

# **Harmonisierung von Arzneimitteldaten: Chancen und Risiken anhand ausgewählter Beispiele [Harmonisation of medicinal product data: chances and risks shown by selected examples]**

Christine Haas, Sylvia Schlutius, Leonie Zimmermann, Sylvia Thun

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln, Deutschland

In line with the efforts proceed to connect electronically the data acquisition, the data transfer of procedures and all sorts of information in the health system, there have also been identified needs to consolidate all sorts of information about a medicinal product during its life-cycle and concerning different areas of interest. One attempt to consolidate medicinal product information is to “resolve” a medicinal product into its basic elements, which are in general the “drug name”, the “dosage form”, “strength” (and “measurement unit”), “route of administration”, “indications” and data about the pharmaceutical company. This attempt was exemplarily tested for mapping regulatory information from the AMIS database and from the ABDA-Database designed for prescribers and pharmacists, both on pharmaceutical product level basis. Due to different database conceptions there was only a minority of documents of the above mentioned basic data which could be exactly allocated via a highly sophisticated technical comparison algorithm. Another attempt is to insert a unique and stable identification number in the databases to map. Via a nationally established identification number used in medicinal product prescription and distribution (PZN) the mapping of different sources on document level could be established in the DIMDI PHARMSEARCH application. In conclusion, without efforts and active support of all concerned parties medicinal product data of various areas of interest in general cannot be consolidated quantitatively. Internationally accepted standards for medicinal product data penetrating all areas of interest are still missing.

## **Einleitung und Fragestellung:**

Mit der voranschreitenden EDV-technischen Durchdringung aller Bereiche des Gesundheitssystems - von der elektronischen Datengewinnung und Erfassung von Prozessen bis hin zu Datentransfer und Datenverarbeitung - steigt der Bedarf, Informationen aus unterschiedlichen Bereichen und Stationen im Lebenszyklus eines Präparates in standardisierter Form darzustellen und miteinander zu verknüpfen.

Dies sind insbesondere allgemeine und spezifische Informationen zum Gebrauch eines Arzneimittels für Fachkreise und Laien, Verordnungssupport aller Art einschließlich der Leitlinien und Empfehlungen, Primär- und Sekundärinformationen aus der Arzneimittelliteratur, Produktinformationen, umfassende Daten aus dem Zulassungswesen (regulatorische Daten) sowie aufbereitete Produktinformationen. Hinzu kommen Daten aus der präklinischen und klinischen Forschung, Pharmakovigilanz und Toxikologie sowie pharmakoepidemiologische und ökonomische Daten zur Arzneimittelverordnung und -anwendung.

Derzeit laufen Aktivitäten in den unterschiedlichsten Bereichen der Gesundheitstelematik, um diese Informationen zusammenzuführen.

