



Leibniz Institute  
for Prevention Research and  
Epidemiology – BIPS

## **Aufdeckung von Arzneimittelrisiken nach der Zulassung: Methodenentwicklung zur Nutzung von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherungen**

Ronja Foraita, Louis Dijkstra, Felix Falkenberg, Marco Garling, Roland Linder,  
René Pflock, Mariam Reyad Rizkallah Issak, Markus Schwaninger, Marvin  
N.Wright, Iris Pigeot

### **DOI**

10.1007/s00103-018-2786-z

### **Published in**

Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz

### **Document version**

Accepted manuscript

This is the author's final accepted version. There may be differences between this version and the published version. You are advised to consult the publisher's version if you wish to cite from it.

### **Online publication date**

19 July 2018

### **Corresponding author**

Ronja Foraita

### **Citation**

Foraita R, Dijkstra L, Falkenberg F, Garling M, Linder R, Pflock R, et al. Aufdeckung von Arzneimittelrisiken nach der Zulassung: Methodenentwicklung zur Nutzung von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherungen. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2018;61(9):1075-81.

This is a post-peer-review, pre-copyedit version of an article published in *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. The final authenticated version is available online at: <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2786-z>.

# **Aufdeckung von Arzneimittelrisiken nach der Zulassung: Methodenentwicklung zur Nutzung von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherungen**

Ronja Foraita<sup>1</sup>, Louis Dijkstra<sup>1</sup>, Felix Falkenberg<sup>2</sup>, Marco Garling<sup>2</sup>, Roland Linder<sup>2</sup>, René Pflock<sup>3</sup>, Mariam R. Rizkallah<sup>1</sup>, Markus Schwaninger<sup>3</sup>, Marvin N. Wright<sup>1</sup>, Iris Pigeot<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS; Bremen, Deutschland

<sup>2</sup> Wissenschaftliches Institut der Techniker Krankenkasse für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen (WINEG TK), Hamburg, Deutschland

<sup>3</sup> Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie; Universität zu Lübeck; Deutschland

## **Korrespondenzadresse**

Dr. Ronja Foraita

Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS

Achterstr. 30

28359 Bremen

foraita@leibniz-bips.de

## **Schlüsselwörter**

Arzneimittelsicherheit, GKV-Abrechnungsdaten, Signalerkennung, Spontanmelderegister, unerwünschte Arzneimittelwirkungen

## **Zusammenfassung**

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen zählen zu den häufigen Todesursachen. Aufgabe der Pharmakovigilanz ist es, Arzneimittel nach der Zulassung zu überwachen, um so mögliche Risiken aufzudecken. Zu diesem Zweck werden typischerweise Spontanmelderegister genutzt, an die u.a. Ärzte und pharmazeutische Industrie Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) melden. Diese Register sind jedoch nur begrenzt geeignet, um potenzielle Sicherheitsrisiken zu identifizieren. Eine andere, möglicherweise informativere Datenquelle sind Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV), die nicht nur den Gesundheitszustand eines Patienten im Längsschnitt erfassen, sondern auch Informationen zu Begleitmedikationen und Komorbiditäten bereitstellen. Um deren Potenzial nutzen zu können und so zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit beizutragen, sollen statistische Methoden weiterentwickelt werden, die sich in anderen Anwendungsgebieten bewährt haben. So steht eine große Bandbreite von Methoden für die Auswertung von Spontanmeldedaten zur Verfügung: Diese sollen zunächst umfassend verglichen und anschließend hinsichtlich ihrer Nutzbarkeit für longitudinale Daten erschlossen werden. Des Weiteren wird aufgezeigt, wie maschinelle Lernverfahren helfen könnten, seltene Risiken zu identifizieren. Zudem werden sogenannte Enrichment-Analysen eingesetzt, mit denen pharmakologische Arzneimittelgruppen und verwandte Komorbiditäten zusammengefasst werden können, um vulnerable Bevölkerungsgruppen zu identifizieren. Insgesamt werden diese Methoden die Arzneimittelrisikoforschung anhand von GKV-Routinedaten vorantreiben, die aufgrund ihres Umfangs, der longitudinalen Erfassung sowie ihrer Aktualität eine vielversprechende Datenquelle bieten, um UAWs aufzudecken.

# **Detection of drug risks after approval: Methods development for the use of routine data of the statutory health insurance**

## **Abstract**

Adverse drug reactions are among the leading causes of death. Pharmacovigilance aims to monitor drugs after they have been released to the market in order to detect potential risks. Data sources commonly used to this end are spontaneous reports sent in by doctors or pharmaceutical companies. Reports alone are rather limited when it comes to detecting potential health risks. Routine data from statutory health insurances, however, are a richer source since they not only provide a detailed picture of the patients' well-being over time, but also contain information on concomitant medication and co-morbidities. To make advantage of their potential and by this to increase drug safety, we will further develop statistical methods that have shown their merit in other fields as a source of inspiration. A plethora of methods have been proposed over the years for spontaneous reporting data: a comprehensive comparison of these methods and their potential use for longitudinal data should be explored. In addition, we show how methods from machine learning could aid in identifying rare risks. So-called enrichment analyses are discussed and how utilizing pharmaceutical similarities between drugs and similarities between co-morbidities could help to construct risk profiles of the patients prone to experience an adverse drug event. Summarizing these methods will further push drug safety research based on health care claim data from German health insurances which form, due to their size and being up-to-date and longitudinal, an excellent basis for investigating adverse effects of drugs.

