

Aus dem  
CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften  
Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie  
Direktor: Prof. Dr. med. Stefan N. Willich, MPH, MBA

## **HABILITATIONSSCHRIFT**

### **Identifizierung unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach Marktzulassung**

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach  
Epidemiologie und Sozialmedizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Frank Andersohn**  
**geboren am 25.09.1970 in Hamburg**

Eingereicht: 05/2010  
Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich  
1. Gutachterin: Prof. Dr. Petra Thürmann  
2. Gutachter: Prof. Dr. Joerg Hasford

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGEN</b>	<b>3</b>
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>4</b>
1.1. FRAGESTELLUNGEN	9
<b>2. EIGENE ORIGINALARBEITEN</b>	<b>14</b>
2.1. EINZELFÄLLE UND FALLSERIEN	14
2.1.1. Auslöser der akuten Agranulozytose	14
2.2. SIGNALDETEKTION IN SPONTANMELDEDATENBANKEN	15
2.2.1. Fibrotische Reaktionen unter Dopaminagonisten	15
2.2.2. Antipsychotika-induzierter Priapismus	16
2.3. KOHORTENSTUDIEN MIT EINGEBETTETER FALL-KONTROLL-STUDIE	17
2.3.1. Herzklappenschäden unter Dopaminagonisten	17
2.3.2. Kardiovaskuläre Ereignisse unter nichtsteroidalen Antirheumatika	18
<b>3. DISKUSSION DER ERGEBNISSE UND METHODEN</b>	<b>20</b>
3.1. EINZELFALLBERICHTE UND FALLSERIEN	20
3.2. SIGNALDETEKTION	23
3.3. KOHORTENSTUDIEN MIT EINGEBETTETER FALL-KONTROLL-STUDIE	26
3.4. IDENTIFIZIERUNG VON UAW NACH MARKTZULASSUNG – AUSBLICK	30
<b>4. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>34</b>
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>36</b>
<b>DANKSAGUNG</b>	<b>47</b>
<b>ERKLÄRUNG</b>	<b>48</b>

## Abkürzungen

5-HT <sub>2B</sub>	5-Hydroxytryptamin-2B
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMSP	Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie
APPROVe-Studie	„Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx“ – Studie
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
COX	Cyclooxygenase
ENCePP	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
FDA	Food an Drug Administration
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GPRD	General Practice Research Database
ICH	International Conference on Harmonisation
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IOM	Institute of Medicine
IRR	Incidence rate ratio
NRPZ	Netzwerk regionaler Pharmakovigilanzzentren
NSAR	nicht-steroidalen Antirheumatika
NtA	Notice to Applicants
OR	Odds Ratio
OTC	„Over the counter“
PRR	Proportional reporting rate ratio
ROR	Reporting odds ratio
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
VIGOR	Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research
WHO	World Health Organisation

## 1. Einleitung

Auf besonders eindrückliche und gravierende Weise sind die Gefahren der Anwendung eines vor Marktzulassung unzureichend erforschten Arzneimittels im Rahmen der sogenannten Thalidomid - (Contergan<sup>®</sup>) Katastrophe (Silverman 2002) zutage getreten, die als wichtiger historischer Wendepunkt in der Arzneimittelgesetzgebung Deutschlands aufgefasst wird (Maio 2001; Müller-Oerlinghausen 2005). Das 1954 erstmals synthetisierte und bereits im September 1956 auf den deutschen Markt gebrachte Contergan<sup>®</sup> wurde Ende November 1961 vom Markt zurückgezogen, nachdem sich einzelfallbezogene Hinweise auf schwere Fehlbildungen (Phokomelien) von Neugeborenen häuften, deren Mütter in einer bestimmten Phase der Schwangerschaft Thalidomid eingenommen hatten (Friedrich 2005). Bis zur Verabschiedung des ersten deutschen Arzneimittelgesetzes im Jahr 1961 war die Herstellung von Arzneimitteln in der pharmazeutischen Industrie nicht reglementiert gewesen (Maio 2001; Müller-Oerlinghausen 2005) und auch danach waren die Anforderungen an die vorgeschriebene Registrierung eines Arzneimittels gering: Das Bundesgesundheitsamt konnte als Zulassungsbehörde nur in Ausnahmefällen die Registrierung verweigern und konnte keine materielle Prüfung hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vornehmen (Maio 2001). Ganz bewusst hatte der Gesetzgeber zu dieser Zeit die Verantwortlichkeit für Beschaffenheit, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei der Herstellerfirma belassen und nicht auf die Regierung verschieben wollen (Maio 2001). In anderen Ländern wurde das schon zuvor erheblich restriktiver gehandhabt. Für die Markteinführung in den USA war zur damaligen Zeit beispielsweise der Nachweis der Sicherheit eines Arzneimittels gesetzlich vorgeschrieben (Silverman 2002); an dieser Vorschrift scheiterte 1960/61 die Einführung von Thalidomid in den USA, da die zuständige Mitarbeiterin bei der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA („Food and Drug Administration“) mehrere Anträge auf Marktzulassung aufgrund unzureichender Studien zur Sicherheit der Substanz abgelehnt hatte (Luhmann 2000).

Im Nachgang der Contergan<sup>®</sup>-Katastrophe kam es dann auch in Deutschland 1971 zur Einführung der ersten Arzneiprüfrichtlinie, die sich an der Deklaration von Helsinki orientierte und als erste konkrete Prüfvorschrift der Bundesrepublik angesehen wird (Maio 2001). Im Jahr 1976 wurde das zweite Arzneimittelgesetz verabschiedet, welches in novellierter Form noch heute Gültigkeit hat. Kernpunkte dieses Gesetzes sind Regelungen zu Anforderung an Beschaffenheit, Herstellung, und Qualität von Arzneimitteln, zur Arzneimittelzulassung, zum Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung, zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken, sowie zur Haftung für Arzneimittelschäden. Bei Antrag auf Marktzulassung sind Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels durch die Ergebnisse geeigneter Studien nachzuweisen; hierbei sind neben den einschlägigen deutschen Gesetzesvorschriften auch die Richtlinie 2001/83/EG der

Europäischen Union, sowie die Notice to Applicants (NtA) und ICH - Guidelines (ICH = International Conference on Harmonisation) zu beachten.

Üblicherweise wird die unter diesen gesetzlichen Rahmenbedingungen stattfindende Arzneimittelentwicklung in präklinische Studien (Tierversuche = *in vivo*, Laborexperimente = *in vitro*), Studien zur Arzneimittelqualität, sowie in die 3 Phasen der klinischen Studien am Menschen (Phase I-III) eingeteilt (The European Medicines Agency 1998). Tierstudien zur Identifizierung von toxischen bzw. unerwünschten pharmakodynamischen Effekten sind Voraussetzung vor der ersten Anwendung eines neuen Wirkstoffes am Menschen (The European Medicines Agency 2009). Im Tierversuch identifizierte Sicherheitsprobleme sind dabei die häufigste Ursache für die Einstellung einer Produktentwicklung noch vor der Erstanwendung am Menschen. So wurde im Rahmen einer Studie zur Bedeutung präklinischer Akuttoxizitätsstudien berichtet, dass von 34 ausgewählten Wirkstoffen, deren Entwicklung in dieser präklinischen Phase eingestellt wurde, 27 (79%) aufgrund von Sicherheitsaspekten (z.B. toxische Wirkungen an Zielorganen) und nur 7 (21%) aufgrund anderer Ursachen (z.B. Marketing-Gründe) erfolgten (Robinson et al. 2008). Auch wenn Substanzen mit hohem Potential für toxische Wirkungen auf diese Weise ‚herausgefiltert‘ werden können, lassen sich erste verlässliche Aussagen zur Sicherheit und Verträglichkeit eines Arzneimittels bei Menschen erst nach Durchführung klinischer Studien machen. Die Identifizierung von UAW ist dabei in allen drei Studienphasen ein gleichermaßen bedeutsames Anliegen, spielt aber in der frühen Produktentwicklung eine besonders große Rolle. So wurde berichtet, dass ein Drittel (33%) der während der Phasen I-III beendeten Produktentwicklungen auf UAW zurückzuführen waren; bei den in Phase I eingestellten Entwicklungsprogrammen waren es sogar 43% (Schuster et al. 2005). Aus einer anderen Untersuchung geht hervor, dass in den Jahren 1991-2000 nur ca. 11% aller in Phase-I-Studien untersuchten Wirkstoffe die Marktreife erreichten; auch hier waren etwa ein Drittel aller vorzeitig abgebrochenen Entwicklungsprogramme auf UAW bzw. Toxizität zurückzuführen (Kola & Landis 2004).

Trotz Durchführung der zulassungsrelevanten Studien kommt es nicht selten vor, dass wichtige UAW erst nach Marktzulassung identifiziert oder in ihrer Bedeutung erkannt werden. Von 548 in den USA im Zeitraum 1975-1999 zugelassenen Arzneimitteln erhielten 56 (10.2%) bis zum Jahr 2000 einen neuen Sicherheitshinweis in der Arzneimittel-Fachinformation (in den USA als „black box warning“ bezeichnet) oder wurden aus Sicherheitsgründen vom Markt zurückgezogen (Lasser et al. 2002). Von den 16 UAW-bedingten Marktrückzügen fand die Hälfte innerhalb von 2 Jahren nach Zulassung statt. Es kommen mehrere Gründe für die späte Identifizierung von UAW in Betracht. Zum einen wird immer wieder die zu niedrige Anzahl von exponierten Patienten als Ursache diskutiert (Lasser et al.

2002; Garbe & Suissa 2005), da die Fallzahlberechnung in den großen Phase-III Studien in Bezug auf das Hauptzielkriterium (meist Wirksamkeit) und nicht in Bezug auf das Erkennen von UAW durchgeführt wird. Seltene UAW können daher nicht mit ausreichender Wahrscheinlichkeit beobachtet oder gar in ihrer Häufigkeit quantifiziert werden. Bei sehr seltenen Ereignissen (Häufigkeit <1:10.000) ist die Wahrscheinlichkeit, auch nur einen einzigen Fall während der Zulassungsstudien zu beobachten, gering: Selbst bei 3.000 exponierten Patienten liegt die Wahrscheinlichkeit, dass so ein Ereignis mindestens einmal auftritt unter 30%. Noch schwieriger ist der Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede zwischen Verum- und Kontrollgruppe: Tritt ein unerwünschtes Ereignis mit einer Häufigkeit von 1:1000 in der Kontrollgruppe auf, so benötigt man über 7.500 exponierte Patienten (bei 1:1 Verteilung Verum vs. Placebo), um mit einer Power von 80% ein mindestens 3fach höheres Risiko in der Verumgruppe nachweisen zu können (Garbe & Suissa 2005).

Zusätzlich zu fallzahlbezogenen Problemen existieren weitere potentielle Ursachen für die verspätete Identifizierung von UAW nach Marktzulassung. So sind Patienten mit Komorbidität und/oder Komedikation, Kinder, sowie ältere Patienten von der Studienteilnahme häufig ausgeschlossen, was die Verallgemeinerbarkeit der Studienergebnisse reduziert. Es wurde beispielsweise berichtet, dass von 120 Patientinnen, die sich mit behandlungsbedürftiger Osteoporose an einem Osteoporose-Zentrum vorstellten, nur zwischen 3,3% und 6,7% an 3 von 4 großen Phase-III Osteoporosestudien hätten teilnehmen können; die vierte Studie mit den weitesten Einschlusskriterien hätte immerhin noch fast 80% dieser Patientinnen ausgeschlossen (Dowd et al. 2000). UAW, die erst nach langfristiger Anwendung auftreten, können in der Regel ebenfalls nicht mit ausreichender Sicherheit erkannt werden, da die Beobachtungsdauer in klinischen Studien begrenzt ist (Lasser et al. 2002). Das Setting klinischer Studien ist zudem meist stark kontrolliert und entspricht nicht den Bedingungen der klinischen Praxis: Klinische Studien werden häufig in spezialisierten Zentren mit entsprechender Erfahrung und unter intensivierter Therapieüberwachung durchgeführt. Änderungen der Dosierung und des gesamten Therapieregimes sind eng kontrolliert, auch dieses ist in der klinischen Praxis in der Regel nicht der Fall.

Um auch seltene UAW mit hinreichender Sicherheit bereits vor Marktzulassung identifizieren zu können, würden die benötigten Fallzahlen zu einer erheblichen Behinderung und Verzögerung der Arzneimittelentwicklung führen (Eichler et al. 2008). Da dieses auch aus Patientenperspektive inakzeptabel erscheint, muss auch in Zukunft damit gerechnet werden, dass seltene UAW und moderate Risikoerhöhungen von Ereignissen mit hoher Hintergrundrate (z.B. Herzinfarkt) erst nach Markteinführung identifiziert werden können (Eichler et al. 2008). Um so mehr gewinnen sog.

Pharmakovigilanz-Methoden an Bedeutung, die eine Überwachung der Sicherheit neuer Wirkstoffe nach Marktzulassung und ggf. die Identifizierung neuer Arzneimittelrisiken ermöglichen. Der Begriff „Pharmakovigilanz“ umfasst dabei nach allgemeinem Verständnis alle vor und nach der Marktzulassung stattfindenden Aktivitäten, die sich auf die Erkennung, Beurteilung, das Verstehen, sowie das Verhindern von UAW oder anderen arzneimittelbezogenen Problemen beziehen (Hauben & Bate 2009; Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2005; World Health Organization 2002).

Nach Marktzulassung ist das Spontanmeldesystem die wichtigste Methode, um bislang unbekannte und seltene UAW zu identifizieren (Almenoff et al. 2007; Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2005). Als Spontanmeldesystem wird die systematische Erfassung und Evaluation von UAW-Verdachtsfällen bezeichnet, die spontan von meldenden Stellen (z.B. Ärzte) an eine zuständige Institution weitergegeben werden. In Deutschland sind die beiden für das Arzneimittelwesen zuständigen Bundesoberbehörden, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), sowie das Paul-Ehrlich-Institut, verantwortlich für die Erfassung und Auswertung dieser Meldungen, sowie für die Koordination zu ergreifender Maßnahmen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2005). Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) kooperiert in Bezug auf Sammlung und Auswertung von UAW Meldungen in Deutschland eng mit dem BfArM, so nutzen beide Institutionen seit 1996 dieselbe, gemeinsame Datenbank zur Erfassung der Meldungen. Beim Spontanmeldesystem handelt es sich um eine sogenannte „passive Surveillance“ (Almenoff et al. 2007), d.h. es werden keine aktiven Maßnahmen ergriffen, um UAW zu identifizieren oder die Anzahl von Meldungen zu erhöhen. Es besteht keine gesetzlich fixierte, allgemeine Meldepflicht für UAW; eine Ausnahme stellen Impfreaktionen dar, die eine über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehende gesundheitliche Schädigung zur Folge haben: Hier besteht nach §6 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) eine Meldepflicht. Die Berufsordnung der Deutschen Ärzteschaft geht über die derzeitige Gesetzeslage hinaus und schreibt eine Meldepflicht für *alle* UAW vor, auch wenn nur wenige Ärzte dieser Pflicht nachkommen (May & Thürmann 2006). Abzugrenzen vom Spontanmeldesystem sind *aktive* Surveillance-Maßnahmen zur Erfassung von UAW. Ein in Deutschland etabliertes Beispiel hierfür ist das Netzwerk regionaler Pharmakovigilanzzentren (NRPZ) zur Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zu Krankenhausaufnahmen führen (Hasford 2010).

