutzeraktionen oder andere Ereignisse gebunden werden und so die Bedienbarkeit der Webseiten erhöhen.



### 5.1.1.2 Server-Technologien

In der vorgestellten Architektur wird der Webserver als Anfrage- oder Transaktionsserver bezeichnet, da er diese beiden Funktionalitäten bereitstellt. Die hierbei benötigten Technologien unterliegen folgenden Klassifikationen:

- *Kommunikationsschnittstelle:*

Das *Common Gateway Interface (CGI)* ist eine Schnittstelle, die eine traditionelle Möglichkeit zur Anbindung externer Programme an den Webserver verkörpert. Wird ein solches Programm (CGI-Skript) mit der Client-Anfrage adressiert, ist es Aufgabe des Servers, dieses auszuführen und dessen Ergebnis - üblicherweise ein dynamisch generiertes HTML-Dokument - an den anfragenden Client zu liefern.

- *Webserver-Distribution:*

*XAMPP*<sup>5</sup> ist ein kostenloses und freies Softwarepaket, welches ein einfaches Installieren und Konfigurieren des Webserver Apache mit dem DBMS MySQL oder MariaDB und den Skriptsprachen PHP und Perl ermöglicht. Dieses Paket wurde wie folgt als PHP-Entwicklungsumgebung verwendet:

- *Apache:*

Apache ist ein quelloffenes Programm der Apache Software Foundation (ASF) und der am weitesten verbreitete Webserver im Internet, der Dokumente an Clients wie z. B. Browser übermittelt. In diesem Sinne ist er ein Rechner mit Websoftware, der die lokalen, statischen oder dynamischen Dokumente weltweit zur Verfügung stellt.

- *MySQL:*

MySQL ist ein relationales Datenbankmanagementsystem (RDBMS), welches über eine eigene Client/Server-Architektur verfügt. Der Server steht für ein Programm, mit dem mehrere Datenbanken erstellt, bearbeitet und gespeichert werden können. Der Client sendet hingegen SQL-Anfragen an den Server, der diese verarbeitet. Derzeit muss der lokal befindliche Client eine Verbindung zum Server (beliebiger Ort) aufbauen, um auf die MySQL-Datenbanken zugreifen zu können. Ferner werden Schnittstellen für viele Programmiersprachen angeboten, unter anderem PHP, C/C++, Java und Python.

- *PHP:*

PHP ist eine serverseitige, prozedurale Skriptsprache mit objektorientierten

---

<sup>5</sup><https://www.apachefriends.org>

Erweiterungen, die überwiegend zur Programmierung dynamischer Webseiten oder Webanwendungen verwendet wird. Neben der vordefinierten Funktionen in der sehr umfangreichen Bibliothek weist sie auch eine breite Datenbankunterstützung (z. B. MySQL) auf. PHP zeichnet sich besonders in der Einfachheit, Vertrautheit, Effizienz und Portabilität aus. Weiterhin erlaubt ein Präprozessor die Einbettung von Programmcode in HTML-Dokumente, der zu Laufzeit vom Server mittels einer Scripting-Engine interpretiert wird.

### 5.1.1.3 Hypertext Transfer Protocol (Secure)-Kommunikation

*HTTP* ist ein Kommunikationsprotokoll im World Wide Web und bildet die gemeinsame Sprache von Client und Server zur Übertragung von Daten beliebiger Formate auf der Anwendungsschicht. Darüber hinaus sorgt das sichere *HTTPS*-Protokoll durch Verschlüsselung und Authentifizierung, um Daten abhörsicher zu übertragen, für eine Vertraulichkeit und Integrität in der Kommunikation. Die grundlegende Kommunikation basiert auf dem Request/Response-Paradigma, das in vier Transaktionsschritten erfolgt:

1. Der Client baut eine TCP<sup>6</sup>-Verbindung zum Server auf.
2. Der Client sendet einen HTTP-Request zum Server.
  - Das CGI führt das PHP-Skript auf dem Server aus.
  - Das PHP-Skript baut eine Verbindung zum MySQL auf.
  - Das MySQL führt die SQL-Anfragen auf dem KALIS-DWH aus.
  - Die aus dem KALIS-DWH generierten Informationen sendet das MySQL zum PHP-Skript.
  - Das PHP-Skript generiert ein statisches HTML-Dokument (Template).
3. Der Server sendet eine HTTP-Response (Template) zum Client.
4. Der Server baut die Verbindung wieder ab.

---

<sup>6</sup>Transmission Control Protocol

## 5.1.2 Benutzeroberfläche

Die wichtigsten Kriterien beim Entwurf der grafischen Benutzeroberfläche waren die intuitive Benutzbarkeit bzw. Gebrauchstauglichkeit und die praxisnahe Programmgestaltung, so dass die Webanwendung mit geringem Aufwand nutzbar und auf die Bedürfnisse und Kenntnisse der Benutzergruppe zugeschnitten ist. Einen Beitrag dazu leisten gestalterische und technische Paradigmen zur Erstellung einheitlicher Webseiten, die im Folgenden beschrieben werden. Die technische Basis hierfür sind die neueren Webstandards HTML5, CSS3 (Media Queries) und JavaScript (jQuery<sup>7</sup>).

### 5.1.2.1 Modulare und flexible Struktur

Die GUI ist in mehrere Module untergliedert, die in einem Template zugesetzt werden. Um die Präsentation von HTML-basierten Informationen in der Form einheitlich und strukturiert zu gestalten und um sie an unterschiedliche Darstellungsumgebungen anpassen zu können, wird das modulare *YAML*<sup>8</sup> *CSS-Framework* eingesetzt, das sich auf HTML-Dokumente des Templates anwenden lässt. Abbildung 5.2 zeigt den grafischen Aufbau des zugrunde liegenden Layouts, das bei der Ausgabe eines Dokuments flexibel auf die Eigenschaften des jeweils benutzten Mediums reagiert.

---

<sup>7</sup><https://jquery.com/>

<sup>8</sup>yet another multicolumn layout - <http://www.yaml.de>



Abbildung 5.2: Struktur der grafischen Benutzeroberfläche von KALIS.

Das Layout ist einerseits in vertikale Module ausgerichtet, die die gesamte Breite des Ansichtsfensters abdecken. Andererseits besitzen die Module Kopfzeile, Hauptbereich, Seitenleiste und Fußzeile eine zentrierte Ausrichtung mit einer festgelegten Breite.

Darüber hinaus gewährleistet YAML ein *barrierefreies Webdesign* und somit eine nutzerunabhängige Bedienbarkeit. Dies bietet eine gleichberechtigte Zugänglichkeit von Inhalten und gleiche Möglichkeiten für Menschen mit unterschiedlichsten Fähigkeiten, z.B. auf Grund einer Behinderung oder des Alters.

### 5.1.2.2 Modulare und interaktive Dialoggestaltung

Das elegante und visuelle Interaktionsdesign der GUI wurde aus Gründen der Einfachheit, Anwenderfreundlichkeit und Ästhetik mittels der Bibliothek *jQuery UI (User Interface)*<sup>9</sup> realisiert. jQuery UI stellt eine Erweiterung der freien JavaScript-Bibliothek jQuery dar und schafft über eine robuste sowie flexible Reihe von Funktionen für Interaktionen, Effekte, Widgets und Motiven für ein kohärentes und konsistentes Verhalten bei der interaktiven Dialoggestaltung. Die Programmierschnittelle jQuery UI API<sup>10</sup> ist so einfach und intuitiv gestaltet wie die zugrunde liegende API der jQuery-Bibliothek,

<sup>9</sup><http://jqueryui.com/>

<sup>10</sup>Application Programming Interface

die bereits zahlreiche Ereignis-, Effekt- und Ajax-Funktionen für die Tranversierung und Manipulation von HTML-Dokumenten bereitstellt. Durch den modularen Aufbau der jQuery UI war es möglich, nur die Komponenten für die benötigte Interaktion mit dem KALIS-Benutzer einzubinden, zu modifizieren und zu erweitern und so einen unnötig großen Overhead zu vermeiden. Mit Hilfe des integrierten ThemeRollers und des CSS-Frameworks wurden die Präsentationsaspekte aller verwendeten Widgets wie z. B. Tabs, Button, Accordion und Dialog an das YAML-Layout angepasst, so dass weiterhin die Barrierefreiheit unterstützt wird (s. Abb. 5.3).

### 5.1.2.3 Anfrage und Präsentation

Die modulare Struktur und Dialoggestaltung ermöglichen eine komfortable Bedienbarkeit über eine ansprechende GUI (s. Abb. 5.3) und erhöhen so die Bereitschaft zur Nutzung des Systems. Die bilinguale GUI (a) verhindert über einen personenbezogenen Login (b) den unberechtigten Zugriff auf die von KALIS angebotenen Funktionen und Daten. Zusätzliche Kontrollmechanismen schützen das System vor Angriffstechniken wie Cross-Site-Scripting oder SQL-Injection. Demnach sind nur für angemeldete Benutzer sämtliche Funktionen von jeder Seite aus über das Pull-down-Menü (c) und die Zusatzinformationen (d) mittels Hyperlinks zugänglich. Dies macht die Anwendung verständlich und die Bedienung auch unter schwierigen Bedingungen des Routineeinsatzes (Zeit- und Kostendruck) möglich. Ferner unterstützt eine schrittweise Anleitung (e) der Module die Erlernbarkeit der Systems. Domänenübergreifende Anfragen können über spezifische Suchformulare (f) an das AIS gestellt werden, um beispielsweise komplexe Arzneimittel-Risikoanalysen zu starten oder Fachinformationen aus der Wissensbasis (s. Abschn. 5.1.3.1) mit Hilfe des DBMS anzuzeigen. Zu den Domänen zählen unter anderem Arzneimittel, Krankheiten, Nebenwirkungen, Enzyme und metabolische Netzwerke. Durch die Verwendung von Klassifikations- und Terminologie-Standards (s. Abschn. 5.1.3.1) konnte der Datenbestand auf eine gemeinsame Sprachebene gebracht werden. Diese wiederum stellen eine eindeutige Eingabe der Patientendaten sicher und erlauben ein automatisches Vervollständigen (g) von Textfeldern eines Suchformulars, so dass existierende Datenbankeinträge während der Eingabe vorgeschlagen und somit Fehleingaben reduziert werden. Die korrekten Eingaben (h) werden temporär gespeichert und in jedem Suchformular automatisch eingelesen, um wiederkehrende Eingaben zu vermeiden und den Anfrage-Prozess zu beschleunigen. Nach jeder Aktion des Benutzers erfolgt auch eine konstruktive, deutlich gekennzeichnete Rück- bzw. Fehlermeldung, die durch das Anklicken des „Zurück“-Buttons rückgängig gemacht wird.

**a**

**b** A. Shoshi ist angemeldet. [Abmelden](#)

**c** [Startseite](#) [Arzneimittel-Check](#) [Therapiekonforme Medikation](#) [Molekularer Risiko-Check](#) [Kontakt](#)

**KALIS**  
Ein webbasiertes System zur patientenindividuellen [Arzneimittel-Risikoprüfung](#).

**PHARMAKOLOGISCHER RISIKO-CHECK**

**e** Die **pharmakologische Arzneimittel-Risikoprüfung** in wenigen Schritten:

1. Arzneimittel eingeben und hinzufügen
2. Optional: Krankheiten / Indikationen, Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten hinzufügen
3. Risiko-Check starten

**f** [Arzneimittel](#) [Krankheiten](#) [Nebenwirkungen](#) [Unverträglichkeiten](#)

Arzneimittelname  Wirkstoffname

**g**  [Hinzufügen](#)

07402204 - ASS 100 HEXAL Tabletten  
07402210 - ASS 100 HEXAL Tabletten  
Liste der zu prüfenden Arzneimittel

**h**  F 00424119 - ERYTHROMYCIN ratiopharm 500 mg Filmtabletten [rp]

F 01970002 - SIMVASTATIN 1A Pharma 10 mg Filmtabletten [rp]

Schwangerschaft / Stillzeit  
 Lebensmittelunverträglichkeiten

[Risiko-Check starten](#) [Alle Eingaben löschen](#)

**d** [Startseite](#)  
[Arzneimittel-Check](#)  
[Therapiekonforme Medikation](#)  
[Molekularer Risiko-Check](#)

**Erläuterung der Akronyme**

F = Fachinformation  
A = Arzneimittel  
n.rp = nicht rezeptpflichtig  
rp = rezeptpflichtig  
btm = Betäubungsmittel

© 2014 - Universität Bielefeld, AG Bioinformatik / Medizinische Informatik

Abbildung 5.3: Grafische Benutzeroberfläche von KALIS.

Wie in Abb. 5.4 dargestellt, werden die Ergebnisse einer Suchanfrage oder Datenanalyse als Listen (a), Tabellen (b) oder assoziative Netzwerke (c) präsentiert. Demzufolge werden Patientendaten (z. B. Wirkstoffe) als Listen und die entsprechende Auswertung hinsichtlich der Risiken in tabellarischer Form (z. B. Arzneimittel, Nebenwirkungen und ihre Häufigkeiten) abgebildet. Das Farbschema symbolisiert u. a. die klassifizierten Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen oder Schweregrade der Interaktionen. Des Weiteren können biomedizinische Risiken mittels der Schnittstelle zum Partnersystem GraphSAW als assoziatives Netzwerk (z. B. potenzielle Interaktionen von Simvastatin) auf molekularer Ebene visualisiert werden.

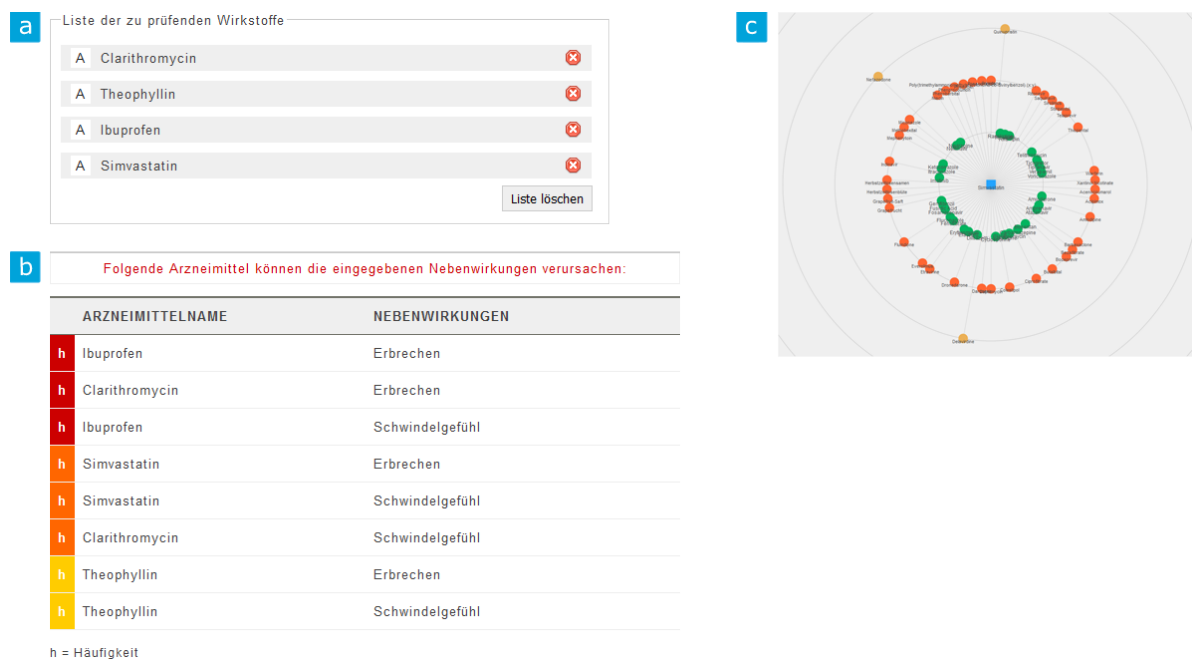


Abbildung 5.4: Präsentationsformen von KALIS.

### 5.1.3 Datenbanksystem

Das DBS bildet die Grundlage der Systemarchitektur und vereint mehrere Life-Science-Datenbanken, die den gesamten Datenbestand von KALIS beschreiben, mit einem relationalen MySQL-DBMS, das die Datenbanken verwaltet und eine effiziente Bearbeitung großer Datenmengen durch benutzergerechte Anfrageverarbeitung und interne Datenoptimierung ermöglicht. Die zentrale Aufgabe des KALIS-DWH ist, die Daten in integrierter Form nicht-redundant und persistent zu speichern und für vielfältige Risikoanalysen verfügbar zu halten. Daher setzen sich die anknüpfenden Abschnitte mit den Prozessen der Datenintegration und -fusion auseinander.

#### 5.1.3.1 Datenintegration und -fusion

Das Internet ermöglicht nicht nur Daten weltweit und mehr oder weniger stark strukturiert verfügbar zu machen, vielmehr kann neben der Analyse solcher Datenbestände auch der gezielte Zugriff auf diesen heterogenen Datenbestand realisiert werden. Aufgrund der entstandenen Herausforderungen durch die wachsende Spezialisierung der verteilten, heterogenen Datenquellen und ihrer unterschiedlichen Formate stellte die Integration vor über zehn Jahren einen relevanten Forschungsgegenstand dar, der eine Reihe von Integrationsarchitekturen hervorgebracht hat. Im Bereich der Molekularen Biologie hat sich

der Ansatz der Data-Warehouse-Systeme durchgesetzt. Der technische Fortschritt war ein wesentlicher Grund für den Erfolg der Data-Warehouse-Systeme. Mittels größerer Rechen- und Speicherkapazitäten können die rasant und ständig wachsenden Datenmengen verarbeitet werden. Hier werden auf der Grundlage der anzubindenden Datenquellen neue (integrierte) Datenbanken erstellt, die dann dem spezifischen Nutzer für etwaige Analysen und Auswertungen verfügbar gemacht werden. Dies ist bis heute die technische Methode der Datenintegration, die auch im Bereich der Medizin verstärkt Anwendung findet. In Anlehnung an den Ansatz des Data-Warehouse-Systems wurde eine Software-Infrastruktur (s. Abb. 5.5) zur Datenintegration entwickelt, die sich auch einer Integrations-, Neukonzeptions- und Fusionsschicht zusammensetzt. Mittels dieser Integrationsinfrastruktur wird das konsistente Data Warehouse KALIS-DWH kreiert, das über eine einheitliche Datenstruktur verfügt und alle Informationen bereitstellt, um verschiedene Fragestellungen hinsichtlich der Pharmakotherapie zu bewerkstelligen. Die einzelnen Vorgänge innerhalb der Datenintegrationsschichten werden im Folgenden erklärt.

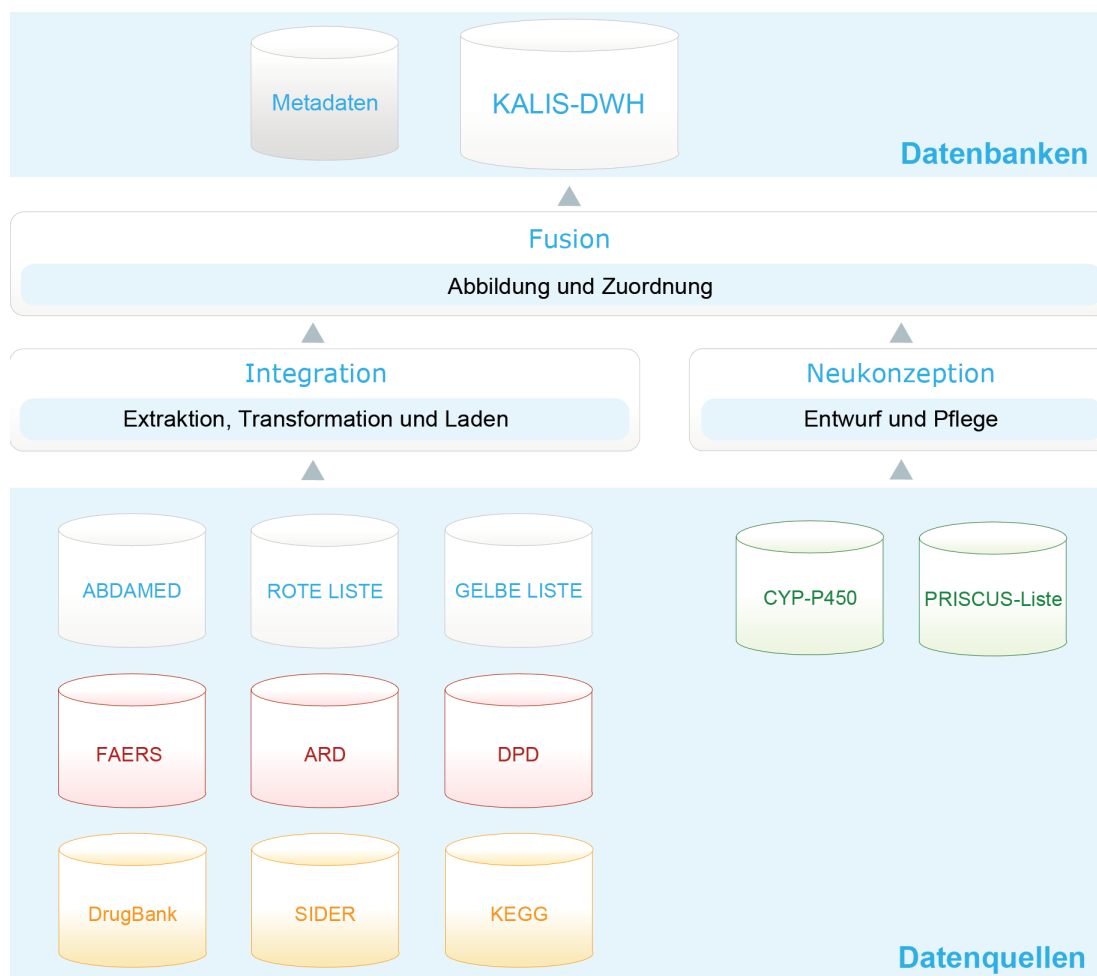


Abbildung 5.5: Software-Infrastruktur zur Datenintegration.



## Datenquellen

Eine aktuelle und zugleich komplizierte Fragestellung der Pharmakotherapie bedarf einer elektronischen Verfügbarkeit verschiedener Datenquellen aus den Lebenswissenschaften. Dazu gehören vor allem praxisbezogene Arzneimitteldatenbanken (grau), internationale Datenquellen mit Fallberichten unerwünschter Arzneimittelereignisse (rot), molekularbiologische Datenquellen (gelb) als auch andere Informationsquellen aus der Literatur (grün), wie z. B. Publikationen zu pharmakogenetischen Interaktionen oder inadäquaten Arzneistoffen. In vorangegangenen Kapiteln wurden die praxisbezogenen AMDB (s. Abschn. 3.1.1), molekularbiologischen Datenquellen (s. Abschn. 3.2.1) und die PRISCUS-Liste (s. Abschn. 2.2.2.2) vorgestellt sowie pharmakogenetische Kenntnisse (s. Abschn. 2.1.2.5) vermittelt. Nun sollen die internationalen Datenquellen umrissen werden, die für die Suche nach Fallberichten UAE notwendig sind:

- *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS):*  
FAERS [U.S15] ist eine elektronische Datenbank für Spontanmeldungen von unerwünschten Ereignissen bei Patienten im Zusammenhang mit Arzneimitteln und biologischen Produkten. Die Meldungen werden durch das Gesundheitspersonal oder die Verbraucher auf freiwilliger Basis an die US-amerikanische Behörde FDA übermittelt. Die Datenbank ist frei verfügbar und ein nützliches Werkzeug der FDA für die Sicherheitsüberwachung nach der Markteinführung von Arzneimitteln und Medizinprodukten.
- *Adverse Reaction Database (ARD):*  
ARD [Hea15a], auch Canda Vigilance Adverse Reaction Online Database genannt, ist wie FAERS ebenfalls eine Datenbank, die Verdachtsfälle und Informationen über vermutete Nebenwirkungen von Gesundheitsprodukten enthält. Die Berichte werden durch das Gesundheitspersonal, die Verbraucher sowie Hersteller und Vertrieber auf freiwilliger Basis an die kanadische Behörde Health Canada übermittelt und unter dem Label MedEffect<sup>TM</sup> Canada zur Verbesserung der Produktsicherheit bereitgestellt.
- *Drug Product Database (DPD):*  
Die DPD [Hea15b] verfügt über produktspezifische Informationen zu rund 47.000 Arzneimitteln, die in Kanada für die Anwendung zugelassen sind. Die Datenbank wird von Health Canada verwaltet und umfasst pharmazeutische und biologische Humanarzneimittel, Tierarzneimittel, Radiopharmazeutika und Desinfektionsmittel.

