

Aus dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung,  
Biometrie und Epidemiologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. rer. nat. U. Mansmann

**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:  
Ansätze zur Inzidenzschätzung und Signalgenerierung  
mit fallbasierten Pharmakovigilanzdaten**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Elena Keller

aus Nischnij Nowgorod, Russland

2006

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. habil. J. Hasford

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. St. Endres

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 30. März 2006

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>1</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>3</b>
1.1 Arzneimitteltherapie und unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	3
1.2 Definitionen .....	3
1.3 Klassifizierung unerwünschter Arzneimittelwirkungen.....	4
1.4 Public Health-Bedeutung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen .....	6
1.5 Grenzen der klinischen Prüfung vor der Zulassung .....	6
1.6 Pharmakovigilanz und Spontanberichtserfassung .....	8
1.7 Ansätze zur Verbesserung des Systems der Spontanberichtserfassung .....	11
<b>2 METHODIK</b> .....	<b>14</b>
2.1 Projektbeschreibung .....	14
2.2 Erfassung von UAWs, die zu Krankenhausaufnahmen führten.....	14
2.3 Kausalitätsbewertung.....	17
2.3.1 Entscheidungstafel C: Chronologischer Kausalzusammenhang („chronological imputation“).....	18
2.3.2 Entscheidungstafel S: Symptomatologischer Kausalzusammenhang („semiological imputation“) .....	21
2.3.3 Entscheidungstafel I: Beurteilung des spezifischen Kausalzusammenhanges („intrinsic imputability“) .....	24
2.4 Populationsbezogene UAW-Inzidenzschätzung.....	26
2.4.1 Bestimmung der Krankenhauseinzugsgebiete.....	26
2.4.2 Schätzung der Anzahl exponierter Patienten.....	28
2.5 Proportional Reporting Ratio und Proportional Odds Ratio .....	29
<b>3 FRAGESTELLUNG</b> .....	<b>31</b>
<b>4 ERGEBNISSE</b> .....	<b>32</b>
4.1 Erhobene Daten.....	32
4.1.1 UAW-Daten.....	32
4.1.2 Arzneimittelverbrauchsdaten.....	34
4.2 Inzidenzschätzung .....	37
4.2.1 Gemittelte Inzidenzschätzung über den gesamten Beobachtungszeitraum.....	37
4.2.2 Quartalsinzidenzschätzung .....	47
4.2.3 Altersspezifische Inzidenzschätzung .....	53

4.3	PRR- und POR-Analyse .....	59
5	DISKUSSION .....	82
5.1	Methodik und Literaturvergleich .....	82
5.2	Inzidenzschätzung .....	83
5.3	PRR- und POR-Analyse .....	86
5.4	Schlussbetrachtung.....	89
6	ZUSAMMENFASSUNG .....	90
7	ANHANG.....	93
8	ABKÜRZUNGEN .....	101
9	LITERATURVERZEICHNIS.....	102
10	DANKSAGUNG .....	110
11	LEBENS LAUF .....	111

# 1 Einleitung

## 1.1 Arzneimitteltherapie und unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Der enorme Fortschritt der Medizin im letzten Jahrhundert ist zweifellos auch der Anwendung wirksamer Medikamente zu verdanken. Die sprunghafte Entwicklung der Arzneimitteltherapie hat für den Arzt die Grenzen des Machbaren bedeutend erweitert. Dazu ein historisches Beispiel: Heutzutage könnte Alexander Puschkin, der 1837 im Alter von 37 Jahren nach einem Duell an Peritonitis in Folge einer Schussverletzung starb, mit Hilfe von Antibiotika sehr wahrscheinlich gerettet werden. Arzneimittel gehören heute zum wichtigsten Handwerkszeug des Arztes.

Dennoch ist die Anwendung eines wirksamen Arzneimittels immer auch mit dem Risiko unerwünschter Wirkungen verbunden. Dieser Dualismus zeigt sich auch in der Etymologie des griechischen Wortes „pharmakon“, das neben „Arzneimittel“ auch „Gift“ bedeutet [37].

Die Geschichte unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist sehr alt. Im Italien des 10. Jahrhunderts war die Medizinische Schule in Salerno ermächtigt, Apotheker zum Tode durch den Strang zu verurteilen, falls diese Gifte oder schädliche Arzneimittel verkauft hatten. Friedrich der Große bestimmte, dass das Leben des Verkäufers magischer Allheilmittel oder Liebestränke verwirkt sei, wenn der Käufer stirbt [14]. In neuerer Zeit erregte das Thema unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach der Thalidomid-Katastrophe breites öffentliches Interesse, in deren Folge zwischen 1958 und 1961 weltweit fast 10.000 Kinder mit schweren Phokomelien (Fehlbildungen der Extremitäten) und anderen Organschäden geboren wurden, nachdem die Mütter im ersten Schwangerschaftstrimenon das angeblich unbedenkliche Schlafmittel Thalidomid genommen hatten.

## 1.2 Definitionen

Der Begriff „unerwünschte Arzneimittelwirkung“ (UAW) wird von der ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) angelehnt an die WHO wie folgt definiert:

***Eine schädliche und unbeabsichtigte Reaktion, die bei Dosierungen auftritt, wie sie üblicherweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose und Therapie von Krankheiten oder zur Veränderung physiologischer Funktionen eingesetzt werden*** [48].

Von unerwünschten Arzneimittelwirkungen abzugrenzen sind unerwünschte Ereignisse (UE).

Nach ICH-Definition wird unter dem Begriff „unerwünschtes Ereignis“ jedes unerwünschte medizinische Vorkommen verstanden, das bei einem Patienten nach Verabreichung eines Arz-

neimittels auftritt und das nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jede ungünstige und unbeabsichtigte Reaktion (einschließlich eines anormalen Laborbefundes), jedes Symptom oder jede vorübergehend mit der Verabreichung eines Arzneimittels einhergehende Erkrankung sein, ob diese nun mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehen oder nicht [48].

Wie die Richtlinie E2A der ICH betont, bedeutet der Begriff „unerwünschte Arzneimittelwirkung“ dagegen, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen einem Arzneimittel und einem unerwünschten Ereignis zumindest möglich ist, d. h. ein Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden kann.

Im Hinblick auf den Schweregrad wird als ***schwerwiegend*** jede unerwünschte Arzneimittelwirkung definiert, die unabhängig von der Dosis

- zum Tode führt,
- lebensbedrohlich ist,
- eine stationäre Behandlung des Patienten oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht,
- zu bleibenden oder signifikanten Schäden/Behinderungen führt oder
- eine angeborene Fehlbildung darstellt.

Die ICH-Richtlinie E2A empfiehlt darüber hinaus, medizinisch bedeutsame UAWs als „schwerwiegend“ einzustufen, wenn sie zwar nicht sofort tödlich oder lebensbedrohlich sind, oder zu einer stationären Behandlung führen, aber den Patienten erheblich gefährden können. Medizinisch bedeutsam sind UAWs auch dann, wenn sie eine Intervention/Behandlung zur Verhinderung eines Zustandes erfordern, der den in der Definition „schwerwiegende UAW“ genannten Kriterien entspricht. Als Beispiele können eine intensive Behandlung des allergischen Bronchospasmus auf der Intensivstation oder zu Hause, nicht zur Krankenhausaufnahme führende Blutbildungsstörungen, Konvulsionen oder die Entwicklung einer Arzneimittelabhängigkeit genannt werden [48].

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zu Krankenhausaufnahmen führen und deswegen per Definition als schwerwiegend zu betrachten sind.

### **1.3 Klassifizierung unerwünschter Arzneimittelwirkungen**

Die klassische Klassifikation nach Rawlins und Thompson (1977) unterscheidet zwischen dosisabhängigen und dosisunabhängigen UAWs, die als Typ-A- („augmented“) und Typ-B- („bizarre“) Reaktionen bezeichnet werden [78].

Typ-A-Reaktionen sind das Ergebnis einer überschießenden pharmakologischen Wirkung eines Arzneimittels. Sie sind im Wesentlichen durch bekannte pharmakologische Eigenschaften

des Arzneimittels vorhersehbar und treten dosisabhängig auf. Es findet sich häufig ein Kontinuum von Schweregraden. Als Beispiel kann das Auftreten von Hypotonie und Bradykardie nach einer Gabe von Betablockern dienen. Die Häufigkeit solcher UAWs ist hoch, aber die daraus folgende Mortalität meist niedrig.

Demgegenüber sind Typ-B-Reaktionen aus den bekannten pharmakologischen Eigenschaften des Präparates nicht abzuleiten, sie treten unerwartet und dosisunabhängig auf. Die Häufigkeit solcher UAW ist gewöhnlich niedrig. Es handelt sich hierbei um allergische oder idiosynkratische Reaktionen, die schwer verlaufen und häufig zu bleibenden Schäden oder zum Tod des Patienten führen. Zu Typ-B-Reaktionen gehören beispielsweise die maligne Hyperthermie nach einer Gabe von Anästhetika oder eine allergische Reaktion nach Verabreichung von Penicillin. Diese ist die häufigste Allergie, die bei 1-10% der Bevölkerung auftritt [95].

Die oben genannte Klassifikation der UAWs wurde später durch weitere Klassen mit charakteristischen Merkmalen erweitert [18]:

- Für Typ-C-Reaktionen („chronic“) ist die kumulative Dosis ursächlich (z. B. Hypokaliämie unter Laxantien);
- Typ-D-Reaktionen („delayed“) treten mit zeitlicher Verzögerung auf (z. B. Teratogenese, Karzinogenese);
- Typ-E-Reaktionen („end of use“) entstehen durch das Absetzen eines Arzneimittels (z. B. Opiatenentzug);
- Typ-F-Reaktionen („failure“) bezeichnen einen unerwarteten Misserfolg der Therapie (z. B. Versagen der Kontrazeption).

Diese Klassifikation beruht ausschließlich auf Eigenschaften des Arzneimittels wie seiner Pharmakologie und der Dosisabhängigkeit seiner Wirkung. Eine neue Methode zur UAW-Klassifizierung wurde 2003 von Aronson und Ferner vorgeschlagen, die neben den Eigenschaften des Arzneimittels auch Eigenschaften der Reaktion, wie z. B. ihren zeitlichen Verlauf und ihre Schwere, sowie prädisponierende Eigenschaften des betroffenen Patienten berücksichtigt [3]. Dieses dreidimensionale System basiert auf Angaben zur Dosisabhängigkeit zum Zeitpunkt des Auftretens der UAW und zur Prädisposition des Patienten („dose-time-susceptibility“ oder „DoTS“). Hierzu einige Beispiele zu „DoTS“-Klassifikation:

- Osteoporose nach einer Gabe von Kortikosteroiden: Do - Begleiteffekt; T - spät; S - Alter, Geschlecht.
- Anaphylaxie nach einer Gabe von Penicillin: Do - Hypersensitivität; T - erste Dosis; S - unbekannt, nach vorheriger Sensibilisierung.
- Hepatotoxizität nach einer Gabe von Isoniazid: Do - Begleiteffekt; T - mittel; S - genetisch (Arzneimittelstoffwechsel), Alter, exogene Noxen (Alkohol), Krankheit (Mangelernährung).

## 1.4 Public Health-Bedeutung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Spätestens seit der Thalidomid-Katastrophe im Jahr 1961 ist das Thema unerwünschte Arzneimittelwirkungen in das Licht der Öffentlichkeit geraten, in deren Folge in Deutschland eine strengere Überwachung der Arzneimittelrisiken vor und nach der Zulassung gefordert wurde [38].

Die Public Health-Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen lässt sich an Hand der folgenden Daten verdeutlichen:

- Bei etwa 5% der Anwendungen von Medikamenten ist mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu rechnen [95, 67].
- Metaanalysen zeigen, dass etwa 2,4 - 6,4% aller Krankenhauseinweisungen durch UAWs verursacht werden. Dabei wurden international folgende Zahlen ermittelt [82, 58, 75, 56]:
  - USA: 3,1 - 6,2%
  - Frankreich: 3,2%
  - Großbritannien: 6,4%
  - Australien: 2,4 - 3,6%.
- Die direkten Kosten der UAW-bedingten Krankenhausaufnahmen werden in den USA auf etwa 4 Mrd. \$ [58], in Großbritannien auf 706 Mio. € [72] und in Deutschland auf etwa 400 Mio. € [86] jährlich geschätzt.
- Die Angaben über die Häufigkeit arzneimittelbedingter Todesfälle variieren zwischen 0,09 % und 1,54 % aller UAWs [67]. In einer Metaanalyse wurde geschätzt, dass 1994 in den USA 106.000 Patienten an den Folgen einer UAW starben [58].

Nach Schätzungen der U.S.-amerikanischen Bundesbehörde für Arzneimittelsicherheit (FDA) wären 20 bis sogar 30 % aller UAWs durch ein optimiertes Verordnungsverhalten und bessere Therapieverlaufskontrollen vermeidbar, denn sie beruhen auf fehlender Dosisanpassung (z. B. bei Niereninsuffizienz), Namenverwechslung sowie auf Nichtbeachtung potenzieller Interaktionen [96].

## 1.5 Grenzen der klinischen Prüfung vor der Zulassung

Bis 1977 wurden in Deutschland neue Arzneimittel lediglich bei der zuständigen Bundesbehörde registriert. Am 1.1.1978 ist das 2. Arzneimittelgesetz in Kraft getreten, das die Hersteller verpflichtet, pharmazeutische Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel vor der Zulassung nachzuweisen. Allerdings können vor der Zulassung eines Arzneimittels nicht alle potenziellen UAWs beobachtet und quantifiziert werden.

Insgesamt werden in den Phasen I bis III der klinischen Prüfung durchschnittlich 1.000 bis maximal 3.000 Patienten mit dem Arzneimittel exponiert. Die nachfolgende Tabelle gibt Auskunft über die notwendige Anzahl von zu untersuchenden Patienten, um eine mit einer bestimm-



ter Häufigkeit auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkung wenigstens einmal beobachten zu können [74].

UAW Häufigkeit	Wahrscheinlichkeit			
	95%	90%	80%	63%
1:100	300	231	161	100
1:500	1.500	1.152	805	500
1:1.000	3.000	2.303	1.610	1.000
1:5.000	15.000	11.513	8.048	5.000
1:10.000	30.000	23.026	16.095	10.000
1:50.000	150.000	115.130	80.472	50.000

Tabelle 1-1: Anzahl der zu untersuchenden Patienten, um einen Fall einer UAW mit gegebener Häufigkeit zu beobachten.

Schon eine unerwünschte Arzneimittelwirkung, die mit einer Häufigkeit von kleiner als 1:1.000 (bei 3.000 Patienten, 95%-Wahrscheinlichkeit) auftritt, kann folglich im Rahmen der klinischen Prüfung kein Mal beobachtet werden.

Ein anderer limitierender Faktor der klinischen Prüfung vor der Zulassung ist die Zeit. Viele chronische Erkrankungen bedürfen lebenslanger Medikation. Doch auch die in diesen Fällen verschriebenen Medikamente werden vor der Zulassung nur über eine bestimmte Zeit geprüft. Nach behördlichen Anforderungen (ICH Guideline E1) müssen im Rahmen der klinischen Prüfung lediglich 300 - 600 Patienten sechs Monate lang therapiert werden (die Exposition von 100 Patienten mindestens 1 Jahr lang wird als akzeptabel betrachtet) [47]. Dementsprechend können bestimmte Spätfolgen nicht aufgedeckt werden.

Ferner stellen Patienten in klinischen Prüfungen wegen strenger Ein- und Ausschlusskriterien eine sehr homogene Gruppe dar, und zwar nicht nur bezogen auf die zu behandelnde Krankheit, sondern auch im Hinblick auf Komorbidität und Komedikation. Nach der Zulassung erhält eine viel heterogenere Patientengruppe das Arzneimittel, inklusive älterer Menschen, Kinder, Frauen in gebärfähigem Alter, multimorbider Patienten, mit mehreren Arzneimitteln gleichzeitig behandelte Patienten etc., die normalerweise aus der klinischen Prüfung ausgeschlossen werden.

Weiterhin werden im Zuge der Therapiefreiheit des Arztes Arzneimittel nach der Zulassung auch über die vorgesehenen Indikationsgebiete hinaus eingesetzt [1].

Deswegen ist eine kontinuierliche Überwachung von Arzneimitteln auch nach der Zulassung absolut unverzichtbar.

## 1.6 Pharmakovigilanz und Spontanberichtserfassung

Der Begriff „Pharmakovigilanz“ umfasst die Überwachung der Arzneimittelsicherheit sowohl in der Phase der klinischen Entwicklung eines Arzneimittels als auch die fortlaufende Kontrolle von Arzneimitteln, die zugelassen wurden und sich in Anwendung befinden. Die WHO definiert Pharmakovigilanz als „...Aktivitäten, die zur Entdeckung, Beurteilung sowie zum Verständnis und zur Vorbeugung von unerwünschten Wirkungen oder anderen Problemen in Verbindung mit Arzneimitteln dienen“ [106].

Eine sehr bedeutende Rolle bei der Entdeckung seltener oder schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen spielt das System der Spontanberichtserfassung [79, 80, 99]. Bei der Spontanberichtserfassung melden Ärzte oder Apotheker Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen einer nationaler Erfassungsstelle. Das System der Spontanberichtserfassung wurde in Deutschland von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) entwickelt. Im Jahresbericht der AkdÄ von 1958 wurde die gesamte Ärzteschaft erstmals aufgefordert, UAWs an ihre Arzneimittelkommission zu berichten, um sie damit auch ihren Kollegen durch Veröffentlichung im Deutschen Ärzteblatt zur Kenntnis zu bringen. Berichtsformulare für Meldungen über UAWs sind im Deutschen Ärzteblatt oder im Internet verfügbar. Außerdem können Ärzte Berichte über UAWs direkt der zuständigen Zulassungsbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte bzw. Paul-Ehrlich-Institut, zuständig für Sera, Impfstoffe und Testallergene) oder den pharmazeutischen Herstellern schicken. Die pharmazeutischen Unternehmen sind in Deutschland rechtlich verpflichtet (§ 76.1 AMG), entsprechende Mitteilungen aufzuzeichnen und die Meldungen schriftlich weiterzuleiten. Die eingehenden Meldungen werden registriert, bewertet und in eine nationale Datenbank aufgenommen. Die Weltgesundheitsorganisation unterhält in Uppsala ein Datenzentrum, das die UAW-Meldungen der Behörden vieler Länder sammelt und auswertet.

Die praktische Bedeutung spontaner Berichte aufmerksamer Ärzte hat bereits 1983 die Studie von Venning gezeigt [98]. Seine Analyse ergab, dass der erste Verdacht für 13 der wichtigsten 18 UAWs seit Beginn der 1960er Jahre von spontanen Berichten oder Fallveröffentlichungen generiert wurde, drei Verdachtsmeldungen aus Kohortenstudien und zwei aus Fall-Kontroll-Studien stammen. Diesen empirischen Befund bestätigt auch die U.S.-amerikanische Bundesbehörde für Arzneimittelsicherheit FDA. Danach gebe es im „physicians’ desk reference“ knapp über 200 als „black boxes“ bezeichnete ausführliche Warnhinweise bezüglich UAWs. Davon beruhen über 140 auf Erkenntnissen aus der Spontanberichtserfassung, rund 60 aus randomisierten Studien und nur 10 aus epidemiologischen Studien [5]. Auch die Untersuchungen von Rossi et al. [79]

zeigen, dass das Spontanberichtserfassungssystem in der Entdeckung neuer und vor allem schwerer unerwünschter Wirkungen den damals üblichen Phase-IV-Studien überlegen war.

Dennoch weist das Spontanberichtserfassungssystem wesentliche Schwächen auf:

#### **a) *Mangelnde Berichtserstattung („Underreporting“)***

Würden alle behandelnden Ärzte bei der Spontanberichtserfassung mitarbeiten, könnte man theoretisch alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen nahezu flächendeckend erfassen. In der Praxis ist der Vollzug bisher jedoch mangelhaft. Man geht davon aus, dass selbst bei schwerwiegenden UAWs maximal 5 - 10% berichtet werden, bei den banalen UAWs liegt der Anteil der gemeldeten Fälle noch deutlich niedriger [60, 6]. Im Vergleich zur Erfassung von UAWs im E-vent-Monitoring-System werden bis zu 98% der UAWs nicht berichtet [21].

In einer Studie wurden Ärzte in Deutschland bezüglich ihres Meldeverhaltens befragt. Fast 20% der gefragten Ärzte räumten ein, das System der Spontanberichtserfassung nicht zu kennen, 30% der Ärzten waren die Meldewege nicht bekannt. Fast 70% der Ärzte gaben an, eine UAW vermutet zu haben, ohne diese zu melden. Folgende Gründe wurden genannt, warum eine UAW trotz Verdacht nicht gemeldet wurde: die UAW sei schon bekannt (75,6%), zu banal (71,1%) oder die Kausalität unsicher (66,3%) [34].

Mehrere Faktoren können die Meldefrequenz beeinflussen [57]:

##### *Einfluss des Patienten*

- Der Patient meldet sich nicht beim Arzt oder berichtet nicht über seine Probleme im Zusammenhang mit einer medikamentösen Therapie.
- Ein Krankheitsereignis, das auf Grund einer UAW entstanden ist, wird durch den Patienten unterbewertet.
- Einem älteren multimorbiden Patienten mit einer schweren UAW wird weniger Aufmerksamkeit entgegengebracht als einem Kind oder einem Jugendlichen, dementsprechend wird die UAW seltener gemeldet.

##### *Einfluss des Berichtserstatters*

- Eine Diagnose muss gestellt werden und in Verbindung mit dem Arzneimittel gebracht werden. Dies erweist sich oft als schwierig, gerade wenn es sich um eine Diagnose handelt, die in ähnlicher oder gleicher Ausprägung auch ohne Arzneimittelkonsum relativ häufig auftritt.
- Es wird oft fälschlicherweise davon ausgegangen, dass nur „sichere“ Medikamente auf dem Markt sind.
- Die Wichtigkeit einer UAW-Meldung spielt im Rahmen der Ausbildung und Berufsausübung eines Mediziners eine untergeordnete Rolle.

- Persönliche Gründe stehen oft einer Meldung entgegen: Persönliche wissenschaftliche Forschung, „schlechtes Abschneiden“ in Qualitätssicherungsprogrammen und deren finanzielle Auswirkungen auf den Klinikbetrieb, angebliche „zeitliche Probleme“ im Klinikalltag, fehlende Abrechnungsmöglichkeiten in der niedergelassenen und krankenhausärztlichen Tätigkeit, „Aversion“ gegen „staatliche Meldesysteme“, mangelnder „Mut“, „Schuldgefühle“, dass dem Patienten durch die Behandlung etwas passierte, „Lethargie“, die vermeintliche Einschätzung über die „Sicherheit“ der Arzneimittel aus eigener Erfahrung, „Angst“ vor der nachfolgenden Untersuchung des Falles usw.

#### *Einfluss des Ereignisses per se und des Medikamentes*

- Ereignisse mit Neuigkeitswert und Ereignisse, die bei neu eingeführten Medikamenten beobachtet werden, werden häufiger gemeldet, da grundsätzlich auf neue Arzneimittel ein verstärktes Augenmerk gerichtet wird (sogenannter Weber-Effekt).
- Bereits gut bekannte UAWs werden nicht mehr gemeldet, selbst wenn es ernste Ereignisse sind, da kein neuer Erkenntnisgewinn gesehen wird.
- Unerwünschte Wirkungen eines Medikamentes, die schwer und ernst sind, werden häufiger gemeldet als leichter ausgeprägte und reversible Ereignisse.
- Bei bestimmten Arzneimittel, z. B. bei Zytostatika im Rahmen einer Chemotherapie, werden oft schwere Nebenwirkungen billigend im Kauf genommen und nicht gemeldet, da sie als „selbstverständlich“ betrachtet werden.
- Marketingmaßnahmen für ein Medikament können die Meldefrequenz beeinflussen, wenn ein Medikament z. B. als besonders verträglich angepriesen wird.

#### *Einfluss des Meldesystems*

- Die Informations- und Öffentlichkeitsarbeit der Erfassungsstellen dringt nicht zu allen durch, die melden sollen.
- Berichte über UAWs in Fachzeitschriften und anderen Medien führen zu einer Zunahme der Berichtsfrequenz.
- Organisatorische Gesichtspunkte stehen oft einer Meldung entgegen (Gestaltung der Meldebögen, fehlende Abrechnungsmöglichkeiten für erhöhten Zeitaufwand).

#### **b) Zahl der Exponierten unbekannt**

Das System der Spontanberichtserfassung liefert nur die Information über eingetretene UAW-Fälle, also ausschließlich die absolute Häufigkeit. Da die Zahl der exponierten (behandelten) Patienten nicht bekannt ist, ist keine Inzidenzberechnung möglich und Risiko-Nutzen-Analysen für Arzneimittel können nicht empirisch gestützt werden.

### **c) Keine Kausalitätsprüfung**

Insofern dass es bei UAW-Meldungen keine standardisierte Kausalitätsprüfung gibt, ist der Nachweis einer UAW sehr problematisch. Es werden viele Ereignisse gemeldet, die oft nur in zeitlichem, nicht aber in ursächlichem Zusammenhang mit der Einnahme eines Arzneimittels stehen, also unerwünschte Ereignisse sind, aber keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

### **d) Datenqualität**

Oft sind die Berichtsbögen mangelhaft ausgefüllt: Angaben zu Alter, Geschlecht, Begleitmedikationen und Komorbidität fehlen. Solche Meldungen können nur schlecht ausgewertet werden.

## **1.7 Ansätze zur Verbesserung des Systems der Spontanberichtserfassung**

Um den Einfluss dieser Schwächen zu minimieren, wurden in einer Reihe von Ländern Versuche unternommen, das Spontanberichterfassungssystem zu optimieren.

### **Neuseeland**

In Neuseeland wurde das System der intensivierten Spontanberichtserfassung entwickelt. Dabei wird eine Arzneimittel- oder Indikationsgruppe herausgegriffen (z. B. Beta-Blocker) und versucht, die Aufmerksamkeit der Ärzteschaft systematisch (z. B. über Werbung, Rezepthinweise, Zeitschriftenartikel) auf diese zu lenken, verbunden mit der Aufforderung, UAWs zu melden. Die Meldehäufigkeiten stiegen an, und zwar nicht nur für die jeweils herausgegriffene Gruppe. Dennoch muss weiterhin mit einem nicht näher quantifizierbaren Underreporting gerechnet werden.

### **Frankreich**

Einen weiteren Ansatz zur Arzneimittelüberwachung, der wesentliche Elemente der Optimierung der Spontanberichtserfassung enthält, stellt das System der Pharmakovigilanz in Frankreich dar. Dort hat man sich 1974 für einen regionalisierten Ansatz entschieden. Es gibt 32 Zentren für Arzneimittelüberwachung, die meistens einem Universitätsinstitut für Pharmakologie und Toxikologie oder, weniger häufig, einer Vergiftungszentrale angegliedert sind. In der Regel ist ein Hochschullehrer dieses Institutes zugleich Leiter des Arzneimittelüberwachungszentrums. Für die Arbeit der Zentren bestehen gesetzliche Rahmenrichtlinien. Zu den Aufgaben der Zentren zählen neben der Sammlung der Daten über unerwartete oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen auch die Verbreitung der Informationen über UAWs sowie über Möglichkeit ihrer Prophylaxe, Durchführung von Validierungsstudien und methodische Forschung.

Die Datensammlung erfolgt teils über telefonische Meldungen von niedergelassenen oder Krankenhausärzten, teils über Meldungen auf einem Berichtsbogen. Darüber hinaus gibt es auch

Ansätze, Patienten im Krankenhaus systematisch zu beobachten. Alle eingehenden Meldungen über unerwünschte Wirkungen werden einheitlich mit dem Entscheidungsalgorithmus von Bégaud analysiert. Die regional erhobenen Meldungen über unerwünschte Wirkungen werden an eine nationale Datenbank in Paris weitergeleitet. Zu dieser Datenbank haben alle regionalen Zentren Online-Anschluss, d. h. sie können jederzeit Analysen mit dem zentral vorliegenden Datenmaterial vornehmen.

Die Regionalisierung ermöglicht eine enge Kommunikation zwischen den Mitarbeitern der Zentren und den Ärzten der Region und hat einen positiven Einfluss sowohl auf die Frequenz der Meldungen als auch auf deren Qualität. Eine sorgfältige Erhebung der zur Beurteilung der Verdachtsfälle erforderlichen Daten wird dadurch prinzipiell möglich. Insgesamt ermöglicht diese „Basisnähe“ ein effizientes und schnelles Handeln des regionalen Zentrums. Von großem Vorteil dürfte auch die Doppelfunktion der regionalen Einrichtungen als Arzneimitteltherapie- und Informationszentrum sein, da die Ärzte eine Dienstleistung erhalten. Rund die Hälfte der Meldungen über UAW-Verdachtsfälle gehen als „Informationersuchen“ ein. Dabei kann eine aktive Stimulierung der Aufmerksamkeit der Ärzte auf spezielle Arzneimittel oder UAWs ebenfalls Erfolg versprechend sein.

Das französische Modell der Pharmakovigilanz wird international sehr positiv bewertet und dürfte z. Z. den anzustrebenden Standard darstellen.

In der bereits oben erwähnten Befragung deutscher Ärzte bezüglich deren Meldeverhalten gaben 54% an, dass sie eher melden würden, falls eine Therapieberatung angeboten werden würde.

## **USA**

In USA führte die U.S.-amerikanische Bundesbehörde für Arzneimittelsicherheit (FDA) 1993 ein neues System zur Überwachung der Arzneimittel- und Medizinproduktesicherheit ein. Dieses System (Medwatch) ist nicht nur für Ärzte und Pharmazeuten, sondern auch für Pflegepersonal zugänglich und erlaubt Meldungen rund um die Uhr online oder per Fax. Nach der Einführung des Systems stieg sowohl die Meldungsquote als auch die Qualität der Einzelmeldungen.

## **Deutschland**

Das Projekt „Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zu Krankenhausaufnahmen führen“ [76] stellt eine Optimierung und Ergänzung des System der Spontanberichtserfassung dar. Wie der Name besagt, befasst sich das Projekt mit schwerwiegenden UAWs, die Grund für eine Krankenhausaufnahme sind. Um dabei möglichst alle Patienten zu identifizieren, deren Krankenhausaufnahme auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung zu-

rückzuführen ist, wird ergänzend zu den Berichten der behandelnden Ärzte in den beteiligten Krankenhäusern ein systematisches Screening der Krankenakten durchgeführt.

## **2 Methodik**

### **2.1 Projektbeschreibung**

Die Hauptziele des Projektes sind die möglichst komplette Erfassung der zu Krankenhausaufnahmen führenden UAWs einerseits und die Ermittlung bevölkerungsbezogener Inzidenzen der UAW-bedingten Krankenhausaufnahmen andererseits. Das vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte geförderte Projekt wird in vier Zentren durchgeführt: Rostock, Weimar, Jena und Greifswald.

In den beteiligten Regionen wurden mit Hilfe der universitären Abteilungen für klinische Pharmakologie regionale Pharmacovigilanz-Zentren aufgebaut. Sie haben die Aufgabe, in Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten UAW-bedingte Krankenhausaufnahmen zu identifizieren, zu erfassen und anschließend eine einheitliche Kausalitätsbewertung potenzieller UAW-Fälle durchzuführen.

Die Berechnung bevölkerungsbezogener UAW-Inzidenzen basiert auf Daten der Jahre 2000 - 2002 aus Rostock und Weimar. Rostock ist die größte Stadt in Mecklenburg-Vorpommern. Die Einwohnerzahl im Jahr 2001 betrug 198.964, davon 97.810 Männer und 101.154 Frauen. Rostock verfügt über zwei Akutkrankenhäuser (Universitätsklinikum und Klinikum Süd) mit Intensivstationen, die zusätzlich zu Patienten der Stadt Rostock auch Patienten aus kleineren Ortschaften der Region aufnehmen. Weimar in Thüringen ist wesentlich kleiner als Rostock, 2001 betrug die Einwohnerzahl 62.650, davon 30.178 Männer und 32.472 Frauen. In Weimar gibt es nur ein Akutkrankenhaus (Sophien und Hufeland Klinikum).

Um bevölkerungsbezogene Inzidenzen von den zu Krankenhausaufnahmen führenden UAWs berechnen zu können, wird über die regionalen Apothekenabrechnungszentren Zugang zu regionalen Arzneimittelverbrauchsdaten für verordnungspflichtige Medikamente in Rostock und Weimar gewährleistet.

Ein weiterer Ansatz für die Analyse der UAW-Datenbank stellt die Berechnung von „Proportional Reporting Ratio“ und „Proportional Odds Ratio“ zur Signalgenerierung dar.

### **2.2 Erfassung von UAWs, die zu Krankenhausaufnahmen führten**

Für die systematische Identifizierung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde ein standardisiertes Screening aller internistischen nicht-elektiven Krankenhausaufnahmen nach bestimmten Kriterien durchgeführt. Als Trigger sind Ereignisse oder Zustände zu verstehen, welche die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass eine UAW bei einem aufgenommenen Patienten ursächlich vorlag. Dabei werden dreierlei potenzielle UAW-Risikodeterminanten berücksichtigt:



**a) Charakteristika des unerwünschten Ereignisses**

Es handelt sich um folgende UAW-*Triggersymptome* und *Diagnosen*, die in der Literaturstudie identifiziert wurden:

<i>Kardiovaskuläre Reaktionen</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Synkope</li> <li>- Bradykardie</li> <li>- Arrhythmien</li> <li>- Schwere Hypotonie</li> <li>- Hypertone Krise</li> </ul>
<i>Akute gastrointestinale Reaktionen</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastrointestinale Blutungen</li> <li>- Gastrointestinale Ulcera</li> <li>- Gastroenteritis</li> <li>- Pseudomembranöse Kolitis</li> </ul>
<i>Blutbildungsstörungen, Blutgerinnungsstörungen, Gefäßreaktionen</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anämie</li> <li>- Thrombozytopenie</li> <li>- Leukozytopenie</li> <li>- Agranulozytose</li> <li>- Panzytopenie</li> <li>- Hämorrhagie</li> <li>- Purpura</li> <li>- Vaskulitis</li> <li>- Thrombose/Thrombophlebitis</li> <li>- Lungenembolie</li> </ul>
<i>Allergische Reaktionen</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bronchospasmus/Laryngospasmus</li> <li>- Dyspnoe</li> <li>- Lungenödem</li> <li>- Asthma allergischer Genese</li> <li>- Anaphylaxie</li> <li>- <i>Schwere Hautreaktionen werden an das Dokumentationszentrum für schwere Hautkrankheiten in Freiburg gemeldet.</i></li> </ul>

<i>Leberfunktionsstörungen/ Leberparenchymschäden</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ikterus</li> <li>- Intrahepatische Cholestase</li> <li>- Nichtinfektiöse Hepatitis</li> <li>- Toxische Hepathopathie</li> </ul>
<i>Nierenfunktionsstörungen/Nephropathien</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Oligurie/Anurie</li> <li>- Hypoproteinämie</li> <li>- Akutes/chronisches Nierenversagen</li> <li>- Nephropatie</li> </ul>
<i>ZNS-Symptomatik und psychische Reaktionen</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Parkinson-Syndrom</li> <li>- Verwirrtheit, Desorientierung</li> <li>- Halluzinationen</li> <li>- Akute Psychosen</li> <li>- Depression</li> <li>- Delirium</li> <li>- Medikamentenabhängigkeit</li> </ul>
<i>Stoffwechselstörungen</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypoglykämie</li> <li>- Hyperglykämie</li> <li>- Hyperkalieämie</li> <li>- Hypokalieämie</li> <li>- Cushing-Syndrom</li> </ul>
<i>Sonstige Reaktionen</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Akuter Hörverlust</li> <li>- Akute Sehstörung, Glaukom</li> <li>- Photosensibilität</li> <li>- Pankreatitis</li> <li>- Gynäkomastie</li> <li>- Potenz- und Libidostörungen</li> </ul>

**b) Charakteristika des Patienten**

- Alter über 60 Jahre
- Bekannte Niereninsuffizienz

**c) Charakteristika der Medikation**

- Kürzlich erfolgter Medikamentenwechsel

- Neu zugelassene Arzneimittel
- Mehr als fünf gleichzeitig eingenommene Arzneimittel.