## **Keywords**

Adverse drug events, Drug safety, Health claim data, Signal detection, Spontaneous reporting systems

## Einleitung

Basierend auf den Zahlen einer Metaanalyse aus den USA wurde geschätzt, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zu den 4–6 häufigsten Todesursachen in den USA zählen [1]. Einem jüngeren Bericht der Europäischen Kommission zufolge sind europaweit jährlich 100.800–197.000 Todesfälle und ca. 3–10% der Krankenhauseinweisungen auf UAW zurückzuführen [2]. Bei älteren Patienten wird der Anteil der Krankenhauseinweisungen aufgrund von UAW sowohl auf europäischer Ebene als auch weltweit auf 5–10% geschätzt [3, 4]. Ein ähnlicher Anteil wird auch für Deutschland berichtet [5]. Immer wieder kommt es zu Marktrücknahmen auch häufig verwendeter Arzneimittel aus Sicherheitsgründen, da schwerwiegende UAW in den klinischen Studien vor der Zulassung nicht erkannt wurden. Beispielsweise geht man davon aus, dass in dem Zeitraum, in dem Vioxx (Wirkstoff Rofecoxib) verschrieben wurde, allein in Deutschland mehrere Tausend Personen UAW (u.a. Myokardinfarkte) erfahren haben [6, 7]. Aufgabe der Pharmakovigilanz ist es, durch die systematische Überwachung von Arzneimitteln nach der Zulassung solche zum Zeitpunkt der Zulassung noch unbekanntem Risiken aufzudecken.

Wie in vielen anderen Ländern beruht die Pharmakovigilanz in Europa primär auf spontanen Verdachtsmeldungen von einer möglichen UAW. Zur Sammlung dieser Fallberichte wurde gemäß der 2012 in Kraft getretenen Gesetzgebung der Europäischen Union ein bei der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) angesiedeltes, zentrales Spontanmelderegister von möglichen UAW, die sog. EudraVigilance-Datenbank, geschaffen. An dieses Register müssen alle Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen durch die pharmazeutische Industrie gemeldet werden. Ärztinnen und Ärzte in Deutschland sind per Berufsordnung verpflichtet, die ihnen aus ihrer ärztlichen Behandlungstätigkeit bekannt werdenden UAW der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft mitzuteilen [8]. Dieses Fachgremium leitet die Meldungen an das Bundesinstitut für Arzneimittel und

Medizinprodukte (BfArM) weiter, das als zuständige Bundesoberbehörde die Daten in EudraVigilance einpflegt [9, 10]. Im November 2017 wurde dementsprechend das in Deutschland am BfArM angesiedelte Register geschlossen und in die EudraVigilance-Datenbank überführt. Die in dieser Datenbank kumulierten Informationen zu Expositionen (Arzneimitteln) und Ereignissen (vermuteten UAW) werden anhand speziell entwickelter Algorithmen analysiert, um potenzielle Sicherheitsrisiken („Signale“) zu entdecken. Eine vereinfachte Darstellung des Prozesses zur Signalerkennung findet sich in Abbildung 1, in der auch einige gängige Verfahren zur Signalerkennung aufgeführt sind, auf die in den nächsten Abschnitten zum Teil noch eingegangen wird.

Allerdings unterliegen Spontanmeldedaten zur Identifizierung potenzieller Sicherheitsrisiken einigen in der Literatur ausführlich dokumentierten Limitationen [12, 13]. So werden nur ca. 5–10% der Arzneimittelwirkungen tatsächlich gemeldet, wodurch sich ein erhebliches „Underreporting“ ergibt. Dies betraf auch den Verdacht auf mögliche UAW bedingt durch Vioxx, der erst durch die Nutzung von Routinedaten für Pharmakovigilanz-Zwecke aufkam [6]. Umgekehrt kann es aber auch zu einem „Overreporting“ kommen, wenn ein Ereignis von verschiedenen Stellen mehrfach gemeldet wird. Ein grundlegendes Problem ergibt sich zudem dadurch, dass in Spontanmelderegistern die Anzahl der Exponierten unbekannt ist, so dass die relative Häufigkeit von Ereignissen nicht ermittelt werden kann [14, 15].

Vor diesem Hintergrund stellt die Etablierung eines Systems zur Untersuchung der Arzneimittelsicherheit (als Ergänzung zu Spontanmelderegistern), das auf der Nutzung von Versichertendaten basiert, ein wertvolles Instrument dar, das einen bedeutenden Beitrag zur Patientensicherheit in der Versorgung leisten kann [16, 17]. Die Routinedaten bieten Informationen zu den abgegebenen Arzneimitteln und zum Auftreten von Diagnosen mit

einer kalendarischen Zeitangabe [18]. Insbesondere Krankenhauseinweisungen nach Arzneimittelverschreibung können als Informationen über mögliche schwere UAW dienen.

In diesem methodischen Artikel werden Verfahren zur Signalerkennung in Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) vorgestellt, wobei schwerpunktmäßig neue Konzepte diskutiert werden. Diese sollen dazu beitragen, drei Kernprobleme von Arzneimittelsicherheitsstudien zu lösen: (1) Verminderung der Anzahl falsch-positiver Signale, (2) Identifikation seltener Risiken und (3) Identifikation von Bevölkerungsgruppen mit erhöhtem Risiko. Als zentrale Datenbank wird die deutsche pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank (GePaRD) herangezogen, die zurzeit bundesweite Abrechnungsdaten von mehr als 24 Millionen Versicherten von vier GKVn der Jahre 2004 bis 2015 umfasst (u.a. [18]). In der abschließenden Diskussion wird zusammenfassend aufgezeigt, wie die verschiedenen Methoden der Signalerkennung zum Nutzen potenzieller Betroffener eingesetzt werden können.

