

Präv Gesundheitsf  
<https://doi.org/10.1007/s11553-022-00976-8>  
 Eingegangen: 14. April 2022  
 Angenommen: 31. Juli 2022

© Der/die Autor(en) 2022



André Scherag<sup>1</sup> · Wahram Andrikyan<sup>2</sup> · Tobias Dreischulte<sup>3</sup> · Pauline Dürr<sup>2</sup> · Martin F. Fromm<sup>2</sup> · Jan Gewehr<sup>4</sup> · Ulrich Jaehde<sup>5</sup> · Miriam Kesselmeier<sup>1</sup> · Renke Maas<sup>3</sup> · Petra A. Thürmann<sup>6,10</sup> · Frank Meineke<sup>7</sup> · Daniel Neumann<sup>7</sup> · Julia Palm<sup>1</sup> · Thomas Peschel<sup>7</sup> · Editha Räuscher<sup>8</sup> · Susann Schulze<sup>4</sup> · Torsten Thalheim<sup>7</sup> · Thomas Wendt<sup>9</sup> · Markus Loeffler<sup>7</sup> für für das POLAR-Projekt

<sup>1</sup> Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften (IMSID), Universitätsklinikum Jena, Friedrich-Schiller-Universität, Jena, Deutschland; <sup>2</sup> Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland; <sup>3</sup> Institut für Allgemeinmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; <sup>4</sup> Geschäftsbereich Informationstechnologie & Datenintegrationszentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; <sup>5</sup> Pharmazeutisches Institut, Abteilung Klinische Pharmazie, Universität Bonn, Bonn, Deutschland; <sup>6</sup> Institut für Klinische Pharmakologie – Philipp Klee-Institut, Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Wuppertal, Deutschland; <sup>7</sup> Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland; <sup>8</sup> TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V., Berlin, Deutschland; <sup>9</sup> Datenintegrationszentrum, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland; <sup>10</sup> Universität Witten/Herdecke, Witten/Herdecke, Deutschland

# POLAR – „POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen und Risiken“ – wie können Daten aus der stationären Krankenversorgung zur Beurteilung beitragen?

**POLAR (POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen und Risiken) hat das Ziel, auf der Basis stationärer Behandlungsdaten mit Hilfe medizinischer Methoden einen Beitrag zur Detektion von Medikationsrisiken bei Patient:innen mit Polymedikation zu leisten. POLAR ist ein „use case“ innerhalb der Medizininformatikinitiative (MII), in dem 21 Partnereinrichtungen zusammenarbeiten. Polymedikation kommt insbesondere bei älteren Patient:innen mit Multimorbidität vor. Mit der zunehmenden Anzahl eingenommener Arzneimittel steigt die Prävalenz von Medikationsrisiken wie z. B. Arzneimittelwechselwirkungen.**

## Hintergründe

Das Verbundvorhaben POLAR hat das Ziel, mit Methoden und Prozessen der MII einen Beitrag zur Detektion von Medikationsrisiken bei Patient:innen mit Polymedikation zu leisten. Polymedikation, meist definiert als die gleichzeitige Einnahme von  $\geq 5$  Arzneimitteln, betrifft überwiegend ältere Patient:innen mit Multimorbidität [22]. Durch Polymedikation wird beispielsweise das Risiko von Arzneimittelwechselwirkungen erhöht, welche entweder die gewünschte Wirkung einzelner Wirkstoffe abschwächen bzw. verstärken oder zu unerwünschten Wirkungen führen. Diese Wechselwirkungen können zusätzliche Krankheitsbilder und zusätzlichen Therapiebedarf bis hin zu „Verordnungskaskaden“ [14] auslösen, die bei einem besseren Arzneimittelmanagement vermeidbar wären.

## Polymedikation, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Arzneimittelwechselwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) werden zunächst im Rahmen der Arzneimittelzulassung meist bei einer begrenzten Anzahl selektierter Proband:innen und Patient:innen exploriert. Seltene und bei bestimmten Risikogruppen auftretende UAW können in der Regel dort nicht entdeckt werden. Dies betrifft u. a. multimorbide Patient:innen mit Polymedikation, die in klinischen Studien meist ausgeschlossen werden [21]. Polymedikation an sich ist ein Risikofaktor für unerwünschte arzneimittelbezogene Ereignisse [5]. Klassisch erfolgt die Beurteilung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen (nach der Zulassung) oder in eigens

dafür eingerichteten Pharmakovigilanzdatenbanken. Eine zusätzliche wertvolle Datenquelle zur Detektion bisher unerkannter UAW sind elektronische Patientenakten („electronic health record“, EHR), um Hinweise auf bislang nicht bekannte UAW zu erhalten [2, 3, 9, 24, 25]. Sie stellen inzwischen eine wertvolle Ergänzung zu Spontanberichten und epidemiologischen Untersuchungen dar. Für die klinische Anwendung wurden speziell für ältere Menschen Kriterien

und Listen für potenzielle unangemessene Medikamente oder zu bevorzugende Alternativen etabliert [15]. Für viele dieser – meist auf Expertenkonsens basierenden – Kriterien und Listen besteht ein enger Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen und erhöhter Morbidität [12].

Arzneimittelinteraktionen und deren klinischen Konsequenzen im Sinne einer unerwünschten Wirkung können ebenfalls mit Hilfe von EHR identifiziert werden. So konnte in einem konkreten Beispiel in den EHR eines Krankenhauses bei 22,5% der Patient:innen eine Wechselwirkung zwischen Statinen (Cholesterinsenkern) und anderen Medikamenten beobachtet werden; bei etwa 1% trat eine Wechselwirkung durch Gabe kontraindizierter Arzneimittel auf [13]. Ein aktuell vom Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses gefördertes Projekt befasst sich mit der retrospektiven Identifikation von Arzneimittelwechselwirkungen aus Routinedaten von Krankenkassen im Abgleich mit den Angaben der UAW-Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte [7]. Zur Verhinderung solcher Interaktionen vor der Verschreibung wurden elektronische Verordnungsunterstützungssysteme vorgeschlagen. In der Praxis führen diese Systeme oft dazu, dass zu viele Warnungen angezeigt werden und diese daher oft ignoriert werden [16].

Eine fokussierte (relevante Wechselwirkungen zwischen Medikamenten) und patientenzentrierte (z. B. unter Berücksichtigung von Risikofaktoren wie einer eingeschränkten Nierenfunktion oder eines hohen Lebensalters) Anpassung der Warnmeldungen wird als mögliche Lösung für dieses Dilemma angesehen [19]. Neben einer Priorisierung von Wechselwirkungen kann auch eine Identifikation von Risikopatient:innen für das Auftreten von solchen Wechselwirkungen und/oder Nebenwirkungen hilfreich sein. Die Arbeitsgruppe um Jeon et al. entwickelte in mehreren Schritten einen Score zur Detektion von Patient:innen anhand der EHR, die ein hohes Risiko für vermeidbare UAW haben [8, 23]. Diese Beispiele zeigen, dass eine Weiterentwicklung der technischen

Rahmenbedingungen zur Adressierung der Themenkomplexe von POLAR eine enge interdisziplinäre Absprache notwendig macht.

## Medizinformatikinitiative

In der MII, einem Projekt, das durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert wird, arbeiten Wissenschaftler:innen aus Medizin, Informatik und weiteren Fachrichtungen deutscher Universitätskliniken zusammen [10, 20]. Ihr Ziel ist es, die Patientendaten, die während eines Klinikaufenthalts entstehen, bundesweit digital zu vernetzen. Das Projekt ist in Phasen aufgebaut. Nach einer 9-monatigen Konzeptphase, in der zwischen 2016 und 2017 insgesamt sieben Konsortien gefördert wurden, erfolgte nach internationaler Begutachtung die Auswahl von vier Konsortien (DIFUTURE: difuture.de; HiGHmed: highmed.org; MIRACUM: miracum.org; SMITH: smith.care), die sich seit 2018 und noch bis Ende 2022 in der Aufbau- und Vernetzungsphase befinden. Im Rahmen der MII werden an allen Universitätskliniken Datenintegrationszentren (DIZ) aufgebaut. Sie bereiten schrittweise verschiedene Module klinischer Behandlungsdaten (Basisdaten, Laborwerte usw.) aus den verschiedenen IT-Primärsystemen (hier kurz als Krankenhausinformationssysteme [KIS] zusammengefasst) der jeweiligen Kliniken auf. Die DIZ müssen dabei insbesondere Datensicherheits-, Datenschutz-, Interoperabilitäts- und Qualitätsstandards adressieren. Ziel ist es, Daten in anonymer oder pseudonymisierter Form für die Beantwortung von Fragestellungen in wissenschaftlichen Projekten oder zur Verbesserung der Versorgung (standortübergreifend) zur Verfügung stellen zu können. Solche Daten können zudem auch die Grundlage für die Anwendung von Methoden der künstlichen Intelligenz in der Medizin bilden. Die Konsortien der MII haben sich auf eine gemeinsame Kerndatensatzstruktur [1] geeinigt, die auf internationalen IT-, Interoperabilitäts- und Terminologiestandards beruht und zentrale Voraussetzung für die gemeinsame Nutzung von Daten ist. Hierbei ist

Abkürzungen	
AP	Arbeitspaket
DIFUTURE	„Data integration for future medicine“; eines der vier Konsortien der MII
DIZ	Datenintegrationszentrum
EHR	Elektronische Patientenakte („electronic health record“)
FHIR	„Fast healthcare interoperability resource“; ein (Daten)standard, der den Datenaustausch zwischen Softwaresystemen im Gesundheitswesen unterstützt
HiGHmed	Eines der vier Konsortien der MII (die Abkürzung leitet sich von Gründungsstandorten Heidelberg, Göttingen und Hannover ab)
KDS	Kerndatensatz
KIS	Krankenhausinformationssystem
MII	Medizinformatikinitiative
MIRACUM	„Medical informatics in research and care in university medicine“; eines der vier Konsortien der MII
PIM	Potenziell inadäquate Medikation
POLAR	„POLypharmacy, drug inter-Actions and Risks“; Projekt „POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen und Risiken“ der MII; der Fördermittelgeber führt das Projekt unter dem Kürzel POLAR_MI
SMITH	„Smart medical technology for healthcare“; eines der vier Konsortien der MII
UAC	„Use and access committees“; Gremium, das an den Standorten der Datenintegrationszentren Projektanträge vor der Datenherausgabe prüft
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Präv Gesundheitsf <https://doi.org/10.1007/s11553-022-00976-8>  
© Der/die Autor(en) 2022

A. Scherag · W. Andrikyan · T. Dreischulte · P. Dürr · M. F. Fromm · J. Gewehr · U. Jaehde · M. Kesselmeier · R. Maas · P. A. Thürmann · F. Meineke · D. Neumann · J. Palm · T. Peschel · E. Räscher · S. Schulze · T. Thalheim · T. Wendt · M. Loeffler für für das POLAR-Projekt

## POLAR – „POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen und Risiken“ – wie können Daten aus der stationären Krankenversorgung zur Beurteilung beitragen?

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Mit der zunehmenden Anzahl eingenommener Arzneimittel steigt die Prävalenz von Medikationsrisiken. Hierzu zählen beispielsweise Arzneimittelwechselwirkungen, welche erwünschte und unerwünschte Wirkungen einzelner Arzneistoffe reduzieren aber auch verstärken können.

**Fragestellung.** Das Verbundvorhaben POLAR (POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen und Risiken) hat das Ziel, mit Methoden und Prozessen der Medizininformatikinitiative (MII) auf Basis von „Real World Data“ (stationärer Behandlungsdaten von Universitätskliniken) einen Beitrag zur Detektion von Medikationsrisiken bei Patient:innen mit Polymedikation zu leisten. Im Artikel werden

die konkreten klinischen Probleme dargestellt und am konkreten Auswertebispiel illustriert.

**Material und Methoden.** Konkrete pharmakologische Fragestellungen werden algorithmisch abgebildet und an 13 Datenintegrationszentren in verteilten Analysen ausgewertet. Eine wesentliche Voraussetzung für die Anwendung dieser Algorithmen ist die Kerndatensatzstruktur der MII, die auf internationale IT-, Interoperabilitäts- und Terminologiestandards setzt.

**Ergebnisse.** In POLAR konnte erstmals gezeigt werden, dass stationäre Behandlungsdaten standortübergreifend auf der Basis abgestimmter, interoperabler Datenaustauschformate datenschutzkonform für

Forschungsfragen zu arzneimittelbezogenen Problemen nutzbar gemacht werden können.

**Schlussfolgerungen.** Als Zwischenstand in POLAR wird ein erstes vorläufiges Ergebnis einer Analyse gezeigt. Darüber hinaus werden allgemeinere technische, rechtliche, kommunikative Chancen und Herausforderungen dargestellt, wobei der Fokus auf dem Fall der Verwendung stationärer Behandlungsdaten als „Real World Data“ für die Forschung liegt.

### Schlüsselwörter

Polymedikation · Arzneimitteltherapiesicherheit · Behandlungsdaten · Medizininformatik · Datenintegrationszentren

## POLAR—POLypharmacy, drug interActions and Risks—how can data from inpatient care support their assessment?

### Abstract

**Background.** As the number of concomitantly used drugs increases, the prevalence of medication risks increases. These include, for example, drug interactions which may reduce or increase the desired and undesired effects of individual drugs.

**Objectives.** The POLypharmacy, drug interActions and Risks (POLAR) project aims to contribute to the detection of medication risks in patients with polymedication using methods and processes of the Medical Informatics Initiative (MII) on the basis of “real world data” (inpatient treatment data of university hospitals). In the article, the specific

clinical problems are presented and illustrated based on an evaluation example.

**Materials and methods.** Specific pharmacological questions are mapped algorithmically and applied in distributed analyses in 13 data integration centers. An essential prerequisite for the application of these algorithms is the core data set structure of the MII, which relies on international information technology, interoperability, and terminology standards.

**Results.** In POLAR, it was demonstrated for the first time that inpatient treatment data can be made usable across sites for research questions on drug-related problems based

on coordinated, interoperable data exchange formats in a privacy-compliant manner.

**Conclusions.** An interim report from the POLAR project shows the first, preliminary result of an analysis. In addition, more general discussions of technical, legal, communicative opportunities and challenges are presented, with a focus on using inpatient treatment data as “real world data” for research purposes.

### Keywords

Polymedication · Medication safety · Treatment data · Medical informatics · Data integration centers

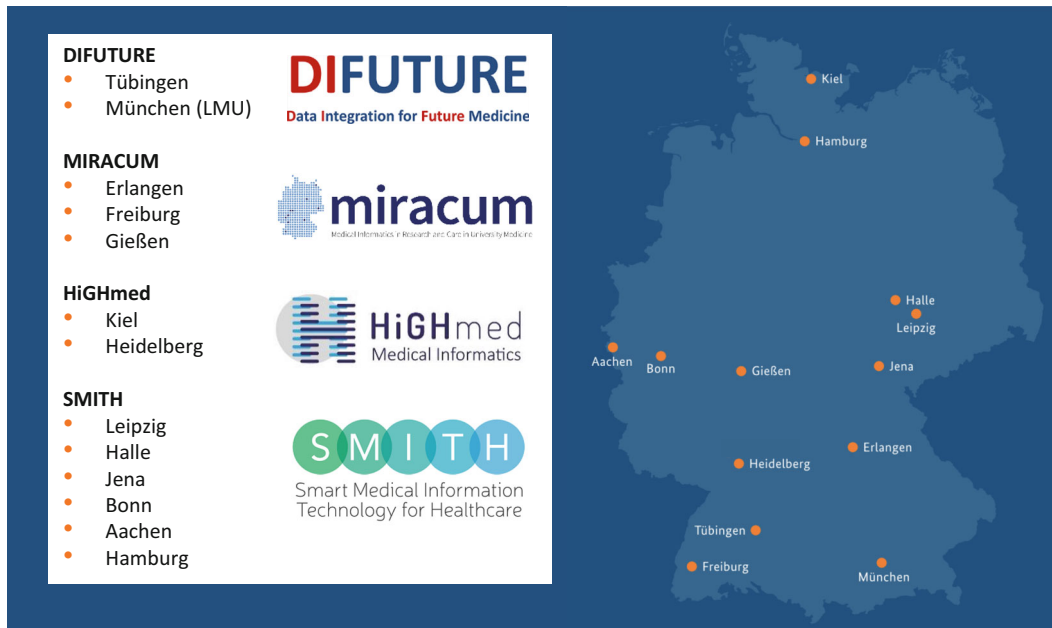
zu beachten, dass die Daten in den KIS unberührt bleiben.

### Stationäre Behandlungsdaten als „Real world“-Datengrundlage

Die vom DIZ aufbereiteten Daten können das jeweilige Zentrum für ein konkretes Projekt nur dann verlassen, wenn eine geeignete rechtliche Grundlage vorliegt. Als eine Möglichkeit wurden hierfür von der MII deutschlandweit einheitliche Mustertexte erarbeitet, zu der die Konferenz der unabhängigen Daten-

schutzbeauftragten des Bundes und der Länder ihr Einverständnis gegeben haben [11]. Diese Mustertexte, die einen Informationstext und eine Einwilligungserklärung mit Auswahlmöglichkeiten umfassen, werden oft als „broad consent“ bezeichnet, da der Zweck der Datennutzung in den Mustertexten breit gefasst ist. Dies ist notwendig, da konkrete medizinische Fragestellungen, für welche diese Daten zukünftig verwendet werden sollen, zum Zeitpunkt der Einwilligung nicht fixiert sind. Aus diesem Grund wurden am jeweiligen Standort „use and

access committees“ (UAC) gebildet, die Projektanträge vor der Datenherausgabe prüfen (z. B. bezüglich des Vorliegens eines Ethikvotums, einer Einschätzung des Datenschutzes, einer wissenschaftlichen Beurteilung). Wenn es die lokale Rechtsgrundlage zulässt, ist als zusätzliche Möglichkeit der Datennutzung vorgesehen, dass an den DIZ auch Datenanalysen und Algorithmen auf Daten ohne besondere Patienteneinwilligung angewendet werden sollen. Es verlassen dann lediglich aggregierte (zusammengefasste) Daten das DIZ. Diese sind in der Re-



**Abb. 1** ◀ Datenintegrationszentren aus allen vier Konsortien der Medizin-informatikinitiative sind am konsortienübergreifenden „use case“ POLAR (POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen und Risiken) beteiligt

gel anonym bzw. eine Zuordnung einer bestimmten oder bestimmbarer natürlicher Person ist nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft möglich. Dieser Weg soll hier kurz als „verteilte Analyse“ bezeichnet werden. Da der Einsatz des „broad consent“ an den meisten deutschen Universitätskliniken aktuell lediglich in Pilotkliniken getestet wird, musste POLAR auf den Weg der „verteilten Analyse“ setzen, d. h. die Daten werden zunächst lokal mittels ausgelieferter Analyseskripte ausgewertet (aggregiert) und die lokalen Ergebnisse dann zentral im Rahmen einer Metaanalyse zu einem Gesamtergebnis kombiniert.

## Ziele des POLAR-Projekts

Ziele des Verbundprojekts POLAR sind folgende:

- Es sollen Methoden für „verteilte Analysen“ entwickelt und eingesetzt werden, um an 13 Universitätskliniken in den vier MII-Konsortien die retrospektiv verfügbaren personenbezogenen Daten zu verordneten Medikamenten (z. B. Medikationspläne) sowie zu Verordnungen und Arzneimittelabgaben aus den klinikversorgenden Apotheken zu erfassen. Ziel ist es hierbei, insbesondere die Tragfähigkeit des interoperablen Datenaustauschs der MII über die

Grenzen der einzelnen Konsortien hinweg aufzuzeigen und noch während der Laufzeit der Aufbau- und Vernetzungsphase der MII praktisch zu demonstrieren.

- „Potenziell inadäquate Medikation“ (PIM) soll anhand verschiedener Kriterien detektiert sowie im Expertenkonsens ausgewählte, klinisch relevante Medikamente unter bestimmten Bedingungen (z. B. bei vorliegender und kodierter Niereninsuffizienz oder einer anderen Begleiterkrankung) sollen als kontraindiziert oder „Hochrisikoverordnung“ identifiziert werden.
- Zusammenhänge zwischen den zuvor genannten PIM, kontraindizierten Verordnungen und „Hochrisikoverordnungen“ mit in den EHR dokumentierten unerwünschten Ereignissen (z. B. Stürze, Blutungen) sollen erkannt werden.
- Daraus sollen Risikomodelle zur Identifizierung von Hochrisikopatient:innen für UAW entwickelt werden, um das Auftreten von UAW und deren Konsequenzen frühzeitig zu identifizieren oder ganz zu vermeiden (z. B. Wiedereinweisungen).

Im Rahmen des POLAR-Projekts

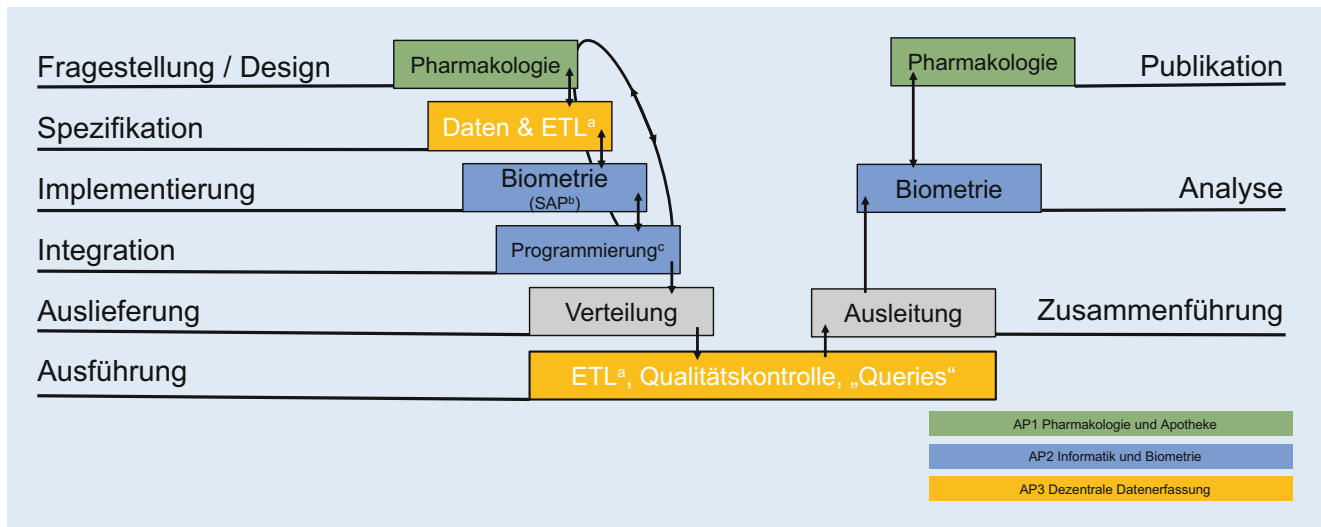
- werden Daten über im stationären Bereich deutscher Universitätsklinika verordnete Medikamente verwertet,

- wird nachgewiesen, dass Daten aus DIZ aller vier MII-Konsortien mittels konsortienübergreifend definierter Standards und Analyseskripte gemeinsam zur Identifikation und Analyse von medikationsbezogenen Problemen genutzt werden können und
- wird eine Reihe von Algorithmen zur Identifikation und Klassifizierung von Hochrisikoverordnungen, PIM und UAW bereitgestellt und visualisiert, die prospektiv zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit eingesetzt werden können.

An dem Projekt sind Medizininformatiker:innen, Biometriker:innen, Epidemiolog:innen, klinische Pharmazeut:innen, klinische Pharmakolog:innen, Apotheker:innen und Gesundheitsforscher:innen aus 21 Institutionen beteiligt, darunter 13 Universitätskliniken (**Abb. 1**). POLAR wird auch als konsortienübergreifender „use case“ bezeichnet, da Universitätskliniken aus *allen* vier MII-Konsortien zusammenarbeiten.

## Struktur des POLAR-Projekts

Das Verbundprojekt POLAR ist in fünf Arbeitspaketen (AP) organisiert: AP1 Pharmakologie und Apotheke, AP2 Informatik und Biometrie, AP3 dezentrale Datenerfassung, AP4 Sonderprojekte



**Abb. 2** ▲ Struktur des Verbundprojekts POLAR (POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen und Risiken), welche auch skizziert, wie Fragestellungen konzeptionell operationalisiert werden, um sie anschließend algorithmisch für verteilte Analysen an den Datenintegrationszentren zu implementieren. Der Kreislauf *links* im Bild deutet an, dass hierfür mehrere Iterationen notwendig waren (z. B. Anpassung der Skripte wegen zu langer Laufzeiten auf der vorhandenen Hardware). (<sup>a</sup>„extract, transform, load“ [ETL] – Prozess der Datenverarbeitung, <sup>b</sup>statistischer Analyseplan, <sup>c</sup>inklusive Anpassungen für die Durchführbarkeit auf der lokalen Hardware der Datenintegrationszentren [DIZ])

und AP5 Projektmanagement. ■ **Abb. 2** zeigt, wie die Arbeitspakete 1–3 logisch miteinander verknüpft sind. In AP4 werden an einzelnen POLAR-Standorten Algorithmen („natural language processing“; Verarbeitung natürlicher Sprache) zur Extraktion von Informationen zum Thema Medikation aus Arztbriefen exploriert; in ähnlicher Weise erfolgt die Zusammenführung der Behandlungsdaten mit Sterbedaten aus Datenquellen von Einwohnermeldeämtern („record linkage“). Das Projektmanagement in AP 5 erfolgt sowohl zentral als auch verteilt in den AP 1–3.

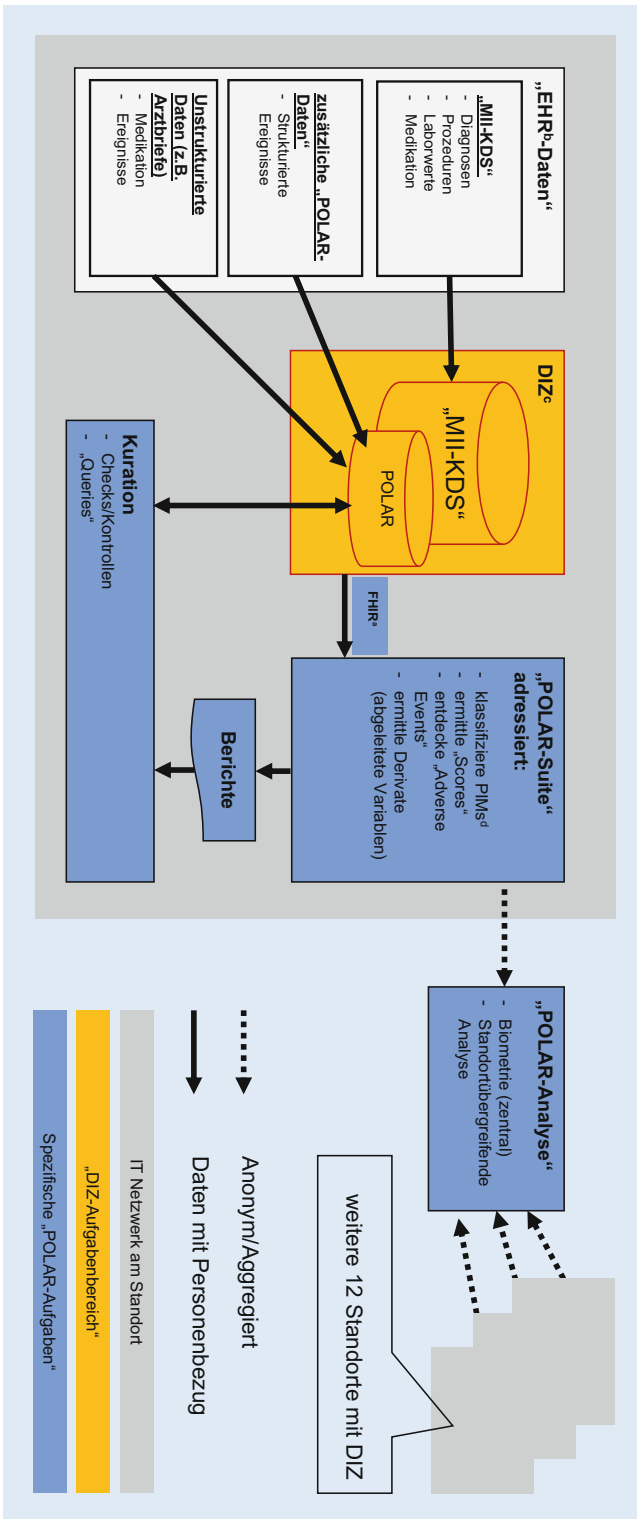
Inhaltlich fokussiert sich POLAR auf fünf Themen, die verschiedene Aspekte der Arzneimitteltherapiesicherheit in den Blick nehmen:

1. PIM bei älteren Patient:innen: Im ersten Themengebiet geht es um die Prävalenz des PIM-Gebrauchs (nach PRISCUS-Liste, FORTA-Kriterien, EU(7)-PIM-Liste und START/STOPP-Kriterien) und eine mögliche Unterversorgung mit empfohlenen Arzneimitteln (nach START/STOPP-Kriterien [15]), quantifiziert anhand der Behandlungsdaten in Universitätskliniken. Zudem werden für ausgewählte unerwünschte Ereignisse Assozia-

2. Kontraindizierte Arzneimittelverordnungen: Als zweites Thema sollen automatisierte Methoden entwickelt werden, um Verschreibungen kontraindizierter Arzneimittelkombinationen sowie den kontraindizierten Einsatz von Arzneimitteln bei bestimmten Grunderkrankungen zu identifizieren.
3. PIM bei Nierenerkrankungen: Beim dritten Thema geht es um eine Liste von Arzneimitteln, die bei eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert sind oder in ihrer Dosierung angepasst werden müssen. Zudem werden beispielhaft Standarddosierungen definiert, die es ermöglichen, potenziell unangemessen dosierte Medikamente zu identifizieren. Weiterhin werden exemplarische Situationen definiert, die häufig Dosisanpassungen bedürfen.
4. Notfallaufnahmen und -wiederaufnahmen aufgrund UAW: Im Rahmen des vierten Themas werden Algorithmen entwickelt, um unerwünschte Ereignisse, die häufig durch Arzneimittel ausgelöst werden, zu detektieren. Mittels der entwickelten Algorithmen werden daraufhin

- retrospektiv (potenziell) arzneimittelbedingte Krankenhauseinweisungen und -wiedereinweisungen identifiziert.
5. Risikomodelle zur Vorhersage von UAW: Innerhalb des fünften Themengebiets sollen Modelle auf Basis der bei Krankenhausaufnahme verfügbaren Informationen (z. B. Merkmale von Patient:innen, Krankheiten, bestimmte Arzneimittel) zur Identifizierung von Patient:innen, die ein besonders hohes Risiko für UAW aufweisen und daher spezifische Maßnahmen zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit benötigen, entwickelt werden.

Für die oben genannten Fragestellungen wurden in umfangreichen Vorarbeiten aus Fachinformationen der Hersteller Kontraindikationen extrahiert und in Konsensverfahren solche (Kontra)indikationen und Ereignisse ausgewählt, die zum einen klinisch relevant sind und zum anderen in EHR abgebildet werden (können), d. h. in der stationären Versorgung dokumentiert werden. So können beispielsweise sturzfördernde Medikamente über die elektronischen Medikationspläne und den ATC-Code identifiziert werden und



**Abb. 3** ◀ Schematische Darstellung des Datenflusses innerhalb des Verbundprojekts POLAR (POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen und Risiken) – auf Basis der POLAR-Suite sind datenschutzkonforme, verteilte und übergreifende Analysen möglich. <sup>a</sup>Daten im „fast healthcare interoperability resources“ [FHIR]-Standard nach HL7, <sup>b</sup>elektronische Patientenakte („electronic health record“), <sup>c</sup>Datenintegrationszentrum, <sup>d</sup>potenziell inadäquate Medikation, KDS Kerndatensatz)

Stürze können als Diagnose auch über Frakturen identifizierbar oder in der Pflegedokumentation vermerkt sein.

Alle diese Fragestellungen werden algorithmisch abgebildet und an die 13 ausleitenden Datenintegrationszentren (Abb. 3) verteilt. Eine wesentliche

Voraussetzung für die Anwendung dieser Algorithmen ist der Kerndatensatz (KDS) der MII und dabei insbesondere die Module Medikation und Labor. Die Entwicklung der Algorithmen erforderte neben der Fragestellung [17] auch Informationen dazu, wie die reale

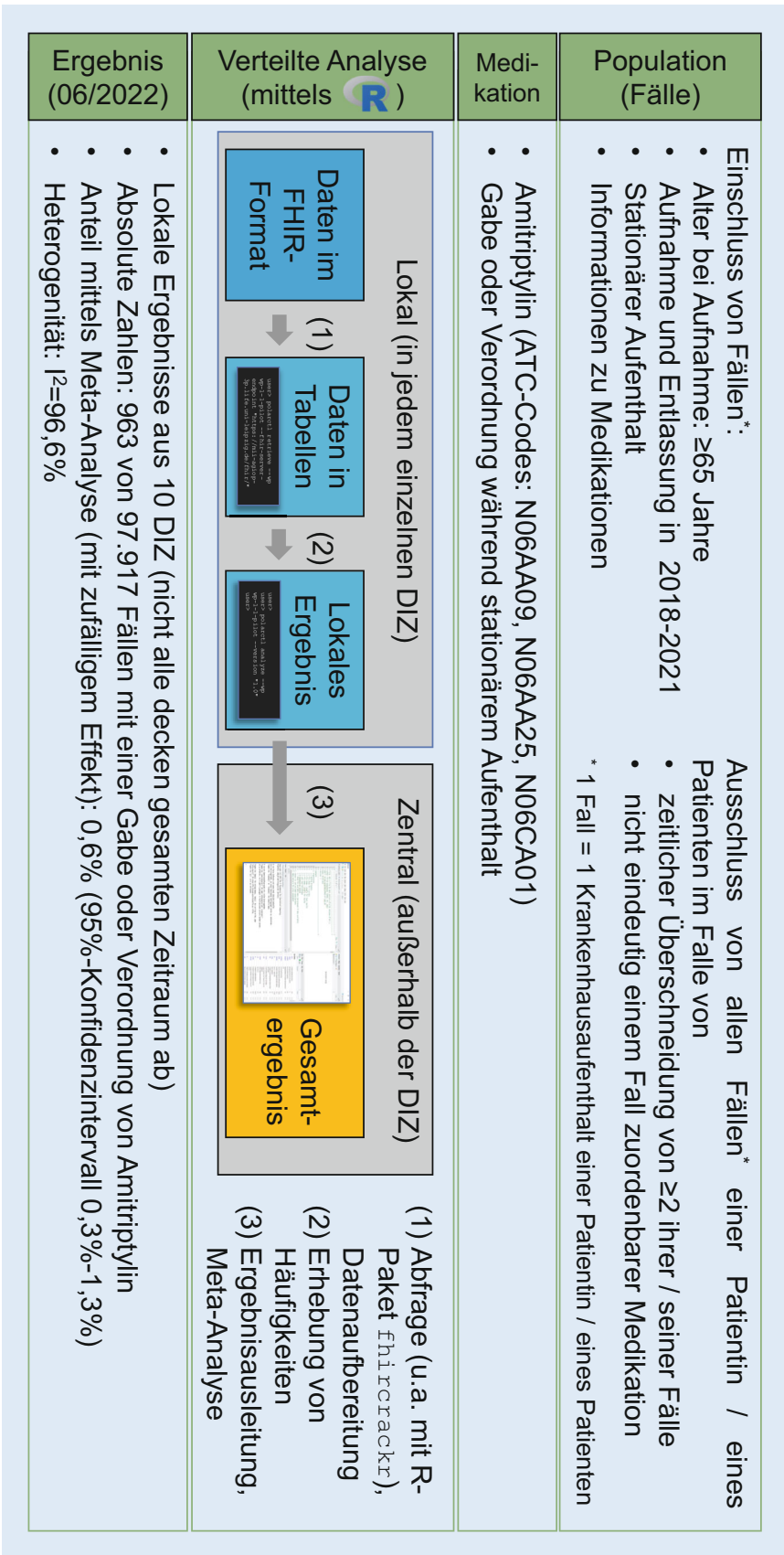
Situation der primären IT-Systeme in den Universitätskliniken ist und wie die konkrete Medikationsdokumentation erfolgt. Auf diesem Rahmenwerk wurde die sog. POLAR-Suite entwickelt, welche die dedizierten Datenabfragen und statistischen Auswertungen in standortunabhängig direkt ausführbaren Software-Containern operationalisiert.

Die POLAR-Suite erlaubt es, die Datenabfragen und aggregierende Datenauswertungen lokal am Standort so durchzuführen, dass nur aggregierte Ergebnisse datenschutzkonform einer zentralen, übergreifenden Analyse zugeführt werden. Die POLAR-Suite ermöglicht somit multizentrische Auswertungen über den Datenbestand der beteiligten Universitätskliniken für die operationalisierten Fragestellungen. Dass dieses Vorgehen unabhängig von den lokal unterschiedlichen IT-Voraussetzungen der Kliniken funktioniert, ist dem Aufbau der DIZ insgesamt und den MII-Arbeiten zur Interoperabilität, allen voran des MII-KDS, zu verdanken.

In Abb. 4 werden eine erste einfache, konkrete Fragestellung aus POLAR sowie zugehörige vorläufige Ergebnisse exemplarisch dargestellt. Hierbei geht es um die Gabe oder Verordnung von Amitriptylin. Amitriptylin ist einer der bekanntesten Wirkstoffe gegen Depressionen und chronische Schmerzen. Bei älteren Menschen kann das Mittel nicht nur die Sturzgefahr erhöhen, sondern auch kognitive Defizite, Schwindel, Probleme beim Wasserlassen, einen trockenen Mund und Verstopfung verursachen. Es wird daher für ältere Menschen nicht empfohlen. In der Abfrage sollte aus Daten der stationären Krankenversorgung ein Schätzer der relativen Häufigkeit ermittelt werden.

### Chancen und Herausforderungen – eine Zwischenbilanz

Die POLAR-Studie wurde 02/2020 gestartet und läuft noch bis 12/2022. Wie unschwer zu erkennen ist, wurde das Projekt seit seinem Start durch die Auswirkungen der Coronapandemie mehr oder weniger stark beeinträchtigt. Neben Herausforderungen hat diese Situation aber auch neue Chancen eröffnet, die hier als



**Abb. 4** ◀ Konkrete Fragestellung aus POLAR (POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen und Risiken) für die Schätzung der relativen Häufigkeit von stationärer Gabe oder Verordnung von Amitriptylin bei Patient:innen  $\geq 65$  Jahre (DIZ Datenintegrationszentrum, FHIR „fast healthcare interoperability resource“)

Zwischenbilanz strukturiert zusammengefasst werden sollen.

### Technische Chancen und Herausforderungen

Die Verfügbarkeit der „Real world“-Datenquelle stationärer Behandlungsdaten hängt natürlich zunächst vom Grad ihrer digitalen Verfügbarkeit ab. Dieser ist in Deutschland beispielsweise für Medikationsdaten auf Intensivstationen besser als auf Normalstationen. Insgesamt war bereits bei Projektstart klar, dass selbst an Universitätskliniken eine sehr große Heterogenität der Ausstattung und lokalen Organisation der Medikamentenversorgung und -dokumentation berücksichtigt werden muss. Zum Projektstart verfügte lediglich eins von 13 Häusern über ein umfassendes, breit eingeführtes Medikationsplanungssystem, das direkt mit der Apotheke gekoppelt ist. Für andere Häuser ist die Einführung in der Projektlaufzeit avisiert. Dieser Vorgang wird von den Kliniken unabhängig von POLAR durchgeführt und greift tief in die Krankenversorgungsprozesse ein. Verzögerungen hierbei waren leider schon früh abzusehen. Es ist anzunehmen, dass POLAR diese Einführungsprozesse eher beschleunigt hat. Ebenso ist zu erwarten, dass dies nach Durchführung der Maßnahmen im Rahmen des Krankenhauszukunftsgesetzes, z. B. durch die Einführung eines digitalen Medikationsmanagements, einheitlich besser wird.

Weiterhin ist es ein klarer Erfolg von POLAR, dass es gelang, die zentral vorbereiteten und alleinig auf den Dateninteroperabilitätsstandards der MII hin zentral entwickelte Software technisch und rechtlich in die klinischen Kontexte der DIZ einbringen zu können. Technisch ist neben dem KDS alleinig der Zugriffsstandard FHIR R4 („fast healthcare interoperability resources“; [6]) die generische Andockstelle der Datenauswertung. Die Erfahrung zeigte jedoch auch, dass

der FHIR-Standard in aktuellen FHIR-Server-Implementierungen nur teilweise umgesetzt wird.

### Rechtliche Chancen und Herausforderungen

Die POLAR-Studie setzt methodisch auf „verteilte Analyse“. Um den Anforderungen des Datenschutzes, der in einem konkreten Datenschutzkonzept abgebildet werden musste, gerecht zu werden, verlassen lediglich aggregierte (zusammengefasste) Daten das jeweilige DIZ. Zusätzlich gibt es ein POLAR-Studienprotokoll, das von den Ethikkommissionen der beteiligten Standorte beurteilt wurde. Je nach Standort wurden auch die lokalen UAC in die Entscheidungsfindung, ob das Projekt am Standort durchgeführt werden darf, einbezogen. Alle POLAR-Standorte haben zudem einen Kooperationsvertrag unterzeichnet, der mit der Laufzeit des Projekts endet. Diese Kurzzusammenfassung zeigt all das auf, was für medizinische Verbundforschung in Deutschland getan werden muss, ohne dass dabei viel Forschung passiert; und leider sind auch diese Prozesse kaum digital unterstützt. Bei der Initiierung eines Netzwerks sind die Aufwände noch einmal höher; idealerweise würde Forschung davon profitieren, wenn etablierten Netzwerken wie POLAR die Chance eingeräumt würde, über Anschlussprojekte nachhaltiger agieren zu können.

Diese komplexen und vielfältigen rechtlichen Randbedingungen konnten an allen Standorten letztlich gelöst werden. Das ist insofern besonders hervorzuheben, da somit Datenanalysen auf nicht konsentierten Daten datenschutzgerecht durchgeführt werden dürfen. Grundlagen hierfür wurden erst während der Projektlaufzeit von POLAR geschaffen.

### Kommunikative Chancen und Herausforderungen

An POLAR sind sehr unterschiedliche Disziplinen mit unterschiedlichen wissenschaftlichen Vorgehensweisen beteiligt. Damit relevante Fragestellungen mit „Real World Data“ adressiert werden

können, sind Kommunikation, Zuhören und gegenseitiges Verständnis essentiell. Klassische Studien werden prospektiv geplant und durchgeführt. So hat man die Kontrolle über die Tiefe und Qualität der Dokumentation. Der Zweck der Datenerfassung in Krankenhausinformationssystemen ist die Behandlungsdokumentation oder ihre nachgelagerte Abrechnung mit Krankenkassen. Man kann zudem nur das auswerten, was mit der jeweiligen Qualität dokumentiert wurde. Die Herausforderungen im Zusammenhang mit der Sekundärnutzung von Versorgungsdaten für Forschungszwecke sind hinlänglich beschrieben [18].

„Real world data“-Analysen in POLAR haben relevante Fragestellungen operationalisiert und auf einen Katalog benötigter Datenelemente/Variablen („catalog of items“) verdichtet, der bezüglich der Verfügbarkeit wieder an allen DIZ erfragt wurde. Anschließend wurden über die POLAR-Suite ausführbare Software-Container übermittelt, die die Fragestellungen in Algorithmen abfragten. Ein sehr positiver Nebeneffekt der breiten interdisziplinären Zusammenarbeit war und ist die Harmonisierung von Definitionen und Kriterien für medikationsbezogene Probleme. Hierdurch werden die Nutzung und der Austausch von Algorithmen und Daten zu medikationsbezogenen Problemen (UAW, Medikationsfehler, PIM) in Deutschland in Zukunft erheblich erleichtert.

An all diesen Stellen (technisch, rechtlich, kommunikativ) können Hemmnisse auftreten. In POLAR haben wir gelernt, dass kleinere interdisziplinäre Standortteams für die „agile“ Umsetzung, welche ein zentrales Team regelmäßig unterstützt, effektiver sind. Das zentrale Team fungiert hierbei insbesondere als Problemlöser (mit der Erfahrung der anderen Standorte), „Harmonisierer“ und Methodenbereiter; die lokalen Teams sorgen insbesondere für die Umsetzung am Standort, da sie die Besonderheiten des Standortes (z. B. KIS, klinische Arbeitsabläufe, Wissen um die Qualität der Datenerhebung und um Möglichkeiten, diese zu validieren) kennen.

### Ausblick

Das Verbundvorhaben POLAR hat das Ziel, mit Methoden und Prozessen der MII einen Beitrag zur Detektion von Medikationsrisiken bei Patient:innen mit Polymedikation zu leisten. Die Datenbasis sind stationäre Behandlungsdaten teilnehmender Universitätskliniken, und der Zugang zu diesen wurde in POLAR erstmals auf der Basis abgestimmter, interoperabler Datenaustauschformate datenschutzkonform gemeistert. POLAR hat innerhalb der MII eine „Best practice“-Vorreiterrolle, bezogen auf die Verwendung und Ausleitung von stationären Behandlungsdaten mit Medikationsbezug. Die hier beschriebenen Eckpunkte sind eine Grundlage für alle zukünftigen datengetriebenen Anwendungsfälle [4] und setzen somit (aktuell) auch dem Einsatz der Methoden künstlicher Intelligenz mit solchen Daten Grenzen.

### Fazit für die Praxis

- Stationäre Behandlungsdaten können prinzipiell für „Real world data“-Analysen verwendet werden, wobei die Aussagekraft der Analysen stets im Kontext des ursprünglichen Dokumentationszwecks gesehen werden muss.
- Fragestellungen, die mit „Real World Data“ beantwortet werden sollen, sollten interdisziplinär bearbeitet und Ergebnisse im Team diskutiert werden.
- Standortübergreifende Analysen erfordern die Implementierung und Pflege abgestimmter, interoperabler Datenaustauschformate, inklusive einer nachhaltigen Finanzierung der Infrastruktur.
- Rücken Datenmengen und ihre Verfügbarkeit noch stärker in den Vordergrund – wie beispielsweise bei der Anwendung von Methoden der künstlichen Intelligenz – so müssen die hier dargestellten Rahmenbedingungen noch stärker beachtet werden.



## Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. André Scherag**  
Institut für Medizinische  
Statistik, Informatik und  
Datenwissenschaften (IMSID),  
Universitätsklinikum Jena,  
Friedrich-Schiller-Universität  
Bachstr. 18, 07743 Jena,  
Deutschland  
andre.scherag@med.uni-  
jena.de

### Liste der POLAR-Mitarbeiter:innen (alphabetisch sortiert mit Standort).

D. Ammon (UK Jena); W. Andrikyan (Friedrich-Alexander U Erlangen-Nürnberg); U. Bartz (U Leipzig LIFE MC); B. Bergh (Christian-Albrechts-U Kiel); T. Bertsche (U Leipzig); O. Beyan (RWTH Aachen); S. Biergans (UK Tübingen); H. Binder (UK Freiburg); M. Boeker (TU München); H. Bogatsch (U Leipzig); R. Böhm (UK Schleswig-Holstein, Campus Kiel); A. Böhmer (U Bonn); J. Brandes (UK Leipzig); C. Bulin (UK Schleswig-Holstein, Campus Kiel); D. Caliskan (Friedrich-Alexander U Erlangen-Nürnberg); I. Cascorbi (UK Schleswig-Holstein, Campus Kiel); M. Coenen (UK Bonn); F. Dietz (UK Halle); F. Dörje (UK Erlangen); T. Dreischulte (Ludwig-Maximilians-U München); J. Drepper (TMF); P. Dürr (UK Erlangen); A. Dürschmid (U Leipzig); F. Eckelt (UK Leipzig); R. Eils (UK Heidelberg/Charité Berlin); A. Eisert (UK Aachen); C. Engel (U Leipzig); F. Erdfelder (UK Bonn); K. Faraker (UK Jena); M. Federbusch (UK Leipzig); S. Franke (UK Leipzig); N. Freier (UK Hamburg-Eppendorf); T. Frese (UK Halle); M. Fromm (Friedrich-Alexander U Erlangen-Nürnberg); K. Fünfgeld (UM Mannheim); T. Ganslandt (Friedrich-Alexander U Erlangen-Nürnberg); J. Gewehr (UK Hamburg-Eppendorf); D. Grigutsch (UK Bonn); W. Haefeli (UK Heidelberg); U. Hahn (Friedrich-Schiller-U Jena); A. Härdtlein (Ludwig-Maximilians-U München); R. Harnisch (UK Halle); S. Härterich (UK Hamburg-Eppendorf); M. Hartmann (UK Jena); R. Häuslschmid (UK Freiburg); C. Haverkamp (UK Freiburg); O. Heinze (UK Heidelberg); P. Horki (UK Freiburg); M. Hug (UK Freiburg); T. Iskra (UK Bonn); U. Jaehde (U Bonn); S. Jäger (Robert Bosch Ges. für medizinische Forschung mbH); P. Jürs (UK Hamburg-Eppendorf); C. Jüttner (UK Tübingen); J. Kaftan (U Leipzig LIFE MC); T. Kaiser (UK Leipzig); K. Karsten Dafonte (UK Bonn); M. Kesselmeier (UK Jena); S. Kiefer (UK Freiburg); S. Klasing (UK Heidelberg); O. Kohlbacher (UK Tübingen); D. Kraska (UK Erlangen-Nürnberg); S. Krause (UK Leipzig); S. Kreuztke (UK Aachen); R. Krock (TMF); K. Kuhn (TU München); S. Lederer (UK Tübingen); M. Lehne (BIH Berlin); M. Löbe (U Leipzig); M. Loeffler (U Leipzig); C. Lohr (Friedrich-Schiller-U Jena); V. Lowitsch (UK Aachen); N. Lüneburg (UK Hamburg-Eppendorf); M. Lüönd (UK Heidelberg); I. Lutz (UK Aachen); R. Maas (Friedrich-Alexander U Erlangen-Nürnberg); U. Mansmann (Ludwig-Maximilians-U München); K. Marquardt (UK Gießen); A. Medek (UK Bonn); F. Meineke (U Leipzig); A. Merzweiler (UK Heidelberg); A. Michel-Backofen (U Gießen); Y. Mou (RWTH Aachen); B. Mussawy (UK Hamburg-Eppendorf); D. Neumann (U Leipzig); J. Neumann (UK Halle); C. Niklas (UK Heidelberg); M. Nüchter (U Leipzig LIFE MC); K. Oswald (UK Freiburg); J. Palm (UK Jena); T. Peschel (U Leipzig); H. Prokosch (UK Erlangen); J. Przybilla (U Leipzig); E. Rauscher (TMF); L. Redeker (U Witten/Herdecke gGmbH); Y. Remane (UK Leipzig); A. Riedel (UK Erlangen-Nürnberg); M. Rottenkolber (Ludwig-

Maximilians-U München); F. Rottmann (UK Schleswig-Holstein, Campus Kiel); F. Salman (UK Hamburg-Eppendorf); J. Schepers (BIH Berlin); A. Scherag (UK Jena); F. Schmidt (U Leipzig); S. Schmiedl (Helios UK Wuppertal); K. Schmitz (UK Aachen); G. Schneider (UK Heidelberg); A. Scholtz (UK Leipzig); S. Schorn (UK Aachen); B. Schreiwies (UK Schleswig-Holstein, Campus Kiel); S. Schulze (UK Hamburg-Eppendorf); A. K. Schuster (UK Jena); M. Schwab (Robert Bosch Ges. für medizinische Forschung mbH); H. Seidling (UK Heidelberg); S. Semler (TMF); K. Senft (TMF); M. Slupina (UK Tübingen); R. Speer (U Leipzig); S. Stäubert (U Leipzig); D. Steinbach (UK Leipzig); C. Stelzer (UK Leipzig); H. Stenzhorn (UK Tübingen); M. Strobel (UK Leipzig); T. Thalheim (U Leipzig); M. Then (Friedrich-Alexander U Erlangen-Nürnberg); P. Thürmann (Helios UK Wuppertal); D. Tiller (UK Halle); P. Tippmann (UK Freiburg); Y. Ucer (RWTH Aachen); S. Unger (U Leipzig LIFE MC); J. Vogel (UK Leipzig); J. Wagner (U Leipzig LIFE MC); J. Wehrle (UK Freiburg); D. Weichart (UK Tübingen); L. Weisbach (UK Jena); S. Welten (RWTH Aachen); T. Wendt (UK Leipzig); R. Wettstein (UK Heidelberg); I. Wittenberg (UK Halle); R. Woltersdorf (UK Bonn); M. Yahiaoui-Doktor (U Leipzig); S. Zabka (UK Freiburg); S. Zenker (UK Bonn); S. Zeynalova (U Leipzig); L. Zimmermann (UK Tübingen); D. Zöllner (UK Freiburg)

**Danksagung.** Die Autor:innen danken allen Patient:innen, die durch ihre Einwilligung zum sog. „broad consent“ einen wesentlichen Beitrag zur MII leisten. Das diesem Bericht zugrunde liegende Vorhaben des übergreifenden „use cases“ der MII POLAR (POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen und Risiken) wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unter den Förderkennzeichen 01ZZ1910[A-Z] gefördert; POLAR wird dort unter dem Kürzel POLAR\_MI geführt. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt beim Autorenteam.

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** A. Scherag, W. Andrikyan, T. Dreischulte, P. Dürr, M.F. Fromm, J. Gewehr, U. Jaehde, M. Kesselmeier, R. Maas, P.A. Thürmann, F. Meineke, D. Neumann, J. Palm, T. Peschel, E. Rauscher, S. Schulze, T. Thalheim, T. Wendt und M. Loeffler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor:innen keine interventionellen Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbil-

dungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

- Ammon D, Bietenbeck A, Boeker M et al (2019) Der Kerndatensatz der Medizininformatik-Initiative – Interoperable Spezifikation am Beispiel der Laborbefunde mittels LOINC und FHIR. *mdi* 21(4):113–117
- Bean DM, Wu H, Iqbal E et al (2017) Knowledge graph prediction of unknown adverse drug reactions and validation in electronic health records. *Sci Rep* 7(1):16416
- Bean DM, Wu H, Iqbal E et al (2018) Author correction: knowledge graph prediction of unknown adverse drug reactions and validation in electronic health records. *Sci Rep* 8(1):4284
- Caliebe A, Scherag A, Strech D et al (2019) Wissenschaftliche und ethische Bewertung von Projekten in der datengetriebenen Medizin. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 62(6):765–772
- Davies LE, Spiers G, Kingston A et al (2020) Adverse outcomes of polypharmacy in older people: systematic review of reviews. *J Am Med Dir Assoc* 21(2):181–187
- HL7FHIR (2019) Welcome to FHIR. <https://hl7.org/fhir/R4/>. Zugegriffen: 5. Apr. 2022
- Innovationsfond (2022) WOLGA – Weiterentwicklung, Optimierung und Anwendung eines Algorithmus zur Detektion schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen mit Routinedaten. <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/versorgungsforschung/wolga-weiterentwicklung-optimierung-und-anwendung-eines-algorithmus-zur-detektion-schwerwiegender-unerwünschter-arzneimittelwirkungen-mit-routinedaten.292>. Zugegriffen: 5. Juli 2022
- Jeon N, Sorokina M, Henriksen C et al (2017) Measurement of selected preventable adverse drug events in electronic health records: toward developing a complexity score. *Am J Health Syst Pharm* 74(22):1865–1877
- Liu F, Jagannatha A, Yu H (2019) Towards drug safety surveillance and pharmacovigilance: current progress in detecting medication and adverse drug events from electronic health records. *Drug Saf* 42(1):95–97
- Medizininformatik-Initiative (2022) Über die Initiative. <https://www.medizininformatik-initiative.de/index.php/de/ueber-die-initiative>. Zugegriffen: 5. Apr. 2022
- Medizininformatik-Initiative (2022) Muster-text zur Patienteneinwilligung. <https://www.medizininformatik-initiative.de/de/mustertext-zur-patienteneinwilligung>. Zugegriffen: 5. Apr. 2022
- Mekonnen AB, Redley B, de Courten B et al (2021) Potentially inappropriate prescribing and its associations with health-related and system-related outcomes in hospitalised older adults: a

- systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 87(11):4150–4172
13. Morival C, Westerlynck R, Bouzillé G et al (2018) Prevalence and nature of statin drug-drug interactions in a university hospital by electronic health record mining. *Eur J Clin Pharmacol* 74(4):525–534
  14. Moßhammer D, Haumann H, Mörike K et al (2016) Polypharmacy—an upward trend with unpredictable effects. *Dtsch Arztebl Int* 113:627–633
  15. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN et al (2018) Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol* 74(6):679–700
  16. Nanji KC, Seger DL, Slight SP et al (2018) Medication-related clinical decision support alert overrides in inpatients. *J Am Med Inform Assoc* 25(5):476–481
  17. Scherag A (2021) It's the research question, stupid! *mda* 23(3):76–79
  18. Schneider UK (2015) Sekundärnutzung klinischer Daten – Rechtliche Rahmenbedingungen. MWV, Berlin
  19. Seidling HM, Klein U, Schaier M et al (2014) What if all alerts were specific—estimating the potential impact on drug interaction alert burden. *Int J Med Inform* 83(4):285–291
  20. Semler SC, Wissing F, Heyder R (2018) German medical informatics initiative. *Methods Inf Med* 57(S01):e50–e56
  21. Thürmann PA (2019) Clinical studies in geriatric population. In: Hock FJ, Gralinski MR (Hrsg) Drug discovery and evaluation: methods in clinical pharmacology, S 1–8
  22. Thürmann PA, Holt-Noreiks S, Nink K et al (2012) Arzneimittelversorgung älterer Patienten. In: Günster C, Klöse J, Schmacke N (Hrsg) Versorgungs-Report 2012. Schwerpunkt: Gesundheit im Alter, S 111–130
  23. Winterstein AG, Staley B, Henriksen C et al (2017) Development and validation of a complexity score to rank hospitalized patients at risk for preventable adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm* 74(23):1970–1984
  24. Zhao J, Henriksson A, Asker L et al (2015) Predictive modeling of structured electronic health records for adverse drug event detection. *BMC Med Inform Decis Mak* 15(Suppl 4):S1
  25. Zhou X, Douglas LJ, Shen R et al (2018) Signal detection for recently approved products: adapting and evaluating self-controlled case series method using a US claims and UK electronic medical records database. *Drug Saf* 41(5):523–536