Bei Verdacht auf eine UAW-bedingte Krankenhausaufnahme wurde ein intensives Studium der Patientenakten in Kombination mit einem Patienteninterview an Hand eines strukturierten Fragebogens durchgeführt. Anschließend erfolgte die Kausalitätsbewertung.

Folgende UAWs wurden nur bei besonderem Anlass (UAW-Fälle von besonderem Interesse für die Arzneimittelsicherheit) gesammelt und bei der Berechnung von UAW-Inzidenzen ausgeschlossen:

- stationär auftretende UAWs und Verlegungen in die Projektkrankenhäuser auf Grund von UAWs (spiegeln nicht den ambulanten Arzneimittelerbrauch wieder, der über die Apothekenrechenzentren abgefragt werden kann)
- UAWs durch Missbrauch, Fehlgebrauch und Abhängigkeit
- Suizide und Suizidversuche, sofern nicht arzneimittelbedingt
- schwere Hautreaktionen (werden an das Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen in Freiburg gemeldet)
- Komplikationen durch Impfungen
- UAWs bei zytostatischen Chemotherapien onkologischer Patienten.

Alle UAW-Fälle wurden einheitlich kodiert unter Verwendung des internationalen Kodierungssystems WHO Adverse Reaction Terminology (WHO-ART) unter Beachtung der vom CIOMS (Council for International Organisations of Medical Sciences) erarbeiteten UAW-Begriffs-Definitionen.

### 2.3 Kausalitätsbewertung

Eine der größten Stärken des Projektes ist die einheitliche Kausalitätsbewertung aller UAW-Meldungen. Für die Kausalitätsbewertung wird meist ein Entscheidungsalgorithmus verwendet. Das ist ein formalisiertes Verfahren zur schrittweisen Aufarbeitung der Angaben über ein unerwünschtes Ereignis mit den Zielen:

- Ein unerwünschtes Ereignis zuverlässig und reproduzierbar als unerwünschte Arzneimittelwirkung zu identifizieren.*
- Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der ursächlichen Wirkung eines bestimmten Arzneimittels abzuschätzen.*

Die Kausalitätsbewertung aller potenziellen UAW-Meldungen erfolgt einheitlich nach dem von **Bégaud** et al. 1985 entwickelten Entscheidungsalgorithmus. Diese Methode ist in Frankreich gesetzlich vorgeschrieben und wird dort von den regionalen Pharmacovigilanz-Zentren,

den pharmazeutischen Firmen und den staatlichen Behörden zur Kausalitätsabschätzung einer vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung angewandt [61].

Die Anwendung des standardisierenden Algorithmus hat eine Reihe von Vorteilen:

- Einheitliche Bewertung aller UE-Berichte
- Erhöhte Reliabilität der Beurteilung
- Möglichkeit internationaler Vergleiche
- Verfahren ist praktikabel und hat sich im Routineeinsatz bewährt
- Erleichterung der Kommunikation und der wissenschaftlichen Arbeit.

Bei der Kausalitätsbewertung wird für die Beziehung zwischen einem Arzneimittel und einer unerwünschten Reaktion die sogenannte Imputabilität (Ursachenzuschreibbarkeit) beurteilt. Die intrinsische **Imputabilität** bezieht sich auf die mögliche (und nicht notwendigerweise ausschließliche) Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen einem Medikament und dem Auftreten eines bestimmten klinischen Ereignisses. Sie ist für jedes Medikament, das der Patient vor dem Beginn des Ereignisses eingenommen hat, unabhängig zu beurteilen und wird nicht durch die Imputabilität anderer Medikamente modifiziert.

Die Beurteilung der Imputabilität beruht auf insgesamt sieben chronologischen oder symptomatologischen Kriterien, die in zwei Entscheidungstafeln eingehen und in einer dritten Entscheidungsmatrix zusammengefasst werden.

### **2.3.1 Entscheidungstafel C: Chronologischer Kausalzusammenhang („chronological imputation“)**

Die erste Entscheidungstafel befasst sich mit der Chronologie des unerwünschten Ereignisses. Bewertet wird, ob das zeitliche Intervall zwischen Arzneimittelanwendung und Auftreten des UE für das Vorliegen einer definierten UAW spricht oder nicht (Challenge).

Gleichermaßen wird die Entwicklung des unerwünschten Ereignisses nach Absetzen oder Dosisreduktion des angeschuldigten Arzneimittels (Dechallenge), bzw. nach erneuter Anwendung (Rechallenge) analysiert.

#### **1) Challenge**

Mit „Challenge“ wird der zeitliche Zusammenhang von Medikamenteneinnahme und Beginn des unerwünschten Ereignisses beschrieben. Dieser chronologische Zusammenhang kann sein:

##### **a) sehr naheliegend („very suggestive“)**

Die Chronologie spricht stark für einen Zusammenhang von Medikamenteneinnahme und Beginn des unerwünschten Ereignisses, z. B.:

- Anaphylaktischer Schock unmittelbar nach parenteraler Anwendung oder 15 bis 30 Minuten nach oraler Einnahme des verdächtigten Medikaments

- Fetale Missbildungen, für die der Zeitraum der Medikamenteneinnahme genau dem Zeitraum der Organogenese des geschädigten Organs oder Körperteile entspricht

**b) vereinbar („compatible“)**

Der chronologische Ablauf ist mit einem ursächlichen Zusammenhang von Medikamenteneinnahme und dem unerwünschten Ereignis vereinbar.

**c) unvereinbar („incompatible“)**

Der chronologische Ablauf ist nicht vereinbar mit einem ursächlichen Zusammenhang von Medikamenteneinnahme und unerwünschtem Ereignis, z. B.:

- Krebs oder Leberzirrhose, die unmittelbar nach der Medikamenteneinnahme entdeckt werden
- Erkrankungen, die offensichtlich vor der Medikamenteneinnahme begonnen haben (außer Verschlechterung einer bestehenden Grunderkrankung)

**2) Dechallenge**

Mit „Dechallenge“ wird der Verlauf des unerwünschten Ereignisses nach Absetzen des verdächtigten Medikaments beschrieben. Hier gibt es drei Möglichkeiten:

**a) naheliegend („suggestive“)**

Der Dechallenge spricht für einen ursächlichen Zusammenhang von Medikament und dem unerwünschten Ereignis, d. h. das unerwünschte Ereignis bildet sich nach Absetzen oder Dosisreduktion des Medikaments zurück.

**b) ergebnislos („inconclusive“)**

Der weitere Verlauf des unerwünschten Ereignisses nach Absetzen des Medikaments spricht weder für noch gegen einen ursächlichen Zusammenhang:

- Spontane Rückbildung (das UE bildet sich innerhalb eines Zeitraums zurück, in der eine Rückbildung des UE auch bei fortdauernder Exposition ohne besondere Maßnahmen normalerweise zu erwarten ist)
- Die Rückbildung wird durch eine symptomatische Therapie herbeigeführt (z. B. Therapie eines Ekzems mit topischen Kortikosteroiden)
- Unzureichende Information hinsichtlich der weiteren Entwicklung des UE (unbekannte Entstehung oder zu kurzes Follow-up, z. B. wegen des Todes des Patienten)
- Irreversible Veränderungen (z. B. Nierenversagen auf Grund einer chronischen interstitiellen Nephropathie)
- Das verdächtige Medikament wurde nicht abgesetzt

**c) fernliegend („unsuggestive“)**

Der Dechallenge spricht gegen einen ursächlichen Zusammenhang von Medikament und dem unerwünschten Ereignis:

- Keine Veränderung/Verbesserung eines rückbildungsfähigen unerwünschten Ereignisses auch nach Absetzen des verdächtigten Medikaments
- Vollständige Rückbildung ohne Absetzen des verdächtigten Medikaments

**3) Rechallenge**

Der Rechallenge beschreibt den Verlauf nach Reexposition durch das verdächtige Medikament. Hier werden drei Beurteilungsstufen unterschieden:

**a) R (+)**

Der Rechallenge ist positiv:

- Das unerwünschte Ereignis tritt erneut auf, wenn das Medikament wieder gegeben wird, oder
- es kommt zu einer Verschlechterung eines nicht vollständig reversiblen unerwünschten Ereignisses

**b) R (-)**

Der Rechallenge ist negativ, d. h. das unerwünschte Ereignis tritt nicht wieder auf, wenn das Medikament erneut gegeben wird.

**c) R (0):**

Es gab keinen beurteilbaren Rechallenge (kein Rechallenge oder Information nicht ausreichend)

**4) Chronologischer Score**

Die drei chronologischen Kriterien werden zur Beurteilung der chronologischen Imputabilität zusammengefasst. Hierbei ist:

**a) C3: naheliegend („suggestive“)**

Die Chronologie spricht stark für das Vorliegen einer UAW.

**b) C2: möglich („possible“)**

Die Chronologie spricht möglicherweise für das Vorliegen einer UAW.

**c) C1: zweifelhaft („dubious“)**

Die Chronologie ist zweifelhaft.

**d) C0: unvereinbar („incompatible“)**

Die Chronologie spricht explizit gegen das Vorliegen einer UAW. Dies ist zumeist dann der Fall, wenn ein Medikament erst nach Beginn der UAW gegeben wurde (es sei denn, es handelt sich um die Verschlimmerung einer vorbestehenden Grunderkrankung).

Die Beurteilung der chronologischen Imputabilität wird mit Hilfe der folgenden Entscheidungstafel durchgeführt:

<b>ENTSCHEIDUNGSTAFEL C: CHRONOLOGISCHER ZUSAMMENHANG</b>  <small>CHRONOLOGISCHER ZUSAMMENHANG VON MEDIKAMENTENEINNAHME UND AUFTRETEN DES UE</small>	<b>CHALLENGE</b> <small>Zeitlicher Zusammenhang von Medikamenteneinnahme und Beginn des UE</small>						
	<b>SEHR NAHELIEGEND</b>			<b>VEREINBAR</b>			<b>UNVER- EINBAR</b>
<b>DECHALLENGE</b> <small>Verlauf des UE nach Absetzen des verdächtigen Medikaments</small>	<b>RECHALLENGE</b> <small>(Medikamenten) Reexposition</small>						
	<b>R<sub>(+)</sub></b>	<b>R<sub>(0)</sub></b>	<b>R<sub>(-)</sub></b>	<b>R<sub>(+)</sub></b>	<b>R<sub>(0)</sub></b>	<b>R<sub>(-)</sub></b>	
<b>NAHELIEGEND</b> <small>Die Rückbildung des UE scheint in Verbindung zu stehen mit dem Absetzen des Medikaments</small>	<b>C<sub>3</sub></b>	<b>C<sub>3</sub></b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>3</sub></b>	<b>C<sub>2</sub></b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>0</sub></b>
<b>ERGEBNISLOS</b> <small>Rückbildung des UE eher spontan oder induziert durch eine unspezifische Behandlung oder Follow-up ist zu kurz oder die Folgen des UE sind irrever- sibel oder Medikament wurde nicht abgesetzt</small>	<b>C<sub>3</sub></b>	<b>C<sub>2</sub></b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>3</sub></b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>0</sub></b>
<b>FERNLIEGEND</b> <small>Keine Rückbildung eines reversiblen UE nach Absetzen oder vollständige Rückbildung ohne Absetzen des Medikaments</small>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>0</sub></b>

**2.3.2 Entscheidungstafel S: Symptomatologischer Kausalzusammenhang („semiological imputation“)**

Die zweite Entscheidungstafel befasst sich mit der Semiologie des unerwünschten Ereignisses. Der Begriff Semiologie entspricht dem im deutschen Sprachraum geläufigeren Begriff „Symptomatologie“, (hauptsächlich wird darunter die Symptomatik des unerwünschten Ereignisses verstanden), umfasst aber auch die mögliche Ätiologie einer unerwünschten Arzneimittelwirkung.

Die Beurteilung des symptomatologischen Zusammenhangs beruht auf:

- dem klinischen Erscheinungsbild des unerwünschten Ereignisses
- den Ergebnissen UAW-spezifischer diagnostischer Tests und
- der Plausibilität alternativer, nicht arzneimittelbedingter Erklärungen für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses.

Insgesamt werden vier symptomatologische Kriterien unterschieden.

**1) Symptomatologie per se („semiology“)**

**a) naheliegende Symptomatologie („suggestive semiology“)**

Die Symptomatologie passt zu dem angeschuldigten Medikament.

**b) andere Fälle („other cases“)**

Andere Symptomatologie, die nicht zu dem angeschuldigten Medikament passt.

**2) Begünstigender Faktor („favouring factor“)**

Das Vorliegen eines Faktors, der die Auslösung einer unerwünschten Arzneimittelreaktion durch das angeschuldigte Medikaments stark begünstigt:

- Dies kann eine Grunderkrankung, der Gesamtzustand des Patienten (z. B. Patienten mit Niereninsuffizienz bei Einnahme renal-eliminiertes Medikamente) oder eine Medikamenteninteraktion sein.
- Ist ein derartiger Faktor, durch den die Wirkung oder Toxizität des verdächtigten Medikaments sehr stark gesteigert wird, vorhanden, so erhöht sich die Imputabilität des jeweiligen Medikaments. Dies ist der einzige Fall, wo im Rahmen einer Medikamenteninteraktion ein gleichzeitig eingenommenes Medikament eine Rolle bei der Beurteilung der Imputabilität eines anderen Medikaments spielen kann (ansonsten werden die einzelnen Medikamente völlig unabhängig voneinander beurteilt).

**3) Alternative, nicht medikamentenbedingte Erklärung des unerwünschten Ereignisses („other explanation“)**

**a) keine („none“)**

Diese Antwortmöglichkeit wird nur akzeptiert, wenn eine angemessene Suche nach alternativen, nicht medikamentenbedingten Ursachen des unerwünschten Ereignisses durchgeführt worden ist.

**b) möglich oder vorhanden („possible or present“)**

Entweder es existiert eine alternative, nicht medikamentenbedingte Ursache, oder es wurde keine entsprechende Suche durchgeführt.

**4) Spezifische Labortests**

Damit sind Labortests gemeint, die bei positivem Ergebnis sehr stark für das Vorliegen einer unerwünschten Arzneimittelreaktion sprechen (wie z. B. Medikamentenspiegelbestimmungen oder Gerinnungstests).



**a) L(+)**

Positiver Test.

**b) L(-)**

Negativer Test (vorausgesetzt, die Sensitivität des Tests ist ausreichend hoch).

**c) L(0)**

Entweder es wurde kein Test durchgeführt, oder es gibt keinen Test für den zu untersuchenden Zusammenhang von Medikamenteneinnahme und unerwünschtem Ereignis, oder das Testergebnis ist negativ, aber die Sensitivität des Tests ist ungenügend.

**5) Symptomatologischer Score**

Die vier symptomatologischen Kriterien werden zur Beurteilung der Symptomatologie zusammengefasst:

**a) S3: wahrscheinlich („likely“)**

Die Symptomatologie spricht stark für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen dem Medikament und dem unerwünschten Ereignis und damit für das Vorliegen einer UAW.

**b) S2: möglich („possible“)**

Die Symptomatologie spricht möglicherweise für einen Zusammenhang zwischen dem Medikament und dem unerwünschten Ereignis und damit für das Vorliegen einer UAW.

**c) S1: zweifelhaft („dubious“)**

Ein Zusammenhang zwischen dem Medikament und dem unerwünschten Ereignis ist aufgrund der beobachteten Symptomatologie zweifelhaft, und spricht damit eher gegen das Vorliegen einer UAW.

Im Unterschied zur chronologischen Imputabilität gibt es **kein S0**, denn eines der Prinzipien dieser Methode, die insbesondere auch auf die Entdeckung bisher unbekannter UAW ausgerichtet ist, ist die Annahme, dass es a priori kein Symptom gibt, das nicht auch durch eine UAW bedingt sein könnte.

Die Beurteilung der symptomatologischen Imputabilität wird mit Hilfe der folgenden Entscheidungstafel durchgeführt:

<b>ENTSCHEIDUNGSTAFEL S: SYMPTOMATOLOGISCHER ZUSAMMENHANG</b>	<b>SYMPTOMATOLOGIE</b>					
<b>SYMPTOMATOLOGISCHER ZUSAMMENHANG VON MEDIKAMENTENEINNAHME UND UNERWÜNSCHTEM EREIGNIS</b>	<b>NAHELIEGENDE SYMPTOMATOLOGIE</b>			<b>ANDERE FÄLLE</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatologie spricht für das verdächtige Medikament als auslösenden Faktor des UE</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>UND/ ODER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• es liegt gleichzeitig ein stark <b>BEGÜNSTIGENDER FAKTOR</b> vor</li> </ul>					
<b>ALTERNATIVE ERKLÄRUNG DES UE</b>  (nicht medikamentenbedingt)	<b>ZUVERLÄSSIGE UND SPEZIFISCHE LABORTESTS</b>					
	<b>L<sub>(+)</sub></b>	<b>L<sub>(0)</sub></b>	<b>L<sub>(-)</sub></b>	<b>L<sub>(+)</sub></b>	<b>L<sub>(0)</sub></b>	<b>L<sub>(-)</sub></b>
<b>KEINE</b> Nach Durchführung einer eingemessene Suche zum Ausschluss alternativer Ursachen	<b>S<sub>3</sub></b>	<b>S<sub>3</sub></b>	<b>S<sub>1</sub></b>	<b>S<sub>3</sub></b>	<b>S<sub>2</sub></b>	<b>S<sub>1</sub></b>
<b>MÖGLICH ODER VORHANDEN</b>	<b>S<sub>3</sub></b>	<b>S<sub>2</sub></b>	<b>S<sub>1</sub></b>	<b>S<sub>3</sub></b>	<b>S<sub>1</sub></b>	<b>S<sub>1</sub></b>

### 2.3.3 Entscheidungstafel I: Beurteilung des spezifischen Kausalzusammenhanges („intrinsic imputability“)

Die Ergebnisse der beiden ersten Entscheidungstafeln gehen in eine dritte, endgültige Entscheidungstafel ein. Aus der Kombination der C- und S-Wertung ergibt die Entscheidungsmatrix folgende Beurteilungsstufen für den spezifischen Kausalzusammenhang eines Medikaments mit einem unerwünschten Ereignis:

- I<sub>4</sub> sehr wahrscheinlich („very likely“)
- I<sub>3</sub> wahrscheinlich („likely“)
- I<sub>2</sub> möglich („possible“)
- I<sub>1</sub> zweifelhaft („dubious“)
- I<sub>0</sub> unwahrscheinlich („unlikely“)

Die abschließende Beurteilung der intrinsischen Imputabilität wird mit Hilfe der folgenden Entscheidungstafel durchgeführt:

<b>ENTSCHEIDUNGSTAFEL I: INTRINSISCHE IMPUTABILITÄT (KAUSALZUSAMMENHANG)</b>	<b>SYMPTOMATOLOGIE</b>		
	<b>S<sub>1</sub></b>	<b>S<sub>2</sub></b>	<b>S<sub>3</sub></b>
<b>CHRONOLOGIE</b>			
<b>C<sub>0</sub></b>	<b>I<sub>0</sub></b>	<b>I<sub>0</sub></b>	<b>I<sub>0</sub></b>
<b>C<sub>1</sub></b>	<b>I<sub>1</sub></b>	<b>I<sub>1</sub></b>	<b>I<sub>2</sub></b>
<b>C<sub>2</sub></b>	<b>I<sub>1</sub></b>	<b>I<sub>2</sub></b>	<b>I<sub>3</sub></b>
<b>C<sub>3</sub></b>	<b>I<sub>3</sub></b>	<b>I<sub>3</sub></b>	<b>I<sub>4</sub></b>

## 2.4 Populationsbezogene UAW-Inzidenzschätzung

Generell wird unter populationsbezogener Inzidenz die Anzahl der Ereignisse im Verhältnis zur unter Risiko stehenden Population bei definiertem Zeitabschnitt verstanden. Die Anzahl der Ereignisse (in diesem Fall UAWs, die zu Krankenhausaufnahmen führten) wird von den regionalen Pharmacovigilanz-Zentren wie oben beschrieben ermittelt. Die korrekte Bestimmung der zu Grunde liegenden Population ist für die valide Inzidenzschätzung methodisch besonders wichtig. Diese Population beinhaltet alle Menschen, die eine medikamentöse Therapie erhalten haben und im Falle einer schwerwiegenden UAW in das zuständige Krankenhaus aufgenommen werden würden. Die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten, in ein konkretes Krankenhaus eingeliefert zu werden, hängt davon ab, wie weit entfernt sich sein Wohnsitz vom Krankenhaus befindet. Abgeleitet davon wurden für die beteiligten Krankenhäuser Einzugsgebiete ermittelt. Dementsprechend beinhaltet die zu Grunde liegende Population für die UAW-Inzidenzberechnung alle Einwohner aus dem Einzugsgebiet, die das angeschuldigte Arzneimittel erhalten haben. Die Anzahl der behandelten Patienten wurde mit Hilfe der Arzneimittelabgabezahlen der regionalen Apothekenabrechnungszentren geschätzt.

Bei der Inzidenzschätzung wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Patienten außerhalb der definierten Einzugsgebiete ausgeschlossen.

Daraus ergibt sich folgende Formel für die Inzidenzschätzung:

$$\text{Inzidenz von UAWs, die zu Krankenhausaufnahmen führten, in einem bestimmten Zeitraum} = \frac{\text{Anzahl der Fälle unerwünschter Wirkungen eines Arzneimittels bei den Patienten aus den Krankenhauseinzugsgebieten in diesem Zeitraum}}{\text{Anzahl der mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten aus den Krankenhauseinzugsgebieten in diesem Zeitraum}}$$

Die Inzidenzen wurden pro 1.000 behandelten Patienten berechnet. Exakte asymmetrische 95% Konfidenzintervalle wurden mit dem statistischen Programm SAS, Version 8.2 berechnet. Für den Vergleich der Inzidenzen wurde der zweiseitige  $\chi^2$ -Test mit Kontinuitätskorrektur verwendet.

### 2.4.1 Bestimmung der Krankenhauseinzugsgebiete

Die Bestimmung der Einzugsgebiete der im Projekt beteiligten Krankenhäuser wurde in Anlehnung an die Methodik von Wennberg [104] durchgeführt. Dafür wurden alle in einem Jahr aufgenommene Krankenhauspatienten nach ihren Postleitzahlgebieten sortiert. Das Einzugsgebiet wurde definiert als das Postleitzahlgebiet, aus dem 75 - 80% aller Patienten stammen.

<b>PLZ</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Anteil</b>	<b>Kumulierter Anteil</b>
18059	582	13,7%	13,7%
18069	432	10,2%	23,9%
18106	417	9,8%	33,7%
18109	375	8,8%	42,5%
18107	354	8,3%	50,8%
18057	308	7,3%	58,1%
18055	297	7,0%	65,1%
18147	274	6,5%	71,6%
18146	196	4,6%	76,2%
Gesamt	4242	100,0%	100,0%

Tabelle 2-1: Häufigkeiten der Krankenhausaufnahmen in der Universitätsklinik Rostock nach PLZ-Gebieten (Auszug) in 2001.

<b>PLZ</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Anteil</b>	<b>Kumulierter Anteil</b>
18059	598	14,1%	14,1%
18069	446	10,5%	24,6%
18106	429	10,1%	34,7%
18109	395	9,3%	44,0%
18107	365	8,6%	52,6%
18057	319	7,5%	60,1%
18147	286	6,7%	66,8%
18055	263	6,2%	73,0%
18146	203	4,8%	77,8%
Gesamt	4244	100,0%	100,0%

Tabelle 2-2: Häufigkeiten der Krankenhausaufnahmen im Klinikum-Süd Rostock nach PLZ-Gebieten (Auszug) in 2001.

Wie die Tabellen zeigen, sind die Einzugsgebiete beider beteiligten Krankenhäuser in Rostock gleich und beinhalten folgende PLZ-Bezirke:

**18055, 18057, 18059, 18069, 18106, 18107, 18109, 18146 und 18147.**

<b>PLZ</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Anteil</b>	<b>Kumulierter Anteil</b>
99427	961	24,0%	24,0%
99423	768	19,2%	43,2%
99425	723	18,1%	61,3%
99439	385	9,6%	70,9%

PLZ	Häufigkeit	Anteil	Kumulierter Anteil
99428	256	6,4%	77,3%
99510	154	3,9%	81,2%
Gesamt	3999	100,0%	100,0%

Tabelle 2-3: Häufigkeiten der Krankenhausaufnahmen im Sophien und Hufeland Klinikum Weimar nach PLZ-Gebieten (Auszug) in 2001.

Das Einzugsgebiet des Weimarer Krankenhauses beinhaltet folgende PLZ-Bezirke:

**99423, 99425, 99427, 99428, 99439 und 99510.**

Laut Gemeindeverzeichnis des statistischen Bundesamtes in Wiesbaden betrug im Jahr 2001 die Einwohnerzahl des Einzugsgebietes in Rostock 198.964 und in Weimar 114.822.

#### 2.4.2 Schätzung der Anzahl exponierter Patienten

Der Zugang zu den Arzneimittelverbrauchsdaten in den Krankeneinzugsgebieten für die verordneten Medikamente wurde über die regionalen Apothekenabrechnungszentren gewährleistet. Sie führen die Abrechnungen für auf Krankenkassenrezept abgegebene Arzneimittel zwischen den einzelnen Apotheken und den gesetzlichen Krankenkassen, die ungefähr 90% der Bevölkerung versichern, durch.

Die Verbrauchsdaten wurden für die definierten PLZ-Gebiete auf Quartalsbasis zur Verfügung gestellt, wobei die Anzahl der exponierten Patienten in einem Quartal als Anzahl der Patienten definiert wurden, die innerhalb dieses Quartals mindestens eine Verschreibung des Arzneimittels erhalten hatten. Da die Daten ausschließlich kumuliert ohne individuelle Verschlüsselung einzelner Patienten zur Verfügung gestellt wurden, besteht keine Möglichkeit, die Quartalszahlen zu größeren Zeiträumen zusammenzufassen, da Patienten mit Dauermedikation mehrfach gezählt würden. Aus diesem Grund wurden die bevölkerungsbezogene Inzidenzen stets für den Zeitraum von einem Quartal bestimmt.

Da nicht alle Apotheken in der Region mit den Apothekenabrechnungszentren arbeiten, war eine entsprechende Hochrechnung auf 100 Prozent notwendig. An das Apothekenrechenzentrum in Bremen sind 77% aller Apotheken in Rostock angeschlossen, was zu einem Korrekturfaktor von 1,3 führt. Für das Apothekenrechenzentrum in Darmstadt, das 40% aller Apotheken in Weimar abdeckt, ergibt sich ein Korrekturfaktor von 2,5.

## 2.5 Proportional Reporting Ratio und Proportional Odds Ratio

Ein weiterer Ansatz zur Analyse der UAW-Datenbank ist die Berechnung von „Proportional Reporting Ratio“ (PRR).

Dieser Ansatz basiert auf einer Disproportionalitätsmessung der unterschiedlichen UAWs bei verschiedenen Arzneimitteln in der Datenbank und wurde für die Signalgenerierung in Spontanberichtsdatenbanken entwickelt [20].

Die WHO definiert ein Signal als ein „Hinweis auf eine mögliche kausale Beziehung zwischen einem unerwünschten Ereignis und einem Arzneimittel, das zuvor unbekannt oder unzureichend beschrieben war. In der Regel ist mehr als eine einzelne Meldung erforderlich, um ein Signal auszulösen, abhängig von der Schwere des Ereignisses und der Qualität der Information“ [106].

Für die Berechnung von PRR werden keine externen Verbrauchsdaten benötigt, sondern man vergleicht das Verhältnis der Anzahl der interessierenden UAW-Meldungen zur Anzahl aller UAW-Meldungen beim interessierenden Arzneimittel mit der gleichen Proportion bei allen anderen Arzneimitteln in der Datenbank. Das ermöglicht den Vergleich von UAW-Profilen verschiedener Arzneimittel, wobei größere Unterschiede auf ein Signal deuten können.

Die PRR wird aus der folgenden 4-Felder-Tafel errechnet, wobei die Berechnung identisch mit der Berechnung des Relativen Risikos aus der Kohortenstudie ist:

	Interessierendes Arzneimittel	Alle anderen Arzneimittel in der Datenbank
Interessierende UAW	<b>A</b>	<b>B</b>
Alle anderen UAWs	<b>C</b>	<b>D</b>

Die resultierende PRR errechnet sich folgendermaßen:

$$\text{PRR} = (A/(A+C))/(B/(B+D))$$

Trotz identischer Berechnungsweise schätzen PRR keinesfalls das Risiko einer unerwünschten Arzneimittelreaktion, sondern dienen ausschließlich dem Vergleich von UAW-Profilen verschiedener Arzneimittel und zur Signalgenerierung.

Wenn die Arzneimittel keine UAWs verursachen würden und alle UAW-Meldungen zufällig verteilt wären, dann müssten alle Arzneimittel gleiche UAW-Profile haben und die PRR wäre gleich 1,0. Je größer der PRR-Wert ist, desto stärker ist die statistische Assoziation und desto

größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Signal vorliegt. Die statistische Signifikanz einer Assoziation wird mit dem  $\chi^2$ -Test geprüft oder alternativ mit der Berechnung der Konfidenzintervalle zur PRR.

Evans et al. haben drei Kriterien für das Vorliegen eines Signals bei der PRR-Analyse definiert [20]:

- 1) PRR größer oder gleich 2,
- 2)  $\chi^2$ -Wert größer oder gleich 4,
- 3) Absolute Anzahl der Meldungen größer oder gleich 3.

Ein sehr ähnlicher Ansatz ist die Berechnung der „Proportional Odds Ratio“ (POR). Die Berechnung erfolgt aus der gleichen 4-Felder-Tafel und ist identisch mit der Berechnung der Odds Ratio aus der Fall-Kontroll-Studie:

$$\mathbf{POR = (A \times D)/(B \times C)}$$

Beide Ansätze liefern ähnliche Ergebnisse, wenn die Anzahl der Meldungen über eine interessierende UAW viel kleiner ist als die Anzahl aller anderen Meldungen (A viel kleiner als C und B viel kleiner als D). In der Fachliteratur wird aktuell über mögliche Vorteile der POR gegenüber der PRR diskutiert. Rothman et al. haben postuliert, dass die POR im Vergleich zur PRR weniger verzerrungsanfällig ist und u. U. als Schätzer für das Relative Risiko betrachtet werden kann [81].

In der vorgelegten Arbeit wurden zum Vergleich beide Methoden verwendet. Für beide Ratios wurden generell Evans-Kriterien für das Vorliegen eines Signals berücksichtigt, wobei bei bestimmten seltenen Ereignissen wie z. B. Rhabdomyolyse das dritte Kriterium (absolute Anzahl der Meldungen soll mindestens drei betragen) nicht immer beachtet wurde. Der  $\chi^2$ -Test mit einem Freiheitsgrad wurde stets mit Kontinuitätskorrektur berechnet. Die  $\chi^2$ -Tests und die Konfidenzintervallberechnungen wurden mit dem statistischen Programm SAS, Version 8.2 durchgeführt.

Da für die Berechnung von Proportional Reporting Ratio und Proportional Odds Ratio keine Verordnungsdaten notwendig sind, wurde der gesamte verfügbare Datenbestand (aus allen Projektzentren im Zeitraum 2000 - 2002) analysiert.



### **3 Fragestellung**

Ziel der Dissertation war es, die in dem unter 2.1 dargestellten Projekt erhobenen Daten über UAW deskriptiv auszuwerten. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich dabei vorrangig mit folgenden Fragen:

- 1) Berechnung der populationsbezogenen UAW-Inzidenzen bestimmter Arzneimittelgruppen und einzelner Medikamente innerhalb einer Arzneimittelgruppe mit anschließendem Vergleich.
- 2) Berechnung von Proportional Reporting Ratio und Proportional Odds Ratio und deren Vergleich.
- 3) Validierung der Erhebungsmethodik an Hand bekannter UAWs. Hintergrund dieser Fragestellung ist, dass der im Projekt verwandte Ansatz zur Erhebung von UAWs neuartig ist und daher bezüglich seiner Aussagekraft zu prüfen war. Diese Prüfung erfolgte derart, dass analysiert wurde, ob sich bereits bekannte UAWs bei der Signalgenerierung wieder finden ließen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Erhobene Daten

#### 4.1.1 UAW-Daten

Insgesamt wurden in den Jahren 2000 bis 2002 **5.448** UAW-Fälle in allen Projektzentren registriert, welche die Kausalitätsbeurteilung sehr wahrscheinlich, wahrscheinlich oder möglich bekommen hatten (I2 - I4). Dabei handelte es sich um 3.351 Fälle (62%) bei Frauen und 2.097 Fälle (38%) bei Männern.

Die Altersspanne der Patienten mit UAWs betrug 17 bis 99 Jahre. Der Mittelwert des Alters betrug 69, der Median 72 Jahre, die Standardabweichung 16; das 10. Perzentil lag bei 47, das 90. Perzentil bei 86 Jahren, der Interquartilabstand (die Differenz zwischen dem dritten und dem ersten Quartil) betrug 17 Jahre.

Die Altersstruktur der Patienten, bei denen eine zur Krankenhausaufnahme führende UAW festgestellt wurde, ist im Diagramm 4-1 dargestellt.

