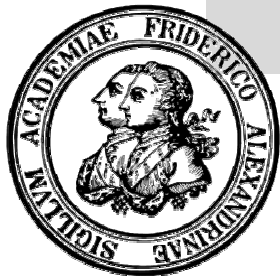
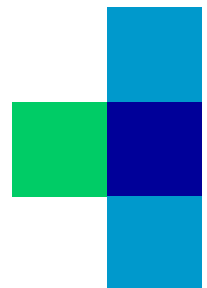


Terminologische Interoperabilität bei Arzneimittelinformationen

Das klinische Arzneimittelsicherheits-System Erlangen
(KLASSE)

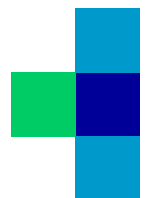


Manfred Criegee-Rieck
MMI GmbH & Institut für Exp. und Klin. Pharmakologie und Toxikologie
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg



Inhalt

- Problematik
- Grundlage der Wissensmodellierung
- Methoden
- Strukturierung/Standardisierung
- Durchführung
- Ergebnisse/Nutzen
- Anhang
- Ausblick



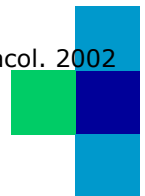
Deutschland 2002/2003

- 837 Mio. Packungseinheiten¹
 - ~1100 Pillen/Kapseln pro Einwohner
- Arzneimittelverursachte Krankenhauseinweisungen²
 - Geschätzte direkte Kosten: 400 Mio. €
- Rheumatherapie: ³
 - Verordnungen NSAR: 85 Mio.
 - Therapie Nebenwirkungen (Quelle GKV): 50,5 Mio. €

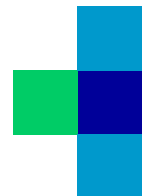
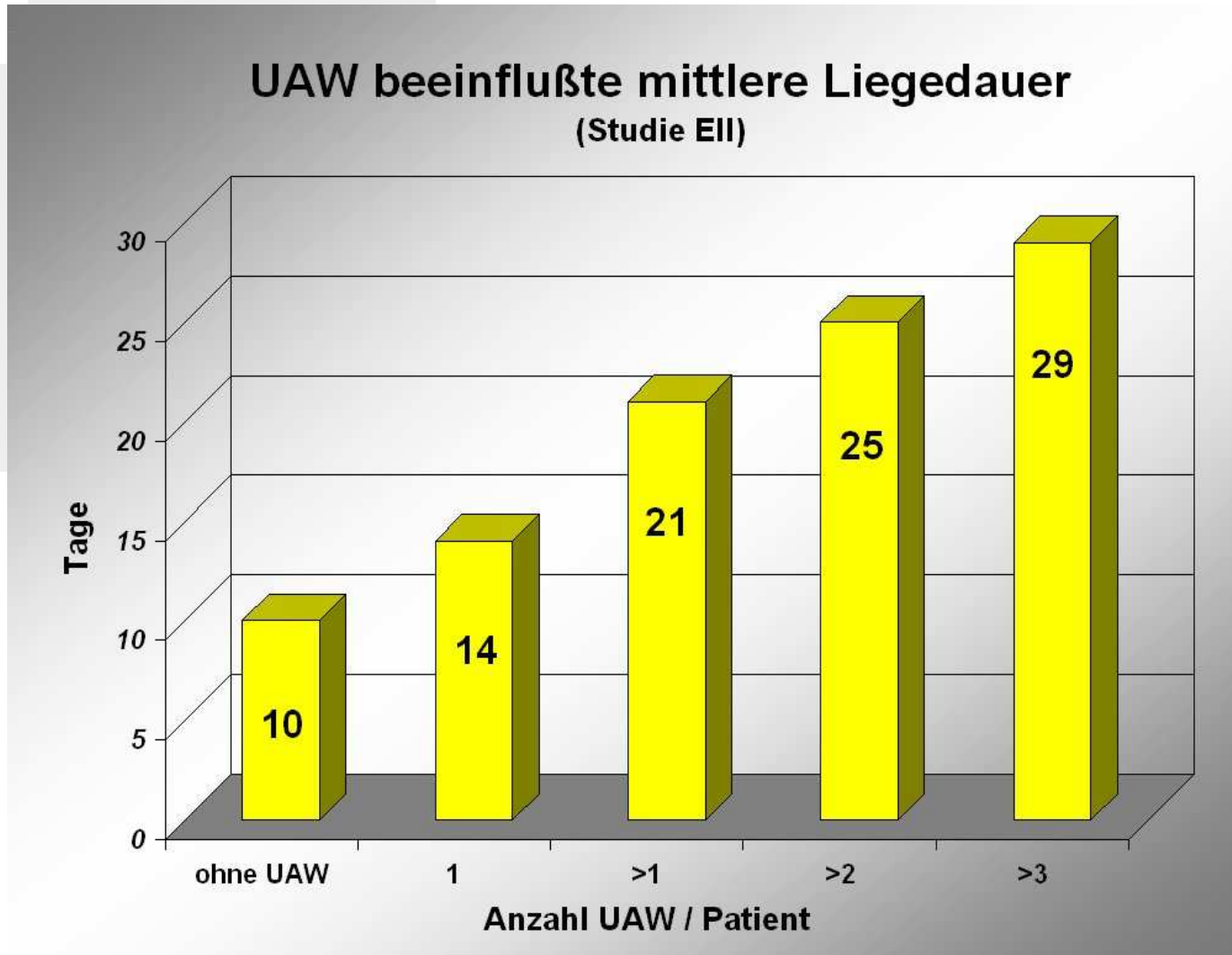
¹ Bund der pharmazeutischen Industrie 2002

