



Semantische Interoperabilität im Arzneimittelbereich – Internationale Entwicklungen

Christine Haas, Leonie Zimmermann, Sylvia Thun

Im Zeitalter der Globalisierung müssen zentrale Informationen zu Arzneimitteln über Länder- und Sprachgrenzen hinweg verfügbar sein. Grundlage für einen internationalen Datenaustausch zu Arzneimitteln sind harmonisierte Kernkomponenten über die ein Arzneimittel identifiziert werden kann und eine international gültige Identifikationsnummer. Eine Task Force unter dem Dach der ISO TC215 Working Group 6 „Pharmacy“ entwickelt daher derzeit internationale Standards für ein Datenmodell und semantische Strukturen, mithilfe derer u. a. ein internationales Arzneimittelverzeichnis aufgebaut werden soll.

Anforderungen und Ziele

Von den frühen Entwicklungsphasen eines Arzneistoffes bis zur Zulassung eines Arzneimittels durchläuft ein Arzneimittel viele Entwicklungsstadien, in denen so viel Informationen wie möglich über Stoff und Arzneimittel gesammelt werden, bevor das Arzneimittel einem großem Patientenkreis zur Verfügung steht. Im weiteren Lebenszyklus dieses Arzneimittels werden dann in verschiedenen Bereichen Daten, von Ordnungsverhalten über Versorgungsforschung bis zu Epidemiologie wie auch zu dessen Risiken gesammelt (s. Abb. 1). Um diese Daten aus verschiedenen Bereichen und Stationen eines Arzneimittels und auch aus verschiedenen Sprachräumen auf dieses Arzneimittel und diesen Wirkstoff zusammenzuführen und zu vernetzen, müssen die Kerninformationen eindeutig zuzuordnen sein.

Der Beipackzettel für den Patienten und die Fachinformation für den behandelnden Arzt oder den beratenden Apotheker ist die Zusammenfassung aller Merkmale und Eigenschaften eines Arzneimittels, basierend auf den oben genannten im Vorfeld erhobenen Daten. Um die richtige Anwendung zu gewährleisten, sollten diese Produktinformationen in der Muttersprache vorliegen. Gleichzeitig werden Daten aus Forschung und Entwicklung oder auch Daten zu Arzneimittelrisiken über Ländergrenzen hinweg international erfasst. Um diese Multilingualität und da-

mit einem internationalen Austausch von Informationen zu gewährleisten bedarf es semantischer Strukturen, die sprachunabhängig sind und international Gültigkeit haben. Nur dadurch können internationale Erkenntnisse z. B. über Arzneimittelrisiken in möglichst kurzer Zeit flächendeckend zur Verfügung stehen.

Ausgangssituation

Im Arzneimittelbereich gibt es zahlreiche Anstrengungen, diese Anforderungen

an Harmonisierung im Arzneimittelbereich umzusetzen und semantische Strukturen zu entwickeln. Diese Aktivitäten sind aber in der Regel bisher kontextbezogen (z. B. Forschung, Zulassung bzw. regulatorischer Bereich, Versorgung) und / oder auch regional begrenzt. Beispiele hierfür sind:

Die **International Conference on Harmonisation (ICH)** ist eine Plattform der Behörden und Pharmaverbände der Industrieregionen Europa, USA und Japan, um Standards zu etablieren mit dem Ziel, die regulatorischen Aktivitäten global operierender Pharmaunternehmen (und auch Behörden) zu vereinheitlichen [1].

Health Level 7 (HL7) [2] unterstützt insbesondere in seinen Arbeitsgruppen „Pharmacy“, „Regulated Clinical Research Information Management (RCRIM)“ [3] und „Vocabulary“ bzw. „Terminfo“ Aktivitäten zu Datenstrukturen und Messaging rund um das Arzneimittel.

Die US-Amerikanischen Institutionen haben ebenfalls kontrollierte Vokabularien etabliert. Der zentrale Terminologieserver steht unter der Obhut der NCI **Enterprise Vocabulary Services (EVS)**, angesiedelt beim National Cancer Institute [4].