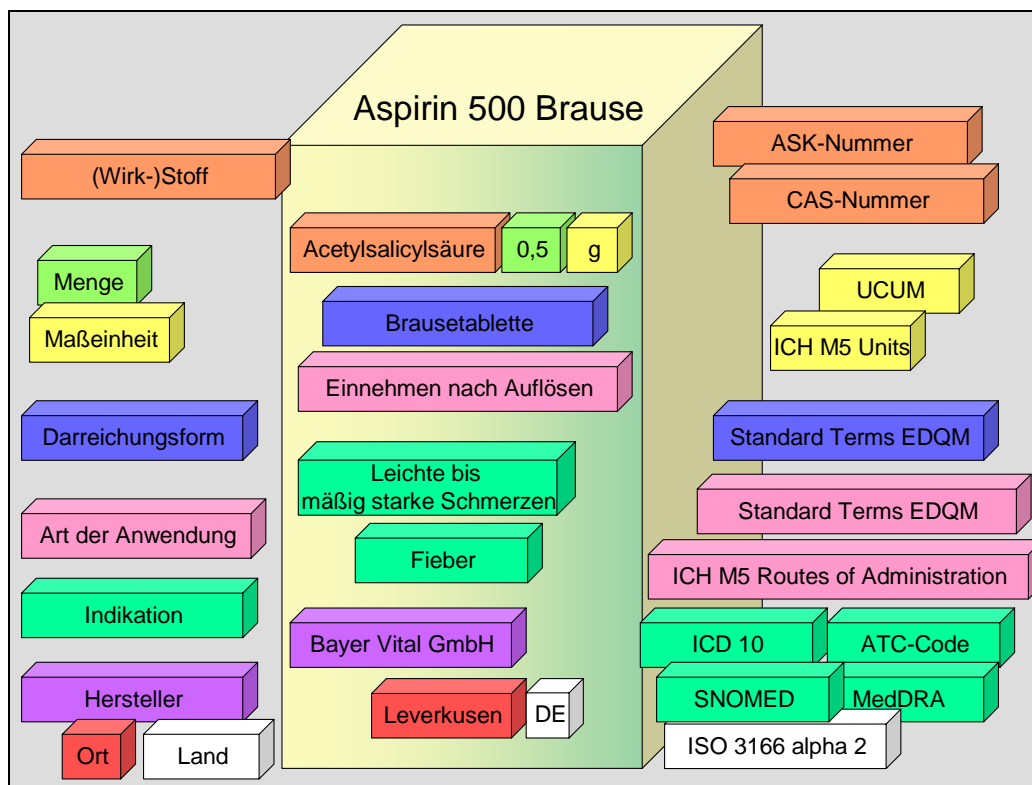
## **Lösungsansatz 1: Abbildbarkeit von Arzneimitteldaten durch Standardisierung von Kerninformationen**

Aktuell werden u. a. von den Pharmacy-Arbeitsgruppen von CEN (Europäisches Komitee für Standardisierung) und ISO (Internationale Organisation für Normung) [1,2], der International

Conference on Harmonisation (ICH) als Plattform der führenden Industrienationen im Zulassungsbereich [3] und Arbeitsgruppen des EU-Telematics-Projekts unter dem Dach der European Medicines Agency (EMA) [4] terminologische Modelle entwickelt, mit denen die Kerninformationen zu einem Arzneimittel standardisiert dargestellt werden können.

Diese Kernkomponenten sind im Wesentlichen der „Handelsname“, „Inhaltsstoffe“ sowie deren „Menge“ und „Maßeinheit“, die „Darreichungsform“, „Art der Anwendung“ und „Anwendungsgebiete“ sowie Daten zu „Hersteller“ und „Herkunft“ des Arzneimittels. Um diese Kernaspekte gruppieren sich je nach Datenbankkonzept und –zielsetzung weitere standardisierte Informationen wie z.B. Verkaufsabgrenzung oder Zielgruppe (vgl. Abbildung 1).

**Abbildung 1: „Bausteine“ eines Arzneimittels und internationale Standards**



Die Inhalte dieser Kernkomponenten müssen in standardisierter Form als vorab definierte Kataloge vorliegen, um verschiedene Datenquellen über diese „Bausteine“ aufeinander abbilden zu können. Beispiele für etablierte Kataloge sind für die Maßeinheiten die „Units, Measurements and Intervals“ der ICH M5 Arbeitsgruppe [2] oder das für die elektronische Darstellung von Maßeinheiten entwickelte UCUM des Regenstrief Institute For Health Care, Indianapolis [5]. Im regulatorischen Umfeld sind zur Darstellung von Darreichungsformen und Anwendungsarten die Standard Terms der EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines) [6] zu verwenden. Diesen Katalog ergänzt die ICH M5 durch weitere gebräuchliche Terms für „Routes of Administration“ in Europa, USA und Japan [3]. Zur standardisierten Darstellung von Indikationen eignet sich die ICD10 [7] sowie MedDRA (MSSO) [8] oder SNOMED CT [9], für übergeordnete Betrachtungen auch der Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Kode (ATC-Kode) der WHO [10]. Zur Kodierung von Stoffen verwenden Fachleute im administrativen Bereich

beispielsweise national die ASK-Nummer gemäß Arzneimittelgesetz-Bezeichnungsverordnung [11] oder auch die CAS-Nummer des Chemical Abstract Service [12]. Länderinformationen u. a. bei Adressdaten werden in der Regel durch die ISO-Norm 3166-1 (alpha 2) [1] dargestellt (s. auch [13]).