Die Datenbestände aus diesen elf Datenquellen (s. Abb. 5.5) bilden die zentrale Datenbasis, auf der eine Integration und Fusion durchgeführt wird, um sie in ein Data Warehouse zu überführen.

### Datenintegration

Zur Bearbeitung des Projektes ist die Integration vielfältiger Life–Science–Datenquellen erforderlich. Diese Datenquellen werden mittels der zugrunde liegenden Daten einer Domäne zugeordnet und in unterschiedlichen Formaten angeboten. Dazu zählen standardisierte Austauschformate wie Comma-Separated Values (CSV), Microsoft Access Database (MDB), Extensible Markup Language (XML) oder strukturierte Flat Files im American Standard Code for Information Interchange (ASCII)-Format. Der Zugriff und die Nutzung von Daten aus den Datenquellen unterliegen bestimmten Einschränkungen aufgrund der verschiedenen Lizenzmodelle. Die Datenbestände sind entweder frei verfügbar, kommerziell oder nur für eine akademische Nutzung im Rahmen von Forschung und Lehre kostenfrei verfügbar. In Tabelle 5.1 werden die Datenquellen anhand der Merkmale Domäne, Format und Lizenzmodell zusammenfassend gegenübergestellt.

Datenquelle	Domäne	Format	Lizenzmodell
ABDAMED	Arzneimittel	Flat Files	k
ROTE LISTE	Arzneimittel	MDB	a k
GELBE LISTE	Arzneimittel	CSV	a k
FAERS	UAE-Meldungen	Flat Files	f
ARD	UAE-Meldungen	Flat Files	f
DPD	Arzneimittel	Flat Files	f
DrugBank	Arzneimittel	XML	f
SIDER	UAW	Flat Files	f
KEGG	Metabolismus	Flat Files, XML	k

Tabelle 5.1: Gegenüberstellung anzubindender Datenquellen anhand der Merkmale: Domäne, Format, Lizenzmodell. Legende: f (frei verfügbar), a (für akademischen Zweck verfügbar), k (kommerziell).

Aufgrund der unterschiedlichen Formate und Lizenzmodelle wurde für jede einzelne Datenquelle ein spezifischer SAX<sup>11</sup>-Parser in Java implementiert. Durch die Anwendung der neu implementierten Parser konnte die Extraktion der medizinisch-pharmakologischen Datenbestände (hellgrau), die nachfolgende Transformation der Daten in das jeweilige Schema und Format sowie das effiziente Laden der konsistenten Daten in das zentrale KALIS-DWH vollzogen werden. Darüber hinaus wurde die Integration der molekularbiologischen Datenquellen (dunkelgrau) in das DAWIS-M.D. mittels der Software-Infrastruktur BioDWH [TKKH08] durchgeführt. Auch hierfür wurden spezifische SAX-Parser in Java implementiert und in die bestehende Software-Infrastruktur von BioDWH eingebunden. BioDWH ist eine flexible und plattformunabhängige Infrastruktur, die eine Vielzahl an spezifischen Parsern bereitstellt, die durch einen ETL-Prozess eine Integration von bereits 15 anerkannten molekularbiologischen DB erlauben. Zudem unterliegt BioDWH der GNU General Public License (GPL), wodurch der Quelltext für interessierte Softwareentwickler frei zur Verfügung steht und eine Weiterentwicklung gestattet. Ein weiterer Vorteil dieser BioDWH-Erweiterung besteht darin, dass die kontinuierliche Datenpflege durch einen Monitor erleichtert wird, der in regelmäßigen Zeitabständen die einzelnen Datenquellen auf Aktualisierungen hin automatisch überprüft.

### **Neukonzeption der Datenbanken CYP-P450 und PRISCUS-Liste**

Ein Großteil der Informationen über pharmakologische Interaktionen oder inadäquate Medikationen ist in der Literatur und im Internet weit verbreitet. Durch den zu hohen Zeitdruck im medizinischen Alltag ist es jedoch kaum möglich, diese schier unermessliche Informationsvielfalt zu bewältigen und in variablen Entscheidungssituationen anzuwenden. Daher macht die gezielte Auswertung und Aggregation dieses Wissens in elektronische Datenbanken und eine anschließende Verknüpfung mit therapielevanten Informationen eine Risikoanalyse effizienter.

#### *Entwurf und Pflege der Datenbank CYP-P450*

Wie in Abschn. 2.1.2.3 bereits dargestellt, sind die Cytochrom P450-Enzyme (CYP) an der Biotransformation der meisten pharmakologischen Substanzen beteiligt. Die interindividuelle Variabilität bei der Biotransformation von Arzneimitteln durch Enzyminduktion oder -inhibition sowie genetische Polymorphismen kennzeichnen zudem einen bedeutenden Problembereich der medikamentösen Behandlung. Aufgrund dieser Tatsache, wurde eine Datenbank mit dem Namen *CYP-P450* konzipiert, in der Informationen zu

---

<sup>11</sup>Simple API for XML

Interaktionen zwischen Substanzen und CYP-Enzymen in der Leber und Niere vorliegen. Der konzeptuelle Entwurf der Datenbank wurde mit einem ER-Modell erstellt und in ein relationales Datenbankschema abgebildet. Abbildung 5.6 skizziert das relationale Datenbankschema mit den benötigten Informationsstrukturen.

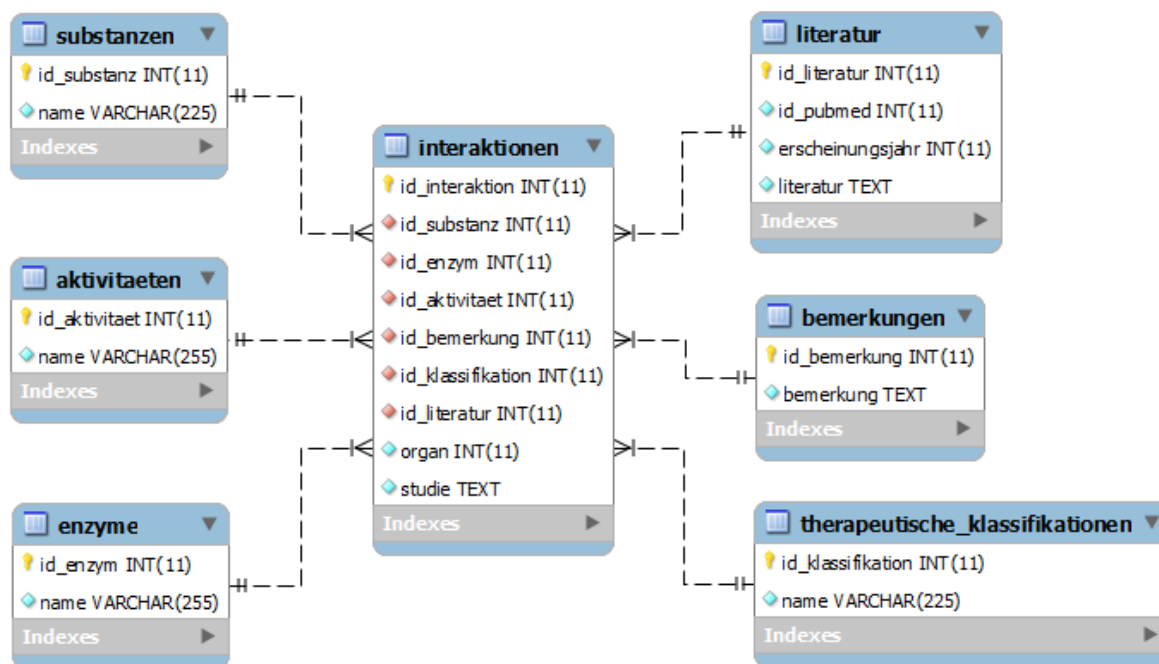


Abbildung 5.6: Relationales Schema der CYP-P450-Datenbank.

Im Zentrum des Datenbankschemas steht die Relation „interaktionen“, die Beziehungen zwischen den Werten der umgebenden Entitäten herstellt und so Auskunft über die Arzneistoffe bietet, welche die Aktivität der CYP-Enzyme hemmen oder verstärken. Durch die verfügbaren Informationen über alternative Abbauwege kann auch die Metabolisierung der Substanzen über schlecht und gar nicht synthetisierte Enzyme aufgrund eines genetischen Defekts vermieden werden. Diese relevanten Informationen kann das medizinische Personal bei der Dosierung der Medikamente berücksichtigen und somit die Nebenwirkungen verringern.

Bei der Datenpflege wurden vorrangig die Ergebnisse aus der Literaturrecherche von Dippl [Dip11] herangezogen, welche die in PubMed publizierten Artikel im Zeitraum 2000 - 2008 zum Arzneimittelmetabolismus von hepatischen CYP-Enzymen berücksichtigt. Diese Dissertation wurde gewählt, da die Recherche auf der Cytochrom P450-Interaktionstabelle basiert, die sich bereits aus praxisbezogenen Daten von mehreren pharmakologischen Instituten zusammensetzt und in zwei Abteilungen am Universitätsklinikum Regensburg für die Befundung des therapeutischen Drug Monitorings einge-

setzt wird. Die Tabelle 5.2 gibt eine Übersicht der aktuell in CYP-P450 gehaltenen Daten.

<b>Tabelle</b>	<b>Anzahl der Einträge</b>
Substanzen	680
Enzyme	30
Aktivitäten	3
Interaktionen	2.661
Therapeutische Klassifikationen	21
Bemerkungen	8
Literatur	738

Tabelle 5.2: Übersicht des aktuellen Datenvolumens in CYP-P450.

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, dass CYP-P450 eine große Menge von potenziellen Interaktionen aus mehr als 700 PubMed Abstracts aggregiert und für die pharmakogenetische Interaktionsprüfung (s. Abschn. 5.1.4.2) bereitstellt.

#### *Entwurf und Pflege der Datenbank PRISCUS-Liste*

Die PRISCUS-Liste wurde in Anlehnung an internationale Arbeiten mithilfe eines Expertenkonsens im Rahmen des BMBF-geförderten Verbundprojektes erstellt (s. Abschn. 2.2.2.2). Auf Basis dieser verfügbaren PRISCUS-Liste wurde eine Datenbank mit demselben Namen *PRISCUS-Liste* konzipiert und in ein relationales Datenbankschema (s. Abb. 5.7) abgebildet, welches die Informationsstrukturen vollständig abdeckt.

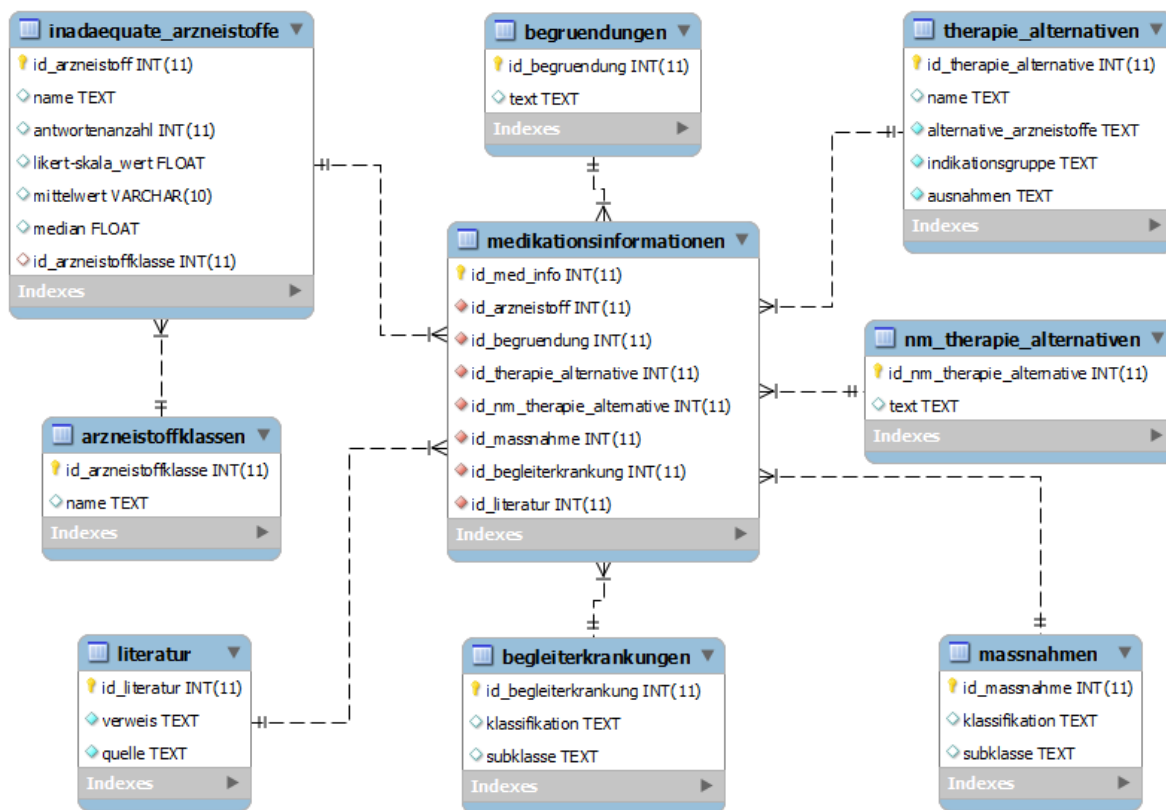


Abbildung 5.7: Relationales Schema der Datenbank PRISCUS-Liste.

Ausgangspunkt dieses Datenbankschemas ist die Relation „medikationsinformationen“, die einen Zusammenhang zwischen den Werten der umgebenden Informationseinheiten herstellt und eine Möglichkeit schafft, potenziell inadäquate Arzneistoffe zu identifizieren und zu vermeiden. Dazu gehören unter anderem Informationen zu medikamentösen und nicht medikamentösen Therapiealternativen als auch Maßnahmen, falls das Arzneimittel trotzdem verwendet werden soll. Die aktuell in der PRISCUS-Liste eingepflegten Daten werden in der Tabelle 5.3 festgehalten.

<b>Tabelle</b>	<b>Anzahl der Einträge</b>
Inadäquate Arzneistoffe	83
Arzneistoffklassen	18
Begründungen	66
Medikationsinformationen	6.727
Medikamentöse Therapiealternativen	69
Nicht medikamentöse Therapiealternativen	6
Maßnahmen	147
Begleiterkrankungen	189
Literatur	4

Tabelle 5.3: Übersicht des aktuellen Datenvolumens in der PRISCUS-Liste.

Diese in der Datenbank PRISCUS-Liste verzeichneten Informationen sind an das deutsche Verordnungsverhalten und den hiesigen Arzneimittelmarkt angepasst und erlauben eine effiziente Suche nach inadäquaten Arzneistoffen für ältere Patienten (s. Abschn. 5.1.4.2).

## Datenfusion

In den vorangestellten Abschnitten wurden die Schichten für die Integration von bestehenden Datenquellen und die Konzeption neuer Datenbanken beschrieben. Der gesamte Datenstand aus den beiden Vorgängen wurde im nächsten Schritt durch nationale und internationale Standards auf eine gemeinsame Sprache gebracht. Dafür wurden nicht nur medizinisch-pharmakologische Klassifikationen und Terminologien verwendet, sondern auch neue Thesauri angelegt. Diese werden in der nachstehenden Aufstellung umrissen:

### PZN

Die *Pharmazentralnummer (PZN)* ist eine bundeseinheitliche Identifikationsnummer für die eindeutige Codierung von Fertigarzneimitteln und anderen apothekenüblichen Artikeln in Deutschland. Jedem Fertigarzneimittel (Artikel) wird von der

Informationsstelle für Arzneyspezialitäten (IFA GmbH) eine 8-stellige PZN bestehend aus sieben Ziffern und einer Prüfziffer zugeteilt, vorgeschaltet ist immer ein Minuszeichen. Sie wird in Klartext (Zahlen) mit vorangestelltem „PZN“ und als alphanumerischer Strichcode (Code 39) auf der Arzneimittelverpackung aufgebracht und kennzeichnet dieses nach Handelsname, Hersteller, Darreichungsform, Wirkstoffstärke und Packungsgröße eindeutig. Das Arzneimittel „IBUPROFEN STADA 400 mg Filmtabletten“ ist z. B. anhand der PZN „03470835“ klar identifizierbar [Inf13].

### ATC / DDD

Seit 1996 gilt das von der WHO eingeführte *Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC) / Defined-Daily-Dose (DDD)-Classification-System* als internationaler Standard für vergleichende Arzneimittelverbrauchsstudien. Im ATC-Klassifikationssystem werden die Wirkstoffe sowohl nach dem Organ oder Organsystem, auf das sie einwirken, als auch nach ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen unterteilt. Zudem wird den Wirkstoffen eine definierte Tagesdosis (DDD) zugewiesen. Die Klassifikation enthält bis zu fünf Hierarchieebenen mit einer alphanumerischen Notation (Buchstaben und Zahlen), die eine Einteilung pharmakologischer Substanzen ermöglichen. So lässt sich zum Beispiel die „Acetylsalicylsäure“ in der Anwendung als Schmerzmittel in den ATC-Code „N02BA01“ einordnen [FGZ08].

### ICD-10

Die von der WHO herausgegebene *International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)* ist die wichtigste weltweit anerkannte Diagnosenklassifikation der Medizin. Sie geht auf das 1893 von Bertillon erstellte internationale Todesursachenverzeichnis zurück und ist seither auch die Grundlage der international vergleichenden Todesursachenstatistik. Die aktuelle, zehnte Revision (ICD-10) unterscheidet in 22 Kapiteln über 12.000 Krankheitsklassen, die international akzeptierte Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung verschlüsseln. Bei der ICD-10 handelt es sich um ein einachsiges Klassifikationssystem mit bis zu fünf Hierarchiestufen und alphanumerischer Notation, d. h., die Schlüssel enthalten Buchstaben und Zahlen. Der Schlüssel „I10“ steht beispielsweise für „Essentielle (primäre) Hypertonie“ [Die08].

### MedDRA

Das *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)* ist eine inhaltsreiche und hochspezifische, standardisierte Terminologie für regulatorische Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung. Ende 1990 wurde MedDRA im Rahmen des In-



ternational Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) entwickelt, um den internationalen Informationsaustausch zwischen Zulassungsbehörden und pharmazeutischen Unternehmen zu erleichtern. Die Terminologie ist in fünf Hierarchieebenen strukturiert. Über 66.000 vorwiegend medizinische Begriffe (sog. Terme) der untersten Ebene werden über verschiedene Stufen und Pfade in 26 systematische Klassifikationen der obersten Ebene zusammengeführt. Die mittels MedDRA codierten Terme sind für eine einheitliche Klassifizierung von UAE und UAW (Nebenwirkungen) von Fertigarzneimitteln sowie für eine elektronische Erfassung und Dokumentation von großer Bedeutung. Der 6-stellige numerische Code „10019211“ ist beispielsweise mit der Nebenwirkung „Kopfschmerz“ assoziiert [Int15].

### Thesauri

Darüber hinaus wurde jeweils ein *kontrolliertes Vokabular (Thesaurus)* für die speziell in ABDAMED angegebenen Diagnosen (Krankheiten, Indikationen), Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten (Überempfindlichkeiten, Allergien) angelegt. Dies war auch für die in ROTE LISTE beschriebenen Interaktionen notwendig. Die Relevanz dieser Thesauri ergab sich aus der fehlenden Grundlage für die Standardisierung der ausschließlich in Deutsch verfassten Begriffe in den Fachinformationen. Daher wurden die medizinischen Begriffe algorithmisch aus den Fachinformationen der in ABDAMED / ROTE LISTE befindlichen Arzneimittel extrahiert, systematisch geordnet und durch Synonyme beschrieben. Diese wurden daraufhin ins Englische übersetzt und auf die codierten Terme der obigen medizinischen Ordnungssysteme MedDRA und ATC abgebildet. Die Thesauri beinhalten derzeit 2.452 Nebenwirkungen, 1.858 Kontraindikationen, 1.048 Unverträglichkeiten und über 47.700 Hinweise auf Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen.

Das Vorgehen zur Erstellung eines Thesaurus soll nun an dem Beispiel „Nebenwirkungen“ wiedergegeben werden.

#### *Semi-automatische Generierung eines kontrollierten Vokabulars für Nebenwirkungen*

In den Fachinformationen der Arzneimittel sind die zugehörigen Nebenwirkungen beschrieben. Diese wurden mittels eines implementierten Parsers (s. Alg. 1) in vier Schritten gefiltert:

1. *Laden:*

Die semantisch strukturierten Volltextinformationen zu den Nebenwirkungen aller Arzneimittel werden geladen und einzeln untersucht.

2. *Marker-Zählung:*

Die Nebenwirkungen sind mit einem sog. Marker gekennzeichnet, der aus der Zeichenkette „~n-“ besteht. Die Anzahl der Vorkommen des Markers (Markeranzahl) im Text wird ermittelt.

3. *Extrahieren:*

Die numerische Position des Markers wird gesucht, um die jeweilige Nebenwirkung von dieser Position bis zur Position des nächsten Vorkommens des Markers zu extrahieren. Der Volltext wird anschließend um die extrahierte Nebenwirkung gekürzt.

4. *Speichern und Wiederholen:*

Die extrahierte Nebenwirkung wird in einem Array gespeichert. Die ersten drei Schritte werden iterativ wiederholt, bis die Markeranzahl erreicht wird. Anschließend werden die im Array gespeicherten Nebenwirkungen in die Tabelle „nebenwirkungen-thesaurus“ eingetragen.

Jede einzelne Nebenwirkung in der Datenbank wird ins Englische übersetzt. Abschließend werden die übersetzten Nebenwirkungen auf die codierten Terme von MedDRA und ATC abgebildet und somit international zugeordnet.

Die Umsetzung des Parsens wird durch den nachstehenden Algorithmus vereinfacht dargestellt.

**Algorithmus 1** Generierung einer Thesaurus für Nebenwirkungen

```

1: function Nebenwirkungsthesaurus()
2: Nebenwirkungen = Initialisiere Array;
3: AMVolltexte = lade Nebenwirkungen;
4: for each Volltext in AMVolltexte do
5:   Markeranzahl = zähle Vorkommen des Markers im Volltext;
6:   for i = 0 to Markeranzahl - 1 do
7:     Volltext = Gib die Zeichenkette im Volltext nach dem ersten Marker zurück;
8:     Volltext = Entferne den Marker am Anfang von Volltext;
9:     Pos = Finde die Position des nächsten Markers im Volltext;
10:    Nebenwirkung = Gib die Zeichenkette im Volltext bis zur Position Pos zurück;
11:    Füge die Nebenwirkung zu den Nebenwirkungen hinzu;
12: Speichere Nebenwirkungen in der ThesaurusTabelle;

```

## Datenbanken des KALIS-DWH

Das umfassende Data Warehouse KALIS-DWH besteht aus sechs integrierten und zwei neu konzipierten Datenbanken, welche Informationen für verschiedenste Fragestellungen der Pharmakotherapie bereitstellen. Weiterhin werden relevante Metadaten für die Benutzerverwaltung und Datenanalyse in einer separaten Datenbank gespeichert. Die pharmakologischen Datenbanken des KALIS-DWH werden über die Schnittstelle zum DAWIS-M.D. mit den molekularbiologischen Datenbanken, wie z. B. DrugBank, SIDER oder KEGG, fusioniert und können unter anderem für die weiterführende Wissensgewinnung und Aufklärung in der Grundlagenforschung genutzt werden. Auf diese Art und Weise hält das homogene Data Warehouse nicht nur pharmakologische, sondern auch molekularbiologische Aspekte für effiziente und zielorientierte Analysen bereit. Durch die medizinischen Ordnungssysteme - Klassifikationen, Terminologien und Thesauri - wurden die im KALIS-DWH gehaltenen medizinischen Informationen wie Wirkstoffe, Symptome, Diagnosen, therapeutische Indikationen sowie Nebenwirkungen vereinheitlicht, codiert und zueinander in Beziehung gesetzt. Falls eine Datenbank kein Ordnungssystem besaß, so wurde eine wirkstoffbasierte Abbildung durchgeführt. Die Abbildung und Zuordnung von Codes fördert die Präzision der Dateneingabe und -verarbeitung, ist äußerst effektiv für die Interoperabilität und stellt einen einfachen Datenaustausch und somit eine einheitliche Kommunikation zwischen Anwender und KALIS sicher.