Es existieren zwei etablierte Methoden der Auswertung von UAW Meldungen, die im Rahmen des Spontanmeldesystems gesammelt wurden: Die Einzelfallevaluation (inkl. begleitender Kausalitätsbeurteilung) und die Anwendung statistischer Methoden zur sog. „Signaldetektion“ innerhalb der Spontanmelde-Datenbank (auch als „data mining“ bezeichnet) (Almenoff et al. 2007). Bei der historisch gesehen zunächst eingesetzten Einzelfallbeurteilung werden im Rahmen einer

Kausalitätsbeurteilung verschiedene Aspekte der UAW analysiert, um zu einer Einschätzung zu gelangen, mit welcher Wahrscheinlichkeit es sich tatsächlich um eine UAW, verursacht durch das angeschuldigte Arzneimittel, handelt. Wesentliche, in jeder Kausalitätsbeurteilung berücksichtigte Aspekte sind dabei zum Beispiel der zeitliche Zusammenhang zwischen Beginn der Arzneimittelexposition und Auftreten des Ereignisses, das Vorhandensein konkurrierender Ursachen (z.B. andere Arzneimittel und Begleiterkrankungen), die Entwicklung nach Absetzen des Arzneimittels (sog. „de-challenge“), und ggf. die Reaktion des Patienten auf eine Re-Exposition (sog. „re-challenge“) (World Health Organisation 2006). Erfahrungsgemäß eignet sich diese Art der UAW Analyse vor allem für Reaktionen, die relativ schnell nach Beginn der Exposition, sowie selten ohne äußere (pharmakologisch-toxikologische) Ursache auftreten; bei vielen Meldungen bleibt der Kausalzusammenhang aber unklar. Die Frage, ob eine bestimmte Anzahl von Meldungen zu einer UAW als „Signal“ für ein bislang nicht identifiziertes Risiko einzustufen ist oder nicht, kann daher mit Einzelfallbeurteilungen oft nicht beantwortet werden. Methoden zur Signaldetektion in Pharmakovigilanzdatenbanken können hier zusätzliche Hinweise liefern. Im Prinzip basieren alle gebräuchlichen Methoden zur Signaldetektion auf sog. Dysproportionalitätsanalysen (Almenoff et al. 2007). Prinzip einer Dysproportionalitätsanalyse ist die Identifizierung von Reaktionen, die für ein bestimmtes Arzneimittel (oder eine Gruppe von Arzneimitteln) im Vergleich zu anderen Arzneimitteln in der Datenbank überproportional häufig gemeldet wurden. Verschiedene Maßzahlen wie z.B. das „Reporting odds ratio“ (ROR) oder die „Proportional reporting rate ratio“ (PRR), oder sog. Bayesianische Schätzer finden Verwendung, um das Ausmaß einer Dysproportionalität anzugeben (Almenoff et al. 2007; Hauben & Bate 2009).

Aufgrund methodischer Einschränkungen werden Einzelfallbeurteilungen und Dysproportionalitätsanalysen üblicherweise nur zur Signalgenerierung genutzt, die Verifizierung derartiger Signale bleibt anderen Methoden vorbehalten. Wenn keine randomisierten, kontrollierten Studien zu dieser Fragestellung vorhanden oder möglich sind, kommen hier in erster Linie pharmakoepidemiologische Beobachtungsstudien infrage. Die hier genutzten Studienformen entsprechen dabei klassischen epidemiologischen Studiendesigns: Meist kommen Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien, seltener auch sog. Case-only-designs, wie z.B. Case-Cross-Over Studien zum Einsatz (Garbe & Suissa 2005). Eine zusätzliche, oft hilfreiche Unterteilung pharmakoepidemiologischer Studien unterscheidet nicht nach der Studienform, sondern nach der Herkunft der genutzten Daten. Als Primärdatenstudien werden solche Studien bezeichnet, die Daten extra für den Zweck der Studie gewinnen und auswerten. Sekundärdatenstudien hingegen nutzen bereits vorliegende Datenbestände, z.B. in Form von großen Gesundheitsdatenbanken (Andersohn & Garbe 2008). Derartige Datenbestände wurden in aller Regel für andere Zwecke generiert (z.B. für Abrechnungszwecke), was bei der jeweiligen Studie unbedingt berücksichtigt werden muss.

Zusammengefasst sind Analysen von Einzelfällen, Signaldetektion in Spontanmeldedatenbanken, sowie pharmakoepidemiologische Beobachtungsstudien die wichtigsten methodischen Ansätze zur Identifizierung von UAW nach Marktzulassung. Ziel der hier vorgestellten Originalarbeiten war es, wichtige UAW unter Anwendung dieser Instrumente zu identifizieren und die eingesetzten Methoden im Licht der jeweiligen Fragestellung kritisch und vergleichend zu bewerten.

## **1.1. Fragestellungen**

### **Einzelfälle und Fallserien**

Einzelfälle und Fallserien eignen sich besonders zur Analyse seltener UAW, da hier die Durchführung von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien zur Identifizierung und Charakterisierung von Arzneimittelrisiken besonders zeit- und kostenintensiv ist. Eine seltene und wichtige hämatologische UAW ist die akute idiosynkratische Agranulozytose, die durch eine meist plötzliche Verminderung der Anzahl neutrophiler Granulozyten auf Werte von unter 500 Zellen pro  $\mu\text{L}$  charakterisiert ist (Pisciotta 1990). Abgrenzen muss man die idiosynkratische Form der Agranulozytose von vorhersehbaren, dosisabhängigen und durch den Haupt-Wirkmechanismus der Arzneimittel verursachten Neutropenien, wie sie durch myelo- und hämatotoxische Arzneimittel (Chemotherapeutika) ausgelöst werden. Im englischen Sprachraum hat sich zur klaren Abgrenzung der idiosynkratischen Agranulozytose daher in den letzten Jahren die Formulierung der „nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis“ durchgesetzt; in der hier vorliegenden Arbeit wird aufgrund des Fehlens einer direkten deutschen Übersetzung der Begriff der „idiosynkratischen Agranulozytose“ im Sinne der „nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis“ verwendet. In der klinischen Praxis sind bei Patienten mit einer idiosynkratischen Agranulozytose die Identifizierung und das Absetzen des auslösenden Arzneimittels von vordringlicher Bedeutung, um die schädigende Exposition und damit auch die neutropene Phase möglichst rasch zu beenden. Gerade bei Patienten mit aktueller Polypharmakotherapie kann sich die Identifizierung des am wahrscheinlichsten kausalen Arzneimittels aber sehr schwierig gestalten. Die Fachinformationen der Arzneimittel sind diesbezüglich oft nicht hilfreich, da Leukopenie und Neutropenie als mögliche Nebenwirkungen bei einer Großzahl von Arzneimitteln aufgeführt sind, ohne dass verlässliche Informationen zur Häufigkeit oder Schwere angegeben wären. Es sind zwar Fall-Kontroll-Studien zu Auslösern der idiosynkratischen Agranulozytose durchgeführt worden (Rawson et al. 1998; van der Klauw et al. 1999; International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study Group 1986; Kelly et al. 1991; International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study Group 1988; International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study Group 1989; Ibanez et al. 2000; Ibanez et al. 2005), diese lassen aber

(wie alle Fall-Kontroll-Studien) über seltene Expositionen kaum Aussagen zu. Vor diesem Hintergrund stellen publizierte Fallberichte idiosynkratischer Agranulozytosen eine wertvolle Informationsquelle für die Entscheidungsfindung in der klinischen Praxis dar, die allerdings einer vorherigen systematischen Aufarbeitung bedarf. So zeigte ein systematisches Review von publizierten Fallberichten einer anderen hämatologischen UAW, der arzneimittelinduzierten Thrombozytopenie (George et al. 1998), dass nur 48% aller publizierten Fallberichte nach Durchführung eines Kausalitätsassessments einen Kausalitätsgrad von „wahrscheinlich“ (31.1%) oder „sicher“ (16.9%) aufwiesen, die anderen Berichte wurden als „möglich“ (33.4%) oder „unwahrscheinlich“ (18.6%) eingestuft. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die bislang publizierten Fallberichte idiosynkratischer Agranulozytosen zu identifizieren und ein systematisches Kausalitäts-Reassessment aller publizierten Fälle durchzuführen. Zudem sollten die Fallberichte in Bezug auf Charakteristika der betroffenen Patienten, sowie auf Effekte therapeutischer Maßnahmen (wie z.B. dem Einsatz von Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (G-CSF)) analysiert werden.

### **Signaldetektion in Spontanmeldedatenbanken**

Eine über die Einzelfallanalyse hinausgehende Möglichkeit, die in den Spontanmeldesystemen generierten UAW-Meldungen auszuwerten, ist die Durchführung von Dysproportionalitätsanalysen. Da diese Ansätze routinemäßig von den Arzneimittelbehörden eingesetzt werden, um Hinweise auf neue, bislang unbekannte UAW zu identifizieren, wird dieses Instrument auch als Signaldetektion bezeichnet. Derartige Dysproportionalitätsanalysen wurden von uns genutzt, um zwei aktuelle Arzneimittelsicherheits-Fragestellungen zu bearbeiten.

In der ersten hier vorgestellten Studie wurde die Spontanmeldedatenbank der amerikanischen Arzneimittelbehörde eingesetzt, um Signale für den Zusammenhang zwischen Dopaminagonisten und dem Auftreten von fibrotischen Reaktionen in verschiedenen Organsystemen zu identifizieren. Beobachtungsstudien hatten einen Zusammenhang zwischen dem Gebrauch der Dopaminagonisten Pergolid und Cabergolin und dem Auftreten fibrotischer Herzklappenveränderungen zeigen können (Antonini & Poewe 2007; Schade et al. 2007; Zanettini et al. 2007). Hinweise auf fibrotische Veränderungen in anderen Organsystemen stammten hingegen lediglich aus Einzelfallberichten bzw. aus Fallserien (Agarwal et al. 2004; Guptha & Promnitz 2005; Oechsner et al. 2000; Pfitzenmeyer et al. 1996) und konzentrierten sich auf Dopaminagonisten, die chemische Abkömmlinge des Ergotamins sind, wie z.B. Bromocriptin, Pergolid und Cabergolin. Ob die neueren, nicht mit dem Ergotamin strukturverwandten Dopaminagonisten, wie z.B. Ropinirol und Pramipexol, auch mit dem Auftreten fibrotischer Reaktionen assoziiert sind, war hingegen unklar. Ziel unserer Studie war es daher, für verschiedene Dopaminagonisten zu untersuchen, ob die von der FDA gesammelten Spontanmeldungen auf einen Zusammenhang zwischen Dopaminagonisten und dem Auftreten von

fibrotischen Reaktionen hinweisen. Von besonderem Interesse war hierbei, ob für die nicht mit dem Ergotamin strukturverwandten Dopaminagonisten Signale identifiziert werden können.

In der zweiten Studie wurde eine Dysproportionalitätsanalyse eingesetzt, um zu untersuchen, ob Spontanmeldungen auf einen Zusammenhang zwischen Antipsychotika und dem Auftreten von Priapismus hinweisen und ob die  $\alpha$ -1 antagonistische Aktivität der Antipsychotika hierfür von Bedeutung ist. Als Priapismus bezeichnet man eine schmerzhafte Dauererektion des Penis über mehrere Stunden (Montague et al. 2003), die vor allem bei verzögerter Therapieeinleitung bei 30% bis 90% der betroffenen Patienten zu bleibender erektiler Dysfunktion führt (Burnett & Bivalacqua 2007). Man geht davon aus, dass es beim arzneimittelinduzierten Priapismus zu einer Dysregulation der Gefäßmuskulatur im erektilen Gewebe mit nachfolgender Gewebehypoxie und –ischämie kommt (Yuan et al. 2008). Eine derartige Dysregulation kann vermutlich u.a. durch die Blockade von adrenergen  $\alpha$ -1 Rezeptoren verursacht werden (Yuan et al. 2008). Neben vielen anderen Arzneimitteln wurden gerade in den letzten Jahren vermehrt Antipsychotika mit dem Auftreten von Priapismus in Zusammenhang gebracht (Sood et al. 2008). Da einige Antipsychotika eine ausgeprägt  $\alpha$ -1-antagonistische Aktivität aufweisen, wurde dies als wahrscheinlichster Mechanismus für den Antipsychotika-induzierten Priapismus diskutiert (Sood et al. 2008), klinische Belege für diese Hypothese fehlten aber bisher. Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es, mittels Dysproportionalitätsanalyse zu analysieren, ob Spontanmeldungen auf einen Zusammenhang zwischen Antipsychotika und dem Auftreten von Priapismus hinweisen und ob dieser Zusammenhang von der  $\alpha$ -1-antagonistische Aktivität der Antipsychotika abhängt.

### **Kohortenstudien mit eingebetteter Fall-Kontroll-Studie**

Meist lassen sich anhand von Einzelfall- oder Dysproportionalitätsanalysen keine gesicherten Zusammenhänge zwischen Arzneimittelexposition und dem Auftreten bestimmter UAW nachweisen. In diesen Fällen können pharmakoepidemiologische Längsschnittstudien wertvolle, zusätzliche Informationen liefern und dazu dienen, die im Rahmen der Hypothesengenerierung (Signaldetektion) gefundenen Hinweise zu verifizieren oder falsifizieren. Derartige Studien wurden von uns durchgeführt, um Hinweisen auf UAW von Dopaminagonisten und nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) nachzugehen. Als Studiendesign haben wir hier jeweils das Kohortendesign mit eingebetteter („nested“) Fall-Kontroll-Studie und sog. „incidence density sampling“ gewählt. Hierbei stammen Fälle und Kontrollen aus derselben, gut definierten Kohorte. Zu jedem Fall werden zufällig ein oder mehrere Kontrollen gezogen, die zum Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung beim Fall noch kein Ereignis erlitten haben (d.h. noch unter Risiko standen). Der Vorteil dieses Vorgehens ist, dass das resultierende Odds Ratio ein direkter Schätzer für das Inzidenzratenverhältnis ist, ohne dass eine Annahme über die Seltenheit des Ereignisses („rare disease assumption“) notwendig wäre

(Greenland & Thomas 1982). Im Gegensatz zu einer Analyse der gesamten Kohorte ist eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie effizienter durchzuführen, da zeitveränderliche Variablen (Exposition, Confounder) deutlich einfacher berücksichtigt werden können als z.B. bei einer multivariaten Cox-Regression.

In einer Studie untersuchten wir das Risiko von Herzklappenveränderungen nach Einnahme verschiedener Dopaminagonisten. Mehrere zuvor durchgeführte Studien hatten auf eine dosisabhängige Assoziation zwischen der Einnahme des Dopaminagonisten Pergolid und dem Auftreten von fibrotischen Herzklappenveränderungen hingewiesen (Baseman et al. 2004; Flowers et al. 2003; Horvath et al. 2004; Pritchett et al. 2002; Sood et al. 2008; Van et al. 2003); ähnliche Fallberichte lagen inzwischen auch für Cabergolin vor (Horvath et al. 2004; Pinero et al. 2005). Es wurde vermutet, dass die Aktivierung von auf den Herzklappen befindlichen 5-Hydroxytryptamin-2B (5-HT<sub>2B</sub>) Rezeptoren die pathophysiologische Grundlage dieser UAW darstellt. Vorherige Studien hatten nämlich gezeigt, dass eine derartige Aktivierung zur Wachstumsstimulation von Fibromyoblasten und zur Induktion valvulärer Fibroplasien führen kann (Fitzgerald et al. 2000; Lopez-Illasaca 1998; Rothman et al. 2000; Setola et al. 2003). Da die Aktivität von Dopaminagonisten am 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptor sehr unterschiedlich stark ausgeprägt ist, dürfte sich bei Zutreffen dieser pathophysiologischen Hypothese ein erhöhtes Risiko nur bei starken 5-HT<sub>2B</sub>-Agonisten (z.B. Pergolid oder Cabergolin), nicht aber bei Dopaminagonisten mit niedriger 5-HT<sub>2B</sub>-Affinität (z.B. Pramipexol oder Ropinirol) oder gar antagonistischer Aktivität (z.B. Bromocriptin oder Lisurid) nachweisen lassen. Zur Überprüfung dieser Hypothese haben wir eine Kohortenstudie mit eingebetteter Fall-Kontroll-Studie durchgeführt.