Basierend auf diesem Konzept, zwei Datenquellen mithilfe vergleichbarer Kernkomponenten aufeinander abzubilden, untersuchten Mitarbeiter des DIMDI über einen Zeitraum von ca. drei Jahren eine mögliche Verknüpfung der Datenbank AMIS-Öffentlicher Teil und der ABDA-Fertigarzneimittel-Datenbank auf Dokumentenebene.

Die Datenbank *AMIS-Öffentlicher Teil* wird von den Arzneimittelzulassungsbehörden BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), PEI (Paul-Ehrlich-Institut) und BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit) gepflegt und ist über das DIMDI in Teilen für die Öffentlichkeit zugänglich [14]. Sie enthält die „amtlichen“ Daten aus der Zulassungsdokumentation der pharmazeutischen Unternehmen zu den in Deutschland zugelassenen und ehemals zugelassenen Arzneimitteln. Dies sind Basisdaten zum Zulassungsantrag eines Arzneimittels sowie zu regulativen Verfahren.

Die Datenbank *ABDA-Fertigarzneimittel* erstellt das Unternehmen ABDA Pharma-Daten-Service der Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker mbH in Eschborn. Sie enthält Daten zu Arzneimitteln und zum Randsortiment, welche im Krankenhausumfeld und in der öffentlichen Apotheke relevant sind. Im Gegensatz zu AMIS enthält die ABDA-Datenbank anwendungsbezogene Daten sowie Informationen zur Verfügbarkeit dieser Produkte [15].

Die Verknüpfung der administrativen und anwendungsbezogenen Daten versprach eine übergreifende Nutzung von Produktdaten aus den beiden Bereichen. Die Zusammenführung der beiden Datenpools sollte mehr Transparenz hinsichtlich der Vollständigkeit der Produktdaten in der ABDA-Datenbank schaffen. Zusätzlich sollte die tatsächliche Marktpräsenz von Arzneimitteln in der AMIS-Datenbank verifiziert werden, die von den Behörden zugelassen worden waren. Erwartet wurde eine große Überschneidung der Datensätze mit allen zulassungspflichtigen Arzneimitteln, die dem Apothekenvertrieb unterliegen. In beiden Datenbanken fehlt jedoch ein Identifikator, über den einerseits Produktdaten den Zulassungsdaten andererseits eindeutig zugeordnet werden können.

Mittels technisch unterstützter Prüfalgorithmen wurden die den beiden Datenbanken gemeinsamen „Kern-Datenfelder“ miteinander abgeglichen. Voruntersuchungen ergaben, dass die Felder „Handelsname“, „Darreichungsform“ in Kombination mit der „Art der Anwendung“ sowie der „Herstellername“ zum automatisierten Vergleich herangezogen werden konnten. Die Schreibweisen und Terminologien des „Wirkstoffnamens“ waren in beiden Datenbanken hingegen zu unterschiedlich, um mithilfe technischer Umsetzungsregeln aufeinander abgebildet zu werden. Insbesondere für Stoffe aus pflanzlichen Präparaten oder Präparaten der alternativen Heilmethoden ist der Stoffbegriff nicht ausreichend standardisiert. Die Felder „Anwendungsgebiete“ liegen in beiden Datenbanken in nicht-standardisierter Form vor und wurden deshalb nicht in die Analyse mit einbezogen.

Die relevanten Datenfelder aus beiden Datenbanken wurden nach Stringharmonisierung (Vereinheitlichung der Umlaute, Prozentangaben, Abkürzungen usw.) in das Testsystem eingelesen. Die Übereinstimmung der einzelnen Datenfelder wurde nach einem ausgeklügelten Rankingsystem gewichtet und die Ergebnisse der Auswertung der einzelnen Felder zu einem „Quality Key“ addiert.