² Schneeweis et al: Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals; Eur.J.Clin.Pharmacol. 2002

³ Deutsche Rheumaliga 2001



Stationäre Liegedauer als Qualitätskriterium



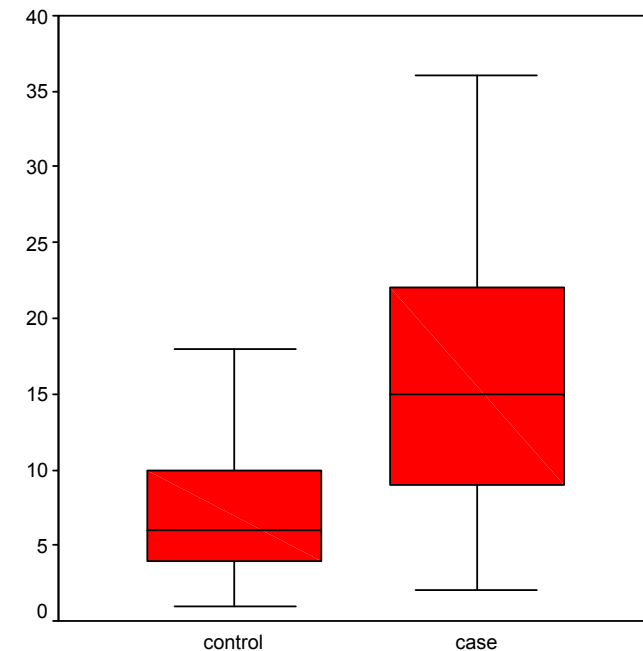
Der ökonomische Einfluss: Liegedauer & UAW

Auftreten und Anzahl von UAW beeinflusst die Krankenhausverweilzeit signifikant! ($r=0.48$; $r=0.51$; $p<0.001$; $n=135$)

Von **9107** Behandlungstagen entfielen **20 %** auf die notwendig gewordene Therapie von unerwünschten Nebenwirkungen.

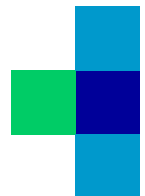
Von diesen stationär (1130 Tage) und ambulant (669 Tage) erworbenen UAW waren **54% vermeidbar**.

In der Folge wurde festgestellt, dass rund 11% (> 973 Tage) aller Behandlungstage vermeidbar waren.



mean +/- SD 7.5 +/- 5.2 die vs. 17 +/- 5; CI 95 %; $p < 0.001$ (25 and 75 percentile)

Dormann et al.; Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine: the economic impact; Journ. Int. Medicine 2004



Wissensaufbau: im Bereich Arzneimittel

■ Laborbefund – Medikament

- Laborbefund – Erkrankung
- Laborbefund – unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)

Liver function tests abnormal

Isolated increase even over 2 N in AST, AP or TB should be considered only a

Interpretation der Laborbefunde

| Terms requiring histological data: | Type of liver injury: |
|------------------------------------|--|
| Hepatitis | <ul style="list-style-type: none"> • Hepatocellular: increase of over 2 N in ALT alone, or R>5 • Cholestatic: increase of over 2 N in AP alone, or R<2 • Mixed: increase of both ALT over 2 N and AP, and 2<R<5 • Acute: elevation of liver tests lasting less than 3 months • Chronic: elevation of liver tests lasting more than 3 months • Fulminant: rapid (days to weeks) development of hepatic encephalopathy and severe coagulation disorders • Severe: liver injury complicated by, in order of increasing severity, jaundice, prothrombin <50%, hepatic encephalopathy |
| Hepatic necrosis | |
| Chronic liver disease | |
| Cirrhosis | |
| In absence of histological data: | |
| Abnormality of liver tests: | |
| any increase between N and 2 N in | |
| – ALT | |
| – or AST | |
| – or AP | |
| – or TB | |
| Liver injury: | |
| increase over 2 N in ALT or CB | |
| or combined increase in AST, | |
| AP and TB, providing one of | |
| them is above 2 N | |

In Einzelfällen wurden Leberfunktionsstörungen (intrahepatische Cholestase, Transaminaseanstiege), eine Verminderung bestimmter Blutzellen (Agranulozytose), kleinfleckige Einblutungen in Haut und Schleimhaut (Purpura), eine schuppige Hautentzündung (exfoliative Dermatitis), eine Hautentzündung nach Sonnenexposition (Photodermatitis) und eine todermatiforme Arzneimittelreaktion (Arzneimittelreaktion) in Haut und Schleimhaut, Schwellung des Kehlkopfes (Kehlkopfödem), Krampfzustand der Bronchialmuskulatur bis hin zu lebensbedrohlicher Atemnot beobachtet, die sich nach Absetzen zurückbildeten.