### 5.1.4 Anwendungslogik

Die serverseitige Applikationslogik ist für die algorithmische Analyse und Verarbeitung der therapielevanten Daten aus dem fusionierten KALIS-DWH zuständig. Im Vordergrund steht die elektronische Verfügbarkeit von arzneimittelbezogenen Fachinformationen assoziiert mit patientenspezifischen oder molekularbiologischen Risikofaktoren. Darauf basierend werden effiziente Therapiealgorithmen als Entscheidungshilfe bei der AMTS-Prüfung angeboten, um das Risiko einer Fehlbehandlung durch eine umfassendere und verbesserte Medikationsanalyse zu senken. Die Lebensdauer eines Informationssystems hängt aber stark vom Programmierstil ab, welcher im besten Fall eine einfache Wartung und flexible Weiterentwicklung gewährleistet. Dabei können eine objektorientierte Modularisierung der Applikationslogik und eine Auslagerung der Programmteile in aufgabenspezifische Module Abhilfe schaffen. Die aus dem modularisierten und objektorientierten Programmierparadigma hervorgehenden Vorteile sind:

- Verbesserte Wartbarkeit:

- Zentrale Anpassung und Optimierung
- Zentrale Fehlersuche und -behebung
- Höhere Stabilität und effiziente Testbarkeit
- Parallele Entwicklung von Teilaufgaben
- Einheitliche Layouts durch die Nutzung von Templates
- Parametrisierte Gestaltung

#### 5.1.4.1 Modularisierung der Anwendungslogik

Die Anwendungslogik von KALIS basiert auf dem Entwurfsmuster *Model View Controller (MVC)*, welches ursprünglich in den späten 1970er Jahren formuliert wurde, um die Daten für die Präsentation von den Methoden, die mit den Daten interagieren, zu trennen. Das MVC-Konzept stellt durch die Strukturierung der Anwendungslogik in die drei Module Modell (Model), Präsentation (View) und Steuerung (Controller) eine Lösungsschablone für wiederkehrende Entwurfsprobleme dar. Das in der Abbildung 5.8 vereinfachte MVC-Muster verteilt sich bei Webanwendungen über Browser und Server ist damit komplexer als das klassische MVC-Muster.

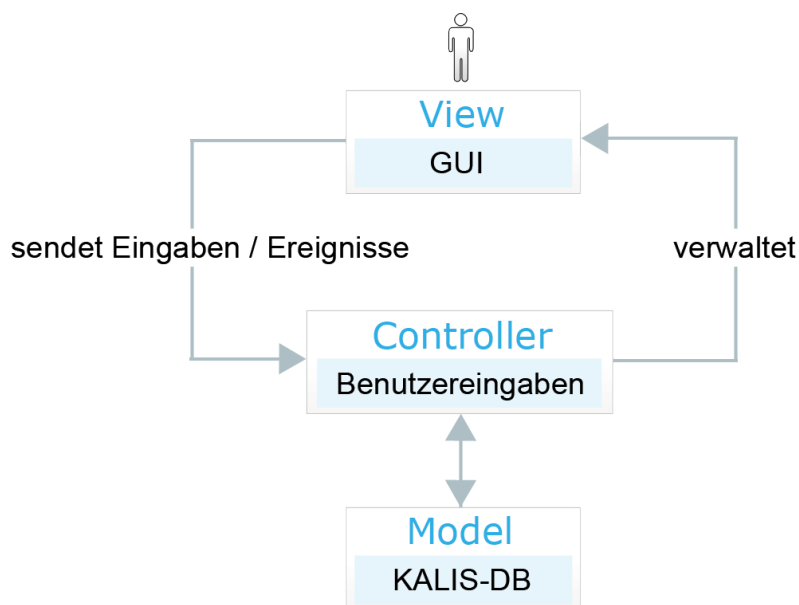


Abbildung 5.8: Das vereinfachte Entwurfsmuster MVC der Applikationslogik.

### Modell (Model)

Das Modell verarbeitet die darzustellenden Daten aus dem KALIS-DWH, welche auf dem Server lokalisiert sind. Der Zugriff auf den gesamten Datenbestand erfolgt durch verschiedenste Datenbankfunktionen, die im Ordner *inc/* liegen. Die vielfältigen Funktionen werden in domänenspezifische PHP-Dateien und Ordner gebündelt hinterlegt. Diese führen mit Hilfe des MySQL Anfragen auf dem KALIS-DWH aus, um Daten zu selektieren oder anzuzeigen. Zudem werden Utility-Funktionen für allgemeine, anwendungsnahe Aufgaben, wie z. B. die Validierung der Formulareingaben, zur Verfügung gestellt. Demnach stellt das Modell die Brücke zwischen der Präsentation und Steuerung dar.

### Präsentation (View)

Im Präsentationsmodul werden die angefragten Daten aus dem Modell oder eingebettete Objekte dargestellt, Benutzerinteraktionen über z. B. Formularelemente entgegengenommen und als HTTP-Request an die Steuerung gesendet. Dafür wurde eine ansprechende GUI im Ordner *template/* erstellt, welche über eine entsprechende Struktur und Dialoggestaltung verfügt (s. Abschn. 5.1.2). Die zusätzlichen Sprachpakete für die bilinguale GUI sind im Ordner *lang/* zu finden. Somit kennt die Präsentation sowohl die Steuerung als auch das Modell, ist aber nicht für die Weiterverarbeitung der vom Benutzer übergebenen Daten zuständig.

### Controller (Steuerung)

Das letzte und wichtigste Modul des Musters ist die Steuerung. Ihre Aufgabe ist es, Benutzerinteraktionen (Eingaben und Ereignisse) entgegenzunehmen, diese auszuwerten und entsprechend zu agieren. Dabei werden die Daten der HTTP-Requests verarbeitet und die Erstellung einer Präsentation angestoßen. Hierfür werden vielfältige Elemente der Steuerung im Ordner *includes/* bereitgestellt, die bestimmte Skripte oder Funktionen auslösen. Die *Renderview*-Datei verwaltet beispielsweise die Darstellung einer oder mehrerer Präsentationen, während die Benutzeraktionen von der *Dispatchaction*-Datei gesteuert werden. In diesem Ordner befinden sich auch weitere Dateien für die Applikation und Konfiguration.

Die objektorientierte und zugleich modulare Struktur der Applikationslogik nach dem MVC-Muster erlaubt ein einfaches und schnelles Einfügen, Modifizieren, Löschen oder Ersetzen der einzelnen Module. Darüber hinaus wird auch eine Auslagerung der Programmteile in aufgabenspezifische Module ermöglicht.

### 5.1.4.2 Aufgabenspezifische Module

Durch die Flexibilität des Systems konnten spezifische Therapiealgorithmen entsprechend der funktionalen Anforderungen (s. Abschn. 4.2.2) schnell und präzise realisiert werden. Die von KALIS angebotenen aufgabenspezifischen Module decken ein breites Anwendungsspektrum ab und können je nach Praxisfall gewinnbringend in die Beratung einfließen und so die Tätigkeit der beteiligten Heilberufler nachhaltig unterstützen.

#### Pharmakologischer Risiko-Check

Dieses Modul filtert aus den integrierten Datenbanken ABDAMED und ROTE LISTE die aktuellen pharmakologischen Informationen für die individuelle Therapie heraus. Mit dem Aktivitätsdiagramm in Abbildung 5.9 wird der potenzielle Anwendungsfall des pharmakologischen Risiko-Checks modelliert.

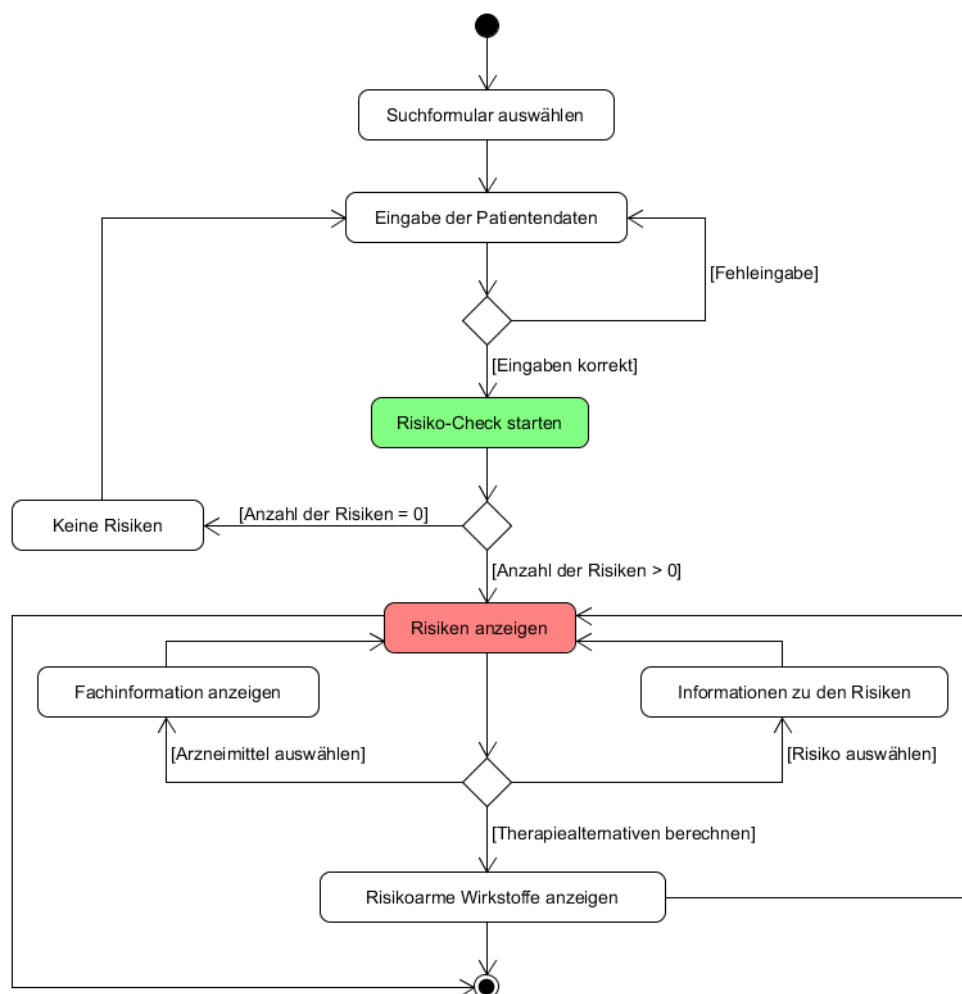


Abbildung 5.9: Vereinfachte Modellierung des pharmakologischen Risiko-Checks in einem Aktivitätsdiagramm.

Das obige Diagramm besteht aus acht Aktionen (abgerundeten Rechtecken), einem Start- und Endknoten (schwarzen Kreisen), drei Entscheidungsknoten (Rauten) und zahlreichen Kanten (Pfeilen), die den Kontrollfluss durch die Aktivität darstellen. Als erstes wählt der Benutzer ein aufgabenspezifisches Suchformular aus und gibt die patientenbezogenen Daten in die dafür vorgesehenen Textfelder ein. Ein automatisches Vervollständigen von Textfeldern schlägt während der Eingabe existierende Datenbankeinträge vor. Der erste Entscheidungsknoten ist mit zwei Bedingungen assoziiert. Falls die Eingaben korrekt eingegeben werden, ist die erste Bedingung erfüllt und der Risiko-Check kann gestartet werden. Bei einer Fehleingabe müssen die Patientendaten korrigiert werden. Nach der Aktion „Risiko-Check starten“ wird der zweite Entscheidungsknoten erreicht, welcher mit zwei Bedingungen belegt ist. Die Bedingung ist erfüllt, wenn die eingegebenen Patientendaten Risiken aufweisen. Andernfalls erhält der Benutzer die Rückmeldung, dass keine Risiken detektiert wurden. Infolgedessen besteht für ihn die Möglichkeit, die Eingaben zu modifizieren und den Risiko-Check zu wiederholen. Nach der Präsentation der risikoreichen Ergebnismenge verzweigt der Kontrollfluss entweder zum letzten Entscheidungsknoten oder Endknoten, der eine Aktivität vollständig beendet. Dem Benutzer obliegt die letzte Entscheidung, ein verordnetes Arzneimittel oder aufgetretenes Risiko auszuwählen, um sich die entsprechenden Fachinformation anzeigen zu lassen. An dieser Stelle können auch Therapiealternativen automatisch berechnet werden, die risikoarme Wirkstoffe beinhalten. Der Kontrollfluss terminiert dann wieder in der Aktion „Risiken anzeigen“ oder im Endknoten.

Hinter der Aktion „Risiko-Check starten“ verbirgt sich eine algorithmische Risikoanalyse der pharmakologischen Datenmengen mit Bezug auf die patientenbezogenen Fakten. Diese steht im Fokus der Aktivität und umfasst folgende Sicherheitsprüfungen:

1. *Unerwünschte Arzneimittelinteraktionen in zwei Datenbanken:*

Unter Einsatz von zwei anerkannten Datenbanken ABDAMED und ROTE LISTE wird die Qualitätsdichte der Interaktionen deutlich gesteigert und somit eine höhere Findungsrate und klinische Relevanz der Interaktionen erzielt. Die automatisierte Hin- und Rücksuche in ROTE LISTE basiert dabei auf dem generierten Thesaurus für Interaktionshinweise (s. Abschn. 5.1.3.1). Jede detektierte Interaktion wird mit kurz gefassten Informationen zu Mechanismus, Effekt und Maßnahmen charakterisiert. Die einzelnen Interaktionen werden dabei nach der Dringlichkeit der erforderlichen Maßnahmen klassifiziert und mittels einer Ampelsymbolik farblich gekennzeichnet. Darüber hinaus können risikoarme Therapiealternativen automatisch über die Indikationsgruppe berechnet werden, um eine Interaktion zu vermeiden.

2. *Kontraindikationen:*

Bei gestellten Diagnosen (Indikationen) und verordneten Arzneimitteln werden mehr als 1.850 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen durch den angelegten und standardisierten Thesaurus (s. Abschn. 5.1.3.1) bestimmt.

3. *Doppelverordnungen:*

Die gleichzeitige Verordnung von identischen Wirkstoffen und Wirkstoffen aus der gleichen Haupt- bzw. Nebenindikationsgruppe wird angezeigt.

4. *Nebenwirkungs-Check:*

Das auslösende Medikament einer bereits aufgetretenen Nebenwirkung als auch Verordnungskaskaden werden ermittelt. Diese Art der Symptom- und auch Therapiekontrolle erfolgt auf der Basis von über 2.400 Nebenwirkungen des angelegten und standardisierten Thesaurus (s. Abschn. 5.1.3.1).

5. *Lebensmittelunverträglichkeiten:*

Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Nahrungs- und Genussmitteln werden bestimmt und mit kurz gefassten Informationen zu Mechanismus, Effekt und Maßnahmen charakterisiert.

6. *Wirkstoffbezogene Allergien (Unverträglichkeiten):*

Aufgrund des angelegten und standardisierten Thesaurus mit über 1.000 Unverträglichkeiten (s. Abschn. 5.1.3.1) können auch Wirkstoffe, die spezifische Allergien (Reaktionen, Überempfindlichkeiten) auslösen, identifiziert werden.

7. *Schwangerschaft und Stillzeit:*

Hinweise auf Risiken und Gegenanzeigen werden bei schwangeren und stillenden Patientinnen angezeigt.

Die AMTS-Funktionen zur obigen Prüfung der Patientendaten wurden aus geeigneten Teilfunktionen aufgabenorientiert zusammengesetzt, um unnötige Interaktionen zu reduzieren (s. Abschn. 4.2.1). Zur Identifikation der Wechselwirkungen von Fertigarzneimitteln wurden z. B. die folgenden Teilfunktionen als Teil des gesamten pharmakologischen Risiko-Checks (s. Anh. B) implementiert:



---

**Algorithmus 2** Teilfunktion zur Identifikation von Wechselwirkungen

---

```

1: function Interaktionscheck(Arzneimittel, AManzahl)
2: Wechselwirkungen = Initialisiere Array;
3:  $WW_{ABDA}$  = Initialisiere Array;
4:  $WW_{RL}$  = Initialisiere Array;
5: for  $i = 0$  to  $AManzahl$  do
6:    $AMausschnitt$  = Extrahiere die Arzneimittel aus dem Array Arzneimittel ab
     dem Index  $i + 1$ ;
7:   for each Arzneimittel2 in  $AMausschnitt$  do
8:      $WW_{ABDA}$  = InteraktionscheckABDAMED(Arzneimittel[ $i$ ], Arzneimittel2);
9:      $WWanzahl_{ABDA}$  = zähle die Wechselwirkungen in  $WW_{ABDA}$ ;
10:    if ( $WWanzahl_{ABDA} > 0$ ) then
11:      Füge die  $WW_{ABDA}$  zu den Wechselwirkungen hinzu;
12:     $WW_{RL}$  = InteraktionscheckROTELISTE(Arzneimittel[ $i$ ], Arzneimittel2);
13:     $WWanzahl_{RL}$  = zähle die Wechselwirkungen in  $WW_{RL}$ ;
14:    if ( $WWanzahl_{RL} > 0$ ) then
15:      Füge die  $WW_{RL}$  zu den Wechselwirkungen hinzu;
16:  Gib die Wechselwirkungen zurück;

```

---

Beim obigen Interaktionscheck wird die übergebene Arzneimittelliste iterativ durchlaufen. Bei jedem Iterationsschritt wird das aktuelle Arzneimittel mit den restlichen Arzneimitteln der Liste, die zuvor in eine zweite Liste ( $AMausschnitt$ ) extrahiert wurden, auf unerwünschte Wechselwirkungen hin geprüft. Bei der Prüfung wird auf die Teilfunktionen „InteraktionscheckABDAMED“ (s. Alg. 3) und „InteraktionscheckROTELISTE“ zurückgegriffen. Wenn die Teilfunktionen Interaktionen detektieren, so werden diese zu den gefundenen Wechselwirkungen hinzugefügt. Abschließend werden die Informationen zu den identifizierten Wechselwirkungen zurückgegeben.

---

**Algorithmus 3** Teilfunktion zur Identifikation von Wechselwirkungen in ABDAMED

---

```

1: function InteraktionscheckABDAMED(KP1, KP2)
2:  $FSListe1$  = lade Fundstellen von  $KP1$ ;
3:  $FSListe2$  = lade Fundstellen von  $KP2$ ;
4: for each  $FS$  in  $FSListe1$  do
5:   for each  $FS2$  in  $FSListe2$  do
6:     if ( $FS[IntS] == FS2[IntS]$ ) and ( $FS[Lok] \neq FS2[Lok]$ ) then
7:        $RisikoInfos$  = Gib die Informationen zur Interaktion  $FS[IntS]$  zurück;
8:  Gib die Risikoinfos zurück;

```

---

Zu Beginn des Interaktionschecks in ABDAMED wird für beide Kombinationspartner (KP) das Vorkommen im Datenbestand ermittelt und geladen. Für jeden Kombinationspartner wird eine Liste angelegt, in der jede Fundstelle (FS) mit Interaktionsschlüssel (IntS) und zugehöriger Lokalisation (Lok) gespeichert wird. Anschließend werden die

Fundstellen beider Listen durchlaufen und miteinander verglichen. Eine Interaktion liegt dann vor, wenn zwei Fundstellen im Interaktionsschlüssel übereinstimmen, sich aber in der Lokalisation unterscheiden. Die Informationen zu dieser Interaktion werden aufgerufen und zurückgegeben.

### **Potenziell inadäquate Medikationen**

Aufgrund der im Alter veränderten Pharmakokinetik und -dynamik sowie zunehmender Multimorbidität gelten zahlreiche Medikamente als ungeeignet für ältere Menschen (> 65 Jahre), da das Risiko für etwaige Nebenwirkungen bzw. alterstypische Komplikationen den medizinischen Nutzen überwiegt. Vor dem Hintergrund des Gefährdungspotenzials, wurde dieses Modul realisiert, welches dem Anwender eine Prüfung der Medikation auf potenziell inadäquate Arzneistoffe erlaubt (s. Abb. 5.10). Dafür muss der Anwender lediglich die verordneten Medikamente in das Suchformular eingeben, die dann mit den 83 inadäquaten Arzneistoffen der konzipierten PRISCUS-Liste-DB (s. Abschn. 5.1.3.1) verglichen werden. Wenn ein inadäquater Arzneistoff vorliegt, so wird eine Bewertung angegeben, als auch alternative Arzneistoffe und Monitoringhinweise zur weiteren Behandlung empfohlen. Dies kann wiederum zu einer Minderung von UAW und einer altersgerechten Medikation beitragen.

### **Pharmakogenetische Interaktionen**

Bei der individuellen Dosisanpassung ist für den Mediziner die Kenntnis über die arzneistoffabbauenden Enzyme und die genetisch bedingten Wirkungsunterschiede im Stoffwechsel essenziell. Aufbauend auf der konzipierten CYP-P450-DB (s. Abschn. 5.1.3.1) werden anhand dieses Moduls unerwünschte pharmakogenetische Wechselwirkungen von über 600 Arzneimitteln aufgedeckt, die über dieselben oder genetisch defekte Cytochrom P450-Enzyme metabolisiert werden. Auch hier bedarf es lediglich der Eingabe der verordneten Medikamente und der Auswahl der defekten Enzyme. Durch die entsprechende individuelle Dosierung oder Auswahl der Medikamente kann die Häufigkeit von UAW gesenkt und das Ansprechen auf die Therapie verbessert werden. Diese pharmakogenetische Interaktionsprüfung kann dem Gesundheitspersonal im Speziellen in der Psychiatrie eine gute Hilfestellung leisten, in der multimorbide Patienten mit chronischen Erkrankungen häufiger mit Psychopharmaka und in der Regel weiteren Medikamenten gleichzeitig behandelt werden.