Zwar wurde der „Handelsname“ als das Kriterium mit der höchsten Aussagekraft identifiziert. Es stellte sich jedoch heraus, dass er in der ABDA-Datenbank zur besseren Recherchierbarkeit

beispielsweise durch die Darreichungsform, Stärke, Packungsgröße, Herstellerbezeichnung oder auch andere Namenszusätze redaktionell ergänzt wird. Daher wurde auf die „Rohdaten“ aus dem Datenbestand der IFA Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH, Frankfurt, [16] zurückgegriffen. In der AMIS-Datenbank gibt es unterschiedliche Namenskonventionen für Arzneimittel, die nach europäischen oder nach nationalen Regeln zugelassen sind. Insbesondere für Präparate der alternativen Heilmethoden oder Generika war die Darstellung des Handelsnamens in der ABDA- und der AMIS-Datenbank oft so unterschiedlich, dass sie nicht zur Deckung gebracht werden konnten. In einem Ranking wurden Verknüpfungen des Handelsnamens nach einer „Identity“-Analyse höher bewertet als die durch „Similarity“-Übereinstimmung (modifizierte Trigramm-Methode) und die durch „Wortsuche“ gefundenen Übereinstimmungen. Da die Kataloge mit standardisierten Begriffen zur Beschreibung der „Darreichungsform“ der beiden Datenbanken nicht zur Deckung gebracht werden konnten bzw. unterschiedlich verwendet wurden, wurden zum Abgleich die Felder „Darreichungsform“ aus AMIS sowie eine Kombination der Felder „Darreichungsform und Applikationsweg“ aus der ABDA-Datenbank in eine Mappingtabelle überführt. Während der AMIS-Darreichungsformen-Katalog aus den Bedürfnissen des nationalen und des europäischen Zulassungsgeschehens heraus gewachsen ist, stellt das ABDA-Konzept eine systematische, auf die Recherchebedürfnisse der Nutzer maßgeschneiderte Darreichungsformenstruktur dar.

Beim Feld „Hersteller“ zeigte sich, dass dieser Begriff in beiden Datenbanken unterschiedlich definiert ist. Während in AMIS der „Pharmazeutische Unternehmer“ der arzneimittelrechtlich relevante Inhaber der Arzneimittelzulassung ist, dem verschiedene Hersteller und Vertreiber zugeordnet sein können, ist in der ABDA-Datenbank der „Hersteller“ der Vertreiber, der das Arzneimittel in den Handel bringt. Mehrere Dokumente der unterschiedlichen Vertreiber in der ABDA-Datenbank stehen daher oft nur einem Zulassungsdokument in AMIS gegenüber. Zudem wurden dieselben Hersteller oft uneinheitlich bezeichnet. Daher wurde für den Abgleich des Feldes „Hersteller“ ebenfalls eine Mapping-Tabelle zwischengeschaltet.

Da eine multiple Zuordnung von Dokumenten jeweils auf Seiten beider Datenbanken – beispielsweise durch mehrere Vertreiber pro Zulassungsantrag oder mehrfache Zuordnung durch Reimporte – möglich ist, wurden die Zuordnungen als 1:1-/1:n-/n:1 und m:n-Verweise aus beiden Datenbanken ebenfalls in die Wertung einbezogen und eine eindeutige Zuordnung dementsprechend mit einem höheren Ranking bewertet.

Als Ergebnis dieses hoch-komplexen Abgleichverfahrens konnte für ca. fünfzehn bzw. elf Prozent der ca. 45.000 Dokumente aus AMIS bzw. 41.000 Dokumente der ABDA-Datenbank und ca. 250.000 erzeugten Verweisen eine eindeutige Verknüpfung der Produktinformationen herbeigeführt werden. Weitere 23 Prozent der Verweise konnten mit guter Übereinstimmung zugeordnet werden, sollten aber noch verifiziert werden. Weitere 55 Prozent aller Verweise lagen unterhalb dieses Schwellenwerts. Für weitere ca. sieben Prozent Verweise aus AMIS und ca. drei Prozent aus der ABDA-Datenbank gelang keine Zuordnung über dieses Verfahren.