## **Methoden der Signalerkennung**

Die statistischen Methoden der Pharmakovigilanz wurden hauptsächlich für die Auswertung von Spontanmeldedaten entwickelt. Um die Vorteile von Routinedaten zu nutzen, werden statistische Methoden weiterentwickelt, die sich bei der Auswertung von sehr großen und strukturierten Datenmengen (wie z.B. bei genetischen Auswertungen) bewährt haben.

### *Methoden für Spontanmeldedaten und ihr Potential für Abrechnungsdaten der Krankenkassen*

Die Hauptaufgabe der Pharmakovigilanz ist die Detektion von bisher unbekanntem Assoziationen zwischen Arzneimitteln und UAW. Die folgende Darstellung der Methoden der Pharmakovigilanz folgt dem Prozess der Datenaufarbeitung bis hin zu den berichteten Signalen (Abbildung 1): Zu Beginn werden die in dem Register vorliegenden Meldungen zu

Arzneimitteln und UAW für eine weitergehende Verarbeitung (Schritt: Signalgenerierung) aufbereitet. Bei der anschließenden Signalprüfung werden die vorgefundenen UAW-Meldungen, die in Zusammenhang mit einem Medikament stehen, gelistet, auf medizinische Plausibilität überprüft und nach Schweregrad priorisiert (Triage). Den Abschluss des Prozesses stellt die Entscheidung dar, welche Schritte der Signalprüfung folgen sollen: Entweder wird das Sicherheitsrisiko des Signals als so hoch eingestuft, dass umgehend eine konfirmatorische Studie durchgeführt werden sollte, oder es wird eine Überwachung der gemeldeten UAW als notwendig erachtet.

Grundlegend lassen sich im Rahmen der Pharmakovigilanz als potenzielle Datenquellen die bereits angesprochenen Spontanmelderegister sowie die in den gesetzlichen Krankenkassen vorliegenden Routinedaten nennen. Der Großteil der vorgeschlagenen statistischen Methoden beruht auf Daten aus Spontanmelderegistern. Viele Verfahren basieren auf sogenannten Disproportionalitätsanalysen, bei denen aus den eingegangenen Meldungen für jede Kombination aus einem Arzneimittel und einem Ereignis (z.B. Schlaganfall) eine Vierfeldertafel (s. Abbildung 2) erstellt wird. Für jede dieser Kombinationen wird basierend auf der entsprechenden Vierfeldertafel ein „Risikomaß“ berechnet, das als Indikator für die Stärke einer potenziellen UAW dient. Zu diesen Maßen gehört z.B. das Reporting Odds Ratio (ROR) [19], das sich als  $ROR = \frac{ad}{bc}$  aus der Tabelle in Abbildung 2 berechnet und – gesprochen – die geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Ereignis unter Einnahme eines spezifischen Arzneimittels eintritt, mit der geschätzten Wahrscheinlichkeit vergleicht, dass dieses Ereignis unter Nicht-Einnahme dieses Medikaments eintritt. Dieses und andere einfache Risikomaße können bei einer sehr kleinen Anzahl an Ereignissen zu sehr hohen Werten führen, die dann fälschlicherweise als UAW angesehen würden. Solche falsch-positiven Signale können auch durch die simultane Überprüfung (sog. multiples Testproblem) von ggf. sehr vielen Risikomaßen entstehen. Betrachtet man etwa Kombinationen aus 1.000

Arzneimitteln und 1.000 Ereignissen, müssen aus einer Million Vierfeldertafeln die entsprechenden Risikomaße berechnet und inferenzstatistisch überprüft werden.

Um falsch-positive Signale zu vermeiden, wurden aufwendigere bayesianische Verfahren entwickelt, die die Risikoschätzung bei kleinen Ereignisanzahlen nach unten korrigieren („shrinkage“-Verfahren) [20, 21, 22]. Zwei der gebräuchlichsten Verfahren sind der Gamma-Poisson Shrinker [20], der bei der Food and Drug Administration (FDA) in den USA zum Einsatz kommt, und das Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN, vgl. [21, 22]), das von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Uppsala Monitoring Centre (UMC) in Schweden eingesetzt wird.

Neben diesen Ansätzen werden frequentistische Hypothesentests [19, 20, 23], penalisierte Regressionsmodelle [24] sowie Assoziationsmaße [25] und weitere bayesianische Verfahren [26, 26] in der Literatur zur Signalgenerierung diskutiert.

Um GKV-Routinedaten zu Zwecken der Pharmakovigilanz nutzen zu können, müssen geeignete Methoden für den Einsatz bei Längsschnittdaten weiter entwickelt werden. Dazu ist es sinnvoll, aus den gängigsten Methoden zur Signalgenerierung zunächst die hinsichtlich der Reduzierung falsch-positiver Signale vielversprechendsten Ansätze zu identifizieren. Zu diesem Zweck wird ein umfangreicher Methodenvergleich durchgeführt, in dem für unterschiedliche Szenarien die im Spontanmelderegister eingehenden Signale statistisch simuliert werden.

### *Identifikation seltener UAW mit maschinellen Lernverfahren*

Neben den im vorhergehenden Abschnitt diskutierten gängigen Methoden der Pharmakovigilanz ist zu überlegen, ob die Arzneimitteltherapiesicherheit nicht auch von den in anderen Fachgebieten sehr erfolgreich eingesetzten maschinellen Lernverfahren profitieren kann. Diese dort eingesetzten Algorithmen versuchen, Muster in Lerndaten zu erkennen und mit dem generierten Wissen unbekannte Daten zu beschreiben oder Ergebnisse

vorherzusagen. Es gibt eine Vielzahl maschineller Lernalgorithmen. Zwei prominente Verfahren sind Deep Learning und Random Forest.

