

Christian Senger
Dr. sc. hum.

Analyse und Entwicklung von Datenstrukturen und Algorithmen zur Individualisierung von Warnmeldungen in der elektronisch unterstützten Arzneimitteltherapie

Geboren am 22.05.1978 in Köln

M. Sc. der Fachrichtung Bioinformatik am 29.01.2007 an der FU Berlin

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Walter Emil Haefeli

Über acht Prozent aller Patienten werden mit schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE) in Krankenhäuser aufgenommen. Ein Drittel bis zur Hälfte aller UAE könnte vermieden werden, da sie durch Medikationsfehler ausgelöst werden. Diese Medikationsfehler lassen sich mit Hilfe elektronischer Systeme und integrierter klinischer Entscheidungsunterstützungssysteme (CDSS) um bis zu 86% reduzieren.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung und Analyse von drei zentralen Elementen für die Funktionalität von CDSS: (1) das Auffinden und die Selektion von Präparaten und Wirkstoffen, (2) die Nutzung von Terminologien und Strukturen zur umfassenden Charakterisierung von Präparaten bezüglich ihrer Verabreichungsform, um diese in Suchen und Wissensregeln zu integrieren, und (3) die Berücksichtigung von Patientencharakteristika zur Verbesserung der klinischen Relevanz von Vorhersagen und Warnmeldungen in CDSS.

Am Beginn des elektronischen Verschreibungsprozesses stehen das Auffinden und die Selektion benötigter Präparate und Wirkstoffe aus >110.000 Präparat- und Wirkstoffnamen und Synonymen auf dem deutschen Markt. Allerdings enthalten 10-15% aller Anfragen an Suchmaschinen Schreibfehler, so dass Informationsbeschaffung und Verschreibung in ihrer Qualität und Geschwindigkeit beeinträchtigt oder gar verhindert werden können.

Alle im Jahr 2006 in ein Arzneimittelinformationssystem eingegebenen Suchanfragen (N = 575.142) wurden auf Veränderungen durch den Einsatz eines fehlertoleranten Algorithmus in der Suche analysiert. Falsch und korrekt geschriebene Suchbegriffe (N = 2*18.748) wurden einander mit Alignmentverfahren gegenübergestellt, so dass Art, Häufigkeit und Position von Schreibfehlern bestimmt werden konnten.

Jede sechste Sucheingabe enthielt Schreibfehler. Etwa 83% aller Suchanfragen lieferten ohne, über 93% aller Anfragen mit fehlertoleranter Suche Ergebnisse. Mindestens 16% der Schreibfehler lassen typographische Fehler als Ursache vermuten. Erste Buchstaben in Suchbegriffen enthalten signifikant weniger Fehler ($p < 0,05$). Dennoch werden einzelne Buchstaben auch am Beginn von Suchbegriffen in bis zu 49% der Anfragen vertauscht, so dass kein effizienter Einsatz alternativer Methoden wie der Autovervollständigung ohne Fehlertoleranz möglich ist. Die Fehler sind, abhängig von Buchstaben und Position im Suchbegriffe, unterschiedlich verteilt ($p < 0,001$) und werden in unterschiedlichem Ausmaß vertauscht.

Bestehende CDSS zur Vermeidung von UAE beziehen Verabreichungsformen nur unzureichend in Berechnungen ein und können daher nicht effektiv Medikationsfehler verhindern, die mit Verabreichungsform und -weg assoziiert sind. Aus diesem Grund wird eine umfassende, präzise und maschinenauswertbare Beschreibung der Verabreichungsform von Präparaten benötigt.

Ein Modell wurde entwickelt, das (1) ein Schema mit allen relevanten Attributen für die Verabreichung und (2) eine Ontologie in Form eines hierarchisch strukturierten Vokabulars mit allen möglichen Werten, welche die Attribute annehmen können, enthält. Für die Evaluation wurden Präparate mit einem halbautomatischen Verfahren annotiert. Ein intuitives Ähnlichkeitsmaß wurde entwickelt, das einen Vergleich von Präparaten bezüglich ihrer Verabreichungsform erlaubt.

Das Modell enthält 22 Attribute, 248 Terme und zusätzliche Beschreibungen sowie Synonyme. >58.000 Präparate wurden automatisch mit >386.000 Termen annotiert. Experten kontrollierten und ergänzten einen repräsentativen Querschnitt des deutschen Marktes (N = 2.450 Präparate). Annotationen und Ähnlichkeitsmaß ermöglichen die Suche, Gruppierung und klare Unterscheidung von Präparaten mit unterschiedlichen Verabreichungsformen und können so zur Präzisierung von Dosisberechnungen, zur Individualisierung von Warnhinweisen und dadurch zur Verhinderung von Medikationsfehlern beitragen.

Warnmeldungen von CDSS haben häufig nur eine geringe klinische Relevanz und führen dadurch zu einer „Alarm-Müdigkeit“, der gehäuften Missachtung von Meldungen bei den verschreibenden Ärzten. Die Veränderung der Vorhersagen von UAE durch die Berücksichtigung individueller Patientenparameter wurde im Hinblick auf angemessene Sensitivität, Spezifität und damit auf ihre klinische Relevanz untersucht.

Mit einem Datensatz des Netzwerks regionaler Pharmakovigilanzzentren (NRPZ) mit Patienten-, Medikations- und Labordaten ($N_{\text{Patienten}} = 3.525$; $N_{\text{Präparate}} = 20.840$) wurden Risiken, UAE zu erleiden, mit Wissensbasen zur Wechselwirkungs- und Überdosierungserkennung und zur Detektion renaler Risiken vorhergesagt. Alle Patienten waren aufgrund von UAE hospitalisiert. Im Anschluss an die Vorhersagen wurden für alle Präparate des Datensatzes Risikobewertung von Experten des NRPZ zur Verfügung gestellt. Die Vorhersagen erfolgten ohne und mit Berücksichtigung patientenspezifischer Parameter wie Laborwerte und Nierenfunktion (nicht individualisiert/individualisiert).

Die Individualisierung der Wissensbasen verbesserte die Vorhersagen signifikant ($p < 0,001$). Spezifität und Positive Predictive Value stiegen in einer gemeinsamen Vorhersage aller Wissensbasen für alle Stoffe und UAE von 38,5% und 27,0% auf 49,7% bzw. 27,7%.

Neben einer Verbesserung der Handhabung von CPOE und CDSS durch eine Unterstützung der Suche nach Präparaten und Wirkstoffen, konnten Berechnungsmöglichkeiten von Wissensbasen durch Einsatz einer Ontologie erweitert werden. Durch die Berücksichtigung individueller Patientencharakteristika können Spezifität und Positive Predictive Value und damit die klinische Relevanz von Vorhersagen und Warnmeldungen von Wissensbasen erhöht werden.