Die **European Medicines Agency (EMA)** [5] führt im Zusammenspiel mit den Arzneimittelbehörden der europäischen Staaten die Zulassung und Überwa-

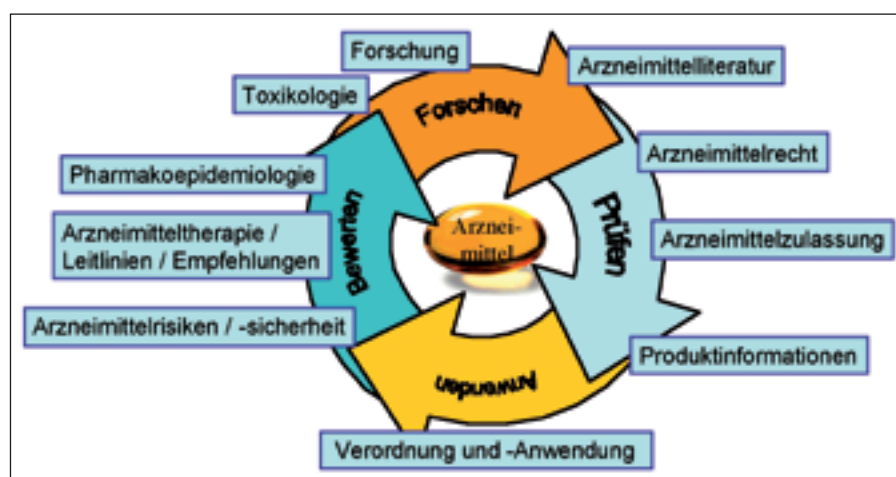


Abbildung 1: Datenströme rund um ein Arzneimittel

Autoren: Christine Haas, Leonie Zimmermann, Sylvia Thun
Titel: Semantische Interoperabilität im Arzneimittelbereich
In: Jäckel (Hrsg.) Telemedizinführer Deutschland, Bad Nauheim, Ausgabe 2009
Seite: 208-211



chung von Arzneimitteln in Europa durch. Um den Datenaustausch zu gewährleisten wurde EU Telematics [6] gegründet; die Arbeitsgruppen EUTCT (EU Telematics Controlled Terms) und RDM (Reference Data Model) sollen semantische Strukturen und Datenmodell erarbeiten. Als weitere europäische Institution entwickelt das **European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM)** [7] ebenfalls Standard Terms im Kontext des Europäischen Arzneibuches.

Im **Large Scale Projekt** zu Gesundheitsdiensten (S.O.S. Smart Open Services) spielt die semantische Interoperabilität medizinischer Daten eine wesentlich Rolle. Innerhalb der Anwendungen zur ePrescription und der Patient Summary sollen Daten nicht nur eindeutig in den verschiedenen europäischen Ländern dokumentiert und ausgetauscht werden, sondern diese Terminologien auch über Services verfügbar sein.

Terminologien im Arzneimittelbereich

Um ein Arzneimittel zu recherchieren bzw. identifizieren zu können, müssen folgende Kernkomponenten in standardisierter Form vorliegen (vgl. Abb. 2):

Stoffname: Der Name des Wirkstoffs ist das Kernkriterium zur Beschreibung eines Arzneimittels. Bezüglich des Stoffnamens ist zu hinterfragen, ob der arzneilich wirksame Bestandteil oder auch die Hilfsstoffe eines Arzneimittels gemeint sind. Im Fachjargon wird für den Wirkstoff zwischen „active moiety“ als wirkendem Agens (z. B. Codein) und der genauen chemischen oder biologischen Charakterisierung „active substance“ (z. B. Codein-1,5-Wasser) unterschieden. Bei pflanzlichen Arzneimitteln hat beispielsweise auch die Extraktionsmethode Einfluss auf die Zusammensetzung des Extraktes. Bei biologischen Arzneistoffen sollte auch das Herstellungsverfahren zur Charakterisierung mit angegeben werden.