Altersstruktur der Patienten, die eine zur Krankenhausaufnahme führende UAW entwickelten  
(2000 - 2002)

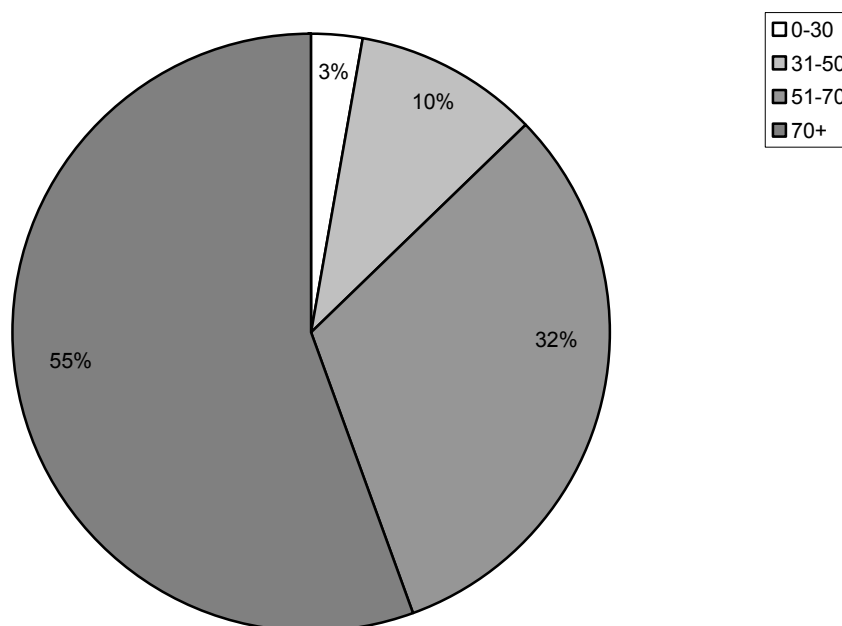


Diagramm 4-1: Altersstruktur der Patienten, die in den Jahren 2000 bis 2002 eine zur Krankenhausaufnahme führende UAW entwickelten.

Das Verhältnis der Frauen zu Männern unter den Patienten mit UAWs betrug 1,6. Dem folgenden Diagramm 4-2 kann entnommen werden, dass dabei der Anteil der Frauen mit UAWs mit zunehmendem Alter deutlich steigt.

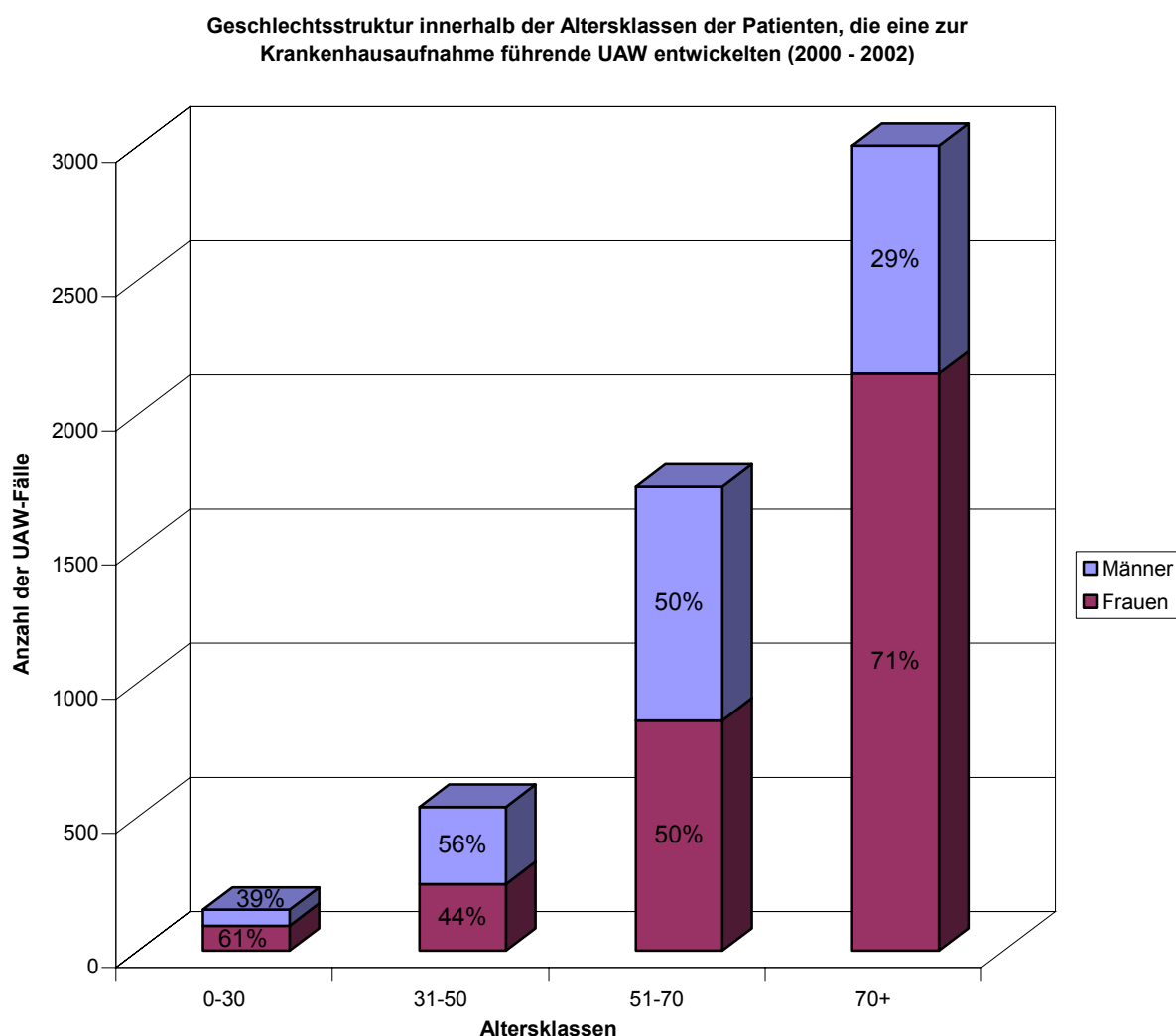


Diagramm 4-2: Geschlechtsstruktur innerhalb der Altersklassen der Patienten, die in den Jahren 2000 bis 2002 eine zur Krankenhausaufnahme führende UAW entwickelten.

Der gesamte UAW-Datenbestand von 5.448 UAW-Fällen wurde in die Berechnung von Proportional Reporting Ratio und Proportional Odds Ratio einbezogen. Auf Grund der Verfügbarkeit der Verbrauchsdaten sind für die Inzidenzberechnung nur die UAW-Fälle aus den Krankenseinzugsgebieten von Rostock und Weimar relevant. In beobachteten Zeitraum von 2000 bis 2002 wurden **3.223** Fälle mit Kausalitätsbeurteilung sehr wahrscheinlich, wahrscheinlich oder möglich in den definierten Einzugsgebieten registriert, davon **2.291** in Rostock und **932** in Weimar.

#### 4.1.2 Arzneimittelverbrauchsdaten

Von den Apothekenabrechnungszentren wurden für die Krankenhauseinzugsgebiete Rostock und Weimar Daten zur Arzneimittelabgabe folgender Arzneimittel für den Zeitraum 2000 - 2002 zu Verfügung gestellt:

- Alle Beta-Blocker zusammen mit Kombinationspräparaten; einzeln: Propranolol, Sotalol, Metoprolol, Atenolol, Bisoprolol, Nebivolol, Talinolol, Carvedilol
- Alle Calcium-Blocker mit direkter Herzwirkung; gesamt Calcium-Blocker mit vorwiegender Gefäßwirkung; einzeln: Amlodipin, Nifedipin, Nitrendipin
- Alle ACE-Hemmer zusammen mit Kombinationspräparaten
- Alle AT1-Rezeptor-Antagonisten zusammen mit Kombinationspräparaten
- Alle Digitalisglykoside; einzeln: Digoxin, Digitoxin, Crataegus-Glykoside
- Einzeln: Glyceroltrinitrat, Pentaerythryltetranitrat, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin
- Alle Diuretika
- Einzeln: Clonidin, Monoxidin, Doxazosin
- Alle nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika (NSAIDs), einzeln: Indometacin, Diclofenac, Ibuprofen
- Einzeln: Rofecoxib, Celecoxib, Meloxicam
- Einzeln: Simvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin
- Einzeln: Clofibrat, Bezafibrat, Gemfibrozil, Fenofibrat, Etofibrat, Etofillinclofibrat
- Gesamt Insuline; einzeln: Insulin lispro schnell wirkend, Insulin lispro kombiniert intermediär und schnell wirkend, Insulin aspart, Insulin glargin
- Alle orale Antidiabetika; einzeln: Glibenclamid, Glimepirid, Metformin, Repaglinid
- Alle niedermolekulare Heparine (NMH); einzeln: subcutanes Heparin, Phenprocoumon
- Einzeln: Acetylsalicylsäure (ASS) bis 100mg, Clopidogrel, Ticlopidin
- Alle Histamin-H2-Antagonisten
- Alle Protonenpumpenhemmer
- Alle systemischen Glucocorticoide
- Alle Biphosphonate, Fluoridpräparate, Calcitoninpräparate
- Alle systemischen Antibiotika; einzeln: Doxycyclin, Amoxicillin, Phenoxymethylpenicillin, Cotrimoxazol, Erythromycin, Roxithromycin, Clarithromycin, Azithromycin, Ofloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin
- Alle Neuroleptika exkl. Lithium, einzeln Lithium

- Alle Tranquillantien
- Alle Antidepressiva; einzeln: Opipramol, Amitriptylin, Doxepin, Fluoxetin, Citalopram, Paroxetin, Sertralin, Venlafaxin.

Wenn die Verbrauchsdaten sowohl für die Gesamtgruppe als auch für einzelne Arzneimittelsubstanzen vorliegen, beinhalten die Daten für die Gesamtgruppe in der Regel auch andere, nicht einzeln aufgeführte Arzneimittel dieser Gruppe.

Die gesamte Verordnungsdatenbank enthält **3.365.435** Angaben über die Behandlungsfälle aus dem Zeitraum 2000 bis 2002 im Einzugsgebiet der Krankenhäuser in Rostock und Weimar, davon **2.077.503** in Rostock und **1.287.932** in Weimar. Dabei wird ein **Behandlungsfall** als mindestens eine Verordnung eines der oben gelisteten Arzneimittels pro Quartal definiert.

Zusätzlich wurden für Rostock Altersangaben für die mit den abgefragten Arzneimitteln behandelten Patienten zur Verfügung gestellt. Allerdings zeigte die Analyse der Verordnungsdaten, dass bei durchschnittlich 21% aller Datensätze die Altersangabe fehlte. Die meisten fehlenden Angaben (24%) wurden bei Insulin-Verordnungsdaten festgestellt, die wenigsten (19%) bei AT1-Rezeptor-Antagonisten-Verordnungsdaten. Mit der Annahme, dass sich die fehlenden Daten gleichmäßig über alle Altersklassen verteilen, wurde eine entsprechende Korrektur vorgenommen. Die altersspezifischen Verordnungsdaten für das Zentrum Weimar waren nicht verfügbar. Deswegen konnten Inzidenzen für unterschiedliche Altersgruppen nur für das Zentrum Rostock errechnet werden. Die Altersverteilung der mit den interessierenden Arzneimitteln in den Jahren 2000 bis 2002 behandelten Patienten im Zentrum Rostock ist im Diagramm 4-3 dargestellt.

**Altersstruktur der mit den interessierenden Arzneimitteln behandelten Patienten  
(Rostock, 2000 - 2002)**

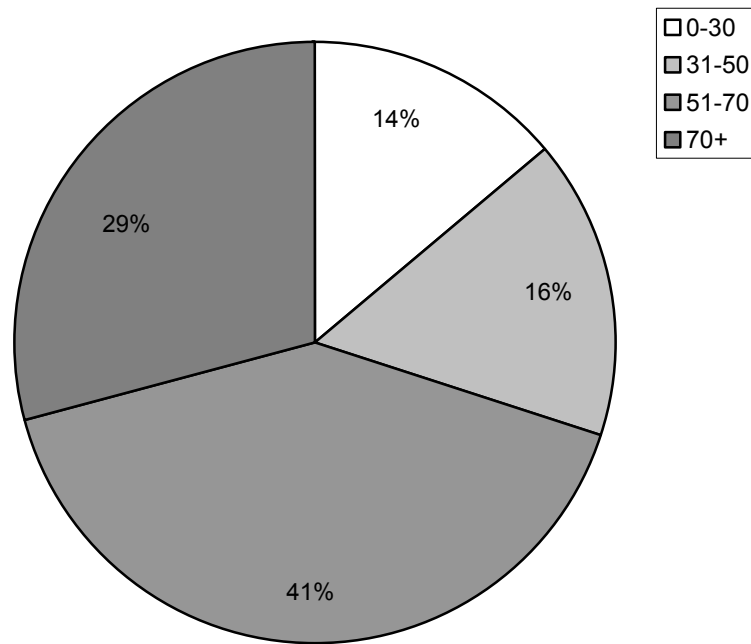


Diagramm 4-3: Altersstruktur der mit den interessierenden Arzneimitteln behandelten Patienten im Zentrum Rostock (2000 - 2002).

## 4.2 Inzidenzschätzung

### 4.2.1 Gemittelte Inzidenzschätzung über den gesamten Beobachtungszeitraum

Gemittelte Quartalsinzidenzschätzungen über den gesamten Beobachtungszeitraum von drei Jahren (2000 - 2002) wurden nach Verfügbarkeit der Verordnungsdaten für die einzelnen Arzneimittel durchgeführt, was einen Vergleich zwischen den einzelnen Medikamenten innerhalb der Arzneimittelgruppen ermöglichte. Die Ergebnisse für die verschiedenen Arzneimittelgruppen werden zur besseren Übersichtlichkeit in tabellarischer Form dargestellt.

#### *Beta-Blocker*

Arzneimittel	Anzahl der UAWs in den Jahren 2000 - 2002	Anzahl der Behandlungsfälle in den Jahren 2000 - 2002	Gemittelte Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI
Beta-Blocker zusammen mit Kombinationspräparaten (C07A_F)	224	231.530	1,0 [0,8;1,1]
Propranolol (C07AA05)	10	18.278	0,5 [0,3;1,0]
Sotalol (C07AA07)	28	8.224	3,4 [2,3;4,9]
Metoprolol (C07AB02)	69	65.206	1,1 [0,8;1,3]
Atenolol (C07AB03)	17	22.204	0,8 [0,4;1,2]
Bisoprolol (C07AB07)	35	44.900	0,8 [0,5;1,1]
Nebivolol (C07AB12)	22	20.383	1,1 [0,7;1,6]
Talinolol (C07AB13)	6	18.136	0,3 [0,1;0,7]
Carvedilol (C07AG02)	32	13.851	2,3 [1,6;3,3]

Unter den nicht-elektiven Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten zeigte Sotalol, das vorwiegend als Klasse-III-Antiarrhythmikum eingesetzt wird, eine fast siebenfach höhere UAW-Inzidenz als Propranolol (p-Wert < 0,0001). Unter den selektiven Beta<sub>1</sub>-Adrenorezeptor-Antagonisten zeigt Talinolol die niedrigste UAW-Inzidenz, die statistisch signifikant niedriger ist als die UAW-Inzidenz bei Metoprolol (p-Wert = 0,006) und Nebivolol (p-Wert = 0,01). Der Alpha<sub>1</sub>- und Beta-Blocker Carvedilol, der primär bei Herzinsuffizienz indiziert ist, zeigt eine höhere UAW-

Inzidenz als Propranolol (p-Wert < 0,0001) und selektive Beta<sub>1</sub>-Adrenorezeptor-Antagonisten (p-Wert = 0,0003 beim Vergleich mit Metoprolol).

### **Calcium-Blocker**

<b>Arzneimittel</b>	<b>Anzahl der UAWs in den Jahren 2000 - 2002</b>	<b>Anzahl der Behandlungsfälle in den Jahren 2000 - 2002</b>	<b>Gemittelte Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI</b>
Calcium-Blocker mit direkter Herz- wirkung zusammen (C08D)	62	36.596	1,7 [1,3;2,2]
Calcium-Blocker mit vorwiegender Gefäßwirkung zusammen (C08CA)	85	132.054	0,6 [0,5;0,8]
Amlodipin (C08CA01)	24	33.192	0,7 [0,5;1,1]
Nifedipin (C08CA05)	22	35.215	0,6 [0,4;0,9]
Nitrendipin (C08CA08)	22	38.760	0,6 [0,4;0,9]

Calcium-Blocker mit direkter Herzwirkung hatten eine signifikant höhere UAW-Inzidenz als Calcium-Blocker mit vorwiegender Gefäßwirkung (p-Wert < 0,0001). Zwischen den einzelnen Calcium-Blockern mit vorwiegender Gefäßwirkung gab es keine Unterschiede.

### **ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Antagonisten**

<b>Arzneimittel</b>	<b>Anzahl der UAWs in den Jahren 2000 - 2002</b>	<b>Anzahl der Behandlungsfälle in den Jahren 2000 - 2002</b>	<b>Gemittelte Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI</b>
ACE-Hemmer zusammen mit Kom- binationspräparaten (C09A_B)	179	182.002	1,0 [0,8;1,1]
AT1-Rezeptor-Antagonisten zusam- men mit Kombinationspräparaten	38	63.267	0,6 [0,4;0,8]

AT1-Rezeptor-Antagonisten zeigten eine signifikant niedrigere UAW-Inzidenz als ACE-Hemmer (p-Wert = 0,007).



### *Digitalisglykoside*

Arzneimittel	Anzahl der UAWs in den Jahren 2000 - 2002	Anzahl der Behandlungsfälle in den Jahren 2000 - 2002	Gemittelte Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI
Digitalisglykoside zusammen (C01AA)	157	81.590	1,9 [1,6;2,2]
Digoxin (C01AA02, C01AA05 und C01AA08)	6	4.344	1,4 [0,5;3,0]
Digitoxin (C01AA04)	151	77.291	2,0 [1,7;2,3]
Crataegus-Glykoside (C01EB04, C01EP01, C01EP51)	0	3.701	0,0 [0,0;0,8]

Es gab keine Unterschiede bei der UAW-Inzidenz zwischen Digoxin und Digitoxin, wobei Digitoxin deutlich häufiger verschrieben wird. Im Zusammenhang mit Crataegus-Glykoside wurden keine UAW-Fälle beobachtet.

### *Nitrate und Molsidomin*

Arzneimittel	Anzahl der UAWs in den Jahren 2000 - 2002	Anzahl der Behandlungsfälle in den Jahren 2000 - 2002	Gemittelte Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI
Nitrate und Molsidomin zusammen	56	143.299	0,4 [0,3;0,5]
Glyceroltrinitrat (C01DA02)	13	21.086	0,6 [0,3;1,1]
Pentaerythryltetranitrat (C01DA05)	8	36.936	0,2 [0,1;0,4]
Isosorbiddinitrat (C01DA08)	10	37.622	0,3 [0,1;0,5]
Isosorbidmononitrat (C01DA14)	14	27.968	0,5 [0,3;0,8]
Molsidomin (C01DX12)	11	19.686	0,6 [0,3;1,0]

Unter Nitraten und Molsidomin hatte Pentaerythryltetranitrat die kleinste geschätzte UAW-Inzidenz, wobei der Unterschied sehr gering und nur zwischen Pentaerythryltetranitrat und Glyceroltrinitrat statistisch signifikant ist (p-Wert = 0,02).

### *Diuretika*

Arzneimittel	Anzahl der UAWs in den Jahren 2000 - 2002	Anzahl der Behandlungsfälle in den Jahren 2000 - 2002	Gemittelte Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI
Diuretika zusammen (C03)	325	112.366	2,9 [2,6;3,2]

### *Andere Antihypertonika*

Arzneimittel	Anzahl der UAWs in den Jahren 2000 - 2002	Anzahl der Behandlungsfälle in den Jahren 2000 - 2002	Gemittelte Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI
Clonidin (C02AC01)	2	1.583	1,3 [0,2;4,6]
Monoxidin (C02AC05)	10	15.744	0,6 [0,3;1,2]
Doxazosin (C02CA04)	3	10.699	0,3 [0,1;0,8]

Zwischen den UAW-Inzidenzen der Antisymphotonika Clonidin und Monoxidin und dem Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten Doxazosin gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied.

### *NSAIDs inklusive COX-2-Hemmer*

Arzneimittel	Anzahl der UAWs in den Jahren 2000 - 2002	Anzahl der Behandlungsfälle in den Jahren 2000 - 2002	Gemittelte Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI
Alle NSAID (M01A)	234	250.975	0,9 [0,8;1,1]
Indometacin (M01AB01)	23	12.968	1,8 [1,1;2,7]
Diclofenac(M01AB05)	111	124.919	0,9 [0,7;1,1]
Ibuprofen (M01AE01)	37	63.381	0,6 [0,4;0,8]
Meloxicam (M01AC06)	5	2.643	1,9 [0,6;4,4]
Celecoxib (M01AH01)	9	6.955	1,3 [0,6;2,5]
Rofecoxib (M01AH02)	26	16.481	1,6 [1,0;2,3]

Unter nicht-selektiven NSAIDs hatte Indometacin die signifikant höchste UAW-Inzidenz (p-Wert beim Vergleich zwischen Indometacin und Diclofenac: 0,003) und Ibuprofen die signifikant niedrigste (p-Wert beim Vergleich zwischen Diclofenac und Ibuprofen: 0,003). Bei den COX-2-selektiven NSAIDs gab es keinen Unterschied zwischen Meloxicam und den beiden Coxiben.

### *Statine*

Arzneimittel	Anzahl der UAWs in den Jahren 2000 - 2002	Anzahl der Behandlungsfälle in den Jahren 2000 - 2002	Gemittelte Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI
Alle Statine zusammen (C10AA)	16	71.146	0,2 [0,1;0,4]
Simvastatin (C10AA01)	2	20.504	0,1 [0,0;0,4]
Lovastatin (C10AA02)	3	3.423	0,9 [0,2;2,6]
Pravastatin (C10AA03)	2	9.193	0,2 [0,0;0,8]
Fluvastatin (C10AA04)	3	6.858	0,4 [0,1;1,3]
Atorvastatin (C10AA05)	4	23.963	0,2 [0,0;0,4]
Cerivastatin (C10AA06)	2	7.205	0,3 [0,0;1,0]

Obwohl die geschätzte Inzidenz bei Lovastatin am höchsten war, ist lediglich der Unterschied zwischen Lovastatin und Simvastatin statistisch signifikant (p-Wert = 0,02), wobei bei der Bewertung die kleine UAW-Fallzahl berücksichtigt werden muss.

### *Fibrate*

Arzneimittel	Anzahl der UAWs in den Jahren 2000 - 2002	Anzahl der Behandlungsfälle in den Jahren 2000 - 2002	Gemittelte Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI
Fibrate zusammen (C10AB)	6	18.820	0,3 [0,1;0,7]
Clofibrat (C10AB01)	0	8	0,0 [0,0;312,3]
Bezafibrat (C10AB02)	4	8.521	0,5 [0,1;1,2]
Gemfibrozil (C10AB04)	0	543	0,0 [0,0;5,5]
Fenofibrat (C10AB05)	2	8.863	0,2 [0,0;0,8]

Arzneimittel	Anzahl der UAWs in den Jahren 2000 - 2002	Anzahl der Behandlungsfälle in den Jahren 2000 - 2002	Gemittelte Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI
Etofibrat (C10AB09)	0	465	0,0 [0,0;6,4]
Etofyllinclofibrat (C10AB12)	0	420	0,0 [0,0;7,1]

Wie die Verordnungsdaten zeigen, werden Fibrate relativ selten verschrieben. Über die UAW-Inzidenzen lassen sich deswegen keine Aussagen machen.

### **Insuline**

Arzneimittel	Anzahl der UAWs in den Jahren 2000 - 2002	Anzahl der Behandlungsfälle in den Jahren 2000 - 2002	Gemittelte Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI
Alle Insuline zusammen (A10A) – vorwiegend Insulin human	239	53.380	4,5 [3,9;5,1]
Insulin lispro schnell wirkend (A10AB04)	6	5.315	1,1 [0,4;2,5]
Insulin lispro kombiniert intermediär und schnell wirkend (A10AD04)	1	1.943	0,5 [0,0;2,9]
Insulin aspart (A10AB05)	5	1.623	3,1 [1,0;7,2]
Insulin glargin (A10AE04)	5	2.907	1,7 [0,6;4,0]

Unter den Insulin-Analoga zeigte Insulin aspart die höchste UAW-Inzidenz, die mit Insulin human vergleichbar ist. Insulin lispro und Insulin glargin hatten dagegen signifikant niedrigere UAW-Inzidenzen als Insulin human (p-Wert = 0,0005 bei schnell wirkendem Insulin lispro, 0,01 bei kombiniert intermediär und schnell wirkendem Insulin lispro und 0,04 bei Insulin glargin). Zwischen den Insulin-Analoga gab es keinen signifikanten Inzidenzunterschied.

### *Orale Antidiabetika*

Arzneimittel	Anzahl der UAWs in den Jahren 2000 - 2002	Anzahl der Behandlungsfälle in den Jahren 2000 - 2002	Gemittelte Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI
Alle Antidiabetika zusammen (A10B)	120	100.851	1,2 [1,0;1,4]
Glibenclamid (A10BB01)	55	47.241	1,2 [0,9;1,5]
Glimepirid (A10BB12)	20	12.399	1,6 [1,0;2,5]
Metformin (A10BA02)	30	44.118	0,7 [0,5;1,0]
Repaglinid (A10BX02)	5	5.080	1,0 [0,3;2,3]

Bei den UAW-Inzidenzen unter oralen Antidiabetika gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Sulfonylharnstoffen Glibenclamid und Glimepirid und dem Sulfonylharnstoff-Analogon Repaglinid. Die niedrigste UAW-Inzidenz zeigte das Biguanid Metformin (p-Wert = 0,02 beim Vergleich mit Glibenclamid und 0,004 mit Glimepirid).

### *Antithrombotische Mittel*

Arzneimittel	Anzahl der UAWs in den Jahren 2000 - 2002	Anzahl der Behandlungsfälle in den Jahren 2000 - 2002	Gemittelte Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI
Antithrombotika zusammen	509	141.623	3,6 [3,3;3,9]
Phenprocoumon (B01AA04)	165	22.145	7,5 [6,4;8,7]
Standardheparin (B01AB01)	0	278	0,0 [0,0;10,7]
NMH zusammen (B01AB04 bis B01AB10 und B01AB13)	15	16.313	0,9 [0,5;1,5]
ASS <= 100mg (B01AC06)	261	83.489	3,1 [2,8;3,5]
Clopidogrel (B01AC04)	58	16.428	3,5 [2,7;4,6]
Ticlopidin (B01AC05)	10	2.971	3,4 [1,6;6,2]

Die UAW-Inzidenz bei Phenprocoumon war deutlich höher als bei niedermolekularen Heparinen (p-Wert < 0,0001) und Thrombozytenaggregationshemmern (p-Wert < 0,0001). Zwischen einzelnen Thrombozytenaggregationshemmern (niedrigdosierte ASS, Clopidogrel und Ticlopidin) gab es keine Inzidenzunterschiede.

### ***Histamin-H2-Antagonisten und Protonenpumpenhemmer***

<b>Arzneimittel</b>	<b>Anzahl der UAWs in den Jahren 2000 - 2002</b>	<b>Anzahl der Behandlungsfälle in den Jahren 2000 - 2002</b>	<b>Gemittelte Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI</b>
Histamin-H2-Antagonisten zusammen (A02BA)	9	29.377	0,3 [0,1;0,6]
Protonenpumpenhemmer zusammen(A02BC)	16	66.799	0,2 [0,1;0,4]

Histamin-H2-Antagonisten und Protonenpumpenhemmer zeigten keine Unterschiede in den geschätzten UAW-Inzidenzen.

### ***Antibiotika***

<b>Arzneimittel</b>	<b>Anzahl der UAWs in den Jahren 2000 - 2002</b>	<b>Anzahl der Behandlungsfälle in den Jahren 2000 - 2002</b>	<b>Gemittelte Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI</b>
Systemische Antibiotika zusammen (J01)	139	243.243	0,6 [0,5;0,7]
Doxicyclin (J01AA02)	2	20.187	0,1 [0,0;0,4]
Amoxicillin (J01CA04, J01CR02)	8	10.403	0,8 [0,3;1,5]
Phenoxymethylpenicillin (J01CE02)	2	28.656	0,1 [0,0;0,2]
Cotrimoxazol (J01EE01)	11	19.236	0,6 [0,3;1,0]
Erythromycin (J01FA01)	1	7.313	0,1 [0,0;0,8]
Roxithromycin (J01FA06)	6	19.147	0,3 [0,1;0,7]
Clarithromycin (J01FA09)	7	12.654	0,6 [0,2;1,1]
Azithromycin (J01FA10)	1	12.350	0,1 [0,0;0,5]
Ofloxacin (J01MA01)	5	7.353	0,7 [0,2;1,6]
Ciprofloxacin (J01MA02)	8	12.104	0,7 [0,3;1,3]
Levofloxacin (J01MA12)	6	4.136	1,5 [0,5;3,2]

Unter Beta-Lactam-Antibiotika hatte Phenoxymethylpenicillin eine deutlich geringere UAW-Inzidenz als Amoxicillin (p-Wert = 0,0005). Zwischen den einzelnen Makroliden (Erythromycin,

Roxithromycin, Clarithromycin und Azithromycin) sowie den einzelnen Fluorchinolonen (Ofloxacin, Ciprofloxacin und Levofloxacin) gab es keinen signifikanten Unterschied.

### *Systemische Glucocorticoide*

Arzneimittel	Anzahl der UAWs in den Jahren 2000 - 2002	Anzahl der Behandlungsfälle in den Jahren 2000 - 2002	Gemittelte Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI
Systemische Glucocorticoide, Einzelsubstanzen zusammen (H02AB)	67	40.914	1,6 [1,3;2,1]

### *Einzelne Analgetika*

Arzneimittel	Anzahl der UAWs in den Jahren 2000 - 2002	Anzahl der Behandlungsfälle in den Jahren 2000 - 2002	Gemittelte Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI
ASS > 100mg (N02BA01)	88	33.834	2,6 [2,1;3,2]
Metamizol (N02BB02)	10	61.773	0,2 [0,1;0,3]
Paracetamol (N02BE01)	12	97.335	0,1 [0,1;0,2]

Hochdosierte Acetylsalicylsäure zeigte eine deutlich höhere UAW-Inzidenz als Paracetamol (p-Wert < 0,0001) und Metamizol (p-Wert < 0,0001).

### *Biphosphonate, Fluoridpräparate und Calcitoninpräparate*

Arzneimittel	Anzahl der UAWs in den Jahren 2000 - 2002	Anzahl der Behandlungsfälle in den Jahren 2000 - 2002	Gemittelte Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI
Biphosphonate zusammen (M05BA)	2	8834	0,2 [0,0;0,8]
Fluoridpräparate zusammen (A12CD)	0	6.331	0,0 [0,0;0,5]
Calcitoninpräparate zusammen (H05BA)	0	634	0,0 [0,0;4,7]

Bei den Fluorid- und Calcitoninpräparaten wurden keine UAW-Fälle registriert.

### *Antidepressiva, Neuroleptika und Tranquillantien*

Arzneimittel	Anzahl der UAWs in den Jahren 2000 - 2002	Anzahl der Behandlungsfälle in den Jahren 2000 - 2002	Gemittelte Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI
Neuroleptika exkl. Lithium (N05A exkl. N05AN)	25	40.093	0,6 [0,4;0,9]
Lithium (N05AN01)	4	1.806	2,2 [0,6;5,7]
Tranquillantien (N05B und N05CD)	10	63.769	0,2 [0,1;0,3]
Antidepressiva zusammen (N06A)	31	62.023	0,5 [0,3;0,7]
Opipramol (N06AA05)	2	10.676	0,2 [0,0;0,7]
Amitriptylin (N06AA09)	7	12.505	0,6 [0,2;1,2]
Doxepin (N06AA12)	2	9.446	0,2 [0,0;0,8]
Fluoxetin (N06AB03)	0	1.596	0,0 [0,0;1,9]
Citalopram (N06AB04)	4	4.930	0,8 [0,2;2,1]
Paroxetin (N06AB05)	1	1.498	0,7 [0,0;3,7]
Setralin (N06AB06)	2	3.302	0,6 [0,1;2,2]
Venlafaxin (N06AX16)	1	2.023	0,5 [0,0;2,7]

Tranquillantien zeigten eine signifikant niedrigere UAW-Inzidenz als Antidepressiva (p-Wert = 0,001) und Neuroleptika exkl. Lithium (p-Wert = 0,0001). Die UAW-Inzidenz für Lithium war deutlich höher als bei den anderen Neuroleptika (p-Wert = 0,04). Für die einzelnen Antidepressiva gab es keine Unterschiede.

Unter allen analysierten Arzneimitteln zeigte der Vitamin-K-Antagonist Phenprocoumon mit 7,5 UAWs pro 1.000 behandelten Patienten die höchste UAW-Inzidenz, gefolgt von Insulinen (4,5 pro 1.000 behandelten Patienten), Thrombozytenaggregationshemmern (3,1 bis 3,5 pro 1.000 behandelten Patienten), Sotalol (3,4 pro 1.000 behandelten Patienten) und Diuretika (2,9 pro 1.000 behandelten Patienten).



#### 4.2.2 Quartalsinzidenzschätzung

Als ein Beitrag zur kontinuierlichen Arzneimittelüberwachung wurden für die folgenden elf Arzneimittelgruppen Inzidenzschätzungen für die einzelnen Quartale durchgeführt: Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer, AT1-Rezeptor-Antagonisten, Digitalisglycoside, Diuretika, Nitrate und Molsidomin, NSAIDs, Insulin, orale Antidiabetika und Antithrombotika. Eine Quartalsinzidenzschätzung für einzelne Arzneimittelsubstanzen war auf Grund ungenügender Fallzahlen nicht möglich. Die Quartale im Zeitraum 2000 bis 2002 wurden fortlaufend nummeriert (1. bis 12. Quartal).

Wie die folgenden Grafiken zeigen, überlappen sich die Konfidenzintervalle für verschiedene Quartalsinzidenzen (mit der einzigen Ausnahme bei Insulin zwischen dem 5. und 6. Quartal). Die Stabilität der geschätzten Inzidenzen über die Zeit bedeutet, dass es keine saisonalen Inzidenzschwankungen gibt und validiert gleichzeitig die verwendete Methodik.

Die Quartalsinzidenzschätzungen sind in grafischer Form dargestellt, die genauen Angaben zu den geschätzten Quartalsinzidenzen können der Tabelle 7-1 im Anhang entnommen werden.