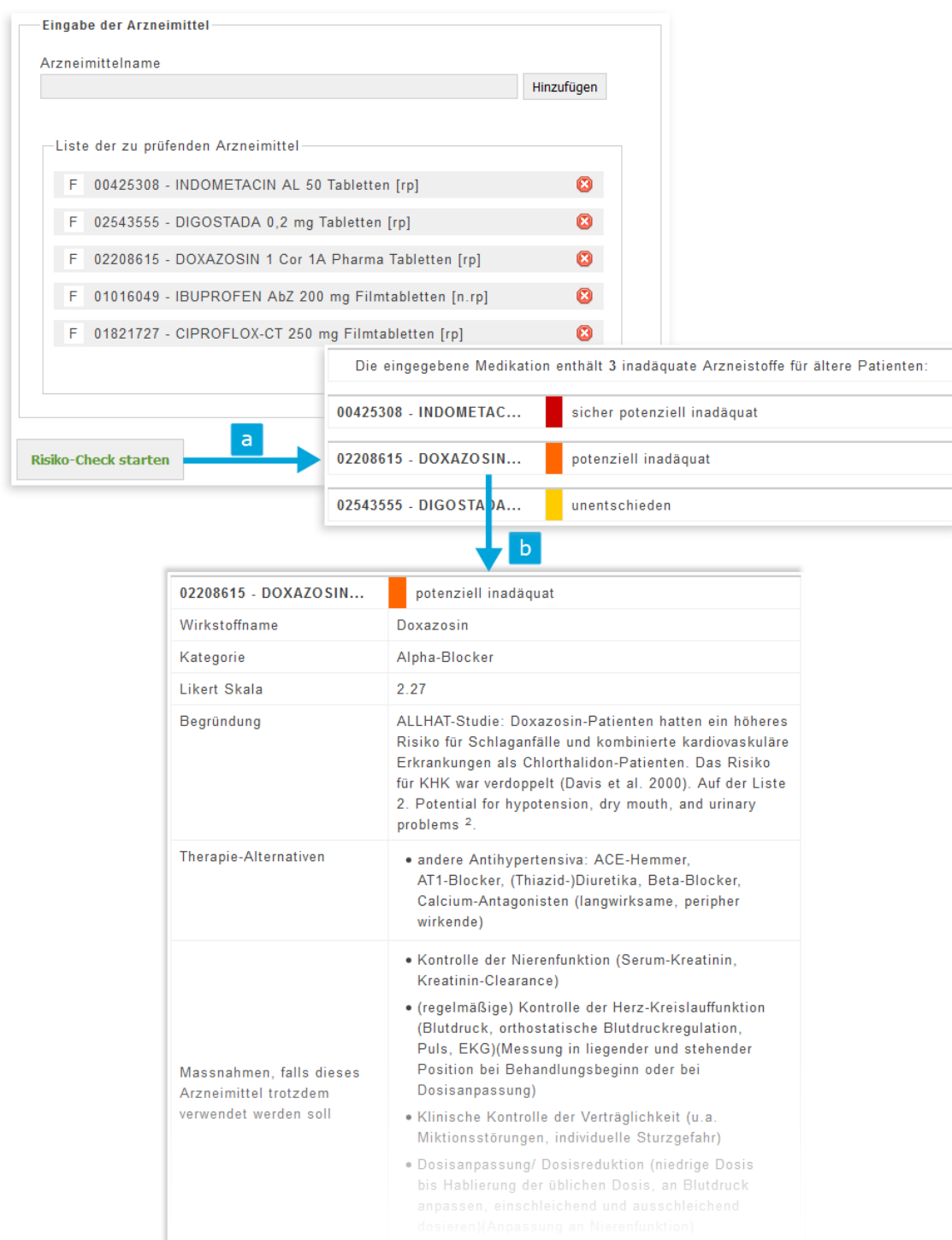


Abbildung 5.10: Suche nach potenziell inadäquaten Arzneistoffen an einem Beispiel. Die eingegebenen Arzneimittel in der Liste werden nach dem Starten des Risiko-Checks geprüft und ggf. potenziell inadäquate Arzneistoffe (a) angezeigt, deren Auswahl zu einer entsprechenden Detailansicht (b) führt.

### **Unerwünschte Arzneimittelereignisse**

Dieses Modul gewährleistet dem Anwender, insbesondere dem kritischen Patienten, eine Suche nach internationalen Fallberichten unerwünschter Ereignisse. Die internationalen Datenquellen FAERS, ARD und DPD (s. Abschn. 5.1.3.1) werden im Hinblick auf die Patientencharakteristika Geschlecht sowie Alter, Körpergröße und Gewicht mit variablen Toleranzgrenzen ( $\pm$ ) untersucht. Anschließend werden die betreffenden UAE nach der Anzahl der darauf verweisenden Fallberichte sortiert, farblich kodiert angezeigt und zu weiterführenden Informationen der ursprünglichen Quellen verlinkt.

### **Diagnosebasierter Arzneimittel-Check**

Ein patientenzentriertes Ziel stellt die präventive Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwechselwirkungen dar. Dies wird mit einer präventiven Prüfung bewerkstelligt, die erstens entsprechende Arzneimittellisten zu den gestellten Diagnosen erstellt. Als nächstes wird ein Mindest-Schweregrad ausgewählt und die jeweils in einer Liste befindlichen Arzneimittel mit den Arzneimitteln der restlichen Listen auf unerwünschte Wechselwirkungen hin überprüft. Nach der rekursiven Prüfung werden interagierende Medikamente rot gekennzeichnet, so dass eine fehlerhafte Verordnung im Vorhinein verhindert werden kann. Durch das Anklicken eines interagierenden Medikaments werden zudem seine Interaktionspartner und die erforderlichen Maßnahmen angezeigt.

### **Patientenindividueller Medikationsassistent bei Hypertonie**

Die Bedeutung evidenzbasierter Leitlinien in der Medizin nimmt zu. Für die Therapie vieler Indikationen gibt es heute Leitlinien, die dem Arzt zumindest in Standardsituationen eine gewisse Sicherheit geben. Multimorbidität und die damit verbundene Multimedikation wird in den Studien, auf denen die Leitlinienempfehlungen beruhen, in der Regel nicht abgebildet. Die üblicherweise bestehende Multimedikation kann dennoch zu schwer abschätzbaren ABP führen, wenn z. B. wirksame Therapieoptionen nicht ausgeschöpft oder ineffiziente Therapien fortgeführt werden. Therapiealgorithmen finden sich in zahlreichen Leitlinien und bieten einen idealen Ausgangspunkt für einen gut standardisierbaren, aber hochkomplexen Verordnungsprozess, welcher auch individuelle Patientenfaktoren berücksichtigt.

Deshalb wird in diesem Abschnitt die exemplarische Entwicklung eines *patientenindividuellen Medikationsassistenten für die leitlinienkonforme Therapie der Hypertonie (Bluthochdruck)* vorgestellt. Hypertonie zählt zu den Volkskrankheiten, die Folgeschäden nach

sich zieht und daher einer konsequenten Behandlung bedarf. Der Medikationsassistent soll den Arzt bei der Auswahl der Hochdruckmedikamente zur Therapie eines multimorbiden Patienten unterstützen und sich bei der Empfehlung von Medikamenten auf diejenigen beschränken, die einen hohen Diagnosescore haben. Der prädikative Diagnosescore wird unter Berücksichtigung der hausärztlichen Therapieleitlinie (Hypertonie) [Lei10] und individuellen Patientendaten berechnet. Je höher der Score ist, desto besser ist das Medikament für die Therapie geeignet. Die individualisierten, therapiegerechten Medikationsempfehlungen können dazu beitragen, das Therapieergebnis maßgeblich zu verbessern oder gar eine rückgekoppelte Therapiekontrolle in Anlehnung an die Leitlinien durchzuführen. Die komplexen Entscheidungswege in einem potenziellen Anwendungsfall des Medikationsassistenten für die Therapieauswahl werden mit dem Aktivitätsdiagramm in Abbildung 5.11 modelliert.

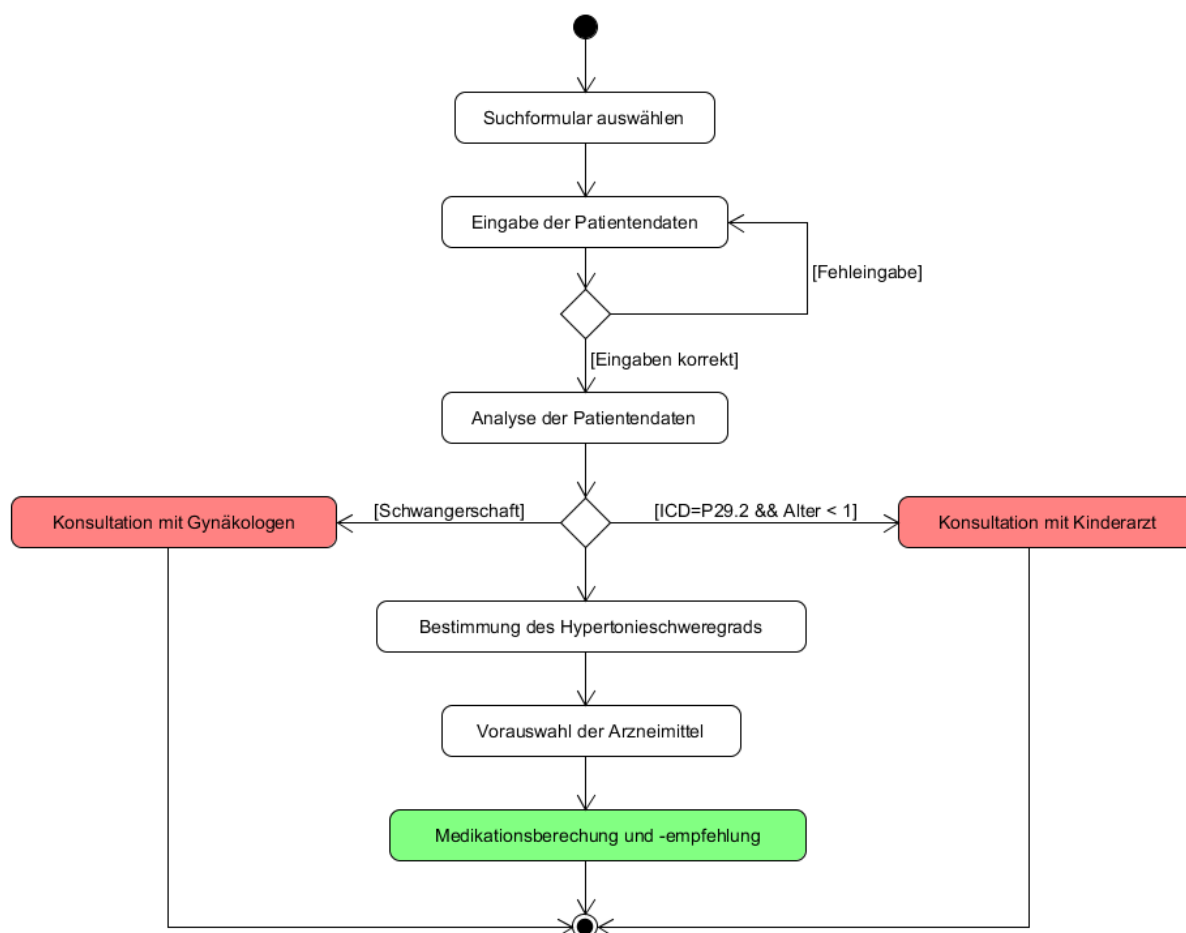


Abbildung 5.11: Vereinfachte Modellierung des patientenindividuellen Medikationsassistenten in einem Aktivitätsdiagramm.

Das obige Diagramm besteht aus acht Aktionen, einem Start- und Endknoten (schwarzen Kreisen), drei Entscheidungsknoten und zahlreichen Kanten, die den Kontrollfluss

durch die Aktivität darstellen. Auch hier wählt der Benutzer als erstes das zugehörige Suchformular aus und gibt die patientenbezogenen Daten in die dafür vorgesehenen Textfelder ein. Dazu gehören Diagnosen, Alter, Geschlecht, systolischer und diastolischer Blutdruckwert und Kreatininwert. Der erste Entscheidungsknoten ist mit zwei Bedingungen assoziiert. Falls die Eingaben korrekt eingegeben werden, ist die erste Bedingung erfüllt und Patientendaten werden nach den Vorgaben der Leitlinien analysiert. Bei einer Fehleingabe müssen die Patientendaten korrigiert werden. Nach der Aktion „Risiko-Check starten“ wird der zweite Entscheidungsknoten erreicht, welcher mit drei Bedingungen belegt ist. Die erste Abbruchbedingung ist erfüllt, wenn es sich um eine schwangere Patientin handelt. Die Betreuung der schwangeren Hypertonikerinnen erfolgt primär durch den Gynäkologen, da nahezu alle Antihypertonika Einschränkungen hinsichtlich der Anwendung bei schwangeren und/oder stillenden Frauen enthalten. Hypertonie bei Neugeborenen (P29.2) stellt die zweite Abbruchbedingung dar und zieht eine Konsultation mit dem Kinderarzt nach sich. Beide Aktionen der Konsultation verzweigen zum Endknoten. Ansonsten wird der Hypertonieschweregrad des Patienten anhand des systolischen und diastolischen Blutdruckwertes bestimmt. Nach WHO/ISH [Deu08] bzw. ESH/ESC [MDBD<sup>+</sup>07] werden die gemessenen Interventionswerte für die Blutdruckbehandlung in drei Grade (1 - 3) eingeteilt. Als nächstes werden die Arzneimittel, die zur Behandlung der Hypertonie in Frage kommen, gemäß der therapeutischen Angaben von drei verschiedenen Leitlinien [Her13, Lei10, Deu08] ausgewertet. Eine Vorauswahl geeigneter Arzneimittel für die antihypertensive Therapie wird getroffen, welche diejenigen Arzneimittel gänzlich ausschließt, deren Anwendung aufgrund einer Gegenanzeige in Bezug auf die eingegebenen Patientendaten verboten wird. Zwecks der Präzision wurden die Ausschlusskriterien mittels medizinischer Ordnungssysteme (ICD-10, ATC) aufgestellt. Abschließend wird für jedes Arzneimittel ein entsprechender Diagnosescore berechnet, der die Eignung zur Behandlung der Hypertonie unter Berücksichtigung von häufigen Begleiterkrankungen bewertet. Für die Medikationsberechnung konnte die Tabelle 5.4 herangezogen werden, die mit großer Sorgfalt erarbeitet wurde. Sie erlaubt eine Medikationsempfehlung und damit Beratung des Patienten. Der Kontrollfluss terminiert anknüpfend im Endknoten.

	Diuretika	$\beta$ -Blocker	ACE-Hemmer	Ca-Antagonist	ATII-Antagonist
Keine	3	2 (+1)	3	1	3
Herzinsuffizienz	3	3	3	-1	3
Benigne Prostatahyperplasie	0	0	1	0	0
Niereninsuffizienz	3	1	3	1	1
Adipositas/ Insulin-Resistenz	-1	1	3	1	3
Diabetes	-1	1	3	-1	3
Hyperurikämie	-1	1	1	1	1
Hyperlipidämie	-1	-1	1	1	0
Migräne	-1	3	-1	1	0
Morbus Parkinson	-1	3	1	1	0
Koronare Herzkrankheit	2	3	1	-1	0
Asthma/COLD	1	-2	1	1	0
Arterielle Verschlusskrankheit	1	-1	1	3	0

Tabelle 5.4: Wirkstoffgruppen zur Therapie von Hypertonie unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen (modifiziert nach [Lei10]). Legende: 2/3 Punkte (Medikament der ersten Wahl), 1 Punkt (gute Alternative), -1 Punkt (wird nicht bevorzugt), -2/-3 Punkte (sollte nicht gegeben werden).

### Molekularer Risiko-Check

Dieses Modul gewährt über eine Schnittstelle zum Partnersystem GraphSAW (s. Abb. 5.12) einen tieferen Einblick in die darunterliegenden biomedizinischen Netzwerke, wo Medikamente auf molekularer Ebene wirken. Zudem werden validierte praxisbezogene Arzneimitteldaten mit experimentellen molekularbiologischen Informationen fusio-

niert, um eine umfassende Arzneimittelanalyse und zugleich Filterung klinisch relevanter Interaktions- sowie Nebenwirkungswarnungen zu ermöglichen.

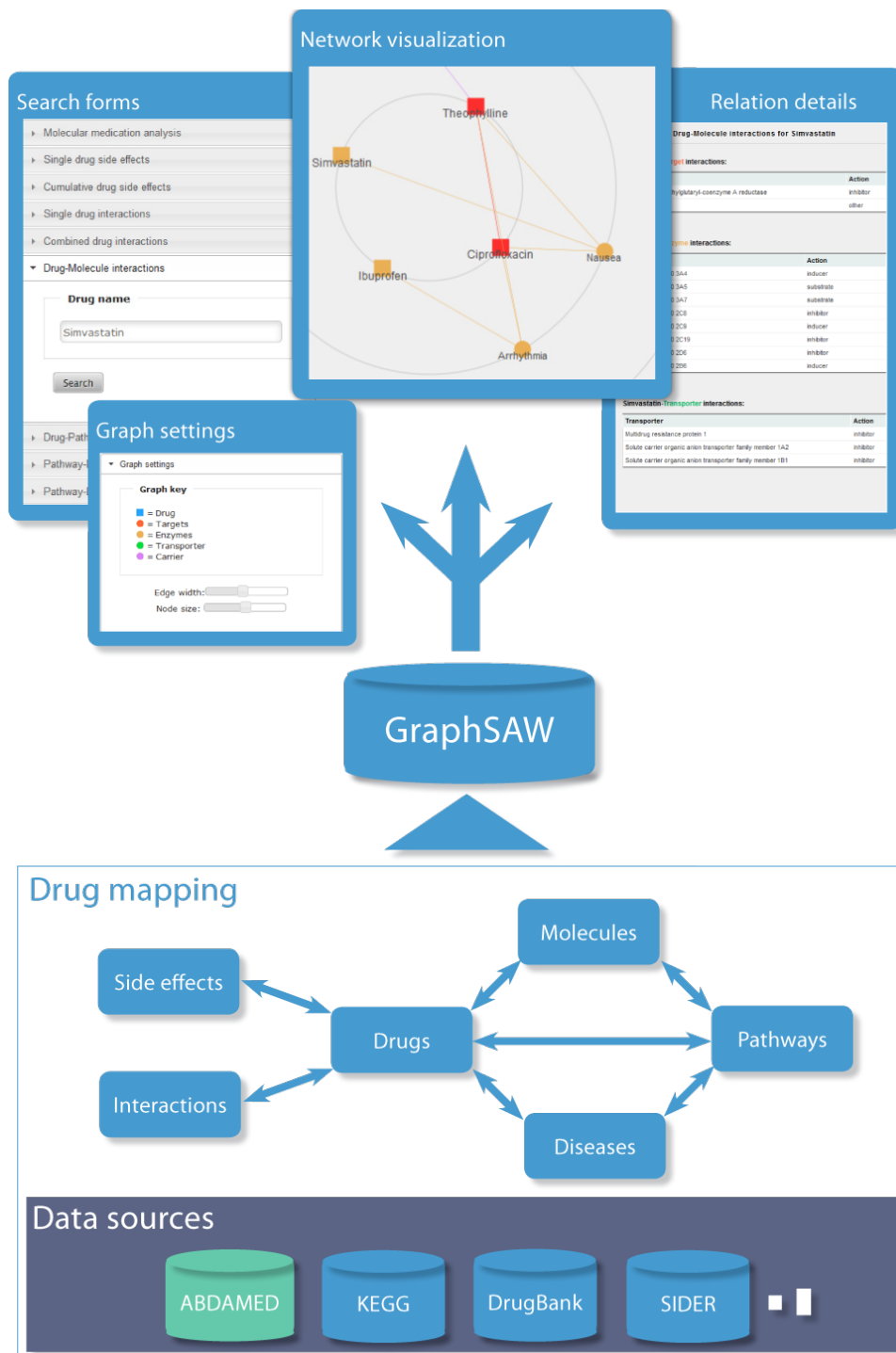


Abbildung 5.12: Eine schematische Darstellung des GraphSAW-Systems. Die Datenbasis besteht aus den im unteren Segment gelisteten Datenbanken. Die Domänen werden durch verschiedene Beziehungstypen verbunden. Auf diese Daten greift die Webapplikation zu.



*Datenintegration und -abbildung*

Für eine molekulare Risikoanalyse der Medikation ist die Betrachtung eines komplexen Netzwerkes aus Arzneistoffen, Neben- und Wechselwirkungen, Molekülen, Stoffwechselwegen und Krankheiten notwendig. Deswegen bezieht der Check Informationen aus der pharmakologischen Datenbank ABDAMED sowie den molekularbiologischen Datenquellen DrugBank, SIDER und KEGG. Die Integration der molekularbiologischen Datenquellen in das DAWIS-M.D. wurde mit der Software-Infrastruktur BioDWH durchgeführt (s. Abschn. 5.1.3.1). Danach wurden die biomedizinischen Informationen mittels internationaler Standards (ICD-10, ATC, MedDRA) oder wirkstoffbasierter Abbildung vereinheitlicht, codiert und zueinander in Beziehung gesetzt.

*Datenanalyse und -visualisierung*

Der anwendungsübergreifende Zugriff auf den Webservice von GraphSAW für die Analyse der integrierten Daten wurde über die einheitliche Schnittstelle *Representational State Transfer (REST)* realisiert. REST wurde von T. Roy Fielding in seiner Dissertation [Fie00] geprägt und bezeichnet einen Architekturstil für verteilte Hypermedia-Anwendungen, der vorhandene Technologien und Protokolle des Internets nutzt. Jedes Suchformular im molekularen Risiko-Check wird als Resource (PHP-Skript) von GraphSAW zur Verfügung gestellt, die über die URL adressiert und angesprochen werden kann. Jede Resource besitzt über die wohldefinierten HTTP-Methoden GET und POST eine generische Schnittstelle für das Anfordern und Ablegen von Daten. Mit diesen beiden Methoden kann der Check folgende Suchanfragen an GraphSAW senden:

- *Einzelne und kombinierte Arzneimittelinteraktionen:*  
Auf der Datenbasis von ABDAMED und DrugBank werden sämtliche Interaktionspartner eines Medikaments oder Interaktionspaare innerhalb der Polymedikation fusioniert und verglichen. Interagierende Arzneimittel werden in einem assoziativen Netzwerk dargestellt und in Abhängigkeit der Datenquelle farblich gekennzeichnet, alphabetisch sortiert und visualisiert.
- *Einzelne und kumulative Arzneimittelnebenwirkungen:*  
Analog zur obigen Interaktionssuche werden hier die auslösenden Medikamente einzelner und kumulativer Nebenwirkungen in ABDAMED und SIDER ermittelt und angezeigt. Dabei wird auf den angelegten und standardisierten Thesaurus für Nebenwirkungen (s. Abschn. 5.1.3.1) zurückgegriffen.
- *Biomedizinische Netzwerke:*  
Durch die nachstehenden Suchoptionen werden Informationen über die Zusammenhänge zwischen Wirkstoffen, Molekülen, Stoffwechselwegen (metabolischen Netzen) und Erkrankungen als biomedizinische Netzwerke dargestellt:

- *Arzneimittel-Molekül-Interaktionen:*  
Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff und Molekülen (Wirkorte, Enzyme, Transporter- und Träger-Proteine) können anhand des Wirkstoffnamens abgefragt werden. Diese Informationen werden aus Drugbank und DrugBank Partners abgerufen und visualisiert.
- *Arzneimittel-Stoffwechselweg bzw. Stoffwechselweg-Arzneimittel Mapping:*  
Die eingegebenen Arzneimittel werden auf die dazugehörigen Stoffwechselwege, in denen sie wirken, und umgekehrt abgebildet und visualisiert. Diese Informationen werden aus KEGG (Drugbank, PubChem, CAS, LigandBox und NIKKAJI) extrahiert. Jeweils eine der Datenbanken wird ausgewählt und dessen Trefferanzahl wie auch übereinstimmende Ergebnisse mit den restlichen Datenbanken angezeigt.
- *Stoffwechselweg-Krankheiten Netzwerk:*  
Die Suche nach einem Stoffwechselweg ist die einfachste Art und Weise in so einem komplexen Netzwerk zu suchen. Die Informationen über die Krankheiten und die dazugehörigen Arzneimittel eines eingegebenen Stoffwechselweges werden aus KEGG bezogen und visualisiert.

Ausgehend von den Benutzereingaben über eine Suchanfrage analysiert das GraphSAW-System das integrierte Wissen und wertet die Eingaben hinsichtlich Risiken aus. Die zusammenhängenden Ergebnisse der Auswertung werden in einem radialen Netzwerk aus Knoten und Kanten aufgebaut. Hierbei repräsentieren ein oder einige zentrale Knoten die Benutzereingaben, welche von den farblich gekennzeichneten Ergebnissen auf höheren Ebenen umkreist werden. Die Kanten beschreiben die Beziehungen der Knoten zueinander. Die radiale Netzwerkvisualisierung wird verwendet, um die Ergebnisse abhängig von den untersuchten Datenbanken in verschiedene Ebenen zu unterteilen. Die entsprechenden kontextsensitiven Informationen zu den Knoten und Kanten werden in Tabellen gelistet. Zudem können die Benutzereingaben in der Suchmaske und grundlegende Graph-Einstellungen nachträglich modifiziert werden.