Maßeinheit: Die Substanz wird weiter bestimmt durch die Stoffmenge, verbunden mit einer Maßeinheit. Für Maßeinheiten gibt es im medizinischen Umfeld zusätzlich zu den etablierten SI-Einheiten (Système international d'unités) eine Vielzahl von konventionalen Einheiten, die



Abbildung 2: Die Kern-„Bausteine“ eines Arzneimittels

international nicht etabliert und dadurch international auch nur schwer zu vereinheitlichen sind (z. B. Pharmacopoeia Europea Einheiten, Colony Infective Dose, Chicken Protective Dose).

Darreichungsform: Als weiteres Identifikationskriterium zur Charakterisierung eines Fertigarzneimittels gilt die Arzneiform, in der das Arzneimittel angeboten wird. Während im Versorgungsbereich hier oft nur eine ganz grobe Zuordnung wie fest, flüssig, halbfest etc. vorgenommen wird, umfasst der Katalog der Standard Terms der EDQM derzeit über 300 Einträge, die eine sehr differenzierte Beschreibung einer Darreichungsform ermöglichen (z. B. Retardtablette, Weichkapsel zum Zerbeißen), da hier spezifische pharmazeutisch-technologische Details abgebildet werden.

Art der Anwendung: Bei gleicher Zusammensetzung, Stärke und Darreichungsform kann die Art, wie ein Arzneimittel am oder im Körper angewendet wird, unterschiedlich sein. Je nach Sichtweise und Bedürfnis kann hier eine mehr oder weniger differenzierte Ausgestaltung des Kataloges gewählt werden. Die Qualifizierung „parenteral“ kann beispielsweise durch „intramuskuläre Injektion“ oder „intravenöse Infusion“ oder „subkutane Injektion“ weiter beschrieben werden.

Anwendungsgebiete: Auch wenn die bisher genannten „Bausteine“ identisch sind, liegt es in der Hand des pharmazeutischen Unternehmers, ein Arzneimittel

angepasst an verschiedene Indikationen in Form von unterschiedlichen Fertigarzneimitteln auf den Markt zu bringen. Ein Beispiel ist Zoladex 3,6 mg Implantat und Zoladex-Gyn Implantat gleicher Zusammensetzung. Das Erstere ist zur Anwendung bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom zugelassen, das Zweite bei symptomatischer, laparoskopischer gesicherter Endometriose (Quelle: AMIS

[8]). Im regulativen Umfeld werden diese Angaben im deutschsprachigen Raum derzeit nicht codiert angeboten.

Pharmazeutisches Unternehmen: Auf dem deutschen Markt gibt es neben den Fertigprodukten der inländischen „Originatoren“ oft eine Reihe von Arzneimitteln gleichen Namens und oft ähnlicher Aufmachung, die im Ausland hergestellt und als Parallelimporte in den nationalen Markt angemeldet und eingeführt werden. Daher ist die Angabe des Pharmazeutischen Unternehmens zur Identifizierung eines Produktes wesentlich. In den verschiedenen Nutzungssegmenten ist der Begriff des „Pharmazeutischen Unternehmens“ zum Teil unterschiedlich belegt. Hier ist genau zu differenzieren zwischen dem Anmelder, dem Vertreiber oder den verschiedenen Herstellern der einzelnen Produktionsschritte. Während im regulativen Umfeld der Anmelder als der Unternehmer, der die rechtliche Verantwortung im Umgang mit der Zulassungsbehörde inne hat, die Hauptrolle spielt, tritt im Versorgungsbereich eher der Vertreiber, der das Arzneimittel tatsächlich auf den Markt bringt, in den Vordergrund. Zur differenzierten Zuordnung sind zusätzlich zum Namen des pharmazeutischen Unternehmens Adressangaben, Ort und Land zu berücksichtigen.

Um diese Kernaspekte gruppieren sich je nach Datenbankkonzept und -zielsetzung weitere standardisierte Informationen, z. B. Verkaufsabgrenzung oder Zielgruppe.