Der Marktrückzug des Cyclooxygenase (COX)-2-selektiven NSAR Rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>) im Jahr 2004 erfolgte aufgrund eines im Vergleich zu Placebo erhöhten Risikos von Myokardinfarkten und Schlaganfällen in der APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx) Studie (Bresalier et al. 2005b). Da für das ebenfalls COX-2 selektive NSAR Celecoxib in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie auch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gefunden wurde (Solomon et al. 2005), lag der Verdacht auf einen Klasseneffekt COX-2-selektiver NSAR nahe. Pathophysiologischer Hintergrund dieser Annahme ist, dass selektive COX-2 Inhibitoren die Produktion von Prostacyclin (Prostaglandin I<sub>2</sub>) in den Blutgefäßen unterdrücken, ohne die Thromboxan A<sub>2</sub> Synthese zu beeinflussen (McAdam et al. 1999). Prostaglandin I<sub>2</sub> inhibiert die Thrombozytenaggregation, führt zu Vasodilatation und verhindert die Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen in vitro. Da Thromboxan A<sub>2</sub> (quasi als Gegenspieler) die Thrombozytenaggregation aktiviert und zur Gefäßmuskelkontraktion führt, verschiebt sich durch COX-2 Inhibitoren das Gleichgewicht in Richtung Thromboxan A<sub>2</sub> und in Richtung beschleunigter Atherogenese. Im Gegensatz dazu führen unselektive COX-Inhibitoren zu einer gleichzeitigen

Inhibition der COX-1 und damit auch zu einer Abnahme der Thromboxan A<sub>2</sub> Produktion (Fitzgerald 2004). Trifft diese Annahme zu, so wären erhöhte kardiovaskuläre Risiken für COX-2 selektive NSAR, nicht aber für nichtselektive NSAR zu erwarten. Zur Untersuchung des Risikos von Myokardinfarkt bzw. ischämischem Schlaganfall in Abhängigkeit von der NSAR Einnahme haben wir zwei Kohortenstudien durchgeführt, die in Abschnitt 2.3.2 vorgestellt werden.

## 2. Eigene Originalarbeiten

### 2.1. Einzelfälle und Fallserien

#### 2.1.1. Auslöser der akuten Agranulozytose

---

**Andersohn E, Konzen C, Garbe E. Systematic Review: Agranulocytosis Induced by Nonchemotherapy Drugs. *Ann Intern Med.* 2007;146(9):657-65.**

---

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Identifizierung von möglichen Auslösern der arzneimittelinduzierten idiosynkratischen Agranulozytosen anhand publizierter Fallberichte, sowie die explorative Analyse der Fallberichte in Bezug auf typische Latenzzeiten zwischen Beginn der Exposition mit dem auslösenden Arzneimittel und Auftreten der Agranulozytose, Patientencharakteristika, Einsatz von spezifischen Therapiemaßnahmen (G-CSF) und Verlauf der Agranulozytose. Es wurden in MEDLINE (1966 bis 2006) und EMBASE (1989 bis 2006) gelistete Fallberichte der akuten idiosynkratischen Agranulozytose eingeschlossen, die in englischer oder deutscher Sprache publiziert wurden. Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse aller eingeschlossenen Artikel auf weitere Fallberichte durchsucht. Von insg. 1428 identifizierten Artikeln wurden letztlich 672 in die Auswertung eingeschlossen, die über insgesamt 980 Fälle arzneimittelinduzierter Agranulozytosen berichteten. Das nach den Kriterien der World Health Organisation (WHO) durchgeführte Kasualitätsassessment (World Health Organisation 2006) ergab in 56 Fällen einen sicheren Zusammenhang (6%), bei 436 Fällen einen wahrscheinlichen (44%), bei 481 Fällen einen möglichen (49%) und bei 7 Fällen (1%) einen unwahrscheinlichen. Es konnten 36 Arzneimittel identifiziert werden, für die mindestens ein als sicher eingestuftter Fallbericht vorlag und 89 Arzneimittel, für die mindestens ein als wahrscheinlich eingestuftter Fallbericht (aber kein sicherer Bericht) vorlag. Für 24 Arzneimittel konnte die durchschnittliche Dauer der Arzneimitteleinnahme vor dem Auftreten der Agranulozytose berechnet werden und lag zwischen 2 Tagen für Metamizol (engl. „Dipyrone“) und 60 Tagen für Levamisol. Die Analyse des Verlaufs der Agranulozytose zeigte einen klaren Trend hinsichtlich einer Abnahme des Anteils von fatalen Verläufen. Während im Zeitraum 1966-1980 die Letalität der Erkrankung noch 17% betrug, reduzierte sich diese auf ca. 11% im Zeitraum 1981-1990 und 6% im Zeitraum 1991-2006 ( $p$  für Trend  $<0.001$ ). Die Letalität von Patienten mit bzw. ohne G-CSF-Therapie unterschied sich nicht voneinander, allerdings hatten Patienten mit G-CSF seltener infektiöse Komplikationen oder einen tödlichen Verlauf als Patienten ohne G-CSF. Ein weiterer Risikofaktor für infektiöse Komplikationen oder einen tödlichen Verlauf waren besonders niedrige Granulozytenwerte von unter  $100/\mu\text{l}$ .

## 2.2. Signaldetektion in Spontanmeldedatenbanken

### 2.2.1. Fibrotische Reaktionen unter Dopaminagonisten

---

**Andersohn F, Garbe E:** *Cardiac and Noncardiac Fibrotic Reactions Caused by Ergot- and Non-Ergot Derived Dopamine Agonists. Mov Disord. 2009;24(1):129-33.*

---

Ziel der vorliegenden Studie war es, für verschiedene Dopaminagonisten zu untersuchen, ob UAW-Spontanmeldungen auf einen Zusammenhang zwischen Dopaminagonisten und dem Auftreten von fibrotischen Reaktionen hinweisen. Fokus waren dabei nicht die fibrotischen Herzklappenveränderungen, für die bereits ein ursächlicher Zusammenhang mit der Einnahme von Pergolid und Cabergolin in Beobachtungsstudien gezeigt werden konnte, sondern fibrotische Veränderungen in anderen Organsystemen (z.B. Pleura, Lunge, Retroperitoneum). Von besonderem Interesse war, ob auch für die neueren Dopaminagonisten, wie z.B. Ropinirol und Pramipexol, Signale identifiziert werden können. Datengrundlage war die Spontanmeldedatenbank der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA mit allen UAW-Berichten, die zwischen dem 01.01.2004 und dem 30.09.2007 bei der FDA eingegangen waren. Es wurden alle Berichte von entzündlich-fibrotischen Reaktionen (Endokardiale Fibrose, Herzklappeninsuffizienz, perikardiale Fibrose, Perikarditis, Pleurafibrose, Pleuritis, pulmonale Fibrose, interstitielle Lungenerkrankung, Alveolitis, Retroperitonealfibrose) identifiziert. Patienten mit mindestens einer dieser fibrotischen Veränderungen wurden als Fälle in die Studie eingeschlossen, alle anderen Patienten in der Datenbank fungierten als Kontrollen. Mittels logistischer Regression erfolgte die Berechnung adjustierter Reporting-Odds-Ratios (ROR). Insgesamt wurden im Studienzeitraum 9576 fibrotische Reaktionen an die FDA gemeldet, bei 316 davon war ein Dopaminagonist als primär oder sekundär verdächtigtes Arzneimittel aufgelistet. Der Großteil davon bezog sich auf Dopaminagonisten, die chemisch mit dem Ergotamin verwandt sind (Bromocriptin, Cabergolin, Pergolid), während nur 24 Meldungen für die neueren, nicht-ergoten Dopaminagonisten vorlagen. Für die Ergot-Dopaminagonisten als Gruppe wurden Signale für alle fibrotischen Reaktionen gefunden, während keine derartigen Signale für die nicht-ergot-Dopaminagonisten vorlagen. Angesichts der methodischen Einschränkungen von Dysproportionalitätsanalysen sollten diese Befunde in zusätzlichen Beobachtungsstudien verifiziert werden.

## 2.2.2. Antipsychotika-induzierter Priapismus

---

**Andersohn F, Schmedt N, Weinmann S, Willich SN, Garbe E. Priapism associated with antipsychotics: role of alpha1 adrenoceptor affinity. J Clin Psychopharmacol. 2010;30(1):68-71.**

---

In dieser Studie sollte untersucht werden, ob Spontanmeldungen auf einen Zusammenhang zwischen Antipsychotika und dem Auftreten von Priapismus hinweisen und ob etwaige Signale von der  $\alpha$ -1-antagonistischen Aktivität der Antipsychotika abhängen. Datengrundlage war die Spontanmeldedatenbank der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA mit allen UAW-Berichten, die zwischen dem 01.01.2004 und dem 31.12.2007 bei der FDA eingegangen waren. Es wurden alle Berichte von Priapismus identifiziert und nach dem Verlauf in schwere Fälle (=mit Hinweis auf einen tödlichen oder lebensbedrohlichen Verlauf, Hospitalisierung, Folgeschaden oder zumindest Durchführung einer medizinischen Intervention) und weniger schwere Fälle eingeteilt. Diese Unterteilung erfolgte in der Annahme, dass gelegentlich Fälle von Priapismus gemeldet wurden, die tatsächlich nur prolongierte, sich selbst zurückbildende Erektionen waren. In einer sekundären Analyse wurden die weniger schweren Fälle daher aus dem Analysedatensatz ausgeschlossen. Patienten mit Priapismus wurden als Fälle in die Studie eingeschlossen, alle anderen Patienten in der Datenbank fungierten als Kontrollen. Antipsychotika wurden anhand der alpha-1-antagonistischen Affinität in 2 Gruppen eingeteilt (geringe/mittlere vs. hohe Affinität). Mittels logistischer Regression erfolgte die Berechnung altersadjustierter Reporting-Odds-Ratios (ROR). Insgesamt wurden 426 Fälle von Priapismus identifiziert, von denen 144 (33.8%) auf ein Antipsychotikum zurückgeführt wurden. In der Primäranalyse fanden sich für Antipsychotika mit hoher alpha-1-antagonistischer Affinität deutlich erhöhte ROR und ein deutlich schwächeres Signal für Antipsychotika mit niedriger alpha-1-antagonistischer Affinität. Nach Ausschluss von leichten Fällen von Priapismus aus dem Analysedatensatz war das Signal für Antipsychotika mit hoher alpha-1-antagonistischer Affinität noch ausgeprägter, während kein Signal für Antipsychotika mit niedriger alpha-1-antagonistischer Affinität mehr vorhanden war. Dieses Ergebnis deutet auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Priapismus und der alpha-1-antagonistischen Affinität von Antipsychotika hin. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Priapismus (z.B. Patienten mit Sichelzellerkrankheit) erscheint es sinnvoll, Antipsychotika mit niedriger alpha-1-antagonistischer Affinität den Vorzug zu geben.

## 2.3. Kohortenstudien mit eingebetteter Fall-Kontroll-Studie

### 2.3.1. Herzklappenschäden unter Dopaminagonisten

---

Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. A population-based study of dopamine agonists and the risk of cardiac valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007;356(1):29-38.

---

Ziel dieser mit Sekundärdaten durchgeführten Kohortenstudie war die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Einnahme von Dopaminagonisten und dem Auftreten von Herzklappeninsuffizienzen. Die primäre Ausgangshypothese war, dass nur starke 5-HT<sub>2B</sub>-Agonisten (z.B. Pergolid oder Cabergolin), nicht aber Dopaminagonisten mit niedriger 5-HT<sub>2B</sub>-Affinität (z.B. Pramipexol oder Ropinirol) oder gar antagonistischer Aktivität (z.B. Bromocriptin oder Lisurid) ein erhöhtes Risiko aufweisen. Als Datenbasis wurde die General Practice Research Database (GPRD), eine Datenbank aus elektronischen Krankenakten englischer Hausärzte, eingesetzt. Alle Patienten zwischen 40 und 80 Jahren, die zwischen dem 01.01.1988 und dem 31.08.2005 mindestens zwei Verschreibungen mit einem zur Behandlung des Morbus Parkinson eingesetzten Arzneimittels erhalten hatten, wurden in die Kohorte eingeschlossen. Patienten mit Hinweis auf Vorschädigungen an den Herzklappen wurden aus der Kohorte ausgeschlossen. Nach Identifizierung von Patienten mit neu aufgetretener Herzklappeninsuffizienz wurde eine gematchte, eingebettete Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. Mittels konditionaler logistischer Regression wurde das Risiko für das Auftreten einer Herzklappeninsuffizienz für Dopaminagonisten berechnet. Referenzkategorie bei der Berechnung des Inzidenzratenverhältnisses (incidence-rate-ratio; IRR) für Dopaminagonisten waren Patienten, die nicht mit einem Dopaminagonisten exponiert waren. Zusätzliche Auswertungen berücksichtigen die letzte Tagesdosis, sowie die kumulative Dauer der Dopaminagonisten-Exposition. Insgesamt wurden 11417 Patienten in die Kohorte eingeschlossen, von denen 31 im Laufe der Nachbeobachtung eine neue Herzklappeninsuffizienz entwickelten. Analog der Ausgangshypothese fanden sich ein 7-fach erhöhtes Risiko für Pergolid, sowie ein 5-fach erhöhtes Risiko für Cabergolin, aber keine Risikoerhöhungen für andere Dopaminagonisten. Für beide Substanzen zeigte sich eine Dosisabhängigkeit mit im Vergleich zu geringeren Dosen deutlich erhöhten Risiken für Tagesdosen >3 mg. Die Ergebnisse der Studie weisen auf ein erhöhtes Risiko von Herzklappeninsuffizienz durch die Einnahme von Pergolid oder Cabergolin, besonders in höheren Dosen, hin und sind in Übereinstimmung mit der Hypothese, dass eine agonistische Aktivität an 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren das Auftreten fibrotischer Herzklappenveränderungen begünstigt.