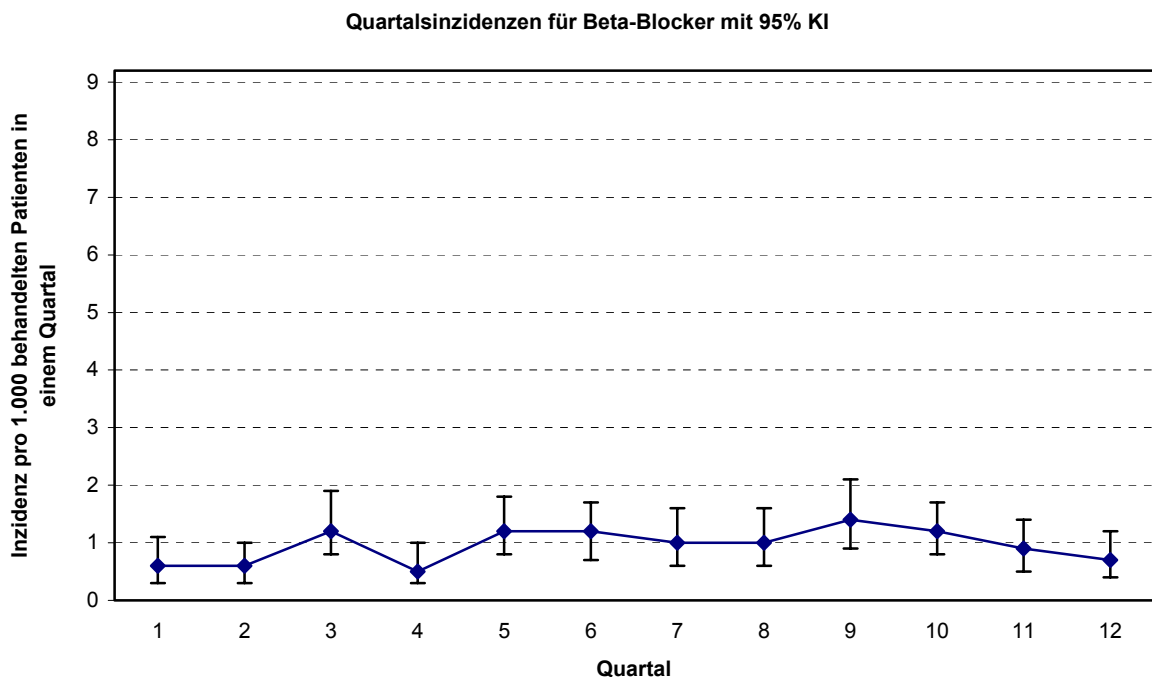


Diagramm 4-4: Quartalsinzidenzen UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen für Beta-Blocker für den Zeitraum 2000 - 2002 in den Zentren Rostock und Weimar.

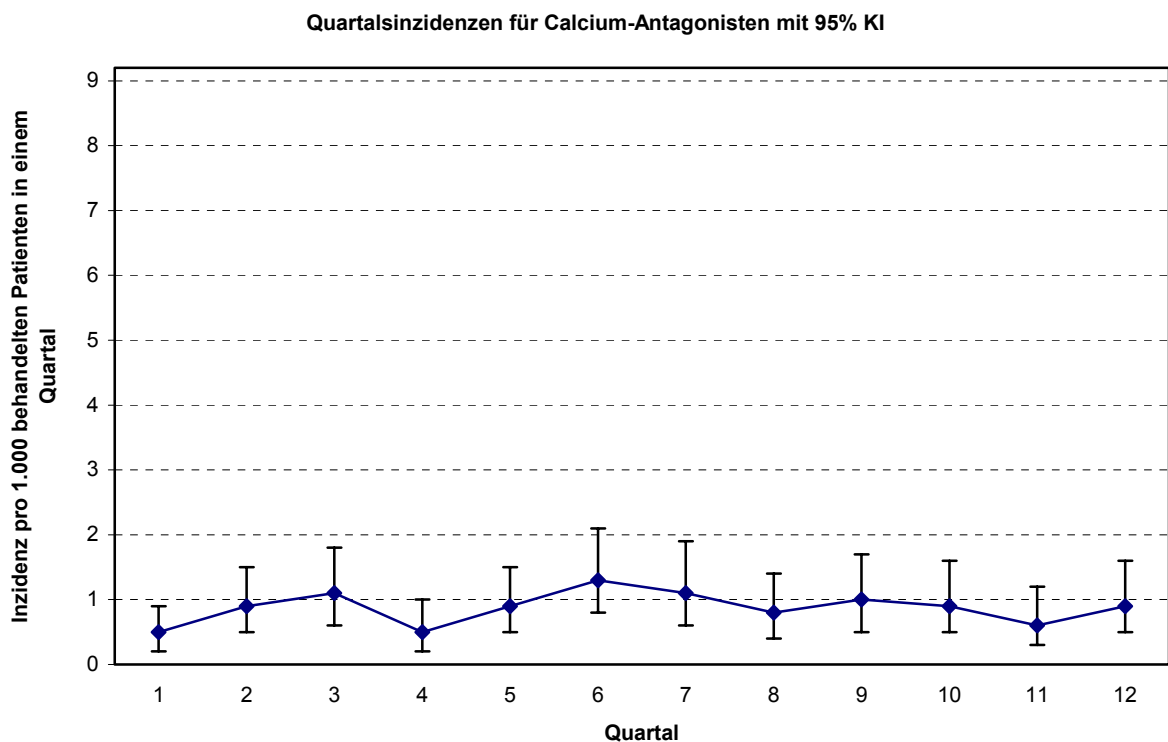


Diagramm 4-5: Quartalsinzidenzen UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen für Calcium-Antagonisten für den Zeitraum 2000 - 2002 in den Zentren Rostock und Weimar.

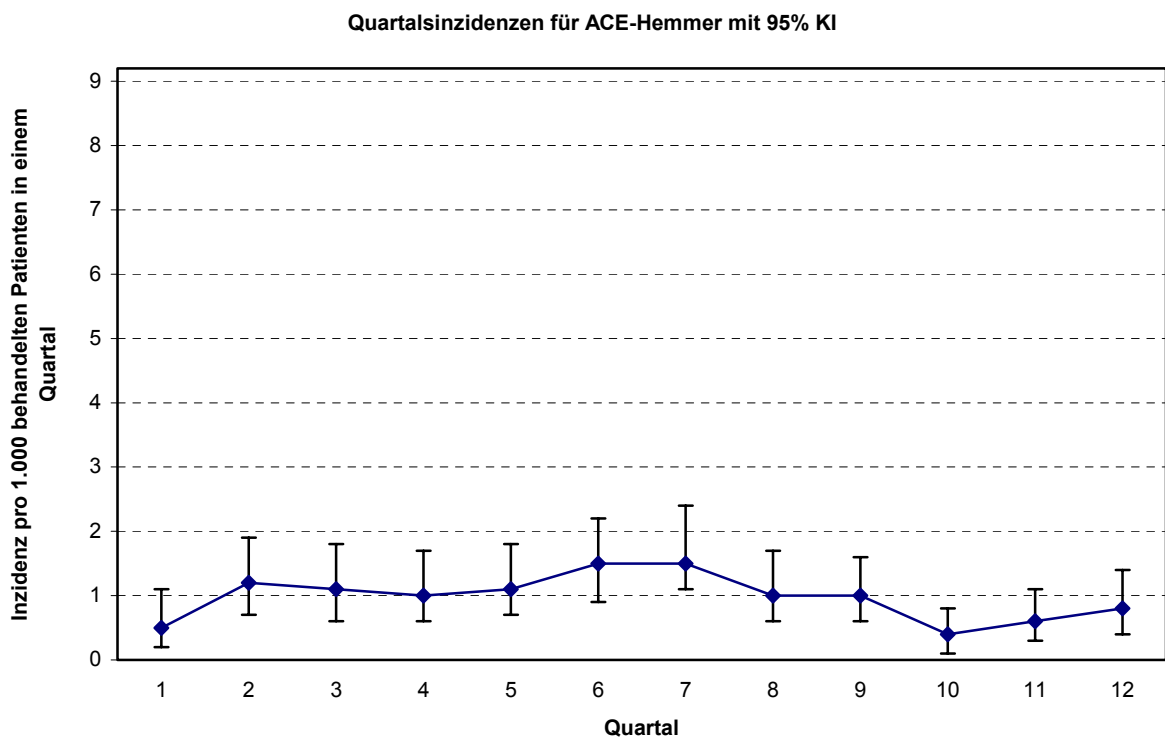


Diagramm 4-6: Quartalsinzidenzen UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen für ACE-Hemmer für den Zeitraum 2000 - 2002 in den Zentren Rostock und Weimar.

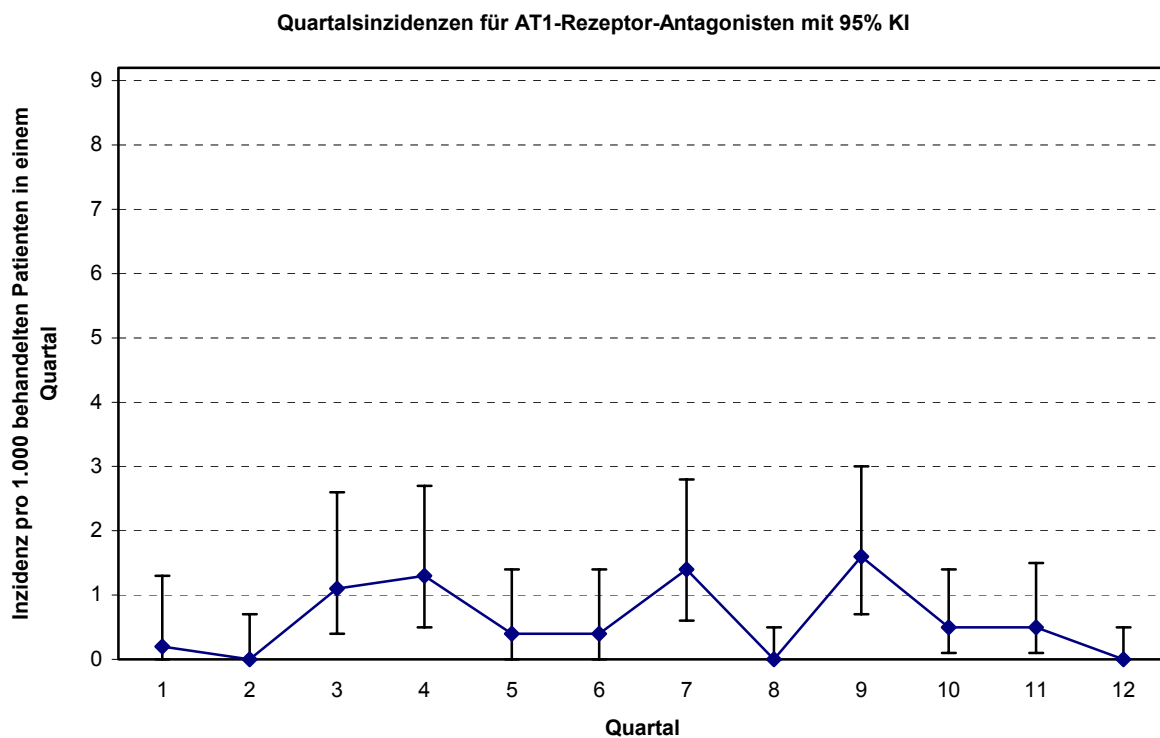


Diagramm 4-7: Quartalsinzidenzen UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen für AT1-Rezeptor-Antagonisten für den Zeitraum 2000 - 2002 in den Zentren Rostock und Weimar.

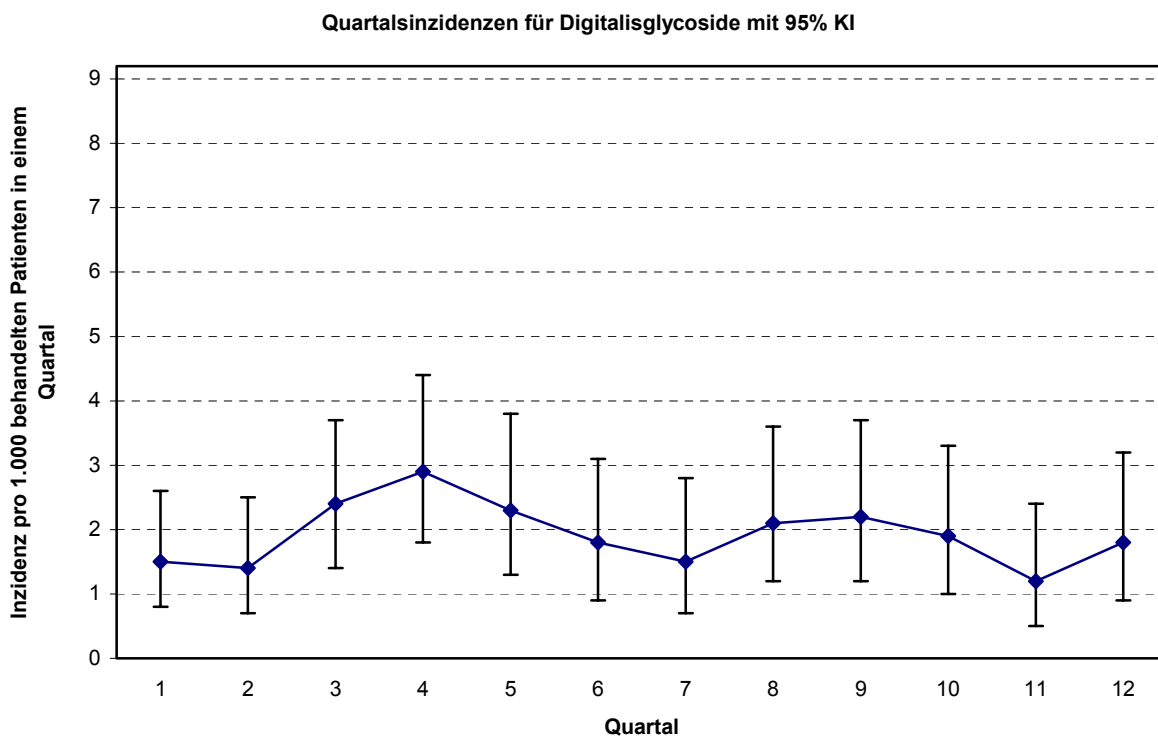


Diagramm 4-8: Quartalsinzidenzen UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen für Digitalisglycoside für den Zeitraum 2000 - 2002 in den Zentren Rostock und Weimar.

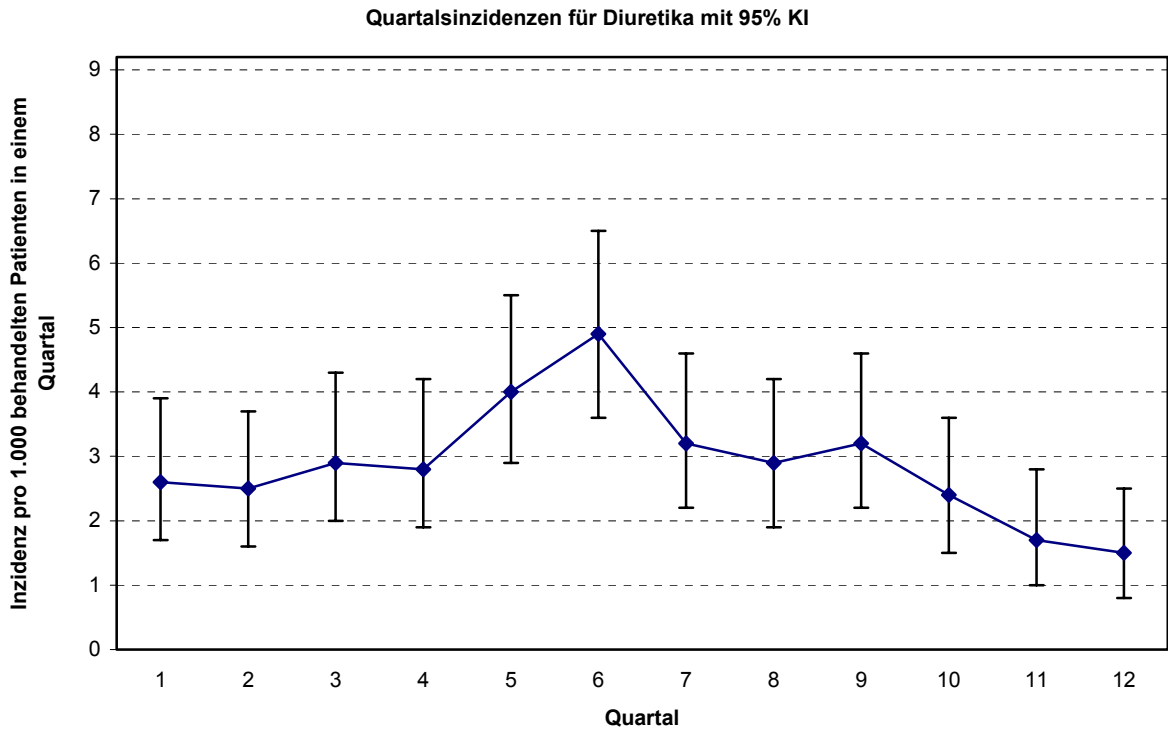


Diagramm 4-9: Quartalsinzidenzen UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen für Diuretika für den Zeitraum 2000 - 2002 in den Zentren Rostock und Weimar.

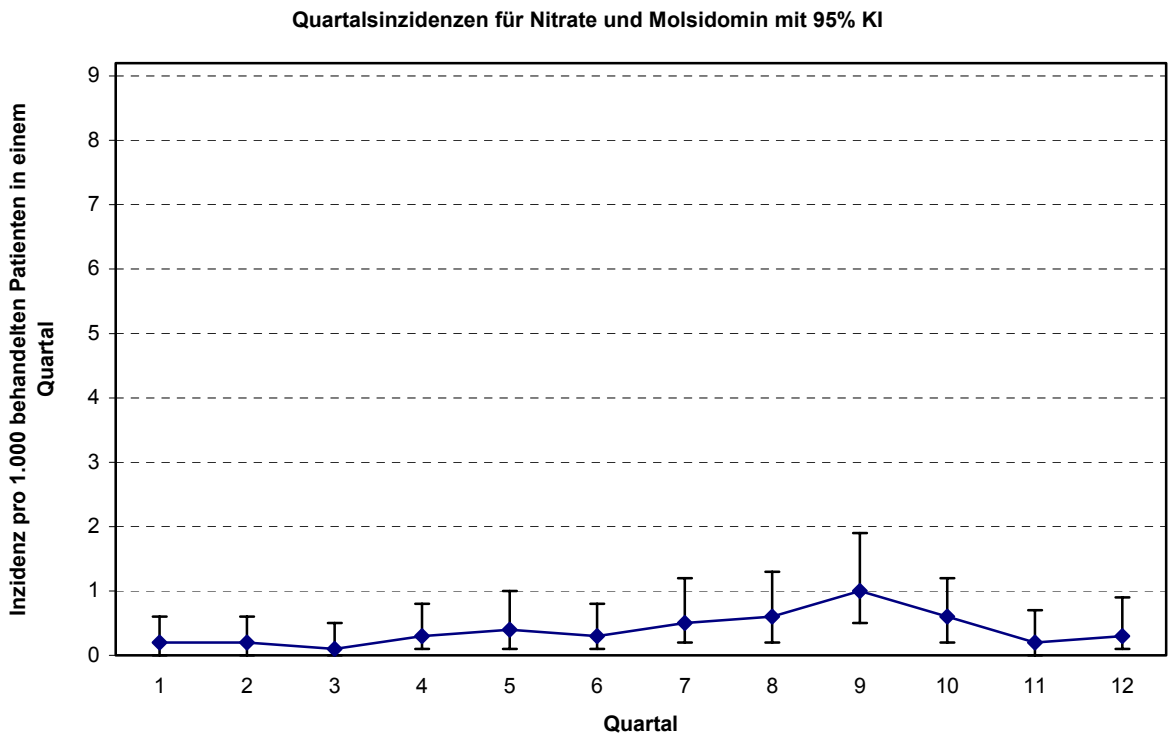


Diagramm 4-10: Quartalsinzidenzen UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen für Nitrate und Molsidomin für den Zeitraum 2000 - 2002 in den Zentren Rostock und Weimar.

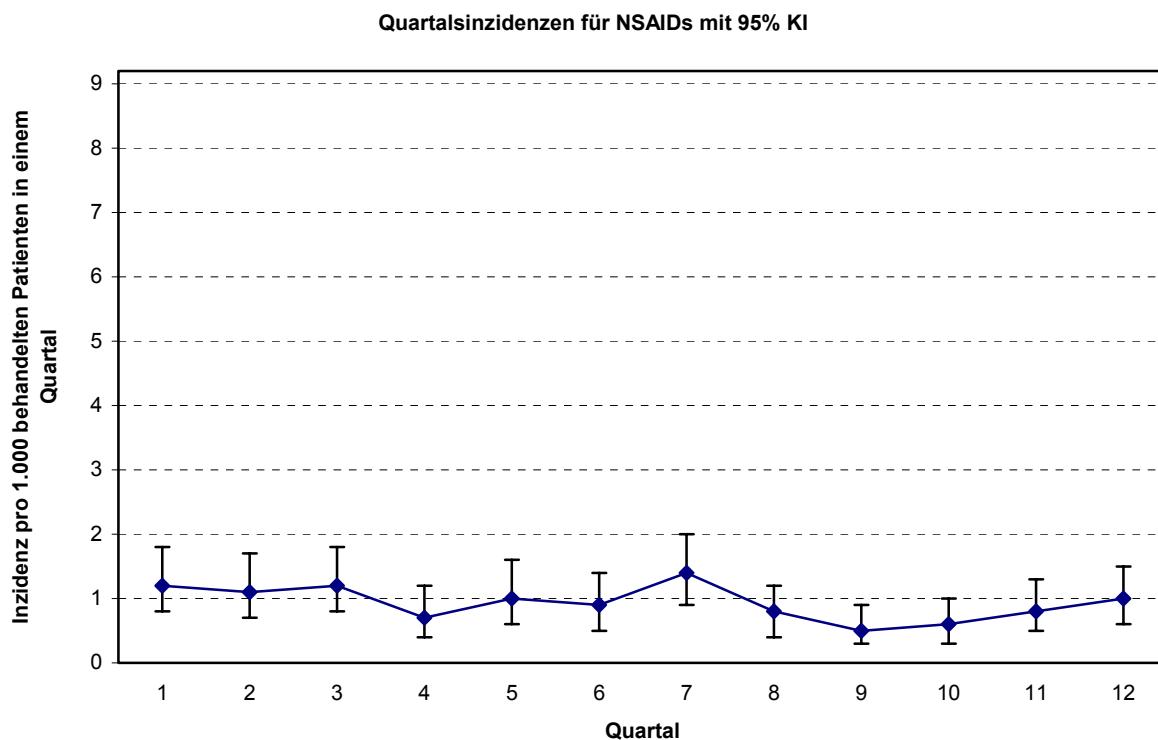


Diagramm 4-11: Quartalsinzidenzen UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen für NSAIDs für den Zeitraum 2000 - 2002 in den Zentren Rostock und Weimar.

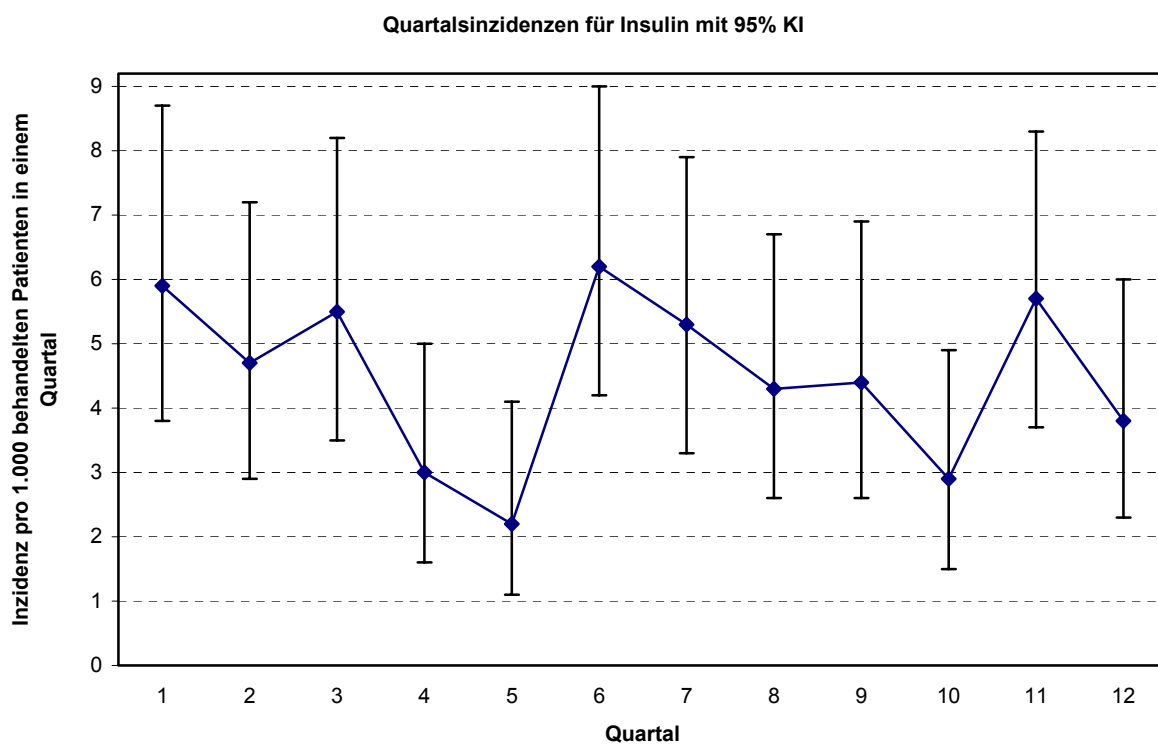


Diagramm 4-12: Quartalsinzidenzen UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen für Insulin für den Zeitraum 2000 - 2002 in den Zentren Rostock und Weimar.

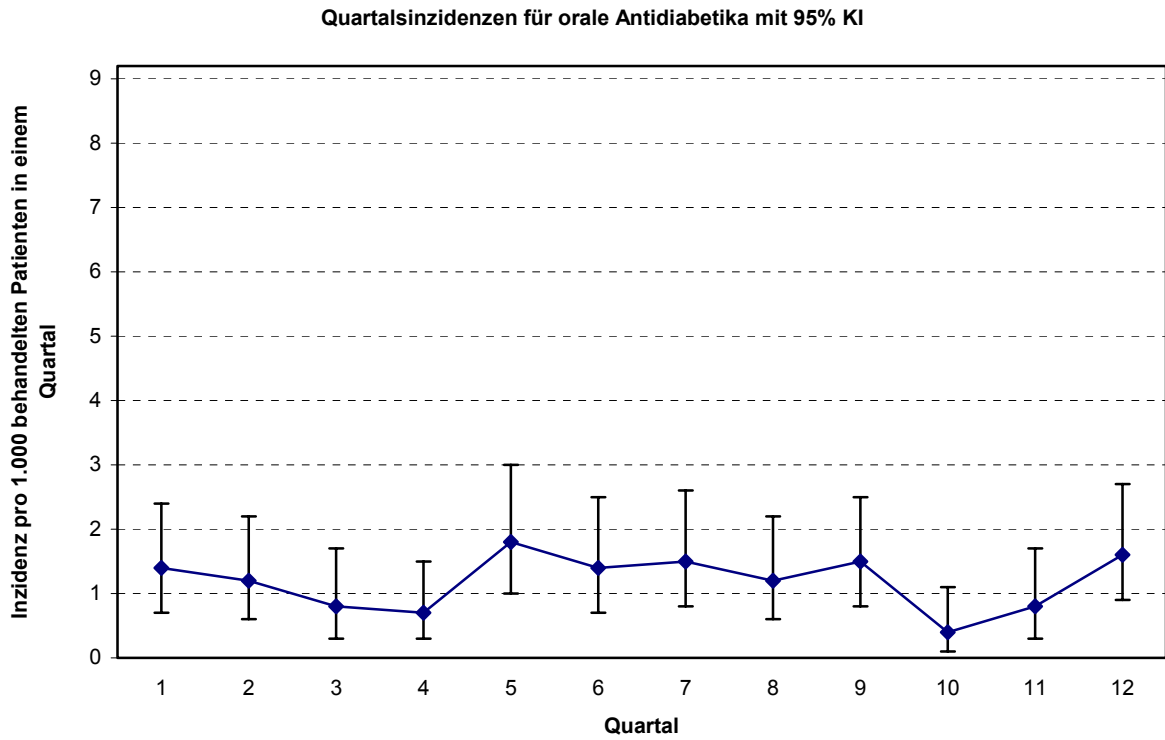


Diagramm 4-13: Quartalsinzidenzen UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen für orale Antidiabetika für den Zeitraum 2000 - 2002 in den Zentren Rostock und Weimar.

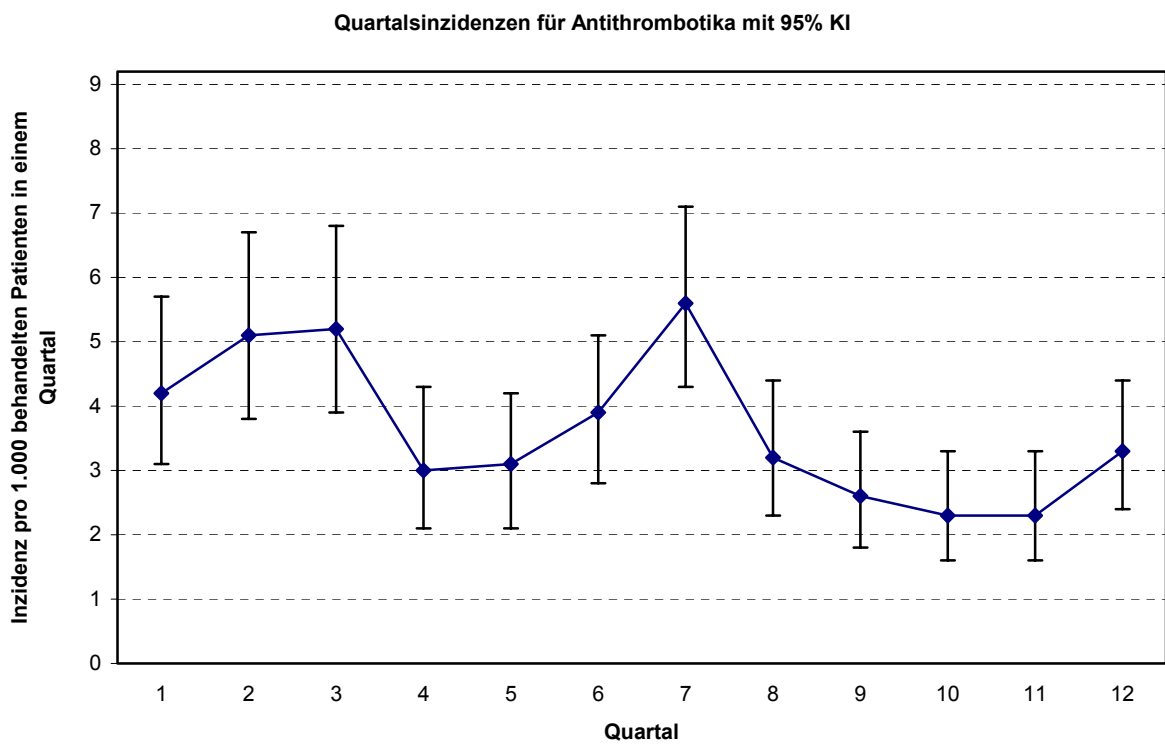


Diagramm 4-14: Quartalsinzidenzen UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen für Antithrombotika für den Zeitraum 2000 - 2002 in den Zentren Rostock und Weimar.

### 4.2.3 Alterspezifische Inzidenzschätzung

Wie bereits oben erwähnt, konnten gemittelte alterspezifische Inzidenzschätzungen auf Grund der Verfügbarkeit der altersspezifischen Verordnungsdaten nur für Rostock durchgeführt werden. Die Berechnungen wurden für die folgenden Arzneimittelgruppen durchgeführt: Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer, AT1-Rezeptor-Antagonisten, Digitalisglycoside, Diuretika, Nitrate und Molsidomin, NSAIDs, Insulin, orale Antidiabetika und Antithrombotika. Altersspezifische Inzidenzschätzungen für einzelne Arzneimittelsubstanzen waren auf Grund ungenügender Fallzahlen nicht möglich.

Die Ergebnisse sind unten in grafischer Form dargestellt, die genauen Angaben zu den geschätzten alterspezifischen Inzidenzen können der Tabelle 7-2 im Anhang entnommen werden.

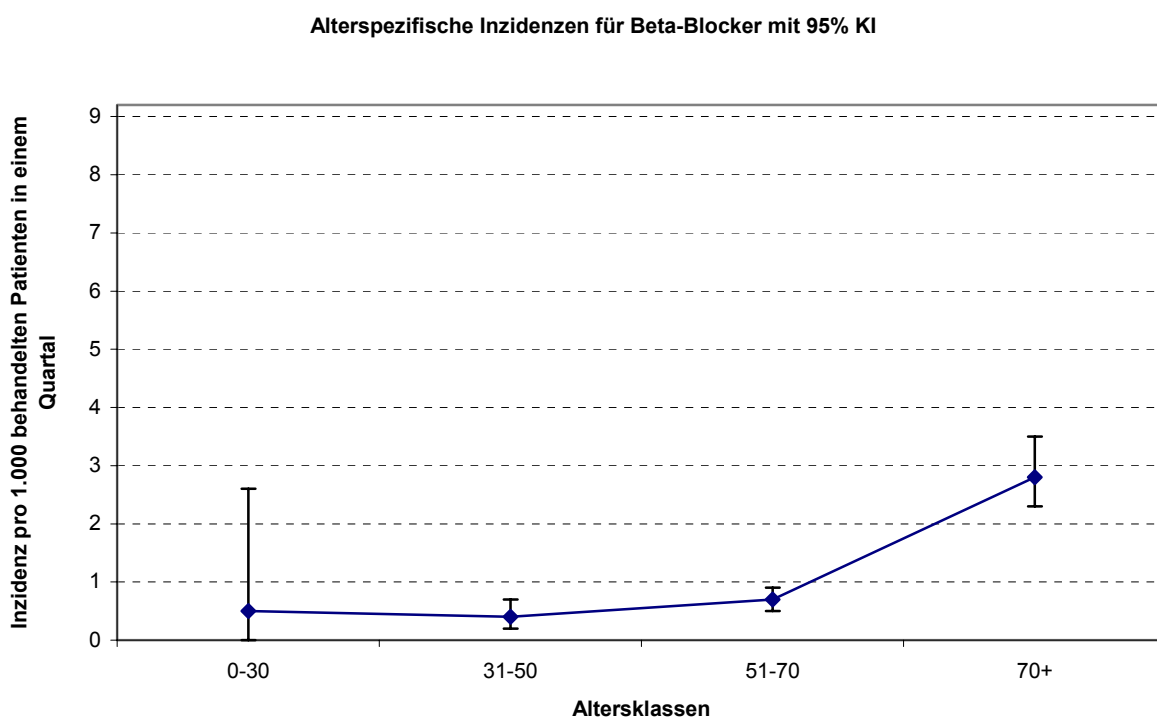


Diagramm 4-15: Altersspezifische Inzidenzen UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen für Beta-Blocker für den Zeitraum 2000 - 2002 im Zentrum Rostock.

Alterspezifische Inzidenzen für Calcium-Antagonisten mit 95% KI

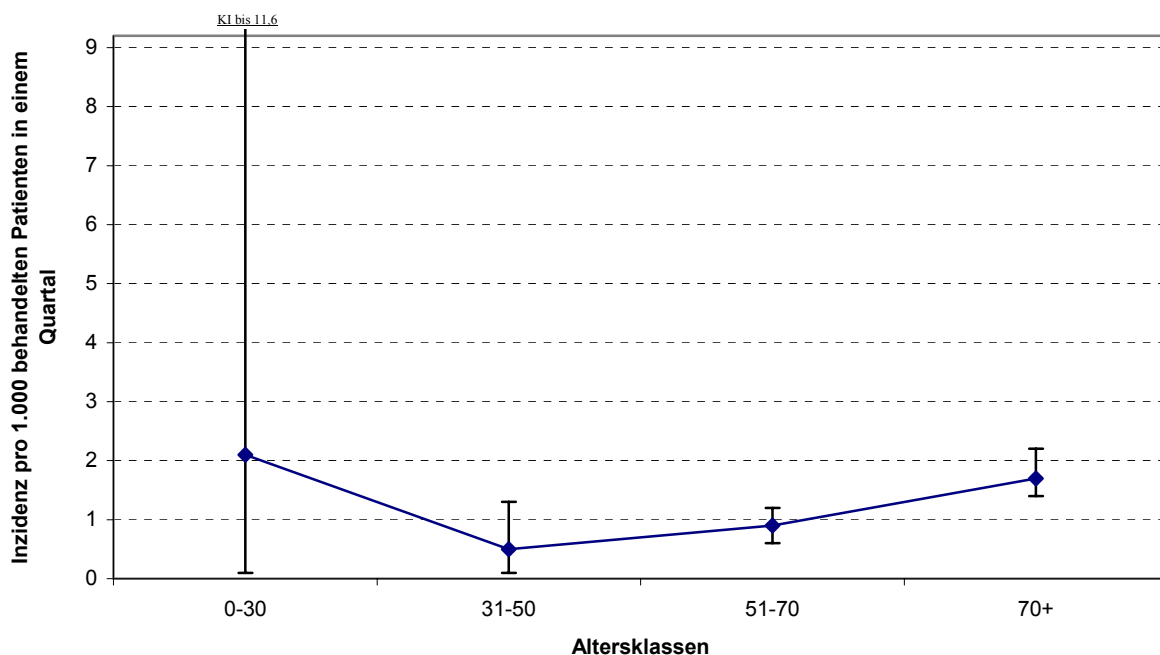


Diagramm 4-16: Altersspezifische Inzidenzen UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen für Calcium-Antagonisten für den Zeitraum 2000 - 2002 im Zentrum Rostock.

Altersspezifische Inzidenzen für ACE-Hemmer mit 95% KI

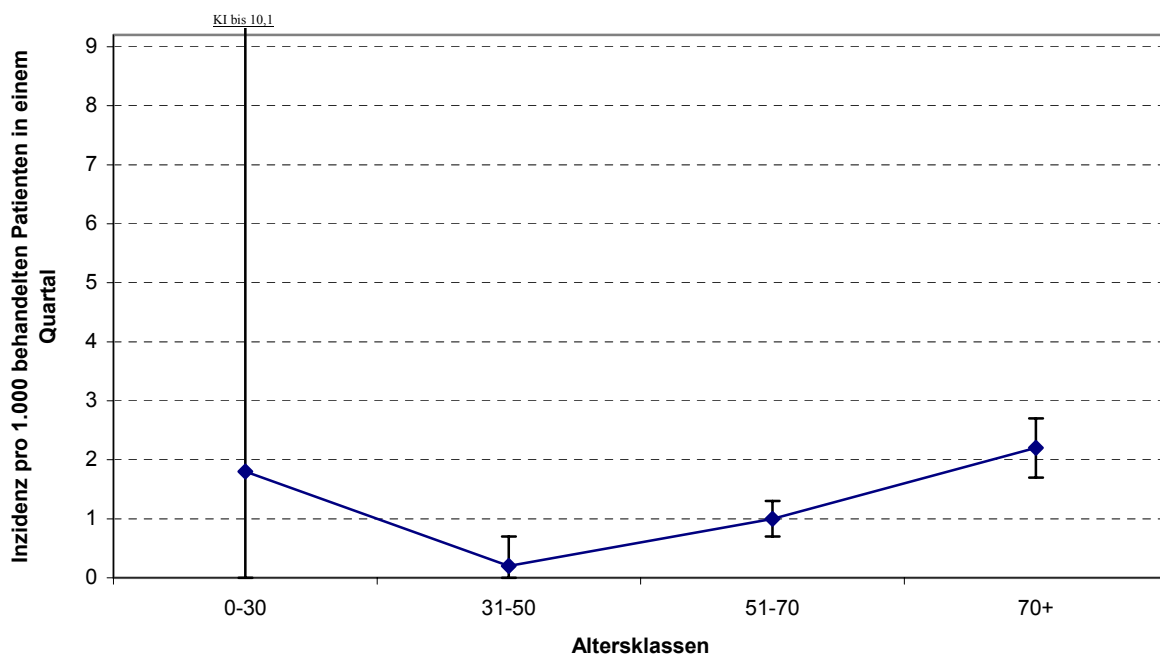


Diagramm 4-17: Altersspezifische Inzidenzen UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen für ACE-Hemmer für den Zeitraum 2000 - 2002 im Zentrum Rostock.



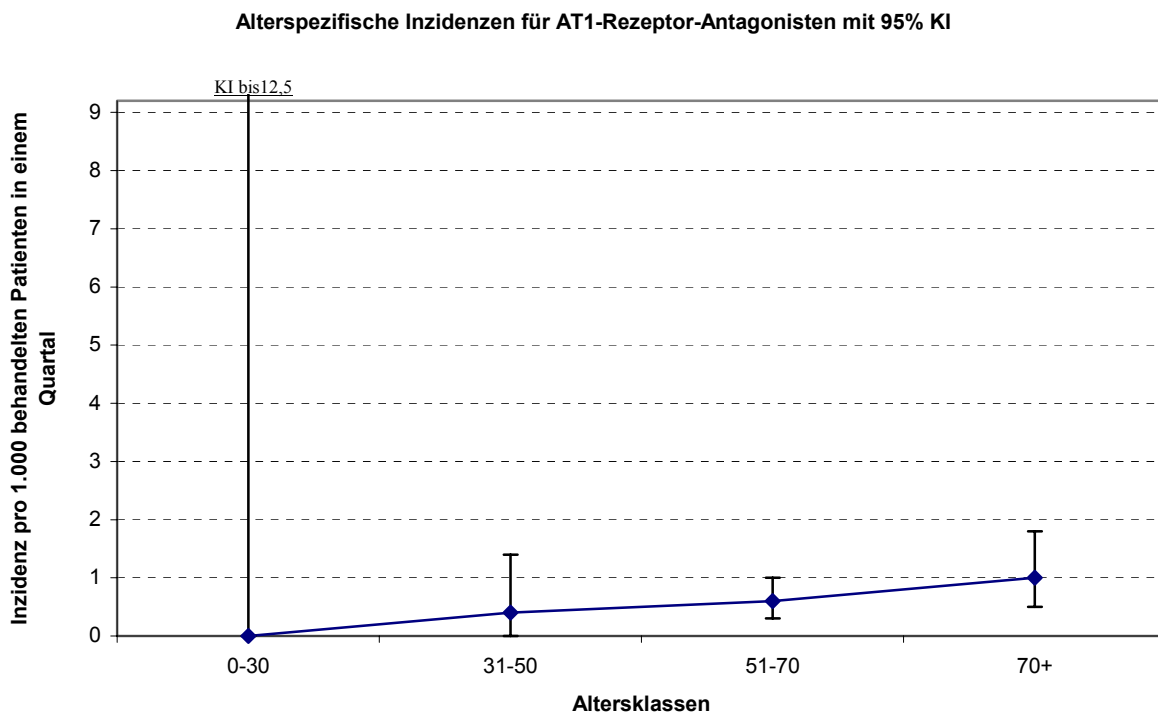


Diagramm 4-18: Altersspezifische Inzidenzen UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen für AT1-Rezeptor-Antagonisten für den Zeitraum 2000 - 2002 im Zentrum Rostock.

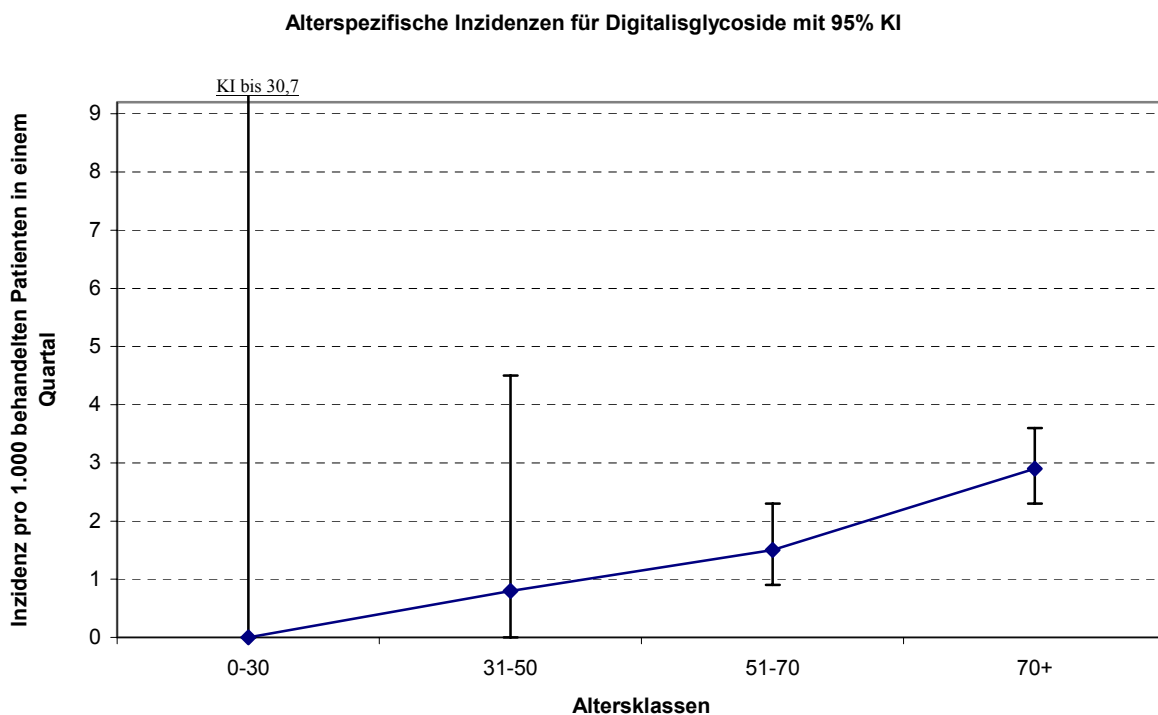


Diagramm 4-19: Altersspezifische Inzidenzen UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen für Digitalisglycoside für den Zeitraum 2000 - 2002 im Zentrum Rostock.

**Alterspezifische Inzidenzen für Diuretika mit 95% KI**

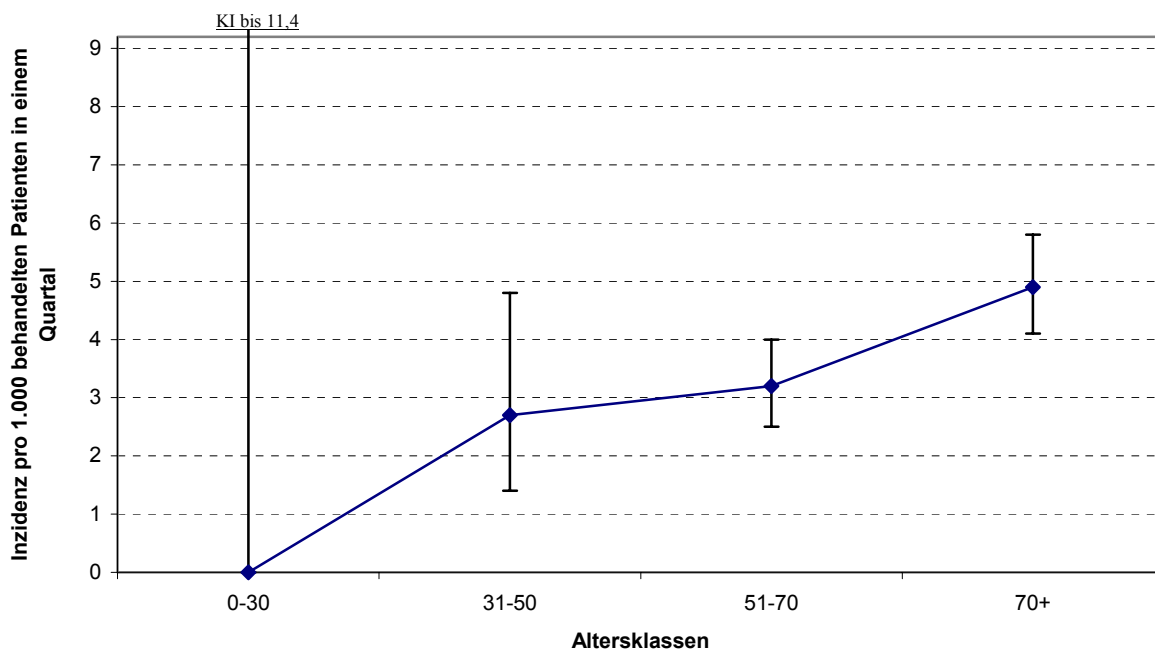


Diagramm 4-20: Altersspezifische Inzidenzen UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen für Diuretika für den Zeitraum 2000 - 2002 im Zentrum Rostock.

**Alterspezifische Inzidenzen für Nitrate und Molsidomin mit 95% KI**

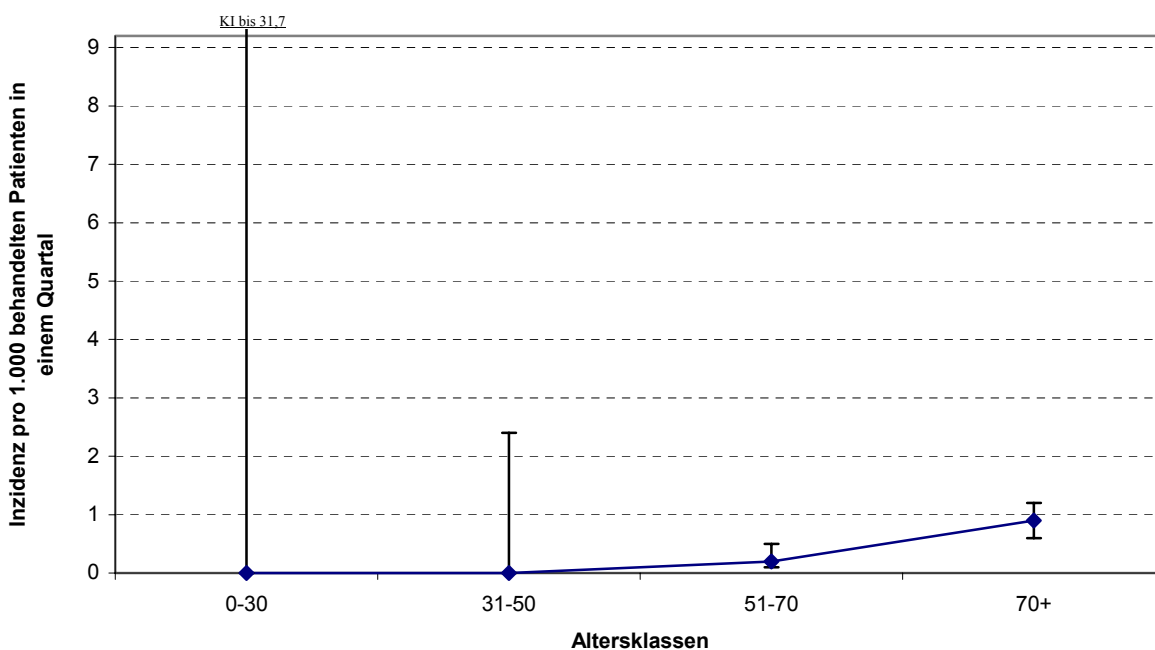


Diagramm 4-21: Altersspezifische Inzidenzen UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen für Nitrate und Molsidomin für den Zeitraum 2000 - 2002 im Zentrum Rostock.

Alterspezifische Inzidenzen für NSAIDs mit 95% KI

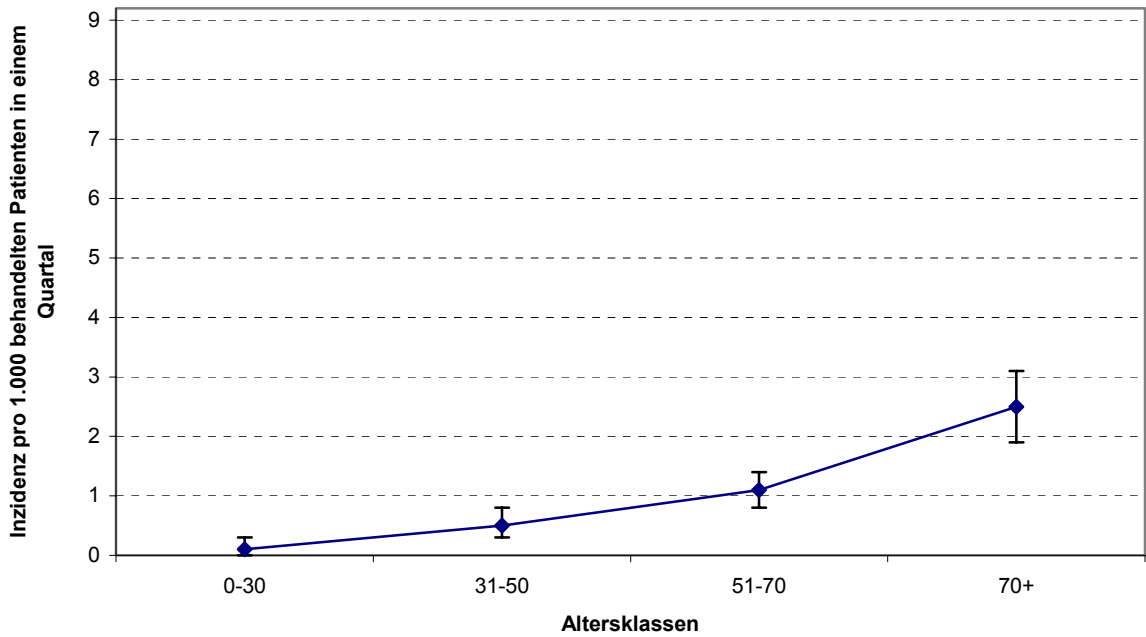


Diagramm 4-22: Altersspezifische Inzidenzen UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen für NSAIDs für den Zeitraum 2000 - 2002 im Zentrum Rostock.

Altersspezifische Inzidenzen für Insulin mit 95% KI

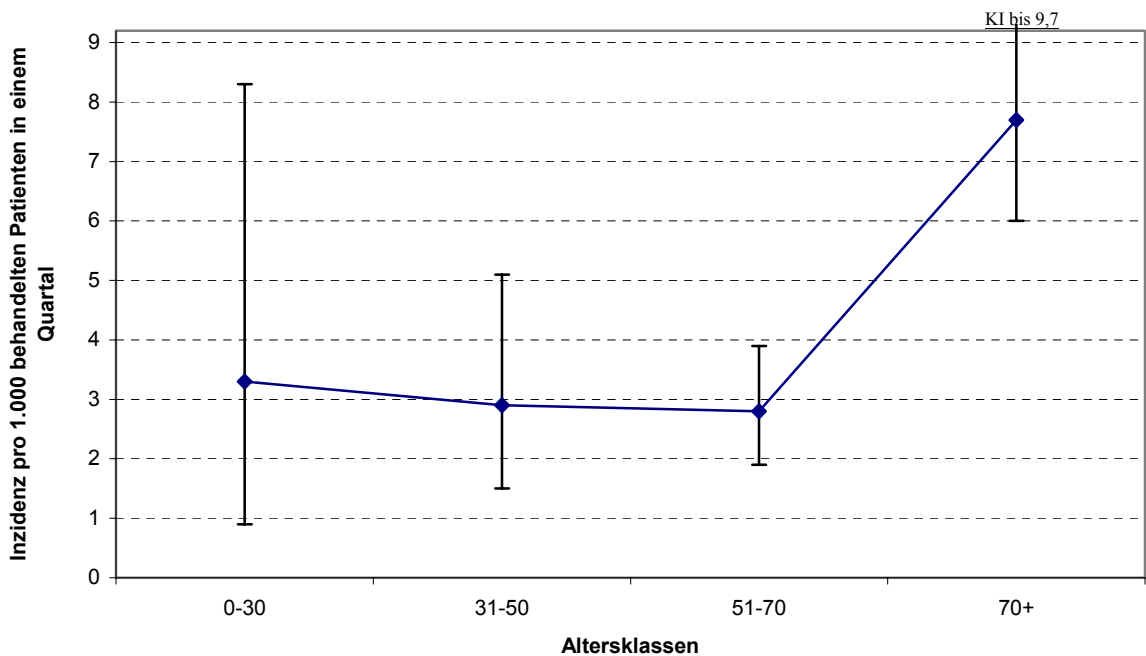


Diagramm 4-23: Altersspezifische Inzidenzen UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen für Insulin für den Zeitraum 2000 - 2002 im Zentrum Rostock.

Alterspezifische Inzidenzen für orale Antidiabetika mit 95% KI

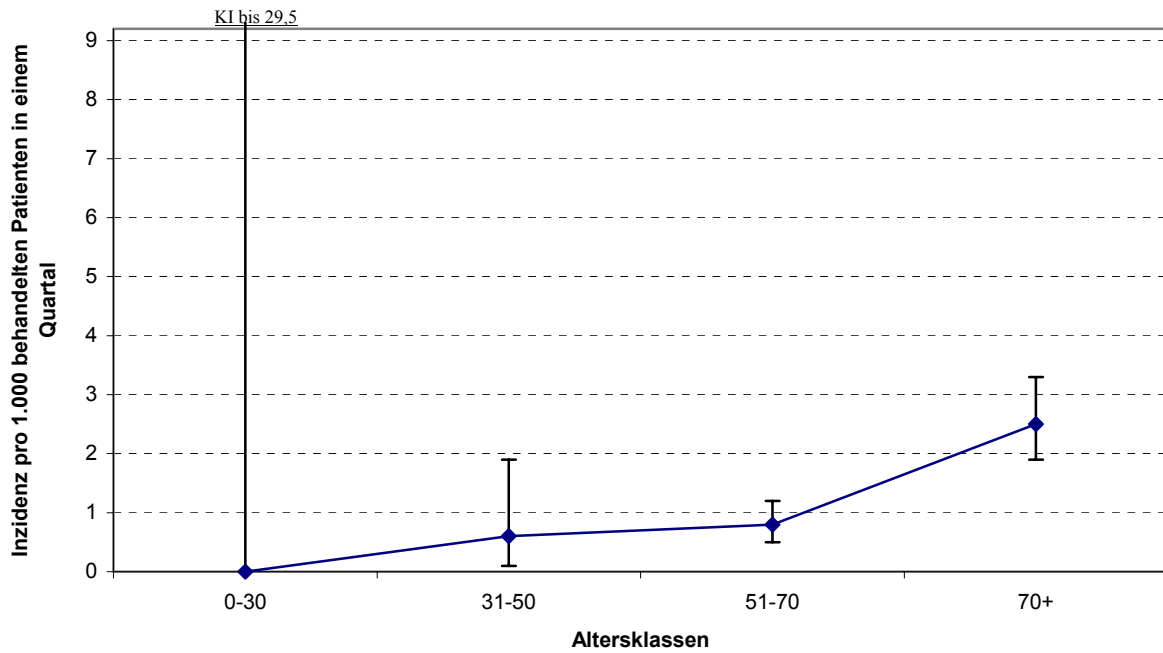


Diagramm 4-24: Altersspezifische Inzidenzen UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen für orale Antidiabetika für den Zeitraum 2000 - 2002 im Zentrum Rostock.

Altersspezifische Inzidenzen für Antithrombotika mit 95% KI

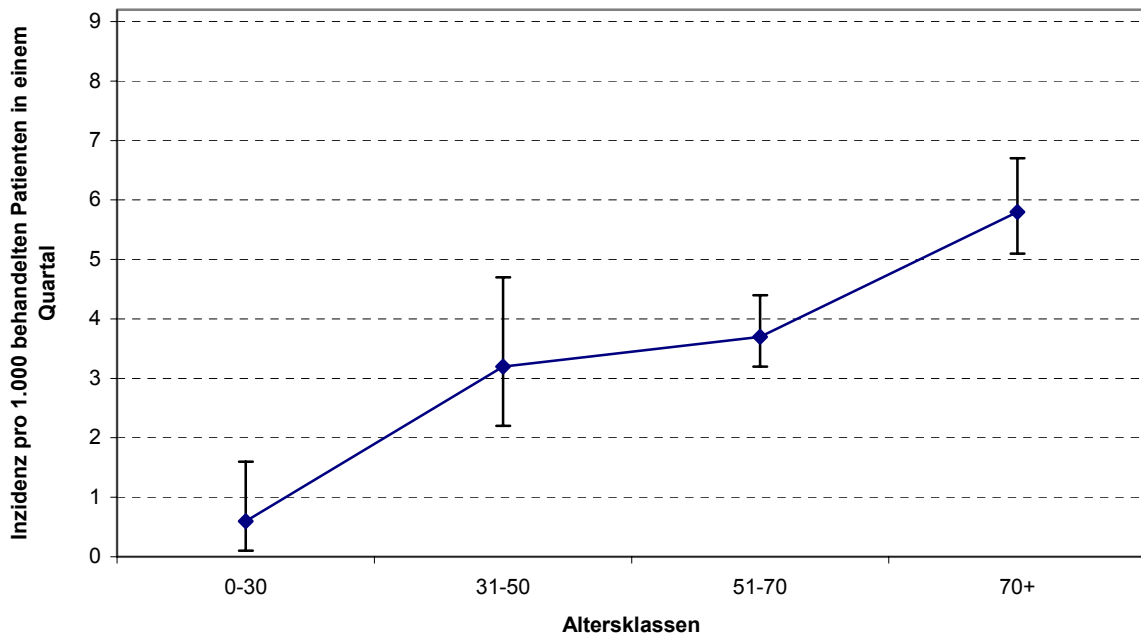


Diagramm 4-25: Altersspezifische Inzidenzen UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen für Antithrombotika für den Zeitraum 2000 - 2002 im Zentrum Rostock.

Die Grafiken zeigen tendenziell eine steigende UAW-Inzidenz mit zunehmendem Alter. Eine einzige Ausnahme stellt Insulin dar, wo die UAW-Inzidenz in den Altersklassen 0 bis 30 Jahre, 31 bis 50 Jahre und 51 bis 70 Jahre ungefähr gleich bleibt und erst in der Altersklasse über 70 Jahre steigt. Die Tatsache, dass die geschätzte Inzidenz für die Altersklasse 0 bis 30 Jahre bei den Beta-Blockern, Calcium-Antagonisten und ACE-Hemmern höher war als für die Altersklasse 31 bis 50 Jahre, basiert auf der sehr kleinen Fallzahl in der jüngsten Altersklasse (jeweils 1 UAW-Fall, siehe Tabelle 7-2). Deswegen sind die Konfidenzintervalle in diesen Altersklassen sehr breit.

### **4.3 PRR- und POR-Analyse**

Wie oben beschrieben, wurden für die PRR- und POR-Datenbankanalyse grundsätzlich die für PRR definierten Auffälligkeitskriterien von Evans angewandt. Die Ergebnisse sind in tabellarischer Form dargestellt. Dabei sind die Fälle aufgeführt, bei denen die absolute Anzahl der UAW-Meldungen größer oder gleich drei (bei besonders seltenen Ereignissen auch weniger) betrug. Im Falle einer Auffälligkeit wurde die entsprechende Zeile farblich markiert.

Da die Anzahl der UAW-Meldungen für die einzelnen Arzneimittel nicht immer ausreichend war, wurden die PRR- und POR-Berechnung für jede Arzneimittelgruppe zuerst für die gesamte Gruppe und anschließend für einzelne Arzneimittelsubstanzen durchgeführt.

Die UAW-Bezeichnungen wurden aus der Datenbank übernommen. Gastrointestinale UAWs wurden in folgende Gruppen zusammengefasst:

- Gastrointestinale Ulcerationen
- Gastrointestinale Blutungen
- Da gastrointestinale Ulcerationen und Blutungen häufig zusammen auftreten, wurden sie bei der PRR- und POR-Analyse der relevanten Arzneimittel zusammengefasst.
- Inflammatorische gastrointestinale Reaktionen, darunter werden nichthämorrhagische Gastritis, Gastroenteritis, Enteritis und Ösophagitis verstanden.

## Beta-Blocker

Für die gesamte Gruppe der Beta-Blocker waren folgende Nebenwirkungen auffällig: Bradykardie, Synkope, AV-Block, Hypotonie, orthostatische Beschwerden, Angina pectoris. Bezüglich Hypoglykämie waren die Evans-Kriterien für die gesamte Beta-Blocker Gruppe streng genommen nicht erfüllt, weil die PRR/POR, obwohl signifikant von 1 unterschiedlich, etwas kleiner als 2 sind. Für einzelne Substanzen wie Metoprolol und Bisoprolol (nur POR) war Hypoglykämie dagegen auffällig. Bei den einzelnen Beta-Blockern waren auf Grund der geringeren Anzahl der Meldungen nur einige der oben genannten UAW auffällig. Bedeutsam ist, dass Tachykardie nur beim Antiarrhythmikum Sotalol auffällig ist.

		UAWs bei Beta-Blockern	UAWs bei allen anderen AM in der Datenbank	$\chi^2$	PRR	POR
<b>Alle Beta-Blocker zusammen</b>	<b>Alle UAW insgesamt</b>	368	5080	-	-	-
	<b>Bradykardie</b>	120	297	343,92	5,6 [4,7;6,7]	7,8 [6,3;9,7]
	<b>Synkope</b>	34	231	15,33	2,0 [1,4;2,8]	2,1 [1,4;3,0]
	<b>AV-Block</b>	10	45	9,76	3,1 [1,5;6,3]	3,1 [1,5;6,3]
	<b>Tachykardie</b>	6	72	0,01	1,2 [0;42,8]	1,2 [0,0;42,8]
	<b>Arrhythmie</b>	6	53	0,62	1,6 [0,5;5,2]	1,6 [0,5;5,2]
	<b>Hypotonie</b>	26	135	21,73	2,7 [1,8;4,1]	2,8 [1,8;4,3]
	<b>Angina pectoris</b>	6	22	7,42	3,8 [1,5;9,9]	3,8 [1,5;9,9]
	<b>Herzinsuffizienz</b>	3	11	2,75	3,8 [0,8;18,4]	3,8 [0,8;18,4]
	<b>Orthostatische Beschwerden</b>	10	45	9,76	3,1 [1,5;6,3]	3,1 [1,5;6,3]
	<b>Hypoglykämie</b>	93	759	26,98	1,7 [1,4;2,1]	1,9 [1,5;2,4]
	<b>Diabetes mellitus</b>	4	24	1,47	2,3 [0,6;8,8]	2,3 [0,6;8,8]
	<b>Leberkomplikationen</b>	7	159	1,36	0,6 [0,3;1,4]	0,6 [0,3;1,4]
	<b>Nierenkomplikationen</b>	5	150	2,60	0,5 [0,2;1,2]	0,5 [0,2;1,2]
<b>Propranolol C07AA05</b>	<b>Alle UAW insgesamt</b>	21	5427	-	-	-
	<b>Bradykardie</b>	7	410	16,19	4,4 [2,1;9,1]	6,1 [2,5;14,7]
	<b>Hypoglykämie</b>	7	845	3,75	2,1 [1,0;4,4]	2,7 [1,0;7,4]

		UAWs bei Beta-Blockern	UAWs bei allen anderen AM in der Datenbank	$\chi^2$	PRR	POR
Sotalol C07AA07	Alle UAW insgesamt	47	5401	-	-	-
	Bradykardie	24	393	120,27	7,0 [4,9;9,9]	13,3 [8,4;21,1]
	Synkope	5	260	2,27	2,2 [0,8;6,1]	2,4 [0,8;7,5]
	Hypoglykämie	6	846	0,12	0,8 [0,2;2,8]	0,8 [0,2;2,8]
	Tachykardie	3	75	5,08	4,6 [1,2;17,3]	4,8 [1,2;18,8]
Metoprolol C07AB02	Alle UAW insgesamt	116	5332	-	-	-
	Bradykardie	32	385	63,77	3,8 [2,7;5,3]	4,9 [3,3;7,2]
	Synkope	7	258	0,14	1,2 [0,5;3,1]	1,3 [0,3;5,1]
	AV-Block	3	52	1,56	2,7 [0,6;12,8]	2,7 [0,6;12,8]
	Hypotonie	10	151	11,32	3,0 [1,6;5,7]	3,2 [1,6;6,3]
	Angina pectoris	3	25	6,24	5,5 [1,4;21,0]	5,6 [1,4;21,6]
	Orthostatische Beschwerden	5	50	9,77	4,6 [1,8;12,0]	4,8 [1,8;12,8]
	Hypoglykämie	37	815	22,50	2,1 [1,5;2,9]	2,6 [1,8;3,9]
	Leberkomplikationen	4	162	0,01	1,1 [0,2;7,1]	1,1 [0,2;7,1]
Atenolol (C07AB03)	Alle UAW insgesamt	19	5429	-	-	-
	Bradykardie	4	413	3,13	2,8 [0,9;8,8]	3,2 [0,9;11,6]
	Synkope	5	260	14,59	5,5 [2,3;13,2]	7,1 [2,6;19,4]
Bisoprolol C07AB07	Alle UAW insgesamt	74	5374	-	-	-
	Bradykardie	20	397	37,10	3,7 [2,4;5,6]	4,6 [2,8;7,5]
	Synkope	12	253	18,48	3,4 [1,9;5,9]	3,9 [2,1;7,3]
	AV-Block	4	51	10,39	5,7 [2,0;16,4]	6,0 [2,0;17,8]
	Hypotonie	6	155	5,24	2,8 [1,2;6,8]	3,0 [1,2;7,7]
	Hypoglykämie	20	832	6,53	1,7 [1,1;2,6]	2,0 [1,2;3,4]
Nebivolol C07AB12	Alle UAW insgesamt	27	5421	-	-	-
	Bradykardie	14	403	68,84	7,0 [4,4;11,1]	13,4 [7,3;24,7]

		UAWs bei Beta-Blockern	UAWs bei allen anderen AM in der Datenbank	$\chi^2$	PRR	POR
	Hypoglykämie	5	847	0,02	1,2 [0,1;15,0]	1,2 [0,1;15,0]
Talinalol C07ABI3	Alle UAW insgesamt	9	5439	-	-	-
	Hypoglykämie	3	849	1,01	2,1 [0,5;8,9]	2,7 [0,4;18,7]
Carvedilol C07AG02	Alle UAW insgesamt	48	5400	-	-	-
	Bradykardie	15	402	34,85	4,2 [2,6;6,8]	5,7 [3,2;10,2]
	Synkope	4	261	0,62	1,7 [0,5;4,6]	1,8 [0,4;7,8]
	Hypotonie	5	156	6,96	3,6 [1,4;9,3]	3,9 [1,4;10,7]
	Hypoglykämie	12	840	2,54	1,6 [0,9;2,9]	1,8 [0,9;3,7]

### Calcium-Blocker

Für Calcium-Blocker mit direkter Herzwirkung waren Bradykardie, Synkope und orthostatische Beschwerden auffällig, während für Calcium-Blocker mit vorwiegender Gefäßwirkung Hypotonie, Synkope und gastrointestinale Blutungen (teilweise nur bei POR) die Kriterien von Evans erfüllten.

		UAWs bei Calcium-Blockern	UAWs bei allen anderen AM in der Datenbank	$\chi^2$	PRR	POR
Ca-Blocker mit direkter Herzwirkung zusammen	Alle UAW insgesamt	111	5337	-	-	-
	Bradykardie	35	382	87,98	4,4 [3,2;6,0]	6,0 [4,1;8,7]
	Synkope	12	253	7,40	2,3 [1,3;4,2]	2,4 [1,3;4,5]
	Orthostatische Beschwerden	4	51	5,21	3,8 [1,2;12,0]	3,9 [1,2;12,5]
	Tachykardie	4	74	2,38	2,6 [0,8;8,8]	2,7 [0,8;9,5]
	Arrhythmie	3	56	1,45	2,6 [0,5;12,3]	2,6 [0,5;12,3]
	Gastrointestinale Blutungen	27	910	3,54	1,4 [1,0;2,0]	1,6 [1,0;2,6]
	Nicht gastrointestinale Blutungen	5	185	0,11	1,3 [0,3;6,1]	1,3 [0,3;6,1]



		UAWs bei Calcium-Blockern	UAWs bei allen anderen AM in der Datenbank	$\chi^2$	PRR	POR
<b>Ca-Blocker mit vorwiegender Gefäßwirkung zusammen</b>	Alle UAW insgesamt	120	5328	-	-	-
	Hypotonie	10	151	10,53	2,9 [1,5;5,5]	3,1 [1,6;6,1]
	Synkope	14	251	10,81	2,5 [1,4;4,3]	2,7 [1,5;4,9]
	Bradykardie	7	410	0,34	0,8 [0,4;1,7]	0,7 [0,2;2,3]
	Orthostatische Beschwerden	3	52	1,42	2,6 [0,5;12,5]	2,6 [0,5;12,5]
	Nierenkomplikationen	6	149	1,34	1,8 [0,7;4,9]	1,8 [0,7;4,9]
	Leberkomplikationen	5	161	0,21	1,4 [0,3;5,9]	1,4 [0,3;5,9]
	Hypoglykämie	4	848	13,15	0,2 [0,1;0,5]	0,2 [0,1;0,5]
	Gastrointestinale Blutungen	39	898	19,09	1,9 [1,4;2,5]	2,4 [1,6;3,6]
<b>Amlodipin C08CA01</b>	Alle UAW insgesamt	33	5415	-	-	-
	Synkope	5	260	5,52	3,2 [1,2;8,4]	3,5 [1,2;10,0]
	Gastrointestinale Blutungen	14	923	13,11	2,5 [1,5;4,1]	3,6 [1,8;7,2]
<b>Nifedipin C08CA05</b>	Alle UAW insgesamt	33	5415	-	-	-
	Hypotonie	5	156	13,21	5,3 [2,2;13,0]	6,0 [2,3;15,8]
	Gastrointestinale Blutungen	11	926	4,98	1,9 [1,1;3,3]	2,4 [1,1;5,2]
<b>Nitrendipin C08CA08</b>	Alle UAW insgesamt	27	5421	-	-	-
	Hypotonie	3	158	3,76	3,8 [1,0;14,6]	4,2 [1,0;17,9]
	Synkope	3	262	1,13	2,3 [0,5;10,7]	2,5 [0,5;13,5]
	Gastrointestinale Blutungen	11	926	8,96	2,4 [1,4;4,3]	3,3 [1,5;7,2]

## ACE-Hemmer

Bei ACE-Hemmern waren Hypotonie, orthostatische Beschwerden, Hyperkaliämie, Nierenkomplikationen und Husten auffällig.

	UAWs bei ACE-Hemmern	UAWs bei allen anderen AM in der Datenbank	$\chi^2$	PRR	POR	
Alle ACE-Hemmer zusammen C09A und C09B	Alle UAW insgesamt	298	5150	-	-	-
	Hypotonie	26	135	34,49	3,3 [2,2;4,9]	3,6 [2,3;5,5]
	Synkope	26	239	9,29	1,9 [1,3;2,9]	2,0 [1,3;3,1]
	Orthostatische Beschwerden	10	45	14,97	3,8 [1,9;7,5]	3,9 [2,0;7,8]
	Bradykardie	8	409	10,28	0,3 [0,1;0,6]	0,3 [0,1;0,6]
	AV-Block	3	52	0,09	1,0 [0,9;1,1]	1,0 [1,0;1,0]
	Tachykardie	3	75	0,15	0,7 [0,1;4,3]	0,7 [0,1;4,3]
	Arrhythmie	3	56	0,02	0,9 [0,2;3,9]	0,9 [0,2;4,9]
	Angina pectoris	3	25	0,65	2,1 [0,3;12,8]	2,1 [0,3;12,8]
	Hypoglykämie	75	777	20,94	1,7 [1,4;2,1]	1,9 [1,4;2,5]
	Hyperkaliämie	36	88	131,62	7,1 [5,1;9,9]	7,9 [5,5;11,2]
	Hypokaliämie	4	68	0,05	1,0 [0,9;1,1]	1,0 [1,0;1,0]
	Exsikkose	6	44	2,98	2,4 [0,9;6,5]	2,4 [0,9;6,5]
	Husten	6	3	53,98	34,6 [13,4;89,1]	35,3 [13,6;91,3]
	Nierenkomplikationen	16	139	6,33	2,0 [1,2;3,4]	2,0 [1,2;3,4]
	Leberkomplikationen	12	154	0,70	1,3 [0,7;2,4]	1,4 [0,6;3,1]
	Allergische Reaktionen	6	129	0,11	0,8 [0,2;3,0]	0,8 [0,2;3,0]
	Übelkeit/Erbrechen	7	114	0,00	1,1 [0,2;7,1]	1,1 [0,2;7,8]
	Anämie	3	20	1,30	2,6 [0,5;13,4]	2,6 [0,5;13,4]
	Thrombozytopenie	4	41	0,47	1,7 [0,4;7,7]	1,7 [0,4;7,7]
Gastrointestinale Blutung	6	931	49,93	0,1 [0,1;0,2]	0,1 [0,1;0,2]	
Pankreatitis	3	37	0,05	1,4 [0,1;26,7]	1,4 [0,1;26,7]	

### *AT1-Rezeptor-Antagonisten*

Bei AT1-Rezeptor Antagonisten waren Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und Nierenkomplikationen auffällig.

		UAWs bei AT1-Rezeptor-Antagonisten	UAWs bei allen anderen AM in der Datenbank	$\chi^2$	PRR	POR
Alle AT1-Rezeptor-Antagonisten zusammen C09 und C09D	Alle UAW insgesamt	61	5387	-	-	-
	Hypotonie	10	151	34,25	5,8 [3,2;10,4]	6,8 [3,6;12,9]
	Synkope	10	255	15,29	3,5 [1,9;6,6]	3,9 [2,0;7,7]
	Bradykardie	3	414	0,32	0,6 [0,1;3,5]	0,6 [0,1;3,5]
	Hyperkaliämie	6	118	12,60	4,5 [2,0;10,3]	4,9 [2,0;11,8]
	Nierenkomplikationen	6	149	8,50	3,6 [1,5;8,5]	3,8 [1,5;9,3]
	Gastrointestinale Blutung	4	933	4,18	0,4 [0,2;1,0]	0,3 [0,1;1,0]

### Digitalisglykoside

Bei Digitalisglykosiden waren folgende UAWs auffällig: Bradykardie, Synkope, AV-Block, SA-Block, Arrhythmie, Asystolie, Erbrechen/Übelkeit und Überdosierung.

		UAWs bei Digitalisglykosiden	UAWs bei allen anderen AM in der Datenbank	$\chi^2$	PRR	POR
Alle Digitalisglykoside zusammen	Alle UAW insgesamt	295	5153	-	-	-
		130	287	579,64		13,4 [10,8;16,6]
	Synkope	27		11,43	2,0 [1,3;3,0]	2,1 [1,4;3,2]
	AV-Block	22	33	123,03	11,6 [7,5;17,9]	12,5 [8,0;19,5]
	Arrhythmie	10	49	13,30	3,6 [1,8;7,2]	3,7 [1,8;7,5]
	Asystolie	7	16	23,54	7,6 [3,3;17,2]	7,8 [3,4;17,9]
	Tachykardie	6	72	0,41	1,5 [0,4;5,2]	1,5 [0,4;5,2]
	SA-Block	3	3	15,41	17,5 [4,2;73,1]	17,6 [4,2;73,7]
	Erbrechen/Übelkeit	27	94	65,67	5,0 [3,4;7,4]	5,4 [3,6;8,1]
	Überdosierung	20	35	97,89	10,0 [6,3;15,8]	10,6 [6,6;16,9]
Digitoxin C01AA04	Alle UAW insgesamt	284	5164	-	-	-
	Bradykardie	126	291	565,84	7,9 [6,7;9,4]	13,4 [10,8;16,6]
	Synkope	25	240	9,17	1,9 [1,3;2,9]	2,0 [1,3;3,1]
	AV-Block	22	33	129,05	12,1 [7,9;18,6]	13,1 [8,4;20,4]
	Arrhythmie	10	49	14,31	3,7 [1,9;3,7]	3,8 [1,9;7,6]
	Asystolie	7	16	24,83	8,0 [3,5;18,1]	8,1 [3,6;18,4]
	Tachykardie	5	73	0,05	1,2 [0,2;5,9]	1,2 [0,2;5,9]
	Erbrechen/Übelkeit	26	95	63,01	5,0 [3,4;7,4]	5,4 [3,6;8,2]
	Überdosierung	19	36	90,84	9,6 [6,0;15,3]	10,2 [6,3;16,4]
Digoxin C01A02, C01AA05	Alle UAW insgesamt	11	5437	-	-	-
	Bradykardie	4	413	9,11	4,8 [1,7;13,3]	7,0 [2,0;24,8]

## Nitrate und Molsidomin

Bei Nitraten und Molsidomin auffällig waren: Hypotonie, Synkope, Bradykardie und Arrhythmie.

		UAWs bei Nitraten und Molsidomin	UAWs bei allen anderen AM in der Datenbank	$\chi^2$	PRR	POR
Alle Nitrate zusammen	Alle UAW insgesamt	106	5342	-	-	-
	Hypotonie	15	146	43,35	5,2 [3,2;8,5]	5,9 [3,5;10,0]
	Synkope	31	234	133,54	6,7 [4,9;9,3]	9,0 [6,2;13,1]
	Bradykardie	27	390	46,02	3,5 [2,4;5,0]	4,3 [2,8;6,6]
	Arrhythmie	4	55	4,97	3,7 [1,2;11,7]	3,8 [1,2;12,3]
	Gastrointestinale Blutung	11	926	3,06	0,6 [0,3;1,1]	0,6 [0,3;1,1]
	Erbrechen/Übelkeit	3	118	0,01	1,3 [0,0;222,5]	1,3 [0,0;222,5]
Glyceroltrinitrat C01DA02	Alle UAW insgesamt	21	5427	-	-	-
	Hypotonie	5	156	25,09	8,3 [3,6;19,0]	10,6 [4,2;26,7]
	Synkope	10	255	74,26	10,1 [6,0;17,1]	18,4 [9,5;35,7]
	Bradykardie	5	412	5,66	3,1 [1,2;7,9]	3,8 [1,3;11,4]
ISDN C01DA08	Alle UAW insgesamt	42	5406	-	-	-
	Hypotonie	5	156	8,89	4,1 [1,6;10,4]	4,5 [1,7;12,1]
	Synkope	10	255	28,83	5,0 [2,8;9,0]	6,3 [3,2;12,3]
	Bradykardie	12	405	23,30	3,8 [2,2;6,5]	4,9 [2,6;9,3]
	Gastrointestinale Blutung	6	931	0,09	0,8 [0,2;3,4]	0,8 [0,2;3,4]
ISMN C01DA14	Alle UAW insgesamt	25	5423	-	-	-
	Synkope	6	259	15,94	5,0 [2,3;11,0]	6,3 [2,6;15,6]
	Bradykardie	10	407	32,72	5,3 [3,0;9,4]	8,2 [4,0;16,9]
	Gastrointestinale Blutung	3	934	0,18	0,7 [0,1;3,6]	0,7 [0,1;3,6]
pentaerythryl-tetranitrat C01DA05	Alle UAW insgesamt	18	5430	-	-	-
	Hypotonie	4	157	17,12	7,7 [2,9;20,2]	9,6 [3,3;28,0]
	Synkope	5	260	15,82	5,8 [2,4;13,8]	7,6 [2,8;20,6]
	Arrhythmie	3	56	27,65	16,2 [5,7;45,7]	19,2 [6,4;57,8]
Molsidomin C01DX12	Alle UAW insgesamt	25	5423	-	-	-
	Hypotonie	7	154	46,51	9,9 [5,1;19,1]	13,3 [6,3;28,0]
	Synkope	7	258	24,25	5,9 [2,9;12,0]	7,8 [3,4;17,7]
	Bradykardie	3	414	0,20	1,6 [0,2;12,6]	1,6 [0,2;12,6]
	Gastrointestinale Blutung	3	934	0,18	0,7 [0,1;3,6]	0,7 [0,1;3,6]

## Diuretika

Bei Diuretika waren folgende Nebenwirkungen auffällig: Exsikkose, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperglykämie, Nierenkomplikationen, Hypotonie und Überdosierung.

		UAWs bei Diuretika	UAWs bei allen anderen AM in der Datenbank	$\chi^2$	PRR	POR
Alle Diuretika zusammen	Alle UAW insgesamt	543	4905	-	-	-
	Exsikkose	38	12	237,84	28,6 [18,7;43,8]	30,7 [19,9;47,4]
	Hyperkaliämie	70	54	300,27	11,7 [8,9;15,5]	13,3 [9,9;17,8]
	Hypokaliämie	56	16	366,27	31,6 [22,2;45,0]	35,1 [24,4;50,5]
	Hyponatriämie	6	5	19,69	10,8 [3,8;30,9]	10,9 [3,8;31,3]
	Embolie	6	13	7,65	4,2 [1,5;11,6]	4,2 [1,5;11,6]
	Thrombose	3	67	1,95	0,4 [0,1;1,4]	0,4 [0,1;1,4]
	Diabetes mellitus	5	20	1,81	2,3 [0,7;7,7]	2,3 [0,7;7,7]
	Hyperglykämie	7	9	16,81	7,0 [2,8;17,7]	7,1 [2,8;18,1]
	Hypoglykämie	12	840	81,31	0,1 [0,1;0,2]	0,1 [0,1;0,2]
	Nierenkomplikationen	49	106	80,84	4,2 [3,1;5,7]	4,5 [3,2;6,2]
	Hypotonie	45	116	57,74	3,5 [2,5;4,8]	3,7 [2,6;5,2]
	Synkope	40	225	7,57	1,6 [1,1;2,2]	1,7 [1,2;2,5]
	Bradykardie	32	385	2,38	0,8 [0,6;1,1]	0,7 [0,4;1,1]
	Tachykardie	5	73	0,75	0,6 [0,2;1,9]	0,6 [0,2;1,9]
	AV-Block	7	48	0,21	1,3 [0,4;4,0]	1,3 [0,4;4,0]
	Orthostatische Beschwerden	7	48	0,21	1,3 [0,4;4,0]	1,3 [0,4;4,0]
	Leberkomplikationen	8	158	4,48	0,5 [0,3;1,0]	0,4 [0,2;0,9]
	Pankreatitis	3	37	0,07	0,7 [0,0;9,8]	0,7 [0,0;9,8]
	Panzytopenie	4	43	0,01	0,8 [0,0;63,5]	0,8 [0,0;63,5]
	Gastrointestinale Blutung	15	922	87,14	0,1 [0,1;0,2]	0,1 [0,1;0,2]
	Allergische Reaktionen	4	131	6,79	0,3 [0,1;0,7]	0,3 [0,1;0,7]
Übelkeit/Erbrechen	10	111	0,23	0,8 [0,3;2,0]	0,8 [0,3;2,0]	
Überdosierung	14	41	13,16	3,1 [1,7;5,7]	3,1 [1,7;5,7]	

## NSAIDs

Bei NSAIDs waren gastrointestinale Ulcerationen und Blutungen und inflammatorische gastrointestinale Reaktionen, bei Ibuprofen zusätzlich Leberkomplikationen auffällig.

		UAWs bei NSAID	UAWs bei allen anderen AM in der Datenbank	$\chi^2$	PRR	POR
<b>NSAID zusammen</b>	Alle UAW insgesamt	393	5055	-	-	-
	GI Ulcerationen und Blutungen	248	861	474,58	3,7 [3,3;4,2]	8,3 [6,9;10,0]
	Inflammatorische GI Reaktionen	48	192	59,34	3,2 [2,4;4,3]	3,5 [2,5;4,8]
	Diarrhöe	5	62	0,03	1,0 [0,9;1,1]	1,0 [1,0;1,0]
	Allergische Reaktionen	12	123	0,35	1,3 [0,5;3,1]	1,3 [0,5;3,1]
	Leberkompli- kationen	11	155	0,02	0,9 [0,2;3,9]	0,9 [0,2;3,9]
	Nierenkompli- kationen	10	145	0,05	0,9 [0,4;2,3]	0,9 [0,4;2,3]
	Nicht GI Blutungen	8	182	2,21	0,6 [0,3;1,2]	0,6 [0,3;1,2]
	Thrombozytopenie	4	41	0,02	1,3 [0,0;49,3]	1,3 [0;49,3]
	Anämie	3	20	0,46	1,9 [0,3;12,1]	1,9 [0,3;12,1]
	Hyperkaliämie	4	120	2,44	0,4 [0,1;1,3]	0,4 [0,1;1,3]
	Hypoglykämie	5	847	65,09	0,1 [0,1;0,2]	0,1 [0,1;0,2]
	Übelkeit/Erbrechen	4	117	2,26	0,4 [0,1;1,3]	0,4 [0,1;1,3]
<b>Indometacin M01AB01</b>	Alle UAW insgesamt	32	5416	-	-	-
	GI Ulcerationen und Blutungen	24	1085	55,94	3,7 [2,6;5,2]	12,0 [6,3;23,0]
	Inflammatorische GI Reaktionen	3	237	0,89	2,1 [0,4;9,8]	2,3 [0,4;13,0]

		UAWs bei NSAID	UAWs bei allen anderen AM in der Datenbank	$\chi^2$	PRR	POR
<b>Diclofenac M01AB05</b>	Alle UAW insgesamt	200	5248	-	-	-
	GI Ulcerationen und Blutungen	137	972	293,76	3,7 [3,2;4,3]	9,6 [7,4;12,4]
	Inflammatorische GI Reaktionen	22	218	19,85	2,6 [1,7;4,0]	2,9 [1,8;4,6]
	Diarrhöe	4	63	0,46	1,7 [0,4;7,9]	1,7 [0,4;7,9]
	Allergische Reaktionen	7	128	0,51	1,4 [0,6;3,5]	1,5 [0,5;4,6]
	Leberkompli- kationen	3	163	1,18	0,5 [0,1;1,7]	0,5 [0,1;1,7]
	Nierenkompli- kationen	4	151	0,27	0,7 [0,2;2,7]	0,7 [0,2;2,7]
	Nicht GI Blutungen	5	185	0,34	0,7 [0,2;2,3]	0,7 [0,2;2,3]
	Hyperkaliämie	3	121	0,26	0,7 [0,2;2,8]	0,6 [0,1;4,3]
	Hypoglykämie	4	848	28,21	0,1 [0,0;0,2]	0,1 [0,0;0,2]
<b>Ibuprofen M01AE01</b>	Alle UAW insgesamt	68	5380	-	-	-
	GI Ulcerationen und Blutungen	38	1071	51,41	2,8 [2,1;3,7]	5,1 [3,3;8,0]
	Inflammatorische GI Reaktionen	14	226	39,02	4,9 [3,0;8,1]	5,9 [3,4;10,3]
	Allergische Reaktionen	3	132	0,41	1,8 [0,3;10,9]	1,8 [0,3;10,9]
	Leberkompli- kationen	6	160	5,92	3,0 [1,2;7,3]	3,2 [1,3;8,2]



## COX-2-Hemmer

Auffällig bei COX-2-Hemmern (Meloxicam und Coxibe) waren nur gastrointestinale Ulcerationen und Blutungen.

		UAWs bei COX-2- Hemmern	UAWs bei allen anderen AM in der Datenbank	$\chi^2$	PRR	POR
Celecoxib und Rofecoxib zusammen	Alle UAW insgesamt	62	5386	-	-	-
	GI Ulcerationen und Blutungen	32	1077	35,87	2,6 [1,9;3,6]	4,3 [2,7;6,9]
	Inflammatorische GI Reaktionen	4	236	0,23	1,5 [0,3;7,9]	1,5 [0,3;7,9]
	Nierenkomplikationen	4	151	1,78	2,3 [0,7;7,8]	2,4 [0,7;8,7]
Celecoxib M01AH01	Alle UAW insgesamt	11	5437	-	-	-
	GI Ulcerationen und Blutungen	5	1104	2,87	2,2 [0,9;5,5]	3,3 [0,8;13,1]
Rofecoxib M01AH02	Alle UAW insgesamt	51	5397	-	-	-
	GI Ulcerationen und Blutungen	27	1082	31,72	2,6 [1,9;3,6]	4,5 [2,7;7,6]
	Inflammatorische GI Reaktionen	4	236	0,74	1,8 [0,5;5,7]	1,9 [0,4;8,2]
	Nierenkomplikationen	4	151	3,01	2,8 [0,9;9,0]	3,0 [0,9;10,4]
Meloxicam M01AC0	Alle UAW insgesamt	9	5439	-	-	-
	GI Ulcerationen und Blutungen	5	1104	4,89	2,7 [1,1;6,5]	4,9 [1,2;20,0]

## Statine

Bei der PRR/POR-Analyse von Statinen wurde wegen sehr seltener Ereignisse selbst einzelne Myopathie-Meldungen betrachtet. Für die gesamte Gruppe auffällig waren Rhabdomyolyse, Myalgie und Leberkomplikationen. Mit Ausnahme von Pravastatin und Atorvastatin waren Rhabdomyolyse oder/und Myalgie auch bei den einzelnen Statinen auffällig.

		UAWs bei Statinen	UAWs bei allen anderen AM in der Datenbank	$\chi^2$	PRR	POR
Alle Statine zusammen	Alle UAW insgesamt	38	5410	-	-	-
	Rhabdomyolyse	5	12	163,54	59,3 [31,7;110,9]	68,2 [35,7;130,3]
	Myalgie	3	5	107,97	85,4 [36,9;197,6]	92,7 [34,9;217,8]
	Leberkomplikationen	7	159	25,60	6,3 [3,1;12,9]	7,5 [3,4;16,4]
	Gastrointestinale Blutung	5	932	0,20	0,8 [0,3;2,1]	0,7 [0,1;3,3]
Simvastatin C10AA01	Alle UAW insgesamt	6	5442	-	-	-
	Rhabdomyolyse	2	15	117,69	120,9 [50,8;287,5]	180,9 [70,7;462,7]
	Myalgie	1	7	27,45	129,6 [21,0;799,7]	155,3 [23,5;1025,4]
Cerivastatin C10AA06	Alle UAW insgesamt	3	5445	-	-	-
	Rhabdomyolyse	2	15	238,24	242,0 [120,5;485,9]	724,0 [313,8;1670,6]
	Myalgie	1	7	55,87	259,3 [60,4;1114]	388,4 [81,3;1854,6]
Lovastatin C10AA02	Alle UAW insgesamt	2	5446	-	-	-
	Myalgie	1	7	84,28	389,0 [108,9;1390]	777,0 [187,6;3217,5]
Fluvastatin C10AA04	Alle UAW insgesamt	6	5442	-	-	-
	Rhabdomyolyse	1	16	12,42	56,7 [6,0;535,6]	67,8 [6,5;707,4]
Atorvastatin C10AA05	Alle UAW insgesamt	15	5433	-	-	-
	Leberkomplikationen	4	162	20,95	8,9 [3,5;22,7]	11,8 [4,1;34,0]
	Gastrointestinale Blutung	3	934	0,01	1,2 [0,0;42,8]	1,2 [0,0;42,8]

### *Systemische Glucocorticoide*

Bei systemischen Glucocorticoiden waren auffällig: inflammatorische gastrointestinale Reaktionen, Hyperglykämie, Diabetes mellitus, Osteoporose, Thrombosen, Infektionen und Morbus Cushing.

		UAWs bei Glucocorticoiden	UAWs bei allen anderen AM in der Datenbank	$\chi^2$	PRR	POR
Systemische Glucocorticoide (H02AB)	Alle UAW insgesamt	128	5320	-	-	-
	GI Ulcerationen und Blutungen	38	1071	6,46	1,5 [1,1;2,1]	1,7 [1,1;2,6]
	Inflammatorische GI Reaktionen	13	227	8,94	2,4 [1,4;4,3]	2,5 [1,4;4,6]
	Diabetes mellitus	13	12	248,56	45,0 [28,0;72,2]	50,0 [30,7;81,3]
	Hyperglykämie	4	12	26,67	13,9 [5,1;37,7]	14,3 [5,2;39,2]
	Infektionen	11	29	100,33	15,8 [9,2;27,1]	17,2 [9,9;30,0]
	Osteoporose	6	2	153,97	124,7 [58,2;267,3]	130,8 [60,6;282,4]
	Thrombosen	9	64	27,86	5,8 [3,0;11,1]	6,2 [3,1;12,2]
	Morbus Cushing	2	4	13,43	20,8 [4,1;105,4]	21,1 [4,1;107,8]

## Orale Antidiabetika

Die Mehrheit der UAW-Meldungen bei oralen Antidiabetika betraf Hypoglykämie, die bei allen Substanzen außer Repaglinid auffällig war.

		UAWs bei oralen Antidiabetika	UAWs bei allen anderen AM in der Datenbank	$\chi^2$	PRR	POR
Alle orale Antidiabetika zusammen	Alle UAW insgesamt	222	5226	-	-	-
	Hypoglykämie	194	658	897,37	6,9 [6,1;7,8]	48,1 [37,3;62,0]
	Diarrhöe	4	63	0,23	1,5 [0,3;7,9]	1,5 [0,3;7,9]
	Leberkomplikationen	3	163	1,69	0,4 [0,1;1,6]	0,4 [0,1;1,6]
Metformin A10BA02	Alle UAW insgesamt	54	5394	-	-	-
	Hypoglykämie	48	804	216,24	6,0 [4,7;7,6]	45,7 [27,5;76,1]
Glibenclamid A10BB01	Alle UAW insgesamt	107	5341	-	-	-
	Hypoglykämie	100	752	494,99	6,6 [5,6;7,8]	87,2 [58,8;129,3]
Glimepirid A10BB12	Alle UAW insgesamt	32	5416	-	-	-
	Hypoglykämie	26	826	100,09	5,3 [3,8;7,3]	24,1 [12,9;45,0]
Acarbose A10BF01	Alle UAW insgesamt	19	5429	-	-	-
	Hypoglykämie	16	836	62,84	5,5 [3,6;8,4]	29,3 [12,7;67,5]
Repaglinid (A10BX02)	Alle UAW insgesamt	6	5442	-	-	-
	Hypoglykämie	3	849	3,08	3,2 [0,9;11,7]	5,4 [0,8;35,5]

## Insuline

Ähnlich wie bei oralen Antidiabetika betraf die absolute Mehrzahl der identifizierten UAWs bei Insulinen Hypoglykämie. Dabei wurden bei einigen Einzelsubstanzen ausschließlich Hypoglykämie-UAWs identifiziert, was dazu führt, dass die POR nicht berechnet werden kann.

		UAWs bei Insulinen	UAWs bei allen anderen AM in der Datenbank	$\chi^2$	PRR	POR
Alle Insuline zusammen	Alle UAW insgesamt	365	5083	-	-	-
	Hypoglykämie	361	491	2049,10	10,2 [9,2;11,3]	844,0 [630,4;1129,9]
Insulin human, schnell wirkend A10AB01	Alle UAW insgesamt	115	5333	-	-	-
	Hypoglykämie	114	738	614,28	7,2 [6,2;8,4]	709,8 [422,3;1192,9]
Insulin lispro, schnell wirkend A10AB04	Alle UAW insgesamt	8	5440	-	-	-
	Hypoglykämie	6	846	17,13	4,8 [2,3;10,1]	16,3 [4,3;61,1]
Insulin aspart, schnell wirkend A10AB05	Alle UAW insgesamt	8	5440	-	-	-
	Hypoglykämie	8	844	37,05	6,4 [3,5;11,6]	nicht berechenbar
Insulin human, intermediär wirkend A10AC01	Alle UAW insgesamt	77	5371	-	-	-
	Hypoglykämie	76	776	402,09	6,8 [5,6;8,2]	450,0 [247,7;817,6]
Insulin human, schnell und intermediär wirkend A10AD01	Alle UAW insgesamt	140	5308	-	-	-
	Hypoglykämie	140	712	768,58	7,5 [6,5;8,6]	nicht berechenbar
Insulin glargin, lang wirkend A10AE04	Alle UAW insgesamt	8	5440	-	-	-
	Hypoglykämie	8	844	37,05	6,4 [3,5;11,6]	nicht berechenbar

## Thrombozytenaggregationshemmer

Bei niedrigdosierter Acetylsalicylsäure waren sowohl gastrointestinale Ulcerationen und Blutungen als auch inflammatorische gastrointestinale Reaktionen auffällig, bei Clopidogrel und Ticlopidin nur gastrointestinale Ulcerationen und Blutungen.

		UAWs bei Thrombozytenaggregationshemmern	UAWs bei allen anderen AM in der Datenbank	$\chi^2$	PRR	POR
Alle Thrombozytenaggregationshemmer zusammen	Alle UAW insgesamt	482	4966	-	-	-
	GI Ulcerationen und Blutungen	311	798	633,25	4,0 [3,6;4,5]	9,5 [8,0;11,3]
	Inflammatorische GI Reaktionen	57	183	67,22	3,2 [2,4;4,2]	3,5 [2,6;4,7]
	Nicht gastrointestinale Blutungen	26	164	5,11	1,6 [1,1;2,4]	1,7 [1,1;2,7]
	Allergische Reaktionen	5	130	3,91	0,4 [0,2;1,0]	0,4 [0,2;1,0]
	Übelkeit/Erbrechen	6	115	1,85	0,5 [0,2;1,4]	0,5 [0,2;1,4]
	Diarrhöe	5	62	0,03	0,8 [0,1;10,0]	0,8 [0,1;10,0]
	Hypoglykämie	44	808	16,45	0,6 [0,5;0,8]	0,5 [0,4;0,7]
	Nierenkomplikationen	7	148	3,18	0,5 [0,2;1,1]	0,5 [0,2;1,1]
	Leberkomplikationen	5	161	6,50	0,3 [0,1;0,8]	0,3 [0,1;0,8]
ASS<100mg (B01AC06)	Alle UAW insgesamt	389	5059	-	-	-
	GI Ulcerationen und Blutungen	243	866	455,44	3,6 [3,2;4,0]	8,1 [6,7;9,8]
	Inflammatorische GI Reaktionen	50	190	68,85	3,4 [2,5;4,5]	3,8 [2,8;5,2]
	Nicht gastrointestinale Blutungen	19	171	2,00	1,4 [0,9;2,2]	1,5 [0,9;2,6]
	Übelkeit/Erbrechen	3	118	3,37	0,3 [0,1;1,1]	0,3 [0,1;1,1]
	Diarrhöe	4	63	0,02	0,8 [0,0;17,6]	0,8 [0,0;17,6]
	Hypoglykämie	44	808	5,60	0,7 [0,5;0,9]	0,7 [0,5;0,9]
	Nierenkomplikationen	7	148	1,27	0,6 [0,2;1,5]	0,6 [0,2;1,5]
	Leberkomplikationen	3	163	6,54	0,2 [0,1;0,7]	0,2 [0,1;0,7]

		UAWs bei Thrombozytenaggregationshemmern	UAWs bei allen anderen AM in der Datenbank	$\chi^2$	PRR	POR
<b>Clopidogrel (B01AC04)</b>	Alle UAW insgesamt	73	5375	-	-	-
	GI Ulcerationen und Blutungen	54	1055	127,87	3,8 [3,0;4,8]	11,6 [7,6;17,7]
	Inflammatorische GI Reaktionen	5	235	0,54	1,6 [0,5;5,6]	1,6 [0,5;5,6]
	Nicht gastrointestinale Blutungen	6	184	3,60	2,4 [1,0;5,9]	2,5 [1,0;6,4]
	Allergische Reaktionen	3	132	0,27	1,7 [0,2;12,6]	1,7 [0,2;12,6]
<b>Ticlopidin B01AC05</b>	Alle UAW insgesamt	14	5434	-	-	-
	GI Ulcerationen und Blutungen	11	1098	25,85	3,9 [2,3;6,6]	14,5 [5,2;40,7]

### *Antithrombotische Mittel*

Beim Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon waren Hämorrhagie/Blutung und Anämie, bei niedermolekularen Heparinen Hämorrhagie/Blutung und Thrombozytopenie und bei Standardheparin nur Thrombozytopenie auffällig.

		UAWs bei Antithrombotika	UAWs bei allen anderen AM in der Datenbank	$\chi^2$	PRR	POR
<b>Phenprocoumon B01AA04</b>	Alle UAW insgesamt	250	5198	-	-	-
	Hämorrhagie/Blutung	218	1081	575,57	4,2 [3,7;4,7]	25,9 [19,9;33,8]
	Leberkomplikationen	8	158	0,01	1,1 [0,2;7,1]	1,1 [0,2;7,1]
	Anämie	5	18	11,83	5,8 [2,1;15,8]	5,9 [2,1;16,2]
	Inflammatorische GI Reaktionen	4	236	4,22	0,4 [0,2;1,0]	0,3 [0,1;0,9]
<b>subcutanes Standardheparin B01AB01</b>	Alle UAW insgesamt	9	5439	-	-	-
	Hämorrhagie/Blutung	4	1295	1,12	1,9 [0,6;6,2]	2,6 [0,4;15,3]
	Thrombozytopenien	4	41	159,44	59 [31,3;111,1]	105,3 [51,1;216,9]
<b>LMH (B01AB04 bis B01AB10 und B01AB13)</b>	Alle UAW insgesamt	24	5424	-	-	-
	Hämorrhagie/Blutung	19	1280	37,63	3,4 [2,3;5,0]	12,3 [5,5;27,4]
	Thrombozytopenien	4	41	55,70	22,0 [9,8;49,5]	26,3 [11,1;62,1]



## Antibiotika

Bei der gesamten Antibiotika-Gruppe waren Colitis, Diarrhöe, allergische Reaktionen und Leukozytopenie auffällig, bei den einzelnen Antibiotika wegen der kleineren Fallzahl nur Colitis und/oder allergische Reaktionen.

		UAWs bei Antibiotika	UAWs bei allen anderen AM in der Datenbank	$\chi^2$	PRR	POR
Antibiotika zusammen (J01)	Alle UAW insgesamt	240	5208	-	-	-
	Colitis	70	32	1002,57	47,5 [37,4;60,3]	66,6 [51,4;86,4]
	Allergische Reaktionen	41	94	215,34	9,5 [7,0;12,8]	11,2 [8,1;15,5]
	Diarrhöe	23	44	137,12	11,3 [7,5;17,0]	12,4 [8,1;18,9]
	Gastrointestinale Blutung	15	922	20,34	0,4 [0,3;0,6]	0,3 [0,2;0,5]
	Nicht gastrointestinale Blutung	5	185	1,07	0,6 [0,2;1,6]	0,6 [0,2;1,6]
	Leberkomplikationen	12	154	2,59	1,7 [0,9;3,2]	1,7 [0,9;3,2]
	Nierenkomplikationen	11	144	2,13	1,7 [0,8;3,5]	1,7 [0,8;3,5]
	Übelkeit/Erbrechen	6	115	0,01	1,1 [0,2;7,1]	1,1 [0,2;7,1]
	Leukozytopenie	5	21	10,33	5,2 [1,9;14,2]	5,3 [1,9;14,7]
	Thrombozytopenie	4	41	1,23	2,1 [0,6;7,8]	2,1 [0,6;7,8]
Amoxicillin J01CA04, J01CR02	Alle UAW insgesamt	16	5432	-	-	-
	Colitis	3	99	16,52	10,3 [3,3;31,7]	12,4 [3,7;41,8]
	Allergische Reaktionen	6	129	67,56	15,8 [8,2;30,5]	24,7 [11,5;53,1]
	Gastrointestinale Blutung	4	933	0,25	1,5 [0,3;7,4]	1,6 [0,3;10,1]
Cotrimoxazol J01EE01	Alle UAW insgesamt	17	5431	-	-	-
	Allergische Reaktionen	4	98	32,51	13,0 [5,4;31,4]	16,7 [6,3;44,0]
Clarithromycin J01FA09	Alle UAW insgesamt	11	5437	-	-	-
	Colitis	5	97	91,42	25,5 [13,1;49,5]	45,9 [20,9;100,6]
Ciprofloxacin J01MA02	Alle UAW insgesamt	15	5433	-	-	-
	Colitis	4	98	37,71	14,8 [6,3;35,0]	19,8 [7,6;51,3]

### Einzelne nichtopioide Analgetika

Bei Acetylsalicylsäure waren gastrointestinale Ulcerationen und Blutungen und inflammatorische gastrointestinale Reaktionen, bei Paracetamol nur allergische Reaktionen und bei Metamizol allergische Reaktionen, Nierenkomplikationen und hämatologische Reaktionen (Leukozytopenie und Agranulozytose) auffällig.

		UAWs bei Analgetika	UAWs bei allen anderen AM in der Datenbank	$\chi^2$	PRR	POR
<b>ASS &gt; 100mg N02BA01</b>	Alle UAW insgesamt	145	5303	-	-	-
	GI Ulcerationen und Blutungen	98	1011	201,98	3,5 [2,9;4,2]	8,9 [6,6;12,0]
	Inflammatorische GI Reaktionen	13	227	6,29	2,1 [1,2;3,8]	2,2 [1,2;4,1]
	Nicht GI Blutungen	5	185	0,04	1,0 [0,9;1,1]	1,0 [1,0;1,0]
	Thrombozytopenie	3	42	1,47	2,6 [0,6;12,2]	2,6 [0,6;12,2]
	Allergische Reaktionen	5	130	0,24	1,4 [0,4;5,4]	1,4 [0,4;5,4]
	Hypoglykämie	6	846	14,05	0,3 [0,2;0,6]	0,2 [0,1;0,5]
	Leberkompli- kationen	3	163	0,20	0,7 [0,1;3,3]	0,7 [0,1;3,3]
	Nierenkompli- kationen	3	152	0,10	0,7 [0,1;6,4]	0,7 [0,1;6,4]
	Übelkeit/Erbrechen	3	118	0,03	0,9 [0,3;3,0]	0,9 [0,3;3,0]
<b>Paracetamol N02BE01</b>	Alle UAW insgesamt	26	5422	-	-	-
	Allergische Reaktionen	7	128	54,84	11,4 [6,0;21,7]	15,2 [7,4;31,2]
	GI Ulcerationen und Blutungen	7	1102	0,35	1,3 [0,5;3,1]	1,4 [0,5;4,3]
	Leberkompli- kationen	3	163	3,82	3,8 [1,0;14,5]	4,2 [1,0;17,7]
<b>Metamizol N02BB02</b>	Alle UAW insgesamt	31	5417	-	-	-
	Allergische Reaktionen	7	128	44,11	9,6 [4,9;18,7]	12,1 [5,8;25,3]
	Agranulozytose	3	9	87,29	58,2 [24,8;136,5]	64,4 [26,9;154,3]
	Leukozytopenie	3	23	37,79	22,8 [8,4;61,8]	25,1 [9,0;70,1]
	Nierenkompli- kationen	5	150	15,36	5,8 [2,4;14,0]	6,8 [2,6;17,7]

### *Antidepressiva, Neuroleptika und Tranquillantien*

Bei Neuroleptika waren malignes neuroleptisches Syndrom und Parkinsonismus, bei Antidepressiva Synkope und Leberkomplikationen auffällig, wohin gegen bei Tranquillantien keine UAW auffällig waren. Die einzigen Meldungen in der Datenbank über das maligne neuroleptische Syndrom betrafen Neuroleptika. In diesem Fall ist die Auffälligkeit zweifellos gegeben, mathematisch kann jedoch weder POR noch PRR berechnet werden.

		UAWs bei der ausgewählten AM-Gruppe	UAWs bei allen anderen AM in der Datenbank	$\chi^2$	PRR	POR
Alle Neuroleptika zusammen exkl. Lithium N05A exkl. N05AN	Alle UAW insgesamt	42	5406	-	-	-
	Malignes neuroleptisches Syndrom	4	0	nicht berechenbar	nicht berechenbar	nicht berechenbar
	Parkinsonismus	4	1	313,54	514,9 [258;1028]	568,9 [281,9;1148,1]
	Synkope	4	261	1,10	2,0 [0,5;7,3]	2,1 [0,5;8,4]
	Hypoglykämie	4	848	0,78	0,6 [0,2;1,9]	0,6 [0,2;1,9]
Antidepressiva zusammen N06A	Alle UAW insgesamt	55	5393	-	-	-
	Synkope	10	255	18,49	3,8 [2,1;7,0]	4,5 [2,3;8,9]
	Bradykardie	4	413	0,02	0,9 [0,2;3,9]	0,9 [0,2;3,9]
	Leberkomplikationen	6	160	9,09	3,7 [1,6;8,7]	4,0 [1,6;9,9]
	Gastrointestinale Blutung	4	933	3,17	0,4 [0,1;1,1]	0,4 [0,1;1,1]
Tranquillantien N05B, N05CD	Alle UAW insgesamt	18	5430	-	-	-
	Synkope	3	262	3,18	3,5 [0,9;13,9]	3,9 [0,9;17,4]

## 5 Diskussion

### 5.1 Methodik und Literaturvergleich

Die methodische Stärke des Projektes besteht in der Verbindung des Pharmakovigilanz-Ansatzes der fallbezogenen prospektiven Erfassung von UAW-Fällen mit dem epidemiologischen Ansatz, der auf einer geografisch definierten Population der exponierten (behandelten) Patienten basiert. Daraus resultiert die Möglichkeit einer populationsbezogenen UAW-Inzidenzschätzung.

Ein weiterer Vorteil des Projektes ist eine einheitliche Kausalitätsbewertung potenzieller UAW-Fälle, was essenziell zur Qualitätsverbesserung der im Projekt generierten UAW-Meldungen beiträgt.

Obwohl sich eine Vielzahl von Studien mit der Häufigkeit der zur Krankenhausaufnahmen führenden UAWs beschäftigt, bezieht sich die absolute Mehrheit der Studien auf die gesamte Zahl der Krankenhausaufnahmen. Die Berechnung des Anteils von Krankenhausaufnahmen, die auf eine UAW zurückzuführen sind, berücksichtigt jedoch nicht die Anzahl der Patienten unter Risiko und kann deswegen keine populationsbezogene Inzidenzschätzung ermöglichen. Bis jetzt gibt es nur eine Studie von Hallas et al. aus Dänemark (1992), die mit Hilfe regionaler Arzneimittelverkaufszahlen Inzidenzen von UAWs berechnet hat [30].

Für die Identifizierung der UAW-Fälle wurde in dieser Studie ebenfalls ein Screening der internistischen Krankenhausaufnahmen mit anschließendem Patienteninterview bei Verdacht auf eine UAW durchgeführt. Die Alters- und Geschlechtsstruktur der Patienten mit UAWs in der Studie von Hallas stimmt mit den Ergebnissen des Projektes überein. So betrug der Mittelwert des Alters in dieser Studie 68 Jahre (im Projekt 69 Jahre) und das Verhältnis von Frauen zu Männern lag bei 1,66 (im Projekt bei 1,60). Die Arzneimittelverkaufszahlen wurden in der Studie von Hallas jedoch in DDD (defined daily doses, oder definierten Tagesdosen) gemessen. DDD basiert auf der angenommenen mittleren Dosis eines Arzneimittels pro Tag, die für die Hauptindikation bei Erwachsenen (70 kg) angewendet wird. Da die Tagesdosen und die Dauer der Einnahme bei verschiedenen Indikationen stark variieren, lässt sich die Anzahl der behandelten Patienten nicht zuverlässig ermitteln und damit keine direkte Transformation der Ergebnisse durchführen. Zudem eignen sich DDD nicht als Nenner, da UAW meist nicht mit konstantem Risiko über die Einnahmezeit hinweg auftreten.

## 5.2 Inzidenzschätzung

Bezüglich der UAW-Inzidenzschätzung sollte man jedoch folgende Aspekte beachten:

### *Potenzielle Untererfassung*

Zur UAW-Identifizierung wurde ein standardisiertes Screening aller neu aufgenommenen Patienten in den Abteilungen für Innere Medizin durchgeführt, was eine Möglichkeit der Untererfassung in sich birgt, wenn z. B. einige Patienten mit gastrointestinalen Blutungen in chirurgische Abteilungen eingeliefert wurden.

Ein weiterer kritischer Aspekt bei der UAW-Inzidenzschätzung ist die exakte Bestimmung der zu Grunde liegenden Population. Da die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten, in ein konkretes Krankenhaus eingeliefert zu werden, davon abhängt, wie weit entfernt sich sein Wohnsitz vom Krankenhaus befindet, wurden die zugehörigen Krankenhauseinzugsgebiete definiert, in denen die Arzneimittelexposition mit Hilfe der Apothekenabgabedaten ermittelt wurde.

Natürlich werden auch Patienten außerhalb der definierten Krankenhauseinzugsgebiete wegen einer schwerwiegenden UAW in die Projektkrankenhäuser eingeliefert, diese wurden jedoch bei der Inzidenzberechnung nicht berücksichtigt. Gewisse Schwierigkeiten bereitet die umgekehrte Situation, wenn Patienten aus den Krankenhauseinzugsgebieten in andere, weiter entfernt liegende Krankenhäuser eingeliefert werden. Um die Wahrscheinlichkeit solcher Fälle zu ermitteln und gegebenenfalls entsprechend die Ergebnisse zu korrigieren, würde man die Aufnahmedaten der benachbarten Krankenhäuser benötigen. Doch selbst wenn aus diesem Grunde die UAW-Inzidenzschätzung nicht absolut präzise sein kann, kann angenommen werden, dass die daraus resultierte Untererfassung von UAW-Fällen alle Arzneimittel gleichermaßen betrifft (d. h. kein differenzieller Fehler entsteht) und deswegen der Vergleich zwischen den einzelnen Arzneimitteln nicht verzerrt wird.

Ferner stellten die Apothekenrechenzentren nur Daten zum Arzneimittelverbrauch der verordnungspflichtigen Medikamente zu Verfügung. Arzneimittel, die auch rezeptfrei erhältlich sind (z. B. Acetylsalicylsäure, Ibuprofen) konnten deswegen nicht vollständig erfasst werden. Das bedeutet eine gewisse systematische Überschätzung der berechneten UAW-Inzidenzen von auch rezeptfrei erhältlichen Arzneimitteln, was bei der Interpretation beachtet werden muss.

### *Vorgenommene Korrekturen*

Bezüglich der von den Apothekenrechenzentren zur Verfügung gestellten Arzneimittelverordnungsdaten wurden zwei Korrekturen vorgenommen.

Da nur 77% aller Apotheken in Rostock und 40% aller Apotheken in Weimar an die Apothekenrechenzentren angeschlossen sind, ergab sich die Notwendigkeit einer Korrektur mit den Faktoren 1,3 für Rostock und 2,5 für Weimar. Unter der Annahme, dass sich die Verkaufsspektren

verschiedener Apotheken im Bezug auf verordnungspflichtige Arzneimittel nicht wesentlich unterscheiden, dürfte diese Korrektur zu keinen Verzerrungen führen. Was die gesamte Zahl der Arzneimittelverordnungen in den beiden Regionen anbelangt, so entspricht das Verhältnis zwischen den Einwohnerzahlen in den entsprechenden Einzugsgebieten ziemlich genau dem Verhältnis zwischen den Arzneimittelverbrauchsdaten. Laut Gemeindeverzeichnis des statistischen Bundesamtes betrug im Jahr 2001 die Einwohnerzahl des Einzugsgebietes in Rostock 198.964 und in Weimar 114.822, was ein Verhältnis von **1,7** ergibt. Nach den korrigierten Angaben der Apothekenrechenzentren wurden in den Jahren 2000 bis 2002 2.077.503 Behandlungsfälle aus dem Rostocker Krankenseinzugsgebiet und 1.287.932 Behandlungsfälle aus dem Weimarer Krankenseinzugsgebiet registriert, was einem Verhältnis von **1,6** entspricht.

Die Notwendigkeit einer zweiten Korrektur der Arzneimittelverordnungsdaten ergab sich dadurch, dass bei durchschnittlich 21% der Datensätze die Altersangabe fehlte. Eine Vernachlässigung dieser Verordnungen bei der Berechnung der altersspezifischen Inzidenzen hätte zu einer systematischen Überschätzung geführt. Daher wurden die Verordnungsdaten je Altersklasse proportional auf 100% der Verordnungsdaten hochgerechnet. Obwohl sich die Richtigkeit der Annahme einer proportionalen Verteilung der fehlenden Altersangaben auf die Altersklassen nicht prüfen lässt, ist ein differenzieller Fehler unwahrscheinlich.

### ***Potenzielle Verzerrung beim Inzidenzenvergleich (Confounding)***

Ein wesentlicher Vorteil des Projektes besteht in der Möglichkeit des Vergleichs von UAW-Inzidenzen innerhalb einer Arzneimittelgruppe, was eine große praktische Bedeutung hat. Es sollte aber immer beachtet werden, dass der Inzidenzenvergleich nur zwischen Arzneimitteln mit gleichen Indikationen sinnvoll ist. So können z. B. die signifikant höheren UAW-Inzidenzen bei Sotalol und Carvedilol dadurch erklärt werden, dass im Unterschied zu den anderen Beta-Blockern Sotalol als Antiarrhythmikum und Carvedilol wegen seiner zusätzlichen vasodilatatorischen Wirkung oft bei chronischer Herzinsuffizienz eingesetzt wird.

An dieser Stelle soll auch auf ein spezifisches Problem der ätiologie-orientierten Pharmakoepidemiologie hingewiesen werden, nämlich auf die Verzerrung durch die Art und den Schweregrad der zu Grunde liegenden Erkrankung, die zur Medikamentenverschreibung führte (sogenanntes „confounding by indication“). Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen erhalten potentere aber nicht notwendigerweise riskantere Therapeutika und haben dennoch auf Grund ihrer schweren Grunderkrankung eine größere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Eine ähnliche Situation ist die Verschreibung von als besonders risikoarm geltenden Arzneimitteln bei Risikopatienten. Dies könnte z. B. erklären, dass der geschätzte UAW-Inzidenzwert bei Coxiben (bei den meisten UAWs handelte es sich um gastrointestinale Ulcerationen und Blutungen) höher war als bei Ibuprofen und Diclofenac.

Selbst bei Arzneimitteln mit gleicher Indikation könnte das Verordnungsverhalten der Ärzte eine wichtige Rolle spielen und zum Auftreten des „confounding by indication“ führen. Vergleicht man beispielsweise Talinolol und Metoprolol, so zeigt sich bei Talinolol mit 0,3 [0,1;0,7] zur Krankenhausaufnahme führenden UAWs pro 1.000 behandelten Patienten eine signifikant niedrigere Inzidenz als bei Metoprolol mit entsprechend 1,1 [0,8;1,3]. Für beide selektiven Beta-1-Adrenorezeptor-Antagonisten sind die gleichen Anwendungsdiagnosen in den Fachinformationen aufgeführt, das tatsächliche Verordnungsgeschehen ist allerdings unbekannt. Der Unterschied könnte z. B. dadurch entstanden sein, dass Talinolol vorwiegend jüngeren Patienten mit weniger schweren Erkrankungen verordnet wurde. An Hand der zur Verfügung stehenden Daten konnte lediglich die Altersstruktur der behandelten Patienten überprüft werden. Wie man den folgenden Diagrammen 5–1 und 5–2 entnehmen kann, gab es bezüglich der Alterstruktur der behandelten Patienten keinen signifikanten Unterschied zwischen Talinolol und Metoprolol. Andere potenzielle Störfaktoren, welche die erheblich niedrigere UAW-Inzidenz unter Talinolol bedingen können, müssen noch untersucht werden bevor eine endgültige Aussage über das Risikoprofil der beiden Arzneimittel gemacht werden kann.

**Altersstruktur der mit Talinolol behandelten Patienten**

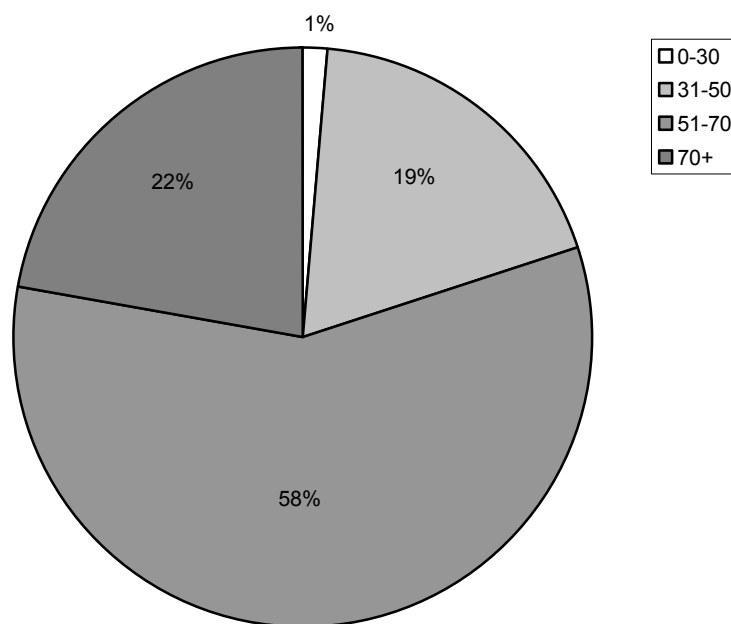


Diagramm 5-1: Altersstruktur der mit Talinolol behandelten Patienten.

### Altersstruktur der mit Metoprolol behandelten Patienten

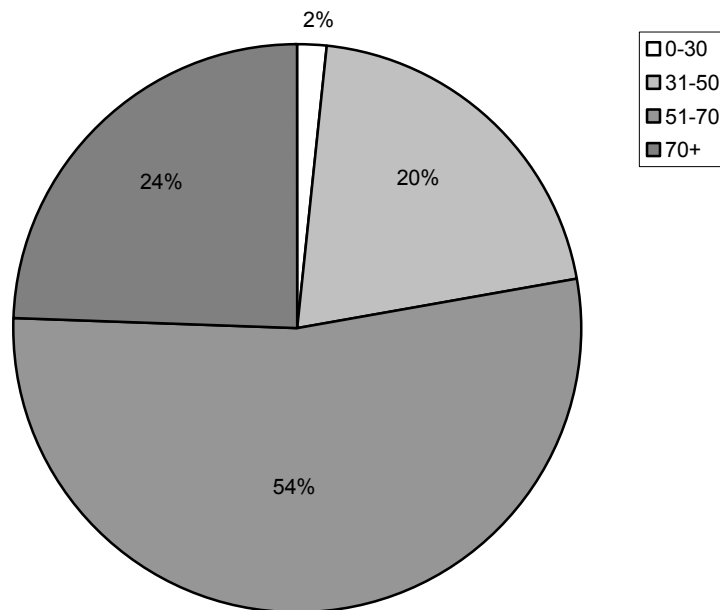


Diagramm 5-2: Altersstruktur der mit Metoprolol behandelten Patienten.

### 5.3 PRR- und POR-Analyse

Wie bereits erwähnt, wird aktuell in der Fachliteratur über mögliche Vorteile der POR gegenüber der PRR diskutiert. Rothman et al. haben postuliert, dass die POR weniger verzerrungsanfällig ist und im Unterschied zur PRR als Schätzer für das Relative Risiko dienen kann, wenn die Daten aus der UAW-Datenbank ähnlich wie die Daten aus einer Fall-Kontroll-Studie betrachtet werden [81]. Diese These ist jedoch methodisch falsch und wurde auch von P. Waller et al. widerlegt [102].

Sowohl die PRR als auch die POR basieren auf einer Disproportionalitätsmessung der unterschiedlichen UAWs bei verschiedenen Arzneimitteln in der UAW-Datenbank und wurden für die Signalgenerierung in Spontanberichtsdatenbanken entwickelt. Beide werden aus der gleichen 4-Felder-Tafel errechnet, wobei die Berechnung der PRR identisch mit der Berechnung des Relativen Risikos aus der Kohortenstudie und die Berechnung der POR identisch mit der Berechnung der Odds Ratio aus der Fall-Kontroll-Studie ist. Trotz ähnlicher Berechnungsweise kann die POR das relative Risiko nicht schätzen, da die UAW-Datenbankstruktur konzeptionell nicht der Datenstruktur aus einer Fall-Kontroll-Studie entspricht.

In einer Fall-Kontroll-Studie werden die neuerkrankten Personen (indizierte Fälle) mit nicht erkrankten Personen (Kontrollen) bezüglich der Häufigkeit der Exposition (i. d. R. Risikofaktor)



verglichen. Dabei müssen die Kontrollen bezüglich der Exposition repräsentativ für die Bezugsbevölkerung, aus der die Fälle stammen, sein. Als Risikoschätzer bei den Fall-Kontroll-Studien dient im Allgemeinen die Odds Ratio. Diese entspricht dem Verhältnis der Odds der Exposition bei den Fällen zur Odds der Exposition bei den Kontrollen. Bei seltenen Erkrankungen gilt die so genannte „rare disease assumption“ und die Odds Ratio kann als Schätzer für das Relative Risiko betrachtet werden. Wird z. B. in einer Fall-Kontroll-Studie der Einfluss oraler Kontrazeptiva auf das Auftreten tiefer Beinvenenthrombosen untersucht, so bedeutet die nach dem Adjustieren der Störfaktoren ermittelte Odds Ratio von X, dass die Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, gegenüber den Frauen, die sie nicht einnehmen, ein X-mal höheres Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose haben.

Rothman et al. [81] schlagen vor, die UAW-Meldungen beim interessierenden Arzneimittel als Fälle und die UAW-Meldungen entweder bei allen anderen Arzneimitteln in der Datenbank oder bei einer ausgewählten Arzneimittelgruppe als Kontrollen zu betrachten und dabei die Häufigkeit der interessierenden UAW zwischen Fällen und Kontrollen zu vergleichen. Da aber die UAW-Meldungen nicht den Anforderungen einer Fall-Kontroll-Studie entsprechen, kann dabei keine relevante Aussage über das Relative Risiko gemacht werden. Relevant wäre z. B. die Aussage, dass die Patienten, die das interessierende Arzneimittel einnehmen, ein erhöhtes bzw. erniedrigtes Risiko einer interessierenden UAW haben, als die Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen. Genau dies kann aber nicht behauptet werden. Nehmen wir ein hypothetisches Beispiel: Ein Arzneimittel A ist sehr gut verträglich und verursacht extrem wenig UAWs, dabei sind aber die meisten der UAWs von Typ Z. Bei den anderen Arzneimitteln in der Datenbank gibt es zwar absolut gesehen mehr Meldungen über die UAW Z, sie machen unter allen UAW-Meldungen jedoch einen kleineren Anteil aus. In dieser Situation wird die POR signifikant auffällig, das Signal (die Häufung von UAW Z unter Arzneimittel A) ist zweifellos vorhanden. Das bedeutet aber keinesfalls, dass das Risiko, eine UAW Z zu entwickeln, unter Arzneimittel A höher ist als unter anderen Arzneimitteln. Die einzige mögliche Aussage ist vielmehr, dass falls der Patient überhaupt eine UAW unter Arzneimittel A entwickelt, diese mit höherer Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu den anderen Arzneimitteln vom Typ Z sein wird. Dies entspricht verständlicherweise nicht dem Begriff des Relativen Risikos. Allerdings wurde weder die POR- noch die PRR-Analyse für eine Schätzung des Relativen Risikos entwickelt, sondern für die Signalgenerierung.

Was den Vergleich zwischen der PRR- und der POR-Analyse anbelangt, so liefern beide Ansätze wie erwartet sehr ähnliche Ergebnisse, besonders wenn die Anzahl der Meldungen über die interessierende UAW viel kleiner ist als die Anzahl der Meldungen zu allen anderen UAWs. Im Extremfall, wenn eine UAW nur bei einem Arzneimittel berichtet wird (wie z. B. malignes neuroleptisches Syndrom bei Neuroleptika) und diese UAW bei anderen Medikamenten in der Da-

tenbank nicht vorkommt, ist zwar das Signal zweifellos vorhanden, mathematisch kann aber weder die POR noch die PRR berechnet werden. In dem anderen Extremfall, wenn bei einem Arzneimittel nur eine UAW berichtet wird (z. B. bei Insulin aspart oder Insulin glargin nur Hypoglykämie), kann lediglich die PRR berechnet werden, die POR jedoch nicht.

Grundsätzlich ist der POR-Wert immer weiter von 1 entfernt als der entsprechende PRR-Wert. Dies kann dazu führen, dass während der PRR-Wert noch kleiner als 2 ist und daher streng genommen die Kriterien von Evans nicht erfüllt sind, der POR-Wert bereits die formale Auffälligkeitsgrenze eines Signals erreicht. In der Projektdatenbank ist ein solcher Fall, z. B. Hyperglykämie bei Bisoprolol (PRR 1,7 [1,1;2,6] und POR 2,0 [1,2;3,4]) oder gastrointestinale Blutungen bei Dihydropyridin-Calcium-Antagonisten (PRR 1,9 [1,4;2,5] und POR 2,4 [1,6;3,6]), gleich mehrfach vorgekommen.

Da der exakte POR- oder PRR-Wert auf keinen Fall eine valide Aussage über das tatsächliche Risiko erlaubt und es ausschließlich um die Frage geht, ob ein Signal identifiziert wird oder nicht, spielen solche geringfügigen zahlenmäßige Unterschiede eine untergeordnete Rolle. Genau so wenig bedeutend ist der Unterschied zwischen den POR- und PRR-Werten bei der Erfüllung der Evans-Kriterien, der von der Anzahl der anderen Meldungen und der Größe der gesamten Datenbank abhängt. Zum Beispiel bei oralen Antidiabetika, bei denen von 222 identifizierten UAWs 194 hypoglykämische Reaktionen waren, ergibt sich ein PRR-Wert von 6,9 [6,1;7,8] und ein POR-Wert von 48,1 [37,3;62,0]. Trotz der Unterschiede in den Werten ist die Aussage von beiden Werten gleich, nämlich die auffällige Häufung von Hypoglykämien.

An diesem Beispiel lässt sich jedoch ein generelles Problem der PRR- und POR-Analyse verdeutlichen: Wenn eine Nebenwirkung bei einem Arzneimittel sehr oft gemeldet wird, kann dies dazu führen, dass andere Signale bei diesem Arzneimittel nicht entdeckt werden können. So waren beispielsweise bei Insulinen oder oralen Antidiabetika auf Grund der sehr häufigen Hypoglykämie-Meldungen keine anderen UAWs auffällig. Weiterhin können sehr häufige Meldungen einer UAW bei einem oder mehreren Arzneimitteln die Entdeckung der Auffälligkeit dieser UAW bei anderen Arzneimitteln erschweren. So war z. B. Hypoglykämie bei der gesamten Beta-Blocker-Arzneimittelgruppe wegen der sehr vielen Hypoglykämie-Meldungen bei oralen Antidiabetika und Insulinen nicht auffällig.

Üblicherweise werden die PRR und die POR zur Entdeckung potenzieller Signale bei der Analyse großer Datenbanken von Spontanberichten berechnet. Bei der Anwendung auf den vorhandenen Projektdatenbestand ergaben sich Einschränkungen auf Grund tendenziell noch zu geringer Fallzahlen und der Selektion schwerwiegender UAWs. Nichtsdestotrotz konnten neben der Bestätigung vieler bereits bekannter UAWs gastrointestinale Blutungen bei Dihydropyridin-Calcium-Antagonisten neu als Signal festgestellt werden. Diese mögliche UAW ist bislang in

den entsprechenden Fachinformationen nicht aufgeführt. Immerhin zeigen in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen eine calciumantagonistenassoziierte Abnahme der Thrombozytenaggregationsfähigkeit [101]. Neben der vasodilatierenden Wirkung von Calciumantagonisten scheint diese Thrombozytenfunktionsstörung für ein erhöhtes Hämorrhagierisiko verantwortlich zu sein [67], das bereits in einigen klinischen und epidemiologischen Studien gesehen wurde [22, 50, 69, 100].

## **5.4 Schlussbetrachtung**

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen stellen ein erhebliches und ernstzunehmendes gesundheitliches und ökonomisches Problem dar. Da alle wirksamen Medikamente neben ihrem Nutzen auch Schaden verursachen können und während der klinischen Prüfung vor der Zulassung nicht alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen erfasst werden können, ist eine strenge und kontinuierliche Kontrolle zugelassener Medikamente absolut unverzichtbar. In der letzten Zeit ist dieses Thema wegen der Marktrücknahme von Cerivastatin und von zwei Cox-2-Hemmern (Vioxx und Bextra) wieder besonders aktuell geworden.

Die Entdeckung unbekannter unerwünschter Arzneimittelwirkungen stellt allerdings nur eine Aufgabe der Arzneimittelüberwachung dar. Da ein wesentlicher Teil der bereits bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen prinzipiell vermeidbar ist, besteht ein weiterer Nutzen in der Möglichkeit, auf Grund der gewonnenen Erkenntnisse Programme zur Optimierung der Arzneimitteltherapie und zur Minimierung der UAW-Häufigkeit zu etablieren. Praktisch bedeutet dies z. B. eine sorgfältigere Dosisanpassung bei älteren Patienten sowie eine stärkere Berücksichtigung potenzieller Arzneimittelinteraktionen bei der in der heutigen Zeit vorherrschenden Polypharmazie. Solche Programme führen gleichzeitig sowohl zur Qualitätsverbesserung als auch zur Kostensenkung in der Arzneimittelversorgung.

Dank der bevölkerungsbezogenen UAW-Inzidenzschätzung konnte das Projekt einen wesentlichen Beitrag zur Überwachung der verschreibungspflichtigen Arzneimittel und zur Quantifizierung der Arzneimittelrisiken leisten. Darüber hinaus kann dieser Ansatz auch für zukünftige Verordnungsoptimierungsprogramme und deren Evaluierung genutzt werden.

## 6 Zusammenfassung

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen stellen ein erhebliches und ernstzunehmendes sowohl gesundheitliches als auch ökonomisches Problem dar. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zu Krankenhausaufnahmen führen und deswegen per Definition als schwerwiegend zu betrachten sind.

Das Hauptziel der Arbeit ist die Berechnung populationsbezogener UAW-Inzidenzen. Ferner wurde eine weitere Analyse der UAW-Datenbank mit der Berechnung von „Proportional Reporting Ratios“ und „Proportional Odds Ratios“ durchgeführt.

Im Rahmen eines vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte geförderten Projektes wurden in den beteiligten Regionen Pharmakovigilanz-Zentren aufgebaut. Sie haben die Aufgabe, in Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten in den Akutkrankenhäusern UAW-bedingte Krankenhausaufnahmen zu identifizieren. Dafür wurde ein standardisiertes Screening aller internistischen nicht-elektiven Krankenhausaufnahmen durchgeführt. Bei Verdacht auf eine UAW-bedingte Krankenhausaufnahme erfolgte ein intensives Studium der Patientenakten in Kombination mit einem Patienteninterview. Anschließend wurde eine einheitliche Kausalitätsbewertung aller potenziellen UAW-Meldungen nach dem Entscheidungsalgorithmus von Bégaud (1985) durchgeführt.

Insgesamt wurden in den Jahren 2000 bis 2002 **5.448** UAW-Fälle registriert, die nach dem Bégaud-Algorithmus die Kausalitätsbeurteilung sehr wahrscheinlich, wahrscheinlich oder möglich bekommen haben. 3.351 Fälle (62%) wurden bei Frauen und 2.097 (38%) bei Männern registriert. Die Altersspanne der Patienten mit UAWs betrug 17 bis 99 Jahre, der Mittelwert des Alters lag bei 69 Jahren, der Median bei 72 Jahren.

Für jedes Projekt Krankenhaus wurde in Anlehnung an die Methodik von Wennberg ein geographisches Einzugsgebiet bestimmt. Dafür wurden alle in einem Jahr aufgenommene Krankenhauspatienten nach ihren Postleitzahlgebieten sortiert. Das Einzugsgebiet eines Krankenhauses wurde definiert als das Postleitzahlgebiet, aus dem 75 - 80% aller aufgenommenen Patienten stammen.

Mit Hilfe der regionalen Apothekenabrechnungszentren wurde in den Krankenhauseinzugsgebieten der Zugang zu den Arzneimittelverbrauchsdaten für verordnungspflichtige Medikamente gewährleistet. Dabei konnte auf Grund der Arzneimittelabgabebehalten die Anzahl der behandelten Patienten in den Einzugsgebieten geschätzt werden.

Die bevölkerungsbezogenen UAW-Inzidenzen wurden nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Inzidenz von UAWs, die zu Krankenhausaufnahmen führten, in einem bestimmten Zeitraum} = \frac{\text{Anzahl der Fälle unerwünschter Wirkungen eines Arzneimittels bei den Patienten aus den Krankenhauseinzugsgebieten in diesem Zeitraum}}{\text{Anzahl der mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten aus den Krankenhauseinzugsgebieten in diesem Zeitraum}}$$

Da die Arzneimittelverbrauchsdaten ausschließlich auf Quartalsbasis zur Verfügung standen, wurden die bevölkerungsbezogenen Inzidenzen stets für den Zeitraum von einem Quartal bestimmt.

Unter allen analysierten Arzneimitteln zeigte der Vitamin-K-Antagonist Phenprocoumon mit 7,5 UAWs pro 1.000 behandelten Patienten die höchste UAW-Inzidenz, gefolgt von Insulinen (4,5 pro 1.000 behandelten Patienten), Thrombozytenaggregationshemmern (3,1 bis 3,5 pro 1.000 behandelten Patienten), Sotalol (3,4 pro 1.000 behandelten Patienten) und Diuretika (2,9 pro 1.000 behandelten Patienten).

Ein weiterer Ansatz zur Analyse der UAW-Datenbank ist die Berechnung von „Proportional Reporting Ratio“ (PRR) und „Proportional Odds Ratio“ (POR). Diese beiden Methoden basieren auf einer Disproportionalitätsmessung der unterschiedlichen UAWs bei verschiedenen Arzneimitteln in der Datenbank und wurden für die Signalgenerierung in Spontanberichtsdatenbanken entwickelt.

Für die Berechnung von PRR und POR werden keine externen Verbrauchsdaten benötigt, sondern man vergleicht das Verhältnis der Anzahl der interessierenden UAW-Meldungen zur Anzahl aller UAW-Meldungen beim interessierenden Arzneimittel mit der gleichen Proportion bei allen anderen Arzneimitteln in der Datenbank. Das ermöglicht den Vergleich von UAW-Profilen verschiedener Arzneimittel, wobei größere Unterschiede auf ein Signal deuten können. Für die Beurteilung beider Parameter wurden die PRR-Kriterien von Evans angewendet.

Die PRR und POR werden aus der folgenden 4-Felder-Tafel errechnet:

	Interessierendes Arzneimittel	Alle anderen Arzneimittel in der Datenbank
Interessierende UAW	<b>A</b>	<b>B</b>
Alle anderen UAWs	<b>C</b>	<b>D</b>

$$\text{PRR} = (A/(A+C))/(B/(B+D))$$

$$\text{POR} = (A \times D)/(B \times C)$$

Obwohl die PRR- und die POR-Analyse üblicherweise für große Datensammlungen aus Spontanberichtserfassungssystemen eingesetzt werden und entsprechend bei der Anwendung auf den vorhandenen Projektdatenbestand sich Einschränkungen auf Grund tendenziell noch zu geringer Fallzahlen und der Selektion durch Erfassung nur schwerwiegender UAWs ergaben, konnten trotzdem neben den bekannten UAWs gastrointestinale Blutungen bei Dihydropyridin-Calcium-Antagonisten als Signal festgestellt werden, die in den entsprechenden Fachinformationen nicht aufgeführt sind.

Zusammenfassend leistet die populationsbezogene UAW-Inzidenzschätzung einen wesentlichen Beitrag zur Überwachung der verschreibungspflichtigen Arzneimittel und zur Quantifizierung der Arzneimittelrisiken. Darüber hinaus kann dieser Ansatz auch für zukünftige Verordnungsoptimierungsprogramme und deren Evaluierung genutzt werden.

## 7 Anhang

Tabelle 7-1: Quartalsinzidenzen für ausgewählte Arzneimittelgruppen für den Zeitraum 2000 - 2002 in den Zentren Rostock und Weimar.

AM-Gruppe	Quartal	Anzahl der UAWs	Anzahl der Behandlungsfälle	Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI
NSAIDs (M01A)	1	24	20.197	1,2 [0,8;1,8]
	2	23	20.683	1,1 [0,7;1,7]
	3	25	20.650	1,2 [0,8;1,8]
	4	15	20.388	0,7 [0,4;1,2]
	5	21	20.508	1,0 [0,6;1,6]
	6	19	21.322	0,9 [0,5;1,4]
	7	28	20.244	1,4 [0,9;2,0]
	8	16	20.890	0,8 [0,4;1,2]
	9	11	21.090	0,5 [0,3;0,9]
	10	13	21.841	0,6 [0,3;1,0]
	11	18	21.610	0,8 [0,5;1,3]
	12	21	21.554	1,0 [0,6;1,5]
Antithrombotika (Phenprocoumon, Heparin, ASS≤100mg, Clopidogrel und Ticlopidin)	1	45	10.646	4,2 [3,1;5,7]
	2	53	10.334	5,1 [3,8;6,7]
	3	54	10.308	5,2 [3,9;6,8]
	4	33	10.889	3,0 [2,1;4,3]
	5	36	11.765	3,1 [2,1;4,2]
	6	46	11.926	3,9 [2,8;5,1]
	7	65	11.703	5,6 [4,3;7,1]
	8	40	12.491	3,2 [2,3;4,4]
	9	32	12.150	2,6 [1,8;3,6]
	10	30	13.008	2,3 [1,6;3,3]
	11	30	12.820	2,3 [1,6;3,3]
	12	45	13.584	3,3 [2,4;4,4]

AM-Gruppe	Quartal	Anzahl der UAWs	Anzahl der Behandlungsfälle	Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI
Insulin (A10A)	1	25	4.226	5,9 [3,8;8,7]
	2	21	4.442	4,7 [2,9;7,2]
	3	24	4.354	5,5 [3,5;8,2]
	4	13	4.405	3,0 [1,6;5,0]
	5	10	4.456	2,2 [1,1;4,1]
	6	28	4.488	6,2 [4,2;9,0]
	7	23	4.363	5,3 [3,3;7,9]
	8	20	4.629	4,3 [2,6;6,7]
	9	19	4.323	4,4 [2,6;6,9]
	10	13	4.550	2,9 [1,5;4,9]
	11	25	4.421	5,7 [3,7;8,3]
	12	18	4.724	3,8 [2,3;6,0]
Orale Antidiabetika (A10B)	1	12	8.751	1,4 [0,7;2,4]
	2	10	8.456	1,2 [0,6;2,2]
	3	7	8.474	0,8 [0,3;1,7]
	4	6	8.475	0,7 [0,3;1,5]
	5	15	8.292	1,8 [1,0;3,0]
	6	12	8.313	1,4 [0,7;2,5]
	7	12	8.153	1,5 [0,8;2,6]
	8	10	8.471	1,2 [0,6;2,2]
	9	12	8.221	1,5 [0,8;2,5]
	10	3	8.307	0,4 [0,1;1,1]
	11	7	8.359	0,8 [0,3;1,7]
	12	14	8.580	1,6 [0,9;2,7]



AM-Gruppe	Quartal	Anzahl der UAWs	Anzahl der Behandlungsfälle	Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI
Beta-Blocker (C07)	1	12	19.044	0,6 [0,3;1,1]
	2	11	18.841	0,6 [0,3;1,0]
	3	23	18.544	1,2 [0,8;1,9]
	4	10	18.581	0,5 [0,3;1,0]
	5	23	19.226	1,2 [0,8;1,8]
	6	22	19.110	1,2 [0,7;1,7]
	7	19	18.496	1,0 [0,6;1,6]
	8	20	19.753	1,0 [0,6;1,6]
	9	27	19.143	1,4 [0,9;2,1]
	10	24	20.525	1,2 [0,8;1,7]
	11	18	19.620	0,9 [0,5;1,4]
	12	15	20.648	0,7 [0,4;1,2]
Ca-Antagonisten (C08CA+C08D)	1	7	15.335	0,5 [0,2;0,9]
	2	13	15.062	0,9 [0,5;1,5]
	3	16	14.457	1,1 [0,6;1,8]
	4	7	14.492	0,5 [0,2;1,0]
	5	13	14.358	0,9 [0,5;1,5]
	6	18	13.735	1,3 [0,8;2,1]
	7	15	13.346	1,1 [0,6;1,9]
	8	11	13.639	0,8 [0,4;1,4]
	9	13	13.021	1,0 [0,5;1,7]
	10	13	13.737	0,9 [0,5;1,6]
	11	8	13.504	0,6 [0,3;1,2]
	12	13	13.966	0,9 [0,5;1,6]

AM-Gruppe	Quartal	Anzahl der UAWs	Anzahl der Behandlungsfälle	Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI
ACE-Hemmer (C09A+C09B)	1	8	14.752	0,5 [0,2;1,1]
	2	18	14.691	1,2 [0,7;1,9]
	3	16	14.596	1,1 [0,6;1,8]
	4	15	14.976	1,0 [0,6;1,7]
	5	17	14.903	1,1 [0,7;1,8]
	6	22	15.129	1,5 [0,9;2,2]
	7	24	14.611	1,5 [1,1;2,4]
	8	16	15.437	1,0 [0,6;1,7]
	9	15	15.108	1,0 [0,6;1,6]
	10	6	15.969	0,4 [0,1;0,8]
	11	9	15.657	0,6 [0,3;1,1]
	12	13	16.174	0,8 [0,4;1,4]
AT-II-Antagonisten (C09C+C09D)	1	1	4.279	0,2 [0,0;1,3]
	2	0	4.467	0,0 [0,0;0,7]
	3	5	4.553	1,1 [0,4;2,6]
	4	6	4.791	1,3 [0,5;2,7]
	5	2	5.116	0,4 [0,0;1,4]
	6	2	5.258	0,4 [0,0;1,4]
	7	7	5.069	1,4 [0,6;2,8]
	8	0	5.516	0,0 [0,0;0,5]
	9	9	5.605	1,6 [0,7;3,0]
	10	3	6.079	0,5 [0,1;1,4]
	11	3	5.970	0,5 [0,1;1,5]
	12	0	6.565	0,0 [0,0;0,5]

AM-Gruppe	Quartal	Anzahl der UAWs	Anzahl der Behandlungsfälle	Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI
Digitalisglycoside (C01AA)	1	12	7.980	1,5 [0,8;2,6]
	2	11	7.727	1,4 [0,7;2,5]
	3	18	7.588	2,4 [1,4;3,7]
	4	21	7.313	2,9 [1,8;4,4]
	5	16	6.849	2,3 [1,3;3,8]
	6	12	6.850	1,8 [0,9;3,1]
	7	10	6.479	1,5 [0,7;2,8]
	8	14	6.552	2,1 [1,2;3,6]
	9	13	5.973	2,2 [1,2;3,7]
	10	12	6.275	1,9 [1,0;3,3]
	11	7	5.911	1,2 [0,5;2,4]
	12	11	6.094	1,8 [0,9;3,2]
Nitrate (C01DA) + Molsidomin (C01DX12)	1	3	14.642	0,2 [0,0;0,6]
	2	3	14.131	0,2 [0,0;0,6]
	3	2	13.496	0,1 [0,0;0,5]
	4	4	12.949	0,3 [0,1;0,8]
	5	5	12.289	0,4 [0,1;1,0]
	6	4	12.083	0,3 [0,1;0,8]
	7	6	11.283	0,5 [0,2;1,2]
	8	7	11.180	0,6 [0,2;1,3]
	9	11	10.477	1,0 [0,5;1,9]
	10	6	10.572	0,6 [0,2;1,2]
	11	2	10.115	0,2 [0,0;0,7]
	12	3	10.082	0,3 [0,1;0,9]

<b>AM-Gruppe</b>	<b>Quartal</b>	<b>Anzahl der UAWs</b>	<b>Anzahl der Behandlungsfälle</b>	<b>Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI</b>
Diuretika (C03)	1	24	9.167	2,6 [1,7;3,9]
	2	24	9.768	2,5 [1,6;3,7]
	3	28	9.497	2,9 [2,0;4,3]
	4	26	9.161	2,8 [1,9;4,2]
	5	38	9.391	4,0 [2,9;5,5]
	6	46	9.397	4,9 [3,6;6,5]
	7	30	9.289	3,2 [2,2;4,6]
	8	27	9.275	2,9 [1,9;4,2]
	9	29	8.975	3,2 [2,2;4,6]
	10	23	9.705	2,4 [1,5;3,6]
	11	16	9.408	1,7 [1,0;2,8]
	12	14	9.333	1,5 [0,8;2,5]

Tabelle 7-2: Altersspezifische gemittelte Inzidenzen für ausgewählte Arzneimittelgruppen für den Zeitraum 2000 - 2002 im Zentrum Rostock.

AM-Gruppe	Altersgruppe, Jahre	Anzahl der UAWs	Anzahl der Behandlungsfälle	Gemittelte altersspezifische Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI
NSAIDs (M01A)	0-30	1	21.000	0,1 [0,0;0,3]
	31-50	18	33.978	0,5 [0,3;0,8]
	51-70	54	50.425	1,1 [0,8;1,4]
	70+	74	29.898	2,5 [1,9;3,1]
Antithrombotika (Phenprocoumon, Heparin, ASS<=100mg, Clopidogrel und Ticlopidin)	0-30	3	5.432	0,6 [0,1;1,6]
	31-50	29	8.949	3,2 [2,2;4,7]
	51-70	151	40.538	3,7 [3,2;4,4]
	70+	214	36.679	5,8 [5,1;6,7]
Insulin (A10A)	0-30	4	1.226	3,3 [0,9;8,3]
	31-50	12	4.129	2,9 [1,5;5,1]
	51-70	34	12.193	2,8 [1,9;3,9]
	70+	70	9.139	7,7 [6,0;9,7]
Orale Antidiabetika (A10B)	0-30	0	100	0,0 [0,0;29,5]
	31-50	3	4.666	0,6 [0,1;1,9]
	51-70	24	30.111	0,8 [0,5;1,2]
	70+	50	19.898	2,5 [1,9;3,3]
Beta-Blocker (C07)	0-30	1	2.142	0,5 [0,0;2,6]
	31-50	9	24.698	0,4 [0,2;0,7]
	51-70	53	74.816	0,7 [0,5;0,9]
	70+	88	31.288	2,8 [2,3;3,5]
Ca-Antagonisten (C08CA+C08D)	0-30	1	478	2,1 [0,1;11,6]
	31-50	4	7.702	0,5 [0,1;1,3]
	51-70	44	50.553	0,9 [0,6;1,2]
	70+	74	43.012	1,7 [1,4;2,2]
ACE-Hemmer (C09A+C09B)	0-30	1	551	1,8 [0,0;10,1]
	31-50	2	10.238	0,2 [0,0;0,7]
	51-70	48	49.676	1,0 [0,7;1,3]
	70+	79	36.128	2,2 [1,7;2,7]

<b>AM-Gruppe</b>	<b>Altersgruppe, Jahre</b>	<b>Anzahl der UAWs</b>	<b>Anzahl der Behandlungsfälle</b>	<b>Gemittelte alterspezifische Quartalsinzidenz pro 1.000 behandelten Patienten mit 95% KI</b>
AT-II-Antagonisten (C09C+C09D)	0-30	0	239	0,0 [0,0;12,5]
	31-50	2	4.997	0,4 [0,0;1,4]
	51-70	14	23.429	0,6 [0,3;1,0]
	70+	12	11.848	1,0 [0,5;1,8]
Digitalisglycoside (C01AA)	0-30	0	96	0,0 [0,0;30,7]
	31-50	1	1.242	0,8 [0,0;4,5]
	51-70	22	14.523	1,5 [0,9;2,3]
	70+	85	29.064	2,9 [2,3;3,6]
Nitrate (C01DA) +Molsidomin (C01DX12)	0-30	0	93	0,0 [0,0;31,7]
	31-50	0	1.222	0,0 [0,0;2,4]
	51-70	5	25.656	0,2 [0,1;0,5]
	70+	40	44.080	0,9 [0,6;1,2]
Diuretika (C03)	0-30	0	261	0,0 [0,0;11,4]
	31-50	12	4.386	2,7 [1,4;4,8]
	51-70	73	22.915	3,2 [2,5;4,0]
	70+	133	27.101	4,9 [4,1;5,8]

## 8 Abkürzungen

ACE	angiotensin converting enzyme
AkdÄ	Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft
AM	Arzneimittel
AMG	Arzneimittelgesetz
ART	Adverse Reaction Terminology
ASS	Acetylsalisylsäure
AT	angiotensin
AV	atrioventrikulär
CIOMS	Council for International Organisations of Medical Sciences
DDD	defined daily doses
DoTS-Klassifikation	„dose-time-susceptibility“-Klassifikation von unerwünschten Arzneimittelwirkungen
FDA	Food and Drug Administration
GI	gastrointestinal
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
NMH	niedermolekulare Heparine
NSAIDs	nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika
PLZ	Postleitzahl
POR	Proportional Odds Ratio
PRR	Proportional Reporting Ratio
SA	sinuatrial
SAS	Statistiksoftware der Firma SAS Institute Inc.
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## 9 Literaturverzeichnis

- 1 Aktories, Förstermann, Hoffmann, Starke: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Begründet von Forth, Henschler und Rummel. Urban und Fischer, 2005
- 2 Ammon H.P.T. (Herausgeber): Arzneimittelneben- und Wechselwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2001
- 3 Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ* 2003; 327: 1222-5
- 4 Arzneimittelverordnungs-Report 2003. Schwabe U. Paffrath D (Herausgeber). Springer, 2004
- 5 Beach JE, Faich GA, Bormel FG, Sasinowski FJ. Black box warnings in prescription drug labelling: results of a survey of 206 drugs. *Food Drug Law J* 1998, 53:403-412
- 6 Begaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA* 2002; 288:1588
- 7 Begaud B, Pere J-C, Miremont G. Estimation of the denominator in spontaneous reporting. *Post Marketing Surveillance* 1993; 7:51-70
- 8 Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24:46-54
- 9 Bhalla N, Duggan C, Dhillon S. The incidence and nature of drug-related admissions to hospital. *Pharmaceutical J* 2003; 270:583-6
- 10 Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanas A, Konstam MA, Baron JA; Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352:1092-102
- 11 Cunningham G, Dodd TRP, Grant DJ, et al. Drug-related problems in elderly patients admitted to Tayside hospitals, methods for prevention and subsequent reassessment. *Age Ageing* 1997; 26:375-82
- 12 Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. Method for determination of undesirable effects of drugs. *Therapie* 1978; 33:373-81
- 13 Dartnell J, Anderson R, Chohan V, et al. Hospitalisation for adverse events related to drug therapy: incidence, avoidability and costs. *Med J Aust* 1996; 164:659-62
- 14 Davies DM. 2000 years of adverse drug reactions. *Adverse Drug Reactions Bulletin* 1999; 199:759-762
- 15 Desboeuf K, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Calcium inhibiting drugs and the risk of



- gastrointestinal hemorrhage. A pharmaco-epidemiologic case-non-case study. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999; 92:1095-9
- 16 Dukes MN. The importance of adverse reactions in drug regulation. *Drug Saf* 1990; 5:3-6
- 17 Easton KL, Parsons BJ, Starr M, et al. The incidence of drug-related problems as a cause of hospital admissions in children. *Med J Aust* 1998; 169:356-9
- 18 Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356:1255-9
- 19 Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993; 27:832-40
- 20 Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10:483-6
- 21 Fletcher AP. Profile of a large-scale cohort study. *Drugs* 1990; 40 Suppl 5:43-7
- 22 Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998; 158:33-9
- 23 GEK-Arzneimittel-Report 2004, Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 29, GEK Edition, Mai 2004
- 24 Ghose K. Hospital bed occupancy due to drug-related problems. *J R Soc Med* 1980; 73:853-6
- 25 Goettler M, Munter H-K, Hasford J, Mueller-Oerlinghausen B. Zu viele Ärzte sind „mel-demüde“. *Deutsches Ärzteblatt* 1999; 96: A 1704-A1706
- 26 Goettler M, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring--cost and benefit considerations. Part II: cost and preventability of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997; 6 Suppl 3:S79-90
- 27 Gordon RD. Calcium antagonists and gastrointestinal haemorrhage: the balancing act. *Lancet* 1996; 347:1056
- 28 Gosney M, Tallis R. Prescription of contraindicated and interacting drugs in elderly patients admitted to hospital. *Lancet* 1984; 2:564-7
- 29 Gould AL. Practical pharmacovigilance analysis strategies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12:559-74
- 30 Hallas J, Gram LF, Grodum E, et al. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33:61-8
- 31 Hallas J, Harvald B, Gram LF, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med* 1990;

228:83–90

- 32 Hallas J, Harvald B, Worm J, Beck-Nielsen J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Schou J, Kromann-Andersen H, Frolund F. Drug related hospital admissions. Results from an intervention program. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45:199-203
- 33 Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49:2229-32
- 34 Hasford J, Goettler M, Munter KH, Muller-Oerlinghausen B. Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol* 2002; 55:945-50
- 35 Hauben M, Zhou X. Quantitative methods in pharmacovigilance: focus on signal detection. *Drug Saf* 2003; 26:159-86
- 36 Hayward RA, Hofer TH. Estimating hospital deaths due to medical errors: preventability is in the eye of the reviewer. *JAMA* 2001; 286:415-20
- 37 Hinderling PH. Arzneimittelentwicklung und Risikopopulationen. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1989; 78:321-5
- 38 Hohm, K.-H. Arzneimittelsicherheit und Nachmarktkontrolle : eine arzneimittel-, verfassungs- und europarechtliche Untersuchung. Nomos, 1990
- 39 Howard RL, Avery AJ, Howard PD, Partridge M. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. *Qual Saf Health Care* 2003; 12: 280-5
- 40 <http://www.akdae.de/>
- 41 <http://www.bfarm.de/>
- 42 <http://www.eudra.org/emea.html>
- 43 <http://www.fachinfo.de/>
- 44 <http://www.ich.org>
- 45 <http://www.roteliste.de/>
- 46 <http://www.who-umc.org/>
- 47 ICH Harmonised Tripartite Guideline E1: the extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions. CPMP/ICH/375/95
- 48 ICH Harmonised Tripartite Guideline E 2A: clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. CPMP/ICH/377/95
- 49 Kaplan NM. Another scare about antihypertensive therapy. *Lancet* 2000; 356:1933
- 50 Kaplan RC, Heckbert SR, Koepsell TD, Rosendaal FR, Furberg CD, Cooper LS, Psaty BM; Cardiovascular Health Study Investigators. Calcium channel blocker use and gastro-

- intestinal tract bleeding among older adults. *Age Ageing* 2002; 31:217-8
- 51 Kaplan RC, Heckbert SR, Koepsell TD, Rosendaal FR, Psaty BM. Use of calcium channel blockers and risk of hospitalized gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2000; 160:1849-55
- 52 Kori-Lindner: Nebenwirkungen müssen gemeldet werden. *Deutsches Ärzteblatt* 1997; 94: A-1044-A1048
- 53 Kvasz M, Allen IE, Gordon MJ, Ro EY, Estok R, Olkin I, et al. Adverse drug reactions in hospitalized patients: a critique of a meta-analysis. *MedGenMed* 2000; 2:E3
- 54 Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Begaud B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56:181-6
- 55 Lanas A, Serrano P, Bajador E, Fuentes J, Sainz R. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non-aspirin cardiovascular drugs, analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:173-8
- 56 Larmour I, Dolphin RG, Baxter H, Morrison S, Hooke DA, McGrath BP. A prospective study of hospital admissions due to drug reactions. *Aust J Hosp Pharm* 1991; 21: 90-5
- 57 Lasotta B. Beschreibung und Vergleich der Spontanerfassungssysteme für unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Dissertation aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Informatik der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.  
<http://www.lasotta.de/dissertation.pdf>.
- 58 Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients – a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1200-5
- 59 Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing* 1992; 21:294-300
- 60 Martin RM, Kapoor KV, Wilton LV, Mann RD. Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed ("black triangle") drugs in general practice: observational study. *BMJ* 1998; 317:119-20
- 61 Meyboom RH, Royer RJ. Causality Classification at Pharmacovigilance Centes in the European Community. *Pharm Epidemiol Drug Saf* 1992; 1:87-97
- 62 Moore N, Hall G, Sturkenboom M, Mann R, Lagnaoui R, Begaud B. Biases affecting the proportional reporting ratio (PPR) in spontaneous reports pharmacovigilance databases: the example of sertindole. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:271-81
- 63 Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabilille M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45:301-8
- 64 Moore N, Paux G, Begaud B et al. Adverse drug reaction monitoring: doing it the French

- way. *Lancet* 1985; 2: 1056-1058
- 65 Moore N, Thiessard F, Begaud B. The history of disproportionality measures (reporting odds ratio, proportional reporting rates) in spontaneous reporting of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14:285-6
- 66 Muehlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring--cost and benefit considerations. Part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997 Oct; 6 Suppl 3:S71-7
- 67 Müller-Oerlinhausen B., Lasek R., Düppemnecker H., Munter K-H. (Herausgeber): *Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen*. Urban und Fischer, 1999
- 68 Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med* 2004; 140:795-801
- 69 Pahor M, Guralnik JM, Furberg CD, Carbonin P, Havlik R. Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old. *Lancet* 1996; 347:1061-5
- 70 *Pharmakovigilanz: Empfehlungen zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch die Ärzteschaft. Arzneimittelverordnung in der Praxis, Band 32. Sonderheft 1, April 2005*
- 71 Pilotto A, Leandro G, Franceschi M, Di Mario F, Valerio G. Antagonism to calcium antagonists. *Lancet* 1996; 347:1761-2
- 72 Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329:15-9
- 73 Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102:1503-10
- 74 Porta MS, Hartzema AG. The contribution of epidemiology to the study of drugs. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21:741-7
- 75 Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B for the French Pharmacovigilance Centres. Admissions to hospitals caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* 2000; 320:1036
- 76 *Projektantrag 1996: Forschungsvorhaben Arzneimittelrisikoerfassung – Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zu Krankenhausaufnahmen führen. Ein Beitrag zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit. Folgeantrag 27. April 2000 zum Forschungsvorhaben Arzneimittelrisikoerfassung – Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zu Krankenhaus-*

- aufnahmen führen. Ein Beitrag zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit.
- 77 Puijenbroek van EP, Bate A, Leufkens HG, Lindquist M, Orre R, Egberts AC. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11:3-10
- 78 Rawlins MD, Thompson JW. *Pathogenesis of adverse drug reactions*. Oxford, 1977: 10-31
- 79 Rossi AC, Knapp DE, Anello C, O'Neill RT, Graham CF, Mendelis PS, Stanley GR. Discovery of adverse drug reactions. A comparison of selected phase IV studies with spontaneous reporting methods. *JAMA* 1983; 249:2226-28
- 80 Rossi AC, Knapp DE. Discovery of new adverse drug reactions. A review of the Food and Drug Administration's spontaneous reporting system. *JAMA* 1984; 252:1030-3
- 81 Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13:519-23
- 82 Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, Sansom LN Drug- related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. *Med J Aust* 1998; 165:405-408
- 83 Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study group of the international case-control study on severe cutaneous adverse reactions. *Lancet* 1999; 353:2190-2194
- 84 SAS Institute, Inc. (1989) *SAS/STAT User's Guide, Version 8.2*. SAS Institute, Cary
- 85 Schneeweiss S, Gottler M, Hasford J, Swoboda W, Hippus M, Hoffmann AK, Riethling AK, Krappweis J. First results from an intensified monitoring system to estimate drug related hospital admissions. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52:196-200
- 86 Schneeweiss S, Hasford J, Götter M, Hoffmann A, Riethling A-K, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 285-291
- 87 Schneeweiss S., Hasford J.: Pharmakoepidemiologische Methoden bei der Erfassung von UAWs. In: Müller-Oerlinhausen B., Lasek R., Düppembecker H., Munter K-H. (Herausgeber): *Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen*. Urban und Fischer, 1999
- 88 Schneitman-McIntire, Farnen TA, Gordon N, et al. Medication misadventures resulting in emergency department visits at an HMO medical center. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53:1416-22
- 89 Seager JM, Hawkey CJ. ABC of the upper gastrointestinal tract. Indigestion and non-steroidal antiinflammatory drugs. *BMJ* 2001; 323:1236-9
- 90 Slonim A, Cristal N. Cardiovascular diseases, blood rheology, and dihydropyridine calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 Suppl 3:S96-8

- 91 Smith CC, Bennett PM, Pearce HM, Harrison PI, Reynolds DJ, Aronson JK, et al. Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicines. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 423-9
- 92 Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350:757-64
- 93 Suissa S, Bourgault C, Barkun A, Sheehy O, Ernst P. Antihypertensive drugs and the risk of gastrointestinal bleeding. *Am J Med* 1998; 105:230-5
- 94 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: ICH Topic E 2A: clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. CPMP/ICH/377/95 1995
- 95 Thürmann PA, Schmitt K: Erfassung und Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. *Med Klin* 1998; 93: 687-692
- 96 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: An der Spitze bei der Spontanerfassung - Allergische Reaktionen. *Dtsch Ärztebl* 2001, 98:A-227
- 97 Venning GR. Identification of adverse reactions to new drugs. I: What have been the important adverse reactions since thalidomide? *Br Med J* 1983; 286:199-202
- 98 Venning GR. Identification of adverse reactions to new drugs. II and II (continued): How were 18 important adverse reactions discovered and with what delays? *Br Med J* 1983; 286:289-92; *Br Med J* 1983; 286:365-8
- 99 Venning GR. Identification of adverse reactions to new drugs. IV--Verification of suspected adverse reactions. *Br Med J* 1983; 286:544-7
- 100 Wagenknecht LE, Furberg CD, Hammon JW, Legault C, Troost BT. Surgical bleeding: unexpected effect of a calcium antagonist. *BMJ* 1995; 310:776-7
- 101 Wallen NH, Held C, Rehnqvist N, Hjemdahl P. Platelet aggregability in vivo is attenuated by verapamil but not by metoprolol in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 75:1-6
- 102 Waller P, van Puijenbroek E, Egberts A, Evans S. The reporting odds ratio versus the proportional reporting ratio: 'deuce'. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13:525-6
- 103 Weidmann E, Jüngst G. Erfassung und Bewertung von Arzneimittelrisiken durch Spontanmeldungen. *Infection* 1991; 19 Suppl 1: S16-18
- 104 Wennberg JE, Gittelsohn AM. A small area approach to the analysis of health system per-

- formance. U.S. Department of Health and Human Services (HRA), 1980; 80-14012, Washington
- 105 WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring. Definitions – as adopted by national centers participating in the WHO international drug monitoring program. *BMJ* 1992; 304:465
  - 106 WHO Uppsala Monitoring Centre: The importance of pharmacovigilance. *Safety Monitoring of medicinal products*. 2002
  - 107 WHO: WHO technical report 498. 1972
  - 108 Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients. A systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier Extra* 2002;June: 1-16
  - 109 Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, Poole C. Preventable drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1238-48

## **10 Danksagung**

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Dr. med. habil. Joerg Hasford, danke ich herzlichst für die interessante Themenstellung und die exzellente Betreuung während der Analyse und der Fertigstellung der Arbeit, insbesondere für die zahlreichen anregenden Diskussionen und das stets große Interesse am Fortschreiten und Gelingen dieser Dissertation.

Dem klinischen Pharmakologen, Herrn Dr. Steffen Haffner, danke ich für die großartige Unterstützung bei der Handhabung der Projektdatenbank sowie für die vielen interessanten Fachdiskussionen.

Meinem Ehemann, Jürgen, danke ich für sein Verständnis für die Zeit, die ich mit der Arbeit verbracht habe, sowie für die technische Unterstützung bei der Textverarbeitung.



# 11 Lebenslauf

## Persönliche Daten

Geburtsdatum: 16. Oktober 1975  
Geburtsort: Nishnij Nowgorod, Russland  
Geburtsname: Farfel  
Nationalität: russisch  
Familienstand: verheiratet

## Schulbildung

1981 - 1992 Schule in Nishnij Nowgorod mit medizinischer Spezialisierung

## Medizinisches Studium und ärztliches Praktikum

1992 - 1998 Studium der Humanmedizin an der medizinischen Staatsakademie in Nishnij Nowgorod  
1998 - 2000 Arzt im Praktikum an der Ersten Stadtklinik der medizinischen Staatsakademie in Nishnij Nowgorod

## Postgraduales Studium

2001 - 2002 Deutschsprachkurse am Goethe-Institut und bei der Ludwig-Maximilians-Universität München  
2002 - 2004 Postgradualer Studiengang „Öffentliche Gesundheit und Epidemiologie“ an der Ludwig-Maximilians-Universität München mit dem Abschluss „Magistra Public Health postgrad.“

## Promotion

2004 - 2005 Promotion im Rahmen des Projektes „Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zu Krankenhausaufnahmen führen“,  
Betreuer Prof. Dr. Dr. J. Hasford

## Berufstätigkeit

Seit 2005 MSD Sharpe & Dohme GmbH, Tätigkeit als medizinische Fachreferentin in der Abteilung Arzneimittelsicherheit