Joint Initiative der Standardisierungsorganisationen im Gesundheitsbereich

Im Hinblick darauf, dass die Vernetzung im Gesundheitswesen voranschreitet und damit die Informationslandschaft im Gesundheitsbereich immer mehr zusammenwächst, wächst auch die Erkenntnis, dass Standardisierungsaktivitäten nicht länger als rein kontextbezogene oder regionale Insellösungen betrachtet werden dürfen. Daher haben sich die führenden Standardisierungsorganisationen im Gesundheitsbereich, die International Organization for Standardization ISO [9], das European Committee for Standardization CEN [10] und HL7 [2], in der ersten Jahreshälfte 2007 zu einer „Joint Initiative on SDO Global Health Informatics Standardization“ zusammengeschlossen. Deren Aktivitäten werden von ISO koordiniert. Weitere Standardisierungsorganisationen werden nach und nach als „Liaising Organizations“ in den Verbund mit aufgenommen, die den Status A bis D bekommen können, was jeweils mit unterschiedlichen Rechten und Beteiligungsmöglichkeiten verbunden ist.

Kooperationen wurden geschlossen oder werden derzeit verhandelt unter anderem mit der International Health Terminology Standards Development Organisation IHTSDO [11], dem Clinical

Data Interchange Standards Consortium CDISC [12] und GS1 [13]. Die Aktivitäten von ICH [1] wurden als „Task Force - Pharmacovigilance and Identification of Medicinal Products“ in die Aktivitäten der Arbeitsgruppe ISO TC 215 Working Group 6 „Pharmacy“ integriert. Die Leitung dieser Task Force obliegt im Wesentlichen den Akteuren aus ICH, nämlich Mitarbeitern der European Medicines Agency EMEA [5], der US-amerikanischen Food and Drug Administration FDA [14] und dem japanischen Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) [15]. Die Leitung der einzelnen Teilprojekte ist jeweils paritätisch von Vertretern von ICH und HL7 besetzt. Einen Überblick über die Joint Initiative und deren Liaisons soll Abbildung 3 geben.

Aktivitäten der Task Force – Pharmacovigilance and Identification of Medicinal Products“

Von der Task Force – Pharmacovigilance and Identification of Medicinal Products wurden im Oktober 2006 sieben neue Arbeitspapiere, im ISO-Jargon „New Work Item Proposals“ (NWIP) aus dem ICH-Umfeld in den ISO-Arbeitsprozess eingereicht und befürwortet. Diese gliedern sich in zwei Arbeitsgruppen, nämlich die Arbeitsgruppe „Pharmacovigilance“

und die Arbeitsgruppe „Identification of Medicinal Products“ (s. Abbildung 4).

NWIP 27953 **Pharmacovigilance - Individual Case Safety Report (ICSR)** überführt die Aktivitäten der ICH Multidisciplinary (M2) Expert Working Group (EWG) zu internationalen Vorgaben zur Übermittlung von Einzelfallberichten zu Arzneimitteln (Individual Case Safety Report ICSR) [16] in den ISO-Prozess. Gleichzeitig werden Anpassungen dieser ICH-Guideline vorgenommen. Damit soll die Übermittlung von Arzneimittel-Risikomeldungen international harmonisiert werden und damit ein internationaler Austausch über die Kooperationspartner der ICH hinaus gewährleistet werden.

NWIP 11595 **Pharmacovigilance – Controlled vocabularies for laboratory test units for the reporting of laboratory results** soll eine international harmonisierte Darstellung und Übermittlung von Laborparametern ermöglichen, die im Rahmen der Einzelfallmeldungen von Arzneimittelrisiken erhoben werden.

NWIP 11615 **Identification of medicinal products – Data elements and structures for the exchange of regulated product information for drug dictionaries (MPID)** ist (grob dargestellt) ein Datenmodell als Grundlage für ein Internationales Arzneimittelregister, das später ggf. auch auf Kosmetika oder Nutraceuticals ausgeweitet werden soll. In diesem Datenmodell ist eine Identifikationsnummer vorgesehen, die ein Arzneimittel international eindeutig kennzeichnen soll. Dieses Datenmodell enthält zum Teil semantische Strukturen, die zum Teil ebenfalls Inhalt des MPID-Entwurfs, zum Teil in weiteren Standard-Entwürfen des Arbeitspaketes näher definiert werden.