### 2.3.2. Kardiovaskuläre Ereignisse unter nichtsteroidalen Antirheumatika

---

**Andersohn F, Suissa S, Garbe E. Use of First- and Second-Generation COX-2 Selective NSAIDs and Risk of Acute Myocardial Infarction. Circulation 2006 Apr 25; 113(16):1950-7.**

---

Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob die Einnahme von NSAR das Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarktes erhöht. Von besonderem Interesse war, ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt COX-2 selektiver NSAR handelt oder ob Substanzen aus der Gruppe der älteren, nicht-selektiven NSAR ebenfalls betroffen sind. Zusätzlich sollte untersucht werden, ob höhere Tagesdosen mit einem erhöhten Risiko einhergehen. Unter Nutzung der General Practice Research Database (GPRD) führten wir eine gematchte, eingebettete Fall-Kontroll-Studie in einer Kohorte von Patienten mit NSAR Einnahme durch. Alle Patienten, die zwischen dem 01.06.2000 und dem 31.10.2004 mindestens eine Verschreibung mit einem NSAR hatten und mindestens 40 Jahre alt waren, wurden in die Kohorte eingeschlossen (N=486.378). Nach der Identifizierung von Fällen, bei denen im Laufe der Nachbeobachtung ein Myokardinfarkt neu aufgetreten ist, wurden zu jedem Fall bis zu 4 Kontrollen gematcht nach den Kriterien Alter, Geschlecht, Jahr des Kohorteneintritts und Praxis, in der die Behandlung stattfand. Mittels konditionaler logistischer Regression wurde das Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarktes für COX-2 selektive und nicht-selektive Dopaminagonisten berechnet. Referenzkategorie bei der Berechnung der IRR für NSAR waren Patienten, die seit mindestens einem Jahr keine NSAIDs mehr eingenommen hatten. In zusätzlichen Auswertungen wurde der Einfluss der letzten Tagesdosis und der Dauer der NSAR-Einnahme, sowie von kardiovaskuläre Vorerkrankungen untersucht. Insgesamt wurden 3.643 Fälle und 13.918 Kontrollen in die Fall-Kontroll-Studie eingeschlossen. Erhöhte Risiken wurden für die COX-2 selektiven NSAR Rofecoxib, Celecoxib, und Etoricoxib gefunden. Bei den nicht-selektiven NSAR erhöhte nur Diclofenac das Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarktes, nicht aber Ibuprofen oder Naproxen. Die Risiken zeigten eine gewisse Abhängigkeit von der Dosis, nicht aber von der Dauer der NSAR Einnahme und waren auch bei Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren vorhanden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein erhöhtes Herzinfarkt-Risiko tatsächlich ein Klasseneffekt COX-2 selektiver NSAR ist. Zusätzlich könnten aber einige nicht-selektive NSAR wie Diclofenac ebenfalls betroffen sein. Das Risiko eines Myokardinfarktes durch NSAR-Einnahme scheint bei Patienten mit und ohne kardiovaskulären Vorerkrankungen gleichermaßen erhöht zu sein.

---

**Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E. COX-2 Selective NSAIDs and the Risk of Ischemic Stroke: A Nested Case-Control Study. Stroke 2006;37(7):1725-30.**

---

In Erweiterung zur vorherigen Studie sollte untersucht werden, ob sich ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von NSAR und dem Risiko für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls zeigen lässt. Unter Nutzung der General Practice Research Database (GPRD) führten wir erneut eine gematchte, eingebettet Fall-Kontroll-Studie in einer Kohorte von Patienten mit NSAR Einnahme durch. Patienten, die zwischen dem 01.06.2000 und dem 31.10.2004 mindestens eine Verschreibung mit einem NSAR hatten und mindestens 40 Jahre alt waren, wurden in die Kohorte eingeschlossen. Nach der Identifizierung von Fällen, bei denen im Laufe der Nachbeobachtung ein ischämischer Schlaganfall neu aufgetreten ist, wurden zu jedem Fall bis zu 4 Kontrollen gematcht nach den Kriterien Alter, Geschlecht, Jahr des Kohorteneintritts und Praxis, in der die Behandlung stattfand. Mittels konditionaler logistischer Regression wurden Odds Ratios (OR) für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls für COX-2 selektive und nicht-selektive Dopaminagonisten berechnet. Referenzkategorie bei der Berechnung der OR für COX-2 selektive und nicht-selektive NSAR waren Patienten, die seit mindestens einem Jahr keine NSAR mehr eingenommen hatten. In zusätzlichen Auswertungen wurde der Einfluss der letzten Tagesdosis und der Dauer der NSAR-Einnahme, sowie von zerebrovaskulären Risikofaktoren untersucht. Insgesamt wurden 3.094 Fälle und 11.859 Kontrollen in die Fall-Kontroll-Studie eingeschlossen. Erhöhte Risiken wurden für die COX-2 selektiven NSAR Rofecoxib und Etoricoxib, nicht aber für Celecoxib gefunden. Ähnlich wie bei der Kohortenstudie zum Myokardinfarkt war bei den nicht-selektiven NSAR Diclofenac mit einem erhöhten Risiko assoziiert, nicht aber Ibuprofen oder Naproxen. Die ORs waren insbesondere erhöht bei höheren Tagesdosen und längerer Einnahmedauer. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass COX-2 Inhibitoren sich in Bezug auf das Risiko ischämischer Schlaganfälle unterscheiden. Im Gegensatz zum Herzinfarkt war für den Endpunkt Schlaganfall also kein Klasseneffekt COX-2 selektiver NSAR vorhanden. Diese Daten decken sich mit Befunden aus randomisierten, placebokontrollierten Studien und weisen darauf hin, dass zumindest für zerebrovaskuläre Ereignisse neben dem Ausmaß der COX-2 Selektivität zusätzliche pharmakologische Eigenschaften der NSAR eine Rolle spielen.

### **3. Diskussion der Ergebnisse und Methoden**

#### **3.1. Einzelfallberichte und Fallserien**

In der systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse zu Fallberichten arzneimittelinduzierter, idiosynkratischer Agranulozytose ließen sich insgesamt 125 Arzneimittel identifizieren, für die mindestens ein als sicher oder wahrscheinlich klassifizierter Fallbericht vorhanden war. Über Fallberichte hinausgehende Daten zur idiosynkratischen Agranulozytose stammen in erster Linie aus Fall-Kontroll-Studien (Ibanez et al. 2005; International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study Group 1986; Rawson et al. 1998; van der Klauw et al. 1999). Allerdings lieferten diese Fall-Kontroll-Studien nur für 20 der 125 identifizierten Arzneimittel Risikoschätzungen. Für 31 Arzneimittel lagen nur Informationen auf Ebene der therapeutischen Klasse vor (z.B. Beta-Lactam-Antibiotika), während die restlichen 74 Arzneimittel (59%) bislang noch überhaupt nicht in epidemiologischen Studien untersucht wurden. In dieser Situation können Fallberichte eine wertvolle, zusätzliche Informationsquelle zur Ergänzung der aus Beobachtungsstudien stammenden Evidenz sein. Im Bereich der Pharmakovigilanz spielen Fallberichte von UAW daher trotz ihres deutlich unterhalb von Beobachtungsstudien anzusiedelnden Evidenzgrades (Ho et al. 2008) eine wichtige Rolle: Eine frühe Studie zu den Hintergründen der Identifizierung von 18 wichtigen UAW nach Marktzulassung ergab, dass 13 dieser Reaktionen zunächst in Fallberichten beschrieben wurden (Venning 1983). In einer spanischen Studie zu 22 Arzneimittel-Marktrücknahmen im Zeitraum 1990-1999 zeigte sich, dass 16 dieser Arzneimittel (73%) allein aufgrund von neuen oder zusätzlichen UAW-Fallberichten zurückgezogen wurden (Arnaiz et al. 2001). Eine ganz ähnliche Situation wurde für Frankreich für den Zeitraum 1998 bis 2004 berichtet: Von 21 UAW-bedingten Arzneimittelrücknahmen erfolgten 12 (57%) allein und 7 (33%) hauptsächlich aufgrund von Fallberichten und Fallserien (Olivier & Montastruc 2006). Dass Fallberichte für die Identifizierung von UAW nach Marktzulassung eine derart große Rolle spielen, ist aber sicherlich nicht so sehr auf die einzigartigen Qualitäten von Fallberichten, sondern eher auf unser derzeitiges, auf das Spontanmeldesystem fokussierte System der Arzneimittelsicherheit zurückzuführen. Fallberichte sind naturgemäß besonders schnell nach Markteinführung generierbar und liefern schneller erste Hinweise als beispielsweise begleitend zur Markteinführung durchgeführte Beobachtungsstudien. Besonders bei Hinweisen auf UAW, die das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Therapie deutlich zuungunsten des Arzneimittels verschieben würden, kann das „Warten“ auf Daten aus Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien ethisch inakzeptabel sein. Aufgrund der methodischen Einschränkungen der aus Fallserien stammenden Evidenz ist die Entscheidungsfindung in dieser Situation aber schwierig. Bei rascher Verfügbarkeit und Etablierung geeigneter Analysemethoden könnten Routinedaten aus dem Gesundheitswesen in Zukunft auch für

Zwecke der Signalgenerierung in der Pharmakovigilanz eine zunehmende Bedeutung haben (siehe Abschnitt 3.4.).

Anhand eines systematischen Kausalitäts-Re-Assessments konnten wir in unserer Arbeit zeigen, dass bei etwa der Hälfte aller Fallberichte der Zusammenhang zwischen dem angeschuldigten Arzneimittel und dem Auftreten der Agranulozytose nur möglich oder sogar unwahrscheinlich war. Eine andere systematische Übersichtsarbeit zu Fallberichten der arzneimittelinduzierten Thrombozytopenie kam zu sehr ähnlichen Befunden (George et al. 1998). Diese Befunde verdeutlichen, dass die alleinige Veröffentlichung eines Fallberichtes noch keine Schlussfolgerung auf den Kausalitätsgrad des jeweiligen Falles zulässt und dass zur Aufarbeitung von aus publizierten UAW-Berichten stammender Evidenz, systematische Übersichtsarbeiten inkl. standardisiertem Kausalitäts-Re-Assessment erforderlich sind.

Fallberichte von UAW eignen sich nicht nur zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Exposition und Outcome, sondern auch zur klinischen Charakterisierung der publizierten Fälle im Rahmen einer Meta-Analyse (Vandenbroucke 2001). Beispielsweise lassen sich Angaben zur Dauer und Dosis der Arzneimittelexposition vor Beginn der UAW, zu Symptomen, Diagnostik, und klinischem Verlauf, sowie zu Behandlungsansätzen extrahieren und in Form einer gemeinsamen Meta-Analyse auswerten. Bei der Interpretation derartiger Analysen muss aber auf jeden Fall berücksichtigt werden, dass es sich bei Fallberichten nicht um eine Zufallsstichprobe handelt, sondern um eine meist selektive Auswahl von Fällen mit besonders auffälligen, neuartigen oder „dramatischen“ Aspekten. Bei allen Einschränkungen kann eine derartige Meta-Analyse Hinweise auf die typische Dauer der Arzneimittelexposition vor Auftreten der Erkrankung liefern. In unserer Arbeit lagen für insgesamt 24 Arzneimittel ausreichend Informationen vor, um eine Analyse der Dauer der Arzneimittelaufnahme vor Beginn der Agranulozytose durchzuführen. Die Dauer lag zwischen 2 und 60 Tagen und war für mehr als zwei Drittel der Arzneimittel länger als 1 Monat. Diese doch erheblichen Unterschiede könnten zum einen durch den Mechanismus der idiosynkratischen Agranulozytose bedingt sein. So ist diskutiert worden, dass immunologisch vermittelte Agranulozytosen schneller nach Beginn der Arzneimittelexposition auftreten als Agranulozytosen aufgrund nicht-immunologischer Ursache (Pisciotta 1978). Zusätzlich könnten auch andere Faktoren, wie z.B. die Häufigkeit von Blutuntersuchungen bei asymptomatischen Patienten, die durchschnittliche Dauer der Arzneimittelexposition vor Beginn der Agranulozytose beeinflussen. Einschränkend muss berücksichtigt werden, dass beim Auftreten einer Agranulozytose sicherlich eher seit kurzem eingenommene Arzneimittel verdächtigt werden als Substanzen, die bereits seit langer Zeit gut vertragen werden.

Eine weitere Auswertung auf der Meta-Ebene aller Fallberichte weist auf eine deutliche Abnahme des Anteils tödlich verlaufender Fälle über die Zeit hin. Diese Abnahme ist in Übereinstimmung mit unterschiedlichen Angaben in der Literatur: Auch hier berichteten frühere Studien von einer höheren Letalität (9% - 16%) (International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study Group 1986; Julia et al. 1991), während Studien jüngeren Datums eher auf eine Letalität von ca. 5% hinwiesen (Andres et al. 2002; Hedenmalm & Spigset 2002; Sprikkelman et al. 1994). Verschiedene Ursachen, wie z.B. die Verbesserung der intensivmedizinischen Behandlung, die Verfügbarkeit neuer Breitspektrum-Antibiotika oder eine insgesamt gestiegene Vigilanz gegenüber arzneimittelinduzierten Blutzellschäden, könnten zu dieser positiven Entwicklung beigetragen haben. Als Risikofaktor für einen symptomatischen Verlauf (Infektionen, Sepsis oder tödlicher Verlauf) konnte ein niedriger Nadir (= niedrigster Wert) im Verlauf der neutrophilen Granulozyten ( $<100/\mu\text{l}$ ) identifiziert werden. Frühere Studien hatten ebenfalls auf die Bedeutung des Granulozytennadir für das Auftreten infektiöser Komplikationen hingewiesen (Julia et al. 1991), so dass die Indikation einer spezifischen Behandlung der Agranulozytose mit Wachstumsfaktoren (G-CSF) an dieser Grenze und anderen Prädiktoren für einen schlechten Verlauf festgemacht wurden (Andres et al. 2002). In Übereinstimmung mit dieser Vorgehensweise fanden wir einen protektiven Effekt von G-CSF auf das Auftreten von infektiösen Komplikationen nur bei Patienten mit einem Granulozytennadir von unter  $100/\mu\text{l}$ , nicht aber bei Patienten mit einem Nadir zwischen  $100/\mu\text{l}$  und  $500/\mu\text{l}$ . Derartige Auswertungen von Fallberichten müssen aber besonders vorsichtig interpretiert werden, da die Entscheidung zur Publikation eines Fallberichtes unter anderem vom Erfolg oder Misserfolg einer Therapie mit G-CSF abhängen könnte.

Die nächsten geplanten Schritte zur Weiterentwicklung der aus dieser Studie stammenden und im Internet bereitgestellten Datenbasis (<http://www.adverse-effects.com>) sind die Aktualisierung des Bestands an Fallberichten und die Anreicherung mit allen Risikoschätzern aus den bislang zur idiosynkratischen Agranulozytose durchgeführten Fall-Kontroll-Studien.

Das zentrale methodische Problem bei der Auswertung von Einzelfallberichten besteht in der Einschätzung des Zusammenhangs zwischen Exposition und Outcome. Zur Vereinheitlichung des Vorgehens bei der Beurteilung einer UAW wurden in der Literatur verschiedene Kausalitäts-Kausalitätsassessment-Methoden vorgeschlagen. Eine Studie fand in einer systematischen Literatursuche 31 unterschiedliche Methoden des Kausalitätsassessments von UAW, die bei gleichzeitiger Anwendung auf dieselben Fälle allerdings nur moderate Übereinstimmung aufwiesen (Macedo et al. 2005). Bei Abwesenheit eines „Goldstandards“ entsteht also die (bislang unbeantwortete Frage) nach dem bestgeeigneten Algorithmus. Vielfach verwendet werden die auch in unserer Studie eingesetzte Methode der WHO (World Health Organisation 2006), sowie die

Naranjo-Skala (Naranjo et al. 1981). Die in der klinischen Praxis sicherlich immer noch vorherrschende Vorgehensweise der unsystematischen Expertenbeurteilung (auch als „global introspection“ bezeichnet) ist dabei keine Alternative für die Durchführung einer systematischen UAW-Beurteilung, da die Inter-Rater-Übereinstimmung hierbei sehr niedrig ist. So lag der kappa-Wert für die Übereinstimmung in der UAW-Beurteilung zwischen verschiedenen Experten in einer Studie beispielsweise bei 0,05 (Arimone et al. 2007). Doch auch bei konsequenter und korrekter Anwendung eines Kausalitäts-Algorithmus bleibt bei den meisten UAW-Fällen ein erheblicher Grad an Unsicherheit bestehen: Zum Einen kann die Möglichkeit, dass andere Expositionsfaktoren (wie z.B. Komedikation) für das Auftreten des beobachteten Ereignisses verantwortlich waren, oft nicht ausgeschlossen werden. Zum Anderen besteht bei den meisten Ereignissen die Möglichkeit, dass diese lediglich zufällig im zeitlichen Zusammenhang mit der Arzneimittelexposition aufgetreten sind. Aufgrund dieser Einschränkungen der Einzelfallbewertung entsteht der Bedarf nach zusätzlichen Methoden zur Auswertung von UAW-Berichten, die beispielsweise im Spontanmeldesystem generiert wurden. Die im nächsten Abschnitt diskutierten Dysproportionalitätsanalysen stellen einen derartigen alternativen Analyseansatz dar und sind methodische Grundlage der Signalgenerierung in Spontanmeldedatenbanken.