## 5.2 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurden die Architektur und die dazugehörigen Komponenten des KALIS-Systems vorgestellt, das die Analyse von unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf der Grundlage einer pharmakologischen und molekularbiologischen Datenfusion ermöglicht.

Der erste Abschnitt befasste sich mit den notwendigen Client- und Server-Technologien für die technische Realisierung des Gesamtsystems. Danach wurden die einzelnen Komponenten erläutert. Zu Beginn konnte die modulare Struktur und Dialoggestaltung für eine komfortable Anfrage und Präsentation über eine Benutzeroberfläche veranschaulicht werden. Der nächste Abschnitt konzentrierte sich auf das Datenbanksystem und die besonders geeignete Software-Infrastruktur zur Integration und Fusion der benötigten Datenbanken in das Data Warehouse KALIS-DWH. Die modulare Struktur der Applikationslogik nach dem MVC-Entwurfsmuster und vorwiegend die aufgabenspezifischen Module wurden abschließend erörtert.



# Kapitel 6

## Datenanalyse und Anwendungsfall

In den vorausgegangenen Kapiteln wurden verschiedene Life–Science–Datenquellen vorgestellt und analysiert. Mittels einer Software-Infrastruktur wurde eine Integration durchgeführt, um ausgewählte Daten aus den verschiedenen Quellen zielorientiert in ein Data Warehouse zu überführen, auf dem dann Analysewerkzeuge zum Einsatz kommen können. Im Vordergrund dieses Kapitels steht die statistische Auswertung des integrierten Datenbestands hinsichtlich der Datenqualität. Dazu wird die Datenverteilung und Deckungsgleichheit der Neben- und Wechselwirkungen als Indikator in den pharmakologischen als auch molekularbiologischen Datenbanken analysiert. Die Ergebnisse dieser Datenanalyse sollen einen Überblick über die Vollständigkeit der Neben- und Wechselwirkungen geben und somit den Wissensgewinn durch die Informationsfusion aufzeigen. Anschließend wird ein Anwendungsfall mit echten Patientendaten durchgeführt, welcher die Medikationen auf Wechselwirkungen und arzneimittelinduzierte Krankheiten untersucht und so die Funktionalitäten des KALIS-Systems unter realen Bedingungen demonstriert.

### 6.1 Datenverteilung und Deckungsgleichheit

Die Verteilung der Wechsel- und Nebenwirkungen von Medikamenten wurde in den integrierten pharmakologischen und molekularbiologischen Datenbanken ABDAMED, Drug-Bank und SIDER analysiert, um Aussagen über die Deckungsgleichheit treffen zu können. Wie in Abbildung 6.1 zusammengefasst, hat die Analyse insgesamt 51.520 potenzielle Wechselwirkungstreffer zwischen den Medikamenten ergeben, während 29.854 (57,95 %)

der gesamten Wechselwirkungen in ABDAMED und 15.518 (30,12 %) in DrugBank enthalten sind. Demzufolge sind nur 6.148 (11,93 %) der gesamten Wechselwirkungen in beiden Datenbanken deckungsgleich. Auch die Analyse der potenziellen Nebenwirkungen von Medikamenten hat ein unerwartetes Ergebnis aufgedeckt. Die Gesamtzahl der Nebenwirkungstreffer beträgt 140.651, während 42.213 (30,01 %) der gesamten Nebenwirkungen in ABDAMED und 85.873 (61,05 %) in SIDER erfasst sind. Die Anzahl der übereinstimmenden Treffer beträgt lediglich 12.565 (8,94 %).

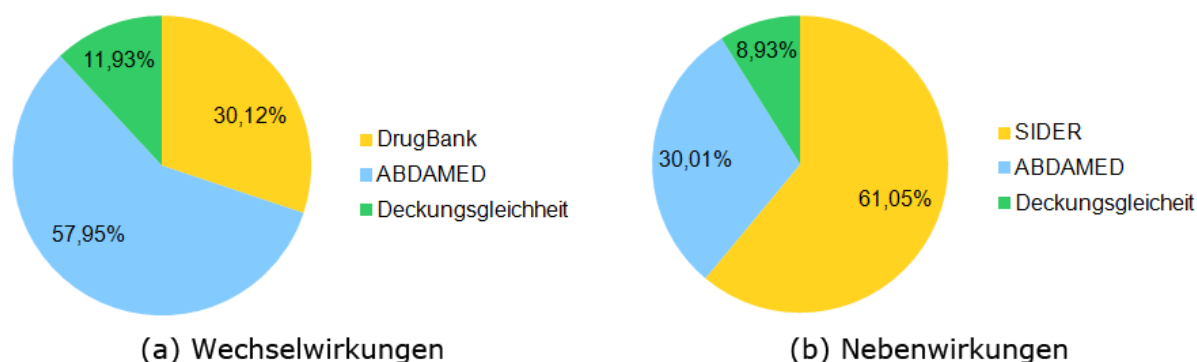


Abbildung 6.1: Verteilung der Wechsel- und Nebenwirkungen im integrierten Datenbestand.

Die Ergebnisse der Datenanalyse belegen, dass bereits durch die Fusion der Daten aus jeweils zwei Datenbanken ein stark erhöhtes Auffinden von Wechselwirkungen ( $> 30\%$ ) und Nebenwirkungen ( $> 60\%$ ) zu erwarten ist. Durch die Deckungsgleichheit kann geringe oder sogar fehlende klinische Relevanz und Spezifität der Interaktionen gesteigert werden. Die übereinstimmenden Treffer können auch als sog. Filter zur Reduktion von Interaktions- und Nebenwirkungswarnungen angesehen werden. Angesichts der Unvollständigkeit ist die Zuverlässigkeit mit nur einer Datenbank nicht gewährleistet. Daher soll im weiteren Verlauf dieses Unterkapitels einerseits geprüft werden, ob die Datenbanken auch bei den führenden Medikamenten (Top 20) eine ähnliche defizitäre Deckungsgleichheit im Hinblick auf die Wechsel- und Nebenwirkungen aufweisen. Andererseits sollen auch die beschriebenen Nebenwirkungen auf arzneimittelinduzierte Krankheiten hin untersucht werden.

### 6.1.1 Deckungsgleichheit der führenden Arzneimittel

Die Abbildung 6.2 zeigt die Datenverteilung der führenden Arzneimittel (Top 20) hinsichtlich der Wechsel- und Nebenwirkungen. Diese Arzneimittel sind im GEK-Arzneimittel-Report [GEK09] nach Anzahl der Verordnungen aufgeführt. Die vorliegende

Analyse detektierte insgesamt 1.567 Wechselwirkungstreffer. Davon sind ausschließlich 1.171 (74,73 %) in ABDAMED und 175 (11,17 %) in DrugBank vorhanden, d. h., nur 221 (14,10 %) der Wechselwirkungen sind deckungsgleich. Die Auswertung der Nebenwirkungen ergab 3.890 Treffer, wovon 1.003 (25,78 %) in ABDAMED und 2.446 (62,88 %) in SIDER erfasst sind. Auch hier wird deutlich, dass die Schnittmenge lediglich 441 (11,34 %) Treffer umfasst.

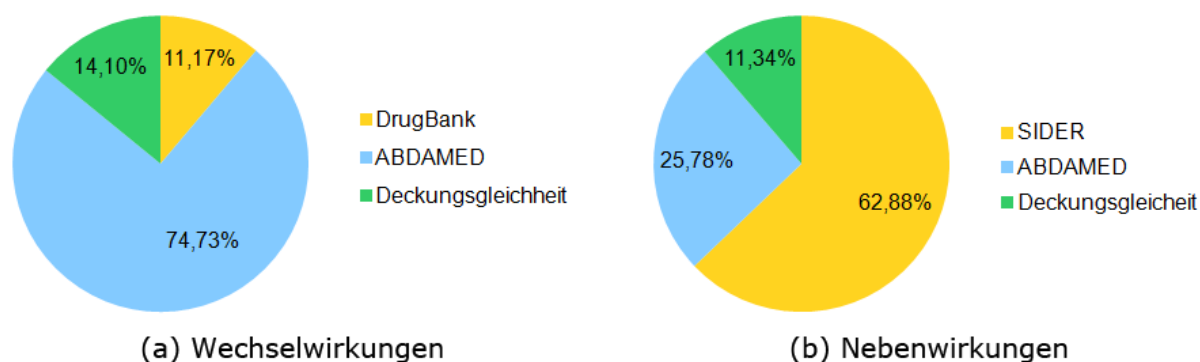


Abbildung 6.2: Datenverteilung der führenden 20 Arzneimittel hinsichtlich der Wechsel- und Nebenwirkungen.

Durch die Auswertung der Ergebnisse konnte die defizitäre Deckungsgleichheit auch bei den führenden Arzneimitteln nur bezüglich der Nebenwirkungen bestätigt werden. Es ist ersichtlich, dass das große Wechselwirkungspotenzial bei den führenden Arzneimitteln mit 88,83 % in ABDAMED nahezu ausgeschöpft wird. Daraus lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass die Erkenntnisse zu den Wechselwirkungen häufig verordneter Medikamente redaktionell besser aus wissenschaftlichen Publikationen ausgewertet und in ABDAMED eingepflegt werden. Im Gegensatz dazu ist beim Nebenwirkungspotenzial ein großer Informationsmangel mit über 60 % erkennbar. Dies ist ein Indiz für ein vermindertes und deshalb optimierungsbedürftiges Monitoring von Nebenwirkungen in Langzeit- und Kombinationstherapien durch klinische Studien.

### 6.1.2 Arzneimittelinduzierte Erkrankungen

In diesem Abschnitt sollen die Nebenwirkungen im integrierten Datenbestand von ABDAMED und SIDER auf arzneimittelinduzierte Erkrankungen hin untersucht werden. Da verschiedene Arzneimittel häufig gleiche oder bekannte Nebenwirkungen auslösen, sind im vorherigen Abschnitt 140.561 z. T. redundante Nebenwirkungstreffer ermittelt worden. Diese wurden für diese Untersuchung systematisch bereinigt, um die Redundanzen zu beseitigen. Die Untersuchung der insgesamt 6.611 redundanzfreien Nebenwir-

kungen ergab, dass 2.419 (36,59 %) der Nebenwirkungen ausschließlich in ABDAMED und 3.476 (52,58 %) in SIDER vorhanden sind. Folglich sind nur 716 (10,83 %) der Nebenwirkungen deckungsgleich in beiden Datenbanken. Zudem hat die Untersuchung gezeigt, dass es sich bei 100 von 3.135 (3,19 %) der Nebenwirkungen in ABDAMED und 63 von 4.192 (1,5 %) in SIDER um Arzneimittelkrankheiten handelt. Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass bei mindestens einer von hundert Nebenwirkungen von einer arzneimittelinduzierten Erkrankung auszugehen ist. Die Auftrittswahrscheinlichkeit dieser Erkrankungen steigt zusätzlich mit der Anzahl der Arzneimittel, die sich diese Nebenwirkungen teilen.

## 6.2 Anwendungsfall

Der folgende Anwendungsfall mit echten Praxisbeispielen soll das KALIS-System unter realen Bedingungen demonstrieren. Die Diagnosen und verordneten Medikamente sowie Medizinprodukte von elf Patienten wurden in der Arztpraxis von Dr. Felix Mayser erhoben und anonymisiert bereitgestellt. Die medizinischen Daten von zehn männlichen und einer weiblichen Patienten/-in mit einem durchschnittlichen Alter von 78 Jahren und einem durchschnittlichen Gewicht von 87 kg wurden erhoben. Bei diesen Patienten wurden 8 bis 18 Diagnosen gestellt und 5 bis 17 Medikamente gleichzeitig verordnet. Demnach waren es ältere und multimorbide Patienten, die unter regelmäßiger Polypharmazie standen. Die patientenspezifischen Daten wurden mittels der von KALIS angebotenen Module geprüft und die Anzahl der detektierten potenziellen Risiken erfasst.

Die patientenübergreifende Analyse der Arzneimittelwechselwirkungen zeigt, dass mindestens zwei potenzielle Wechselwirkungen in jeder Medikation des Patienten zu finden sind. Im Durchschnitt sind es sogar mehr als sechs potenzielle Wechselwirkungen. Dies birgt ein ernstzunehmendes Risiko für das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. In Abbildung 6.3 ist die Anzahl der Medizinprodukte, Arzneimittel und ihrer Wechselwirkungen der einzelnen Patienten dargestellt.



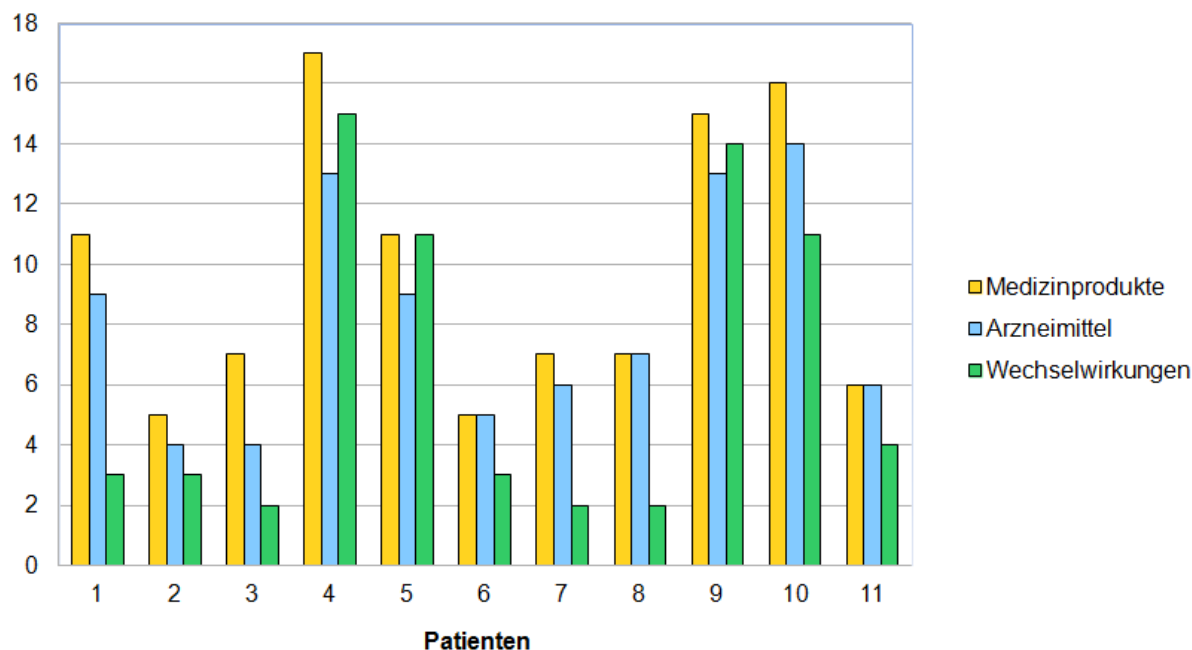


Abbildung 6.3: Anzahl der Medizinprodukte, Arzneimittel und ihrer Wechselwirkungen der einzelnen Patienten.

Noch wichtiger ist die Verhinderung von Krankheiten, die durch medikamentöse Therapien induziert werden können. Wie in Abbildung 6.4 dargelegt, lösten die verabreichten Medikamente möglicherweise 8,43 % der vorhandenen Krankheiten aus. Darüber hinaus ist bei 70,91 % der arzneimittelinduzierten Krankheiten zu beobachten, dass diese erst bei der Verabreichung von mehr als einem Medikament (kumulativ) in Erscheinung treten. Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass die Prävalenz von Erkrankungen bei jedem Patienten mit der Anzahl der verabreichten Medikamente steigt. Von weitergehendem Interesse ist hier die Frage, ob die Reduktion der Arzneimittelanzahl zu einer Verbesserung der Therapie oder zu einer Unterbehandlung, die u. U. ein weitaus größeres Risiko darstellt, führt.

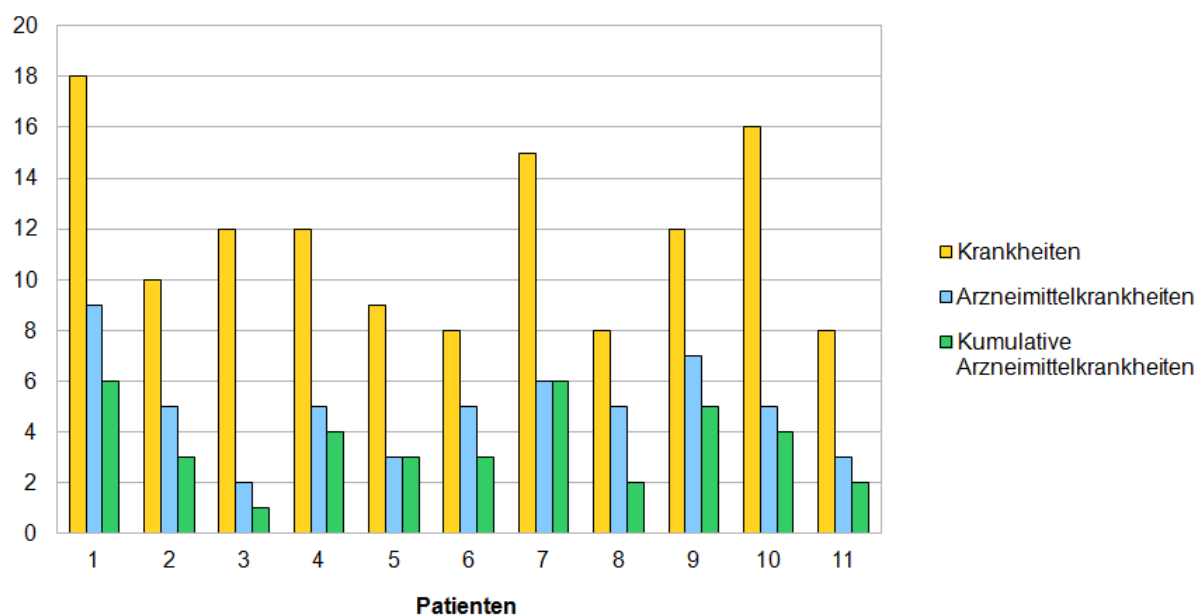


Abbildung 6.4: Anzahl der Krankheiten, Arzneimittelkrankheiten und kumulative Arzneimittelkrankheiten der einzelnen Patienten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ältere und multimorbide Patienten einem deutlich erhöhten Risiko für Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Arzneimittelkrankheiten ausgesetzt sind. Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgrund verschiedener Einflussfaktoren, wie z. B. interindividuelle genetische Differenzen, Nahrung oder Umwelt, nicht bei jedem Patienten in gleichem Ausmaß auftreten.

### 6.3 Zusammenfassung

Dieses Kapitel hat den Erkenntnis- und Wissensgewinn der Informationsfusion durch die statistische Auswertung des integrierten Datenbestands in Bezug auf die Wechsel- und Nebenwirkungen verdeutlicht. Abschließend wurde eine Risikoanalyse mit realen Daten von elf Patienten in einem Anwendungsfall durchgeführt.

Die Datenverteilung und Deckungsgleichheit der Wechsel- und Nebenwirkungen in den pharmakologischen und molekularbiologischen Datenbanken war Inhalt des ersten Unterkapitels. Die Analyse hat eine Diskrepanz zwischen ABDAMED und DrugBank oder auch SIDER bezogen auf den jeweiligen Informationsumfang zu Arzneimittelwechsel- und -nebenwirkungen aufgezeigt. Allein durch die Fusion einer pharmakologischen mit zwei molekularbiologischen Datenbanken nimmt die Qualitätsdichte an Wechselwirkungen (>

30 %) und Nebenwirkungen (> 60 %) enorm zu und erhöht auch deren Findungsrate und klinische Relevanz bei einer Risikoanalyse. Bei den führenden Arzneimitteln wurde mittels der Datenauswertung eine fehlende Deckungsgleichheit nur bezüglich der Nebenwirkungen festgestellt, die einen großen Informationsmangel von über 60 % in der pharmakologischen Datenbank ausmacht. Die Untersuchung der Nebenwirkungen in den ausgewählten Datenbanken verweist darauf, dass in ABDAMED mehr als 3 % und in SIDER mehr als 1 % der Arzneimittelkrankheiten als Nebenwirkungen deklariert werden.

Das zweite Unterkapitel beleuchtete die Medikationen von echten Patienten mit der Absicht, die angebotenen Funktionalitäten von KALIS unter realen Bedingungen zu demonstrieren, um Wechselwirkungen und arzneimittelinduzierte Krankheiten zu detektieren. Die Ergebnisse der Auswertung zeigen, dass durchschnittlich bis zu sechs potenzielle Wechselwirkungen in jeder Medikation eines älteren, multimorbiden Patienten zu finden sind. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass mehr als 8 % der bekannten Krankheiten auf die verabreichten Medikamente als potenzielle Auslöser zurückgeführt werden können.



## Kapitel 7

# Zusammenfassung und Ausblick

Bei gestellter Diagnose und medikamentöser Therapie sterben in Deutschland heute mehr als 16.000 Patienten pro Jahr an den Folgen unerwünschter Arzneimittelwirkungen, weitere 340.000 bis 720.000 erleiden vermeidbare langfristige Folgeschäden [GH09, SVR07]. Diese Zahlen werden in den nächsten Jahren durch den demographischen Wandel und die damit verbundene Alterung der Gesellschaft drastisch ansteigen. Hierfür gibt es eine Vielzahl von Gründen, die aus suboptimalen Abläufen im Medikationsprozess resultieren [Rea00]. Der Medikationsprozess wird häufig nicht als Risikoprozess wahrgenommen und so werden u. a. Wechselwirkungen und Kontraindikationen der Medikamente missachtet, die gerade bei einer Polypharmazie mit einem deutlich erhöhten Risiko verbunden sind [LBS97]. Die Häufigkeit von Arzneimittelinteraktionen steht in direktem Zusammenhang zur Anzahl verabreichter Medikamente [LB07]. Solche vermeidbare Medikationsfehler sind ein hervorstechendes Problem in der Arzneimitteltherapie einer alternden Gesellschaft, in der insbesondere Menschen über 65 Jahren häufig mehr als fünf verschiedene Medikamente gleichzeitig und langfristig verschrieben bekommen [JJK<sup>+</sup>01]. Patienten wie auch Apotheker, Mediziner und Forscher stehen bei der Vielzahl an verfügbaren Wirkstoffen und der unzureichenden Transparenz vor der kaum zu bewerkstellenden Aufgabe, mögliche Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und andere Risiken von Medikamenten evidenzbasiert zu bewerten. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen stellen dabei nicht nur ein unmittelbares gesundheitliches Risiko für die Patienten dar, sondern auch eine erhebliche ökonomische Belastung mit über 400 Mio. Euro pro Jahr für das Gesundheitssystem [SHG<sup>+</sup>02]. Dieses Problem wurde erkannt und wird nicht nur in wissenschaftlich-medizinischen Fachzeitschriften, sondern auch in diversen Medien diskutiert.