Deep Learning ist eine Weiterentwicklung der biologisch motivierten künstlichen neuronalen Netze mit besonders vielen und neuronreichen internen Nervenzellschichten. Die Optimierungsmethode wird u. a. sehr erfolgreich in der Sprach- [28] oder Bilderkennung [29] eingesetzt. Deep Learning Algorithmen haben in der Regel eine deutlich höhere Klassifikationsgenauigkeit als etablierte multivariate Klassifikationsverfahren [30] und eignen sich insbesondere dafür, nicht-lineare, hochkomplexe Zusammenhänge selbständig zu erkennen und abzubilden. Bekannte Nachteile des Deep Learning Ansatzes sind die hohen Anforderungen an eine performante Hardware, das Blackbox-Problem (mangelnde Möglichkeit, die inneren Abläufe und somit das Ergebnis neuronaler Netze erklären zu können) sowie die fehlende Universalität: Deep Learning Netze werden in der Regel problemspezifisch entwickelt und anpasst. Dafür müssen der Netzwerktyp, die Netzwerkstruktur und die Lernregel ausgewählt sowie viele weitere „Stellschrauben“ adjustiert werden wie etwa die Lernrate oder das Momentum. Dieses Feintuning erfolgt durch einen Experten und eignet sich nicht für die angestrebte automatisierte Signalerkennung seltener UAW. Im Fokus steht daher die Entwicklung eines universellen Deep Learning Algorithmus für die Pharmakovigilanz.

Deep Learning wird auf den Routinedaten so implementiert, dass zunächst für alle Versicherten geprüft wird, ob die Entstehung bestimmter ausgewählter UAW unter Einfluss des zu untersuchenden Wirkstoffs erfolgte. Zusätzlich werden die wichtigsten verfügbaren Informationen aus dem jeweiligen Indexjahr hinzugefügt: Alter, Geschlecht, Kodierung der Diagnose nach ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), OPS (Operationen- und Prozedurenschlüssel), ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification), EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) etc.), um mögliche Confounder (Störgrößen) zu berücksichtigen. Mit all diesen Variablen wird das Deep

Learning Netz trainiert, in neuen Daten die UAW vorherzusagen und die Klassifikationsgüte des Deep Learning Netzes zu bestimmen. Nach erfolgtem Lernen wird die Einnahme des zu untersuchenden Wirkstoffs bei allen Patienten auf null gesetzt („geclamped“) und erneut eine Messung der Klassifikationsgüte durchgeführt. Final gelten diejenigen gelisteten UAW als potenzielle Signale, bei denen das Clamping zur stärksten Verringerung der Klassifikationsgüte führte.

Zur Identifikation von UAW kann neben Deep Learning alternativ auch ein Random Forest eingesetzt werden, bei dem es sich um ein robustes maschinelles Lernverfahren mit hoher Klassifikationsgenauigkeit handelt. Ein Vorteil gegenüber Deep Learning ist, dass zum Trainieren eines Random Forest weniger Feintuning nötig ist. Darüber hinaus ist keine Vorauswahl der möglichen UAW nötig, alle Diagnosen können gemeinsam in einem Modell analysiert werden. Hierfür wird eine sogenannte „Self-Controlled Case Series“ [31] Analyse durchgeführt. Dabei werden alle Versicherten betrachtet, bei denen mindestens eine Verschreibung des interessierenden Arzneimittels vorliegt. Für alle Versicherten werden zwei Datensätze erstellt, jeweils für die Zeit vor und nach der ersten Verschreibung. Für diese Datensätze werden jeweils alle Diagnosen (ICD-10) und Verschreibungen (ATC) sowie mögliche Confounder betrachtet. Auf diesen Daten wird ein Random Forest trainiert, die Bias-korrigierte Variablenwichtigkeit für jede Diagnose berechnet sowie ein  $p$ -Wert geschätzt, basierend auf der Nullhypothese, dass keine Assoziation zwischen Diagnose und Verschreibung vorliegt. Alle signifikant assoziierten Diagnosen werden nach der Effektstärke sortiert. Die Richtungen der Effekte werden aus Vierfeldertafeln geschätzt. Das Ergebnis dieser Analyse ist eine Rangliste detektierter Signale möglicher UAW.

### **Beschreibung von UAW-Risikoprofilen**

Eine wichtige, aber in Arzneimittelsicherheitsstudien oft nicht beantwortete Frage ist, ob bestimmte Bevölkerungsgruppen ein erhöhtes Risiko für eine spezifische UAW aufweisen.

Die Verträglichkeit eines Arzneimittels ist von Person zu Person unterschiedlich und wird individuell durch verschiedene Faktoren beeinflusst, wie beispielsweise durch die genetische Ausstattung [32, 33], das Mikrobiom [34], den Lebensstil (bspw. Ernährung, Alkohol, Rauchen) [35], durch den allgemeinen Gesundheitszustand [36] oder durch Komedikation [37]. Unterschiedliche Arzneimittel können jedoch die gleichen UAW auslösen, u.a. wenn diese einen ähnlichen unerwünschten Effekt besitzen (z.B. Hypoglykämie als Folge von unterschiedlich wirkenden Antidiabetika) oder ähnliche Wirkmechanismen aufweisen (z.B. hemmen sowohl Antidepressiva als auch Antipsychotika Muskarinrezeptoren, was zu Harnverhalt als UAW führen kann).

