

Aus dem Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie

(Direktor Prof. Dr. Dr. I. Cascorbi)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Anwendung und Mitentwicklung von OpenVigil 2.1 und
OpenVigil FDA 1.0.1 bei klinischen Fragestellungen**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität Kiel

vorgelegt

von

Leocadie von Hehn

aus Kiel

Kiel 2018

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Herdegen

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Krawczak

Tag der mündlichen Prüfung: 23.07.2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 23.07.2018

gez.: Prof. Dr. Johann Roider

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Inhalt

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1 Definitionen	2
1.1.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)	2
1.1.2 Adverse Drug Reaction (Unerwünschte Reaktion)	3
1.1.3 Adverse Event (AE)	3
1.2 Spontanmeldesysteme	4
1.3 Pharmakovigilanz	5
1.4 Das OpenVigil Projekt	7
1.4.1 OpenVigil 2.1	7
1.4.2 OpenVigil FDA	8
1.5 Ziele und Fragestellung der Arbeit	9
2. Material und Methoden	10
2.1 Datenerhebung	10
2.1.1 Food and Drug Administration (FDA)	10
2.1.2 OpenVigil 2.1	10

2.1.3 OpenVigil FDA	13
2.2 Statistische Verfahren.....	20
2.2.1 Chi-Quadrat-Test.....	20
2.2.2 Proportional Reporting Ratio (PRR)	23
2.2.3 Reporting Odds Ratio (ROR)	25
2.2.4 Relative Reporting Ratio (RRR)	27
2.2.6 Gamma-Poisson-Shrinker (GPS).....	28
2.2.5 Information Component (IC).....	30
2.2.7 Multi-Gamma-Poisson-Shrinker (MGPS).....	30
2.3 Datenverarbeitung	32
3. Ergebnisse	39
3.1 „Alendronate and Conjugated Estrogens“	40
3.2 „Citalopram and Ethinyl Estradiol“	46
3.3 „Fluoxetine and Ethinyl Estradiol“	52
3.5 „Zoledronate and Goserelin“	58
3.6 „Zoledronate and Rituximab“	63
3.7 „Warfarin and Clindamycin“	68
4. Diskussion	73
4.1 Pharmakovigilanz und Spontanberichterfassung	73
4.2 Korrekturen in OpenVigil.....	74
4.3 PRR- und ROR-Analyse.....	75

4.4 RRR- und MGPS-Analyse.....	77
4.5 Potenzielle Interaktionen	78
4.5.1 „Alendronate and Conjugated Estrogens“	78
4.5.2 „Citalopram and Ethinyl Estradiol“	81
4.5.3 „Fluoxetine and Ethinyl Estradiol“	83
4.5.4 „Zoledronate and Goserelin“	84
4.5.6 „Zoledronate and Rituximab“	87
4.5.7 „Warfarin and Clindamycin“	87
4.6 Methodenkritik zu OpenVigil.....	89
4.7 Methodenkritik zur Pharmakovigilanz	92
5. Zusammenfassung	97
6. Anhang	99
6.1. Literaturverzeichnis	99
6.2 Abbildungsverzeichnis	103
6.3 Tabellenverzeichnis	106
7. Lebenslauf	107
8. Publikationen.....	108
9. Danksagung.....	109

Abkürzungsverzeichnis

ABCSG trial-12	The Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial-12
ADE	Adverse drug event (Harpaz)
ADR	is-/yes-ADR Adverse Drug Reaction, die Kriterien nach Evans werden erfüllt
AE	Adverse Event
AERS	Adverse Event Reporting System (der FDA)
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMG	Deutsches Arzneimittelgesetz
AMK	Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker
API	Application Programming Interface
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
Average	Mittelwert von Med1 und Med2
AZURE	<i>does Adjuvant Zoledronate redUce REcurrence in early breast cancer? (Studie)</i>
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BCPNN	Bayesian Confidence Propagation Neural Network
both_percent	Prozentzahl, wie häufig beide Medikamente zusammen in einem Report genannt werden
BRONJ	Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw

D	Drug (großgeschrieben: Reports mit einem bestimmten Medikament)
d	drug (kleingeschrieben: Reports mit anderen Medikamenten)
diff_obs_exp	difference_observed_expected (Differenz zwischen den beobachteten und erwarteten Reports= Summe Prozentzahl Med1+Med2 minus both_percent)
diff_average_minus both	difference_average_minus both percent= Differenz zwischen dem Mittelwert und both_percent
diff_obs_exp_average	difference_observed_expected/ average; Differenz zwischen den beobachteten und erwarteten Reports geteilt durch den Mittelwert von Med1 und Med2 multipliziert mit 100
E	Event (großgeschrieben: Reports mit einem bestimmten Ereignis)
e	event (kleingeschrieben: Reports mit anderen Ereignissen)
EB	Empirical Bayes
EBGM	Empirical Bayes Geometric Mean
EMA	European Medicine Agency (Arzneimittelbehörde EMA)
FDA	Food and Drug Administration
FDA AERS	Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GPS	Gamma Poisson Shrinker
IC	Information Component
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

ISR	Individual Safety Report
LH	Luteinisierendes Hormon
MedDRA	Medical Dictionary for Regularity Activities terminology
MGPS	Multi Gamma Poisson Shrinker
PRR	Proportional Reporting Ratio
OR	Odds Ratio
ROR	Reporting Odds Ratio
RRR	Relative Reporting Ratio
RR	Relative Risk oder Risk Ratio
SMQ	Standard MedDRA Queries
SQL	Structured Query Language
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UMC	Uppsala Monitoring Centre
URL	Uniform Resource Locator (Internetadresse)
USAN	U.S. adopted name (der amerikanische Name für ein Medikament)
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

Viele Patienten nehmen heute eine Reihe von Medikamenten zu sich. Obwohl deren Heilwirkung beschrieben ist, lassen sich Nebenwirkungen nicht vermeiden. Dabei ist es im Klinik- oder Praxisalltag oft nicht leicht, dasjenige Medikament aus einer langen Liste verabreichter Medikamente herauszufiltern, welches eine bestimmte Nebenwirkung verursacht. Dies erschwert den Umgang der Ärzte mit den Patienten und beeinträchtigt vor allem den Patienten selbst. Oftmals muss bei der Gabe eines Medikaments abgewogen werden, ob entweder die Gefahren oder doch der Nutzen für den Patienten größer sind. Häufig überwiegen trotz der Risiken i.d.R. der größere Nutzen. Gerade bei der Verabreichung von Medikamenten in der Tumorthherapie ist dies der Fall, obwohl viele Medikamente in diesem Therapiebereich ein großes Spektrum an Nebenwirkungen haben. Um diese Nebenwirkungen auch tatsächlich als solche einzustufen und entsprechend einzuordnen, gibt es verschiedene Herangehensweisen und viele unterschiedliche Definitionen. Dies führt dazu, dass eine Vergleichbarkeit weder für den Spezialisten in diesem Fachgebiet - und noch weniger für den behandelnden Arzt oder Apotheker - mit einem guten und fundierten Überblick möglich ist.

Die Auseinandersetzung mit dem Thema Pharmakovigilanz oder überhaupt der Pharmakologie hat oftmals im (zahn)ärztlichen Alltag keinen Platz oder gilt als zu aufwendig, da es Zeit und umfangreiches Wissen fordert. Mit dem Pharmakovigilanz-Analyse-Programm OpenVigil soll dieser Missstand behoben werden, damit sich der Behandler über seinen Umgang mit Medikamenten deutlich bewusster wird. Dadurch wird OpenVigil vor allem zu einem Gewinn für den Patienten, der unter Umständen weniger unter den Nebenwirkungen der Medikamente leiden muss, da diese besser aufeinander abgestimmt sind. Aber auch der Behandler zieht einen Nutzen daraus, da die kurze zeitliche Investition im Umgang mit dem OpenVigil Programm langfristig zu einem Plus an Zeit führt: die medikamentöse Therapie kann gezielter angewendet und erfolgreiche Medikamentengabe kann vermieden werden. Im Nachfolgenden soll sowohl der Umgang mit dem

Programm und dessen Fähigkeiten gezeigt werden, als auch im Vorfeld ein kurzer Einblick in die Pharmakovigilanz gegeben werden.

1.1 Definitionen

1.1.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)

Bei der Definition von Begriffen zur UAW gibt es unterschiedliche Meinungen bzw. unterschiedliche Namensgebungen in der deutschen und internationalen Gesetzgebung. Das eher umgangssprachliche Wort 'Nebenwirkung' wird häufig beschrieben als „unerwünschte Arzneimittelwirkung“ (UAW) und wird durch die WHO definiert als: „eine schädliche und unbeabsichtigte Reaktion, die bei Dosierungen auftritt, wie sie üblicherweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose und Therapie von Krankheiten oder zur Veränderung physiologischer Funktionen eingesetzt werden.“[1] Hier wird ein kausaler Zusammenhang zwischen Medikament und Nebenwirkung vorausgesetzt. Das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG) nutzt den Begriff „Nebenwirkung“ für die Beschreibung einer UAW. Im Jahr 2012 wurde eine Änderung im AMG vorgenommen, nach der auch der nicht sachgemäße Gebrauch eines Medikaments vom Begriff der Nebenwirkung umfasst ist und folglich auch der (un)beabsichtigte Suizid als eine Nebenwirkung gemeldet werden muss. Dort heißt es unter anderem: „Nebenwirkungen sind bei Arzneimitteln, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel. (...) Unerwartete Nebenwirkungen sind Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von der Fachinformation des Arzneimittels abweichen.“[2] Im Gegensatz dazu nutzt das BfArM zwar die Definition der WHO, beschreibt aber eine Nebenwirkung als UAW und setzt diese gleich mit der Bedeutung einer Adverse Drug Reaction- umgangssprachlich auch als Nebenwirkung bezeichnet. Als UAW (englisch: adverse drug reaction) definiert die World Health Organization (WHO) jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion, die ursächlich auf die Einnahme eines Arzneimittels zurückgeführt werden kann, welches in Dosierungen, die beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose, Therapie der zur Modifikation physiologischer Funktionen

1. Einleitung

üblich sind, verabreicht wird. Verabreichungsfehler, Überdosierung, oder Arzneimittelmisbrauch gelten gemäß dieser Definition nicht als UAW.“[3] Durch den letzten Satz grenzt das BfArM sich eindeutig vom AMG ab, da es Verabreichungsfehler nicht in die Definition der Nebenwirkungen aufnimmt. Angefangen bei den Definitionen fehlt es an einer einheitlichen Herangehensweise in der Pharmakovigilanz.

1.1.2 Adverse Drug Reaction (Unerwünschte Reaktion)

Auch der International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) definiert die Adverse Reaction anders und zwar als „Reaktion in der vorläufigen Zulassung in der klinischen Erfahrung mit einem neuen Produkt oder dessen Gebrauch, bei dem sich die therapeutische Dosis noch nicht bewährt hat. Alle schädlichen und unbeabsichtigten Reaktionen auf ein Arzneimittel in jeglicher Dosis sollten als adverse drug reaction in Betracht gezogen werden.“[4] Es ist nicht eindeutig definiert, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen Medikament und Adverse Drug Reaction besteht und ob Anwenderfehler miteinbezogen werden, obwohl davon ausgegangen werden muss, da von „jeglicher Dosis“ gesprochen wird.

1.1.3 Adverse Event (AE)

Dieser Begriff wird weder von der FDA noch im deutschen AMG beschrieben. Eine Definition lässt sich nur in einem Bericht der WHO und bei der E2A Guideline des ICH finden. In dem Bericht der WHO heißt es, dass ein Adverse Event mit 13 Definitionen erklärt werden kann. Die wichtigsten davon definieren die AE als die negative Konsequenz aus einer Therapie, die vorhersehbar, nicht vorhersehbar gewesen oder die durch einen Anwenderfehler oder die bei ordnungsgemäßer Anwendung aufgetreten ist. Eine weitere Definition beschreibt das AE als einen Schaden an dem Patienten, der unterschiedliche Folgen, u.a. die Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthalts, zur Folge haben kann. Interessant ist auch die Definition, dass das AE durch die medizinische Intervention aufgetreten ist und nicht durch den zugrundeliegenden Gesundheitszustand des Patienten.[5] Der Begriff „Adverse Event“ wurde für das Programm

1. Einleitung

OpenVigil gewählt, weil er eine allgemeine Beschreibung dafür ist, dass mit der Einnahme des Medikaments ein Ereignis aufgetreten ist, welches nicht weiter qualifiziert wird, beispielsweise in 'unerwartet' oder 'erwartet' und so keine Erklärung kategorisch ausschließt. Es ist durchaus sinnvoll, eine weitumfassende Erklärung für das Auftreten eines Ereignisses zu wählen. Die Aussagen über die Analysen, die mit den Berichten der Datenbanken durchgeführt werden, können dadurch genauer ausfallen. Durch das Problem des 'Underreportings', aber auch durch die Unvollständigkeit der Daten, auf die später eingegangen wird, lassen sich nur schwer die Ursachen auffinden, die evtl. für das Ereignis verantwortlich sind. Dies bedeutet, dass keine Ursache direkt ausgeschlossen werden kann und so alle möglichen Zusammenhänge bedacht und in die Analysen miteinbezogen werden sollten. Mit einem allgemeinen Begriff wie „AE“ lassen sich alle Eventualitäten miteinschließen, somit ist diese Wortwahl präziser, als sie vielleicht auf den ersten Blick erscheint.

1.1.4 Serious Adverse Event / Schweres unerwünschtes Ereignis (SUE)

Die Schwere von AE lassen sich formal beschreiben und werden bei der FDA durch folgende Outcomes (klinischer Ausgang) eingeteilt: „Tod, lebensbedrohlich, Hospitalisierung, Einschränkung oder permanenter Schaden, Kongenitale Anomalie/ Geburtsfehler, erforderliche Intervention, um einen permanenten Schaden zu vermeiden und andere schwere wichtige medizinische Ereignisse.“[6] In OpenVigil kann über Nutzung des Outcomes eine solche Einteilung ebenfalls - zumindest in den Datensätzen, bei denen ein Outcome berichtet wurde - vorgenommen werden.[7]

1.2 Spontanmeldesysteme

Schon vor dem Contergan-Skandal hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft dazu aufgefordert, dass Ärzte über UAWs Bericht erstatten sollen. Erst mit der Gesetzgebung im Jahr 1976 wurden die Ärzte auch dazu verpflichtet.[8] Heute arbeiten die AkdÄ, die BfArM und die AMK zusammen; alle drei verfügen über ein Spontanberichtmelde-System. Sowohl über das

Ärzteblatt, als auch über die Webseiten der BfArM und der AkdÄ, sowie bei dem Paul-Ehrlich-Institut können die Meldebögen abgerufen, ausgefüllt und versendet werden. Das BfArM ist im Gegensatz zur AkdÄ auch auf internationaler Ebene tätig.[9] Gleichmaßen gibt es in anderen Ländern verschiedene Spontanmeldesysteme, die in den jeweiligen Aufsichtsbehörden verankert sind und die Analyseprogramme und/ oder Daten zu den Medikamenten liefern. Das ist z.B. die FDA in den USA. Die WHO trägt international alle Daten im Uppsala Monitoring Centre (UMC) zusammen und verfügt auch über ein Programm zur Datenanalyse: VigiBase bzw. VigiLyze. Letzteres ist zwar frei erhältlich, aber nur die nationalen Regulierungsbehörden der Länder, die zu den Ländern des WHO Programme for International Drug Monitoring gehören, haben Zugriff darauf. Das Portal <http://www.vigiaccess.org> bietet ähnlich wie <http://nebenwirkung.bfarm.de> und <http://www.adrreports.eu> keine guten Filter- und Extraktionsoptionen. Auch die Krankenversicherungen in Deutschland haben einen großen Datenpool an Berichten zu Medikamenten und (teilweise indirekt) ihren Nebenwirkungen, die jedoch nicht öffentlich zugänglich sind. Dies macht eine umfangreiche Recherche für den normal tätigen Behandler so gut wie unmöglich. Ein weiteres Datenanalyseprogramm ist das closed-source AERS Spider, welches auch die Daten des AERS (Adverse Event Reporting System) der FDA (Food and Drug Administration) nutzt. In dieser Arbeit und für OpenVigil 2.1 werden ausschließlich die Daten von der FDA verwendet, da diese frei zugänglich sind. Ein Teil der deutschen Pharmakovigilanzdaten ist gegenwärtig über eine OpenVigil 1-Installation an der Universität Kiel verfügbar. Das dritte Programm des OpenVigil-Projekts, OpenVigil FDA arbeitet ausschließlich mit den FDA-Daten.

1.3 Pharmakovigilanz

Die WHO definiert die Pharmakovigilanz als „Analyse und Aktivitäten, die zur Beurteilung und zum Aufdecken, zum Verständnis und zur Vorbeugung gegen unerwünschte Wirkungen oder andere Probleme in Verbindung mit Arzneimitteln dienen“[10] und beschreibt das Ziel der Pharmakovigilanz als „eine Verbesserung der Patientenbetreuung und -sicherheit bei dem Umgang mit Medikamenten und eine Unterstützung von öffentlichen Gesundheitsprogrammen, die

1. Einleitung

zuverlässige Informationen zu Medikamenten und deren sicheren Umgang bereitstellen sollen“. Nach der Thalidomid-Katastrophe 1961 hat die Pharmakovigilanz enorm an Bedeutung gewonnen und es wurden strengere Maßnahmen zur Arzneimittelüberwachung eingeführt.[11] Daher wurden Spontanmeldesysteme entwickelt. Die Pharmakovigilanz spielt eine zentrale Rolle bei der Markteinführung neuer Medikamente. Dazu gehört die konsequente Beobachtung und Dokumentierung des Zustands des Patienten unter Medikamenteneinnahme, um nachfolgende Risiken zu vermeiden und um eine mögliche Rücknahme des Produktes zu erreichen. Dies kann aber nur gut funktionieren, wenn die Spontanmeldesysteme richtig genutzt werden. Die Fehlerquellen des Umgangs sind vielfältig und werden später diskutiert.

Da es auch in Zukunft weiterhin neue Medikamente geben wird und die Menschen häufig mehr als nur ein Medikament einnehmen, wird die Bedeutung der Pharmakovigilanz eher zu- als abnehmen. Zudem stehen dem Patienten heutzutage u.a. über das Internet viele Möglichkeiten offen, eigene Recherchen zu tätigen und gegebenenfalls auch Klage gegen einen Pharmakonzern einzureichen. So versuchte eine junge Frau den Pharmakonzern Bayer AG wegen einer Lungenembolie, die eine nicht ausgeschlossene Nebenwirkung des Kontrazeptivums 'Yasminelle' ist und für sie beinahe tödlich endete, zu verklagen.[12]

Diese Ausführungen zeigen die Notwendigkeit, ein System zu entwickeln, mit dem sich sowohl Interaktionen, als auch Adverse Events der Medikamente finden lassen, ohne dass diese Daten oder Berechnungen abhängig von Studien eines Pharmakonzerns bzw. der Industrie oder bestimmter Gesundheitsorganisationen sind.

OpenVigil bietet eben solche Programme, die unabhängige Daten nutzen und solche Analysen ermöglichen. Es ist nicht nur dem Behandler, sondern zusätzlich auch dem Endverbraucher frei zugänglich. Zu beachten ist jedoch, dass die Ergebnisse des Programms keinesfalls eine Medizinische Begutachtung ersetzen, sondern eine Wahrscheinlichkeitsberechnung darstellen, welche mit genügender Sorgfalt und medizinischem Fachwissen im Einzelfall bewertet und hinterfragt werden muss.

1.4 Das OpenVigil Projekt

Das OpenVigil Projekt ist ein Programm für Analysen in der Pharmakovigilanz, das 2009 von Herrn R. Böhm et al. entwickelt wurde und 2011 als Analyse-Programm mit der Version 1 begann. Das Programm läuft über den Server der Christian-Albrechts-Universität Kiel und ist frei zugänglich. Auf die erste Version folgte OpenVigil 1.2.3, danach OpenVigil 2.0 und nun gibt es die aktuellen Versionen OpenVigil 2.1 und OpenVigil FDA. Im Gegensatz zu der OpenVigil 1 laufen alle nachfolgenden Versionen mit gereinigten Datensätzen. Alle Daten, die in der Datenbank erfasst sind, kommen aus dem AERS der FDA. Anhand dieser Daten können verschiedene Analysen erstellt werden: Pharmakovigilanzanalysen, einfache Abfragen über Nebenwirkungsprofile von Medikamenten, Abfragen über geschlechts-, altersspezifische Gruppen, die eine bestimmte Sorte Medikamente einnehmen, Abfragen von Nebenwirkungen/ Medikamenten in bestimmten Zeiträumen u.v.m.. Die daraus entstehenden Tabellen können dann z.B. in Excel oder anderen Programmen für den jeweiligen Zweck weiterverarbeitet werden. Gerade der unkomplizierte Umgang mit einem Programm wie OpenVigil ermöglicht es jedem Heilberufler, sich mit der Verschreibung und den Nebenwirkungen von Medikamenten auseinanderzusetzen und somit einen Beitrag für eine bessere Therapie von Patienten zu leisten. Das schnelle „Nachschlagen“ von Arzneimittelinteraktionen kann durch OpenVigil deutlich vereinfacht werden. Wichtig ist, dass die daraus entstehenden Ergebnisse ausreichend überprüft werden im Hinblick auf die klinische Bedeutung.