Arzneimittelinformation

STADApHarm Fachinformation
Nifedipin Stada® uno 30 mg/60 mg

1. Bezeichnung der Arzneimittel
 Nifedipin Stada® uno 30 mg
 Nifedipin Stada® uno 60 mg
 Wirkstoff: Nifedipin

2. Verschreibungsstatus/Anwendungsgebiete
 Nifedipin ist ein Calciumantagonist (Dihydropyridin) zur Behandlung von Bluthochdruck. Nifedipin ist ein Calciumantagonist (Dihydropyridin) zur Behandlung von Bluthochdruck. Nifedipin ist ein Calciumantagonist (Dihydropyridin) zur Behandlung von Bluthochdruck.

3. Wirkstoffe
 Nifedipin

4. Wirkmechanismus
 Nifedipin wirkt durch Blockade der Calciumkanäle in den glatten Muskelzellen der Blutgefäße. Dies führt zu einer Vasodilatation und damit zu einer Senkung des Blutdrucks.

5. Anwendungsgebiete
 Bluthochdruck, Angina pectoris, Myokardinfarkt (als Ergänzung zur Standardtherapie).

6. Nebenwirkungen
 In Einzelfällen kann es zu einer Verminderung bestimmter Blutzellen (Agranulozytose) kommen. In Einzelfällen wurden Leberfunktionsstörungen (intrahepatische Cholestase, Transaminaseanstiege) beobachtet. In Einzelfällen wurden kleinfleckige Einblutungen in Haut und Schleimhaut (Purpura) beobachtet. In Einzelfällen wurde eine schuppige Hautentzündung (exfoliative Dermatitis) beobachtet. In Einzelfällen wurde eine Hautentzündung nach Sonnenexposition (Photodermatitis) beobachtet. In Einzelfällen wurde eine todermatiforme Arzneimittelreaktion (Arzneimittelreaktion) in Haut und Schleimhaut beobachtet. In Einzelfällen wurde eine Schwellung des Kehlkopfes (Kehlkopfödem) beobachtet. In Einzelfällen wurde ein Krampfzustand der Bronchialmuskulatur bis hin zu lebensbedrohlicher Atemnot beobachtet, die sich nach Absetzen zurückbildeten.

7. Wechselwirkungen
 Nifedipin kann die Wirkung von Digitalisglykosiden verstärken. Nifedipin kann die Wirkung von Nitroglycerin verstärken. Nifedipin kann die Wirkung von Antikoagulantien verstärken.

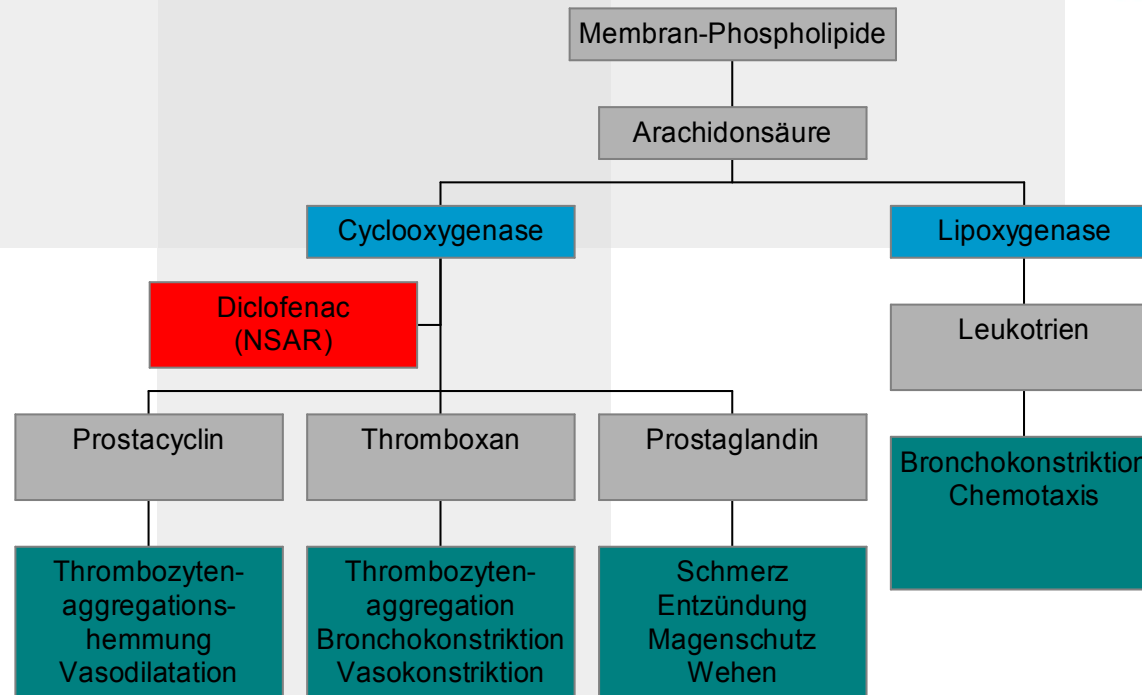
8. Dosierung
 Die Dosierung sollte individuell angepasst werden. Die empfohlene Dosierung beträgt 30 mg bis 60 mg pro Tag.