Um die oben erwähnten Hochrisikopatienten zu identifizieren, besteht ein mögliches Vorgehen darin, zunächst alle Versicherten, die ein bestimmtes Medikament verschrieben bekommen haben und eine spezifische UAW aufweisen, hinsichtlich ihrer Komedikation zu untersuchen. Konkret wird geprüft, ob diese Versicherten Medikamente einnehmen, die zu einer für die UAW relevanten pharmakologischen Gruppe gehören. In einem weiteren Schritt wird geprüft, ob das Kollektiv derjenigen Versicherten, die unter Einnahme des interessierenden Medikaments eine UAW erleiden, im Vergleich zu dem entsprechenden Kollektiv ohne UAW unerwartet viele weitere Risikofaktoren aufweist (engl.: enriched). Diese Risikofaktoren werden schließlich zu einem Risikoprofil gebündelt, wodurch die einzelnen, ggf. sehr kleinen Effekte der jeweiligen Risikofaktoren kumuliert werden, was die Prognose einer UAW erleichtert.

Diese Bündelung von Risikofaktoren wird häufig auch als „Enrichment“ bezeichnet, wobei der Begriff „Enrichment-Analyse“ zwar aus der genetischen Forschung stammt, das Prinzip aber auch in der Pharmakologie angewandt wird, um UAW basierend auf molekularen Targets vorherzusagen [38, 39]. Diese Targets können durch unterschiedliche Arzneimittel aktiviert werden, die eine hohe pharmakologische Ähnlichkeit aufweisen. Das gilt besonders für Arzneimittel derselben Wirkstoffklasse.

In der genetischen Epidemiologie bündeln Gene Set Enrichment Analysen (GSEA) Gene oder Proteine in funktionale Gruppen und untersuchen, welche dieser Gruppen mit der Erkrankung assoziiert sind. Die Einordnung von Genen in solche funktionalen Gruppen erfolgt mittels entsprechenden Online-Datenbanken (z.B. KEGG [40], GO [41]). Mittlerweile gibt es vielfältige Strategien für GSEA [42], u.a. auch Topologie-basierte Verfahren. Diese berücksichtigen zusätzlich, inwiefern Gene aus einer funktionalen Gruppe gemeinsam exprimiert werden [43]. Der Vorteil von GSEA ist, dass sie Einblicke in den biologischen Kontext multipler genetischer Risikofaktoren bieten und damit auch Ideen für Krankheitsmechanismen und mögliche Behandlungsansätze liefern können. Allerdings sind die Ergebnisse stark abhängig von der Definition der Gengruppen und werden daher als hypothesengenerierend verstanden.

Bei der Charakterisierung von UAW-Risikoprofilen sollen Enrichment-Analysen helfen, die pharmakologisch relevanten Gruppen zu identifizieren, die bei Patienten, die ein bestimmtes Arzneimittel einnehmen, mit einer UAW assoziiert sind. Dafür werden Arzneimittel und Erkrankungen in funktionale Targets (z.B. Rezeptoren, Enzyme, molekulare Prozesse, Wirkstoffklassen, höhere Ebenen der ICD-Kodierung) anhand der einschlägigen Onlinedatenbanken (z.B. KEGG Drug, STITCH [44], TTD [45], ChEMBL [46]) eingruppiert. Dabei kann die pharmakologische Ähnlichkeit von Arzneimitteln innerhalb eines Targets bspw. anhand des Chemical Similarity Scores [47] bewertet werden und die Information, welche Erkrankungen häufiger miteinander auftreten, durch den Comorbidity Score [48] berücksichtigt werden. Die Anwendung der Enrichment-Analyse in der Pharmakovigilanz wird in Abbildung 3 illustriert.

Mit einer auf Routinedaten zugeschnittenen Enrichment-Methode könnten daher die funktionalen Targets identifiziert werden, die ein erhöhtes UAW-Risiko aufweisen. Das hilft, einerseits den biologischen Mechanismus hinter der UAW zu erklären und andererseits

Risikoprofile für vulnerable Bevölkerungsgruppen zu erstellen, die in diesen funktionalen Targets mit entsprechenden Komedikationen oder Komorbiditäten „enriched“ sind.

## **Diskussion**

Die Nutzung von Versichertendaten für die Pharmakovigilanzforschung erscheint äußerst vielversprechend, beinhaltet aber auch einige Herausforderungen, insbesondere da die gesammelten Routinedaten der GKVEn nicht für Forschungszwecke, sondern für die Abrechnung erbrachter Leistungen im Gesundheitswesen erhoben werden. Die sich daraus ergebenden Unschärfen und mögliche Fehler in den Daten können in konfirmatorischen pharmakoepidemiologischen Studien basierend auf solchen Datenbanken z.B. durch ein geeignetes Studiendesign und entsprechende Methoden berücksichtigt werden. Will man diese Daten, wie oben beschrieben, für automatisierte Signalgenerierungsstudien nutzen, ist dies nicht zu leisten.

Hier müssen andere Lösungen wie die vorgestellten automatisierten Lernverfahren gefunden werden. Dabei greifen die obigen methodischen Weiterentwicklungen insbesondere drei wesentliche Probleme der Arzneimittelsicherheitsforschung auf: (1) Falsch-positive Signale können zu einer Verunsicherung von Patienten, aber auch von Ärzten führen und somit eine adäquate Versorgung gefährden. (2) Häufig reichen die Fallzahlen in pharmakoepidemiologischen Studien nicht aus, um auch seltene Ereignisse mit einer vorgegebenen statistischen Sicherheit zu erkennen, was zu einer falschen Einschätzung des Gefährdungspotenzials durch ein Arzneimittel führen kann. (3) Es ist bekannt, dass Arzneimittelrisiken nicht in gleichem Maße bei jedem Patienten auftreten. Dennoch können identifizierte Risiken zu einer Marktrücknahme führen, die für Patienten, bei denen das Medikament keine Schäden hervorgerufen hat, eine schlechtere Versorgung zur Folge hat. Damit ist die Erkennung von Risikoprofilen essentiell für eine bessere Einschätzung des Gefährdungspotenzials von Arzneimitteln.