In den letzten Jahren brachte die sprunghafte Entwicklung des Themengebiets Arznei-

mitteltherapiesicherheit (AMTS) zahlreiche arzneimittelbezogene Datenbanken und Systeme in der Industrie und Wissenschaft hervor. Derzeit stehen Apothekern und Ärzten erste Arzneimittelinformationssysteme (AMIS) zur Verfügung, die auf Risiken hinweisen sollen und zum Teil auch können. Diesen AMIS liegen empirische pharmazeutisch-ökonomische Datenbanken zugrunde, die fundierte Daten zu Arzneimitteln (z. B. Fachinformation) elektronisch verfügbar machen. Solche Systeme bilden aber lediglich den Einstieg in eine neue Welt von Informationssystemen, die nicht nur die Wechsel- und Nebenwirkungen auf der Basis von empirischen Beobachtungen und Therapiestudien auswerten, sondern auch die individuellen Patienteninformationen sowie die neuen Möglichkeiten der Molekularen Biologie einbinden müssen. Die individuelle Patienteninformation führt dann unmittelbar dazu, dass gewisse Medikamente direkt auszuschließen sind, wenn beispielsweise eine Allergie oder Kontraindikation vorliegt. Die Nutzung von molekularbiologischen Daten eröffnet auch Ansätze für eine individualisierte Arzneimitteltherapie, indem z. B. das Genprofil eines Patienten erstellt wird. Gerade bei Krebstherapien spielt die Analyse des individuellen Genotyps bereits heute eine tragende Rolle bei der Reduktion von Nebenwirkungen. Es ist davon auszugehen, dass schon in wenigen Jahren für die Mehrzahl der Patienten das individuelle Genprofil vorliegen wird und somit beim Prozess der Therapieauswahl berücksichtigt werden kann. Die individuelle, effiziente Therapie wird in Zukunft auf den Säulen medizinische Patienteninformation, molekularbiologische Patienteninformation sowie empirisches pharmazeutisches Wissen beruhen und dann mittels neuartiger Informationssysteme die Analyse von unerwünschten Arzneimittelwirkungen durchführen. Diese Daten sind äußerst umfangreich und liegen weit verstreut in unterschiedlichen Datenbanken und Formaten vor. Für interdisziplinäre Fragestellungen aus den verschiedenen Fachdisziplinen Medizin, Pharmakologie und Biologie muss eine flexible Software-Infrastruktur zur Integration, Fusion und Bereitstellung der aus den Datenbanken benötigten Daten geschaffen werden. Die Integration stellte vor über zehn Jahren einen relevanten Forschungsgegenstand dar, der eine Reihe von Integrationsarchitekturen entstehen ließ. In der Molekularen Biologie als auch der Medizin hat sich der Ansatz des Data-Warehouse-Systems für die Analyse und den Zugriff auf einen heterogenen Datenbestand durchgesetzt.

Die verfügbaren Datenquellen und Informationssysteme und der etablierte Ansatz des Data-Warehouse-Systems zur Datenintegration sowie offene Fragen aus der Sicht der Entwicklung eines webbasierten Systems zur patientenindividuellen Arzneimittel-Risikoprüfung bilden Ausgangspunkt und Motivation der vorliegenden Arbeit. Verfügbare pharmakologische als auch molekularbiologische Datenquellen und darauf aufbauende Systeme mit einem hohen Stellenwert und Verbreitungsgrad in der Medizin und Biologie wurden für die Analyse herangezogen. Für die anschließende Integration wur-

den die pharmakologischen Datenbanken ABDAMED [Wer15], ROTE LISTE® [Rot15] und GELBE LISTE PHARMINDEX [Med15], die molekularbiologischen Datenquellen DrugBank [KLJ<sup>+</sup>11], SIDER [KCL<sup>+</sup>10] und KEGG [KG00] als auch die internationalen Datenbanken FAERS [U.S15], ARD [Hea15a] und DPD [Hea15b] mit Fallberichten unerwünschter Arzneimittelereignisse ausgewählt. Zwei weitere Datenbanken CYP-P450 und PRISCUS-Liste mussten neu entwickelt werden. In Anlehnung an den Ansatz des Data-Warehouse-Systems wurde eine Software-Infrastruktur zur Datenintegration entwickelt. Mittels dieser Integrationsinfrastruktur konnten die pharmakologischen, internationalen und die neu konzipierten Datenbanken in das Data Warehouse KALIS-DWH überführt werden, das über einheitliche Datenstrukturen verfügt und alle Informationen fusioniert bereitstellt. Die Integration der molekularbiologischen Datenquellen in das Data Warehouse DAWIS-M.D. [HKT<sup>+</sup>10] wurde mittels der bestehenden Software-Infrastruktur BioDWH [TKKH08] durchgeführt. Ausgehend von dem gezogenen Erkenntnisgewinn aus der Analyse wurden Anforderungen formuliert und ein universell einsetzbares Schema der Systemarchitektur entwickelt. Basierend auf dem Schema erfolgte die technische Realisierung der daraus resultierten konkreten Systemarchitektur und ihrer Komponenten. Die Analyse unerwünschter Arzneimittelwirkungen erforderte zugleich eine Auslagerung der Programmteile in aufgabenspezifische Module. Eine Datenanalyse und ein Anwendungsfall wurden abschließend durchgeführt.

Im Rahmen der Analyse der verfügbaren AMTS relevanten und molekularbiologischen Softwarelösungen wurde festgestellt, dass sie ein breites Spektrum abdecken und die Chancen auf eine umfassende AMTS erhöhen, aber auch große Differenzen und Defizite aufweisen. Die praxisbezogenen Arzneimitteldatenbanken variierten beispielsweise sowohl in ihrem Umfang und ihrer Granularität als auch in der Anzahl der detektierten Interaktionen, in der Schweregradeinteilung und der Risikoeinschätzung [RVML15, Wit13, Vit07, FVVZ<sup>+</sup>00]. Demnach sind mindestens zwei Datenbanken notwendig, um den hohen medizinisch-pharmakologischen Anforderungen voll zu entsprechen. Auch die vorgestellten AMIS setzten bei der Risikoprüfung nur eine praxisbezogene Datenbank ein und sind daher nicht kritiklos hinzunehmen. Weiterhin waren sicherheitsrelevante Module wie z. B. ein Nebenwirkungs-Check oder ein diagnosebasierter Arzneimittel-Check in der Form nicht verfügbar. Die molekularbiologischen Datenquellen beinhalten pharmakologische und biochemische Daten vieler experimenteller Arzneimittel für die Forschung und weiterführende Aufklärung in der unerwünschten Arzneimittelwirkung, generieren aber in der Regel Interaktionen ohne Risikoeinschätzung [BGR<sup>+</sup>04]. Die netzwerkorientierten Systeme bieten entweder Funktionalitäten für die Analyse von Wechselwirkungen oder Nebenwirkungen an.

Diese Untersuchungsergebnisse zeigten die Stärken und Schwächen der etablierten Daten-

banken und Systeme auf. Ausgehend von den gezogenen Erkenntnissen und Schlussfolgerungen und in Zusammenarbeit mit dem Pharmazeuten Ulrich Müller wurden anschließend die Anforderungen für das angestrebte System analysiert und formuliert, welche der Qualitätssicherung dienen als auch den fachlichen Nutzungskontext beschreiben sollten. Anhand der Anforderungen konnte ein universell einsetzbares Architekturschema für ein webbasiertes Informationssystem entwickelt werden, welches Komponenten für die Anfrage und Präsentation, Datenanalyse und Individualisierung verbindet und den Anwender dabei unterstützen soll, im individuellen Patientenfall auf der Grundlage umfangreicher Informationen und verschiedener Sicherheitsprüfungen die fachlich optimale Entscheidung zu treffen.

Auf der Basis des Architekturschemas wurde eine konkrete Systemarchitektur für ein webbasiertes System mit dem Namen KALIS [SSH12, SSH09] zur patientenindividuellen Arzneimittel-Risikoprüfung konzipiert und implementiert. Bei der Entwicklung der Software wurde das populäre V-Modell [JH09] eingesetzt, welches von Anfang an mehrere Tests in den Entwicklungszyklen vorsieht. In Zusammenarbeit mit dem Pharmazeuten Ulrich Müller wurde jeder Konstruktionsschritt durch einen korrespondierenden Testschritt validiert und verifiziert. Darüber hinaus wurde die Praxistauglichkeit in mehreren Szenarien durch die Mediziner des Ärztenetz Bielefeld e. V. und Franziskus Hospital Bielefeld evaluiert. Dies gewährleistete eine explizite Qualitätssicherung, praxisnahe Programmgestaltung und Anwenderfreundlichkeit.

Das ortsunabhängige und intuitiv bedienbare KALIS-System unterstützt sowohl das Gesundheitspersonal als auch Forscher dabei, das Potenzial der wachsenden biomedizinischen Datenmengen zu nutzen, um die Qualität der AMTS nachhaltig zu verbessern. Dabei werden pharmakologische Daten aus der Arzneimittelversorgung und molekularbiologische Daten aus der Forschung in ein neues biopharmakologisches Wissen überführt und für den Einsatz im medizinischen Alltag aufbereitet, wodurch das aktuelle Fachwissen des Gesundheitspersonals um nachprüfbarere Forschungsergebnisse ergänzt wird. Durch die Entwicklung einer neuen Software-Infrastruktur zur Datenintegration und die Nutzung der bestehenden BioDWH-Infrastruktur war es möglich, die pharmakologischen und molekularbiologischen als auch die Datenbestände mit Fallberichten UAE zusammenzuführen. Durch die Verwendung von nationalen und internationalen Standards (PZN, ATC, ICD-10, MedDRA) oder wirkstoffbasierter Abbildung konnten die integrierten und neu konzipierten Datenbestände des umfassenden Data Warehouses KALIS-DWH fusioniert und somit auf eine gemeinsame Sprachebene gebracht werden.

Die umfassende Informationsfusion ermöglicht eine Klärung spezifischer und komplexer Fragestellungen in Hinblick auf die Arzneimitteltherapie. Effiziente Therapiealgorithmen



zur Analyse von unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden über die von KALIS angebotenen aufgabenspezifischen Module bereitgestellt. Die Module decken ein breites Anwendungsspektrum ab und sollen als Entscheidungshilfe dazu dienen, das Risiko eines Medikationsfehlers durch eine umfassendere und verbesserte Medikationsanalyse zu senken. Das Modul „Pharmakologischer Risiko-Check“ unterstützt beispielsweise den Nutzer bei der Arzneimittel-Risikoanalyse durch die Prüfung der Verordnung auf unerwünschte Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen, Doppelverordnungen, wirkstoffbezogene Allergien, Nebenwirkungen, Lebensmittelunverträglichkeiten und Hinweise bei Schwangerschaft als auch Stillzeit. Die Berücksichtigung allein dieser Risiken würde nicht nur zu einer Schonung des Patienten führen, sondern auch zusätzliche Kosten des Gesundheitssystems einsparen helfen. Es ist allgemein bekannt, dass Senioren empfindlicher auf Medikamente reagieren und anfälliger für unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind, da die Nieren- und Leberfunktion im Alter abnimmt und deshalb auch der Abbau von Medikamenten in der Regel langsamer abläuft. Daher bietet das Modul „Potenziell inadäquate Medikationen“ dem Nutzer eine Hilfestellung bei Prüfung der Medikation auf potenziell ungeeignete Wirkstoffe für Patienten über 65 Jahren. Die Nutzung des Moduls würde das Gefährdungspotenzial deutlich mindern und die Lebensqualität des Patienten erheblich steigern. Es soll auch nicht unerwähnt bleiben, dass ein patientenindividueller Medikationsassistent für die leitlinienkonforme Therapie der Hypertonie in Form eines Moduls entwickelt wurde. Die daraus resultierenden individualisierten, therapiegerechten Medikationsempfehlungen können dazu beitragen, das Therapieergebnis maßgeblich zu verbessern oder gar eine rückgekoppelte Therapiekontrolle in Anlehnung an die Leitlinien durchzuführen. Neben den Arzneimittelprüfungen kann das KALIS-System über das Modul „Molekularer Risiko-Check“ auch einen detaillierteren Einblick in das betroffene biomedizinische System, wo Medikamente auf molekularer Ebene wirken, und im besten Fall auch in alternative Behandlungsmöglichkeiten geben. Durch die Fusion praxisbezogener Arzneimitteldaten mit molekularbiologischen Informationen wird beispielsweise der klinische Pharmazeut mit einem Modul ausgestattet, mit dem er nicht nur eine verbesserte Arzneimittelanalyse, sondern auch eine Filterung klinisch relevanter Interaktions- sowie Nebenwirkungswarnungen erzielen kann. Diese und weitere relevante Module für analytische Anfragen werden dem Nutzer über eine molekulare Struktur und Dialoggestaltung einer ansprechenden Benutzeroberfläche bereitgestellt.

Im Rahmen der statistischen Auswertung des integrierten Datenbestands bezogen auf die Wechsel- und Nebenwirkungen wurde ein großer Wissensgewinn durch die Informationsfusion nachgewiesen. Die Auswertungsergebnisse haben gezeigt, dass allein durch die Fusion einer pharmakologischen mit zwei molekularbiologischen Datenbanken die Qualitätsdichte an Wechselwirkungen ( $> 30\%$ ) und der Nebenwirkungen ( $> 60\%$ ) enorm

zunimmt und somit auch deren Findungsrate und klinische Relevanz bei einer Risikoanalyse. Darüber hinaus lassen weitere Ergebnisse den Schluss zu, dass bei mindestens einem von hundert Nebenwirkungen von einer arzneimittelinduzierten Erkrankung auszugehen ist. Die Untersuchungsergebnisse aus dem Anwendungsfall lassen zudem vermuten, dass durchschnittlich bis zu sechs potenzielle Wechselwirkungen in jeder Medikation eines älteren, multimorbiden Patienten zu finden sind. Zudem deuten die erzielten Ergebnisse darauf hin, dass mehr als 8 % der bekannten Krankheiten auf die verabreichten Medikamente als potenzielle Auslöser zurückgeführt werden können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass dem Nutzer mithilfe der entwickelten Software-Infrastruktur eine flexible Integration und Fusion verschiedener heterogener Datenquellen ermöglicht wird. Mittels dieser Integrationsarchitektur wird auch der Zugriff auf einen heterogenen Datenbestand für interdisziplinäre Fragestellungen erlaubt. Das in dieser Arbeit entwickelte universell einsetzbare Architekturschema soll darüber hinaus als Ausgangspunkt für die Implementierung innovativer Informationssysteme zur Analyse unerwünschter Arzneimittelwirkungen dienen. Hier ist noch einmal das webbasierte System KALIS zur patientenindividuellen Arzneimittel-Risikoprüfung besonders zu betonen, das im Rahmen dieser Arbeit implementiert wurde und auf einer umfassenden Informationsfusion aus medizinischen Patienteninformationen sowie pharmakologischem und molekularbiologischem Wissen basiert. Das praxistaugliche und nützliche KALIS-System soll allen am Medikationsprozess Beteiligten zur Verfügung gestellt werden, um das Fehlerpotenzial in der Arzneimitteltherapie durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu reduzieren und somit Folgeschäden bzw. -kosten zu verhindern als auch die Patientensicherheit zu erhöhen. Die Praxistauglichkeit des KALIS-Systems konnte bereits im Rahmen eines Patient-Relationship-Management-Programms in einem pharmazeutischen Service Center der arvato direct services Stuttgart GmbH evaluiert und verifiziert werden. Die von KALIS angebotenen Module konnten je nach Praxisfall gewinnbringend in die Patientenberatung einfließen und so die Tätigkeit der Mitarbeiter nachhaltig unterstützen. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass KALIS aufbauend auf dem Potenzial und den Möglichkeiten dazu beitragen kann, die Todesfälle durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu reduzieren, die Qualität der Arzneimittelverschreibung und somit die Arzneimitteltherapiesicherheit zu verbessern als auch die zusätzlichen Kosten für das Gesundheitssystem signifikant zu senken. Weiterhin können tiefere Einblicke in die Wirkungsgrade der molekularen Mechanismen die Grundlagenforschung vorantreiben.

Das KALIS-System wurde darüber hinaus zu einem marktfähigen Produkt weiterentwickelt. Das zugrunde liegende Unternehmenskonzept von KALIS konnte sich gegen 31 innovative Geschäftsideen bei der zweiten Auflage des OWL - Businessplanwettbewerbs startklar durchsetzen und den mit 10.000 Euro dotierten 1. Preis gewinnen. Dieses Ge-

schäftskonzept von KALIS wurde auch im Rahmen des Programms „EXIST – Existenzgründungen aus der Wissenschaft“ aus dem Bundeshaushalt sowie aus Mitteln des Europäischen Strukturfonds gefördert und positiv in den Medien hervorgehoben. Die dadurch erzielte Resonanz führte zu zahlreichen Kooperationen und/oder Verhandlungsgesprächen mit Interessenten wie beispielsweise arvato direct services Stuttgart GmbH, Ärztenetz Bielefeld e.V., parmapharm Marktförderungs GmbH & Co. KG<sup>1</sup>, Franziskus Hospital Bielefeld und SMART-Q Softwaresysteme GmbH.

Offene Fragen aus der Wissenschaft und Anforderungen aus der Wirtschaft durch das ständig wachsende Wissen erfordern in Zukunft neue Datenbanken und Ansätze. Daher bedarf es einer kontinuierlichen Weiterentwicklung und Optimierung des KALIS-Systems, um diesen Herausforderungen gerecht zu werden. Nachstehend werden prospektive Erweiterungen des KALIS-Systems beschrieben:

### **Integration zusätzlicher Datenquellen**

Im Fokus der Überlegungen steht die Integration von zusätzlichen nationalen als auch internationalen Datenquellen wie z. B. Scholz Datenbank [ePr15], ifap Datenbank [ifa15] oder Lexi-Interact® [Lex16], DRUGDEX®/DRUG-REAX® [Tho16] und Stockley's Drug Interactions [Pha16]. Die Fusion nationaler mit internationaler Datenbanken kann den Informationsumfang als auch die Qualitätsdichte von evidenzbasierten Wechsel- und Nebenwirkungen mit hoher klinischer Relevanz immens steigern. Aufgrund der fehlenden Konkordanz zwischen den Datenbanken wären jedoch internationale Standards zur Bewertung des Schweregrades und der klinischen Relevanz potenzieller Interaktionen zu definieren.

Für ein subtileres Verständnis biomedizinischer Prozesse erscheint auch die Integration weiterer Life-Science-Datenquellen plausibel. Die molekularbiologischen Datenquellen Reactome [MGG<sup>+</sup>09] und PROMISCUOUS [VEMD<sup>+</sup>10] würden beispielsweise den bereits vorhandenen Datenbestand um Informationen zu rund 1.900 menschlichen Pathways, 25.000 Arzneimitteln sowie 21.500 Arzneimittel-Protein-Interaktionen erweitern. Die Berücksichtigung auch dieser Informationen kann einen umfangreicheren und vollständigeren Blick auf die Auswahl der Therapien und Medikamente geben.

### **Konzeption neuer Datenbanken**

Angesichts des demographischen Wandels und der damit verbundenen Alterung der deutschen Bevölkerung rücken Listen mit potenziell inadäquaten Medikationen (PIM) immer weiter in den Vordergrund der Pharmakotherapie. Mit FORT<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup>Netzwerk unabhängiger Apotheken

<sup>2</sup>Fit FOR The Aged

[KTWW14] und STOPP<sup>3</sup> [LBD15] stehen neben der eingebundenen und elektronisch verfügbaren PRISCUS-Liste [HST10] zwei weitere Listen für die Bewertung von PIM zur Verfügung. Die Pflege der Informationen aus den Listen in entsprechende neu konzipierte Datenbanken würde die Weiterverarbeitung der Informationen erleichtern und die Suche nach ungeeigneten Verordnungen für ältere Patienten effizienter gestalten.

### **Implementierung weiterer Module**

Bei der Anwendung des KALIS-Systems in der Praxis hat sich gelegentlich gezeigt, dass ein Modul zur Berechnung der an die Nierenfunktion angepassten Medikamentendosis wünschenswert wäre. Daher ist eine Erweiterung des KALIS-Systems um ein aufgabenspezifisches Modul zur Einschätzung der glomerulären Filtrationsrate nach der Cockcroft-Gault-Formel [Coc76] oder MDRD<sup>4</sup>-Formel [LBL<sup>+</sup>99] vorstellbar.

Ein bundeseinheitlicher patientenbezogener Medikationsplan [KB15], der sich in der Erprobung befindet, soll die digitalen Medienbrüche aufheben und den Medikationsaustausch und die AMTS verbessern. Deshalb ist die Implementierung einer Schnittstelle für die Einbindung dieses Medikationsplans sinnvoll. An dieser Stelle wäre auch der Einsatz eines virtuellen Agenten denkbar, der den Patienten wichtige Hinweise hinsichtlich des vorliegenden Medikationsplans vermittelt.

Die modulare und flexible Struktur der KALIS-System bildet einen guten Ausgangspunkt für diese Weiterentwicklungen.

Die bestehenden Funktionalitäten des KALIS-Systems und die Realisierung dieser Erweiterungen würden die Möglichkeit eröffnen, neue und zukunftsweisende Fragestellungen zu bearbeiten und zu beantworten. Durch die Verfügbarkeit beispielsweise von weiteren Life-Science-Datenbeständen können Wissenschaftler detailliertes Wissen in der Molekularen Biologie erschließen und so eine Tür zu neuen therapeutischen Ansätzen und der Netzwerk-Pharmakologie öffnen.

---

<sup>3</sup>Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions

<sup>4</sup>Modification of Diet Renal Disease

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Ralf Hofestädt für die Vergabe eines prospektiven und hochinteressanten Promotionsthemas und seine kompetente Unterstützung im Laufe der Jahre besonders danken. Im Rahmen der Promotion hat er nicht nur mein Interesse an der Medizinischen Informatik geweckt, sondern mir auch Möglichkeiten und Freiräume geboten, meine Visionen und Ideen erfolgreich zu verwirklichen. Die vielen wertvollen Gespräche auf fachlicher und persönlicher Ebene, in denen wir mit großer Freude über das Potenzial dieser Arbeit diskutiert und neue Pläne sowie Strategien für eine Ausgründung entwickelt haben, werden mir immer als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben. Mein großer Dank gilt auch Frau Prof. Dr. Elke Zimmermann für die beständige Motivation durch die hilfreichen Ratschläge und praktischen Bezüge zur Sportmedizin sowie die Übernahme des zweiten Gutachtens.

Für sein außergewöhnliches Engagement, seiner tatkräftigen Unterstützung und sehr sachkundigen Beratung gebührt Herrn Ulrich Müller mein herzlichster Dank. Bei der Erarbeitung vieler Konzepte und Methoden als auch bei der Durchsicht dieser Arbeit, konnte ich mich stets auf ihn verlassen. Jede Phase dieser Arbeit wurde von ihm intensiv und warmherzig begleitet, was maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beitrug.

Ich bin auch den Mitarbeitern des pharmazeutischen Service Center der arvato direct services Stuttgart GmbH zu großem Dank verpflichtet. Das gilt insbesondere für Herrn Dr. Jens Härtel, Herrn Dr. Kristian Koch und Frau Heidi Siegl, die eine Evaluation der Praxistauglichkeit von KALIS im Rahmen eines Patient-Relationship-Management-Programms ermöglicht haben. Vielen Dank auch für die konstruktiven Gespräche, die zu hervorragenden Ergebnissen führten. Besonders danken möchte ich Frau Heidi Siegl für die angenehme und produktive Zusammenarbeit.

Den Medizinerinnen des Ärztenetz Bielefeld e.V. und des Franziskus Hospital Bielefeld danke ich für die Szenarien zur Evaluation der Praxistauglichkeit von KALIS. Bei Herrn Dr. Felix Mayser, Herrn Dr. Arnd Jaskulla, Herrn Dr. Rainer Schnippe und Herrn Dr. Sahin

Inci möchte ich mich für die wertvollen Anregungen und die kritischen aber konstruktiven Anmerkungen bei der Optimierung des KALIS-Systems bedanken. Insbesondere möchte ich Herrn Dr. Felix Mayser für die Bereitstellung der Praxisbeispiele danken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Daniel Zenz der SMART-Q Softwaresysteme GmbH und Herrn Olaf Wiedey und Herrn Frank Stuhldreier der parmapharm Marktförderungs GmbH & Co. KG für die zahlreichen Kooperationsgespräche.

Allen Kollegen der AG Bioinformatik / Medizinische Informatik der Technischen Fakultät in Bielefeld danke ich für das motivierende Arbeitsumfeld, anregende Diskussionen und konstruktive Kritik. Ein besonderer Dank geht an Herrn Venus Ogultarhan nicht nur für die wissenschaftliche und moralische Unterstützung, sondern auch die große Freude und den Erfolg, den wir in den letzten Jahren geteilt haben. Weiterhin will ich meinen großen Dank an Frau Sabine Klusmann, Herrn Klaus Kulitza und Frau Barbara Davis richten.