9. Lagerung
 Nifedipin sollte bei Zimmertemperatur (15°C bis 25°C) gelagert werden.

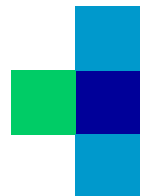
10. Sonstige Informationen
 Nifedipin ist ein Calciumantagonist (Dihydropyridin) zur Behandlung von Bluthochdruck. Nifedipin ist ein Calciumantagonist (Dihydropyridin) zur Behandlung von Bluthochdruck. Nifedipin ist ein Calciumantagonist (Dihydropyridin) zur Behandlung von Bluthochdruck.

Beispiel: Diclofenac

- Indikation: symptomatische Behandlung von Schmerzen und Entzündungen, insbesondere Gelenkentzündungen
- Wirkungsweise:



- Erwünschte Wirkungen: antiphlogistisch, analgetisch, antipyretisch
- Unerwünschte Wirkungen: Magenulcera, Asthma bronchiale, Gerinnungsstörungen



Laborbefunde & Medikamente

■ 5 Kategorien:

(wo ist eine maschinelle Entscheidungsunterstützung sinnvoll?
bzw. Laborwerte haben/nehmen Einfluss auf:)

(1) Auswahl des Arzneimittels

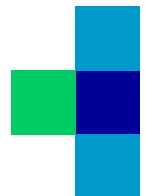
(2) Dosierung des Arzneimittels

(3) Therapieüberwachung

(4) Laborbefund Interpretation

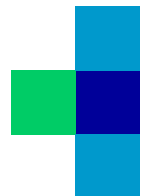
(5) Qualitätsverbesserung

Schiff GD, Klass D, Peterson J, Shah G, Bates DW.
Linking laboratory and pharmacy: opportunities for reducing errors and improving care.
Arch Intern Med. 2003 Apr 28;163(8):893-900.