Nicht zuletzt bedeutet eine systematischere Erfassung von potenziellen UAW in Anbetracht der Datenmenge eine große Zeit- und Kostenersparnis im Gesundheitswesen. Durch Automatisierungsprozesse in der Datenverarbeitung könnte die Effizienz der Signalgenerierung in Zukunft gesteigert werden.

## **Fazit**

Aufgrund des Umfangs, der Kontinuität und der standardisierten Erfassung erscheint die Nutzung von GKV-Routinedaten für die Pharmakovigilanzforschung zur Verbesserung der Qualität der Pharmakotherapie überaus attraktiv. Dabei kommt der Erkennung von falsch-positiven Signalen und seltenen UAW sowie der Ermittlung von spezifischen Risikoprofilen eine besondere Bedeutung zu. Auch für zukünftige Fragestellungen dürften Routinedaten noch viel Potenzial bieten.

## **Danksagung**

Dieser Artikel entstand als Teil des Projekts „Nutzung von Routinedaten zur Pharmakovigilanz in Deutschland: Methodenentwicklung und erste Anwendungen“, kurz PV-Monitor, das im Rahmen des Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses unter dem Förderkennzeichen 01VSF16020 gefördert wird.

## **Ethik**

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## **Interessenkonflikt**

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN (1998) Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 279:1200-1205
2. European Commission (2008) Proposal for a regulation amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use. Regulation (EC) No 726/2004. [http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/pharmpack\\_12\\_2008/pharmacovigilance-ia-voll\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-ia-voll_en.pdf). Zugegriffen: 12. Januar 2018
3. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A (2017) Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 73:759-770
4. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA (2015) Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: A review of recent observational studies. *Drug Saf* 38:437-453
5. Stausberg J, Hasford J (2011) Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: A longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. *BMC Health Serv Res* 11:134
6. Graham DJ, Campen D, Hui R et al. (2005) Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 365:475-481
7. Sawicki PT, Bender R, Selke GW, Klauber J, Gutschmidt S (2006) Assessment of the number of cardio- and cerebrovascular events due to rofecoxib (Vioxx) in Germany between 2001 and 2004. *Med Klin (Munich)* 101:191-197
8. Bundesärztekammer (2015) (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte in der Fassung des Beschlusses des 118. Deutschen Ärztetages 2015 in Frankfurt am Main. *Dtsch Arztebl International* 112:1348, (A3, §6).

9. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2016) Was geschieht mit den Meldungen an die AkdÄ? <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/Info/UAW-Meldung-Analyse.html>. Zugegriffen: 26. Januar 2018
10. European Medicines Agency (2012) Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen: Hintergrund. <http://www.adrreports.eu/de/background.html>. Zugegriffen: 26. Januar 2018
11. Suling M, Pigeot I (2012) Signal detection and monitoring based on longitudinal healthcare data. *Pharmaceutics* 4:607-640
12. Pigeot I, Windeler J (2005) Klinische Prüfung nach der Zulassung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 48:580-585
13. Stephenson WP, Hauben M (2007) Data mining for signals in spontaneous reporting databases: proceed with caution. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 16:359-365
14. Goldman S (1998) Limitations and strengths of spontaneous reports data. *Clin Ther* 20(Suppl C):C40-C44
15. Bates D, Evans R, Murff H, Stetson P, Pizziferri L, Hripcsak G (2003) Detecting adverse events using information technology. *J Am Med Inform Assoc* 10:115–128
16. Harpaz R, DuMouchel W, Shah N, Madigan D, Ryan P, Friedman C (2012) Novel data-mining methodologies for adverse drug event discovery and analysis. *Clin Pharmacol Ther* 91:1010-1021
17. Garbe E, Pigeot I (2015) Der Nutzen großer Gesundheitsdatenbanken für die Arzneimittelrisikoforschung. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 58:829-837