NWIP 11616 **Identification of medicinal products – Structures and controlled vocabularies for pharmaceutical product identifiers (PHPID)** stellt einen Entwurf für eine Übermittlung von Kerndaten des MPID dar, die zur Signalgenerierung aus den Einzelfallmeldungen dienen sollen.

NWIP 11238 **Identification of medicinal products – Structures and controlled vocabularies for Ingredients (Substances)** soll Strukturen vorgeben, um Stoffe zu definieren und darzustellen, die im pharmazeutisch-medizinischen Bereich Verwendung finden und in das Arzneimittel-

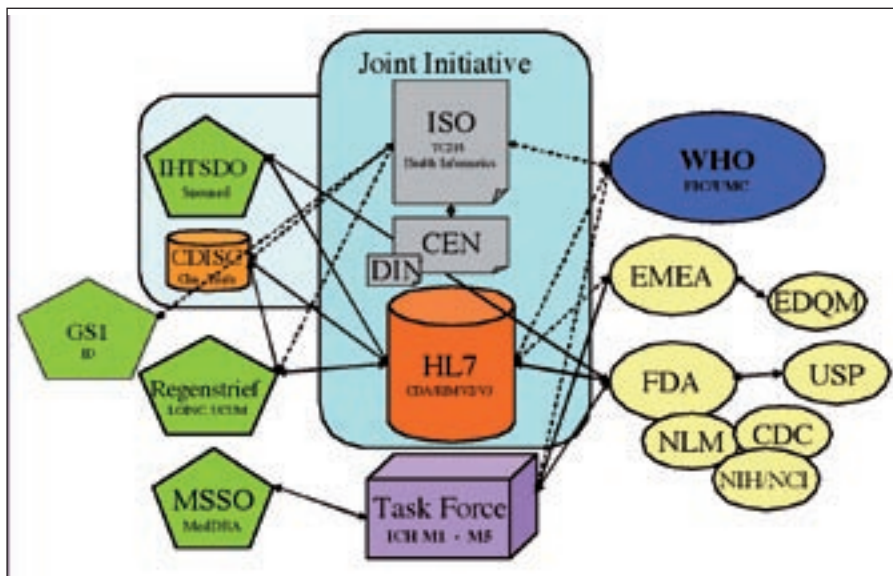


Abbildung 3: Joint Initiative on SDO Global Health Informatics Standardization im Bereich „Pharmacy“



telregister (MPID) eingehen sollen. Diese Strukturen sollen die Grundlage für ein internationales Stoffregister bilden.

NWIP 11239 Identification of medicinal products – Structures and controlled vocabularies for dose forms, units of presentation and routes of administration soll Strukturen und kontrolliertes Vokabular bereitstellen, um pharmazeutische Darreichungsformen, konventionelle Einheiten im pharmazeutisch-medizinischen Umfeld (wie Stück, Tablette) und Art der Anwendung eines Arzneimittels zu beschreiben, die im Arzneimittelregister zu verwenden sind.

NWIP 11240 Identification of medicinal products — Structures and controlled vocabularies for units of measurement soll die Strukturen für Maßeinheiten bereitstellen, die zur Darstellung von Mengen und Stärken für Arzneimittel verwendet werden.