### **3.2. Signaldetektion**

Unter Anwendung der Spontanmeldedatenbank der FDA haben wir mittels Dysproportionalitätsanalyse untersucht, ob UAW-Berichte zu Dopaminagonisten auf einen Zusammenhang mit fibrotischen Reaktionen an Herz, Lunge und Retroperitoneum hinweisen. Es wurden insgesamt 298 Patienten identifiziert, für die im Zusammenhang mit der Einnahme von Dopaminagonisten vom Auftreten fibrotischer Reaktionen berichtet wurde. Signifikant erhöhte RORs fanden sich für die Ergot-Dopaminagonisten als Gruppe, sowie auch für die Einzelsubstanzen (Bromocriptin, Cabergolin und Pergolid). Im Gegensatz dazu fanden sich keine Signale für non-ergot-Dopaminagonisten (Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin).

Während ein erhöhtes Risiko fibrotischer Herzklappenveränderungen für Cabergolin und Pergolid bereits in Beobachtungsstudien gezeigt werden konnte, liegen bisher keine epidemiologischen Daten zu entzündlich-fibrotischen Veränderungen an der Pleura oder Lunge vor. Sogenannte pleuropulmonale Veränderungen durch den Gebrauch von Bromocriptin (Rinne 1981) wurden bereits vor ca. 30 Jahren in Fallberichten und Fallserien berichtet, ähnliche Berichte für Cabergolin (Bhatt et al. 1991) und Pergolid (Bleumink et al. 2002) folgten. In einer offenen Studie zur Langzeittherapie mit Bromocriptin in hohen Tagesdosierungen (20 bis 90 mg) wurde berichtet, dass 7 von 123 behandelten Patienten (5.7%) im Laufe ihrer Behandlung pleuropulmonale Veränderungen mit entzündlich-fibrotischem Charakter entwickelten (Rinne 1981). Das im Rahmen unserer Studie

generierte Signal für pleuropulmonale Veränderungen unter Bromocriptin, Cabergolin und Pergolid ist in Übereinstimmung mit diesen Befunden, sollte aber in zusätzlichen Beobachtungsstudien verifiziert werden.

Ein weiterer interessanter Aspekt der vorliegenden Arbeit ist, dass keine Signale für non-ergot-Dopaminagonisten identifiziert wurden. Dieses deutet darauf hin, dass sich diese Substanzen nicht nur chemisch-strukturell, sondern auch in Bezug auf das Potential fibrotischer Reaktionen grundlegend von den Ergot-Dopaminagonisten unterscheiden. Das Ergebnis weist auf den wesentlichen Unterschied von Einzelfallanalysen und Dysproportionalitätsanalysen hin: Obwohl insg. 24 Fälle von fibrotischen Reaktionen unter non-ergot-Dopaminagonisten berichtet wurden, führten diese nicht zu einem statistisch signifikant erhöhten ROR und damit einem „Signal“. Mit anderen Worten war für die non-ergot-Dopaminagonisten der Anteil von Meldungen, der sich auf fibrotische Reaktionen bezog, nicht höher als bei anderen Arzneimitteln auch. Insofern werden die 24 gemeldeten Fälle als Ausdruck der Hintergrundrate fibrotischer Reaktionen in der Allgemeinbevölkerung bzw. als Ausdruck der durchschnittlichen Melderate fibrotischer Reaktionen aufgefasst und nicht als Hinweis auf einen tatsächlichen Zusammenhang zwischen Exposition und Outcome.

Der pharmakologische Mechanismus fibrotischer Reaktionen unter ergot-Dopaminagonisten ist weiterhin nicht eindeutig geklärt. Viele Vorbefunde weisen auf die Ähnlichkeit der auftretenden Organveränderungen mit dem sogenannten Karzinoid-Syndrom hin (Bhattacharyya et al. 2009; Druce et al. 2009). Karzonide sind gastrointerstinale und pankreatische Tumore, die Hormone, Serotonin, Tachykinine und andere Mediatoren produzieren und sezernieren können (Druce et al. 2009). Typische Komplikationen des Karzinoid-Syndroms umfassen fibrotische Veränderungen u.a. an Retroperitoneum, Pleura, Lunge, Haut, Darm und Herz (speziell Herzklappen). Das Auftreten dieser Fibrosen ist in erster Linie auf erhöhte Serumkonzentrationen von Serotonin zurückgeführt worden (Druce et al. 2009). Insofern erscheint es naheliegend, die unter Ergot-Dopaminagonisten und anderen, strukturverwandten Substanzen (wie z.B. Flenluramin, Methysergid) auftretenden fibrotischen Reaktionen auch auf deren serotonerge Aktivität zurückzuführen; in-vitro Studien weisen ebenfalls in diese Richtung (Rothman et al. 2000). Insbesondere bei Herzklappenveränderungen scheint hier der 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptor eine herausragende Rolle zu spielen (Rothman et al. 2000); ob dieses auch für fibrotische Reaktionen an anderen Organen gilt, ist weiterhin unklar.

Eine Dysproportionalitätsanalyse kam ebenfalls in der Analyse von Spontanberichten zum Auftreten von Priapismus unter Antipsychotika zum Einsatz. Ausgehend von der Hypothese, dass die alpha-1-blockierende Aktivität einiger Antipsychotika der pathophysiologische Hintergrund des Auftretens

von Priapismus ist, wurden Antipsychotika nach ihrer Affinität zu adrenergen alpha-1-Rezeptoren eingeteilt. Es fand sich ein deutliches Signal für den Zusammenhang zwischen Antipsychotika mit hoher Affinität und Priapismus, während das Signal für Antipsychotika mit niedriger Affinität deutlich weniger stark ausgeprägt war. In der auf schwere Fälle beschränkten Analyse war das Signal für Antipsychotika mit hoher Aktivität noch ausgeprägter, während für Antipsychotika mit niedriger Aktivität kein Signal mehr vorhanden war. Letztlich erscheint die Beschränkung auf schwere Fälle die validere Analyse zu sein, da Priapismus in aller Regel eine medizinische Intervention (z.B. Aspiration und Spülung mit alpha-adrenergen Substanzen) erfordert (Montague et al. 2003) oder, wenn diese nicht erfolgt, oft zu einem bleibenden Schaden (erektile Dysfunktion) führt. Bei den Fällen ohne Hinweis auf Hospitalisierung, medizinische Intervention oder Folgeschäden erscheint das Vorliegen eines Priapismus daher zumindest fraglich.

Bei der Analyse von Spontanmeldedatenbanken sollten die methodischen Einschränkungen der Datenbasis berücksichtigt werden. So wird beispielsweise immer wieder darauf hingewiesen, dass nur ein kleiner Prozentsatz aller UAW tatsächlich gemeldet wird („Under-Reporting“). In Bezug auf Dysproportionalitätsanalysen wäre dies unproblematisch, solange Under-Reporting zufällig und konstanter Art für alle Arzneimittel gleichermaßen auftreten würde; eine Verzerrung der Studienergebnisse entsteht erst durch *selektives* Under-Reporting (Strom 2005). Bei Dysproportionalitätsanalysen werden keine relativen Ereignishäufigkeiten miteinander verglichen (wie z.B. in Kohortenstudien), sondern die relative Häufigkeit von Berichten. Ist also eine bestimmte UAW für ein Arzneimittel häufiger gemeldet worden als für andere Arzneimittel, so kann das durch eine tatsächlich höhere Inzidenz des Ereignisses oder durch eine verstärkte Berichterstattung dieses Ereignisses bedingt sein. Viele Faktoren beeinflussen die Berichtshäufigkeit, wie z.B. die Schwere des Ereignisses, die Frage ob es sich bei dem Ereignis um eine „typische“ Arzneimittelnebenwirkung handelt (z.B. Exanthem), sowie die Frage, ob es sich bei dem eingenommen Präparat um eine neue oder eine lang bekannte Substanz handelt (Moore et al. 2003; van Puijenbroek et al. 2001). Auch neue Sicherheitshinweise zu Arzneimitteln erhöhen die Meldefrequenz der betreffenden Arzneimittel-UAW Kombination stark und können in einer Art selbsterfüllender Prophezeiung zum Auftreten von Signalen *nach* Veröffentlichung derartiger Hinweise führen (Pariante et al. 2007). In den beiden hier vorgestellten Analysen muss die Möglichkeit einer derartigen Verzerrung vor allem bei der Studie zu Dopaminagonisten und fibrotischen Reaktionen erwogen werden, da es im Februar 2003 eine FDA-Sicherheitswarnung zu Pergolid-induzierten Herzklappenveränderungen gab; das für Pergolid identifizierte Signal in Bezug auf Herzklappeninsuffizienz sollte daher mit Vorsicht interpretiert werden. Ob Signale für andere Dopaminagonisten bzw. andere fibrotische Reaktionen auch durch eine derartige Sicherheitswarnung beeinflusst werden können, ist unbekannt. In der

Studie zu Antipsychotika und Priapismus erscheint eine Verzerrung durch selektive Berichterstattung hingegen eher unwahrscheinlich: Zu einer dem Ergebnis entsprechenden Verzerrung könnte es kommen, wenn Ärzte bevorzugt Fälle von Priapismus gemeldet haben, wenn diese die im Kontext der Einnahme von Antipsychotika mit starker Affinität zum alpha-1-Adrenozzeptor aufgetreten sind und bei Exposition mit einem niedrig affinen Antipsychotikum die Meldung eher unterlassen haben. Da die alpha-adrenerge Affinität weder bei der Therapieentscheidung, noch bei der Beurteilung von unerwünschten Effekten in der klinischen Praxis eine wesentliche Rolle spielt, erscheint eine derartige Verzerrung allerdings sehr unwahrscheinlich.

Die mittels Dysproportionalitätsanalysen von Spontanmeldedatenbanken generierten Ergebnisse werden im Allgemeinen als Signale, d.h. als Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einem Arzneimittel und einem bestimmten Ereignis verstanden. Echte Risikomaße (Relative Risiken, Odds Ratios, Inzidenzratenverhältnisse) oder gar Inzidenzraten lassen sich mittel Dysproportionalitätsanalysen nicht berechnen. Zur Verifizierung der Signale bieten sich daher u.a. Beobachtungsstudien an, die im Bereich der Pharmakoepidemiologie zunehmend unter Einsatz von großen, aus Sekundärdaten generierten Gesundheitsdatenbanken durchgeführt werden (Andersohn & Garbe 2008). Die drei mit der GPRD durchgeführten Studien zu Dopaminagonisten und NSAR sind Beispiele für derartige Studien; sie werden im nächsten Abschnitt diskutiert.

### **3.3. Kohortenstudien mit eingebetteter Fall-Kontroll-Studie**

In der Kohortenstudie zur Einnahme von Dopaminagonisten und anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Morbus Parkinson fand sich für die Ergot-Derivate Pergolid und Cabergolin, nicht aber für andere Dopaminagonisten, ein erhöhtes Risiko für neu aufgetretene Herzklappeninsuffizienzen. Dieses Risiko war insbesondere bei Patienten erhöht, die Pergolid oder Cabergolin in höheren Dosen (>3 mg) eingenommen hatten. Zudem war das Risiko nur bei einer Therapiedauer von mindestens 6 Monaten erhöht. Für Pergolid entsprach dieses Ergebnis den aus Fallberichten und echokardiographischen Prävalenz-Studien stammenden Vorbefunden (Baseman et al. 2004; Flowers et al. 2003; Horvath et al. 2004; Pritchett et al. 2002; Van et al. 2003) und für Cabergolin existierten ebenfalls bereits erste Hinweise auf ein klappenschädigendes Potential (Baseman et al. 2004; Peralta et al. 2006). Eine weitere echokardiographische Prävalenzstudie, die zeitgleich mit unserer Studie veröffentlicht wurde, fand ebenfalls erhöhte Häufigkeiten von Herzklappeninsuffizienzen unter Pergolid und Cabergolin, nicht aber unter Ropinirol oder Pramipexol (Zanettini et al. 2007).

Als biologischer Hintergrund der auftretenden Herzklappeninsuffizienzen unter den Dopaminagonisten Pergolid und Cabergolin sind fibrotische Veränderungen an den Herzklappen

diskutiert worden, die vermutlich durch ihre agonistische Aktivität am 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptor verursacht werden (Rothman et al. 2000). Unser Studienergebnis (erhöhte Risiken für Pergolid und Cabergolin, nicht aber für Bromocriptin, Pramipexol oder Ropinirol) entspricht dieser pharmakologischen Hypothese; auch Zanetti et al. beobachteten kein erhöhtes Risiko im Zusammenhang mit der Einnahme von Ropinirol oder Pramipexol (Zanettini et al. 2007). Von besonderem Interesse ist, dass wir für den Ergot-Dopaminagonisten Bromocriptin kein erhöhtes Risiko von Herzklappeninsuffizienzen identifizieren konnten. Dieses deutet darauf hin, dass für das Auftreten von fibrotischen Herzklappenveränderungen nicht die chemische Verwandtschaft mit Ergotamin, sondern das jeweilige Verhalten am 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptor entscheidend ist. Im Gegensatz dazu ist die exakte pathophysiologische Grundlage der unter Bromocriptin und anderen Ergot-Derivaten beschriebenen fibrotischen Reaktionen an anderen Organen (wie z.B. pleuropulmonale Reaktionen oder retroperitoneale Fibrosen) weiterhin unklar; die Ähnlichkeit derartiger Reaktionen mit fibrotischen Veränderungen im Rahmen von Serotonin-produzierenden Tumoren (Bhattacharyya et al. 2009; Druce et al. 2009) deuten aber darauf hin, dass auch hier 5-HT-Rezeptoren eine Rolle spielen.

In der ebenfalls mit der englischen GPRD durchgeführten Kohortenstudie zum Risiko eines Herzinfarktes bei Einnahme von COX-2 selektiven und nichtselektiven NSAR fanden wir für die COX-2 selektiven NSAR Rofecoxib, Celecoxib und Etoricoxib, sowie für das als nichtselektives NSAR eingestufte Diclofenac erhöhte Risiken. Kein erhöhtes Risiko beobachteten wir hingegen für die nichtselektiven NSAR Naproxen und Ibuprofen. Bei den COX-2 selektiven NSAR fanden sich dabei Hinweise auf einen Dosiseffekt im Sinne eines höheren Risikos bei höherer Tagesdosis, aber keinen eindeutigen Zusammenhang mit der Dauer der Einnahme. Insgesamt wiesen die Ergebnisse darauf hin, dass ein erhöhtes Herzinfarktrisiko ein Klasseneffekt der COX-2 selektiven NSAR ist; zusätzlich könnten aber auch typischerweise als nicht-selektiv eingestufte NSAR (wie Diclofenac) ebenfalls mit einem erhöhten Risiko einhergehen.