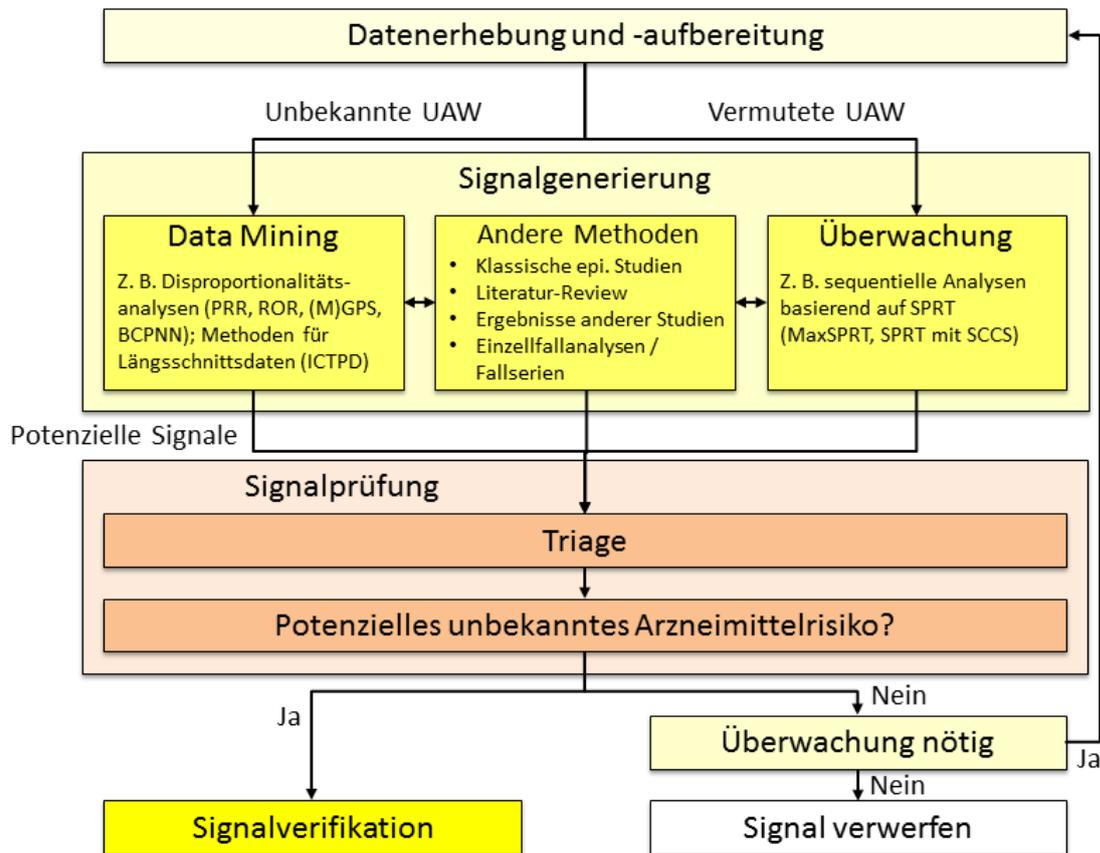
18. Pigeot I, Ahrens W (2008) Establishment of a pharmacoepidemiological database in Germany: methodological potential, scientific value and practical limitations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 17:215-223
19. Van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG (2002) A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 11:3-10
20. DuMouchel W (1999) Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting system. *Am Stat* 53:177-190
21. Bate A, Lindquist M, Edwards IR et al. (1998) A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 54:315-321
22. Norén GN, Bate A, Orre R, Edwards IR (2006) Extending the methods used to screen the WHO drug safety database towards analysis of complex associations and improved accuracy for rare events. *Stat Med* 25:3740-3757
23. Ahmed I, Dalmaso C, Haramburu F, Thiessard F, Broët P, Tubert-Bitter P (2010) False discovery rate estimation for frequentist pharmacovigilance signal detection methods. *Biometrics* 66:301-309
24. Caster O, Madigan D, Norén GN, Bate A (2008) Large-scale regression-based pattern discovery in international adverse drug reaction surveillance. *Proceedings of the KDD-08 Workshop on Mining Medical Data* 24-27
25. Roux E, Thiessard F, Fourrier A, Be B (2005) Evaluation of statistical association measures for the automatic signal generation in pharmacovigilance. *IEEE J Biomed Health Inform* 9:518-527

26. Ahmed I, Haramburu F, Fourrier-Réglat A et al. (2009) Bayesian pharmacovigilance signal detection methods revisited in a multiple comparison setting. *Stat Med* 28:1774-1792
27. Madigan D, Ryan P, Simpson S, Zorych I (2010) Bayesian methods in pharmacovigilance. *Bayesian Statistics* 9:1-17
28. Mohamed AR, Sainath TN, Dahl G, Ramabhadran B, Hinton GE, Picheny MA (2011) Deep Belief Networks using discriminative features for phone recognition. In: 2011 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP), Prague. 5060-5063
29. Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE (2012) ImageNet classification with deep convolutional neural networks. In: Pereira F, Burges CJC, Bottou L, Weinberger KQ (Hrsg) *Advances in Neural Information Processing Systems 25*. Curran Associates, Inc., 1097-1105
30. Linder R (2006) *Lernstrategien zur automatisierten Anwendung künstlicher neuronaler Netzwerke in der Medizin*. Logos-Verlag
31. Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, Musonda P (2006) Tutorial in biostatistics: The self-controlled case series method. *Stat Med* 25:1768-1797
32. Meyer UA (2000) Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 356:1667-1671
33. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W (2001) Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: A systematic review. *JAMA* 286:2270-2279
34. Rizkallah MR, Saad R, Aziz RK (2010) The Human Microbiome Project, personalized medicine and the birth of pharmacomicrobiomics. *Curr Pharmacogenomics Person Med* 8:182-193

35. Alomar MJ (2014) Factors affecting the development of adverse drug reactions. *Saudi Pharmaceutical Journal* 22:83-94
36. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M et al. (2015) Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ* 350:h949
37. Stewart D, Gibson-Smith K, MacLure K et al. (2017) A modified Delphi study to determine the level of consensus across the European Union on the structures, processes and desired outcomes of the management of polypharmacy in older people. *PLoS One* 12:e0188348
38. Keiser MJ, Roth BL, Armbruster BN, Ernsberger P, Irwin JJ, Shoichet BK (2007) Relating protein pharmacology by ligand chemistry. *Nat Biotechnol* 25:197-206
39. Lounkine E, Keiser MJ, Whitebread S et al. (2012) Large-scale prediction and testing of drug activity on side-effect targets. *Nature* 486:361-367
40. Kanehisa M, Furumichi M, Tanabe M, Sato Y, Morishima K (2017) KEGG: new perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs. *Nucleic Acids Res* 45:D353-D361
41. Ashburner M, Ball CA, Blake JA et al. (2000) Gene Ontology: tool for the unification of biology. *Nat Genet* 25:25
42. Mooney MA, Wilmot B (2015) Gene set analysis: A step-by-step guide. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 168:517-527
43. Wang Q, Yu H, Zhao Z, Jia P (2015) EW\_dmGWAS: edge-weighted dense module search for genome-wide association studies and gene expression profiles. *Bioinformatics* 31:2591-2594