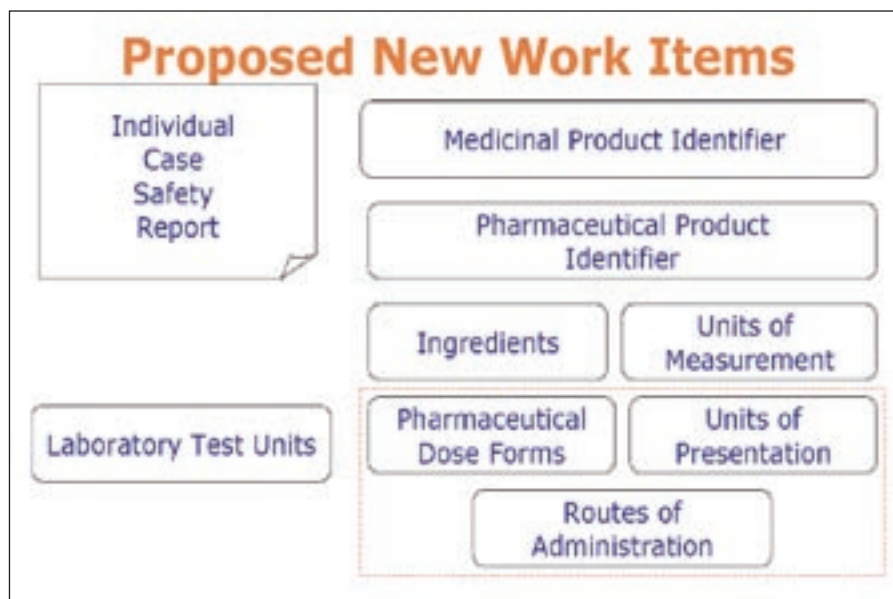


Abbildung 4: New Work Item Proposals der Task Force
Quelle: T. Buxton, ISO TC 215 Meeting Montreal März 2007

Ausblick und Fazit

In Zeiten des weltweiten Warenverkehrs, in der pharmazeutische Firmen global agieren, Mobilität und Weltbürgertum gefordert werden und die Reiselust keine Grenzen kennt, ist ein internationaler Identifikator und Vereinheitlichung der semantischen Kerndaten im Arzneimittelbereich und darauf basierend ein internationales Arzneimittelverzeichnis ein dringender Wunsch vieler Beteiligten im Gesundheitswesen und in einigen Bereichen mittlerweile auch eine Notwendigkeit, um Informationen zu Arzneimitteln aus verschiedenen Regionen, aus verschiedenen Bereichen im Lebenszyklus eines Arzneimittels, kurz aus verschiedenen Kontexten rund um ein Arzneimittel auszutauschen. Die Aktivitäten der Task Force – Pharmacovigilance und Identification of Medicinal Products sind ein erster Schritt, diese Bestrebungen in die Tat umzusetzen, Um den Anforderungen der verschiedenen Player im Arzneimittelwesen so weit wie möglich gerecht zu werden und für eine internationale Harmonisierung des Datenaustauschs im Arzneimittelbereich, bedarf es der Anstrengungen aller Beteiligten.

Literaturverzeichnis

- [1] <http://www.ich.org>
- [2] <http://www.hl7.org>
- [3] <http://www.hl7.org/Special/committees/rcrim/index.cfm>
- [4] <http://www.cancer.gov/cancertopics/terminologyresources>
- [5] <http://www.emea.europa.eu>
- [6] <http://www.emea.europa.eu/htms/general/direct/legislation/eutelematics.htm>
- [7] <http://www.pheur.org>
- [8] <http://www.dimdi.de/static/de/db/index.htm>
- [9] <http://www.iso.org>
- [10] <http://www.cen.eu/>
- [11] <http://www.ihtsdo.org/>
- [12] <http://www.cdisc.org/>
- [13] <http://www.gs1.org>
- [14] <http://www.fda.gov>
- [15] <http://www.mhlw.go.jp/english/>
- [16] <http://estri.ich.org/icst/index.htm>

Kontakt

Dr. Christine Haas
Dr. Leonie Zimmermann
Dr. Sylvia Thun
 DIMDI - Deutsches Institut für
 Medizinische Dokumentation und
 Information
 Waisenhausgasse 36 - 38a
 50676 Köln
 Tel.: +49 (0) 2 21 / 47 24 - 5 23
 Fax.: +49 (0) 2 21 / 47 24 - 4 44
pharma@dimdi.de
www.dimdi.de