Während randomisierte Studien und Beobachtungsstudien mehrheitlich auf ein erhöhtes Herzinfarktrisiko durch die Einnahme von Rofecoxib hinweisen (Bombardier et al. 2000; Bresalier et al. 2005a; Graham et al. 2005; Hippisley-Cox & Coupland 2005; Johnsen et al. 2005; Levesque et al. 2005; Ray et al. 2002; Solomon et al. 2004), war und ist die Studienlage zu Celecoxib komplexer. Die initial durchgeführte CLASS-Studie („Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study“) hatte kein erhöhtes Herzinfarktrisiko für Celecoxib im Vergleich zu nichtselektiven NSAR ergeben (Silverstein et al. 2000). Bis zur Veröffentlichung der APC-Studie („Adenoma Prevention with Celecoxib“) (Solomon et al. 2005) waren keine Daten aus größeren, Placebo-kontrollierten Studien verfügbar. Die APC-Studie zeigte für Celecoxib, ähnlich wie die APPROVe-Studie für Rofecoxib (Bresalier et al. 2005b), ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Warum viele Beobachtungsstudien für Celecoxib kein erhöhtes

kardiovaskuläres Risiko beobachteten (Graham et al. 2005; Hippisley-Cox & Coupland 2005; Kimmel et al. 2005; Shaya et al. 2005; Solomon et al. 2004), ist weiterhin nicht eindeutig geklärt; Unterschiede in der behandelten Patientenpopulation, in der eingesetzten Tagesdosis, in der Definition des Endpunktes, oder in anderen methodischen Aspekten der Studien könnten hier eine Rolle spielen. Eine in der Zwischenzeit publizierte Meta-Analyse von placebokontrollierten Celecoxib-Studien zeigte, dass sowohl die Tagesdosis, wie auch das kardiovaskuläre Risikoprofil der behandelten Patienten einen Einfluss auf das mit Celecoxib beobachtete Risiko haben (Solomon et al. 2008). Ein erhöhtes Risiko war insbesondere bei sehr hohen Tagesdosen (800 mg) und bei Patienten mit vorbestehend erhöhtem kardiovaskulärem Risiko zu verzeichnen. Einschränkend muss bei der Interpretation dieser Studie beachtet werden, dass die minimale Tagesdosis in diesen Studien bei 400 mg lag. Unserer Studie kann entnommen werden, dass die eingesetzten Dosen in der klinischen Praxis im Schnitt deutlich geringer ausfallen: So hatten von den 306 mit Celecoxib exponierten Kontrollen in unserer Studie nur 25 (8.2%) Tagesdosen von mehr als 200 mg verschrieben bekommen. Eventuell erklärt diese Diskrepanz zwischen dem Setting in klinischen Studien und der klinischen Realität auch, dass wir im Gegensatz zu der Meta-Analyse (Solomon et al. 2008) keine Interaktion der Exposition mit NSAR (inkl. Celecoxib) und kardiovaskulärer Vorschädigungen nachweisen konnten.

In der zum ischämischen Schlaganfall durchgeführten Studie konnten wir wiederum für Rofecoxib, Etoricoxib und Diclofenac, nicht aber für Celecoxib ein erhöhtes Risiko nachweisen. Eine spätere Beobachtungsstudie berichtete ebenfalls von erhöhten Risiken für Rofecoxib, nicht aber für Celecoxib (Roumie et al. 2008). In der randomisierten APC-Studie, die ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Kombinationsendpunktes gezeigt hatte (Solomon et al. 2005), war die Häufigkeit von nicht-tödlichen Schlaganfällen in der Celecoxib und in der Placebogruppe ebenfalls ähnlich (jeweils 0.4%). In einer Metaanalyse von randomisierten, placebokontrollierten Celecoxib-Studien von mindestens 6 Wochen Dauer war ebenfalls ein Risiko für den Endpunkt Myokardinfarkt (HR=2.3; 95% CI 1.0-5.1), nicht aber für den Endpunkt Schlaganfall (HR=1.0; 95% CI 0.5-1.8) nachweisbar (Caldwell et al. 2006). Insgesamt deuten unsere beiden Studien darauf hin, dass Celecoxib auf kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse einen unterschiedlichen Einfluss ausübt und dass für die unerwünschten zerebrovaskulären Effekte von NSAR neben der COX-2 Selektivität eventuell noch andere, substanzspezifische Eigenschaften eine Rolle spielen. So ist beispielsweise berichtet worden, dass Celecoxib seltener als nichtselektive NSAR oder Rofecoxib zum Auftreten von Flüssigkeitsretention oder arteriellem Hypertonus führt (Aw et al. 2005; Whelton et al. 2002). Die in klinischen Studien durchaus übliche Bildung eines Kombinationsendpunktes aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz oder thrombembolischem Ereignis

erscheint aus dieser Perspektive zu unspezifisch (Andersohn et al. 2006) und sollte zumindest durch die Analyse spezifischerer Endpunkte ergänzt werden.

Der relative klinische Stellenwert von Celecoxib im Vergleich mit anderen, nichtselektiven NSAR wie z.B. Ibuprofen oder Naproxen, ist weiterhin unklar. Das Ergebnis für Diclofenac aus unserer Studie deckt sich mit Hinweisen auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter nichtselektiven NSAR aus anderen Studien (Graham et al. 2005; Hippisley-Cox & Coupland 2005; Johnsen et al. 2005); andere Beobachtungsstudien hatten allerdings keine erhöhten Risiken oder sogar protektive Effekte für nichtselektive NSAR identifiziert (Garcia Rodriguez et al. 2004; Kimmel et al. 2004; Mamdani et al. 2003; Rahme et al. 2002; Watson et al. 2002). Angesichts der hohen Bedeutung von NSAR in der täglichen Praxis besteht hier dringender Klärungsbedarf, der u.A. zur Initiierung unterschiedlicher Forschungsvorhaben geführt hat. Eine dreiarmlige, randomisierte Studie mit 20.000 eingeschlossenen Patienten zum Primärendpunkt „kardiovaskuläre Ereignisse“ wurde kürzlich gestartet (Becker et al. 2009). Untersucht wird hier die vergleichende kardiovaskuläre Sicherheit von Celecoxib, Ibuprofen und Naproxen in vergleichbaren Tagesdosen. Desweiteren läuft zurzeit in Europa eine aus Forschungsgeldern der Europäischen Union finanzierte Beobachtungsstudie zur relativen kardiovaskulären und gastrointestinalen Sicherheit von NSAR (Consortium on the Safety Of non-Steroidal anti inflammatory drugs (SOS) 2010). Diese wird unter Verwendung von Sekundärdaten aus verschiedenen europäischen Ländern, darunter auch Deutschland (Pigeot & Ahrens 2008), durchgeführt und soll letztendlich zur Entwicklung eines klinischen Entscheidungsalgorithmus zur Selektion des bestgeeigneten NSAR für den einzelnen Patienten beitragen. Dabei sollen nicht nur unerwünschte kardiovaskuläre, sondern auch gastrointestinale Effekte berücksichtigt werden.

Im Vergleich zu Einzelfallanalysen bzw. Fallserien und Dysproportionalitätsanalysen von Spontanmeldedatenbanken weisen die hier vorgestellten Kohortenstudien erhebliche methodische Vorteile auf und können Arzneimittelrisiken in Form von absoluten und relativen Risiken quantifizieren. Als Datenquelle kam die GPRD zum Einsatz, eine aus elektronischen Krankenakten englischer Hausärzte generierte Datenbank. In Sekundärdatenanalysen können diese im Rahmen der Versorgungsroutine generierten Datensätze zur Durchführung epidemiologischer Studien genutzt werden. Da die Daten zur Studiendurchführung bereits bei Beginn der Studie vorliegen, wird in diesem Zusammenhang auch häufig von „retrospektiven“ Studien gesprochen. Diese Begrifflichkeit muss allerdings klar von einer retrospektiven Datenerhebung abgegrenzt werden, da Verzerrungen durch selektiv Erinnerung von Expositionen wie in Fall-Kontroll-Studien (sog. „Recall-Bias“) aufgrund der prospektiven Natur der Datenerfassung nicht auftreten können. Weitere Vorteile der GPRD sind Größe (ca. 6.3 Millionen Patienten), Populationsbezogenheit, sowie das Vorliegen vieler Validierungsstudien zur Vollständigkeit und Validität der in der GPRD enthaltenen Daten (Khan et al.

2010). Dennoch treten typische methodische Probleme epidemiologischer Studien auch bei Sekundärdatenanalysen auf. Ein wichtiger Aspekt, der zum Beispiel bei der Studie zu Dopaminagonisten und Herzklappeninsuffizienzen berücksichtigt werden musste, ist der sog. „Detection-Bias“: Es könnte sein, dass Ärzte aufgrund der für Pergolid bereits im Jahr 2003 diskutierten Gefahr von Herzklappeninsuffizienzen bei mit Pergolid behandelten Patienten stärker auf das Auftreten von derartigen Erkrankungen geachtet haben und z.B. häufiger Kontroll-Echokardiographien durchgeführt haben. Für die vorliegende Studie konnte diese Befürchtung anhand einer Subgruppenanalyse (nur Fälle vor September 2003) widerlegt werden. Ein weiteres, wichtiges Problem, das speziell bei der Nutzung von Sekundärdaten auftritt, ist die Beschränkung der Daten auf die im Rahmen der Routineversorgung erhobenen Informationen. So sind in der GPRD Daten zu Nikotinkonsum, anderen Lebensstilfaktoren und Körpergewicht nur unvollständig verfügbar; Informationen zur Selbstmedikation in der Apotheke fehlen komplett. Gerade bei Studien zu Arzneimitteln, die auch frei in der Apotheke verfügbar sind (sog. „over the counter“ (OTC) Präparate), könnte dies zu Verzerrungen führen. Im Rahmen der Kohortenstudien zu NSAR und kardiovaskulären Risiken haben wir diese z.B. für Ibuprofen diskutiert. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Frage der Validität der für die Identifizierung des untersuchten Endpunktes genutzten Diagnosen. Bei der GPRD besteht prinzipiell die Möglichkeit der Durchführung von Validierungsstudien, die allerdings mit hohen Kosten verbunden sind. Eine Alternative, die bei der Studie zu den Dopaminagonisten zum Einsatz kam, ist die Nutzung von Informationen in Freitextfeldern. Hierbei handelt es sich um Textfelder, in die die Ärzte zusätzlich zu kodierten Diagnosen, Symptomen, Befunden, etc. bestimmte Informationen in Form von beliebigen Texten (Befunde; Textkopien aus Arztbriefen; etc.) ablegen können. In den beiden Kohortenstudien zu kardiovaskulären Ereignissen unter NSAR haben wir ausschließlich kodierte Informationen genutzt, die zumindest für die Endpunkte Herzinfarkt oder Schlaganfall Hinweise darauf geben können, ob tatsächlich ein derartiges Akutereignis aufgetreten ist (z.B. Angabe von Symptomen, Krankenhausaufnahmen, Krankenhausentlassungen, etc.).

### **3.4. Identifizierung von UAW nach Marktzulassung – Ausblick**

Das Spontanmeldesystem ist weiterhin ein wichtiges Instrument zur zeitlich unbefristeten und verhältnismäßig kostengünstigen Überwachung des gesamten Arzneimittelspektrums. Weitere Vorteile sind die Größe der Bezugspopulation, die Erfassung seltener Ereignisse, sowie der Einschluss von allen behandelten Risikogruppen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2005). Demgegenüber stehen eine große Zahl von bedeutenden Limitationen, wie z.B. das unzureichende Meldeverhalten der Ärzte, die oftmals schlechte Berichtsqualität, die Beeinflussung des Meldeverhaltens durch Berichterstattung über UAW in den Medien (Arzneimittelkommission der

deutschen Ärzteschaft 2005; Hasford et al. 2002; Hasford et al. 2004) oder die Schwierigkeiten bei der Identifizierung von UAW, die auch ohne Arzneimittelexposition spontan auftreten (z.B. kardiovaskuläre Ereignisse) (Sundstrom & Hallberg 2009). Da die vor Markteinführung durchgeführten Studien niemals die Erfassung des gesamten UAW-Spektrums eines neuen Arzneimittels garantieren können (Avorn 2006; Ray & Stein 2006), erscheint daher perspektivisch die routinemäßige Anwendung zusätzlicher Pharmakovigilanzinstrumente erforderlich. In Deutschland wurde 2004 mit der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes die Einbeziehung nationaler Pharmakovigilanzzentren in das Pharmakovigilanzsystem als Grundsatz etabliert (Arzneimittelbrief 2004). Nationale Pharmakovigilanzzentren mit staatlicher Förderung sind zurzeit das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (Berliner Betrieb für Zentrale Gesundheitliche Aufgaben 2010), das Netzwerk regionaler Pharmakovigilanzzentren (Hasford 2010), sowie das Nationales Pharmakovigilanz-Zentrum Berlin PVZ-FAKOS (Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie 2010). Zusätzlich zur in allen Zentren stattfindenden aktiven Erfassung, Kausalitätsbeurteilung und Meldung von UAW-Einzelfällen, verfolgen die einzelnen Systeme unterschiedliche methodische Ansätze. Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie bietet Beratung und gutachterliche Tätigkeit zu Fragen im Themenkomplex Arzneimittelexposition in der Schwangerschaft und erfasst bei exponierten Frauen den weiteren Verlauf der Schwangerschaft und das Befinden des Neugeborenen zur Durchführung epidemiologischer Studien (Berliner Betrieb für Zentrale Gesundheitliche Aufgaben 2010). Im Netzwerk regionaler Pharmakovigilanzzentren werden innerhalb definierter Regionen Deutschlands Patienten mit UAW-bedingten Krankenhausaufnahmen erfasst (Hasford 2010). Hiermit sollen u.A. bevölkerungsbezogene Inzidenzen für UAW-bedingte Krankenhausaufnahmen einzelner Arzneimittel geschätzt werden. Das nationale Pharmakovigilanz-Zentrum Berlin (PVZ-FAKOS) ist methodisch als sog. Fall-Kontroll-Surveillance angelegt, d.h. als aktive, kontinuierliche Erfassung von Fällen bestimmter Zielerkrankungen (Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie 2010). Durch die begleitende Erfassung von Kontrollen lassen sich epidemiologische Fall-Kontroll-Studien zur Risikoquantifizierung einzelner Arzneimittel durchführen. Parallel zu den Pharmakovigilanzzentren existieren andere Pharmakovigilanzprojekte, wie z.B. das Freiburger Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh) (Universitätsklinikum Freiburg 2010). Zielsetzung ist die Dokumentation aller hospitalisierten Erkrankungsfälle von toxisch epidermaler Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema exsudativum multiforme majus. Das AMSP-Projekt (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) dokumentiert und analysiert als weiteres Pharmakovigilanzprojekt seit 1993 Psychopharmako-induzierte UAW in beteiligten psychiatrischen Kliniken (Bender et al. 2004).

In Ergänzung zu diesen Projekten erscheinen zusätzliche Ansätze zur Arzneimittelüberwachung nach Marktzulassung erforderlich. Als vielversprechende und international bereits eingesetzte Methode wurde die routinemäßige Verwendung von Sekundärdaten in Form pharmakoepidemiologischer Datenbanken vorgeschlagen (Hasford et al. 2004). Derartige Datenbanken werden für pharmakoepidemiologische Studien bereits seit ca. 20 Jahren genutzt (Andersohn & Garbe 2008; Schneeweiss & Avorn 2005) und ihre Bedeutung für die Durchführung systematischer Studien bei Verdacht auf neue UAW (Signalverifizierung) dürfte unstrittig sein (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2005; Hasford et al. 2004). Für die systematische *Signalgenerierung* nach Marktzulassung hingegen spielen derartige Datenquellen nach bisherigem Verständnis (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2005) keine Rolle; hier besteht Änderungsbedarf. Das 2004 veröffentlichte „Memorandum zu Nutzen und Notwendigkeit pharmakoepidemiologischer Datenbanken in Deutschland“ fordert zu Recht, die prinzipiell in Deutschland vorliegenden Routinedaten aus dem Gesundheitswesen *routinemäßig* für die Überwachung der Arzneimittelsicherheit neu eingeführter Arzneimittel, also auch zur *Signalgenerierung*, einzusetzen (Hasford et al. 2004).