1.4.1 OpenVigil 2.1

Die Analyse der Nebenwirkungen der beschriebenen Medikamente erfolgte mit dem Pharmakovigilanz-Analyseprogramm OpenVigil 2.1. OpenVigil fasst Daten zu weltweit verwendeten Medikamenten und Wirkstoffen zusammen, die der FDA gemeldet werden. OpenVigil 2.0. enthält in der Datenbank alle Daten der FDA ab dem 29.10.2003 bis zum 30.06.2012 und ermöglicht einen allgemeinen Zugang zu diesen Informationen. Im Gegensatz zu

1. Einleitung

OpenVigil 1.2.3. wird auf einen Datensatz zurückgegriffen, der zwar kleiner, aber dafür umso genauer ist. OpenVigil 2.1 enthält Datensätze vom ersten Quartal 2004 bis zum zweiten Quartal 2014. Das Programm ist über nachfolgende Internetadresse erreichbar: <http://www.is.informatik.uni-kiel.de/pvt/OpenVigil2.1/search/>. Über OpenVigil 2.1 können mit verschiedenen Disproportionalitätsanalysen und Rechenmethoden die Daten analysiert, extrahiert und gefiltert werden.

1.4.2 OpenVigil FDA

OpenVigil FDA (<http://openvigil.pharmacology.uni-kiel.de/openvigilfda.php>) ist eine Neuentwicklung mit einem direkten Zugriff auf die bereinigten AERS Daten der FDA Datenbank „openFDA“ über eine Programmierschnittstelle, die sogenannte API (Application Programming Interface), welche seit 2014 besteht. Dadurch können die neuesten Reports untersucht werden. Da sich openFDA noch in der beta-Version befindet, sollte mit diesen Daten vorsichtig umgegangen werden. Der Aufbau von OpenVigil FDA unterscheidet sich geringfügig zu OpenVigil 2.1, bietet aber einige nützliche Bedienungsmöglichkeiten für die klinische Anwendung. Ein bedeutender Unterschied ist, dass OpenVigil FDA nur eine Liste von bis zu 100 Results pro Anfrage liefern kann. OpenVigil 2.1 arbeitet mit deutlich größeren Tabellen. Die Auswirkungen der 100 Results pro Anfrage werden im gleichnamigen Abschnitt unter 2.1.3 ausgeführt.

Alle Medikamentennamen und Adverse Events in dieser Arbeit werden in der englischen Schreibweise verwendet wie sie in OpenVigil hinterlegt sind.

1.5 Ziele und Fragestellung der Arbeit

Die Pharmakovigilanzanalyse ist ein umfangreiches Thema, bei dem es an einheitlichen Standards für die Analyse von Medikamenten und ihren Nebenwirkungen fehlt. Es gibt viele unterschiedliche Programme für die Analysen, die entweder kostenpflichtig oder frei zugänglich sind und deren Handhabung oft zu kompliziert ist. Weiter unterscheiden diese sich hinsichtlich der Datenbank, auf deren Basis die Analysen laufen. Daher gibt es keinen Konsens, der eine Vergleichbarkeit von Daten und Analysen möglich macht. Die verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten der Analyseprogramme des OpenVigil-Projekts sollen in Zukunft einen Beitrag leisten, die bisherige Situation zu verbessern. Denn mit OpenVigil wurde ein Programm entwickelt, das sich leicht bedienen lässt.

Ziel meiner Arbeit war die Durchführung eigener Analysen und deren Überprüfung auf ihre Glaubhaftigkeit. Dabei testete ich das Programm auf seine Fähigkeiten und konnte es dadurch mitentwickeln, um eine benutzerfreundliche Oberfläche zu schaffen. Da es viele unterschiedliche Ansätze zur Untersuchung von Medikamenteninteraktionen gibt, gilt es unter anderem die Frage zu beantworten, welche Rechnung als sinnvoll und unter statistischen Bedingungen als logisch und signifikant betrachtet werden kann. Mein Ziel war es, sowohl mit OpenVigil 2.1 als auch mit OpenVigil FDA Medikamentenpaare zu finden, die zusammen eingenommen, zu einem Signal führen, das noch nicht bekannt ist. Dabei wollte ich herausfinden, ob eine Interaktion in Form eines Adverse Events besteht, welches sich weder aufgrund der gemeinsamen Wirkungsweisen noch durch die alleinige Reaktion eines Medikamentes erklären ließe.

2.Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

2.1.1 Food and Drug Administration (FDA)

Die FDA ist eine Lebensmittel- und Arzneimittelüberwachungsbehörde mit Sitz in Maryland, USA. Die FDA sammelt alle Daten zu Medikamenten, die in den USA hergestellt oder verabreicht werden, umfasst also sowohl Medikamente, die in Deutschland produziert und in den USA eingenommen werden als auch U.S. amerikanische Medikamente, die in klinischen Prüfungen in Deutschland getestet werden. Die Rohdaten werden quartalsweise durch das FDA Adverse Event Reporting System (FDA AERS) veröffentlicht. Jeder, der mit dem Medikament in Berührung kommt, ist berechtigt, teilweise sogar dazu verpflichtet, die beobachteten Nebenwirkungen der FDA AERS zu melden. Zu den meldepflichtigen Personen gehören Ärzte, Apotheker, Biologen und die Pharmafirmen selbst, Patienten und Juristen steht es dagegen frei, unerwünschte Reaktionen eines Medikaments zu melden. Gleichzeitig werden die Informationen der FDA in dem Center for Drug Evaluation and Research (CDER) und dem Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) bewertet und so weitere Aktionen vorgenommen, bis hin zur Rücknahme des jeweiligen Medikaments vom Markt. Hiermit verknüpft ist das Sentinel Initiative System, welches den aktiven Part der Medikamenten Überwachung der FDA darstellt und das AERS ergänzt. Ohne eine Zulassung durch die FDA darf kein Medikament in den USA vertrieben werden.

2.1.2 OpenVigil 2.1

Die Analyse der Medikamente und der Nebenwirkungen erfolgte mit OpenVigil 2.1, worin Daten vom ersten Quartal 2004 bis einschließlich des zweiten Quartals 2014 enthalten sind. Die Wirkstoffsuche wird durch eine Suchmaske, die alle unterschiedlichen Wirkstoff- und Medikamentennamen unter dem englischen Wirkstoffbegriff zusammenfasst, spürbar vereinfacht.

So kann es auch nicht zu Anfragen durch falsche Rechtschreibung kommen und ungültige oder falsch geschriebene Medikamentennamen werden nicht aufgelistet, da sie herausgefiltert wurden. Außerdem wurde die Geschwindigkeit der Datenbank von der Anfrage bis zum Erhalt eines Ergebnisses deutlich erhöht.

OpenVigil
a pharmacovigilance data analysis tool

Search Show Report SQL Browse Administration

OpenVigil Search

Drug: +
Pharmaproduct
ATC-Code
Substructure

Adverse event:

Advanced search
Hide advanced search

Additional Filters: Age: Gender: Outcome: Indication:
Report_interval: Min_duration: Reporter_country:
Sysorg_class:

Gender of patient:

Indication:

Hide advanced search

Data presentation and statistics

Evaluation Methods: Raw_data Frequency Frequentist_methods
Counting records according to:

Output items
Show output items

Search

OpenVigil 2.1

Abbildung 1: Home-Seite von OpenVigil 2.1 mit den unterschiedlichen Kategorien „Search“, „Show Report“, „SQL“, „Browse“, „Administration“; für die Analysen ist nur die Suche („Search“) relevant (<http://www.is.informatik.uni-kiel.de/pvt/OpenVigil/search/>)

Mit Hilfe von SQL-Befehlen, einer Datenbanksprache, lassen sich auch spezielle Anfragen, wie z.B. die genaue Anzahl der Reports pro Jahr, Quartal oder auch für einen bestimmten Zeitraum anzeigen. Einem Patienten (Case) können mehrere Reports zugeordnet sein. Auf der Oberfläche von OpenVigil2.1 hat man nun folgende Möglichkeiten der Eingabe: unter „Drug“ kann man auswählen, ob man nach einem Pharmaproduct (dies ist der Verkaufsname), nach Drug (dem Wirkstoff), ATC-Code oder einer Substructure (einem Teil der Molekülstruktur eines Medikaments, z.B. Epoxid) sucht. Hier gibt es auch die Möglichkeit, nach mehreren Wirkstoffen, je nachdem, welche Information man haben möchte, über „+“ und „AND“ gleichzeitig zu suchen.

2. Material und Methoden

Damit kann man einen eventuellen Zusammenhang bei der gleichzeitigen Einnahme der Medikamente erhalten.

Eine weitere nützliche Kombinationsmöglichkeit ist „Adverse Event“, mit welcher man die Prüfung auf eine unerwünschte Reaktion des Wirkstoffs beschränken kann. Die Begriffswahl wird damit begründet, dass „Adverse Event“ viele mögliche Ursachen zusammenfasst, ohne auf eine spezielle Ursache ausgelegt zu sein. Sie hat somit keinen Einfluss auf die Deutung des Ergebnisses, z.B. ob es nur durch eine unsachgemäße oder sachgemäße Anwendung des Medikaments aufgetreten sein könnte. Zur weiteren Erklärung des Begriffs siehe 1.1.3 Adverse Event (AE).

The screenshot shows the OpenVigil 2.1 search interface. At the top, there is a navigation bar with buttons for 'Search', 'Show Report', 'SQL', 'Browse', and 'Administration'. Below this is the 'OpenVigil Search' section. It includes a 'Drug' dropdown menu, an 'Adverse event' dropdown menu with a tooltip explaining that adverse events are named according to the MedDRA terminology. The 'Advanced search' section contains various filters: 'Additional Filters' (Age, Gender, Outcome, Indication, Report interval, Min duration, Reporter country, Sysorg class), 'Gender of patient' (Female), and 'Indication' (osteoporosis). There are also 'Data presentation and statistics' options: 'Evaluation Methods' (Raw data, Frequency, Freqestist methods) and 'Counting records according to' (Case (entire cases)). At the bottom, there are 'Output items' and 'Show output items' buttons, and a 'Search' button.

Abbildung 2: Die OpenVigil 2.1 Suchmaske mit der Auswahl „Drug“ und „Adverse Event“ (<http://www.is.informatik.uni-kiel.de/pvt/OpenVigil/search/>)

Über „Advanced Search“ kann man die Suche weiter verfeinern und so nach einem bestimmten Zeitraum der Berichterstattung, nach einer Altersgruppe, dem Geschlecht, der Dauer der Einnahme, der Indikation und auch die Suche nach Ländern, die von der Nebenwirkung berichtet haben, einschränken.

2.Material und Methoden

The screenshot displays the OpenVigil Search interface. At the top, there is a navigation bar with the OpenVigil logo and a subtitle 'a pharmacovigilance data analysis tool'. Below this, there are tabs for 'Search', 'Show Report', 'SQL', 'Browse', and 'Administration'. The main search area is titled 'OpenVigil Search' and includes a 'Drug' dropdown menu set to 'metformin' and an 'Adverse event' dropdown menu set to 'cerebral infarction'. Below these are sections for 'Advanced search' and 'Data presentation and statistics'. The 'Advanced search' section includes a 'Hide advanced search' button and several filter options: 'Additional Filters' with checkboxes for Age, Gender (checked), Outcome, Indication (checked), Report_interval, Min_duration, and Reporter_country; 'Gender of patient' set to 'Female'; and 'Indication' set to 'osteoporosis'. The 'Data presentation and statistics' section includes 'Evaluation Methods' with radio buttons for 'Raw_data', 'Frequency', and 'Frequentist_methods' (selected), and a dropdown for 'Counting records according to' set to 'Case (entre cases)'. There is also a 'Show output items' button and a 'Search' button at the bottom.

Abbildung 3: Die erweiterte Suche (Advanced Search) in OpenVigil 2.1 mit den Optionen:

1. zusätzliche Filter (Additional Filters) (Alter/Age, Geschlecht/Gender, klinischer Ausgang /Outcome, Indikation/Indication, Berichtsintervall/Report_interval, Minimale Einnahme Dauer/Min_duration, Berichtsland/ Reporter_country, ähnlich: Standard MedDRA Queries/sysorg_class)
2. Patientengeschlecht (Gender of Patient)
3. Indikation (Indication) (<http://www.is.informatik.uni-kiel.de/pvt/OpenVigil/search/>)

Mit der Eingabe des zu untersuchenden Wirkstoffes erzeugt OpenVigil drei verschiedene Arten von Informationen zu der Anfrage. Unter „Raw data“ erhält man alle Präparate, die zu dem Wirkstoff gehören, sowie die dazugehörigen adverse events und der ISR-Nummer. Die Auswahl „Frequency“ ergibt die absoluten Zahlen dafür, wie oft unterschiedliche Adverse Events mit dem Medikament aufgetreten sind, sortiert nach der Häufigkeit. Statistische Werte zu der Anfrage werden errechnet, wenn man die Methode „Frequentist_Methods“ wählt.

2.1.3 OpenVigil FDA

Die Analysen mit OpenVigil 2.1 wurden immer mit denen aus OpenVigil FDA verglichen. Diese Instanz von OpenVigil läuft über eine API Schnittstelle und liefert so auch die neuesten Reports. Allerdings können bei diesen Anfragen nur eine Liste von bis zu 100 Results pro Anfrage geliefert werden. Für die Ergebnisfindung spielt die Liste der 100 Results eine entscheidende Rolle. Auf der

2. Material und Methoden

einen Seite werden so nur die Adverse Events angezeigt, die mit hohen Werten der Disproportionalitätsanalyse sicher die Kriterien nach Evans erfüllen, also signifikanter sind. Auf der anderen Seite wird die Vergleichbarkeit eingeschränkt, weil nicht alle Ergebnisse angezeigt werden. Wenn nur die 100 höchsten Werte aus der Disproportionalitätsanalyse dargestellt werden, geht dies zu Lasten der Ergebnisse, die niedrigere Werte haben und auch die Kriterien nach Evans erfüllen. Diese werden demzufolge dann nicht in die Ergebnisfindung zu einer Fragestellung miteinbezogen, obwohl sie von Bedeutung sein könnten. In OpenVigil FDA können unter den vier Überschriften in Step 1 insgesamt sieben unterschiedliche Suchanfragen gestellt werden.

Open Vigil FDA v1.0

OpenVigilFDA is a web-based user interface to the FDA Adverse Event Reporting System (AERS) database for extraction and analysis of drug/adverse event safety reports using the openFDA online-API. This data is helpful for generating hypotheses for new adverse drug reactions, drug-drug-interactions and safety comparisons. openFDA aims at providing a clean and curated access to the underlying AERS and can count reports stratified to an extraction condition. Results are used by OpenVigilFDA for statistics and reported to the user via HTML or several other outputs.

[Overview of software version and database update time](#)

[More info on Pharmacovigilance](#) [Show/Hide](#)

[More about OpenVigilFDA](#) [Show/Hide](#)

[Caveat/Limitations/Disclaimer](#) [Show/Hide](#)

Step 1: Which data do you have: e.g., drugname, adverse event, age, indication)?

Which data do you want to extract or analyze (e.g., by counting or by a disproportionality analysis (DPA))?

Choose a way of extraction, counting or analysis for one or more subpopulations/conditions or use the clinical or scientific special analysis scenarios:

Basic data extraction or counting

- Use drug, event and/or indication as search filters to browse or count reports
Example: How many reports are there for 'metformin'? Which adverse events were filed for 'metformin'?
- Create a more complex query using boolean logic, parentheses and a list of [openFDA concepts](#).
Example: Use this for complex filtering or stratification conditions.

Disproportionality analyses (DPA): Significant associations between condition #1 (e.g., drug) and condition #2 (e.g., an event)

- Is there a connection between a drug and an adverse event?
Example: Is there any statistical evidence for an association based on the disproportionality of reporting of one drug and one adverse event, i.e., is the event a putative adverse drug reaction?
(Simple 1 drug x 1 event DPA and browse results)

Clinical and scientific analysis scenarios

- List the most likely drugs in a list of medications causing a specified adverse event and compare likelihoods.
Example: Which drugs should be discontinued first after a new adverse event has occurred?
(Complex DPA searching for one event in a list of drugs, processing might take some minutes)
- Compare two drugs concerning their safety profile and search for possible drug-drug-interaction.
Example: How do 'gabapentin' and 'pregabalin' differ in their safety profile? Which events are overproportionally reported for the combination of two drugs?
(Complex DPA finding multi-item for two drugs, alone/combined; processing might take some minutes)

Direct database access

- Custom build openAPI request:
If you know the [openFDA API concepts and their syntax](#), you can enter the request testing yourself.
Examples shown below, use this for very complicated queries.
- Show single safety report:
Show all records belonging to a specific safety report id to inspect every item manually.
Example: For random inspection and validation of previously extracted reports.

Step 1b: Optional: Refine drugname-mapping and restrict the report background to a subpopulation, e.g., males 40-60 years, treated for HYPERTENSION). [Show/Hide](#)

Abbildung 4: Home-Seite von OpenVigil FDA mit Step1 (<http://openvigil.pharmacology.uni-kiel.de/openvigilfda.php>)

Step 1b beinhaltet unter der Auswahl „show“ die sogenannte „background correction“, um die Anfragen noch genauer zu formulieren. Beispielsweise macht es keinen Sinn, bei Medikamenten, die nur von weiblichen Personen eingenommen werden (z.B. ein Kontrazeptivum) nach Interaktionen o.ä. zu suchen, ohne die fehlerhaften Reports, die durch keine oder männliche Geschlechtsangabe entstanden sind, bei der Suchanfrage mittels background correction auszuschließen. Diese Funktion gibt es unter „advanced search“ bei OpenVigil 2.1 auch. Dies kann

2. Material und Methoden

man aber noch weiter konfigurieren, indem Confounder von Reports, also Medikamente, Indikationen oder Ereignisse die am häufigsten mit der selektierten Subgruppe gemeldet werden, für eine Anfrage hinzugefügt werden.

Step 1b: Optional: Refine drugname-mapping and restrict the report background to a subpopulation, e.g., males 40-60 years, treated for HYPERTENSION). [Show/Hide](#)

Drugname-Mapping (experimental!): Select openFDA-API datafield to use for any drugnames:

Automatically add quotes to user input?

Background-correction/restriction: Do you want to focus on special subpopulations selected by gender, age, indication etc.? Select the available filters here:

Background correction	
Only include openFDA-cleaned data?	<input type="checkbox"/>
Only consider reports with successful drugname-mapping (openFDA-data). Recommended.	<input type="checkbox"/>
Only consider reports between these dates (YYYYMMDD)	<input type="text"/> - <input type="text"/>
Minimum/maximum age (in years)	<input type="text"/> - <input type="text"/>
Patient sex	<input type="text" value="unknown"/>
Minimum duration of treatment (in years)	<input type="text"/>
Drugname	<input type="text"/>
Drugclass (Mechanism of Action)	<input type="text"/>
Adverse event	<input type="text"/>
Indication	<input type="text"/>
Verbatim openFDA query string	<input type="text"/>

Other configuration options:

Whenever possible, count the top drug, events, etc. reported for this selection:
Disable this for faster report browsing.

openFDA API URL:

Step 2: Enter two drugnames for comparison and interaction-check!

Abbildung 5: Step1b mit der Hintergrundkorrektur in OpenVigil FDA (<http://openvigil.pharmacology.uni-kiel.de/openvigilfda.php>)

Je nach Suchmaske ergeben sich unterschiedliche Felder, die für die Anfrage ausgefüllt werden müssen. Die erste Extraktion enthält die verschriebenen Medikamente und ISRs für eine gesuchte Drug-Adverse Event Anfrage.

2. Material und Methoden

Step 1: Which **data do you have**, e.g., **drugname, adverse event, age, indication**)?

Which data do you want to **extract** or **analyze** (e.g., by counting or by a **disproportionality analysis (DPA)**)?

Chose a way of extraction, counting or analysis for one or more subpopulations/conditions or use the clinical or scientific special analysis scenarios:

- **Basic data extraction or counting**

- Use drug, event and/or indication as search filters to browse or count reports**

Example: How many reports are there for 'metformin'? Which adverse events were filed for 'metformin'?

- Create a more complex query** using boolean logic, parentheses and a list of [openFDA datafields](#).

Example: Use this for complex filtering or stratification conditions.

Step 2: Use the fields below to filter out the cases you are interested in. Using no filter criteria results in all reports (whole dataset) being selected.

Drugname	<input type="text"/>
Adverse event	<input type="text"/>
Drugclass (Mechanism of Action)	<input type="text"/>
Indication	<input type="text"/>
Count the number of results using a factor (optional)	<input type="text"/>

Export results as human readable HTML or JSON output or XML output or CSV output (counting result lists).

[Open new tab/window and process query >>](#)

Abbildung 6: Die Suchmaske in OpenVigil FDA für den Medikamentennamen (Drugame) und das Adverse Event (<http://openvigil.pharmacology.uni-kiel.de/openvigilfda.php>)

Diese Anfrage kann auch mit ausführlicheren Informationen ausgefüllt werden.

Step 1: Which **data do you have**, e.g., **drugname, adverse event, age, indication**)?

Which data do you want to **extract** or **analyze** (e.g., by counting or by a **disproportionality analysis (DPA)**)?

Chose a way of extraction, counting or analysis for one or more subpopulations/conditions or use the clinical or scientific special analysis scenarios:

- **Basic data extraction or counting**

- Use drug, event and/or indication as search filters to browse or count reports**

Example: How many reports are there for 'metformin'? Which adverse events were filed for 'metformin'?

- Create a more complex query** using boolean logic, parentheses and a list of [openFDA datafields](#).

Example: Use this for complex filtering or stratification conditions.

Step 2: Select the filtering conditions! Which records shall be extracted? E.g., focus on a specific drugname (patient.drug.openfda.substance_name is equal HALOPERIDOL) or adverse reaction (patient.reaction.reactionmeddrapt.exact is equal DIZZINESS).

concat.	(database field	operator	value)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Count the number of results using (factor):

Export results as human readable HTML or JSON output or XML output or CSV output (counting result lists).

[Open new tab/window and process query >>](#)

Abbildung 7: Die komplexe Anfrage in OpenVigil FDA (<http://openvigil.pharmacology.uni-kiel.de/openvigilfda.php>)

2. Material und Methoden

Für die Disproportionalitätsanalyse sind hinter der folgenden Suchmaske verschiedene Rechnungen hinterlegt, die im weiteren Verlauf erklärt werden. Wichtig ist, dass diese Anfrage genutzt werden kann, um eine Tendenz zu bestimmen, ob ein Medikament und ein Adverse Event miteinander in Zusammenhang stehen könnten.

• **Disproportionality analyses (DPA): Significant associations between condition #1 (e.g., drug) and condition #2 (e.g., an event)**

Is there a connection between a drug and an adverse event?
Example: Is there any statistical evidence for an association based on the disproportionality of reporting of one drug and one adverse event, i.e., is the event a putative adverse drug reaction?
(Simple 1 drug x 1 event DPA and browse results)

• **Clinical and scientific analysis scenarios**

List the most likely drugs in a list of medications causing a specified adverse event and compare likelihoods.
Example: Which drugs should be discontinued first after a new adverse event has occurred?
(Complex DPA searching for one event in a list of drugs; processing might take some minutes)

Compare two drugs concerning their safety profile and search for possible drug-drug-interaction.
Example: How do 'gabapentin' and 'pregabalin' differ in their safety profile? Which events are overproportionally reported for the combination of two drugs?
(Complex DPA filtering multi-item for two drugs, stored/combined; processing might take some minutes)

• **Direct database access**

Custom build openAPI request:
If you know the [openAPI endpoints and query syntax](#), you can enter the request textually yourself.
Examples shown below, use this for very complicated queries.

Show single safety report:
Show all records belonging to a specific safety report id to inspect every item manually.
Example: For random inspection and validation of previously extracted reports.

Step 1b: Optional: Refine drugname-mapping and restrict the report background to a subpopulation, e.g., males 40-60 years, treated for HYPERTENSION). [Show/Hide](#)

Step 2: Fill in at least one of the fields below to filter out the cases you are interested in.

Drugname

Adverse event

Export results as human readable HTML or JSON output or XML output or CSV output (counting result lists).

[Open new tab/window and process query >>](#)

Abbildung 8: Die Auswahl für die Disproportionalitätsanalyse in OpenVigil FDA (<http://openvigil.pharmacology.uni-kiel.de/openvigil/fda.php>)

Unter dem Punkt „Scenario“ befinden sich die Sorten von Suchanfragen, die am meisten für diese Arbeit Verwendung gefunden haben, weil dort Kombinationen von mehreren Medikamenten getestet werden können.

Diese Anwendung ist vor allem in der Beurteilung der Medikamentengabe von Patienten, die mehrere Medikamente einnehmen, von Bedeutung, beispielsweise wenn ein Adverse Event aufgetreten ist, das sich nicht genau zu einem Medikament zuordnen lässt. Dabei möchte man herausfinden, welches Medikament man im besten Fall absetzen kann. Dann kann diese Suchanfrage eine Übersicht zeigen, welches Medikament - statistisch gesehen - dazu geführt haben könnte.

2. Material und Methoden

• **Clinical and scientific analysis scenarios**

- List the most likely drugs in a list of medications causing a specified adverse event and compare likelihoods.**
Example: Which drugs should be discontinued first after a new adverse event has occurred?
(Complex DPA searching for one event in a list of drugs; processing might take some minutes)
- Compare two drugs concerning their safety profile and search for possible drug-drug-interaction.**
Example: How do 'gabapentin' and 'pregabalin' differ in their safety profile? Which events are overproportionally reported for the combination of two drugs?
(Complex DPA filtering multi-item for two drugs, alone/combined; processing might take some minutes)

Step 2: Enter the new adverse event and the medication list of the patient!

As result, you will get a list (horiz. table) of the frequency of reports for this adverse event and each drug in the input list. This allows you to compare them and select those **most likely being associated with the newly occurring adverse event** (e.g., selection by highest PRR value or highest percentage DE/D).

Adverse event (MedDRA preferred term):

Current medication list (openFDA substance_name):

Drug #0

Drug #1

Drug #2

Drug #3

Drug #4

Drug #5

Drug #6

Drug #7

Drug #8

Drug #9

Export results as human readable HTML or JSON output or XML output or CSV output (counting result lists).

[Open new tab/window and process query >>](#)

Abbildung 9: Die Suche nach einem Adverse Event in einer Medikamentenliste (z.B. eines Patienten) in OpenVigil FDA (<http://openvigil.pharmacology.uni-kiel.de/openvigilfda.php>)

Für die Bestimmung von Interaktionen zwischen zwei Medikamenten eignet sich folgende Suchmaske.

• **Clinical and scientific analysis scenarios**

- List the most likely drugs in a list of medications causing a specified adverse event and compare likelihoods.**
Example: Which drugs should be discontinued first after a new adverse event has occurred?
(Complex DPA searching for one event in a list of drugs; processing might take some minutes)
- Compare two drugs concerning their safety profile and search for possible drug-drug-interaction.**
Example: How do 'gabapentin' and 'pregabalin' differ in their safety profile? Which events are overproportionally reported for the combination of two drugs?
(Complex DPA filtering multi-item for two drugs, alone/combined; processing might take some minutes)

• **Direct database access**

- Custom build openAPI request:**
If you know the [openFDA API datafields and query syntax](#), you can enter the request textstring yourself.
Examples shown below; use this for very complicated queries.
- Show single safety report:**
Show all records belonging to a specific safety report id to inspect every item manually.
Example: For random inspection and validation of previously extracted reports.

Step 1b: Optional: Refine drugname-mapping and restrict the report background to a subpopulation, e.g., males 40-60 years, treated for HYPERTENSION). [Show/Hide](#)

Step 2: Enter two drugnames for comparison and interaction-check!

As result, you will get a list (horiz. table) of the frequency of reports for a certain adverse event and for either one of the drugs and their combination. This allows you to compare similar drugs (e.g., same drugclass) for marked **differences in their adverse-event-profile** or to detect possible synergistic or antagonistic effects, i.e., **drug-drug-interactions**, on these adverse events.

Drug 1

Drug 2

Export results as human readable HTML or JSON output or XML output or CSV output (counting result lists).

[Open new tab/window and process query >>](#)

Abbildung 10: Der Vergleich zweier Medikamente bezüglich ihres Nebenwirkungsprofils in OpenVigil FDA (<http://openvigil.pharmacology.uni-kiel.de/openvigilfda.php>)

2.Material und Methoden

Ein direkter Weg über API zu openFDA kann hier gestellt werden.

• Direct database access

- Custom build openAPI request:
If you know the [openFDA API datafields and query syntax](#), you can enter the request textstring yourself.
Examples shown below; use this for very complicated queries.
- Show single safety report:
Show all records belonging to a specific safety report id to inspect every item manually.
Example: For random inspection and validation of previously extracted reports.

Step 1b: Optional: Refine drugname-mapping and restrict the report background to a subpopulation, e.g., males 40-60 years, treated for HYPERTENSION). [Show/Hide](#)

Step 2: Enter a freely-constructed search query for the openFDA API!
Possible search parameters are search=datafield:datavalue,_exist_:datafield; count=datafield; skip/limit=number of reports
Use boolean logic (AND, OR) to concatenate.

Query:

You can store your query in the textarea below. It will be saved in your browser's cookies for later usage.

```
search=patient.drug.openfda.generic_name.exact:({%22DROSPIRENONE+AND+ETHINYL+ESTRADIOL%22})+AND+patient.reaction.reactionmeddrapt.exact:({%22PAIN%22})+AND+receivedate:([1989-06-29+TO+2015-08-11])&count=receivedates&skip=0  
search=patient.drug.openfda.generic_name:(allopurinol)+AND+patient.reaction.reactionmeddrapt:(rash)+AND+receivedate:([19060630+TO+20150811])&limit=1&skip=0
```

Export results as human readable HTML or JSON output or XML output or CSV output (counting result lists).

[Open new tab/window and process query >>](#)

Abbildung 11: Die Schnittstelle API in OpenVigil FDA (<http://openvigil.pharmacology.uni-kiel.de/openvigilfda.php>)

Die Option für die Suche nach einzelnen Reports wie in OpenVigil 2.1 ist hinter folgender Suchmaske zu finden:

• Direct database access

- Custom build openAPI request:
If you know the [openFDA API datafields and query syntax](#), you can enter the request textstring yourself.
Examples shown below; use this for very complicated queries.
- Show single safety report:
Show all records belonging to a specific safety report id to inspect every item manually.
Example: For random inspection and validation of previously extracted reports.

Step 1b: Optional: Refine drugname-mapping and restrict the report background to a subpopulation, e.g., males 40-60 years, treated for HYPERTENSION). [Show/Hide](#)

Step 2: Enter a report identifier (safetyreportid) to get the record(s) associated with this case!
E.g., entering 10004179 will show a report in which 9 events occurred while taking 8 drugs. The last part of the webpage contains the original JSON-format result from openFDA for further inspection.

Safety report identifier:

Export results as human readable HTML or JSON output or XML output or CSV output (counting result lists).

[Open new tab/window and process query >>](#)

Abbildung 12: Die Suche nach bestimmten Berichten (Reports) in OpenVigil FDA (<http://openvigil.pharmacology.uni-kiel.de/openvigilfda.php>)

2.2 Statistische Verfahren

Es handelt sich bei dieser Arbeit nicht um die klassische Art von Statistik, in der es zwei Gruppen gibt, eine Probanden- und eine Kontrollgruppe, sondern hier wird nur eine große Gruppe beschrieben und untersucht. Diese eine Gruppe besteht aus Menschen, die unterschiedliche Medikamente in verschiedenen Kombinationen oder alleine zu sich nehmen, und bei denen eine Reaktion auftritt, die zu einer Meldung führt. Nur diese Reports bilden die Datenmengengrundlage für die Pharmakovigilanzanalyseprogramme. Eine klassische Kontrollgruppe, die keine Medikamente einnimmt, besteht nicht. Allerdings gibt es Fälle, bei denen Patienten andere Medikamente einnehmen, bei denen eine (evtl. auch eine andere) Reaktion auftritt, die jedoch nicht im Fokus der Suchanfrage stehen. Diese Gruppe kann hier als Kontrollgruppe fungieren. OpenVigil 2.1 und OpenVigil FDA bieten unterschiedliche statistische Methoden zur Auswertung an, die im Nachfolgenden näher erklärt werden.

2.2.1 Chi-Quadrat-Test

Dieser Test ist ein Test auf Unabhängigkeit und geht der Frage nach, ob zwei Merkmale stochastisch unabhängig sind. Dafür werden eine Hypothese und eine Nullhypothese formuliert, die folgendermaßen lauten kann: „Zwischen zwei Merkmalen besteht ein Zusammenhang (oder Unterschied).“ (Hypothese H_1) oder „Zusammenhang (oder Unterschied) besteht nicht.“ (Nullhypothese H_0). Die Nullhypothese ist die Hypothese, die man testet. Grundlage ist eine Kreuztabelle, welche zur besseren Übersichtlichkeit in OpenVigil 2.1 und OpenVigil FDA mit der Namensgebung Drug/Event und other drugs/other events erscheinen.

Tabelle 1: Vierfeldertafel OpenVigil 2.1 u OpenVigil FDA

	Betrachtetes Medikament (Drug)	Andere Medikamente (other drugs)	Hintergrundkorrektur (background correction)	Summe (Sums)
Betrachtetes Ereignis (Event)	DE	dE		E
Andere Ereignisse (other events)	De	de		e
Hintergrundkorrektur (background correction)				
Summe (Sums)	D	d		N

Für die Berechnung des χ^2 vergleicht man die beobachteten Häufigkeiten B jeder Zeile für das zu untersuchende Ereignis mit den zu erwarteten Häufigkeiten E bei Unabhängigkeit der Merkmale. Stellt man dabei eine große Differenz fest, lässt sich auf eine Abhängigkeit der beiden Merkmale schließen.

Für obige Tabelle sieht die Berechnung von χ^2 wie folgt aus:

$$\chi^2 = \frac{N \times ((DE \times de) - (dE \times De))^2}{(DE + dE) \times (DE + De) \times (De + de) \times (dE + de)}$$

Bei Mehrfeldertafeln erhält man folgende Formel:

$$(B-E)^2/E \text{ mit } B_1, B_2, B_3, \dots, B_i \text{ und } E_1, E_2, E_3, \dots, E_i$$

Dabei sind B die beobachteten und E die erwarteten Häufigkeiten.

$$\chi^2 = \sum_{\text{alle Zellen}} \frac{(\text{beobachtete} - \text{erwartete Häufigkeit})^2}{\text{erwartete Häufigkeit}}$$

Wenn man mit kleinen Werten in 2x2-Tabellen arbeitet, kann der Wert für die Annäherung oft sehr klein und damit ungenau sein. Um dieses auszugleichen, gibt es die Korrektur nach Yates.

$$\chi_{\text{Yates}}^2 = \sum_{i=1}^N \frac{(|B_i - E_i| - 0.5)^2}{E_i}$$

Die Fehler des χ^2 -Tests unterteilen sich in den Fehler 1. und 2. Art. Als Fehler 1. Art bezeichnet man den Fall, wenn man die falsche H_1 akzeptiert (und H_0 zurückweist, obwohl H_0 wahr ist). Beim Fehler 2.Art verwirft man H_1 (man kann H_0 nicht ablehnen, nimmt diese aber fälschlicherweise als wahr an), obwohl H_1 richtig wäre. Für die Pharmakovigilanz verdeutlicht folgende Tabelle die beiden Arten von Fehlern. Mit H_0 : Medikament und Nebenwirkung voneinander unabhängig (kein Signal) und H_1 : Medikament und Nebenwirkung sind voneinander abhängig (ein Signal).

Tabelle 2: Fehler 1. und 2. Art (PHARMAKOVIGILANZ)

Entscheidung für wenn zutrifft	H_0 (kein Signal)	H_1 (ein Signal)
H_0 (unabhängig)	richtig ($1-\alpha$)	Falsch, Fehler 1. Art (α -Fehler)
H_1 (abhängig)	Falsch, Fehler 2. Art (β -Fehler)	richtig ($1-\beta = \text{Power}$)

Der Fehler 1. Art bedeutet, dass von einem Zusammenhang zwischen Medikament und Nebenwirkung ausgegangen wird, obwohl dieser nicht besteht. Die daraus entstehenden Konsequenzen können sein, dass die Forschung einen erhöhten Aufwand für eine erfolgreiche

Ergebnissuche betreibt oder die Pharmakonzerne Umsatzeinbußen erleiden, weil das beschriebene Medikament weniger verschrieben wird und der Verbraucher sein Vertrauen gegenüber der Pharmaindustrie verliert.

Für die Pharmakovigilanz hat der Fehler 2. Art weitaus weitreichendere Folgen, weil man davon ausgeht, dass Medikament und Nebenwirkung in keinem Zusammenhang zueinanderstehen, obwohl diese voneinander abhängig sind. Folglich wird in der Forschung keine Untersuchung bezüglich einer möglichen Relation stattfinden. Langfristig führt dies dann wiederum zu einem Underreporting, weil die vorherige falsche Schlussfolgerung aus dem zugehörigen χ^2 -Test[13] davon ausgeht, dass dieses Ereignis selten auftritt und daher weniger berichtet wird.

2.2.2 Proportional Reporting Ratio (PRR)

Die PRR ist eine statistische Methode, mit deren Hilfe sich die Reports zu einem Medikament oder Adverse Event vergleichen lassen. Dazu werden diese Reports mit Hilfe einer Gleichung in ein Verhältnis gesetzt. Diese Rechenmethode ist die sogenannte Disproportionalitätsmessung. Der Vorteil dieser Berechnungsmethode ist der Wegfall von externen Daten, wie z.B. die Verschreibungszahlen.

Der Zähler des Bruchs enthält alle Berichte zu dem ausgewählten Medikament, wobei die Anzahl der Berichte zu einer eventuellen Nebenwirkung (A) durch die Anzahl solcher Berichte dividiert wird, welche neben der eventuellen Nebenwirkung auch noch weitere Nebenwirkungen enthalten (A+C).

Der Nenner enthält dagegen die Summe alle Berichte, bei denen die zu untersuchende Nebenwirkung bei anderen Medikamenten (also Berichte ohne das ausgewählte Medikament) auftritt (B), dividiert durch die Summe der Berichte aller Nebenwirkungen bei allen anderen Medikamenten (B+D).

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

Beziehungswise in OpenVigil:

$$PRR = \frac{\frac{DE}{DE+De}}{\frac{dE}{dE+de}}$$

Das Konfidenzintervall für PRR lässt sich in Anlehnung an das Konfidenzintervall für das Relative Risiko (RR) bestimmen.[14]

Ausgehend von der Varianz (Var) und der Standardabweichung (sd):

$$Var(\ln RR) = \frac{dE}{(DE \times (DE + dE))} + \frac{de}{(De \times (De + de))}$$

$$sd(\ln RR) = \sqrt{\left[\frac{dE}{(DE \times (DE + dE))} + \frac{de}{(De \times (De + de))} \right]}$$

ergibt sich für das asymptotische Konfidenzintervall (KI) für RR und übertragen auch für PRR:

$$KI_{\ln RR} = \ln RR \pm z_{1-\frac{\alpha}{2}} sd(\ln RR)$$

$$KI_{RR} = \exp \left\{ \ln RR \pm z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\left[\frac{dE}{(DE \times (DE + dE))} + \frac{de}{(De \times (De + de))} \right]} \right\}$$

$$= RR \exp \left\{ \pm z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\left[\frac{dE}{(DE \times (DE + dE))} + \frac{de}{(De \times (De + de))} \right]} \right\}$$

$Z_{1-\alpha/2}$ ist das $\left(1 - \frac{\alpha}{2}\right)$ Quantil einer Standard-Normalverteilung; z.B.: $\alpha=0.05$: $Z_{1-\alpha/2}=1.96$.

Die PRR ist einfach zu interpretieren, da sie die Stärke der Abhängigkeit einer untersuchten Nebenwirkung von einem betrachteten Medikament beschreibt, gemessen an der Häufigkeit des Auftretens der Nebenwirkung beim ausgewählten Medikament- verglichen mit der aufgetretenen Nebenwirkung bei anderen Medikamenten. Je größer die PRR, desto größer ist die Signalstärke. Geht man nach den von Evans postulierten Kriterien, lässt sich erst dann eine „qualitative“ Aussage über ein Signal treffen, wenn $PRR \geq 2$, $\chi^2 \geq 4$ und $n \geq 3$ ist.[15] Aber auch andere Kriterien für eine Aussage zur Signifikanz können möglich sein.

2.2.3 Reporting Odds Ratio (ROR)

Die Odds Ratio ist ein Vergleichstest, der die relative Chance, dass ein Signal auftritt, annähernd bestimmt. Dabei unterscheidet man die Odds und die Odds Ratio. Die Odds geben die „Chance“ an, dass ein Ereignis eintritt. Sie setzt sich zusammen aus der Wahrscheinlichkeit, dass ein Adverse Event eintritt, geteilt durch die Wahrscheinlichkeit, dass ein Adverse Event nicht eintritt. Odds Ratio ist der Vergleich zweier Odds, z.B. die Betrachtung, ob eine Nebenwirkung auftritt, oder nicht, wenn man zwei Personengruppen bei einer Fall-Kontroll-Studie vergleicht: die eine Gruppe hat den Wirkstoff zu sich genommen, die andere nicht. Unabhängig davon können Odds Ratios auch in Querschnitts- oder Kohortenstudien angewendet werden.[16, 17]

Tabelle 3: Berechnung der ROR

	Betrachtetes Medikament	Alle anderen Medikamente	Summe
Betrachtetes Ereignis	DE	dE	E
Alle anderen Ereignisse	De	de	e
Summe	D	d	N

Die Berechnung lautet wie folgt:

$$ROR = \frac{\frac{DE}{De}}{\frac{dE}{de}} = \frac{DE \times de}{dE \times De}$$

Es wird innerhalb eines 95%-Konfidenzintervalls gearbeitet, bei dem die untere und obere Signalgrenze wie folgt berechnet wird[14]:

$$\text{Oberes 95\% KI} = e^{\ln(OR) + 1.96 \times \sqrt{(1/DE + 1/dE + 1/De + 1/de)}}$$

$$\text{Unteres 95\% KI} = e^{\ln(OR) - 1.96 \times \sqrt{(1/DE + 1/dE + 1/De + 1/de)}}$$

Liegt nun die errechnete Odds Ratio nahe an den Signalgrenzen, kann dies als nicht signifikant gewertet werden.

Eine Odds Ratio=1 bedeutet, dass kein Unterschied zwischen den untersuchten Parametern besteht. Ist die Odds Ratio größer als 1, so begünstigt der untersuchte Faktor den Umstand, an der Krankheit

zu erkranken. Anders ausgedrückt: das Medikament hat einen Einfluss auf das Auftreten des Adverse Events. Wenn die Odds Ratio kleiner als 1 ist, ist das Gegenteil der Fall.

2.2.4 Relative Reporting Ratio (RRR)

Die Relative Reporting Ratio ist die Berechnung eines Verhältnisses zwischen beobachteten und zu erwarteten Häufigkeiten des Auftretens von Reports. Sie sollte nicht mit dem Relativen Risiko (RR) verwechselt werden. Das Relative Risiko ist - wie die Odds Ratio - ein Effektmaß, das ein relatives Verhältnis zwischen zwei Risiken berechnet und damit die Stärke des Effekts eines der beiden Risiken angibt. Das Ergebnis ist ein Wert zwischen 0 und 1 bzw. -1 und gibt das Risiko für das Auftreten eines Events (z.B. zu erkranken) bei den betrachteten Gruppen von Personen an, unter der Annahme, dass die eine Gruppe einem Risiko ausgesetzt ist, an der Krankheit zu erkranken (oder in diesem Falle das Auftreten eines Events durch einen Risikofaktor bedingt wird), die andere Gruppe dagegen nicht. Je nachdem, in welchem Bereich der Wert liegt, ist das Risiko einer Erkrankung bei den Exponierten größer als bei den Nicht-Exponierten – oder nicht.

Dahingegen arbeitet die Relative Reporting Ratio (RRR) mit absoluten Reportzahlen und nicht mit Inzidenzraten, die in Prozentwerten angegeben werden. Die RRR wird vor allem in der Pharmakovigilanz genutzt, um die Gesamtheit der Reports miteinzubeziehen, aber auch um daraus komplexere Algorithmen abzuleiten. Sowohl das Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) als auch der Multi-Gamma-Poisson-Shrinker (MGPS) beziehen sich auf diese Berechnung.

$$RRR = N \times S(A \cup B) / S(A) \times S(B) \text{ mit } N = \text{total number of records}$$

$$S(A \cup B) = \text{beobachtete Häufigkeit}$$

$$S(A) = \text{records containing } A = \text{Drug}$$

$S(B)$ = records containing B=Event

und $S(A) \times S(B) / N$ = erwartete Häufigkeiten, wenn $S(A)$ und $S(B)$ unabhängig sind

daraus ergibt sich

$$RRR = \Pr(B | A) / \Pr(B) = \Pr(A, B) / \Pr(A) \times \Pr(B)$$

wenn A und B unabhängig voneinander sind, kann man $\Pr(A)$ und $\Pr(B)$ ausrechnen, indem die Häufigkeiten miteinander multipliziert werden.[18]

Übersetzt in OpenVigil:

$$RRR = \frac{\frac{DE}{D}}{\frac{E}{N}} = \frac{DE * N}{D * E}$$

Also berechnet die RRR das Verhältnis der erwarteten Häufigkeiten der aufgetretenen Adverse Events und der beobachteten Häufigkeiten der Adverse Events bei Einnahme des Medikaments unter der Annahme, dass diese beiden unabhängig voneinander sind.[19]

2.2.6 Gamma-Poisson-Shrinker (GPS)

Der GPS ist eine umfangreiche statistische Methode, die nach den Grundsätzen der Bayes'schen Statistik arbeitet. Das Prinzip dieser Statistik ist das Rechnen mit bedingten Wahrscheinlichkeiten. Dies ermöglicht es, geeignete Informationen zu einer möglichen Relation zwischen Medikamenten und Adverse Events zu generieren, auch wenn es nur wenige Reports zu der gewünschten Anfrage gibt. Grundlage des Algorithmus ist eine Wahrscheinlichkeitsrechnung, die eine A-priori-Wahrscheinlichkeit angibt. Aus dem GPS, der mit 2 Items arbeitet, wurde der MGPS weiterentwickelt. Diese 2 Items sind ein Medikament und ein Adverse Event.[19] Mit Hilfe einer Gleichverteilung

und einer Gammafunktion werden die Berechnungen durchgeführt. Die Bayes'sche Formel (EB) führt über die Bestimmung der Anzahl der beobachteten Ereignisse (N) und der Anzahl der erwarteten Ereignisse (E), die zur gegebenen Verteilung passen müssen, zu einem Erwartungswert Lambda (λ). Dieser λ -Wert ist der „Bayes Mean“.[20]

Am Ende steht eine Digammafunktion:

$$E\log_2 \lambda_{ij} = E[\log_2(\lambda_{ij}) | N_{ij}] = E[\log(\lambda) | N = N_{ij}] / \log(2)$$

mit Items i, j, i= Medikament, j= Adverse Event

N= Anzahl der beobachteten Ereignisse

E= Anzahl der erwarteten Ereignisse

Daraus wird dann der sogenannte Empirical Bayes Geometric Mean (EBGM) gebildet:

$$EBGM_{ij} = 2^{E\log_2 \lambda_{ij}}$$

Ziel ist es, über den EBGM eine Schätzung vorzunehmen, in dem durch den Bayes'schen Ansatz alle Parameter als sogenannte „Schätzer“ in die Rechnung miteinbezogen werden. So kann die erwartete Anzahl der Ereignisse, unter der Einnahme des Medikaments und mit Auftreten des Adverse Events unter der Annahme von Unabhängigkeit beider untereinander, geschätzt werden.[21] Gerechnet wird in einem 90%-Konfidenzintervall mit der unteren und oberen Grenze EB05 und EB95.[21]

2.2.5 Information Component (IC)

Der IC ist ein Maß für die Disproportionalitätsanalyse, das sich an der RRR orientiert. Gemessen wird die Unverhältnismäßigkeit zwischen den erwarteten zu den beobachteten Häufigkeiten der Reports zu einem Medikamenten-Adverse Event-Paar.

Der IC ist definiert als \log_2 der RRR:
$$IC = \log_2(RRR)$$

Liegt dies im positiven Bereich, wurden mehr Reports tatsächlich beobachtet als erwartet, bezogen auf die Gesamtzahl der getätigten Reports. Wird ein IC im negativen Bereich berechnet, waren die Reports zu einem Medikamenten-Adverse Event-Paar weniger häufig als angenommen. Die Höhe des Werts des IC geht einher mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit dafür, dass das Medikament und das Adverse Event zusammenhängen.[22] Aus dem IC lässt sich dann der BCPNN weiter entwickeln, worauf hier nicht weiter eingegangen wird.

2.2.7 Multi-Gamma-Poisson-Shrinker (MGPS)

Bei dem MGPS findet eine Erweiterung der Rechnung statt. Daher erfolgt die Berechnung über die Herstellung von größeren Tabellen, die von der üblichen 2x2 Tabelle abweichen, da nach mehreren Medikamenten und den zugehörigen Adverse Events gesucht wird. Man verwendet hier zwei Erwartungswerte, die miteinander verglichen werden. Der All-2-Factor ist der Erwartungswert der drei Items und gibt an, wie viele Kombinationen der drei Items erwartungsgemäß auftreten. Dieser Wert geht davon aus, dass eine paarweise Kombination der Realität am ähnlichsten ist, unter der Annahme, dass keine Wechselwirkungen bestehen.

Der andere Erwartungswert ist bezogen auf die Kombination aller drei Items und wird als „Bayesian Mean“ angegeben. Darin sind auch die Wechselwirkungen miteinbezogen.

$$\text{Excess2} = \Lambda * e_{ijk} - e_{All2F}$$

e_{All2F} = Erwartungswert nach dem 'All-2-Factor'

Nun wird der Bayesian Mean mit dem Erwartungswert des „All-2-Factors“ verglichen. Der Excess gibt einen Über- oder Unterschuss zum Erwartungswert der aufgetretenen Kombinationen der drei Items an. Daher kann der Excess2-Wert nicht direkt mit der PRR, die ein Verhältnis darstellt, verglichen werden. Grund dafür ist, dass es sich beim Excess2 um einen Überschuss und somit um ein Maß für die Reports durch Wechselbeziehungen handelt. Auf die obige Gleichung bezogen bedeutet dies, dass, wenn der Bayesian Mean größer als der Erwartungswert des All-2-Factors ist, angenommen werden kann, dass es sich hier um Berichte zwischen Medikament und Adverse Event handelt, die durch Zusammenhang und Variabilität entstanden sind. [21, 23, 24]

2.3 Datenverarbeitung

Um zu verstehen, warum die Statistik der Pharmakovigilanz keine klassische Statistik ist, und woher die Zahlenwerte kommen, die OpenVigil aus den FDA-Daten liefert, hilft folgende Veranschaulichung [24]:

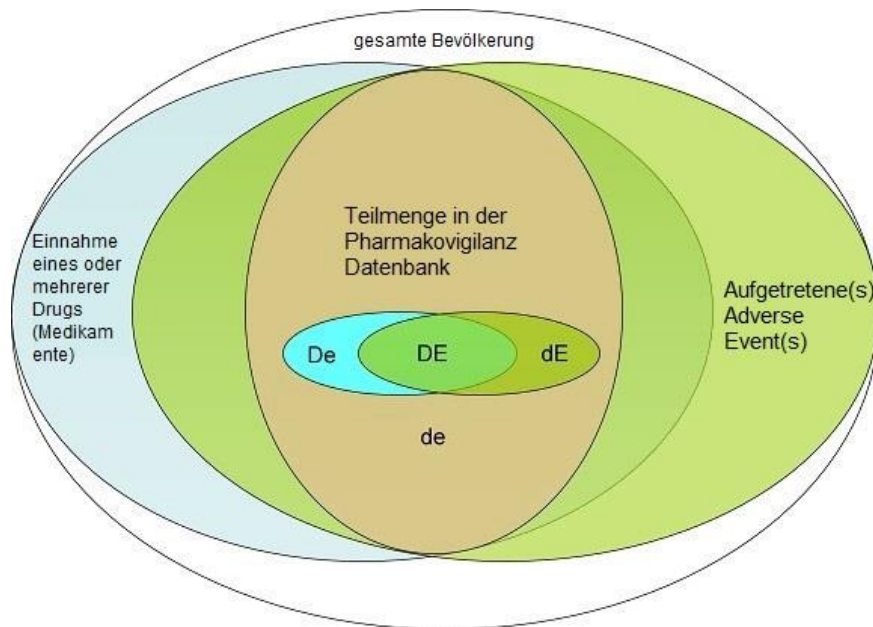


Abbildung 13: Das weltweite Problem der Pharmakovigilanz

DE: Drug/Event (groß/ großgeschrieben: Reports mit einem bestimmten Medikament und einem bestimmten Event)

De: Drug/event (groß/kleingeschrieben: Reports mit einem bestimmten Medikament und allen anderen events)

dE: drug/ Event (klein/ großgeschrieben: Reports mit allen anderen Medikamenten zu einem bestimmten Event)

de: drug/event (klein/kleingeschrieben: Reports mit allen anderen Medikamenten zu allen anderen events)

Anhand der Grafik (Abb. 13) lässt sich das weltweite Problem der Pharmakovigilanz gut veranschaulichen. Deutlich zu erkennen ist, dass lediglich ein kleiner Teil der Reports zu Personen, die Medikamente eingenommen haben, in die Zahlen der Reports und somit in den späteren Aussagewert miteinfließen. Wenn man dies in das klassische Statistikmodell überführt, ist diese Gruppe die sog. Untersuchungsgruppe (=DE, De und dE). Als Kontrollgruppe fungieren alle

Reports (=de) in der Datenbank. Ein großer Teil der Bevölkerung nimmt jedoch Medikamente ein (und es treten Adverse Events auf), ohne dass diese in den Datenbanken auftauchen, da von diesen keine unerwünschten Reaktionen o.ä. gemeldet werden. Diese Gruppe wäre theoretisch die „echte“ Kontrollgruppe. Für sie gibt es jedoch keine Zahl von Reports und dies zeigt, warum das klassische Modell (Untersuchungs- und Kontrollgruppe) nicht greifen kann.

Die Abfragen, die ich gemacht habe und deren Ergebnisse in dieser Arbeit Verwendung finden, stammen aus dem Zeitraum von Anfang Dezember 2015 bis einschließlich März 2016. Da sich bei OpenVigil FDA die direkte Schnittstelle zur FDA befindet, wodurch laufend die Datenmengen aktualisiert werden, können spätere Abfragen andere Werte ergeben.

Die oben beschriebenen Werte DE, De, dE und de werden von OpenVigil berechnet und daraus wird eine Tabelle in Excel365 erzeugt.

Tabelle 4: Beispiel Tabelle blanko (aus OpenVigil)

<u>Adverse</u> <u>event</u>	<u>Is_ADR</u>	<u>PRR</u>	<u>Chi-</u> <u>squared</u>	<u>RRR</u>	<u>ROR</u>	<u>ROR_lower</u> <u>bound</u>	<u>DE</u>	<u>dE</u>	<u>E</u>	<u>De</u>	<u>de</u>	<u>e</u>	<u>D</u>	<u>d</u>	<u>N</u>
--------------------------------	---------------	------------	-------------------------------	------------	------------	----------------------------------	-----------	-----------	----------	-----------	-----------	----------	----------	----------	----------

Aus den Zahlen, die OpenVigil 2.1 und OpenVigil FDA zu einer Suchanfrage im SQL Code liefern, wurden kongruente Tabellen in Excel365 entwickelt. Da das Programm Tabellen liefert, die absolute Zahlenwerte und nur einen Teil der oben genannten Maßzahlen für die Disproportionalitätsanalysen enthält, wurden die Tabellen mit weiteren Rechnungen versehen.

Erweitert wurden diese mit den einzelnen Prozentwerten der Medikamente, dem Prozentwert der Kombination, der Ratio der Kombination und den RRR Werten der einzelnen Medikamente und deren Kombination.

2.Material und Methoden

Tabelle 5: Blanko Datenverarbeitung Excel365 (aus OpenVigil FDA) mit eigenen Rechnungen

Event	Med 1	Med 2	Med1Med2
E	D ₁ E	D ₂ E	D ₁ D ₂ E
RRR_Med1	RRR_Med2	both_rrr	event_total
$\frac{\frac{D_1E}{D_1}}{\frac{E}{N}} = \frac{D_1E * N}{D_1 * E}$	$\frac{\frac{D_2E}{D_2}}{\frac{E}{N}} = \frac{D_2E * N}{D_2 * E}$	RRR_Med1Med2	e
Med1_percentage	Med2_percentage	both_percent	average
D ₁ E / D ₁ *100	D ₂ E / D ₂ *100	D ₁ D ₂ E / D ₁ D ₂ *100	(Med1_perc+Med2_perc)/2
diff_average_minus both	diff_obs_exp	diff_obs_exp_average = Filter	
((Med1_perc+Med2_perc)/2)-both_perc	Med1_perc+Med2_perc-both_perc	diff_obs_exp/Mittelwert(Med1_perc; Med2_perc)*100	

Um die Zahlen in ein Verhältnis zueinander zu setzen, werden in OpenVigil FDA für die Reports der einzelnen Medikamente und beider Medikamente zusammen in Bezug auf alle Reports direkt Prozentwerte angegeben. Damit lassen sich Verhältnisse sinnvoller darstellen als mit den absoluten Zahlenwerten, welche die Ausgabe in OpenVigil 2.1 erzeugt.

Aus der Überlegung, dass mit einer Häufigkeit a eine Anzahl Reports zu einem Medikament1 mit dem zu untersuchenden Adverse Event (=percentage_drug1) und mit einer Häufigkeit b eine Anzahl von Reports zu einem Medikament2 mit zu untersuchenden Adverse Event (=percentage_drug2) auftreten, kann man ableiten, dass beide Medikamente zusammen und mit dem Adverse Event eine erwartete Anzahl von Reports ergeben, die ungefähr der Summe beider einzelnen Zahlen für die Reports entspricht.

Bis dahin ließe sich also keine Abweichung von der durchschnittlich erwarteten Anzahl erkennen. Die Rechnung hierfür ist:

$$\text{diff_obs_exp} = \text{Med1_perc} + \text{Med2_perc} - \text{both_perc}$$

Genauer lässt sich dies anhand einer Mittelwertberechnung erkennen. Dafür wird der Mittelwert (= average) der beiden Prozentzahlen gebildet und die Prozentzahl für das Auftreten beider Medikamente subtrahiert. Als Ausdruck entsteht eine erwartete Abweichung vom Mittelwert. Dies ist in folgenden Rechnungen dargestellt:

$$\text{diff_average_minus both} = ((\text{Med1_perc} + \text{Med2_perc}) / 2) - \text{both_perc}$$

Die Kombination aus der einfachen Überlegung, dass man die Prozentwerte in einer Summe vergleicht, und aus der Berechnung der erwarteten Abweichung vom Mittelwert, ergibt sich eine weitere Rechnung, die dann auch zur Filteroption der Ereignisse genutzt werden kann.

$$\text{diff_obs_exp_average} = \text{diff_average_minus both} / \text{average}(\text{drug1}, \text{drug2}) * 100$$

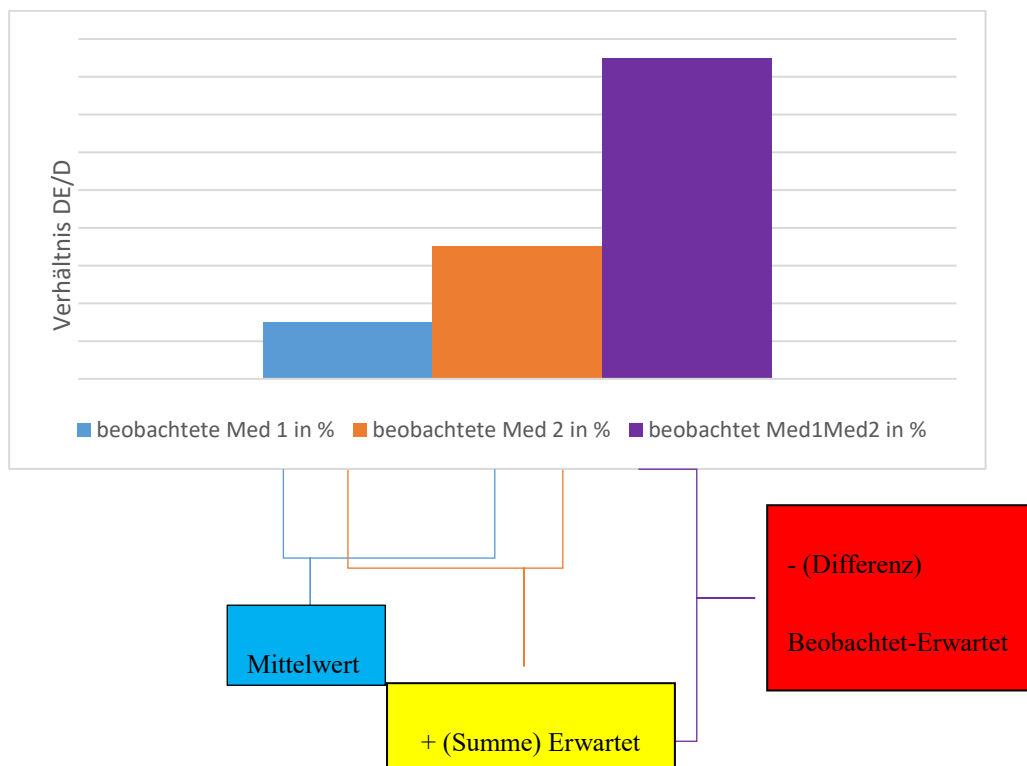
Der Filterung nach den Werten, die größer als +75% und kleiner als -75% sind, liegt die Überlegung zugrunde, dass diese Anzahl an Werten eine möglichst große Abweichung von der Mitte (dies entspräche +50% oder -50%) haben.

Diese Berechnungen entstammen alle einem additiven Modell. Das additive Modell bezeichnet eine Sammlung von Datenmengen, die teilweise verschiedenen Effekten unterliegen kann. Es ist sozusagen ein Zustand von Daten, aus denen ein Gesamtmittelwert ausgehend von einem Gruppenmittelwert und einer Effektgröße ermittelt werden kann. Bei OpenVigil sind die Gruppen z.B. Reports bzw. Cases, die ein Medikament und ein Adverse Event enthalten (oder mehrere Medikamente und ein Adverse Event). Die Effektgröße kann dann in Form der Indikation, des Geschlechtes oder auch einer anderen zusätzlichen Information in die Rechnung miteinfließen. Diese Berechnungen können dann die Grundlage für die Anwendung anderer statistischer Methoden bilden.

2.Material und Methoden

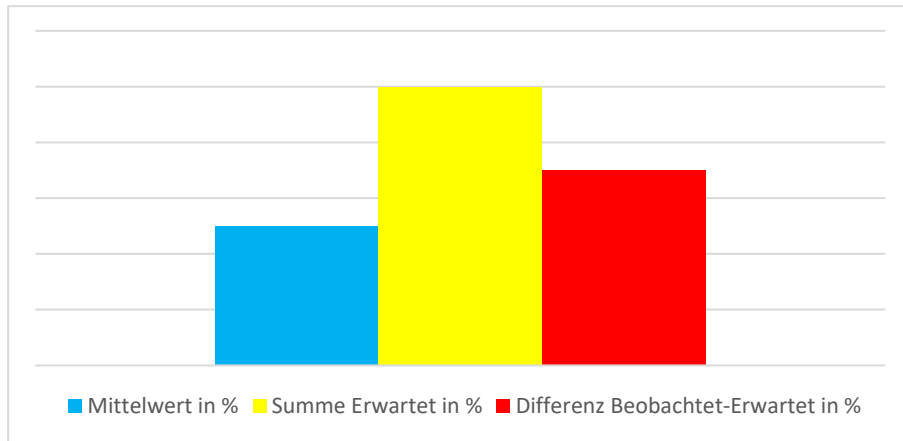
Es ist durchaus denkbar, das multiplikative Modell hier anzuwenden, vor allem, wenn man den MGPS verwendet. Hierbei werden keine Effektgrößen beschrieben, sondern Häufigkeitsanteile. Als Besonderheit kommt hinzu, dass auch die Wechselwirkungen unter den Häufigkeiten mit in die Berechnung fließen, die sich jedoch anhand der Daten in OpenVigil nur schwer formulieren und erfassen lassen und deshalb hier vorerst keine Anwendung finden.

Daher folgen die Analysen den Überlegungen des additiven Modells, das durch die Berechnungen eines Chi²-Tests erweitert wird. Um diese Überlegungen nachzuvollziehen, helfen folgende Darstellungen.



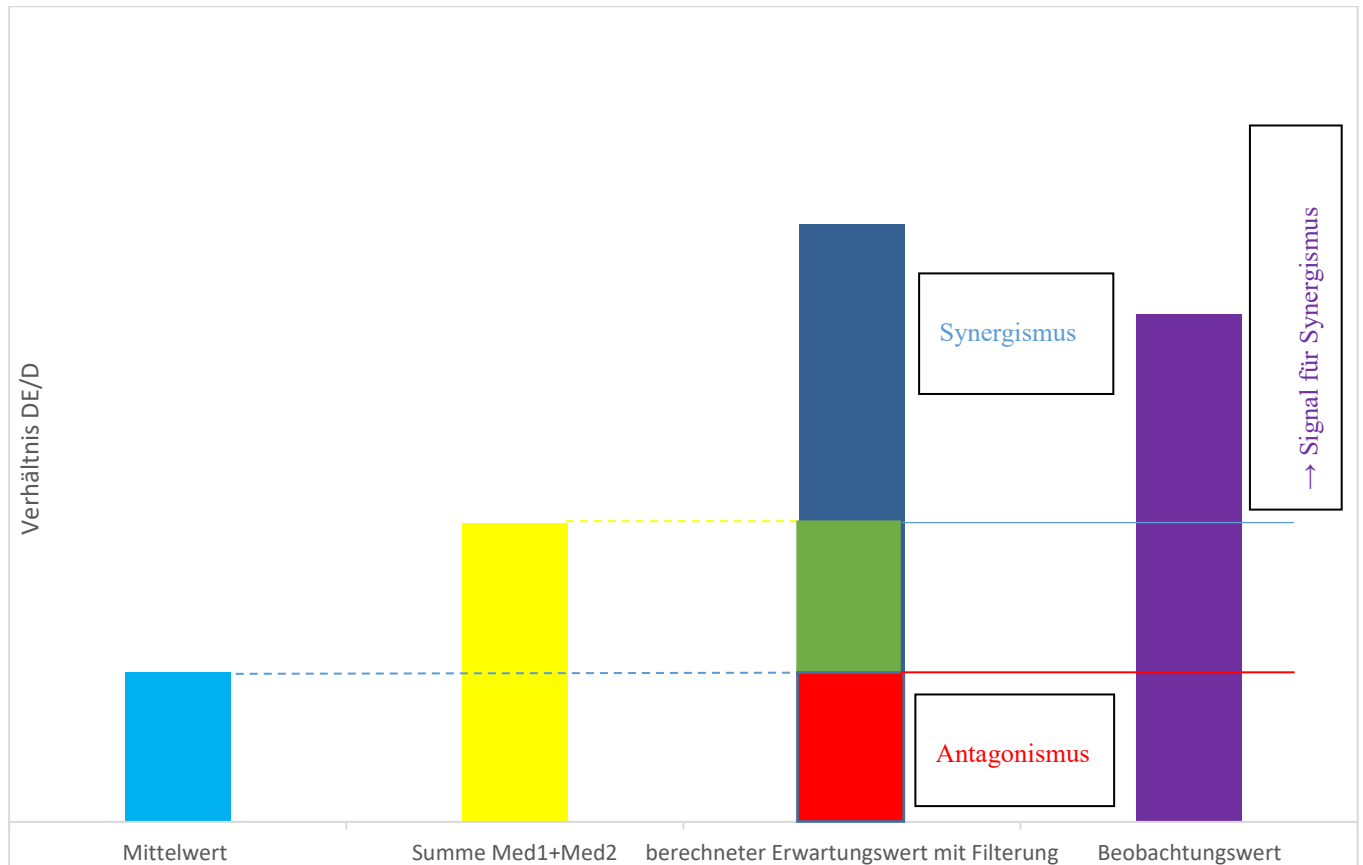
2.Material und Methoden

Diese Werte sind notwendig für die Filterung der Ergebnisse, aus der sich dann später die Werte für einen Syn- oder Antagonismus ergeben.



Differenz/ Mittelwert= Filter mit Cut-
Offs > +75% oder < -75%

In dem nachfolgenden Diagramm sind die Zusammenhänge nochmal vollständig gezeigt, damit die Begriffe „Antagonismus“ und „Synergismus“ im Ergebnisteil richtig eingeordnet werden können.



Der nächste Schritt besteht nun darin, aus den gefilterten Werten eine neue Tabelle zu erstellen:

Tabelle 6: Tabelle aus gefilterten diff obs exp average -Werten

event	Med1_percent	Med2_percent	both_percent	both_exp	diff_obs_exp
Adverse Event	x.xx	y.yy	z.zz	Med1percent+ Med2percent	Both_percent- Both_exp

3. Ergebnisse

Wenn die Zahl bei `diff_obs_exp` einen Wert größer als 0 annimmt, bedeutet dies, dass mehr Reports zu den zwei untersuchten Medikamenten und dem Adverse Event aufgetreten sind, als man rechnerisch erwartet hätte. Dies kann als ein Signal dafür gewertet werden, dass ein Zusammenhang zwischen dem Adverse Event und der Einnahme beider Medikamente besteht. Kein Zusammenhang ist zu erwarten, wenn der Wert kleiner als 0 ist.

Für diese Adverse Events werden dann die Disproportionalitätsanalysen durchgeführt, um die Ergebnisse noch weiter zu verifizieren. In der Darstellung finden sich dann die Berechnungen für die Kriterien nach Evans.

3. Ergebnisse

Die Untersuchung wurde mit OpenVigil 2.1 und im Vergleich dazu auch mit OpenVigil FDA durchgeführt, wobei unterschiedliche Medikamentenpaare getestet wurden. Die Wahl der Medikamente fiel auf solche, die einerseits sehr häufig in Deutschland verschrieben, aber auch oftmals zusammen mit weiteren Medikamenten verabreicht werden. Betrachtet wurden nur die Fälle, die einen positiven `is-ADR-flag` (Kriterien nach Evans) hatten. Es wurden also nur diejenigen Reports aufgelistet, welche die Kriterien nach Evans erfüllen, damit zu kleine Gesamtzahlen von vornherein vermieden werden konnten. Zusätzlich wurde noch die Anzahl an Cases angegeben, da es zu einem Case auch mehrere Individual Safety Reports (ISRs) geben kann. Ein Case ist ein Patientenfall, der mit einer bestimmten Kennziffer in der Datenbank hinterlegt ist. Zu einem Patientenfall kann es mehrere ISRs geben, da unterschiedliche Personen (Arzt, Apotheker, Patient selbst, etc.) Meldungen über die unerwünschten Nebenwirkungen, die bei dem Patienten aufgetreten sind, machen können. Häufig sind die ISRs somit redundant, sehr selten sind einem Case mehrere unabhängige ISRs zugeordnet. Die Werte für die Anzahl an Cases und ISRs stammen aus den gesamten jeweils in OpenVigil 2.1 bzw. OpenVigil FDA verfügbaren Zeiträumen. Die

3. Ergebnisse

Analysen werden so vorgestellt, dass zunächst die erste Anfrage in OpenVigil FDA erläutert wird, dann erfolgt basierend auf den darin angegebenen Ergebnissen der Adverse Events ein direkter Vergleich der Adverse Events mit der gleichen Anfrage in OpenVigil2.1 (hier als „analoge Adverse Events“ bezeichnet), so dass die unterschiedlichen Zahlen präzise miteinander verglichen werden können. Als dritte bzw. letzte Darstellung wird dann immer die Anfrage in OpenVigil2.1 gezeigt, die unabhängig von den vorherigen Anfragen, also ohne den direkten Vergleich der Adverse Events („Pure Adverse Events“) gelaufen ist - in der Gesamttabelle als „OpenVigil PUR“ benannt. Rote Pfeile in den Grafiken markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird. Die Gesamttabelle fasst alle Ergebnisse aus den Disproportionalitätsanalysen nach Evans zusammen, so dass alle drei Anfragen direkt miteinander verglichen werden können und Überschneidungen und Unterschiede eindeutig sichtbar sind.

3.1 „Alendronate and Conjugated Estrogens“

Frauen in der Postmenopause haben durch den sinkenden Östrogenspiegel ein besonderes Risiko, an Osteoporose zu erkranken. Als Medikamente kommen hier u.a. Bisphosphonate und Hormone zum Einsatz. Alendronate ist das Mononatriumsalz der Alendronsäure und in der Form des Salzes wirksam. Das Wirkungsprinzip funktioniert wie bei allen Bisphosphonaten. Da die strukturelle Ähnlichkeit zum Pyrophosphat groß ist, wird es an seiner Stelle in den Knochen eingebaut. Die Wirkungsweise basiert auf zwei unterschiedlichen Mechanismen, die beide darauf abzielen, die Osteoklastenaktivität und dadurch den Knochenabbau zu senken. Durch den geringeren Knochenabbau kann sich die Knochendichte wieder erhöhen. Es gibt drei unterschiedliche Gruppen von Bisphosphonaten: Die stickstoffhaltigen mit oder ohne Ring und die nicht stickstoffhaltigen. Das Pyrophosphat ist ein toxisches ATP-Analogon und führt dazu, dass die Farnesylpyrophosphat-Synthase gehemmt und so der Mevalonat-Biosyntheseweg blockiert wird. Dies hat zur Folge, dass wichtige Signalproteine nicht in der Zellmembran verankert und Zellteilung und Zellwachstum nicht normal ablaufen können, so dass die Osteoklasten in ihrer Funktion gestört werden. Das stickstoffhaltige Alendronate gehört zu den einmal wöchentlich oral

3. Ergebnisse

verabreichten Bisphosphonaten. Für die Therapie der Osteoporose in der Postmenopause kommt auch eine Hormonbehandlung infrage, bei der Östrogene verwendet werden. Diese erhöhen den Östrogenspiegel, sodass die Osteoblasten über verschiedene Rezeptoren aktiviert werden. Dies führt nachfolgend zu einer Stimulierung weiterer Faktoren, die zu einer verminderten Neubildung von Osteoklasten führen. Auch die RANK Proteine werden durch das Östrogen gehemmt und können so nicht zur gewohnten Osteoklastenaktivität führen. Das Resultat der Wirkung des Östrogens ist ein verminderter Knochenabbau durch eine Hemmung der Osteoklastenaktivität. Die stimulierende Wirkung auf den Knochenaufbau ist jedoch noch nicht hinreichend erforscht.

Die folgende Analyse umfasst eine Interaktionstestung von „Alendronate“ und „Conjugated Estrogens“ bei Frauen und mit der Indikation „Osteoporose“ im Hinblick darauf, ob die bekannte Nebenwirkung „osteonecrosis of the jaw“ (Kiefernekrose) verstärkt auftritt.

3. Ergebnisse

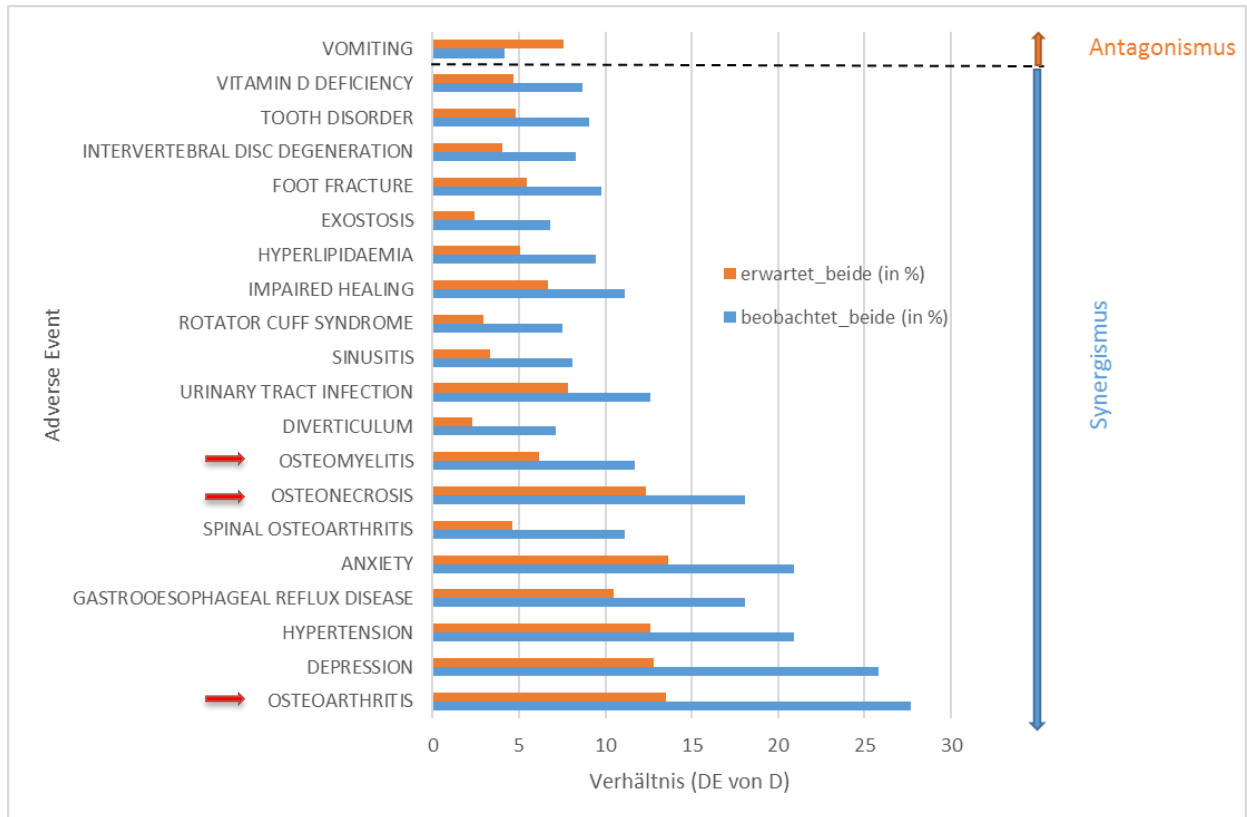


Abbildung 14: Adverse Events in OpenVigil FDA von Alendronate + Conjugated Estrogens + Background correction for subpopulation: (patient.patientsex:2+AND+patient.drug.drugindication.exact:(%22OSTEOPOROSIS%22)); Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird

Man konnte eindeutige Signale für das Auftreten von „osteonecrosis“, „osteoarthritis“ und „osteomyelitis“ erkennen, womit die obige Hypothese bestätigt wird. Die nachfolgende Disproportionalitätsanalyse unterstreicht die Darstellung der Adverse Events, da die Kriterien nach Evans erfüllt werden.

Die zweite Analyse (Abb. 15) erfolgte im direkten Vergleich zu den Adverse Events aus OpenVigil FDA in OpenVigil2.1, damit ein konkreter Zahlenvergleich erfolgen kann. Einige Adverse Events aus OpenVigil FDA gibt es nicht in dem direkten Vergleich mit OpenVigil2.1, diese wurden teilweise herausgefiltert, wenn die Zahlen zu klein waren, jedoch können sie als Adverse Events für die alleinige Abfrage in OpenVigil 2.1 hinterlegt sein. Übereinstimmungen sind bei

3. Ergebnisse

„vitamin d deficiency“, „hypertension“, „arthralgia“, „tooth disorder“ und „intervertebral disc degeneration“ vorhanden.

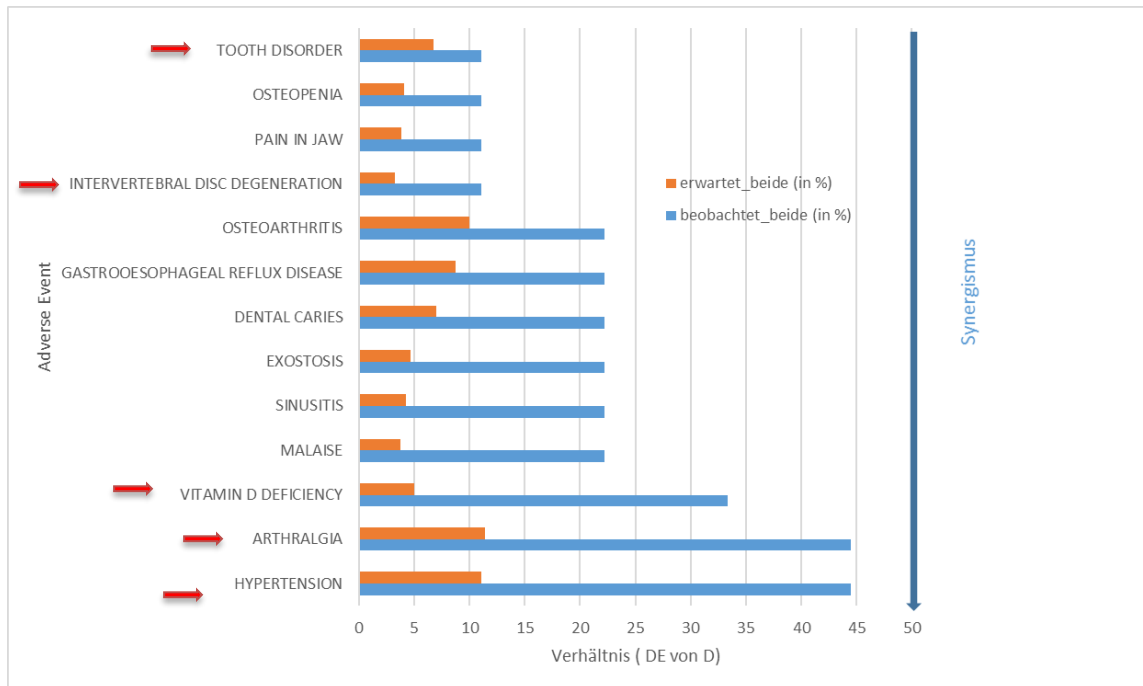


Abbildung 15: Analoge Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Alendronate + Conjugated Estrogens + Advanced search report.gndr_cod = 'F' AND public.used.indi_pt = 'osteoporosis'; Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird

Die Grafik (Abb. 15) zeigt einen direkten Vergleich zwischen den Adverse Events aus OpenVigil FDA und OpenVigil 2.1. Die Werte wurden als Prozentzahlen angegeben und nach der oben beschriebenen Filterung ausgewählt. In der Grafik ist eindeutig zu erkennen, dass es im Bereich des Synergismus deutliche Unterschiede zwischen den zu erwarteten und den tatsächlich beobachteten Häufigkeiten gibt. Der Unterschied zu dem tatsächlich aufgetretenen Adverse Event „vitamin d deficiency“ zeigt, dass es hier bezüglich der gleichzeitigen Einnahme beider Medikamente ein Signal für eine Interaktion gibt. Weitere mögliche Signale für ein Zusammenwirken der Medikamente sind die Adverse Events „hypertension“, „arthralgia“, „exostosis“, „tooth disorder“ und „intervertebral disc degeneration“.

3. Ergebnisse

Die einzigen Adverse Events, die einen Zusammenhang mit dem Knochen im Allgemeinen zeigten, sind Vitamin D Mangel, Exostosen, Bandscheibenschaden, Schmerzen im Kiefer, Osteopenie und Osteoarthritis. Eine eindeutige Verstärkung des Adverse Events „osteonecrosis (of the jaw)“ ist hier nicht zu erkennen. Allerdings gibt es Hinweise auf einen Einfluss im Bereich des Kiefers, nämlich Schmerzen im Kiefer, Karies und Zahnschmerzen. Bei einer Abfrage (Abb. 16) in OpenVigil 2.1 ohne die Berücksichtigung der Adverse Events, die in OpenVigil FDA dargestellt wurden, sondern nur mit Filterung nach `is_ADR=1`, unterscheidet sich die Liste der auftretenden Adverse Events deutlich, denn es gab nur drei Adverse Events, die eine mögliche Interaktion signalisieren. Diese Adverse Events, nämlich „vitamin d deficiency“, „hypertension“ und „arthralgia“, stimmten jedoch mit den anderen beiden Anfragen und den dortigen synergistischen Signalen überein.

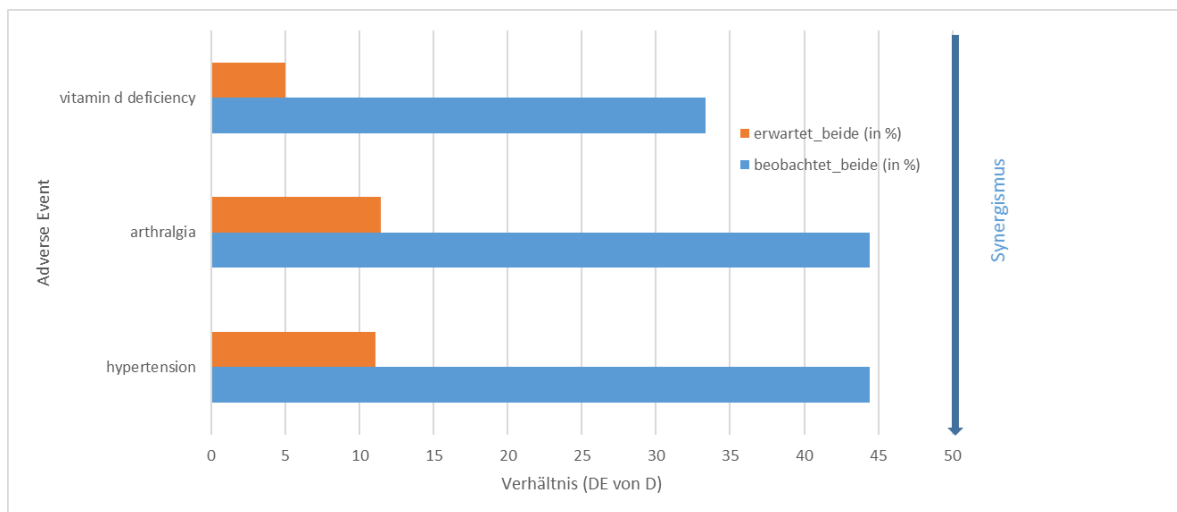


Abbildung 16: Pure Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Alendronate + Conjugated Estrogens + Advanced search report.gndr_cod = 'F' AND public.used.indi_pt = 'osteoporosis'; „yes_ADR“

Nur diese drei Signale, die in dem obigen Diagramm (Abb. 16) dargestellt sind, deuten auf eine Interaktion hin. Sie beinhalten allerdings nicht das Adverse Event „osteonecrosis“. So konnte folglich die anfängliche Überlegung, dass die gleichzeitige Einnahme zu einer Verstärkung dieser Nebenwirkung führen würde, nicht bestätigt werden. Aus den Berechnungen der Disproportionalitätsanalyse ergeben sich nachfolgende Werte, die nach den Anfragen sortiert

3. Ergebnisse

wurden. In den Farben Blau und Rot sind die Überschneidungen dargestellt, in Grün davon abgegrenzt die Unterschiede in der Einzelabfrage in OpenVigil 2.1.

Tabelle 7: Vergleich der Ergebnisse aus den Disproportionalitätsanalysen der 3 Abfragen zu Alendronate + Conjugated Estrogens + Background correction for subpopulation:

event	OpenVigilFDA		OpenVigil 2.1 an FDA		OpenVigil PUR	
	Chi²	n	Chi²	n	Chi²	n
OSTEOARTHRITIS	1168,06937	153	105,204736	2	No Data	No Data
DEPRESSION	997,36594	140	No Data	No Data	No Data	No Data
HYPERTENSION	553,72688	115	110,925008	4	110,925008	38,055847
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	588,97285	99	41,990022	2	No Data	No Data
ANXIETY	539,89011	113	No Data	No Data	No Data	No Data
SPINAL OSTEOARTHRITIS	517,5055	61	No Data	No Data	No Data	No Data
OSTEONECROSIS	421,74824	6,35631	No Data	No Data	No Data	No Data
OSTEOMYELITIS	347,06255	7,79503	No Data	No Data	No Data	No Data
DIVERTICULUM	394,07921	13,54646	No Data	No Data	No Data	No Data
URINARY TRACT INFECTION	250,0435	5,62538	No Data	No Data	No Data	No Data
SINUSITIS	278,36731	8,88278	39,893747	2	No Data	No Data
ROTATOR CUFF SYNDROME	411,61642	13,11182	No Data	No Data	No Data	No Data
IMPAIRED HEALING	274,16222	6,64373	No Data	No Data	No Data	No Data
HYPERLIPIDAEMIA	386,96302	9,95106	No Data	No Data	No Data	No Data
EXOSTOSIS	266,95437	10,03164	380,489685	2	No Data	No Data
FOOT FRACTURE	273,132	7,21434	No Data	No Data	No Data	No Data
INTERVERTEBRAL DISC DEGENERATION	377,97273	10,68154	1539,90216	24	No Data	No Data
TOOTH DISORDER	227,92652	6,8892	18,99639	1	No Data	No Data
VITAMIN D DEFICIENCY	384,43981	10,43903	1608,20855	3	1608,20855	777,122925
VOMITING	1,07732	1,27635	No Data	No Data	No Data	No Data
ARTHRALGIA	No Data	No Data	62,795719	4	62,795719	22,326067
MALaise	No Data	No Data	8,016666	2	No Data	No Data
DENTAL CARIES	No Data	No Data	261,798506	2	No Data	No Data
PAIN IN JAW	No Data	No Data	13,514598	1	No Data	No Data
OSTEOPENIA	No Data	No Data	35,131	1	No Data	No Data

Gemeinsamkeiten bei gleicher Anfrage in OpenVigil 2.1, orientiert an den AEs aus OpenVigil FDA
 Ergebnisse aus gleicher Anfrage in OpenVigil 2.1 ohne Orientierung an AEs aus FDA (=unabhängige Anfrage)
 Datenunterschiede zwischen den Anfragen

3. Ergebnisse

Wenn die Kriterien nach Evans erfüllt werden, ist damit zu rechnen, dass das Adverse Event und die Medikamente in einem gemeinsamen Zusammenhang stehen. In der obigen Tabelle (Tab. 7) lassen sich die Unterschiede in den Ergebnissen je nach Anfrage anhand der Chi²-, PRR- und n-Werte gut nachvollziehen. Die Felder, in denen „NO DATA“ steht, bedeuten, dass es hier entweder wirklich keine Daten gab, oder aber die Daten nicht signifikant waren. Dies kommt unter anderem durch die Filterung zustande, aber auch durch die eigene Auswahl der relevanten Adverse Events zu der Fragestellung.

Teilweise werden die Kriterien für Evans nur knapp erfüllt, da die Gesamtzahlen insgesamt sehr gering waren, sodass eine eindeutige Interpretation dieser Ergebnisse schwierig ist. Die Adverse Events Vitamin-D-Mangel und Hypertension sind die einzigen Ereignisse gewesen, die bei allen drei Anfragen auftraten. Der Vitamin-D-Mangel könnte ein Hinweis auf einen möglichen Einfluss der Medikamente auf den Knochenstoffwechsel sein.

3.2 „Citalopram and Ethinyl Estradiol“

In Deutschland leiden ca. 5% der Bevölkerung (das entspricht einer Zahl von ungefähr 4 Mio. Menschen) an einer Depression. Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer.[25] Dabei ist eine medikamentöse Therapie oft unumgänglich. Die heutzutage am häufigsten eingesetzten Antidepressiva kommen aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), wozu auch Citalopram gehört. Serotonin ist ein Neurotransmitter, im Volksmund auch als 'Glückshormon' bekannt, der nachdem er in den Synapsenspalt ausgeschüttet wird, als 5-Hydroxytryptophan, wieder in die Präsynapse aufgenommen wird und so nicht weiter zur Verfügung steht. Diesen Vorgang nennt man 'Reuptake'. Um ein Reuptake zu verhindern, werden die SSRIs eingesetzt. Diese führen nicht nur dazu, dass der Serotoninspiegel erhöht wird, sondern fördern zusätzlich die Bereitstellung von Serotonin.

3. Ergebnisse

Angesichts der Tatsache, dass Frauen doppelt so häufig betroffen sind wie Männer und eine Depression oft schon vor dem 30. Lebensjahr auftreten kann, fiel die Wahl des zweiten Medikaments auf ein Medikament mit hohen Verschreibungszahlen: die „Pille“. Ein Teil der Inhaltsstoffe der Kontrazeptiva ist das „Ethinyl Estradiol“. Dies ist ein synthetisches Estradiol, das eine längere Bioverfügbarkeit hat als natürliches, im Körper vorkommendes Estradiol. Der Wirkmechanismus des Hormons läuft über die negative Rückkopplung mit der Hypophyse mit einem Abfall der LH- und FSH-Sekretion, so dass die Follikelreifung, welche für die Befruchtung benötigt wird, gehemmt wird. Weiter bewirkt Estradiol, dass der Cervixkanal weiter verschlossen bleibt und auch das Cervixsekret zähflüssiger wird, so dass weniger Spermien hindurchdringen können. Die heutigen Kontrazeptiva bestehen meistens aus einem Anteil Estradiol und einem Gestagen als zweite Komponente. Der Anstieg von Gerinnungsparametern bei Einnahme der Ovulationshemmer wird dem Estradiol nachgesagt. Die Nebenwirkung der SSRIs und somit auch von Citalopram ist ein erhöhtes Blutungsrisiko. Ursache hierfür ist die blockierte Aufnahme von Serotonin in die Thrombozyten, weshalb die Hämostase verringert ablaufen kann. Eine klassische Interaktion zwischen Estradiol und Citalopram aufgrund dieser Grundeigenschaften liegt also nicht nahe. Gerade deshalb interessierte es mich aber, ob diese Eigenschaften sich gegenseitig aufheben oder ob eine Verstärkung in die eine oder andere Richtung zu erkennen ist. Daher stellte ich die Überlegung auf, ob sich bei Frauen die Anwendung von „Citalopram“ und „Ethinyl Estradiol“ gegenseitig so beeinflusst, dass die thrombotischen Ereignisse oder das Blutungsrisiko ansteigen oder ob es auch andere Adverse Events gibt, die durch die gemeinsame Einnahme auftreten und von Bedeutung sein können.

3. Ergebnisse

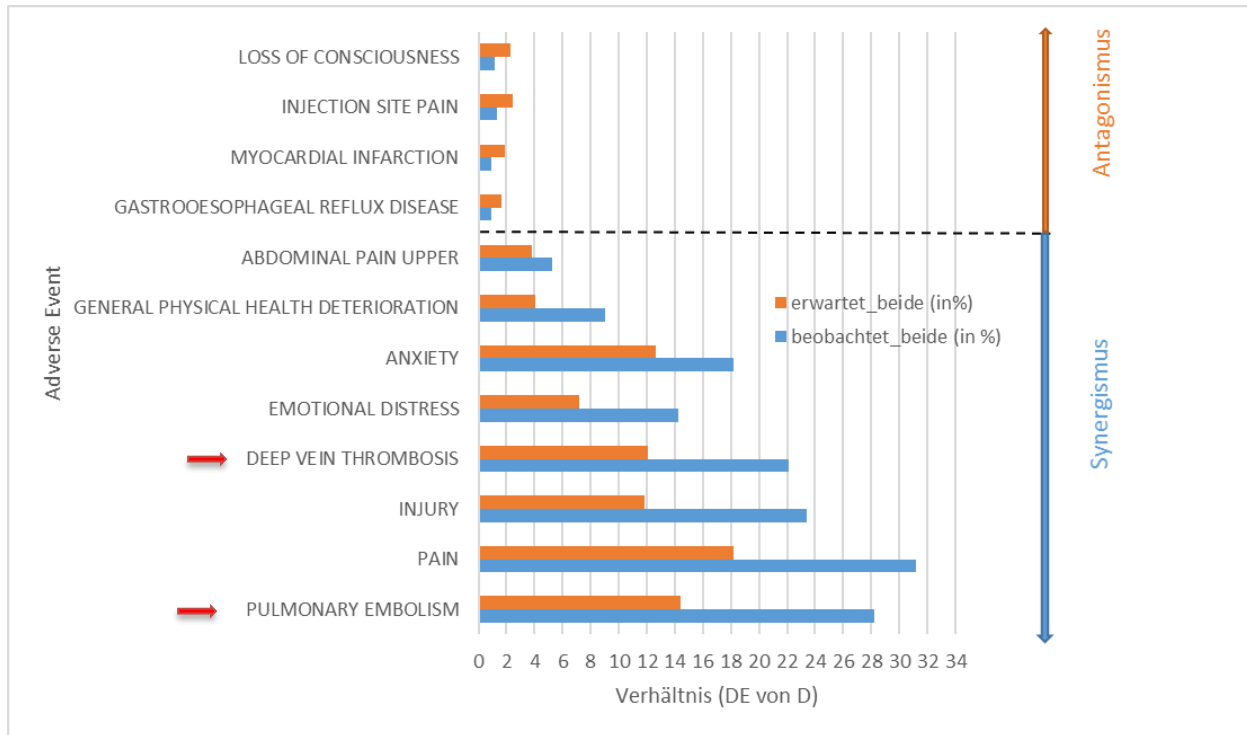


Abbildung 17: Adverse Events in OpenVigil FDA von Citalopram + Ethinyl Estradiol + Background correction for subpopulation: (patient.patientsex:2) ; Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird

Die Abfrage (Abb. 17) in OpenVigil FDA zeigte verschiedene Adverse Events sowohl im antagonistischen als auch im synergistischen Bereich. Zudem bestätigen diese Ergebnisse die Vermutung, dass beide Medikamente sich gegenseitig so beeinflussen, dass sie eine Verstärkung der Adverse Events „pulmonary embolism“ und „deep vein thrombosis“ zur Folge haben. Die Ergebnisse aus der Disproportionalitätsanalyse nach Evans, die in der Gesamttabelle dargestellt werden, bestätigen die gemachten Beobachtungen.

Die nachfolgende Analyse (Abb. 18) erfolgte in OpenVigil 2.1 analog zu den aufgetretenen Adverse Events bei der Abfrage in OpenVigil FDA.

3. Ergebnisse

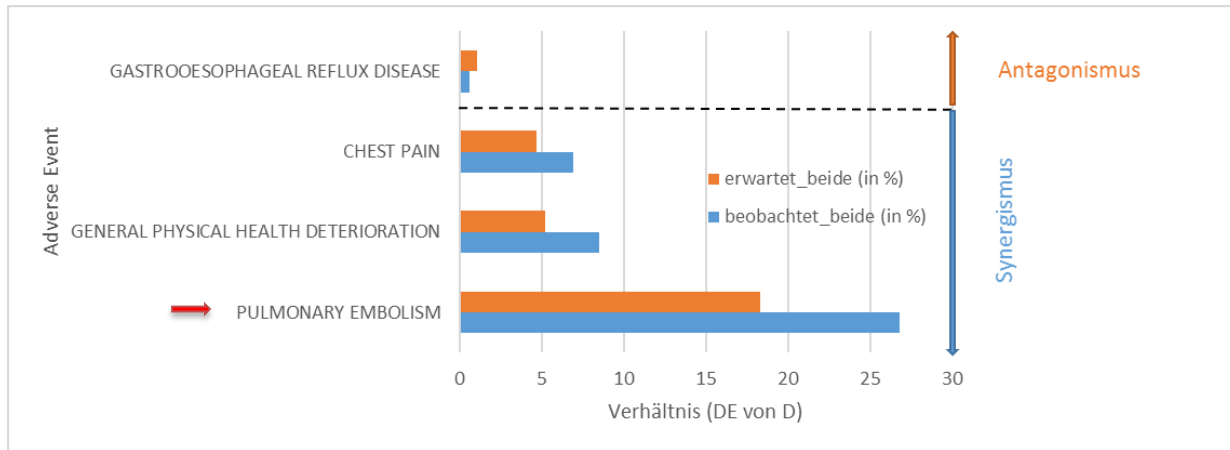


Abbildung 18: Analoge Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Citalopram+ Ethinyl Estradiol + Advanced search report.gndr_cod = 'F'; Roter Pfeil markiert das Adverse Event, auf das später detailliert eingegangen wird

Auch hier zeigen die Berechnungen in der Disproportionalitätsanalyse eindeutig, dass „pulmonary embolism“ ein Adverse Event ist, welches unter der obigen Medikamenteneinnahme vermehrt aufgetreten ist.

Die Abfrage (Abb.19) in OpenVigil 2.1, welche die Adverse Events nach „yes_ADR“ filterte, enthielt viele Adverse Events, die im Zusammenhang mit der Gallenblase stehen. Doch auch thrombotische Ereignisse nehmen eine Rolle in der Gruppe der Adverse Events ein, das Adverse Event „deep vein thrombosis“ fehlte dagegen. Das Adverse Event „pulmonary embolism“ zeigte auch hier ein deutliches synergistisches Signal. Der größte Unterschied in den Häufigkeiten ist eindeutig bei „cholecystitis chronic“ und „cholelithiasis“ zu erkennen.

3. Ergebnisse

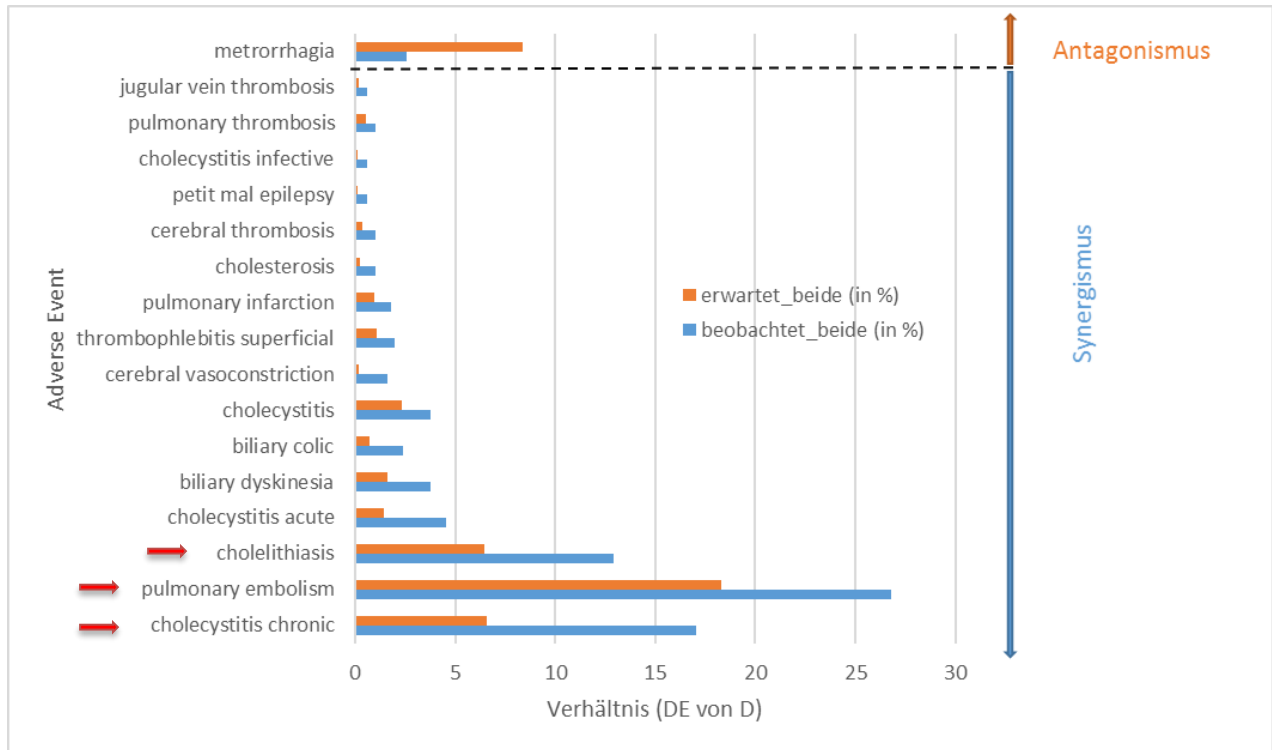


Abbildung 19: Pure Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Citalopram+ Ethinyl Estradiol + Advanced search report.gndr_cod = 'F'; „yes_ADR“; Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird

Entgegen der Differenz zwischen den beobachteten und erwarteten Häufigkeiten, führen die Kriterien nach Evans zu der Annahme, dass „metrorrhagia“ ein Signal für eine Interaktion ist.

Zusammengefasst in der nachfolgenden Tabelle (Tab. 8) zeigen diese Ergebnisse viele Signale für das vermehrte Auftreten von thrombotischen Ereignissen. Insbesondere der Gesamtvergleich macht deutlich, dass „pulmonary embolism“ bei allen drei Abfragen als Ergebnis für eine Interaktion gewertet werden kann. Interessant sind aber auch die Signale, die für einen Zusammenhang mit Nebenwirkungen, welche die Gallenblase betreffen, stehen.

3. Ergebnisse

Tabelle 8: Vergleich der Ergebnisse aus den Disproportionalitätsanalysen der 3 Abfragen zu Citalopram + Ethinyl Estradiol + Background correction for subpopulation: (patient.patientsex:2)

event	OpenVigilFDA		OpenVigil 2.1 an FDA		Open Vigil PUR	
	Chi²	PRR	Chi²	PRR	Chi²	PRR
			n	n	n	n
PULMONARY EMBOLISM	9421.31326	32.01573	315	26.19001912	3254.636496	26.19001912
PAIN	2511.90998	8.88895	348	No Data	No Data	No Data
INJURY	7776.36825	31.73257	263	No Data	No Data	No Data
DEEP VEIN THROMBOSIS	7741.36483	33.44258	248	No Data	No Data	No Data
EMOTIONAL DISTRESS	4131.18659	28.05397	160	No Data	No Data	No Data
ANXIETY	1582.67209	9.52799	205	No Data	No Data	No Data
GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	1542.85209	17.38521	101	643.238542	No Data	No Data
ABDOMINAL PAIN UPPER	145.49541	4.21242	60	No Data	No Data	No Data
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	1.68921	1.59816	10	0.036204	1.064417	No Data
MYOCARDIAL INFARCTION	0.86697	0.7165	10	No Data	No Data	No Data
INJECTION SITE PAIN	1.75506	0.69457	15	No Data	No Data	No Data
LOSS OF CONSCIOUSNESS	0.99583	1.37631	13	No Data	No Data	No Data
CHEST PAIN	No Data	No Data	No Data	4.878611675	No Data	No Data
CHOLECYSTITIS CHRONIC	No Data	No Data	No Data	No Data	7188.44197	88.576301
CHOLELITHIASIS	No Data	No Data	No Data	No Data	2087.862	34.814633
CHOLECYSTITIS ACUTE	No Data	No Data	No Data	No Data	1717.8489	81.892787
BILIARY DYSKINESIA	No Data	No Data	No Data	No Data	1356.36293	79.034859
BILIARY COLIC	No Data	No Data	No Data	No Data	965.790486	92.034014
CHOLECYSTITIS	No Data	No Data	No Data	No Data	535.406987	31.98569
CEREBRAL VASOCONSTRICTION	No Data	No Data	No Data	No Data	2514.10256	382.385702
THROMBOPHLEBITIS SUPERFICIAL	No Data	No Data	No Data	No Data	384.3424	45.20969089
PULMONARY INFARCTION	No Data	No Data	No Data	No Data	545.635209	70.853821
CHOLESTEROSIS	No Data	No Data	No Data	No Data	561.713598	146.8348935
CEREBRAL THROMBOSIS	No Data	No Data	No Data	No Data	157.367451	41.307097
PETIT MAL EPILEPSY	No Data	No Data	No Data	No Data	30.995747	17.2660126
CHOLECYSTITIS INFECTIVE	No Data	No Data	No Data	No Data	78.368658	40.42278245
PULMONARY THROMBOSIS	No Data	No Data	No Data	No Data	73.213969	20.291694
JUGULAR VEIN THROMBOSIS	No Data	No Data	No Data	No Data	113.100271	57.176343
METORRHAGIA	No Data	No Data	No Data	No Data	96.221267	9.969881

Gemeinsamkeiten bei gleicher Anfrage in OpenVigil 2.1, orientiert an den AEs aus OpenVigil FDA
 Ergebnisse aus gleicher Anfrage in OpenVigil 2.1 ohne Orientierung an AEs aus FDA (=unabhängige Anfrage)
 Datenunterschiede zwischen den Anfragen

3.3 „Fluoxetine and Ethinyl Estradiol“

Auch Fluoxetine gehört zu den häufig verordneten SSRIs. Eine chemische Verwandtschaft zu Citalopram besteht allerdings nicht. Im Gegensatz zu Citalopram hat Fluoxetine eine längere Halbwertszeit von vier bis sechs Tagen und ist vor allem auch Substrat und Hemmstoff des CYP2D6 (ein Cytochrom-P₄₅₀-Enzym). Die Analyse erfolgte unter dem Aspekt, dass vorwiegend weibliche Personen diese Medikamente einnehmen. Die nachfolgenden Grafiken (Abb.20 und Abb. 21) verdeutlichen dies.

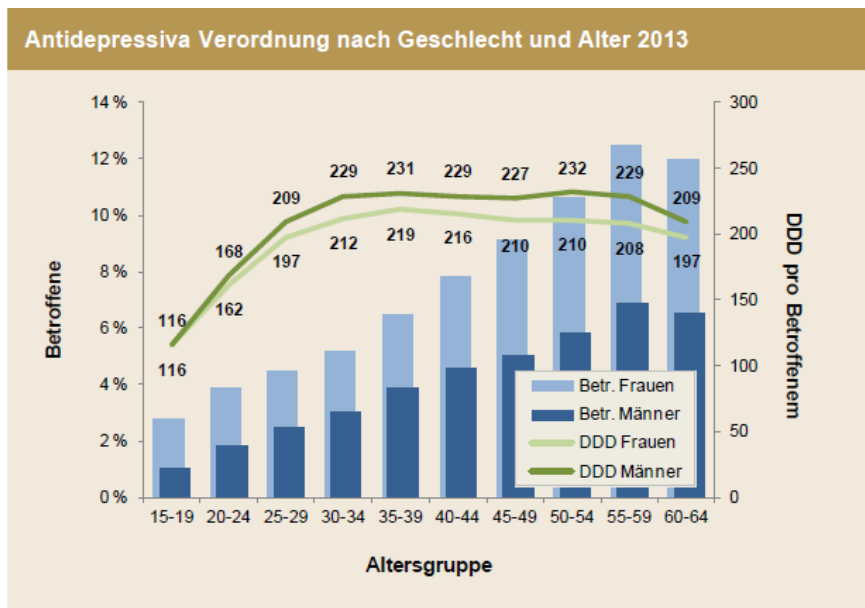


Abbildung 20: Verordnung von Antidepressiva von Erwerbspersonen versichert bei der Techniker Krankenkasse nach Geschlecht und Alter erhoben 2013, aus: *Depressionsatlas „Arbeitsunfähigkeit und Arzneimittelverordnungen“* [26]

3. Ergebnisse

Verordnung von Antidepressiva sowie von weiteren Arzneimitteln 2013

ATC Code	Wirkstoff	Männer		Frauen		Gesamt				
		DDD pro Jahr	Betr. [%]	DDD pro Betr.	DDD pro Jahr	Betr. [%]	DDD pro Jahr	Betr. [%]	DDD pro Betr.	
A-V	Alle Wirkstoffe	232,78	66,29 %	351,15	226,01	77,68 %	290,94	229,66	71,54 %	321,03
N	Nervensystem	16,78	13,95 %	120,28	24,15	20,34 %	118,72	20,17	16,89 %	119,42
N05, N06	Psychopharmaka	11,91	5,65 %	210,98	18,37	9,58 %	191,74	14,89	7,46 %	199,59
N06A	Antidepressiva	9,78	4,38 %	223,53	16,23	7,84 %	207,00	12,75	5,97 %	213,53
N06AA04	Clomipramin	0,05	0,04 %	137,73	0,07	0,05 %	131,93	0,06	0,04 %	134,57
N06AA05	Opipramol	0,54	0,73 %	73,60	1,00	1,47 %	68,17	0,75	1,07 %	70,18
N06AA06	Trimipramin	0,14	0,30 %	47,39	0,24	0,59 %	40,35	0,19	0,43 %	42,97
N06AA09	Amitriptylin	0,37	0,43 %	85,27	0,69	0,95 %	71,86	0,51	0,67 %	76,49
N06AA12	Doxepin	0,20	0,29 %	69,40	0,23	0,41 %	55,86	0,21	0,34 %	61,96
N06AA21	Maprotilin	0,01	0,01 %	101,67	0,01	0,01 %	105,73	0,01	0,01 %	103,81
→ N06AB03	Fluoxetin	0,47	0,17 %	267,98	1,29	0,48 %	268,66	0,84	0,31 %	268,46
→ N06AB04	Citalopram	2,56	1,13 %	227,04	4,26	1,94 %	218,97	3,34	1,50 %	222,24
N06AB05	Paroxetin	0,50	0,19 %	266,80	0,66	0,27 %	243,05	0,57	0,23 %	253,71
N06AB06	Sertralin	0,80	0,26 %	311,77	1,43	0,47 %	304,79	1,09	0,35 %	307,50
N06AB10	Escitalopram	0,50	0,20 %	252,37	0,84	0,35 %	238,86	0,65	0,27 %	244,20
N06AP01	Johanniskraut*	0,31	0,18 %	176,32	0,79	0,47 %	168,09	0,53	0,31 %	170,61
N06AP51	Johanniskraut, Kombinationen*	0,00	0,00 %	10,26	0,00	0,00 %	16,43	0,00	0,00 %	15,32

Abbildung 21: Auszug aus den Verordnungszahlen von Antidepressiva und weiteren Arzneimitteln 2013 von Erwerbspersonen versichert bei der Techniker Krankenkasse, aus: Depressionsatlas „Arbeitsunfähigkeit und Arzneimittelverordnungen“ [26]; DDD=die Zahl der durchschnittlich je Erwerbsperson jährlich verordneten „Defined Daily Doses“ (DDD), Betr.= Raten der von den genannten Arzneiverordnungen innerhalb eines Jahres betroffenen Erwerbspersonen (in Prozent), DDD pro Betr.= die durchschnittliche Anzahl der verordneten Tagesdosen bezogen ausschließlich auf die betroffenen Personen; roter und blauer Pfeil markieren für den schnellen Überblick Fluoxetine (rot) und Citalopram (blau)

Die Anzahl der weiblichen Patienten, die Antidepressiva einnehmen, ist leicht höher als die der männlichen Patienten. Die Tagesdosis der Antidepressiva ist jedoch bei weiblichen Patienten geringer als bei männlichen.

Ausgehend von dieser Grundannahme testete ich die beiden Medikamente in Kombination bei Frauen, um herauszufinden, ob es Signale für bestimmte Interaktionen gibt.

3. Ergebnisse

Stellt man nun eine Abfrage, in der man die Adverse Events aus der FDA Anfrage als Vergleich nimmt, erhält man folgende Ergebnisse (Abb. 22).

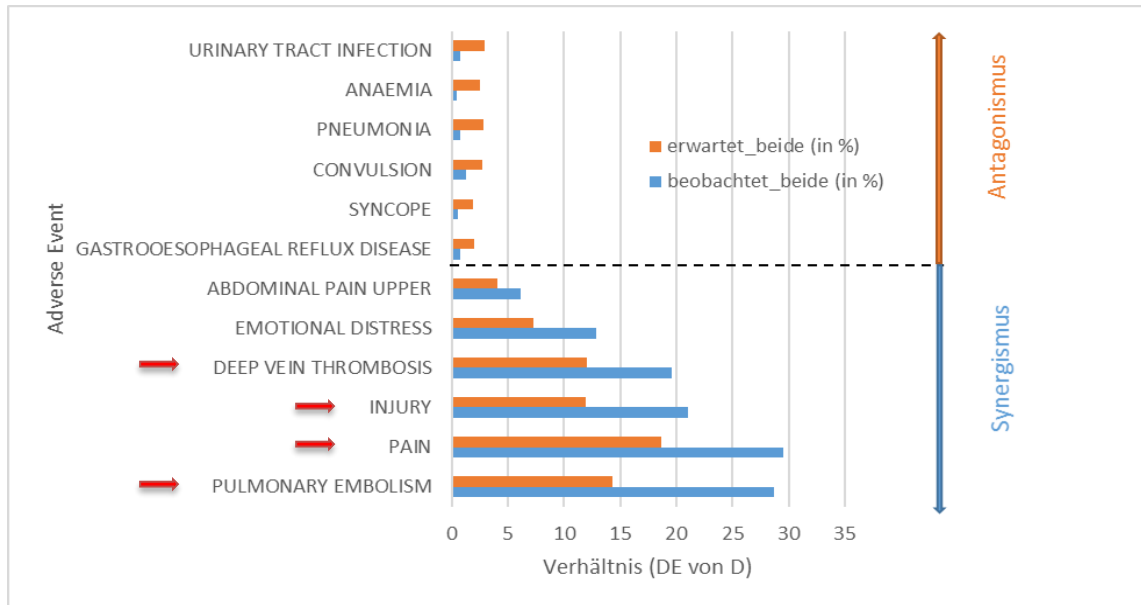


Abbildung 22: Adverse Events in OpenVigil FDA von Fluoxetine + Ethinyl Estradiol + background correction for subpopulation (patient.patientsex:2) ; Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird

Die größten Unterschiede zwischen den Häufigkeiten fanden sich bei „pulmonary embolism“, „pain“, „injury“ und „deep vein thrombosis“. Die Berechnungen für die Disproportionalitätsanalyse zeigten hohe Werte für die Kriterien nach Evans. Folglich können diese Adverse Events mögliche Interaktionen darstellen. Bei den Adverse Events im antagonistischen Bereich stimmten auch die Berechnungen für χ^2 , PRR und n mit der Beobachtung aus dem Diagramm überein: diese erfüllen nicht die Kriterien nach Evans. Daher ist hier mit keinen weiteren Signalen für einen Zusammenhang zwischen Adverse Event und den beiden Medikamenten zu rechnen.

Im direkten Vergleich mit den analogen Adverse Events ergab sich bei einer Abfrage in OpenVigil 2.1 folgendes Diagramm (Abb. 23).

3. Ergebnisse

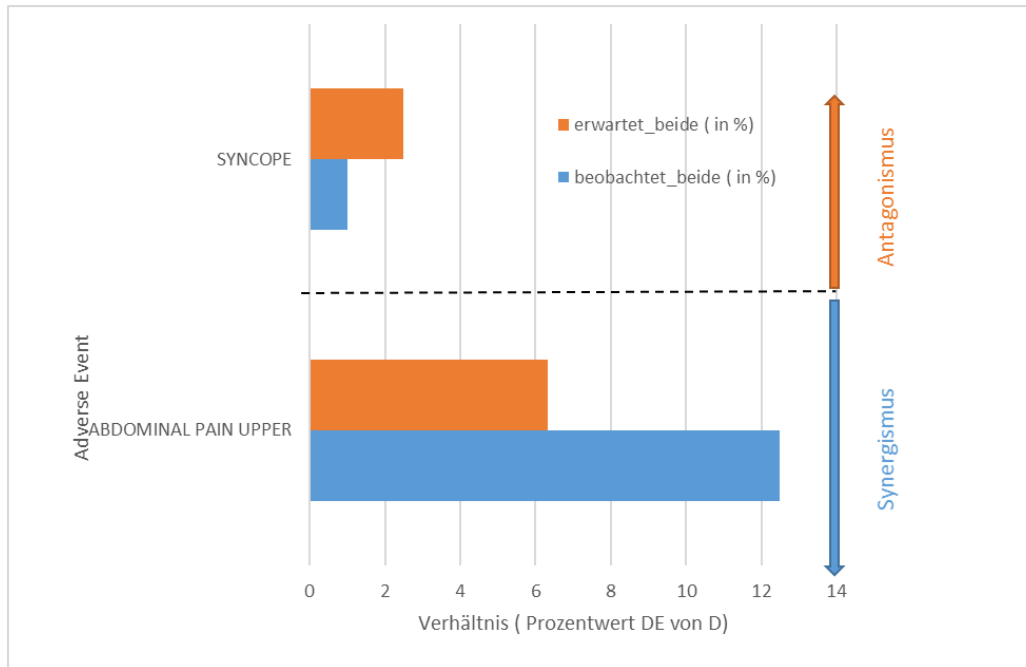


Abbildung 23: Analoge Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Fluoxetine + Ethinyl Estradiol +Advanced search report.gndr_cod = 'F'

Ähnlich wie bei der Abfrage zu Citalopram und Ethinyl Estradiol ist eine Differenz bei „abdominal pain upper“ zu erkennen. Andere Ereignisse zeigten keine Tendenz dafür, dass sie häufiger als erwartet auftraten. Die Disproportionalitätsanalyse bestätigte diese Darstellung. Nur bei „abdominal pain upper“ ergaben sich signifikante Zahlen, die als Signal für eine Interaktion betrachtet werden können. Alle anderen Werte waren vernachlässigbar klein und stellten somit kein Signal dar.

3. Ergebnisse

Ein anderes Resultat entstand bei einer Abfrage (Abb. 24) in OpenVigil 2.1, bei der nur nach den „yes_ADR“ Ereignissen gefiltert wurde.

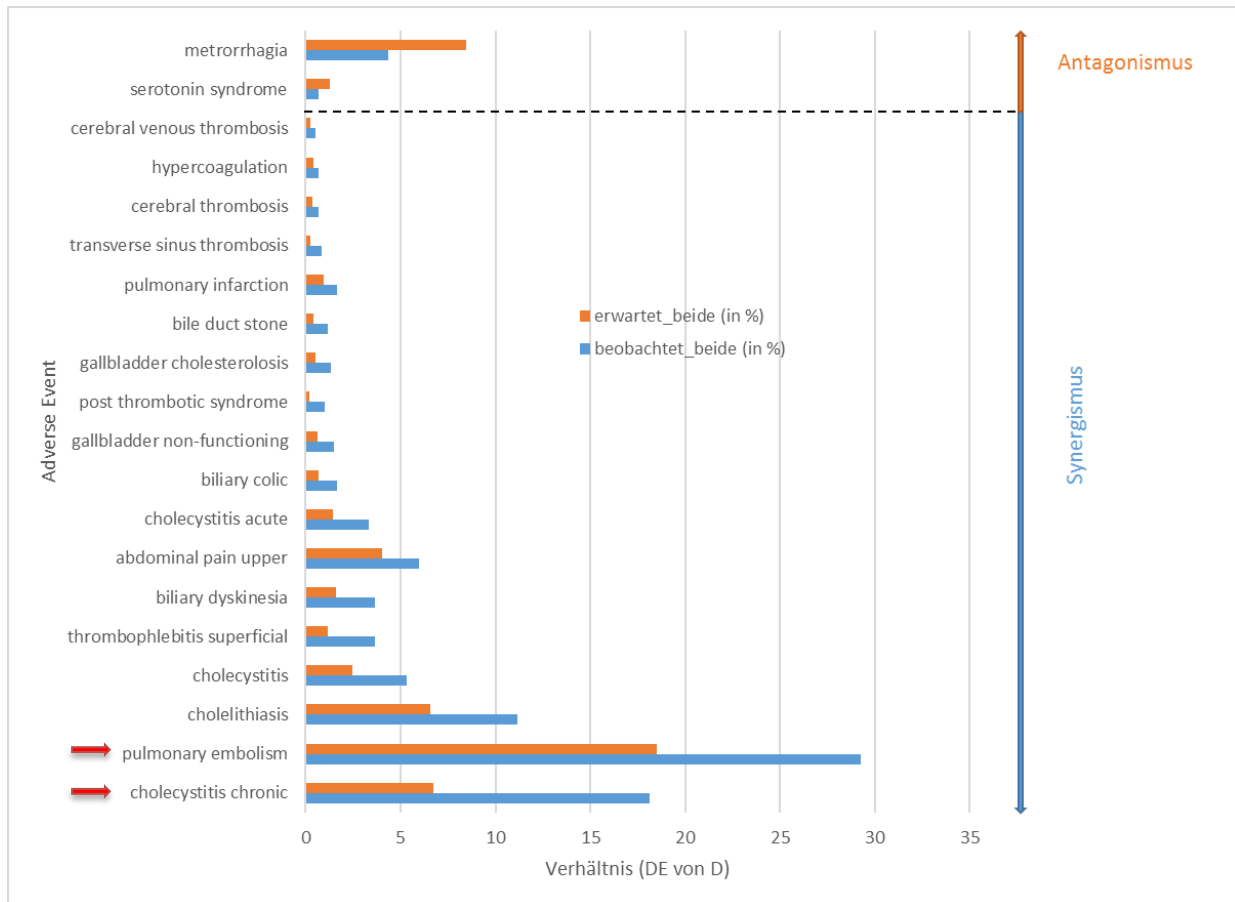


Abbildung 24: Pure Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Fluoxetine + Ethinyl Estradiol + Advanced search report.gndr_cod = 'F'; „yes_ADR“; Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird

Verglichen mit Citalopram und Ethinyl Estradiol traten auch hier sowohl viele thrombotische Ereignisse auf, als auch Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Gallenblase stehen. Hohe Werte wurden für „pulmonary embolism“ und „cholecystitis chronic“ erwartet. Die Ergebnisse fordern aber eine weitergehende Untersuchung der anderen thrombotischen Ereignisse und die Auswirkungen auf die Funktion der Gallenblase. Aus den Disproportionalitätsanalysen ist

3. Ergebnisse

ersichtlich, dass die Kriterien nach Evans erfüllt werden und somit als Signal für eine mögliche Interaktion gelten können.