Bei den ehemaligen Studenten bedanke ich mich für die sehr guten Projekt- und Abschlussarbeiten und die Bereicherung des Projekts mit tollen neuen Datenbanken und Funktionen. Herausheben möchte ich Herrn Tobias Hoppe und Herrn Christian Henke, die immer sehr engagiert waren und eine hervorragende Arbeit geleistet haben.

Vielen unerwähnten Freunden und Kollegen danke ich außerdem für die Zeit, die wir miteinander verbringen konnten und die Unterstützung und Anregung, die sie mir auch außerhalb der Universität entgegengebracht haben. Schließlich möchte meinen Dank an alle aussprechen, die in irgendeiner Weise zu dieser Arbeit beigetragen haben.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern Rukman und Islam Shoshi für die moralische und finanzielle Unterstützung während des Studiums und der Promotion. Meinen Brüdern Arif, Albrim, Arben und Astrit Shoshi möchte ich für die konstruktiven Ratschläge und Anregungen in den letzten Jahren und für das Korrekturlesen meiner Dissertation danken. Darüber hinaus danke ich auch meiner Verlobten Violeta Sadikaj für den fürsorglichen Rückhalt und die ansteckende Lebensfreude während der Promotion.

# Anhang A

## Nützliche WWW-Adressen

Die nachfolgende Übersicht zeigt die URLs der in dieser Arbeit vorgestellten Datenquellen und Systeme.

### A.1 AMTS relevante Produkte

ROTE LISTE®	<a href="http://www.rote-liste.de">http://www.rote-liste.de</a>
GELBE LISTE PHARMINDEX	<a href="http://www.gelbe-liste.de">http://www.gelbe-liste.de</a>
ABDAMED	<a href="http://www.wuv-gmbh.de">http://www.wuv-gmbh.de</a>
AiDKlinik®	<a href="http://www.aidklinik.de">http://www.aidklinik.de</a>
SCHOLZ Datenbank Medikamentencheck	<a href="http://www.scholz-datenbank.de">http://www.scholz-datenbank.de</a>
i:fox®	<a href="http://www.ifap.de">http://www.ifap.de</a>
ID PHARMA CHECK®	<a href="http://www.id-berlin.de">http://www.id-berlin.de</a>

## A.2 Molekularbiologische Softwarelösungen

DrugBank	<a href="http://www.drugbank.ca">http://www.drugbank.ca</a>
SIDER	<a href="http://sideeffects.embl.de">http://sideeffects.embl.de</a>
KEGG	<a href="http://www.genome.jp/kegg/">http://www.genome.jp/kegg/</a>
PROMISCUOUS	<a href="http://bioinformatics.charite.de/promiscuous/">http://bioinformatics.charite.de/promiscuous/</a>
STITCH	<a href="http://stitch.embl.de">http://stitch.embl.de</a>
mediQ	<a href="http://www.mediq.ch">http://www.mediq.ch</a>

## A.3 Datenbanken mit Fallberichten UAW

ARD	<a href="http://www.hc-sc.gc.ca">http://www.hc-sc.gc.ca</a>
DPD	<a href="http://www.hc-sc.gc.ca">http://www.hc-sc.gc.ca</a>
FAERS	<a href="http://www.fda.gov">http://www.fda.gov</a>

## A.4 Softwarelösungen der Arbeitsgruppe Bioinformatik / Medizinische Informatik

KALIS	<a href="http://tunicata.techfak.uni-bielefeld.de/kalis/">http://tunicata.techfak.uni-bielefeld.de/kalis/</a>
GraphSAW	<a href="http://tunicata.techfak.uni-bielefeld.de/graphsaw/">http://tunicata.techfak.uni-bielefeld.de/graphsaw/</a>
MeSEDuA	<a href="http://agbi.techfak.uni-bielefeld.de/mesedua/">http://agbi.techfak.uni-bielefeld.de/mesedua/</a>
KATIS	<a href="http://www.komplementäre-medizin.de">http://www.komplementäre-medizin.de</a>
BioDWH	<a href="http://agbi.techfak.uni-bielefeld.de/biodwh/">http://agbi.techfak.uni-bielefeld.de/biodwh/</a>
DAWIS-M.D.	<a href="http://agbi.techfak.uni-bielefeld.de/DAWISMD/">http://agbi.techfak.uni-bielefeld.de/DAWISMD/</a>



## Anhang B

# Ausgewählter Algorithmus im Detail

Der folgende Abschnitt soll den komplexen Quellcode (Pseudocode) des ausgewählten Moduls „Pharmakologischer RisikoCheck“ darstellen.

---

**Algorithmus 4** Pharmakologischer Risiko-Check

---

```
1: function PharmakologischerRisikoCheck(Arzneimittel, Indikationen, Nebenwirkungen, Unvertraeglichkeiten, SchwangerschaftStillzeit, ArzneiNahrungsmittel)
2: AManzahl = zähle die Arzneimittel in Arzneimittel;
3: if (AManzahl > 0) then
4:   WW = Initialisiere Array;
5:   WW = Interaktionscheck(Arzneimittel, AManzahl);
6: if (AManzahl >= 2) then
7:   DV = Initialisiere Array;
8:   DV = Doppelverordnungscheck(Arzneimittel, AManzahl);
9: INDanzahl = zähle die Indikationen in Indikationen;
10: if (INDanzahl > 0) then
11:   KI = Initialisiere Array;
12:   KI = Kontraindikationscheck(Arzneimittel, Indikationen, AManzahl, INDanzahl);
13: NWanzahl = zähle die Nebenwirkungen in Nebenwirkungen;
14: if (NWanzahl > 0) then
15:   NWausloeser = Initialisiere Array;
16:   VK = Initialisiere Array;
17:   NWausloeser = Nebenwirkungsscheck(Arzneimittel, Nebenwirkungen, AManzahl, NWanzahl);
18:   VK = Kaskadencheck(Arzneimittel, Nebenwirkungen, AManzahl, NWanzahl);
19: UVanzahl = zähle die Unverträglichkeiten in Unvertraeglichkeiten;
20: if (UVanzahl > 0) then
21:   UV = Initialisiere Array;
22:   UV = Unverträglichkeitsscheck(Arzneimittel, Unvertraeglichkeiten, AManzahl, UVanzahl);
23: if (SchwangerschaftStillzeit == true) then
24:   SchStHinweise = Initialisiere Array;
25:   SchStHinweise = SchwangerschaftStillzeitscheck(Arzneimittel, AManzahl);
26: if (ArzneiNahrungsmittel == true) then
27:   ANWW = Initialisiere Array;
28:   ANWW = ArzneimittelNahrungsmittelcheck(Arzneimittel, AManzahl);
29: Gib die WW, DV, KI, NWausloeser, VK, UV, SchStHinweise, ANWW zurück;
```

---

# Anhang C

## Glossar

In diesem Abschnitt soll eine Reihe von Fachbegriffen, die in der vorliegenden Arbeit nicht durch gekennzeichnete Definitionen festgelegt wurden, zum besseren Verständnis für fachfremde Leser beitragen.

### **Bioverfügbarkeit**

Ausmaß und die Geschwindigkeit, mit denen ein Arzneistoff resorbiert wird und am Wirkort vorliegt.

### **Biotransformation / Metabolismus**

Gesamtheit aller biochemischen Veränderungen in einer Zelle oder in einem Organismus.

### **DNA (deoxyribonucleic acid) / DNS (Desoxyribonukleinsäure)**

Ein sehr großes, phosphor- und stickstoffhaltiges Molekül, das als Träger der Erbinformation (genetischer Code) durch eine Doppelhelix dient, die aus zwei komplementären Strängen von verketteten Nukleotiden besteht.

### **Enzym**

Ein Stoff, der aus biologischen Riesenmolekülen (i. d. R. Proteinen) besteht und als biochemischer Katalysator eine chemische Reaktion in lebenden Organismen beschleunigen kann.

### **Genotyp**

Gesamtheit der Erbfaktoren eines Organismus, also den vollständigen individuellen Satz von Genen.

**Halbwertszeit (bio.)**

Eine Zeitspanne, in der ein Organismus die Hälfte eines aufgenommenen Stoffes wieder ausgeschieden hat.

**Life Science (Lebenswissenschaften)**

Eine zusammenfassende Bezeichnung für verschiedene Fachdisziplinen wie Medizin, Biologie, Biochemie und Biophysik, aber auch Umweltwissenschaften, Agrartechnologie und Ernährungswissenschaften.

**Mutation**

Eine dauerhafte Veränderung des Erbgutes, die nicht durch Rekombination und Segregation entstehen.

**Oxidation**

Eine chemische Reaktion, bei der eine zu oxidierende Substanz ein oder mehrere Elektronen an eine andere Substanz abgibt.

**Phänotyp**

Erscheinungsbild eines Individuums aus direkt oder nicht direkt beobachtbaren Merkmalen (durch Erbanlagen und Umwelteinflüsse geprägt).

**Rezeptor**

Organe, Zellen oder Moleküle, die an der Wahrnehmung von externen und internen Reizen und deren Umsetzung beteiligt sind.

**Suppression**

Eine Unterdrückung bzw. Hemmung eines biologischen Ablaufs oder einer genetischen Information.

---

---

## Literaturverzeichnis

- [AF03] ARONSON, JK ; FERNER, RE: Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. In: *BMJ* 327 (2003), November, Nr. 7425, S. 1222–1225
- [AJAT02] ANDERSON, JG ; JAY, SJ ; ANDERSON, M ; TJ, Hunt: Evaluating the capability of information technology to prevent adverse drug events: a computer simulation approach. In: *J Am Med Inform Assoc* 9 (2002), Oktober, Nr. 5, S. 479–490
- [Amm01] AMMON, H: *Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen*. 4., neubearb. und erw. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2001. – ISBN 3-804-71717-9
- [Bü09] BÜLENT, E: Länger im Krankenhaus wegen Medikationsfehlern. In: *Ärzte Zeitung* (2009). – 03.12.2009
- [Bal09] BALZERT, H: *Lehrbuch der Software-Technik: Basiskonzepte und Requirements Engineering*. 3. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2009. – ISBN 978-3-8274-1705-3
- [Bal11] BALZERT, H: *Lehrbuch der Software-Technik: Entwurf, Implementierung, Installation und Betrieb*. 3. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2011. – ISBN 978-3-8274-1706-0
- [BfA02] BFARM: *Bekanntmachung über die Neufassung der Empfehlungen zur Gestaltung von Packungsbeilagen nach § 11 des Arzneimittelgesetzes (AMG) für Humanarzneimittel vom 15. März 2002*. Bundesanzeiger Nr. 78 vom 25.04.2002, 2002. – S. 9083-9086
- [BG09] BAUER, A ; GÜNZEL, H: *Data-Warehouse-Systeme: Architektur, Entwicklung, Anwendung*. 3., überarb. und aktual. Aufl. dpunkt.verlag, Heidelberg, 2009. – ISBN 987-3-89864-540-9
- [BGR<sup>+</sup>04] BERGK, V ; GASSE, C ; ROTHENBACHER, D ; LOEW, M ; BRENNER, H ; WE, Haefeli: Drug interactions in primary care: impact of a new algorithm on risk determination. In: *Clin Pharmacol Ther* 76 (2004), Juli, Nr. 1, S. 85–96

- [BHG<sup>+</sup>05] BERGK, V1 ; HAEFELI, WE ; GASSE, C ; BRENNER, H ; MARTIN-FACKLAM, M: Information deficits in the summary of product characteristics preclude an optimal management of drug interactions: a comparison with evidence from the literature. In: *Eur J Clin Pharmacol* 61 (2005), Nr. 5-6, S. 327–335
- [Bib08] BIBI, Z: Retracted: Role of cytochrome P450 in drug interactions. In: *Nutr Metab (Lond)* 5 (2008), Oktober
- [BLC<sup>+</sup>98] BATES, DW ; LEAPE, LL ; CULLEN, DJ ; LAIRD, N ; PETERSEN, LA ; TEICH, JM ; BURDICK, E ; HICKEY, M ; KLEEFIELD, S ; SHEA, B ; VANDER VLIET, M ; SEGER, DL: Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. In: *JAMA* 280 (1998), Oktober, Nr. 15, S. 1311–1316
- [BPS<sup>+</sup>10] BERTSCHE, T ; PFAFF, J ; SCHILLER, P ; KALTSCHMIDT, J ; PRUSZYDLO, MG ; STREMMEL, W ; WALTER-SACK, I ; HAEFELI, WE ; ENCKE, J: Prevention of adverse drug reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system. In: *Intensive Care Med* 36 (2010), April, Nr. 4, S. 665–672
- [Bun07] BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT: *Aktionsplan 2008/2009 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland*. 2007. – Verfügbar unter: <http://www.akdae.de/>; abgerufen am 26. Januar 2015
- [BWTB08] BOLTON, EE ; WANG, Y ; THIESSEN, PA ; BRYANT, SH: PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities. In: *Annual reports in computational chemistry* 4 (2008), Oktober, S. 217–241
- [CCS93] CODD, EF ; CODD, SB ; SALLEY, CT: Providing OLAP (on-line analytical processing) to user-analysts: An IT mandate. In: *Codd and Date* 32 (1993)
- [Cha99] CHANG, GW AND KAM, PC: The physiological and pharmacological roles of cytochrome P450 isoenzymes. In: *Anaesthesia* 54 (1999), Januar, Nr. 1, S. 42–50
- [Coc76] COCKCROFT, Gault M. DW: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. In: *Nephron* 16 (1976), Nr. 1, S. 31–41
- [Cod90] CODD, EF: *The relational model for database management: version 2*. Addison-Wesley Longman Publishing Co., Inc., 1990
- [Con97] CONRAD, S: *Föderierte Datenbanksysteme: Konzepte der Datenintegration*. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 1997. – ISBN 978-3540631767
- [CPE<sup>+</sup>97] CLASSEN, DC ; PESTOTNIK, SL ; EVANS, RS ; LLOYD, JF ; BURKE, JP: Adverse drug events in hospitalized patients. In: *JAMA* 277 (1997), Januar, Nr. 4, S. 301–306

- [DCRN+03] DORMANN, H ; CRIEGEE-RIECK, M ; NEUBERT, A ; EGGER, T ; GEISE, A ; KREBS, S ; SCHNEIDER, T ; LEVY, M ; HAHN, E ; BRUNE, K: Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission : dimensions and consequences of a dilemma. In: *Drug Saf* 26 (2003), Nr. 5, S. 353–362
- [Deu08] DEUTSCHE HOCHDRUCKLIGA E.V. DHL® - DEUTSCHE HYPERTONIE GESELLSCHAFT: *Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie*. AWMF Leitlinienregister Nr. 046/001; Entwicklungsstufe 2., 2008. – Verfügbar unter: <http://leitlinien.net>; aktualisiert: Juni 2008
- [Die03] DIETRICH, CG AND GEIER, A AND OUDE ELFERINK, RP: ABC of oral bioavailability: transporters as gatekeepers in the gut. In: *Gut* 52 (2003), Dezember, Nr. 12, S. 1788–1795
- [Die08] DIEPGEN, TL: *Grundwissen Epidemiologie, medizinische Biometrie und medizinische Informatik*. Verlag Hans Huber, Bern, 2008. – ISBN 978–3–456–84180–9
- [Dip11] DIPPL, H: *Hepatische Cytochrom-Wechselwirkungen von pharmakologischen Substanzen-Eine Literaturrecherche für den Zeitraum 2000-2008*, Regensburg, Universität Regensburg, Diss., 2011
- [Dos15] DOSING GMBH: *AiDKlinik®*. 2015. – Verfügbar unter: <http://www.aidklinik.de>; abgerufen am 26. Juli 2015
- [EA00] EDWARDS, IR ; ARONSON, JK: Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. In: *Lancet* 356 (2000), Oktober, Nr. 9237, S. 1255–1259
- [EBE+01] EBBESEN, J ; BUAJORDET, I ; ERIKSEN, J ; BRØRS, O ; HILBERG, T ; SVAAR, H ; SANDVIK, L: Drug related death in a department of internal medicine. In: *Arch Intern Med* 161 (2001), Oktober, Nr. 19, S. 2317–2323
- [ENS02] ELMASRI, R ; NAVATHE, SB ; SHAFIR, A: *Grundlagen von Datenbanksystemen*. 3., überarb. Aufl. Pearson Studium, München, 2002. – ISBN 3–8273–7021–3
- [EPC+98] EVANS, RS ; PESTOTNIK, SL ; CLASSEN, DC ; CLEMMER, TP ; WEAVER, LK ; ORME, JF J. ; LLOYD, JF ; JP, Burke: A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. In: *N Engl J Med* 338 (1998), Januar, Nr. 4, S. 232–238
- [ePr15] EPRAX AG: *SCHOLZ Datenbank*. 2015. – Verfügbar unter: <http://www.scholz-datenbank.de>; abgerufen am 26. Juli 2015
- [Ern00] ERNST, H: *Grundlagen und Konzepte der Informatik*. Friedr. Vieweg & Sohn Verlag, Braunschweig/Wiesbaden, 2000. – ISBN 3–528–05717–3

- [Fü04] FÜSGEN, I: Folgen von Nebenwirkungen und Interaktionen für die Lebensqualität. In: *Geriatric-Journal* 6 (2004), April, Nr. 4, S. 41–45
- [FGZ08] FRICKE, U ; GÜNTHER, J ; ZAWINELL, A: *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. ATC-Index mit DDD-Angaben.* WiDO, Bonn, 2008. – ISBN 978–3–922093–47–3
- [Fie00] FIELDING, RT: *Architectural Styles and the Design of Network-based Software Architectures*, Irvine, University of California, Diss., 2000
- [Fro99] FROMM, MF AND KIM, RB AND STEIN, CM AND WILKINSON, GR AND RODEN, DM: Inhibition of P-glycoprotein-mediated drug transport: A unifying mechanism to explain the interaction between digoxin and quinidine. In: *Circulation* 99 (1999), Februar, Nr. 4, S. 552–557
- [FVVZ+00] FULDA, TR ; VALUCK, RJ ; VANDER ZANDEN, J ; PARKER, S ; BYRNS, PJ: Disagreement among drug compendia on inclusion and ratings of drug–drug interactions. In: *Curr Ther Res* 61 (2000), August, Nr. 8, S. 540–548
- [FWBRB07] FAESKORN-WOYKE, H ; BERTELSMEIER, B ; RIEMER, Petra ; BAUER, E: *Datenbanksysteme: Theorie und Praxis mit SQL2003, Oracle und MySQL.* Pearson Studium, München, 2007. – ISBN 978–3–8273–7266–6
- [GEK09] GEK - GMÜNDER ERSATZKASSE: *GEK-Arzneimittel-Report 2009.* 2009. – Verfügbar unter: <https://www.barmer-gek.de/>; abgerufen am 15. Juni 2014
- [GFMO05] GRANDT, D ; FRIEBEL, H ; MÜLLER-OERLINHAUSEN, B: Arzneitherapie(un)sicherheit: Notwendige Schritte zur Verbesserung der Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie. In: *Dtsch Arztebl* 102 (2005), Februar, Nr. 8, S. A509–515
- [GH09] GLAESKE, G ; HOFFMANN, F: Der "Wettbewerb" der Leitlinien bei älteren Menschen - Multimorbidität und Polypharmazie als Problem. In: *NeuroGer* 6 (2009), Nr. 3, S. 115–122
- [GK00] GUGELER, N ; KLOTZ, U: *Einführung in die Pharmakokinetik: Pharmakokinetische Grundkenntnisse, Prinzipien und ihre klinische Bedeutung, Terminologie und Tabellen pharmakokinetischer Daten.* 2., neubearb. Aufl. Govi-Verlag, Frankfurt am Main, 2000. – ISBN 3–7741–0846–3
- [GRFS15] GALPERIN, MY ; RIGDEN, DJ ; FERNÁNDEZ-SUÁREZ, XM: The 2015 Nucleic Acids Research Database Issue and molecular biology database collection. In: *Nucleic Acids Res* 43 (2015), Januar, Nr. Database issue, S. D1–5
- [Hea15a] HEALTH CANADA: *Adverse Reaction Database (ARD).* 2015. – Verfügbar unter: <http://www.hc-sc.gc.ca/>; abgerufen am 16. November 2015



- [Hea15b] HEALTH CANADA: *Drug Product Database (DPD)*. 2015. – Verfügbar unter: <http://www.hc-sc.gc.ca/>; abgerufen am 16. November 2015
- [Hel10] HELLMANN, G: *Elektronische Arzneimitteltherapiesicherheitsprüfung*. Deutsche Krankenhaus Verlagsgesellschaft mbH, Düsseldorf, 2010. – ISBN 978-3-940001-73-3
- [Her13] HEROLD, G: *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Gerd Herold, Köln, 2013. – ISBN 978-3-9814660-2-7
- [HFR<sup>+</sup>07] HOLDSWORTH, MT ; FICHTL, RE ; RAISCH, DW ; HEWRYK, A ; BEHTA, M ; MENDEZ-RICO, E ; WONG, CL ; COHEN, J ; BOSTWICK, S ; GREENWALD, BM: Impact of computerized prescriber order entry on the incidence of adverse drug events in pediatric inpatients. In: *Pediatrics* 120 (2007), November, Nr. 5, S. 1058–1066
- [HGM<sup>+</sup>10] HAFNER, V ; GRÜN, C ; MARKERT, C ; CZOCK, D ; MIKUS, G ; HAEFELI, WE: Arzneimittelinteraktionen. In: *Der Internist* 51 (2010), März, Nr. 3, S. 359–370
- [HK06] HACH, I ; KIRCH, W: *Grundwissen Klinische Pharmakologie / Pharmakotherapie*. Verlag Hans Huber, Bern, 2006. – ISBN 3-456-84184-1
- [HKT<sup>+</sup>10] HIPPE, K ; KORMEIER, B ; TÖPEL, T ; JANOWSKI, Sn ; HOFESTÄDT, R: DAWIS-MD-A Data Warehouse System for Metabolic Data. In: *GI Jahrestagung (2)* 2010 (2010), S. 720–725
- [Hof00] HOFFMEYER, S AND BURK, O AND VON RICHTER, O AND ARNOLD, HP AND BROCKMÖLLER, J AND JOHNE, A AND CASCORBI, I AND GERLOFF, T AND ROOTS, I AND EICHELBAUM, M AND BRINKMANN, U: Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. In: *Proc Natl Acad USA* 97 (2000), März, Nr. 7, S. 3473–3478
- [HSS92] HARTWIG, SC ; SIEGEL, J ; SCHNEIDER, PJ: Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. In: *Am J Hosp Pharm* 49 (1992), Nr. 0, S. 2229–2232
- [HST10] HOLT, S ; SCHMIEDL, S ; THÜRMAN, P: Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. In: *Dtsch Arztebl Int* 107 (2010), August, Nr. 31-32, S. 543–551
- [ID 15] ID INFORMATION UND DOKUMENTATION IM GESUNDHEITSWESEN GMBH & CO. KGAA: *ID PHARMA CHECK®*. 2015. – Verfügbar unter: <http://www.id-berlin.de>; abgerufen am 28. Juli 2015
- [ifa15] IFAP SERVICE-INSTITUT FÜR ÄRZTE UND APOTHEKER GMBH: *i:fox®*. 2015. – Verfügbar unter: <http://www.ifap.de>; abgerufen am 26. Juli 2015

- [Inf13] INFORMATIONSTELLE FÜR ARZNEISPEZIALITÄTEN - IFA GMBH: *Technische Hinweise zur PZN-Codierung*. 2013. – Verfügbar unter: <http://www.pzn8.de/>; abgerufen am 22. Februar 2015
- [Ing04] INGELMAN-SUNDBERG, M: Human drug metabolising cytochrome P450 enzymes: properties and polymorphisms. In: *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 369 (2004), Januar, Nr. 1, S. 89–104
- [Ing05] INGELMAN-SUNDBERG, M: The human genome project and novel aspects of cytochrome P450 research. In: *Toxicol Appl Pharmacol* 207 (2005), September, Nr. 2, S. 52–56
- [Int15] INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. 2015. – Verfügbar unter: <http://www.meddra.org/>; abgerufen am 22. Februar 2014
- [JH09] JOHNER, C ; HAAS, P: *Praxishandbuch IT im Gesundheitswesen: Erfolgreich einführen, entwickeln, anwenden und betreiben*. Carl Hanser Verlag, München, 2009. – ISBN 978-3-446-41556-0
- [JJK<sup>+</sup>01] JÖRGENSEN, T ; JOHANSSON, S ; KENNERFALK, A ; WALLANDER, MA ; SVÄRDSUDD, K: Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. In: *Ann Pharmacother* 35 (2001), September, Nr. 9, S. 1004–1009
- [Kö11] KÖSTLBACHER, A: *Eine Informationssystem-Infrastruktur für das Therapeutische Drug Monitoring*, Regensburg, Universität Regensburg, Diss., 2011
- [KB15] KRÜGER-BRAND, HE: Arzneimitteltherapie: Medikationsplan für mehr Sicherheit. In: *Dtsch Arztebl* 112 (2015), Nr. 35-36, S. A1410
- [KCD99] KOHN, LT ; CORRIGAN, JM ; DONALDSON, MS: To Err is Human: Building A Safer Health System. In: *National Academy Press* (1999), November
- [KCL<sup>+</sup>10] KUHN, M ; CAMPILLOS, M ; LETUNIC, I ; JENSEN, LJ ; BORK, P: A side effect resource to capture phenotypic effects of drugs. In: *Mol Syst Biol* 6 (2010), Januar, S. 343
- [KE06] KEMPER, A ; EICKLER, A: *Datenbanksysteme: Eine Einführung*. 6., aktual. und erw. Aufl. Oldenbourg Verlag, München/Wien, 2006. – ISBN 978-3-486-57690-0
- [KG00] KANEHISA, M ; GOTO: KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes. In: *Nucleic Acids Res* 28 (2000), Januar, Nr. 1, S. 27–30

- [KGS<sup>+</sup>14] KANEHISA, M ; GOTO, S ; SATO, Y ; KAWASHIMA, M ; FURUMICHI, M ; TANABE, M: Data, information, knowledge and principle: back to metabolism in KEGG. In: *Nucleic Acids Res* 42 (2014), Januar, Nr. Database issue, S. D199–205
- [KJF<sup>+</sup>06] KAUSHAL, R ; JHA, AK ; FRANZ, C ; GLASER, J ; SHETTY, KD ; JAGGI, T ; MIDDLETON, B ; KUPERMAN, GJ ; KHORASANI, R ; TANASIJEVIC, M ; BATES, DW ; BRIGHAM ; GROUP, Women's Hospital CPOE W.: Return on Investment for a Computerized Physician Order Entry System. In: *J Am Med Inform Assoc* 13 (2006), Juni, Nr. 3, S. 261–266
- [KLJ<sup>+</sup>11] KNOX, C ; LAW, V ; JEWISON, T ; LIU, P ; LY, S ; FROLKIS, A ; PON, A ; BANCO, K ; MAK, C ; NEVEU, V ; DJOUMBOU, Y ; EISNER, R ; GUO, AC ; WISHART, DS: DrugBank 3.0: a comprehensive resource for 'omics' research on drugs. In: *Nucleic Acids Res* 39 (2011), Januar, Nr. Database issue, S. D1035–1041
- [KMSL<sup>+</sup>07] KRÄHENBÜHL-MELCHER, A ; SCHLIENGER, R ; LAMPERT, M ; HASCHKE, M ; DREWE, J ; KRÄHENBÜHL, S: Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. In: *Drug Saf* 30 (2007), Nr. 5, S. 379–407
- [Koh06] KOHLEN, K: *Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen im höheren Lebensalter: Auswertung der Daten zweier Rostocker internistischer Kliniken im Zeitraum 1998 bis 2002 im Rahmen des Forschungsprojektes "Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zu Krankenhausaufnahmen führen"*, Rostock, Universität Rostock, Diss., 2006
- [KRRT98] KIMBAL, R ; REEVES, L ; ROSS, M ; THORNTHWAITTE, W: *The data warehouse lifecycle toolkit*. John Wiley & Sons, New York, 1998
- [KSPF<sup>+</sup>14] KUHN, M ; SZKLARCZYK, D ; PLETSCHER-FRANKILD, S ; BLICHER, TH ; MERING, C von ; JENSEN, LJ ; BORK, P: STITCH 4: interaction networks of chemicals and proteins. In: *Nucleic Acids Res* 42 (2014), Januar, Nr. Database issue, S. D401–407
- [KTWW14] KUHN-THIEL, AM ; WEISS, C ; WEHLING, M: Consensus validation of the FORTA (Fit fOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. In: *Drugs Aging* 31 (2014), Februar, Nr. 2, S. 131–140
- [Kuh09] KUHLMEY, A: Spezielle Versorgungsanforderungen bei älteren und alten Menschen. In: *Z Gerontol Geriat* 42 (2009), Dezember, Nr. 6, S. 425–431
- [Kur92] KURBEL, K: *Entwicklung und Einsatz von Expertensystemen. Eine anwendungsorientierte Einführung in wissensbasierte Systeme*. 2., verb. Aufl. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 1992. – ISBN 978-3-540-55237-6

- [LB07] LEMMER, B ; BRUNE, K: *Pharmakotherapie: Klinische Pharmakologie*. 13., überarb. und aktual. Aufl. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007. – ISBN 3-540-34180-3
- [LBD15] LANG, PO ; BOLAND, B ; DALLEUR, O: Prescribing inappropriate medication: the new STOPP/START criteria. In: *Rev Med Suisse* 11 (2015), November, Nr. 494, S. 2115–2123
- [LBL<sup>+</sup>99] LEVEY, AS ; BOSCH, JP ; LEWIS, JB ; GREENE, T ; ROGERS, N ; ROTH, D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. In: *Ann Intern Med* 130 (1999), März, Nr. 6, S. 461–470
- [LBM11] LAGNER, A ; BORCHERT, HH ; MEHNERT, W: *Biopharmazie: Pharmakokinetik - Bioverfügbarkeit - Biotransformation; mit 98 Tabellen*. 4., vollig neu bearb. und erw. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2011. – ISBN 978-3-8047-2554-6
- [LBS97] LESAR, TS ; BRICELAND, L ; STEIN, DS: Factors related to errors in medication prescribing. In: *JAMA* 277 (1997), Januar, Nr. 4, S. 312–317
- [Leh05] LEHMANN, TM: *Handbuch der Medizinischen Informatik*. 2., vollständig neu bearb. Aufl. Hanser Verlag, München, 2005. – ISBN 978-3-44-622701-9
- [Lei10] LEITLINIENGRUPPE HESSEN: *Hausärztliche Leitlinie Hypertonie*. 2010. – Verfügbar unter: <http://www.pmvforschungs-gruppe.de/>; abgerufen am 22. Februar 2012
- [Lex16] LEXI-COMP INC.: *Lexicomp Online®*. 2016. – Verfügbar unter: <http://www.wolterskluwercoi.com>; abgerufen am 16. Januar 2016
- [Lin00a] LINTHICUM, DS: *B2B Application Integration*. Addison Wesley, Boston et al., 2000. – ISBN 978-0-201-70936-0
- [Lin00b] LINTHICUM, DS: *Enterprise Application Integration*. Addison Wesley, Boston et al., 2000. – ISBN 978-0201615838
- [LKD<sup>+</sup>14] LAW, V ; KNOX, C ; DJOUMBOU, Y ; JEWISON, T ; GUO, AC ; LIU, Y ; MACIEJEWSKI, A ; ARNDT, D ; WILSON, M ; NEVEU, V ; TANG, A ; GABRIEL, G ; LY, C ; ADAMJEE, S ; DAME, ZT ; HAN, B ; ZHOU, Y ; WISHART, DS: DrugBank 4.0: shedding new light on drug metabolism. In: *Nucleic Acids Res* 42 (2014), Januar, Nr. Database issue, S. D1035–1097
- [LMH10] LÜLLMANN, H ; MOHR, K ; HEIN, L: *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen*. 17., vollständig überarb. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2010. – ISBN 987-3-13-368517-7

- [LN07] LESER, U ; NAUMANN, F: *Informationsintegration. Architekturen und Methoden zur Integration verteilter und heterogener Datenquellen.* dpunkt.verlag, Heidelberg, 2007. – ISBN 978-3-89864-400-6
- [MDBD<sup>+</sup>07] MANCIA, G ; DE BACKER, G ; DOMINICZAK, A ; CIFKOVA, R ; FAGARD, R ; GERMANO, G u. a.: 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). In: *J Hypertens* 25 (2007), Juni, Nr. 6, S. 1105–1187
- [Med15] MEDIZINISCHE MEDIEN INFORMATIONS GMBH: *GELBE LISTE PHARMINDEX.* 2015. – Verfügbar unter: <http://www.gelbe-liste.de>; abgerufen am 16. Juli 2015
- [MGG<sup>+</sup>09] MATTHEWS, L ; GOPINATH, G ; GILLESPIE, M ; CAUDY, M ; CROFT, D ; BONO, B de ; GARAPATI, P ; HEMISH, J ; HERMJAKOB, H ; JASSAL, B ; KANAPIN, A ; LEWIS, S ; MAHAJAN, S ; MAY, B ; SCHMIDT, E ; VASTRIK, I ; WU, G ; BIRNEY, E ; STEIN, L ; P, D'Eustachio: Reactome knowledgebase of human biological pathways and processes. In: *Nucleic Acids Res* 37 (2009), Januar, Nr. Database issue, S. D619–622
- [MGK<sup>+</sup>13] MUTSCHLER, E ; GEISSLINGER, G ; KROEMER, Heyo K. ; MENZEL, Sabine ; RUTH, Peter: *Mutschler Arzneimittelwirkungen.* 10., überarb. und erw. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2013. – ISBN 978-3-8047-2898-1
- [MLR<sup>+</sup>04] McMULLIN, ST ; LONERGAN, TP ; RYNEARSON, CS ; DOERR, TD ; VEREGGE, PA ; ES, Scanlan: Impact of an evidence-based computerized decision support system on primary care prescription costs. In: *Ann Fam Med* 2 (2004), Oktober, Nr. 5, S. 494–498
- [MW02] MELZER, H ; WALTER, M: *Arzneimittellehre.* 9. Aufl. Urban & Fischer Verlag, München/Jena, 2002. – ISBN 3-540-43506-9
- [OSE<sup>+</sup>07] ODERDA, GM ; SAID, Q ; EVANS, RS ; STODDARD, GJ ; LLOYD, J ; JACKSON, K ; RUBLEE, D ; SAMORE, MH: Opioid-Related Adverse Drug Events in Surgical Hospitalizations: Impact on Costs and Length of Stay. In: *Ann Pharmacother* 41 (2007), Nr. 3, S. 400–407
- [Pal06] PAL, D AND MITRA, AK: MDR- and CYP3A4-mediated drug-herbal interactions. In: *Life Sci* 78 (2006), März, Nr. 181, S. 2131–2145
- [Pan00] PANEITZ, A AND MEISSNER, K AND KROEMER, HK: Arzneimittelinteraktionen: Neue Mechanismen und klinische Relevanz. In: *Der Internist* 41 (2000), März, Nr. 4, S. 338–343

- [Pha16] PHARMACEUTICAL PRESS: *Stockley's Drug Interactions*. 2016. – Verfügbar unter: <https://www.medicinescomplete.com/>; abgerufen am 16. Januar 2016
- [Plo03] PLOETZ, H: *Kleine Arzneimittellehre für Fachberufe und Gesundheitswesen*. 4., aktual. und erw. Aufl. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York, 2003. – ISBN 3-540-43506-9
- [Psy15] PSYCHIATRISCHE DIENSTE AARGAU AG: *mediQ-Interaktionsprogramm*. 2015. – Verfügbar unter: <http://www.mediq.ch>; abgerufen am 16. August 2015
- [Raw81] RAWLINGS, MD: Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. In: *Br Med J (Clin Res Ed.)* 282 (1981), März, Nr. 6268, S. 974–976
- [Rea00] REASON, J: Human error: models and management. In: *BMJ* 320 (2000), März, Nr. 7237, S. 768–770
- [Rei06] REISIG, M: *Implementierung und Evaluation eines computergestützten Systems zur Optimierung der individuellen Arzneimitteltherapie*, Erlangen, Universität Erlangen-Nürnberg, Diss., 2006
- [Ren07] RENG, CM: *Moderne Informationstechnologie in der Medizin*. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin, 2007. – ISBN 978-3939069-08-9
- [Riv07] RIVKIN, A: Admissions to a medical intensive care unit related to adverse drug reactions. In: *Am J Health Syst Pharm* 64 (2007), September, Nr. 17, S. 1840–1843
- [Rot15] ROTE LISTE® SERVICE GMBH: *ROTE LISTE®*. 2015. – Verfügbar unter: <http://www.rote-liste.de>; abgerufen am 15. Juli 2015
- [RSR+11] ROTTENKOLBER, D ; SCHMIEDL, S ; ROTTENKOLBER, M ; FARKER, K ; SALJÉ, K ; MUELLER, S ; HIPPIUS, M ; THUERMAN, PA ; HASFORD, J ; NET OF REGIONAL PHARMACOVIGILANCE CENTERS: Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. In: *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 20 (2011), Juni, Nr. 6, S. 626–634
- [Ruz01] RUZICKA, M AND LEENEN, FH: Monotherapy versus combination therapy as first line treatment of uncomplicated arterial hypertension. In: *Drugs* 61 (2001), Nr. 7, S. 943–954
- [RVML15] ROBLEK, T ; VAUPOTIC, T ; MRHAR, A ; LAINSCAK, M: Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. In: *Eur J Clin Pharmacol* 71 (2015), Februar, Nr. 2, S. 131–142
- [Saa93] SAAKE, G: *Objektorientierte Spezifikation von Informationssystemen*. Teubner-Texte zur Informatik. Vieweg+Teubner Verlag, Stuttgart/Leipzig, 1993. – ISBN 3-8154-2054-7

- [SF03] SCHNURRER, JU ; FRÖLICH, JC: Zur Häufigkeit und Vermeidbarkeit von tödlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. In: *Internist* 44 (2003), Februar, S. 889–895
- [SHB13] SCHMID, B ; HARTMEIER, C ; BANNERT, C: *Arzneimittellehre für Krankenpflegeberufe*. 5., neubearb. und aktual. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2013. – ISBN 3–80–47–1378–5
- [SHG<sup>+</sup>02] SCHNEEWEISS, S ; HASFORD, J ; GÖTTLER, M ; HOFFMANN, AK ; RIETHLING, AK ; AVORN, J: Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. In: *Eur J Clin Pharmacol* 58 (2002), Juli, Nr. 4, S. 285–291
- [SHK<sup>+</sup>15] SHOSHI, A ; HOPPE, T ; KORMEIER, B ; OGULTARHAN, V ; HOFESTÄDT, R: GraphSAW: A web-based system for graphical analysis of drug interactions and side effects using pharmaceutical and molecular data. In: *BMC Med Inform Decis Mak* 15 (2015), Februar, Nr. 1, S. 15
- [SHMH13] SHOSHI, A ; HENKE, C ; MÜLLER, U ; HOFESTÄDT, R: MeSEDuA: Ein Meldesystem für Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen. In: *58. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)*. Düsseldorf : German Medical Science GMS Publishing House, September 2013
- [S JL11] STARK, RG ; JOHN, J ; LEIDL, R: Health care use and costs of adverse drug events emerging from outpatient treatment in Germany: a modelling approach. In: *BMC Health Serv Res* 11:9 (2011), Januar
- [SL90] SHETH, AP ; LARSON, JA: Federated database systems for managing distributed, heterogeneous, and autonomous databases. In: *ACM Computing Surveys (CSUR)* 22 (1990), Nr. 3, S. 183–236
- [Smi98] SMITH, DA AND ABEL, SM AND HYLAND, R AND JONES, BC: Human cytochrome P450s: selectivity and measurement in vivo. In: *Xenobiotica* 28 (1998), Dezember, Nr. 12, S. 1095–1128
- [SOH<sup>+</sup>15] SHOSHI, A ; OGULTARHAN, V ; HOPPE, T ; KORMEIER, B ; MÜLLER, U ; HOFESTÄDT, R: Identifying adverse drug reactions and drug-induced diseases using network-based drug mapping. In: *J Bioinform Comput Biol* 13 (2015), Februar, Nr. 1, S. 1540007
- [SS08] SPRECKELSEN, C ; SPITZER, K: *Wissensbasen und Expertensysteme in der Medizin*. Vieweg + Teubner, Wiesbaden, 2008. – ISBN 978–3–8351–0251–4
- [SSH08] SAAKE, G ; SATTLER, KU ; HEUER, A: *Datenbanken: Konzepte und Sprachen*. 3., aktual. und erw. Aufl. Redline GmbH, Heidelberg, 2008. – ISBN 978–3–8266–1664–8

- [SSH09] SHOSHI, Al ; SHOSHI, Ar ; HOFESTÄDT, R: KAIS: Ein Krankheiten- und Arzneimittelinformationssystem. In: *54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (gmds)*. Düsseldorf : German Medical Science GMS Publishing House, September 2009
- [SSH12] SHOSHI, Al ; SHOSHI, Ar ; HOFESTÄDT, R: KAIS: Ein webbasiertes System zur patientenindividuellen Arzneimittel-Interaktionsprüfung. In: GOLTZ U, MAGNOR M, APPELRATH H, MATTHIES HK, BALKE W, WOLF L (Hrsg.): *Informatik 2012. 42. Jahrestagung der Gesellschaft für Informatik e.V. (GI)*. Bonn : Gesellschaft der Informatik (GI), September 2012, S. 1561–1574
- [Sta09] STATISTISCHES BUNDESAMT: *2008: Geringste Zahl an Verkehrstoten seit 1950*. Pressemitteilung Nr. 063 vom 25.02.2009, 2009
- [Sta14] STATISTISCHES BUNDESAMT: *November 2013: Mehr Unfälle, aber weniger Tote im Straßenverkehr*. Pressemitteilung Nr. 026 vom 22.01.2014, 2014
- [Ste04] STEFFENS, P: *Klinische Manifestation unerwünschter Arzneimittelwirkungen - Pharmakologische Untersuchung anhand einer Kohortenstudie*, Hamburg, Universität Hamburg, Diss., 2004
- [Str93] STREHL, E: *Arzneimittellehre für Krankenpflegeberufe*. 3., überarb. und erw. Aufl. Govi-Verlag Frankfurt am Main, 1993. – ISBN 3–7741–0415–8
- [SVR07] SVR-SACHVERSTÄNDIGENRAT ZUR BEGUTACHTUNG DER ENTWICKLUNG IM GESUNDHEITSWESEN: *Gutachten 2007 des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Kooperation und Verantwortung – Voraussetzungen einer zielorientierten Gesundheitsversorgung*. Bundestags-Drucksache 16/6339 vom 07.09.2007, 2007. – S. 242–245
- [SW11] STRANDELL, J ; WAHLIN, S: Pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions reported to VigiBase, the WHO global individual case safety report database. In: *Eur J Clin Pharmacol* 67 (2011), Juni, Nr. 6, S. 633–641
- [Tö04] TÖPEL, T: *Untersuchung von Life-Science-Datenbeständen zur Identifikation von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen*, Bielefeld, Universität Bielefeld, Diss., 2004
- [Tho16] THOMSON REUTERS (HEALTHCARE) INC.: *Drug-Reax® system [Internet database]*. 2016. – Verfügbar unter: [www.micromedex.com](http://www.micromedex.com); abgerufen am 16. Januar 2016
- [Thu06] THUERMANN, PA: Prescribing errors resulting in adverse drug events: how can they be prevented? In: *Expert Opin Drug Saf* 5 (2006), Juli, Nr. 4, S. 489–493



- [TKKH08] TÖPEL, T ; KORMEIER, B ; KLASSEN, A ; HOFSTÄDT, R: BioDWH: a data warehouse kit for life science data integration. In: *J Integr Bioinform* 5 (2008), August, Nr. 2
- [U.S15] U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION: *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)*. 2015. – Verfügbar unter: <http://www.fda.gov>; abgerufen am 16. November 2015
- [VBW+08] VÖLKEL, MK ; BUSSMANN, AH ; WOERMANN, A ; SCHIRP, J ; FRÖLICH, JC: Improvement of drug safety and dose optimization by the computerized physician order entry (CPOE) system TheraOpt: A pilot study on an internal medicine ward. In: *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 377 (2008), Nr. 1, S. 98
- [VEMD+10] VON EICHBORN, J ; MURGUEITIO, MS ; DUNKEL, M ; KOERNER, S ; BOURNE, PE ; PREISSNER, R: PROMISCUOUS: a database for network-based drug-repositioning. In: *Nucleic Acids Res* 39 (2010), November, Nr. Database issue, S. D1060–1066
- [Ver03] VERSCHRAAGEN, M AND KEDDE MA, HAUSHEER FH, VAN DER VIJGH, WA: The chemical reactivity of BNP7787 and its metabolite mesna with the cytostatic agent cisplatin: comparison with the nucleophiles thio-sulfate, DDTc, glutathione and its disulfide GSSG. In: *Cancer Chemother Pharmacol* 51 (2003), Juni, Nr. 6, S. 499–504
- [Vit07] VITRY, A: Comparative assessment of four drug interaction compendia. In: *Br J Clin Pharmacol* 63 (2007), Juni, Nr. 6, S. 709–714
- [Von11a] VON EIFF, W: Fehlersichere Arzneimittelversorgung. In: *Patientenorientierte Arzneimittelversorgung*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2011, S. 266–272
- [Von11b] VON EIFF, W: Patientenorientierte Arzneimittelversorgung. In: *Patientenorientierte Arzneimittelversorgung*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2011, S. 156–205
- [Vos08] VOSSEN, G: *Datenmodelle, Datenbanksprachen und Datenbankmanagementsysteme*. 5., überarb. und erw. Aufl. Oldenbourg Verlag, München/Wien, 2008. – ISBN 978-3-486-27574-2
- [VV01] VERSPOHL, EJ ; VERSPOHL, J: *Interaktionen. Einführung mit 60 Rezeptbeispielen aus der Praxis*. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2001. – ISBN 3-7692-2778-6
- [Wö04] WÖHR, H: *Web-Technologien*. dpunkt.verlag, Heidelberg, 2004. – ISBN 3-89864-247-X
- [Wan03] WANGENSTEEN, H AND MOLDEN, E AND CHRISTENSEN, H AND MALTERUD, KE: Identification of epoxybergamottin as a CYP3A4 inhibitor in grapefruit peel. In: *Eur J Clin Pharmacol* 58 (2003), Februar, Nr. 10, S. 663–668

- [Weh05] WEHLING, M: *Klinische Pharmakologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005. – ISBN 3–13–126821–2
- [Wer15] WERBE- UND VERTRIEBSGESELLSCHAFT DEUTSCHER APOTHEKER MBH: *ABDAMED*. 2015. – Verfügbar unter: <http://www.wuv-gmbh.de>; abgerufen am 16. Juli 2015
- [Wit13] WITCZAK, J: *Vier Arzneimittelinteraktionsdatenbanken im Vergleich: eine Untersuchung im Kontext komplexer pädiatrisch-onkologischer Arzneimittelverordnungen*, Münster, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Diss., 2013
- [Zho07] ZHOU, SF AND XUE, CC AND YU, XQ AND LI, C AND WANG, G: Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. In: *The Drug Monit* 29 (2007), Dezember, Nr. 6, S. 687–710
- [Zwi11] ZWICKEL, P: *Entwicklung, Implementierung und Evaluation einer wissensbasierten Entscheidungsunterstützung für die kalkulierte Antibiotikatherapie*, Erlangen, Universität Erlangen-Nürnberg, Diss., 2011