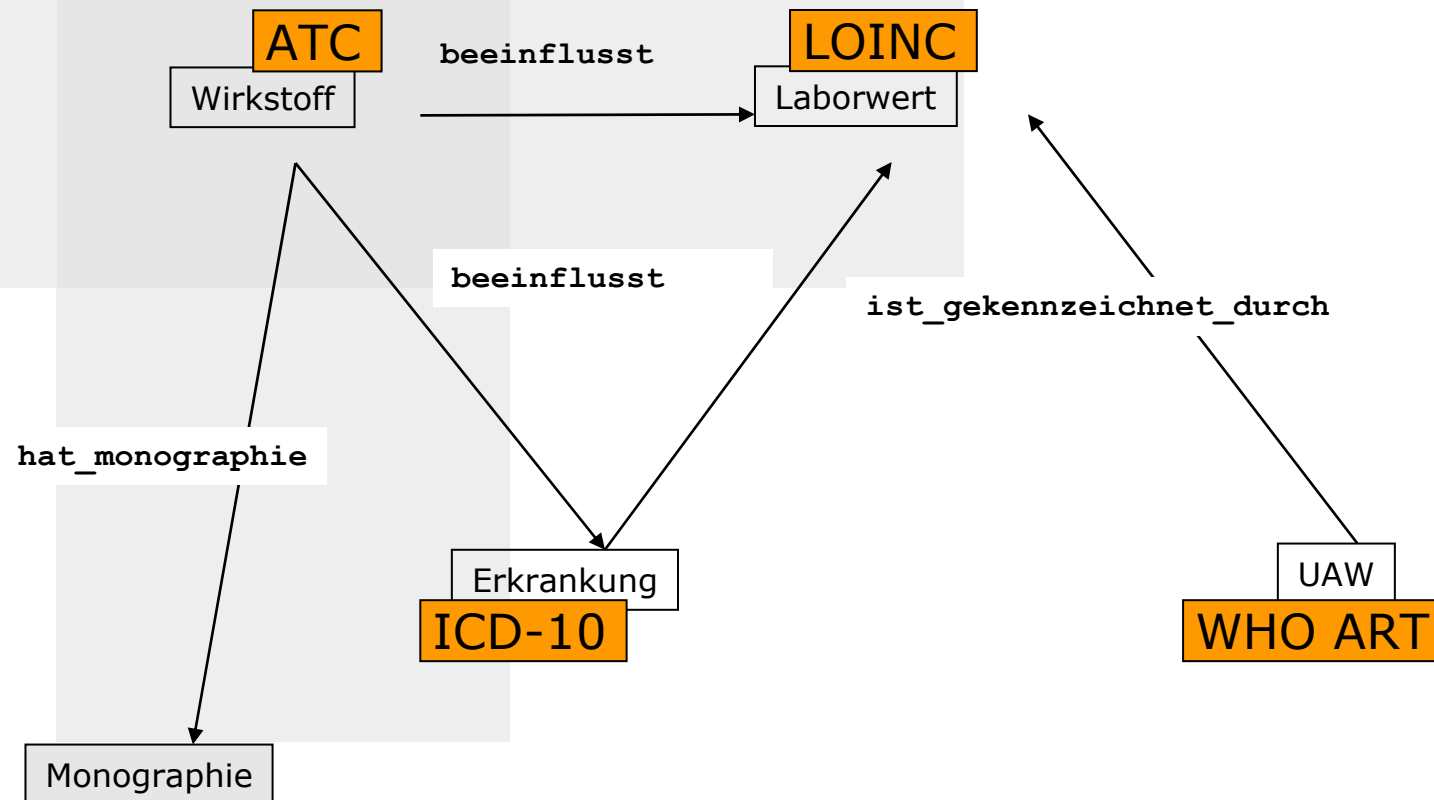
Kontrolliertes Vokabular

- Pharmazentralnummer (PZN):
 - 8600165: Aspirin 0,5g; oral; Kopfschmerz;...
- Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation (ATC):
 - N02BA01: Nervensystem-Analgetika-...-Salicylate-Acetylsalicylsäure
- Logical Observation Identifiers Names and Codes (LOINC):
 - 10327-5: EOSINOPHILS/100 LEUKOCYTES;.....
- WHO-Adverse Reaction Terminology (ART):
 - 287: gastric ulcer, Magenulkus, kritisch,...
- International Classification of Diseases (ICD):
 - G44.2 Spannungskopfschmerz; R51 Kopfschmerz;..

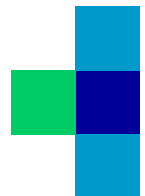


Wissensmodellierung

■ Konzeptueller Graph



Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A, Egger T, Levy M, Hahn EG, Brune K. Implementation of a computer-assisted monitoring system for the detection of adverse drug reactions in gastroenterology. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Feb 1;19(3):303-9.

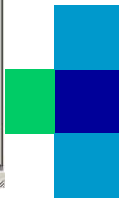


Strukturierung / Standardisierung

Das Redaktionssystem

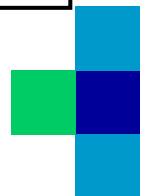
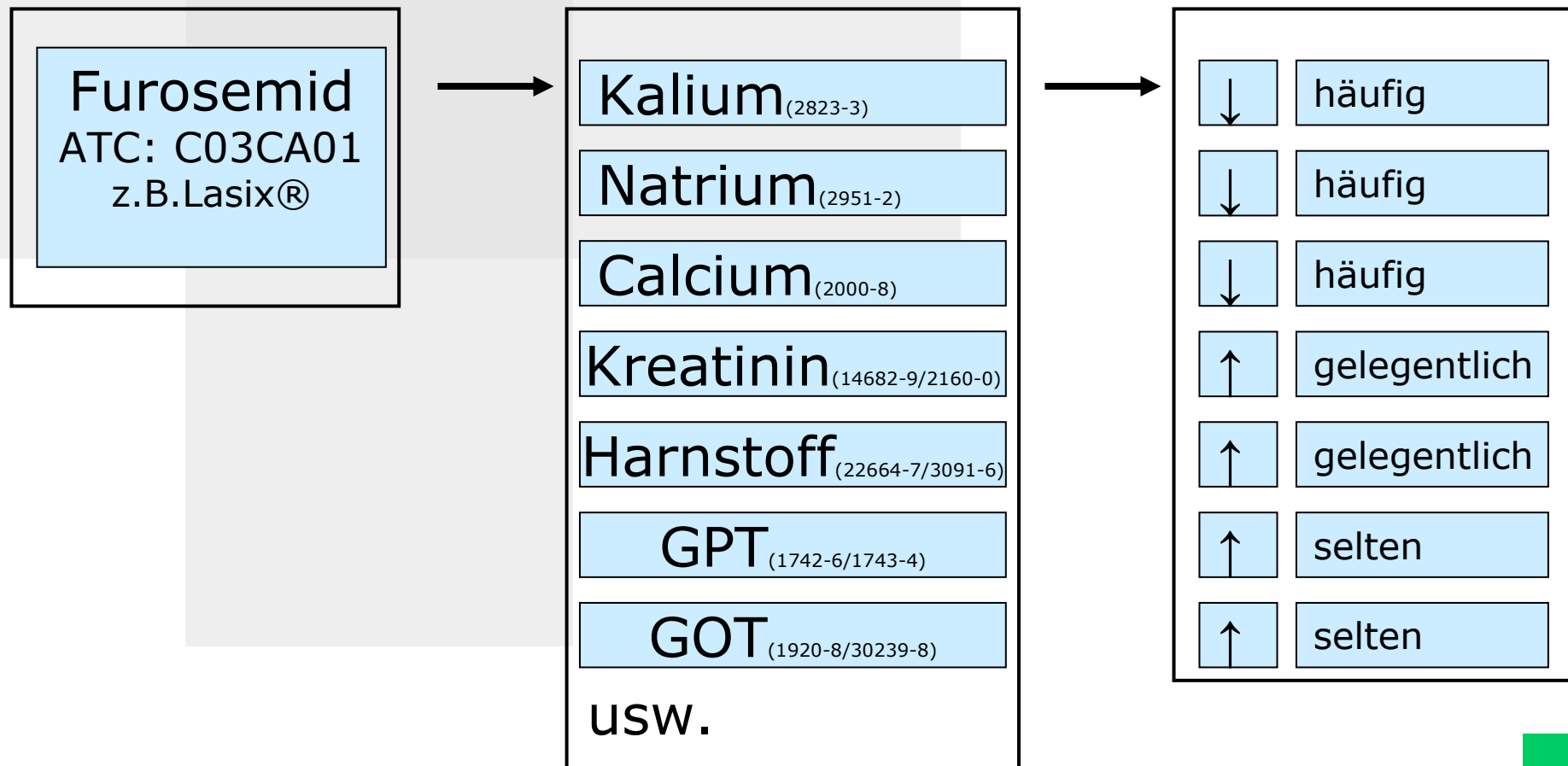
The screenshot displays the 'Klasse Editor' software interface, which is used for structuring and standardizing medical data. The interface is divided into several main sections:

- Arzneimittel - 1 (Medikamente):** A window for selecting and entering drug information. It includes a list of drugs (e.g., Augmentine 50mg/500mg) and a section for 'Medikamenten Information' with tabs for Nebenwirkungen, Interaktionen, Indikation, Kontraindikationen, Herstellerangabe, Warnhinweise, Schwangerschaft/Stilzeit, and Überdosierung. Below this is a table for 'kodierte Funktionsparameter' with columns for Relevanz, Schlüssel, Beschreibung, Ges., and Autor.
- ABDA Medikamenten Details - 1 (Dokumentation):** A detailed view of a specific drug (Nifedipin). It shows basic information like Schlüssel (3330971411), Name (Nifedipin), Dosis (1 Kaps.), Hersteller (TAD), and Indikation (Angina pectoris). It also includes a section for 'Indikationen' with a detailed description: 'Vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal-Angina, Variant-Angina) - Chronisch stabile Angina pectoris (Belastungsangina)'. Below this is a section for 'Krankheiten, Symptome, etc' with a table for 'ICD-10' codes and terms.
- ATC - 1 (Wirkstoffe):** A window for selecting the ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) classification. It shows a tree view of ATC codes and their corresponding Wirkstoffe (active ingredients). The selected code is C08CA05 (Nifedipin).
- LOINC - 1 (Klinische Messwerte):** A window for selecting LOINC (Logical Observation Identifiers Names and Codes) codes. It shows a list of LOINC codes and their corresponding clinical measurements. The selected code is 9386-4 (NIFEDIPINE.MCNC.PT.SER/PLAS.QN).
- WHOART - 1 (unerwünschte Nebenwirkungen):** A window for selecting WHOART (World Health Organization Adverse Reaction Terminology) codes. It shows a list of WHOART codes and their corresponding adverse reactions. The selected code is 353 (HEPATOCELLULAR DAMAGE).