- 44.** Szklarczyk D, Santos A, von Mering C, Jensen LJ, Bork P, Kuhn M (2016) STITCH 5: augmenting protein-chemical interaction networks with tissue and affinity data. *Nucleic Acids Res* 44:D380-384
- 45.** Li YH, Yu CY, Li XX et al. (2018) Therapeutic target database update 2018: enriched resource for facilitating bench-to-clinic research of targeted therapeutics. *Nucleic Acids Res* 46:D1121-D1127
- 46.** Gaulton A, Hersey A, Nowotka M et al. (2017) The ChEMBL database in 2017. *Nucleic Acids Res* 45:D945-D954
- 47.** Lo Y-C, Torres JZ (2016) Chemical Similarity Networks for Drug Discovery. In: Chen T (Hrsg) *Special Topics in Drug Discovery*. InTech.  
<https://www.intechopen.com/books/special-topics-in-drug-discovery/chemical-similarity-networks-for-drug-discovery>. Zugegriffen: 30. Januar 2018
- 48.** Hude Q, Vijaya S, Patricia H et al. (2005) Coding Algorithms for Defining Comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 Administrative Data. *Med Care* 43:1130-1139

## Abbildungen

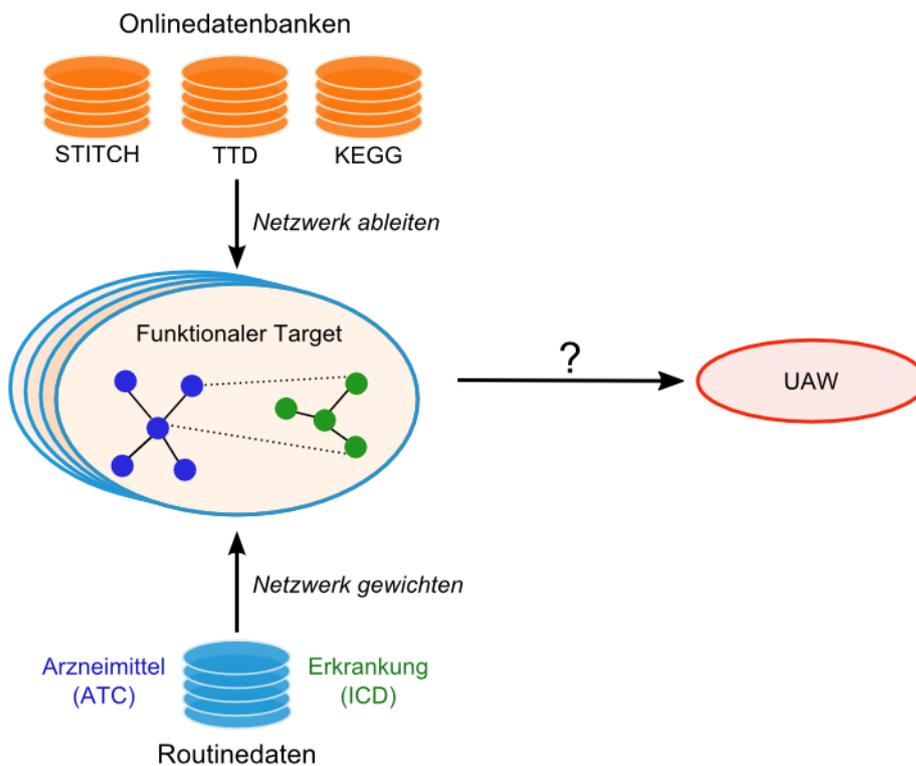


**Abbildung 1:** Schematische Darstellung des Prozesses zur Signalerkennung

(UAW = Unerwünschte Arzneimittelwirkung, PRR = proportional reporting ratio, ROR = reporting odds ratio, (M)GPS = (Multi-item) Gamma-Poisson Shrinker, BCPNN = Bayesian confidence propagation neural network, ICTPD = information component temporal pattern discovery, SPRT = sequential probability ratio test, SCCS = self-controlled case series). (Übersetzte Abbildung aus [11], © M. Suling, I. Pigeot. Die Abbildung ist lizenziert unter der Creative Commons Attribution License 3.0 [<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>])

Kombination		Ereignis		
		Ja	Nein	Gesamt
Arzneimittel	Ja	a	b	a+b
	Nein	c	d	c+d
Gesamt		a+c	b+d	a+b+c+d

**Abbildung 2:** Vierfeldertafel – Anzahlen der Meldungen mit einer bestimmten Kombination aus Ereignis (ja/nein) und Arzneimittel (ja/nein)



**Abbildung 3:** Ablauf einer Enrichment-Analyse zum Auffinden funktionaler Targets (basierend auf den Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherungen), die unter Arzneimittelanwendern mit Unverträglichkeiten assoziiert sind. Es werden biologische und chemische Onlinedatenbanken verwendet (z. B. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) [40], Search Tool for Interactions of Chemicals (STITCH) [44], Therapeutic Target Database (TTD) [45]), um zu untersuchen, ob die Arzneimittel und Erkrankungen, die

einem bestimmten funktionalen Target zugeordnet sind, mit der unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) assoziiert sind. ATC = Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem, ICD = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems