

Aus dem Deutschen Rheumaforschungszentrum Berlin  
Forschungsbereich Epidemiologie und Versorgungsforschung

DISSERTATION

Registerdaten zur Risikobewertung neuer Therapien am  
Beispiel der Biologikatherapie der rheumatoiden Arthritis.  
Die Bedeutung der Patientenangaben in der Erfassung  
unerwünschter Ereignisse

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Lotta Elisabeth Gäwert  
aus Bremen

Gutachter: 1. Prof. Dr. A. Zink

2. Prof. Dr. med. M. Schneider

3. Prof. Dr. med. Gromnica-Ihle

Datum der Promotion: 24.02.2012

## Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	5
1.1. Abstract .....	5
1.2. Einleitung/Zielstellung .....	6
1.3. Methoden.....	7
1.4. Ergebnisse .....	9
1.5. Diskussion .....	11
1.6. Literaturverzeichnis.....	15
2. Anteilserklärung.....	17
3. Ausgewählte Publikationen.....	20
3.1. Therapie mit Biologika bei älteren Patienten mit rheumatoider Arthritis – Ergebnisse aus dem deutschen Biologika – Register RABBIT .....	20
3.2. How well do patient reports reflect adverse drug reactions reported by rheuma- tologists? Agreement of physician- and patient reported adverse events in patients with rheumatoid arthritis observed in the German biologics register RABBIT.....	29
3.3. Die Bedeutung der Patientensicht bei der Erfassung der Sicherheit neuer Medikamente .....	39
4. Lebenslauf.....	48
5. Publikationsliste .....	50
6. Selbstständigkeitserklärung.....	51
7. Danksagung.....	52

## **Abkürzungsverzeichnis**

COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drugs
EMA	Europäischen Arzneimittelbehörde
HLGT	High-Level Group Term
MedDRA®	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PT	Preferred Term
RABBIT	Rheumatoide Arthritis – Beobachtung der Biologika-Therapie
UAW	Unerwünschten Arzneimittelwirkung
UE	Unerwünschtes Ereignis

# 1. Zusammenfassung

## 1.1. Abstract

Eine möglichst vollständige Erfassung der Nebenwirkungen einer medikamentösen Therapie ist für die Patientensicherheit von großer Bedeutung. Zunehmend werden, beispielsweise in Spontanmeldesystemen verschiedener Länder, neben ärztlichen Meldungen auch Patientenangaben erfasst. Diese können das Wissen über das Nebenwirkungsspektrum eines Medikaments vervollständigen. Dabei ist weitgehend unklar, wie valide diese Angaben im Vergleich zu ärztlich gesicherten Meldungen sind.

Unterschiede und Gemeinsamkeiten von Arzt- und Patientenberichten kann man nur untersuchen, wenn für individuelle Patienten Daten aus beiden Quellen vorliegen. Das deutsche Biologikaregister RABBIT erfasst unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) aus Arzt- sowie Patientensicht. Es bietet daher die Chance, deren Übereinstimmung zu untersuchen und durch eine genaue Beschreibung des klinischen Status der Patienten, Risikogruppen zu identifizieren. Die vorliegende Arbeit basiert auf drei Publikationen.

In einer ersten Publikation (Strangfeld et al. 2009) wurde das Sicherheitsprofil der Biologika bei Älteren untersucht. Das Risiko schwerwiegender Infektionen wird durch Biologika um das 1,8-Fache erhöht. Zudem steigt das Risiko der Aktivierung einer latenten Tuberkulose ebenso wie das Risiko einer Sepsis mit dem Alter an. Weitere Risikofaktoren hierfür sind Komorbiditäten wie chronische Nierenerkrankung und COPD sowie die Behandlung mit Glukokortikoiden.

In einer zweiten Publikation (Gäwert et al. 2011) wurden die Arztangaben über UAWs als Goldstandard gewählt. Sie untersucht, wie valide die Patientenangaben vor diesem Hintergrund sind. Die Kernfragen waren, ob Patienten- die Arztangaben ersetzen können und welchen Informationsverlust man hiermit in Kauf nehmen muss. Patienten gaben mehr Nebenwirkungen an (1,2 gegenüber 0,8 vom Arzt berichteten UAWs pro Patientenjahr). Jedoch wurden schwerwiegende, den Patienten direkt gesundheitlich gefährdende Nebenwirkungen häufiger von Ärzten dokumentiert. So gaben Ärzte z. B. häufiger Infektionen als Nebenwirkungen an. Selbst ein einschneidendes Ereignis wie die Pneumonie wurde in 62,3 % der Fälle, in denen der Arzt eine solche dokumentierte, vom Patienten nicht genannt.

In einer dritten Arbeit (Gäwert et al. 2010), in der die Patientenangaben als Goldstandard dienten, wurde gezeigt, dass Patienten häufiger klinisch nicht akut gefährdende, aber die Lebensqualität einschränkende Nebenwirkungen berichten als Ärzte. So wurde von Patienten dokumentierte Abgeschlagenheit/Müdigkeit in nur 17,4 % der Fälle auch von Ärzten erfasst.

Insgesamt stellen Patientenangaben zu Nebenwirkungen eine wichtige Ergänzung zu

Arztangaben dar. Subjektive Beschwerden und Einschränkungen der Lebensqualität können dafür ausschlaggebend sein, ob ein Patient eine empfohlene Therapie fortsetzt. Die systematische Dokumentation von Nebenwirkungen aus Patientensicht kann hier eine wichtige Hilfe sein. Dennoch können Patientenangaben die Arztangaben nicht ersetzen. Es ist für Patienten oftmals nicht möglich, Symptome der Grunderkrankung und Nebenwirkungen der Therapie voneinander zu trennen. Auch bringen Patienten viele unerwünschte Ereignisse (UE), z. B. Infektionen, in keinen Zusammenhang mit der Therapie und neigen dazu, diese unzureichend zu berichten.

Die Aufnahme von Patientenberichten in Spontanmeldesysteme wird das Spektrum der dort berichteten Ereignisse verändern. Ohnehin sind Spontanmeldesysteme methodisch angreifbar und lückenhaft. Ein validerer Weg, die Langzeitsicherheit neuer Medikamente zu bewerten, wird in den Biologika-Registern gegangen, in denen zu festgelegten Messzeitpunkten alle aufgetretenen UEs abgefragt werden. Durch einen bekannten Nenner lässt sich das Risiko bestimmter UEs quantifizieren. Die zusätzliche Erfassung von Patientenangaben kann dazu dienen, zu einem vollständigeren Bild zu gelangen, da bestimmte, vor allem subjektive, Nebenwirkungen von den behandelnden Ärzten nicht vollständig dokumentiert werden.

Für eine möglichst vollständige Erfassung dieser Nebenwirkungen ist die Dokumentation von Patientenangaben unerlässlich und stellt so eine wichtige Ergänzung zur Dokumentation der Nebenwirkungen durch den Arzt dar.

## **1.2. Einleitung/Zielstellung**

Eine vollständige und valide Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) ist für die Patientensicherheit von großer Bedeutung, insbesondere bei neu eingeführten Medikamenten, für die eine langjährige klinische Erfahrung fehlt.

Randomisierte, klinische Studien sind der Goldstandard zum Testen der Effektivität eines Medikaments vor dessen Zulassung. Nach der erfolgten Zulassung bestehen in vielen Ländern Systeme zur Erfassung von UAWs, die fast immer auf Spontanberichten der behandelnden Ärzte basieren.

Dieses Vorgehen zur Bewertung der Sicherheit von Medikamenten ist aus zweierlei Gründen problematisch und birgt das Risiko der unzureichenden oder fehlerhaften Erfassung:

Zum einen entspricht das Risikoprofil der Studienpatienten aufgrund der für klinische Studien notwendigen Einschlusskriterien nur teilweise dem der Patienten, welche später tatsächlich ein Medikament erhalten. In Registerauswertungen ist es möglich, auch diejenigen Patienten hinsichtlich der aufgetretenen Nebenwirkungen zu analysieren, welche aufgrund der Einschlusskriterien nicht in klinischen Studien aufgenommen würden.

Zum anderen berichten Ärzte nicht alle Nebenwirkungen, die tatsächlich aufgetreten sind (Bäckström et al. 2000; Belton 1997; Eland et al. 1999; Hasford et al. 2002; Hazell & Shakir 2006). Patientenangaben werden deshalb als Informationsquelle für die Entdeckung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Spontanmeldesystemen in Ländern wie Schweden, Dänemark, den Niederlanden, Großbritannien, Kanada und den USA bereits genutzt. Allerdings entsprechen vom Patienten berichtete Nebenwirkungen bisher einem prozentual geringen Anteil an den in diesen Spontanmeldesystemen insgesamt berichteten Nebenwirkungen (7–20 %) (Aagaard et al. 2009; Blenkinsopp et al. 2007; de Langen et al. 2008).

Die erste Publikation dieser Dissertation befasst sich mit den aufgetretenen Nebenwirkungen einer im Register RABBIT erfassten Patientengruppe, welche in klinischen Studien aufgrund der Einschlusskriterien häufig nicht berücksichtigt wird: mit den Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis bei älteren Patienten.

Die zweite und dritte Publikation untersuchen die Patientenangaben von Nebenwirkungen bezüglich Qualität und Quantität im Vergleich zu den als klinischer Standard geltenden Arztangaben. Ziel dieser Dissertation war es, herauszufinden, wie sich das Spektrum der von Patienten berichteten Nebenwirkungen darstellt, in welcher Relation es zu den Arztangaben steht, welche Nebenwirkungen von Patienten vermehrt und welche unzureichend berichtet werden, ob die Patientenangaben in Qualität den Arztangaben unterlegen sind und, aufgrund dieser Auswertungen, ob Patientenangaben einen Informationsgewinn mit sich bringen.

### **1.3. Methoden**

Das deutsche Biologika-Register RABBIT ist eine prospektive Kohortenstudie, deren Ziel die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Biologika im Vergleich zur Basistherapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alltag ist. Zu Therapiebeginn sowie nach 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48 und 60 Monaten erfassen die behandelnden Rheumatologen die bisherige medikamentöse Behandlung sowie die aktuelle Therapie, Krankheitsaktivität und alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UEs). Außerdem gibt der behandelnde Arzt an, ob es sich bei dem UE um ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis handelt, d. h. eines, das zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder verlängert, mit einem akuten Risiko verbunden ist, erhebliche Behinderungen oder Funktionseinschränkungen zur Folge hat oder mit einer Fehlbildung einhergeht.

Die Patienten geben ihren aktuellen Funktionsstatus an und dokumentieren, ob sie seit dem letzten Follow-up eine Nebenwirkung bemerkt haben.

Jede sowohl vom Arzt als auch vom Patienten angegebene Nebenwirkung wird mit einem Kodiersystem kodiert, bestehend aus einer klinisch validierten Sammlung medizinischer Diagnosen, Symptome und Prozeduren in einem multi-hirarchischen System namens MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Mit MedDRA® werden seit 2003 alle im Rahmen einer Arzneimittelgabe aufgetretenen Ereignisse kodiert, welche der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) gemeldet werden.

Die Kodierung und Erfassung der berichteten Nebenwirkungen erfolgte auf der Preferred-Term-(PT-)Ebene, welche insgesamt 11 107 Begriffe enthält. Die Auswertungen für die Publikationen wurden entweder auf dieser oder auf der übergeordneten, noch 338 Begriffe enthaltenen High-Level-Group-Term-(HLGT-)Ebene durchgeführt.

In der Publikation zur Therapie mit Biologika bei älteren Patienten werden die erfassten Patienten in drei Altersklassen (18–49, 50–64 sowie 65 Jahre und älter) eingeteilt, da das Spektrum und die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse altersspezifisch analysiert wird. Die Inzidenzraten werden in Ereignissen pro 1000 beobachtete Patientenjahre angegeben. Zur Analyse der Risikofaktoren einer Sepsis wird eine multivariate Cox-Regression durchgeführt, für den Vergleich der Patienteneigenschaften bei Einschluss in die Studie wird der Mann-Whitney-U-Test und der Chi-Quadrat-Test angewandt.

Für die beiden Auswertungen der Patientenangaben von Nebenwirkungen im Vergleich zu den Arztangaben und vice versa werden nur Fälle eingeschlossen, bei denen mindestens ein Ersterfassungsbogen sowie ein Follow-up-Bogen von Arzt und Patient vollständig ausgefüllt vorliegt. Die Kodierung „Adverse event“ wird ausgeschlossen da dieser Code verwendet wird, wenn ein Patient das Auftreten einer Nebenwirkung angegeben hat, jedoch ohne diese zu beschreiben.

Da die teilnehmenden Ärzte alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dokumentieren, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem verabreichten Medikament besteht, werden auf der Arztseite alle Ereignisse ausgeschlossen, bei denen der Arzt den Kausalzusammenhang für nicht vorhanden oder unwahrscheinlich hielt.

Außerdem werden für die Darstellung in Artikel II diejenigen HLGT ausgeschlossen, welche offensichtlich keiner Diagnose, sondern einer Therapie oder Untersuchung entsprechen (zum Beispiel „bone and joint therapeutic procedures“ und „hepatobiliary investigations“). Zur übersichtlichen Darstellbarkeit wurden einige HLGT zusammengefasst.

Zum Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Nebenwirkungen wurde der Chi-Quadrat- sowie der Mann-Whitney-U-Test verwendet, bei dem Vergleich des Alters und des DAS28 der T-Test.



In beiden Artikeln werden zuerst jeweils die von Arzt und Patient am häufigsten genannten Nebenwirkungen mit der entsprechenden Häufigkeit der Nennungen des anderen dargestellt. Im zweiten Teil wird für bestimmte Nebenwirkungen die Übereinstimmung zwischen Arzt und Patient dargestellt. Die Auswertungen hierfür werden auf der Freitextebene durchgeführt, um auszuschließen, dass Unterschiede in der Formulierung zu geringer Übereinstimmung führen.

#### **1.4. Ergebnisse**

Für die Publikation zur Sicherheit der Biologikatherapie bei älteren Patienten mit rheumatoider Arthritis (Strangfeld et al. 2009) wurden die Daten von 5275 Patienten ausgewertet. Die Patientencharakteristika werden im Vergleich zu den in der Kerndokumentation erfassten Patientencharakteristika dargestellt. Die in RABBIT erfassten Patienten weisen bei relativ niedrigem Alter eine hohe Krankheitsaktivität sowie eine geringe Funktionskapazität bei hoher Anzahl an bisherigen Therapieversagen auf.

Eine altersabhängige Analyse des Auftretens von Komorbiditäten zeigt, dass die Anzahl der pro Patient auftretenden Komorbiditäten altersabhängig ist. Bei den 18–49-jährigen Patienten hat über die Hälfte (53,4 %) keine Komorbidität während es bei den über 65-jährigen nur noch 10,3 % sind.

Das Spektrum der Komorbiditäten entspricht im Wesentlichen dem der Normalbevölkerung. Am häufigsten in allen Altersklassen ist die arterielle Hypertonie, gefolgt von der Osteoporose und den degenerativen Gelenkerkrankungen. Es folgen metabolische Störungen und weitere Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. Auffällig ist jedoch, dass RABBIT-Patienten trotz des niedrigen Alters im Vergleich zu denen in der Kerndokumentation häufiger an einer therapiebedürftigen Osteoporose erkrankt sind.

Eine altersabhängige Auswertung der gemeldeten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt, dass die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen im Alter steigt und dass das Risiko für schwerwiegende Infektionen bei Patienten unter Biologikatherapie generell höher ist als unter konventioneller DMARD-Therapie. Auch eine Glukokortikoidtherapie in höherer Dosierung erhöht das Risiko für das Auftreten einer schwerwiegenden Infektion. Auch das Risiko, an einer Sepsis zu erkranken, steigt mit dem Alter. Die Aktivierung latenter Tuberkulosen erhöht sich in der Gruppe der Biologikapatienten mit zunehmendem Alter überproportional.

Auffällig war ebenfalls, dass der Anteil an Patienten, welcher mit einer Glukokortikoidtherapie behandelt wird, in den Altersgruppen signifikant verschieden ist, es konnte eine positive Korrelation mit dem Alter nachgewiesen werden.

In die Analysen zu dem Vergleich zwischen Arzt- und Patientenangaben (Gäwert et al. 2010; Gäwert et al. 2011) wurden 4246 Patienten mit einer mittleren Beobachtungszeit von 1,8 Jahren eingeschlossen. Zunächst erfolgte ein Vergleich der Patientencharakteristika zwischen Patienten, bei denen eine UAW (von Arzt oder Patient) berichtet wurde. Patienten mit Nebenwirkungen sind signifikant häufiger weiblich, haben einen höheren Schulabschluss, häufiger mindestens eine Komorbidität, befinden sich in einem schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand und leiden häufiger unter Morgensteifigkeit.

Ein Unterschied im Alter oder der Erkrankungsdauer ist nicht zu belegen.

Eine Auswertung der Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen zeigt, dass Ärzte insgesamt seltener Nebenwirkungen berichten als Patienten (8110 vs. 9671). Pro beobachtete 1000 Patientenjahre ergibt sich eine relative Häufigkeit von 1014 von den Ärzten berichteten Ereignissen im Vergleich zu 1210 von den Patienten berichteten Nebenwirkungen.

Die weiteren Auswertungen der Häufigkeiten erfolgten in zwei Schritten. Zum einen wurden die 20 von den Ärzten am häufigsten berichteten UAW mit den entsprechenden Patientenhäufigkeiten nach Übereinstimmungen ausgewertet (Gäwert et al. 2011), zum anderen die 15 vom Patienten am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen mit entsprechenden Arztangaben (Gäwert et al. 2010).

Unter den 20 von den Ärzten am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (auf HLGT-Ebene) waren Infektionen (Quotient der Häufigkeiten [Arztangaben/Patientenangaben] = 1,7) und die mit der Medikamentengabe assoziierten Reaktionen (1,5) die einzigen, welche häufiger von den Ärzten als den Patienten genannt wurden. Im Gegensatz dazu wurden insbesondere allgemeine Beschwerden wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit (0,4), Gewichtsschwankungen (0,3), neurologische Beschwerden wie Schwindel (0,4), Kopfschmerzen (0,4) oder Sehstörungen (0,3) sehr viel häufiger von den Patienten berichtet.

Des Weiteren wurde für die zehn von den Ärzten am häufigsten genannten Nebenwirkungen (auf HLGT-Ebene) zu dem jeweiligen Messzeitpunkt bei dem entsprechenden Patienten ausgewertet, ob dieser ebenfalls diese Nebenwirkung berichtet hat. Bei Berücksichtigung der Nennungen auf HLGT-Ebene zeigte sich für alle Nebenwirkungen eine geringe Übereinstimmung von unter 35 %.

Da eine geringe Übereinstimmung auch in unterschiedlicher Terminologie begründet sein kann, wurden weitere Auswertungen für einzelne Diagnosen auf PT-Ebene durchgeführt, dabei zeigte sich, dass die tatsächliche Übereinstimmung deutlich über der zuvor ermittelten lag und sich bei unterschiedlichen Nebenwirkungen in der Höhe deutlich unterschied. So liegt die

Übereinstimmung bei Haarausfall bei über 75 %, während das seltene Ereignis Sepsis nur in 22 % der vom Arzt berichteten Fälle ebenfalls vom Patienten berichtet wurde.

Bei der Auswertung der 15 von den Patienten am häufigsten genannten Nebenwirkungen zeigte sich, dass Übelkeit, Müdigkeit/Abgeschlagenheit und Haarausfall die häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind und alle signifikant häufiger von den Patienten als von den Ärzten berichtet werden. Reaktionen an der Injektionsstelle ist die einzige unter den von Patienten häufig berichtete Nebenwirkung, welche von den Ärzten noch häufiger berichtet wurden. Bei Bluthochdruck gab es keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Nennungen von Arzt und Patient, alle anderen Nebenwirkungen waren häufiger bei den Patientenberichten zu finden.

Um auch hier auszuschließen, dass eine Verwendung von Fachtermini durch den Arzt eine zu geringere Übereinstimmung bedingte, wurde für jede Patientenangabe der untersuchten Nebenwirkungen zum entsprechenden Messzeitpunkt die Arztangabe detailliert analysiert. Die Übereinstimmung zwischen Arzt und Patient variiert stark je nach Art der Nebenwirkungen: Sie ist vergleichsweise hoch bei objektivierbaren und sichtbaren Nebenwirkungen (Reaktionen an der Injektionsstelle 60 %, Hautausschlag 53 %) und sehr hoch bei den seltenen, aber medizinisch schwerwiegenden Ereignissen (Pneumonie 91 %, Neoplasie 100 %). Vergleichsweise niedrig ist die Übereinstimmung bei subjektiven und den Patienten medizinisch nicht akut gefährdenden Nebenwirkungen (Müdigkeit/Schlappeheit 17 %, Gewichtszunahme 19 %).

## **1.5. Diskussion**

Der Vorteil eines Registers gegenüber randomisierten, klinischen Studien besteht darin, dass es Informationen über Patienten enthält, die aufgrund ihrer Charakteristika wie Komorbiditäten oder Alter in klinischen Studien nicht eingeschlossen worden wären.

Zink et al. (2006) zeigen, dass nur 21–33 % der im RABBIT-Register dokumentierten Patienten den Einschlusskriterien für eine klinische Studie entsprochen hätten.

Damit ermöglicht ein Register Datenauswertungen bestimmter, in klinischen Studien nicht erfasster Patientengruppen, um z. B. Gesundheitsgefährdungen durch neue Medikamente zu analysieren.

Unsere in dem Artikel von Strangfeld et al. (2009) veröffentlichten Auswertungen haben nachgewiesen, dass bei älteren Patienten mit rheumatoider Arthritis eine relativ hohe Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen auftritt. Außerdem wurde eine Zunahme therapierter Komorbiditäten mit fortschreitendem Alter festgestellt.

Der Anteil der Patienten, die mit einer Glukokortikoidtherapie behandelt wurde, war für die Altersgruppen verschieden, und zwar ansteigend mit dem Alter. Es wurde gezeigt, dass die hoch dosierte Glukokortikoidtherapie (>10 mg/d) als Dauermedikation das Risiko für schwerwiegende Infektionen sowie deren Komplikation, die Sepsis, erhöht. Vor dem Einsetzen einer solchen Therapie sollte eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen.

Die Auswertung zeigte außerdem, dass die Aktivierung einer latenten Tuberkulose in der Biologikagruppe mit zunehmendem Alter überproportional steigt, sodass bei älteren Patienten vor Verordnung eines Biologikums ein sorgfältiges Tuberkulose-Screening durchgeführt werden sollte.

Ein Vergleich der aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei älteren Patienten unter Biologikatherapie mit denen unter konventioneller DMARD-Medikation zeigt jedoch keine Hinweise, die die auch von Radovits et al. (2009) für die Niederlande und von Schmajuk et al. (2007) für die USA dokumentierte, zurückhaltendere Verordnung von Biologika bei älteren Patienten rechtfertigen würde.

So konnten aufgrund dieser Auswertung viele klinisch relevante Aussagen getroffen werden mit entsprechender Empfehlung für die Therapie der Patientengruppe der älteren Patienten.

Zur Analyse der Sicherheit neuer Medikamente werden in zahlreichen Ländern Arztangaben zu unerwünschten Nebenwirkungen anhand von Spontanmeldesystemen erfasst.

Patientenangaben werden als Informationsquelle für die Entdeckung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Spontanmeldesystemen in Ländern wie Schweden, Dänemark, den Niederlanden, Großbritannien, Kanada und den USA bereits genutzt, die Angaben der behandelnden Ärzte sind in der Erfassung und Auswertung von Nebenwirkungen aber Goldstandard.

Spontanmeldesysteme unterscheiden sich hinsichtlich der Datenerfassung grundlegend von einer prospektiven Beobachtungsstudie wie RABBIT: Während in Spontanmeldesystemen aufgetretene unerwünschte Ereignisse von Arzt (und Patient) an Behörden oder den Hersteller gemeldet werden, was jeweils einen eigenen bürokratischen Aufwand bedeutet und nur bei sehr gravierenden Ereignissen vorgenommen wird, werden in diesem Register zu jedem vorher festgelegten Messzeitpunkt sowohl vom Arzt als auch vom Patienten die in einem definierten Zeitraum aufgetretenen Nebenwirkungen dokumentiert. Damit ist die Wahrscheinlichkeit dafür, dass ein unerwünschtes Ereignis tatsächlich erfasst wird, weitaus höher als in Spontanmeldesystemen.

Eine Analyse dieser Daten ist somit sowohl im Hinblick auf die Anzahl als auch auf das Spektrum der aufgetretenen Nebenwirkungen aussagekräftiger als Auswertungen der Daten von

Spontanmeldesystemen. Dies vor allem auch deshalb, weil die Zahl der exponierten Patienten und die Expositionsdauer bekannt sind.

In Hinblick auf die absolute Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen haben die Auswertungen der Arzt- und Patientenangaben dieses Registers gezeigt, dass Patienten insgesamt mehr UAW angeben als die behandelnden Ärzte.

Dies kann zweierlei Gründe haben:

Erstens könnten die Ärzte zu wenige Nebenwirkungen berichten. Dieses sogenannte Underreporting ist auch in Spontanmeldesystemen durch Studien belegt (Hasford et al. 2002; Hazell & Shakir 2006). Gründe für das Nichtberichten einer aufgetretenen Nebenwirkung sind Zeitmangel (Bäckström et al. 2000; Belton 1997), Unsicherheit darüber, ob das Medikament das Symptom verursacht hat (Eland et al. 1999) und Mangel an Verständnis des Nutzens von UAW (Williams & Feely 1999) sowie des Nutzens eines Spontanmeldesystems (Belton 1997).

Zweitens könnten Patienten zu viele Nebenwirkungen berichten, weil sie die Nebenwirkung mit dem Symptom der Erkrankung, dem Symptom einer Komorbidität oder der Nebenwirkung eines Medikaments einer Komorbidität verwechseln. So haben Studien gezeigt, dass Patienten im Vergleich mit medizinischem Personal einem Arzneimittel mehr und unspezifischere Symptome zuordnen (Blenkinsopp et al. 2007; Jarernsiripornkul et al. 2009; van Grootheest & de Jong-van den Berg 2004).

Zur Analyse der Gründe für die unterschiedliche Häufigkeit der Dokumentation von Nebenwirkungen von Arzt und Patient ist also eine Betrachtung des Spektrums der berichteten Nebenwirkungen sowie der Übereinstimmung auf Einzelfallebene von Bedeutung. Das Spektrum der vom Patienten dokumentierten Nebenwirkungen unterscheidet sich von dem der behandelnden Mediziner, deshalb unterscheidet sich die Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Nebenwirkungen deutlich.

So haben unsere Auswertungen gezeigt, dass Patienten häufiger unspezifische Symptome wie Müdigkeit/Abgeschlagenheit oder Magenbeschwerden dokumentierten als Ärzte, die Übereinstimmung zwischen Arzt und Patient ist bei unspezifischen Nebenwirkungen gering.

Vor dem Hintergrund, dass Nebenwirkungen wie Abgeschlagenheit einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben (Repping-Wuts et al. 2008) erscheint die Erfassung auch von unspezifischen Symptomen von Bedeutung.

Eine Auswertung der Daten der ersten drei Jahre, in denen Patientenangaben in den Niederlanden im Spontanmeldesystem erfasst wurden, zeigte ebenfalls, dass Patienten häufiger als Ärzte Nebenwirkungen berichten, die Einfluss auf die Lebensqualität haben (de Langen et al. 2008).

Unsere Daten zeigen außerdem, dass Patienten häufiger klinisch nicht akut gefährdende Nebenwirkungen wie Hyperhidrosis oder Gewichtszunahme berichten.

Eine höhere Übereinstimmung zwischen Arzt und Patient bei objektivier- oder sichtbaren Nebenwirkungen als bei subjektiven Nebenwirkungen wurde bereits belegt (Basch et al. 2006).

Auch in unserer Analyse war die Übereinstimmung bei sicht- bzw. objektivierbaren oder für bestimmte Medikamente bekannte Nebenwirkungen wie Übelkeit (als mögliche Nebenwirkung der Methotrexattherapie) oder Bluthochdruck (als mögliche Nebenwirkung der Glukokortikoidtherapie) relativ hoch.

Der Grund für die geringe Übereinstimmung bei der Nebenwirkung Infektionen scheint hingegen zu sein, dass der Patient diese häufig nicht mit der Medikation in Zusammenhang bringt, die behandelnden Ärzte berichten signifikant häufiger von Infektionen. So war selbst bei klinisch relevanten Infektionen wie der Pneumonie die Übereinstimmung gering: in 62,3 % der Fälle, in denen der Arzt eine Pneumonie dokumentierte, tat dies der Patient nicht.

Die beiden Artikel von Gäwert et al. zusammenfassend wird deutlich, dass für eine möglichst vollständige Erfassung aller den Patienten gefährdenden Nebenwirkungen die Dokumentation durch den behandelnden Arzt unverzichtbar ist, da der Patient bei bestimmten Nebenwirkungen den Zusammenhang zwischen Medikation und Symptom nicht zu erkennen scheint.

Doch subjektive Beschwerden und Einschränkungen der Lebensqualität können von Bedeutung dafür sein, ob ein Patient eine medikamentöse Therapie fortzusetzen bereit ist oder nicht. Diese Nebenwirkungen werden teilweise von den behandelnden Ärzten nur unzureichend dokumentiert.

## 1.6. Literaturverzeichnis

- Aagaard, L., Nielsen, L.H. & Hansen, E.H., 2009. Consumer reporting of adverse drug reactions: a retrospective analysis of the Danish adverse drug reaction database from 2004 to 2006. *Drug Saf*, 32(11), pp.1067-1074.
- Bäckström, M. et al., 2000. Attitudes to reporting adverse drug reactions in northern Sweden. *Eur J Clin Pharmacol*, 56(9), pp.729-732.
- Basch, E. et al., 2006. Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol*, 7(11), pp.903-909.
- Belton, K.J., 1997. Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. *Eur J Clin Pharmacol*, 52(6), pp.423-427.
- Blenkinsopp, A. et al., 2007. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol*, 63(2), pp.148-156.
- Eland, I.A. et al., 1999. Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*, 48, pp.623-627.
- Gäwert, L. et al., 2010. Die Bedeutung der Patientensicht bei der Erfassung der Sicherheit neuer Medikamente. *Z Rheumatol*, 69(9), pp.795-802.
- Gäwert, L. et al., 2011. How well do patient reports reflect adverse drug reactions reported by rheumatologists? Agreement of physician-and patient-reported adverse events in patients with rheumatoid arthritis observed in the German biologics register RABBIT. *Rheumatology*, 50(1), pp.152-160.
- van Grootheest, K. & de Jong-van den Berg, L., 2004. Patients' role in reporting adverse drug reactions. *Expert Opin Drug Saf*, 3(4), pp.363-368.
- Hasford, J. et al., 2002. Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol*, 55(9), pp.945-950.
- Hazell, L. & Shakir, S.A., 2006. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*, 29(5), pp.385-396.
- Jarensiripornkul, N. et al., 2009. Adverse drug reaction monitoring: comparing doctor and patient reporting for new drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 18(3), pp.240-245.
- de Langen, J. et al., 2008. Adverse drug reaction reporting by patients in the Netherlands: three years of experience. *Drug Saf*, 31(6), pp.515-524.

- Radovits, B.J. et al., 2009. Missed opportunities in the treatment of elderly patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 48(8), p.906.
- Repping-Wuts, H. et al., 2008. Fatigue as experienced by patients with rheumatoid arthritis (RA): a qualitative study. *Int J Nurs Stud*, 45(7), pp.995-1002.
- Schmajuk, G. et al., 2007. Treatment of older adult patients diagnosed with rheumatoid arthritis: improved but not optimal. *Arthritis Rheum*, 57(6), pp.928-934.
- Strangfeld, A. et al., 2009. Therapie mit Biologika bei älteren Patienten mit rheumatoider Arthritis-Ergebnisse aus dem deutschen Biologika-Register RABBIT Treatment with biologics in Older Patients with Rheumatoid Arthritis-Results from the German Biologics Register Rabbit. *Akt Rheumatol*, 34(5), pp.291-298.
- Williams, D. & Feely, J., 1999. Underreporting of adverse drug reactions: attitudes of Irish doctors. *Ir J Med Sci*, 168(4), pp.257-261.
- Zink, A. et al., 2006. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. *Arthritis Rheum*, 54(11), pp.3399-3407.



## 2. Anteilserklärung

Frau Lotta Gäwert hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

### **Publikation 1:**

Anja Strangfeld, Lotta Gäwert, Arnold Bussmann, Annett Gräßler, Erika Wilden, Joachim Listing, Angela Zink.

*Therapie mit Biologika bei älteren Patienten mit rheumatoider Arthritis – Ergebnisse aus dem deutschen Biologika-Register RABBIT (Treatment with biologics in Older Patients with Rheumatoid Arthritis – Results from the German Biologics Register Rabbit)*

Akt Rheumatol 2009; 34: 291–298 (DOI 10.1055/s-0029-1241844)

### **40 Prozent**

Die Eigenleistung von Frau Gäwert bestand darin, die patientenseitig berichteten UEs mit den Arztangaben der UAW-Datenbank abzugleichen und gegebenenfalls nachzufragen und zu ergänzen. Desweiteren codierte sie vom Arzt gemeldete UEs unter Supervision von Frau Dr. Strangfeld. Frau Gäwert half außerdem bei der Literaturrecherche.

Frau Dr. Strangfeld erstellte das Manuskript, die Auswertungen wurden von Herrn Dr. Listing durchgeführt. Frau Prof. Zink und Herr Dr. Listing überarbeiteten den Text und wirkten an der Veröffentlichung mit.

Herr Dr. Bussmann, Frau Dr. Gräßler und Frau Dr. Wilden stehen den Einrichtungen vor, die sehr viele Patienten für die Langzeitbeobachtungsstudie RABBIT dokumentieren. Sie reviewten und kommentierten das Manuskript.

## **Publikation 2:**

Lotta Gäwert, Franka Hierse, Angela Zink, Anja Strangfeld.

*How well do patient reports reflect adverse drug reactions reported by rheumatologists?*

*Agreement of physician- and patient-reported adverse events in patients with rheumatoid arthritis observed in the German biologics register.*

Rheumatology 2011; 50:152–160 (DOI:10.1093/rheumatology/keq300)

## **60 Prozent**

Die Eigenleistung von Frau Gäwert bestand in der Umsetzung des Themas – der Vergleich von patientenseitig vs. vom behandelnden Arzt berichteten unerwünschten Ereignissen (UE).

Sie erfasste hierzu alle Patientenangaben von Patienten, die bis Ende 2006 in die Langzeitbeobachtungsstudie RABBIT zu UEs dokumentiert wurden und codierte sie in MedDRA (es waren 4246 Patienten eingeschlossen mit im Mittel 2 Jahre Beobachtung, d.h. mindestens 3 Follow-up-Messzeitpunkte mit möglichen Angaben zu UEs). Frau Gäwert wertete die Daten nach verschiedenen Aspekten aus. Dies geschah unter Supervision und zum Teil in enger Zusammenarbeit mit der Diplomstatistikerin des Projektes Frau Franka Hierse. Frau Gäwert war außerdem für die Literaturrecherche und die Erstellung des Manuskripts zuständig. Das Thema wurde von Frau Prof. Zink vergeben. Sie betreute die Arbeit gemeinsam mit Frau Dr. Strangfeld. Frau Prof. Zink und Frau Dr. Strangfeld überarbeiteten das Manuskript und wirkten an der Veröffentlichung mit.

### **Publikation 3:**

Lotta Gäwert, Franka Hierse, Angela Zink, Anja Strangfeld.

*Die Bedeutung der Patientensicht bei der Erfassung der Sicherheit neuer Medikamente.*

Z Rheumatol 2010; 69:795–802 (DOI 10.1007/s00393-010-0642-0)

### **70 Prozent**

Die Eigenleistung von Frau Gäwert bestand in der Umsetzung des Themas – der Vergleich von patientenseitig vs. vom behandelnden Arzt berichteten unerwünschten Ereignissen (UE).

Sie erfasste hierzu alle Patientenangaben von Patienten, die bis Ende 2006 in die Langzeitbeobachtungsstudie RABBIT zu UEs dokumentiert wurden und codierte sie in MedDRA (es waren 4246 Patienten eingeschlossen mit im Mittel 2 Jahre Beobachtung, d.h. mindestens 3 Follow-up-Messzeitpunkte mit möglichen Angaben zu UEs). Frau Gäwert wertete die Daten nach verschiedenen Aspekten aus. Dies geschah in enger Zusammenarbeit mit der Diplomstatistikerin des Projektes Frau Franka Hierse. Im Gegensatz zu der vorgenannten (englischsprachigen) Publikation (mit Betrachtung der Arztberichte als ‚Goldstandard‘), lag der Fokus dieser Publikation darin, die Angaben der Patienten als ‚Goldstandard‘ zu betrachten.

Frau Gäwert recherchierte die Literatur und war für die Erstellung des Manuskripts zuständig.

Das Thema wurde von Frau Prof. Zink vergeben. Sie betreute die Arbeit gemeinsam mit Frau Dr. Strangfeld. Frau Prof. Zink und Frau Dr. Strangfeld überarbeiteten den Text und wirkten an der Veröffentlichung mit.

### **3. Ausgewählte Publikationen**

#### **3.1. Therapie mit Biologika bei älteren Patienten mit rheumatoider Arthritis – Ergebnisse aus dem deutschen Biologika – Register RABBIT**

Strangfeld A, **Gäwert L**, Busmann A, Gräßler A, Wilden E, Listing J, Zink A. (2009). Therapie mit Biologika bei älteren Patienten mit rheumatoider Arthritis – Ergebnisse aus dem deutschen Biologika – Register RABBIT. Akt Rheumatol 2009; 34(5): 291-298.

**3.2. How well do patient reports reflect adverse drug reactions reported by rheumatologists? Agreement of physician- and patient reported adverse events in patients with rheumatoid arthritis observed in the German biologics register RABBIT**

**Gäwert L, Hierse F, Zink A, Strangfels A.** (2011). How well do patient reports reflect adverse drug reactions reported by rheumatologists? Agreement of physician- and patient reported adverse events in patients with rheumatoid arthritis observed in the German biologics register RABBIT. *Rheumatology (Oxford)* 2011 Jan; 50(1): 152-160 [Epub ahead of print: 2010 Sep 25]

### **3.3. Die Bedeutung der Patientensicht bei der Erfassung der Sicherheit neuer Medikamente**

**Gäwert L**, Hierse F, Zink A, Strangfeld A. (2010). Die Bedeutung der Patientensicht bei der Erfassung der Sicherheit neuer Medikamente. *Z Rheumatol.* 2010 Nov; 69(9); 795-802.

## 5. Publikationsliste

1. Strangfeld A, **Gäwert L**, Busmann A, Gräßler A, Wilden E, Listing J, Zink A. (2009). Therapie mit Biologika bei älteren Patienten mit rheumatoider Arthritis – Ergebnisse aus dem deutschen Biologika – Register RABBIT. Akt Rheumatol 2009; 34(5): 291-298.

Impact Factor: 0.127 (Journal Citation Report 2009)

2. **Gäwert L**, Hierse F, Zink A, Strangfeld A. (2011). How well do patient reports reflect adverse drug reactions reported by rheumatologists? Agreement of physician- and patient reported adverse events in patients with rheumatoid arthritis observed in the German biologics register RABBIT. Rheumatology (Oxford) 2011 Jan; 50(1): 152-160 [Epub ahead of print: 2010 Sep 25].

Impact factor: 4.236 (Journal Citation Report 2009)

3. **Gäwert L**, Hierse F, Zink A, Strangfeld A. (2010). Die Bedeutung der Patientensicht bei der Erfassung der Sicherheit neuer Medikamente. Z Rheumatol. 2010 Nov; 69(9): 795-802.

Impact factor: 0.401 (Journal Citation Report 2009)

4. Nicolaus T, **Gäwert L**, Thomas A, Rosenthal A, Lange V, Pross M. Posterbeitrag: Wie wirksam ist die bariatrische Chirurgie? Vergleich der Wirksamkeit unterschiedlicher chirurgischer Verfahren. 127. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 20.04. - 23.04.2010, Berlin.

## **6. Selbstständigkeitserklärung**

„Ich, Lotta Gäwert, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Registerdaten zur Risikobewertung neuer Therapien am Beispiel der Biologikatherapie der rheumatoiden Arthritis. Die Bedeutung der Patientenangaben in der Erfassung unerwünschter Ereignisse“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift



## **7. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Angela Zink für die Möglichkeit zur Durchführung der Promotion im Forschungsbereich Epidemiologie des Deutschen Rheumaforschungszentrums, für zahlreiche inhaltliche und methodische Hinweise, für wertvolle Ratschlägen und für sehr viel Geduld.

Der Dank gilt ebenfalls Frau Dr. Anja Strangfeld für die kontinuierliche Unterstützung und die gute Betreuung und dafür, dass sie immer an mich geglaubt hat.

Frau Franka Hierse danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung sowie für die ständige Anteilnahme und Hilfe.

Ganz besonders möchte ich auch meiner Familie und insbesondere meinem Mann Lasse Schulz für die unermüdliche Unterstützung, Liebe und Motivation danken.