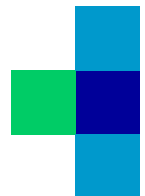
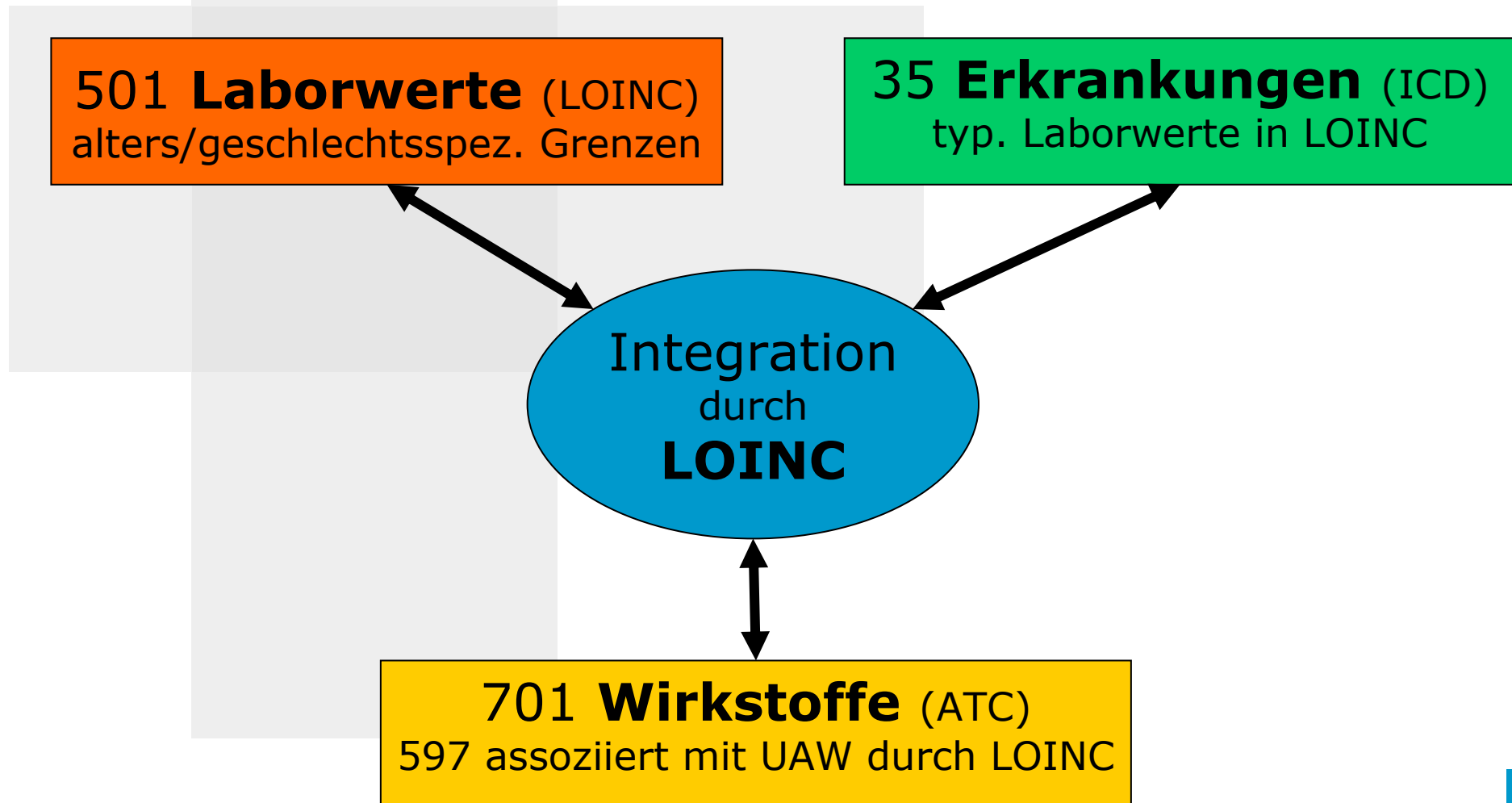
exemplarisch: Teilprozess für Laborwerte

Medikament (ATC) verändert Laborwert (LOINC) in Richtung (Häufigkeit)



Durchführung: relationale DB

Plausibilitätsprüfung mit Hilfe von **kodierten** Laborwerten, Diagnosen und Arzneimittelinformationen



exemplarisch: Teilprozess für Medikamente

Risikoprofil: Piperacillin



Patientendokumentation

Blutungszeit > 6 min : **30321-4**

Erbrechen : R 11

Haarausfall : L 65.9

Hepatitis : K 75.9

Hypertonie : I 10

Leberenzymerrhöhung : **R 74.0**

J 18.9 : Pneumonie

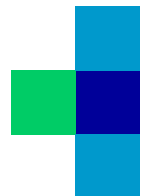
30321-4 : Blutungszeit 8 min

R 74.0 : AST 120 U/l

N 39.0 : Harnwegsinfekt

R 32 : Harninkontinenz

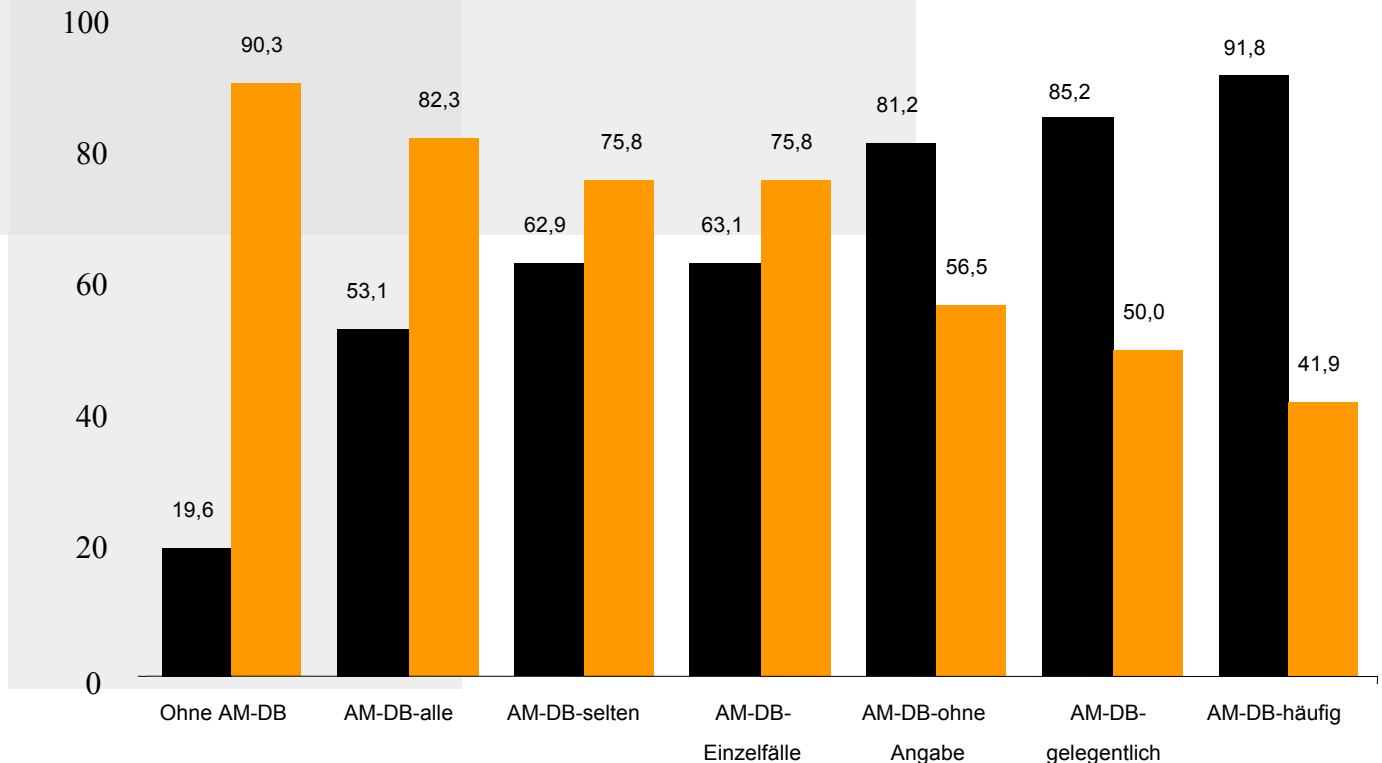
Arzneimittelinduzierte Verlängerung der Blutungszeit!



Signale mit Arzneimittelbezug

Studie PI (Pädiatrie)

Patienten: n = 396
Liegedauer: im Mittel 5,2 Tage
UAW + Patienten: 52
Anzahl UAW: 73



■ Spezifität ■ Sensitivität



Der klinische Arbeitsplatz

score of probability for the causal relation between drug and lab-finding

KLASSE - Microsoft Internet Explorer

Adresse: [Google](#) Web-Suche

Klinisches Arzneimittelsicherheitssystem Erlangen | **Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg**

Stationen

- Station Demling MIDE
 - alle
 - offene
 - aktuelle
- Station Kussmaul MIKU
 - alle
 - offene
 - aktuelle
- Station Martini M1MA
 - alle
 - offene
 - aktuelle

Userinfo

Benutzer: MCR
Login seit: 04.03.2004 13:52:45
[Logout](#)

Befunde-Medi Basis | Anamnese | Diagnose | Therapie | Befunde | Signale | UAW

Aufnahme-Nr: [REDACTED]
Pat.-Nr: [REDACTED]
Aufnahme-Datum: [REDACTED]
Name: [REDACTED]
Geschlecht: m, 60 Jahre
Entlassungs-Datum: [REDACTED]
Station: M1MA

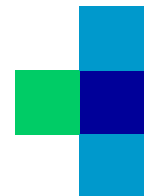
für Befund

Vorname: ALT / GPT 106 U/l
Datum/-zeit: 15.12.03 08:00
Signalklasse: NEU
Deltawert:

Medikamente (F = Fachinformationen)

| Präp.-Bez | Häufig | gelegentlich | selten | einzel | ohne Angabe | Info |
|-------------------------|--------|--------------|--------|--------|-------------|------|
| Erythrocin® i.v. 1000mg | 0 | 0 | 0 | ↑ | 0 | F |
| Unacid® 3g | 0 | 0 | 0 | ↑ | 0 | F |
| Lasix® 20 mg Inj.-Lsg. | 0 | 0 | ↑ | ↑ | 0 | |

[Zurück](#)



Vorteile dieses Verfahrens

- terminologische Interoperabilität ist für das Zielgebiet ist weitgehend erreicht
- Maschinelle wissensbasierte (Labor)Befundinterpretation (...auf Basis der Routinedaten des KIS)
- Individualisierung der Befundpräsentation
- Frühzeitiges Erkennen von potentiell unerwünschten Arzneimittelwirkungen