Der besonders spektakuläre und von den Medien entsprechend aufbereitete Marktrückzug von Rofecoxib im Jahr 2004 hat in den USA zu einer dieser Forderung entsprechenden Entwicklung im Bereich der Pharmakovigilanz geführt. Im Nachgang des Marktrückzugs von Rofecoxib sah sich die FDA erheblichen Vorwürfen bzgl. der Effektivität der Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach Marktzulassung ausgesetzt (Horton 2004; Topol 2004). Erste Hinweise auf kardiovaskuläre Nebenwirkungen von Rofecoxib lagen spätestens nach Publikation der VIGOR-Studie („Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research“) im Jahre 2000 vor (Bombardier et al. 2000); in einem Editorial des Lancet (Anonymous 2004) wurde daher insbesondere hinterfragt, warum es bis 2004 gedauert habe bis auf dieses und andere Signale in angemessener Art und Weise reagiert wurde. Im Oktober 2004 legte die FDA einen 5-Punkte-Plan vor, der u.A. den Auftrag an das Institute of Medicine (IOM) beinhaltete, eine Studie zu den Schwächen und möglichen Lösungsansätzen des aktuellen Arzneimittelsicherheitssystems der FDA durchzuführen (Kweder 2004). Im September 2006 veröffentlichte das IOM den mit „The Future of Drug Safety“ betitelten Bericht dieser Studie, in der unter anderem die Verbesserung der Arzneimittelsicherheitsüberwachung nach Marktzulassung empfohlen wurde (Kuehn 2006). Insbesondere wurde, in Abgrenzung zum passiven Ansatz der Spontanberichtserstattung, ein *aktives* Monitoring von Arzneimittelsicherheitsaspekten empfohlen (Kuehn 2008). Dieses wurde im 2007 vom US-amerikanischen Kongress verabschiedeten „Food and Drug Administration Amendments Act of 2007“ umgesetzt; die FDA wird in diesem Gesetztestext angewiesen, ein System für die aktive Identifizierung und Analyse von Arzneimittelsicherheitsinformationen aus unterschiedlichen Datenquellen zu etablieren, das bis zum

01.06.2012 die Daten von insgesamt 100 Millionen Patienten einschließen soll (US Congress 2007). Da sich eine derart große Datenbasis nicht durch Primärdatenstudien erreichen lässt, müssen hier zwangsläufig Sekundärdaten aus verschiedenen pharmakoepidemiologischen Datenbanken integriert werden. Dieses von der FDA "Sentinel Network" genannte Netzwerk verschiedener Datenbanken ist zurzeit im Aufbau und erarbeitet Methoden zur Analyse und Interpretation der Datensätze (Avorn & Schneeweiss 2009; Platt et al. 2009). In Europa existiert mit dem ENCePP-Netzwerk ("European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance") eine ähnliche Bestrebung, Arzneimittelsicherheitsdaten aus unterschiedlichen Regionen Europas gemeinsamen auszuwerten (European Medicines Agency 2010). Aufgrund fehlender gesetzlicher Rahmenbedingungen und finanzieller Ressourcen wird dieses Netzwerk aber in absehbarer Zeit vermutlich keine dem Sentinel Network entsprechende Bedeutung erlangen.

Eine Nutzung deutscher Routinedaten für die Überwachung von Arzneimitteln nach Marktzulassung wäre für die Arzneimittelsicherheit in Deutschland von großer Bedeutung (Hasford et al. 2004). Die aktuellen Entwicklungen in den USA sollten als Trigger für die Etablierung eines vergleichbaren Systems genutzt werden. Die gesetzlichen Voraussetzungen für die Bündelung und Nutzung von Routinedaten aus dem Gesundheitswesen liegen vor: Die Bildung eines Datenpools von Routinedaten ist im Sozialgesetzbuch V (SGB V) §303 bereits vorgesehen, bislang aber immer noch nicht umgesetzt; hier besteht Handlungsbedarf.

## 4. Zusammenfassung

Trotz Durchführung der zulassungsrelevanten Studien kommt es nicht selten vor, dass wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) erst nach Marktzulassung identifiziert oder in ihrer Bedeutung erkannt werden. Ursachen hierfür sind unter anderem die niedrige Anzahl von exponierten Patienten, der Ausschluss von Risikopopulationen (Patienten mit Komorbidität oder Komedikation, Kinder, ältere Patienten), die begrenzte Dauer der Beobachtung, sowie die artifiziellen Rahmenbedingungen einer klinischen Studie. Aus diesem Grund gewinnen Pharmakovigilanz-Methoden an Bedeutung, die eine Überwachung der Sicherheit neuer Wirkstoffen nach Marktzulassung und die Identifizierung neuer Arzneimittelrisiken ermöglichen. Die Analyse von UAW-Einzelfällen mittels Kausalitätsassessment, Signaldetektion in Spontanmeldedatenbanken, sowie pharmakoepidemiologische Beobachtungsstudien stellen zurzeit die wichtigsten methodischen Ansätze zur Identifizierung von UAW nach Marktzulassung dar. Ziel der hier vorgestellten Originalarbeiten war es, wichtige UAW unter Anwendung dieser Instrumente zu identifizieren.

Publizierte *Einzelfallberichte und Fallserien* der arzneimittelinduzierten idiosynkratischen Agranulozytose wurden genutzt, um nach Durchführung eines systematischen Kausalitätsassessments möglich medikamentöse Auslöser dieser UAW zu identifizieren. Zusätzlich wurden in Form einer Meta-Analyse typische Latenzzeiten zwischen Beginn der Exposition mit dem auslösenden Arzneimittel und Auftreten der Agranulozytose, Patienten-Charakteristika, Einsatz von spezifischen Therapiemaßnahmen und Verlauf der Agranulozytose analysiert. Es konnten 36 Arzneimittel identifiziert werden, für die mindestens ein als sicher eingestuftes Fallbericht vorlag und 89 Arzneimittel, für die mindestens ein als wahrscheinlich eingestuftes Fallbericht (aber kein sicherer Bericht) vorlag. Für 24 Arzneimittel konnte die durchschnittliche Dauer der Arzneimitteleinnahme vor dem Auftreten der Agranulozytose berechnet werden und lag zwischen 2 Tagen für Metamizol und 60 Tagen für Levamisol. Die Analyse des Verlaufs der Agranulozytose zeigte einen klaren Trend hinsichtlich einer Abnahme des Anteils von fatalen Verläufen. Während im Zeitraum 1966-1980 die Letalität der Erkrankung noch 17% betrug, reduzierte sich diese auf ca. 11% im Zeitraum 1981-1990 und 6% im Zeitraum 1991-2006). Die Letalität von Patienten mit bzw. ohne G-CSF-Therapie unterschied sich nicht voneinander, allerdings hatten Patienten mit G-CSF seltener infektiöse Komplikationen oder einen tödlichen Verlauf als Patienten ohne G-CSF. Ein weiterer Risikofaktor für infektiöse Komplikationen oder einen tödlichen Verlauf waren besonders niedrige Granulozytenwerte von unter 100/ $\mu$ l.

Mittels *Dysproportionalitätsanalysen* in der Spontanmeldedatenbank der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) wurde der Zusammenhang zwischen Dopaminagonisten und dem Auftreten fibrotischer Reaktionen, sowie zwischen Antipsychotika und dem Auftreten von Priapismus untersucht. Für fibrotische Reaktionen zeigten sich Signale für Ergot-Dopaminagonisten als Gruppe und für die Einzelsubstanzen Bromocriptin, Cabergolin und Pergolid. Im Gegensatz dazu fanden sich keine Signale für non-ergot-Dopaminagonisten (Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin). In der Auswertung zu Priapismus fand sich in Übereinstimmung mit der Ausgangshypothese ein deutliches Signal für Antipsychotika mit hoher Affinität zu Alpha-1-Adrenozeptoren, während das Signal für Antipsychotika mit niedriger Affinität deutlich weniger stark ausgeprägt war.

In *Kohortenstudien mit eingebetteter Fall-Kontroll-Studie* untersuchten wir unter Anwendung der GPRD (General Practice Research Database) den Zusammenhang zwischen der Einnahme von Dopaminagonisten und dem Auftreten von Herzklappeninsuffizienzen, sowie zwischen der Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und dem Auftreten von Herzinfarkten und Schlaganfällen. Es fand sich für die Ergot-Derivate Pergolid und Cabergolin, nicht aber für andere Dopaminagonisten, ein erhöhtes Risiko für neu aufgetretene Herzklappeninsuffizienzen. Dieses Risiko war insbesondere bei Patienten erhöht, die Pergolid oder Cabergolin in höheren Dosen (>3 mg) und über einen längeren Zeitraum (>6 Monate) eingenommen hatten. Dieses Ergebnis entsprach der biologischen Ausgangshypothese, dass die Herzklappenschädigungen durch Dopaminagonisten primär durch ihre agonistische Aktivität am 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptor verursacht werden. In den Kohortenstudien zu NSAR und kardiovaskulären Risiken fanden wir für den Herzinfarkt erhöhte Risiken für Cyclooxygenase-2-selektive NSAR (Rofecoxib, Celecoxib und Etoricoxib) und für Diclofenac. Kein erhöhtes Risiko beobachteten wir für die nichtselektiven NSAR Naproxen und Ibuprofen. Die Ergebnisse für Schlaganfälle waren ähnlich, allerdings war hier Celecoxib nicht mit einem erhöhten Risiko assoziiert.

Die Analyse von Einzelfallberichten und Dysproportionalitätsanalysen in Spontanmeldedatenbanken stellen wichtige und nützliche Instrumente zur Signal-Identifizierung neuer UAW dar, weisen aber auch einige Nachteile auf. Sekundärdaten in Form großer Gesundheitsdatenbanken wie der GPRD haben sich als Datenquelle für die Durchführung pharmakoepidemiologischer Studien bewährt und eignen sich zur Überprüfung von Signalen aus dem Spontanmeldesystem. Zusätzlich werden sie in Zukunft auch in Bezug auf die Signalgenerierung im Rahmen eines aktiven Pharmakovigilanzansatzes deutlich an Bedeutung gewinnen. Die Nutzung von Routinedaten aus dem deutschen Gesundheitswesen für die systematische Überwachung von Arzneimitteln nach Marktzulassung wäre für die Arzneimittelsicherheit in Deutschland von großer Bedeutung.

## 5. Literaturverzeichnis

- Agarwal P, Fahn S, Frucht S J. Diagnosis and management of pergolide-induced fibrosis. *Mov Disord* 2004;19:699-704.
- Almenoff JS, Pattishall E N, Gibbs T G, DuMouchel W, Evans S J, Yuen N. Novel statistical tools for monitoring the safety of marketed drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:157-166.
- Andersohn F, Garbe E. Pharmacoepidemiological research with large health databases. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2008;51:1135-1144.
- Andersohn F, Suissa S, Garbe E. Risks and benefits of celecoxib to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006;355:2371-2373.
- Andres E, Maloisel F, Kurtz J E, Kaltenbach G, Alt M, Weber J C, Sibia J, Schlienger J L, Blickle J F, Brogard J M, Dufour P. Modern management of non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis: a monocentric cohort study of 90 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 2002;13:324-328.
- Anonymous. Vioxx: an unequal partnership between safety and efficacy. *Lancet* 2004;364:1287-1288.
- Antonini A, Poewe W. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2007;6:826-829.
- Arimone Y, Miremont-Salame G, Haramburu F, Molimard M, Moore N, Fourrier-Reglat A, Begaud B. Inter-expert agreement of seven criteria in causality assessment of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:482-488.
- Arnaiz JA, Carne X, Riba N, Codina C, Ribas J, Trilla A. The use of evidence in pharmacovigilance. Case reports as the reference source for drug withdrawals. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:89-91.
- Arzneimittelbrief. 12. Novelle zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (AMG): Bedeutung für die Arzneimittelsicherheit und Arzneimittelentwicklung. *Der Arzneimittelbrief* 2004;38:81-91.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) Sonderheft Pharmakovigilanz*. 2005.
- Avorn J. Evaluating drug effects in the post-Vioxx world: there must be a better way. *Circulation* 2006;113:2173-2176.
- Avorn J, Schneeweiss S. Managing drug-risk information--what to do with all those new numbers. *N Engl J Med* 2009;361:647-649.

- Aw TJ, Haas S J, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005;165:490-496.
- Baseman DG, O'Suilleabhain P E, Reimold S C, Laskar S R, Baseman J G, Dewey R B, Jr. Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation. *Neurology* 2004;63:301-304.
- Becker MC, Wang T H, Wisniewski L, Wolski K, Libby P, Luscher T F, Borer J S, Mascette A M, Husni M E, Solomon D H, Graham D Y, Yeomans N D, Krum H, Ruschitzka F, Lincoff A M, Nissen S E. Rationale, design, and governance of Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION), a cardiovascular end point trial of nonsteroidal antiinflammatory agents in patients with arthritis. *Am Heart J* 2009;157:606-612.
- Bender S, Grohmann R, Engel R R, Degner D, ttmann-Balcar A, Ruther E. Severe adverse drug reactions in psychiatric inpatients treated with neuroleptics. *Pharmacopsychiatry* 2004;37 Suppl 1:S46-S53.
- Berliner Betrieb für Zentrale Gesundheitliche Aufgaben. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie. <http://www.bbges.de/content/index1a6a.html>. Letzter Zugriff 30.04.2010.
- Bhatt MH, Keenan S P, Fleetham J A, Calne D B. Pleuropulmonary disease associated with dopamine agonist therapy. *Ann Neurol* 1991;30:613-616.
- Bhattacharyya S, Schapira A H, Mikhailidis D P, Davar J. Drug-induced fibrotic valvular heart disease. *Lancet* 2009;374:577-585.
- Bleumink GS, van d M-E, Strijbos J H, Sanwikarja S, van Puijenbroek E P, Stricker B H. Pergolide-induced pleuropulmonary fibrosis. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:290-293.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz M B, Hawkey C J, Hochberg M C, Kvien T K, Schnitzer T J. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-1528.
- Bresalier RS, Sandler R S, Quan H, Bolognese J A, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanas A, Konstam M A, Baron J A. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-1102.
- Burnett AL, Bivalacqua T J. Priapism: current principles and practice. *Urol Clin North Am* 2007;34:631-42, viii.

- Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, Shirtcliffe P, Beasley R. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med* 2006;99:132-140.
- Consortium on the Safety Of non-Steroidal anti inflammatory drugs (SOS). Safety Of non-Steroidal anti inflammatory drugs (SOS) project website. <http://www.sos-nsaids-project.org/>. Letzter Zugriff 30.04.2010.
- Dowd R, Recker R R, Heaney R P. Study subjects and ordinary patients. *Osteoporos Int* 2000;11:533-536.
- Druce M, Rockall A, Grossman A B. Fibrosis and carcinoid syndrome: from causation to future therapy. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:276-283.
- Eichler HG, Pignatti F, Flamion B, Leufkens H, Breckenridge A. Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:818-826.
- European Medicines Agency. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. <http://www.encepp.eu>. Letzter Zugriff 30.04.2010.
- Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351:1709-1711.
- Fitzgerald LW, Burn T C, Brown B S, Patterson J P, Corjay M H, Valentine P A, Sun J H, Link J R, Abbaszade I, Hollis J M, Largent B L, Hartig P R, Hollis G F, Meunier P C, Robichaud A J, Robertson D W. Possible role of valvular serotonin 5-HT(2B) receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. *Mol Pharmacol* 2000;57:75-81.
- Flowers CM, Racoosin J A, Lu S L, Beitz J G. The US Food and Drug Administration's registry of patients with pergolide-associated valvular heart disease. *Mayo Clin Proc* 2003;78:730-731.
- Friedrich C. Contergan - zur Geschichte einer Arzneimittelkatastrophe. In: Zichner L, Rauschmann MA, Thomann K-D (Hrsg.). *Die Contergankatastrophe. Eine Bilanz nach 40 Jahren*. Darmstadt: Steinkopf Verlag, 2005.
- Garbe E, Suissa S. Pharmacoepidemiology. In: Ahrens W, Pigeot I (Hrsg.). *Handbook of Epidemiology*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2005: 1226-1266.
- Garcia Rodriguez LA, Varas-Lorenzo C, Maguire A, Gonzalez-Perez A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation* 2004;109:3000-3006.