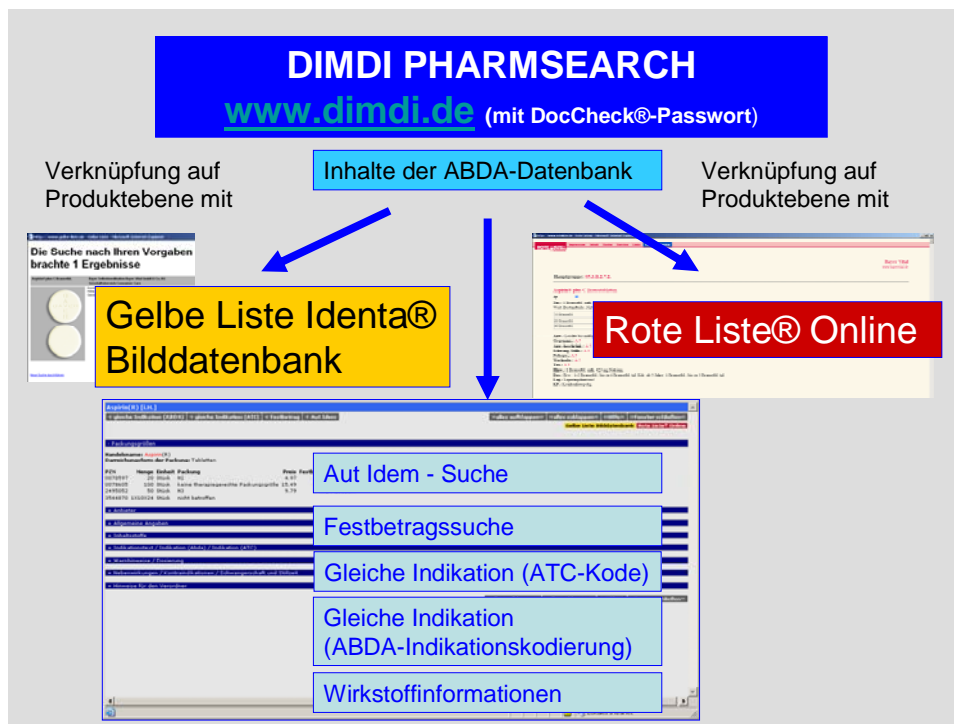
Das Beispiel zeigt, dass auch bei Vorliegen gleichartiger „Kernkomponenten“ in verschiedenen Datenbanksystemen die Zielsetzung und das Datenbankkonzept weitgehend die Darstellung und die Granularität der Inhalte bestimmen. Die unterschiedlichen Konzeptionen können durch technische Unterstützung bis zu einem gewissen Grad, jedoch nicht quantitativ aufgelöst werden. Für ein gutes Ergebnis müssen den zu mappenden Datenbasen Kataloge mit standardisierten Begriffen gleicher Granularität zugrunde liegen und dieselben Definitionen der Begriffe vorausgesetzt werden.

## Lösungsansatz 2: Verknüpfung von Arzneimitteldatenbasen durch eine gemeinsame Identifikationsnummer

Ein anderer Ansatz zur international eindeutigen Darstellung eines Arzneimittels ist eine weltweit harmonisierte Identifikationsnummer, über die die Verknüpfung von Aspekten eines Präparats aus verschiedenen Bereichen möglich sein soll (sog. Post-Koordination). Diese Entwicklung wird derzeit von der ISO-Arbeitsgruppe WG 6 Pharmacy [1] als auch im regulatorischen Bereich durch die ICH Arbeitsgruppe M5 [3] diskutiert. Als „Zwischenlösung“ steht in der ISO-TR 25257 [17] ebenfalls eine sprechende Identifikationsnummer zur Debatte, die auch Teilkomponenten des o. g. terminologischen Modells enthält.

In Deutschland ist im Versorgungsbereich bei Ärzten, Krankenkassen und Apotheken eine Identifikationsnummer etabliert, die Pharmazentralnummer (PZN). Die PZN wird von der IFA Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH, Frankfurt, [16] vergeben und kennzeichnet apothekenübliche Fertigarzneimittel auf Packungsebene. Da die Arzneimittelverzeichnisse der ABDA [15], der Roten Liste Online® [18] und der Gelben Liste Identia® [19] die Pharmazentralnummer enthalten, war eine Verknüpfung dieser drei Datenquellen in der Anwendung DIMDI PHARMSEARCH [20] ohne weiteres möglich (s. Abbildung 2).