- George JN, Raskob G E, Shah S R, Rizvi M A, Hamilton S A, Osborne S, Vondracek T. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 1998;129:886-90.
- Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, Shoor S, Ray W A. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005;365:475-481.
- Greenland S, Thomas D C. On the Need for the Rare Disease Assumption in Case-Control Studies. *American Journal of Epidemiology* 1982;116:547-553.
- Guptha SH, Promnitz A D. Pleural effusion and thickening due to cabergoline use in a patient with Parkinson's disease. *Eur J Intern Med* 2005;16:129-131.
- Hasford, J. Netzwerk regionaler Pharmakovigilanzzentren. <http://www.pharmacoepi.de>. Letzter Zugriff 30.04.2010.
- Hasford J, Goettler M, Munter K H, Muller-Oerlinghausen B. Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol* 2002;55:945-950.
- Hasford J, Schubert I, Garbe E, Dietlein G, Glaeske G. Memorandum zu Nutzen und Notwendigkeit Pharmakoepidemiologischer Datenbanken in Deutschland. St. Augustin: Asgard-Verlag Hippe, 2004.
- Hauben M, Bate A. Decision support methods for the detection of adverse events in post-marketing data. *Drug Discov Today* 2009;14:343-357.
- Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:265-274.
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005;330:1366.
- Ho PM, Peterson P N, Masoudi F A. Evaluating the evidence: is there a rigid hierarchy? *Circulation* 2008;118:1675-1684.
- Horton R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. *Lancet* 2004;364:1995-1996.

- Horvath J, Fross R D, Kleiner-Fisman G, Lerch R, Stalder H, Liaudat S, Raskoff W J, Flachsbar K D, Rakowski H, Pache J C, Burkhard P R, Lang A E. Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord* 2004;19:656-662.
- Ibanez L, Ballarin E, Perez E, Vidal X, Capella D, Laporte J R. Agranulocytosis induced by pyrithyldione, a sedative hypnotic drug. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;55:761-4.
- Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte J R. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med* 2005;165:869-874.
- Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie. Nationales Pharmakovigilanz-Zentrum Berlin PVZ-FAKOS. [http://www.charite.de/klinpharm/einricht\\_13.html](http://www.charite.de/klinpharm/einricht_13.html). Letzter Zugriff 30.04.2010.
- International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study Group. Risk of agranulocytosis and aplastic anaemia in relation to use of antithyroid drugs. International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study. *BMJ* 1988;297:262-5.
- International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study Group. Anti-infective drug use in relation to the risk of agranulocytosis and aplastic anemia. A report from the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Arch Intern Med* 1989;149:1036-40.
- International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study Group. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *JAMA* 1986;256:1749-57.
- Johnsen SP, Larsson H, Tarone R E, McLaughlin J K, Norgard B, Friis S, Sorensen H T. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2005;165:978-984.
- Julia A, Olona M, Bueno J, Revilla E, Rossello J, Petit J, Morey M, Flores A, Font L, Macia J. Drug-induced agranulocytosis: prognostic factors in a series of 168 episodes. *Br J Haematol* 1991;79:366-371.
- Kelly JP, Kaufman D W, Shapiro S. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to the use of cardiovascular drugs: The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:330-41.
- Khan NF, Harrison S E, Rose P W. Validity of diagnostic coding within the General Practice Research Database: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2010;60:128-136.

Kimmel SE, Berlin J A, Reilly M, Jaskowiak J, Kishel L, Chittams J, Strom B L. The effects of nonselective non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory medications on the risk of nonfatal myocardial infarction and their interaction with aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:985-990.

Kimmel SE, Berlin J A, Reilly M, Jaskowiak J, Kishel L, Chittams J, Strom B L. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005;142:157-164.

Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:711-715.

Kuehn BM. IOM: overhaul drug safety monitoring. *JAMA* 2006;296:2075-2076.

Kuehn BM. FDA turns to electronic "sentinel" to flag prescription drug safety problems. *JAMA* 2008;300:156-157.

Kweder, S. Vioxx and Drug Safety. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm113235.htm>.  
Letzter Zugriff 30.04.2010.

Lasser KE, Allen P D, Woolhandler S J, Himmelstein D U, Wolfe S M, Bor D H. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA* 2002;287:2215-2220.

Levesque LE, Brophy J M, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med* 2005;142:481-489.

Lopez-Illasaca M. Signaling from G-protein-coupled receptors to mitogen-activated protein (MAP)-kinase cascades. *Biochem Pharmacol* 1998;56:269-277.

Luhmann H-J. Die Contergan-Katastrophe revisited - Ein Lehrstück vom Beitrag der Wissenschaft zur gesellschaftlichen Blindheit. *Umweltmed Forsch Prax* 2000;5:295-300.

Macedo AF, Marques F B, Ribeiro C F, Teixeira F. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:885-890.

Maio G. On the history of the Contergan (thalidomide) catastrophe in the light of drug legislation. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2001;126:1183-1186.

Mamdani M, Rochon P, Juurlink D N, Anderson G M, Kopp A, Naglie G, Austin P C, Laupacis A. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003;163:481-486.

May K, Thürmann P A. Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. *Kliniker* 2006;35:330-335.

- McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini I A, Kapoor S, Lawson J A, Fitzgerald G A. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:272-277.
- Montague DK, Jarow J, Broderick G A, Dmochowski R R, Heaton J P, Lue T F, Nehra A, Sharlip I D. American Urological Association guideline on the management of priapism. *J Urol* 2003;170:1318-1324.
- 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;12:271-281.
- Müller-Oerlinghausen B. Die Rolle der Ärzteschaft bei der Aufklärung der Contergannebenwirkungen und die Auswirkung auf die deutsche Arzneimittelgesetzgebung. In: Zichner L, Rauschmann MA, Thomann K-D (Hrsg.). *Die Contergankatastrophe. Eine Bilanz nach 40 Jahren*. Darmstadt: Steinkopf Verlag, 2005.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers E M, Sandor P, Ruiz I, Roberts E A, Janecek E, Domecq C, Greenblatt D J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-245.
- Oechsner M, Groenke L, Mueller D. Pleural fibrosis associated with dihydroergocryptine treatment. *Acta Neurol Scand* 2000;101:283-285.
- Olivier P, Montastruc J L. The nature of the scientific evidence leading to drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:808-812.
- Pariente A, Gregoire F, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Moore N. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias. *Drug Saf* 2007;30:891-898.
- Peralta C, Wolf E, Alber H, Seppi K, Muller S, Bosch S, Wenning G K, Pachinger O, Poewe W. Valvular heart disease in Parkinson's disease vs. controls: An echocardiographic study. *Mov Disord* 2006;21:1109-1113.
- Pfitzenmeyer P, Foucher P, Dennewald G, Chevalon B, Debieuvre D, Bensa P, Piard F, Camus P. Pleuropulmonary changes induced by ergoline drugs. *Eur Respir J* 1996;9:1013-1019.
- Pigeot I, Ahrens W. Establishment of a pharmacoepidemiological database in Germany: methodological potential, scientific value and practical limitations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:215-223.

- Pinero A, Marcos-Alberca P, Fortes J. Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005;353:1976-1977.
- Pisciotta AV. Drug-induced agranulocytosis. Peripheral destruction of polymorphonuclear leukocytes and their marrow precursors. *Blood Rev* 1990;4:226-237.
- Pisciotta V. Drug-induced agranulocytosis. *Drugs* 1978;15:132-143.
- Platt R, Wilson M, Chan K A, Benner J S, Marchibroda J, McClellan M. The new Sentinel Network--improving the evidence of medical-product safety. *N Engl J Med* 2009;361:645-647.
- Pritchett AM, Morrison J F, Edwards W D, Schaff H V, Connolly H M, Espinosa R E. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1280-1286.
- Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162:1111-1115.
- Rawson NS, Harding S R, Malcolm E, Lueck L. Hospitalizations for aplastic anemia and agranulocytosis in Saskatchewan: incidence and associations with antecedent prescription drug use. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1343-55.
- Ray WA, Stein C M. Reform of drug regulation--beyond an independent drug-safety board. *N Engl J Med* 2006;354:194-201.
- Ray WA, Stein C M, Daugherty J R, Hall K, Arbogast P G, Griffin M R. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002;360:1071-1073.
- Rinne UK. Pleuropulmonary changes during long-term bromocriptine treatment for Parkinson's disease. *Lancet* 1981;1:44-45.
- Robinson S, Delongas J L, Donald E, Dreher D, Festag M, Kervyn S, Lampo A, Nahas K, Noguez V, Ockert D, Quinn K, Old S, Pickersgill N, Somers K, Stark C, Stei P, Waterson L, Chapman K. A European pharmaceutical company initiative challenging the regulatory requirement for acute toxicity studies in pharmaceutical drug development. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008;50:345-352.
- Rothman RB, Baumann M H, Savage J E, Rauser L, McBride A, Hufeisen S J, Roth B L. Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation* 2000;102:2836-2841.
- Roumie CL, Mitchel E F, Jr., Kaltenbach L, Arbogast P G, Gideon P, Griffin M R. Nonaspirin NSAIDs, cyclooxygenase 2 inhibitors, and the risk for stroke. *Stroke* 2008;39:2037-2045.

Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007;356:29-38.

Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 2005;58:323-337.

Schuster D, Laggner C, Langer T. Why drugs fail--a study on side effects in new chemical entities. *Curr Pharm Des* 2005;11:3545-3559.

Setola V, Hufeisen S J, Grande-Allen K J, Vesely I, Glennon R A, Blough B, Rothman R B, Roth B L. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") induces fenfluramine-like proliferative actions on human cardiac valvular interstitial cells in vitro. *Mol Pharmacol* 2003;63:1223-1229.

Shaya FT, Blume S W, Blanchette C M, Weir M R, Mullins C D. Selective cyclooxygenase-2 inhibition and cardiovascular effects: an observational study of a Medicaid population. *Arch Intern Med* 2005;165:181-186.

Silverman WA. The schizophrenic career of a "monster drug". *Pediatrics* 2002;110:404-406.

Silverstein FE, Faich G, Goldstein J L, Simon L S, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal N M, Stenson W F, Burr A M, Zhao W W, Kent J D, Lefkowitz J B, Verburg K M, Geis G S. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247-1255.

Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn R J, Kiyota Y, Levin R, Mogun H, Avorn J. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004;109:2068-2073.

Solomon SD, McMurray J J, Pfeffer M A, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson W F, Zauber A, Hawk E, Bertagnolli M. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071-1080.

Solomon SD, Wittes J, Finn P V, Fowler R, Viner J, Bertagnolli M M, Arber N, Levin B, Meinert C L, Martin B, Pater J L, Goss P E, Lance P, Obara S, Chew E Y, Kim J, Arndt G, Hawk E. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation* 2008;117:2104-2113.

Sood S, James W, Bailon M J. Priapism associated with atypical antipsychotic medications: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:9-17.

Sprikkelman A, de Wolf J T, Vellenga E. The application of hematopoietic growth factors in drug-induced agranulocytosis: a review of 70 cases. *Leukemia* 1994;8:2031-2036.

Strom LB. *Pharmacoepidemiology*. Chichester: 2005.

Sundstrom A, Hallberg P. Data mining in pharmacovigilance--detecting the unexpected: the role of index of suspicion of the reporter. *Drug Saf* 2009;32:419-427.

The European Medicines Agency. Note for Guidance on General Considerations for Clinical Trials (CPMP/ICH/291/95). <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/029195en.pdf>. Letzter Zugriff 30.04.2010.

The European Medicines Agency. ICH Topic M3(R2). Note for Guidance on Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95). <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/028695en.pdf>. Letzter Zugriff 30.04.2010.

Topol EJ. Failing the public health--rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004;351:1707-1709.

Universitätsklinikum Freiburg. Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh). <http://www.uniklinik-freiburg.de/hautklinik/live/dzh.html>. Letzter Zugriff 30.04.2010.

US Congress. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 (Sec. 905).

van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie M R, van't Veer M B, Herings R M, Wilson J H, Stricker B H. A population-based case-cohort study of drug-associated agranulocytosis. *Arch Intern Med* 1999;159:369-74.

van Puijenbroek EP, van G K, Diemont W L, Leufkens H G, Egberts A C. Determinants of signal selection in a spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:579-586.

Van CG, Flamez A, Cosyns B, Goldstein J, Perdaens C, Schoors D. Heart valvular disease in patients with Parkinson's disease treated with high-dose pergolide. *Neurology* 2003;61:859-861.

Vandenbroucke JP. In defense of case reports and case series. *Ann Intern Med* 2001;134:330-334.

Venning GR. Identification of adverse reactions to new drugs. II--How were 18 important adverse reactions discovered and with what delays? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:289-292.

Watson DJ, Rhodes T, Cai B, Guess H A. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002;162:1105-1110.

Whelton A, White W B, Bello A E, Puma J A, Fort J G. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients  $\geq$  65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002;90:959-963.

World Health Organisation. Causality Assessment of Suspected Adverse Reactions. <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22682>. Letzter Zugriff 30.04.2010.

World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of Medicinal Products. 2002.

Yuan J, Desouza R, Westney O L, Wang R. Insights of priapism mechanism and rationale treatment for recurrent priapism. *Asian J Androl* 2008;10:88-101.

Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesi S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007;356:39-46.

## Danksagung

Zuallererst möchte ich Frau Prof. Edeltraut Garbe danken, die mich in meiner wissenschaftlichen Entwicklung stets gefördert hat und in Ihrer dynamischen, kreativen und positiven Grundeinstellung stets ein Vorbild war und ist. Ihre zuverlässige Unterstützung, Ratschläge und Kritik waren Grundlage und Voraussetzung für den erfolgreichen Abschluss der gemeinsamen Forschungsprojekte.

Herrn Prof. Stefan Willich danke ich, weil er mir die Möglichkeit eröffnet hat, an der Charité meine Forschungsarbeiten fortzusetzen und zum Abschluss zu bringen. Die Beschäftigung mit neuen epidemiologischen Fragestellungen unter seiner Supervision habe ich als sehr bereichernd empfunden.

Herrn Prof. Roots und den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern am Institut für klinische Pharmakologie und Toxikologie danke ich für die verschiedenen Aspekte des Forschungsbereiches der klinischen Pharmakologie, die ich während meiner Facharztausbildung kennenlernen durfte und die die Grundlage meiner Forschungsarbeiten darstellen.

Herrn Prof. Klaus Wiedemann und Herrn Prof. Falk Kiefer danke ich für die hervorragende Betreuung meiner Dissertation und die Heranführung an die Faszination wissenschaftlichen Arbeitens.

Nicht zuletzt danke ich meiner Lebenspartnerin, meinen Eltern, meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung und ihr Verständnis für meine zum Teil sehr zeitaufwendige Tätigkeit.

## Erklärung

### § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

---

Datum

---

Unterschrift