**Abbildung 2: Verknüpfung von Arzneimitteldatenbanken über die Pharmazentralnummer als Key-Code**



Diese Anwendung ist für Fachkreise über ein DocCheck®-Passwort [21] zugänglich. Ausgehend vom Produkt-Dokument aus dem Datenbestand der ABDA wird über die Pharmazentralnummer (PZN) auf das entsprechende Dokument der Gelben Liste Identia® bzw. der Roten Liste Online® verlinkt. Der Nutzer kann hier ohne Medienwechsel auf Informationen zum Aussehen des jeweiligen Produktes sowie zu weitergehenden Informationen eines ergänzenden Arzneimittelverzeichnisses wechseln. Zusätzlich sind in der DIMDI PHARMSEARCH-

Anwendung Tabellen hinterlegt, über die Informationen zu Festbeträgen abgerufen oder Aut-Idem-Vergleiche durchgeführt werden können. Über den ATC-Kode oder den ABDA-Indikationskode kann nach Präparaten mit gleicher Indikation und Arzneistoffgruppe gesucht werden.

Voraussetzung zur Etablierung einer Identifikationsnummer ist, dass diese für alle Arzneimittel verwendbar, statisch und eineindeutig ist. Die Verantwortung, die Nummer einzupflegen und regelmäßig zu aktualisieren, liegt bei den jeweiligen Datenbankherstellern. Kritisch ist die Pflege vor dem Hintergrund der sich stetig ändernden Herstellerangaben.

Arzneimittelangaben, die nicht den vollen Informationsumfang auf Produktebene haben, wie z. B. stoffbezogene Informationen aus dem Bereich Arzneimittelsicherheit oder Quellen der Arzneimittelliteratur, können durch eine nicht-sprechende Identifikationsnummer nicht dargestellt werden.

### Fazit:

- Ohne die eigenverantwortliche Bereitschaft der Standardisierer und Bereitsteller von Datenquellen, aufeinander abgestimmte Kernbausteine bzw. eine Identifikationsnummer in ihre Datenquellen zu implementieren, ist die quantitative Abbildung der Datenquellen aufeinander meist nicht möglich.
- Für den Datenaustausch aller Arzneimitteldaten müssen einheitliche und verbindliche Standards für die oben genannten Kernkomponenten erst etabliert werden.
- Eine Identifikationsnummer muss umfassend, statisch und eineindeutig sein.
- Um Daten aus der Arzneimittelversorgung und zu Fertigarzneimitteln miteinander verknüpfen zu können, ist die standardisierte Darstellung der „Anwendungsgebiete“ sinnvoll.

### Referenzen:

- [1] <http://www.iso.org/>
- [2] ISO PDTS/TR 22226 Health informatics — Business requirements for an international standard terminology system for medicinal products
- [3] <http://www.ich.org/>
- [4] <http://www.emea.europa.eu/htms/general/direct/legislation/eutelematics.htm>
- [5] <http://aurora.regenstrief.org/UCUM/>
- [6] <http://www.pheur.org>
- [7] <http://www.dimdi.de/static/de/klasi/diagnosen/index.htm>
- [8] <http://www.meddramsso.com/>
- [9] <http://www.snomed.org/snomedct/index.html>
- [10] <http://www.umc-products.com/>
- [11] <http://www.dimdi.de/static/de/db/dbinfo/akbv.htm>
- [12] <http://www.cas.org/>
- [13] Thun, S., Schlutius, S., Haas, C.: Analyse von arzneimittelassoziierten Katalogen als Basis für die vernetzte ubiquitäre Kommunikation im Gesundheitswesen, gmds Tagung 2006, Leipzig
- [14] <http://www.dimdi.de/static/de/db/dbinfo/aj29.htm>
- [15] <http://www.wuv-gmbh.de/abdindex.html>
- [16] <http://www.ifaffm.de>

- [17] ISO PDTS/TR 25257 Business Requirements for an International Coding System for Medicinal Products
- [18] [www.rote-liste.de](http://www.rote-liste.de)
- [19] [www.gelbe-liste.de](http://www.gelbe-liste.de)
- [20] <http://www.dimdi.de/static/de/amg/pharmsearch.htm>
- [21] <http://www.doccheck.de>