Tabelle 9: Vergleich der Ergebnisse aus den Disproportionalitätsanalysen der 3 Abfragen zu Fluoxetine + Ethinyl Estradiol + background correction for subpopulation (patient.patientsex:2)

event	OpenVigilFDA		OpenVigil 2.1 an FDA		OpenVigil PUR	
	Chi²	PRR	Chi²	PRR	Chi²	PRR
			n	n	n	n
PULMONARY EMBOLISM	10915.16781	31.72487	369	No Data	4679.41031	28.6980895
PAIN	2446.19669	8.15471	378	No Data	No Data	No Data
INJURY	6852.06723	27.51502	270	No Data	No Data	No Data
DEEP VEIN THROMBOSIS	6516.6869	28.33324	249	No Data	No Data	No Data
EMOTIONAL DISTRESS	3669.79233	24.4354	165	No Data	No Data	No Data
ABDOMINAL PAIN UPPER	220.55582	4.62585	78	145.855143	5.986695	5.986695
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DI	0.16086	1.21444	9	No Data	No Data	No Data
SYNCOPE	0.07629	0.84407	7	0.946738	1.645188	No Data
CONVULSION	0.84386	1.3015	16	No Data	No Data	No Data
PNEUMONIA	3.07376	0.57568	11	No Data	No Data	No Data
ANAEMIA	5.92721	0.33741	5	No Data	No Data	No Data
URINARY TRACT INFECTION	0.47551	0.78162	11	0.72149	0.54748346	3
DRUG DOSE OMISSION	No Data	No Data	No Data	0.792672	0.536019	3
ALOPECIA	No Data	No Data	No Data	1.356707	0.266788	1
CHOLECYSTITIS CHRONIC	No Data	No Data	No Data	No Data	No Data	16843.3946
CHOLELITHIASIS	No Data	No Data	No Data	No Data	No Data	2566.08675
CHOLECYSTITIS	No Data	No Data	No Data	No Data	No Data	1670.1702
THROMBOPHLEBITIS SUPERFICIAL	No Data	No Data	No Data	No Data	No Data	2425.23453
BILIARY DYSKINESIA	No Data	No Data	No Data	No Data	No Data	2642.25237
CHOLECYSTITIS ACUTE	No Data	No Data	No Data	No Data	No Data	1399.57964
BILIARY COLIC	No Data	No Data	No Data	No Data	No Data	821.352673
GALLBLADDER NON FUNCTIONING	No Data	No Data	No Data	No Data	No Data	531.43437
POST THROMBOTIC SYNDROME	No Data	No Data	No Data	No Data	No Data	980.184532
GALLBLADDER CHOLESTEROLOSIS	No Data	No Data	No Data	No Data	No Data	585.851343
BILE DUCT STONE	No Data	No Data	No Data	No Data	No Data	348.31111
PULMONARY INFARCTION	No Data	No Data	No Data	No Data	No Data	407.2262
TRANSVERSE SINUS THROMBOSIS	No Data	No Data	No Data	No Data	No Data	388.259566
CEREBRAL THROMBOSIS	No Data	No Data	No Data	No Data	No Data	101.451513
HYPERCOAGULATION	No Data	No Data	No Data	No Data	No Data	76.899899
CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS	No Data	No Data	No Data	No Data	No Data	88.602982
SEROTONIN SYNDROME	No Data	No Data	No Data	No Data	No Data	92.762657
METrorrhagia	No Data	No Data	No Data	No Data	No Data	14.204812
	No Data	No Data	No Data	No Data	No Data	6.732019
	No Data	No Data	No Data	No Data	No Data	16.632552
						26

Gemeinsamkeiten bei gleicher Anfrage in OpenVigil 2.1., orientiert an den AEs aus OpenVigil FDA
 Ergebnis aus gleicher Anfrage in OpenVigil 2.1 ohne Orientierung an AEs aus FDA (=unabhängige Anfrage)
 Datenunterschiede zwischen den Anfragen

3. Ergebnisse

Insgesamt lässt sich durch diese Diagramme und auch in der Gegenüberstellung der Disproportionalitätsanalysen (Tab. 9) die anfängliche Vermutung bestätigen, dass bei einer gleichzeitigen Einnahme von Fluoxetine und Ethinyl Estradiol mehr thrombotische Ereignisse auftreten. Der Zusammenhang mit der Gallenblase und auch die Ähnlichkeit der Ergebnisse zu der Kombination von Citalopram und Ethinyl Estradiol ziehen eine weitere notwendige Analyse nach sich.

3.5 „Zoledronate and Goserelin“

Nicht nur in der Therapie der Osteoporose werden Bisphosphonate eingesetzt, sondern auch in der Tumorthherapie, um Knochenmetastasen solider Tumoren zu vermeiden oder aufzuhalten. Diese werden vor allem in der Onkologie bei Prostata- und Mammakarzinomen angewandt. Goserelin hingegen (Handelsname Zoladex) ist eine Gonadotropes Releasing Hormon (GnRH)- Analogon und führt im Anfangsstadium zu einer erhöhten Estrogenausschüttung, später dann aber aufgrund der Dauerstimulation der Hypophyse zu einem verringerten Spiegel an LH und FSH und somit auch zu einem geringeren Estrogenspiegel. Dies ist ausschlaggebend für den Einfluss auf das Wachstum des Tumors, der von Estrogen abhängig ist. Denn wie zuvor beschrieben, hat das Estrogen auch einen Einfluss auf den Knochenmetabolismus. Da Knochenmetastasen bei Prostata- und Mammakarzinomen häufig sind, greift man in der adjuvanten Therapie auch auf die Wirkung von Bisphosphonaten zurück. Zoledronate ist ein stickstoffhaltiges Bisphosphonat, das intravenös verabreicht wird.

Für die nachfolgende Anfrage wurden Patientinnen in Betracht gezogen, die an einem Mammakarzinom leiden und Zoledronate sowie Goserelin einnehmen. Die Frage nach einer Interaktion sollte dahingehend betrachtet werden, ob es unter der Einnahme vermehrt zum Auftreten von Osteonekrosen, insbesondere von Osteonekrosen des Kiefers kam. Bei der Abfrage (Abb. 25) in OpenVigil FDA gab es eine große Anzahl von Adverse Events, die als Signal für eine Interaktion stehen können.

3. Ergebnisse

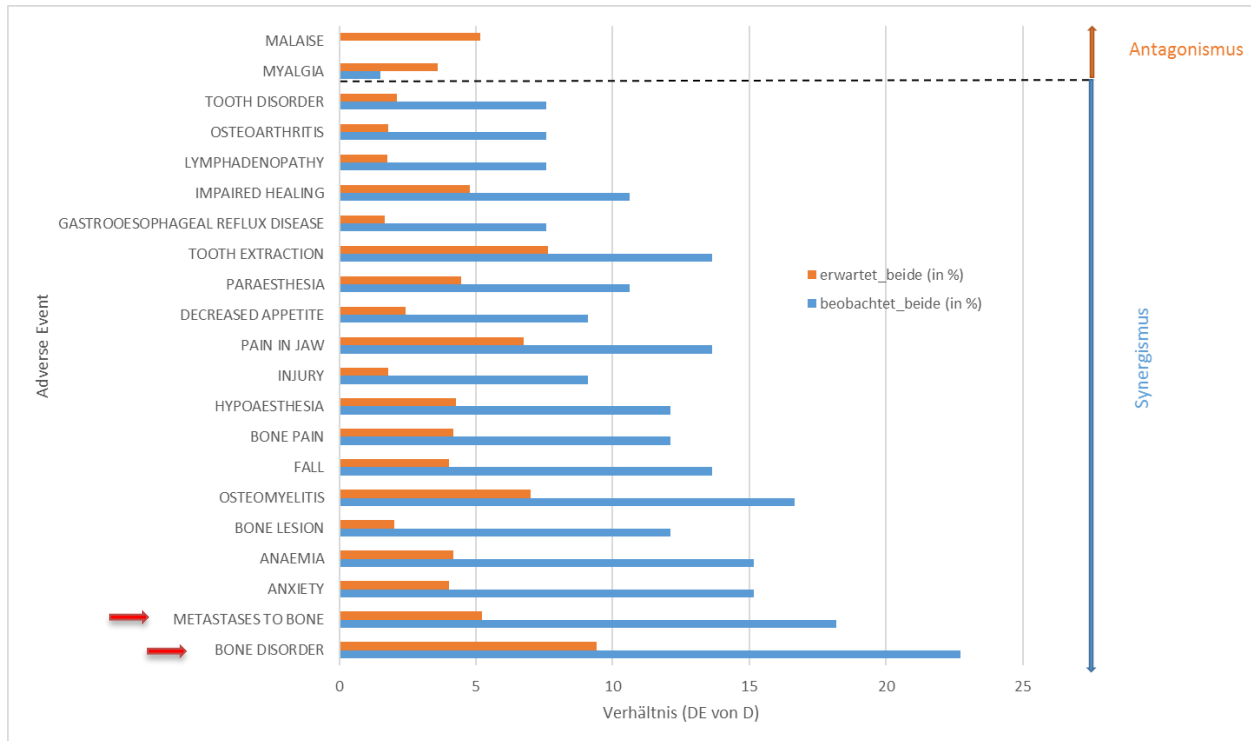


Abbildung 25: Adverse Events in OpenVigil FDA von Zoledronate + Goserelin + background correction for subpopulation: (patient.patientsex:2 + AND+patient.drug.drugindication.exact:(%22BREAST CANCER%22)) ; Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird

Auffällig war, dass „metastases to bone“ und „bone disorder“ deutliche Unterschiede zwischen den erwarteten und beobachteten Häufigkeiten zeigten. Insgesamt fallen hier Ereignisse auf, die im Zusammenhang mit dem Knochen stehen und eine mögliche Assoziation mit den Medikamenten darstellen können.

3. Ergebnisse

Die erste Analyse erfolgte in OpenVigil FDA. Viele der Adverse Events ließen sich in OpenVigil 2.1 nicht reproduzieren (Abb. 26).

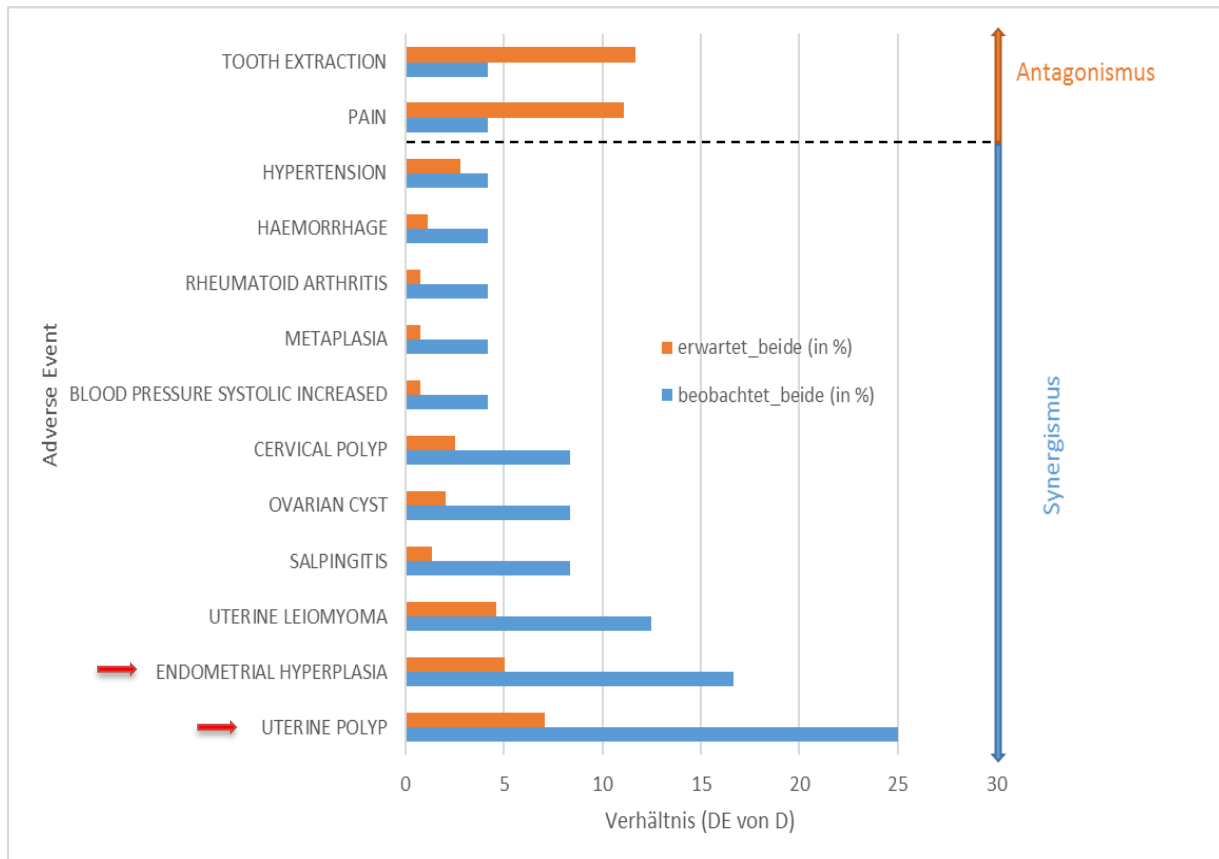


Abbildung 26: Analoge Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Zoledronate + Goserelin + Advanced search report.gndr_cod = 'F' AND public.used.indi_pt = 'breast cancer'; Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird '

Wenn man sich die Unterschiede zwischen den Häufigkeiten veranschaulicht, fallen die Adverse Events „uterine polyp“ (Gebärmutterpolyp) und „endometrial hyperplasia“ (Hyperplasie des Endometriums) auf. Einen Hinweis auf ein Signal, dass Osteonekrosen auftreten, ist nicht zu erkennen. Dafür erscheint die Blutungsgefahr erhöht und es wurden weniger Zahnextraktionen beobachtet als tatsächlich erwartet.

3. Ergebnisse

Die Disproportionalitätsanalyse errechnete nur bei „uterine polyp“, „endometrial hyperplasia“ und „uterine leiomyoma“ Werte, die für eine mögliche Interaktion sprechen könnten, alle anderen Werte erfüllen nicht die Kriterien nach Evans.

Führt man eine Abfrage durch, bei der man nur die „yes_ADR“-Ergebnisse betrachtet, erhält man folgendes Diagramm (Abb. 27):

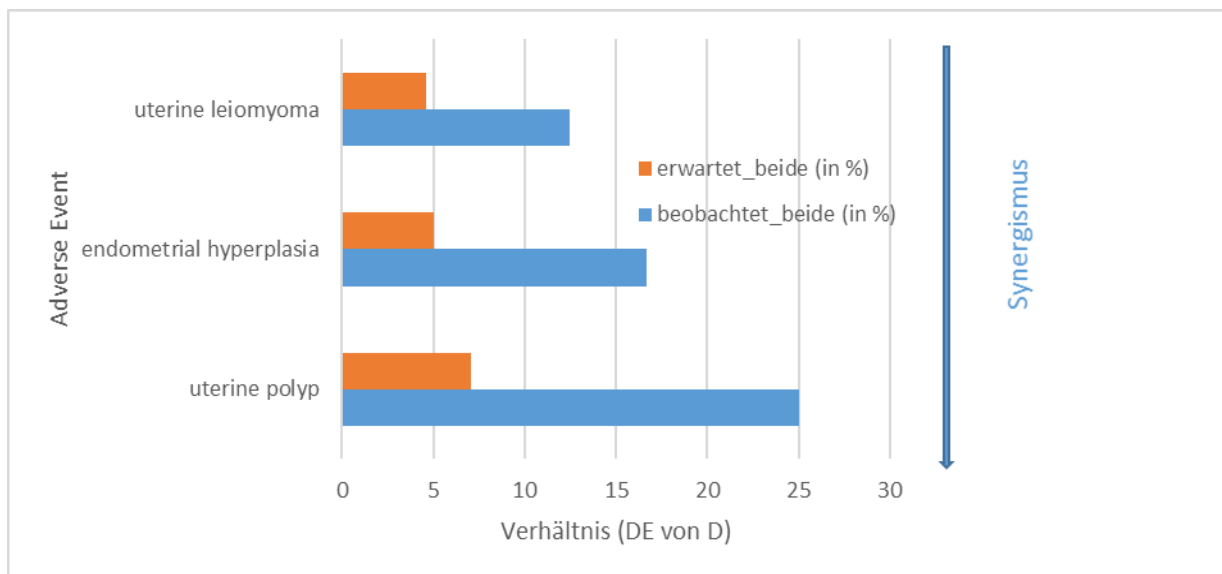


Abbildung 27: Pure Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Zoledronate + Goserelin + Advanced search report.gndr_cod = 'F' AND public.used.indi_pt = 'breast cancer!'; „yes_ADR“

Signale für einen Antagonismus sind nicht zu erkennen, d.h. alle diese Ereignisse weisen darauf hin, dass es hier (Abb. 27) einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Adverse Events und der Einnahme von Zoledronate und Goserelin gibt.

Es gibt ein klares Signal für einen möglichen Zusammenhang zwischen den drei Adverse Events und den beiden Medikamenten, allerdings lagen die Gesamtzahlen zwischen drei und sechs.

3. Ergebnisse

Tabelle 10: Vergleich der Ergebnisse aus den Disproportionalitätsanalysen der 3 Abfragen zu Zoledronate + Goserelin + background correction for subpopulation:(patient.patientsex:2 + AND+patient.drug.drugindication.exact:(%22BREAST CANCER%22))

event	OpenVigilFDA		OpenVigil 2.1 an FDA		OpenVigil PUR	
	Chi²	PRR	Chi²	PRR	Chi²	PRR
BONE DISORDER	295,07811	23,57739	No Data	No Data	No Data	No Data
METASTASES TO BONE	202,54396	20,79647	No Data	No Data	No Data	No Data
ANXIETY	100,96284	14,76448	No Data	No Data	No Data	No Data
ANAEMIA	59,31851	59,31851	No Data	No Data	No Data	No Data
BONE LESION	400,47503	64,37002	No Data	No Data	No Data	No Data
OSTEOMYELITIS	230,20879	25,72574	No Data	No Data	No Data	No Data
FALL	59,89172	9,4456	No Data	No Data	No Data	No Data
BONE PAIN	37,47931	7,26758	No Data	No Data	No Data	No Data
HYPOAESTHESIA	50,78101	9,2271	No Data	No Data	No Data	No Data
INJURY	198,84632	44,07947	No Data	No Data	No Data	No Data
PAIN IN JAW	141,48414	20,0758	No Data	No Data	No Data	No Data
DECREASED APETITE	19,326	5,7768	No Data	No Data	No Data	No Data
PARAESTHESIA	37,00611	8,1292	No Data	No Data	No Data	No Data
TOOTH EXTRACTION	144,03523	20,41264	7,8957	35,449247	No Data	No Data
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	67,81087	19,31101	No Data	No Data	No Data	No Data
IMPAIRED HEALING	88,1569	16,95769	No Data	No Data	No Data	No Data
LYMPHADENOPATHY	77,85637	21,94433	No Data	No Data	No Data	No Data
OSTEOARTHRITIS	54,85505	15,94069	No Data	No Data	No Data	No Data
TOOTH DISORDER	106,8253	29,64409	No Data	No Data	No Data	No Data
MYALGIA	0,12121	0,88236	No Data	No Data	No Data	No Data
UTERINE POLYP	No Data	No Data	No Data	No Data	5617,439165	1133,633508
ENDOMETRIAL HYPERPLASIA	No Data	No Data	No Data	No Data	4068,001768	1355,392801
UTERINE LEIOMYOMA	No Data	No Data	No Data	No Data	267,520293	130,9093108
SALPINGITIS	No Data	No Data	No Data	No Data	1514,828657	1374,755556
OVARIAN CYST	No Data	No Data	No Data	No Data	66,641672	61,84633
CERVICAL POLYP	No Data	No Data	No Data	No Data	1781,68273	1621,902622
BLOOD PRESSURE SYSTOLIC INCREASED	No Data	No Data	No Data	No Data	13,613885	58,393743
METAPLASIA	No Data	No Data	No Data	No Data	249,624785	1016,544601
RHEUMATOID ARTHRITIS	No Data	No Data	No Data	No Data	0,974066	7,328865
HAEMORRHAGE	No Data	No Data	No Data	No Data	1,231013	8,425714
HYPERTENSION	No Data	No Data	No Data	No Data	0,174142	3,567176
PAIN	No Data	No Data	No Data	No Data	0,160455	1,154776

Gemeinsamkeiten bei gleicher Anfrage in OpenVigil 2.1, orientiert an den AEs aus OpenVigil FDA
 Ergebnisse aus gleicher Anfrage in OpenVigil 2.1 ohne Orientierung an AEs aus FDA (=unabhängige Anfrage)
 Datenunterschiede zwischen den Anfragen

3. Ergebnisse

Die Frage nach einer erhöhten Anzahl von Osteonekrosen muss verneint werden, denn dafür liegen keine Anhaltspunkte vor. Insgesamt unterschieden sich die Ergebnisse aus den Abfragen in OpenVigil 2.1 und OpenVigil FDA deutlich untereinander (Tab. 10). Überschneidungen gab es zwar bei dem Adverse Event „tooth extraction“, aber ansonsten enthielt OpenVigil 2.1 in Anlehnung an OpenVigil FDA eine hohe Anzahl anderer Adverse Events. OpenVigil FDA selbst ermittelte eine große Menge Adverse Events, die vor allem im Zusammenhang mit dem Knochen stehen und damit die anfängliche Untersuchungsthese stützen. Bei einer unabhängigen Anfrage in OpenVigil 2.1 gab es Ereignisse, die als Signal für eine Verstärkung durch die Medikamenteneinnahme sprechen. Diese Adverse Events lassen sich dem weiblichen Geschlechtsorgan zuordnen, nämlich der Vergrößerung der Schleimhäute und anderen Zellvermehrungen. Hier müssen die mögliche Ursache und der Einfluss der Medikamente weiter untersucht werden.

3.6 „Zoledronate and Rituximab“

Bei der rheumatoiden Arthritis wurden lange Zeit die Bisphosphonate erprobt, bis man ihren Nutzen nachweisen konnte.[27] Die Ursachen der rheumatoiden Arthritis sind noch nicht vollständig geklärt. Sicher ist, dass es eine familiäre Prädisposition gibt. Rituximab wird im Gegensatz zu Zoledronat konventionell bei rheumatoider Arthritis eingesetzt. Voraussetzung für die Wirkung des Rituximab ist ein CD20 Oberflächenantigen, das auf B-Lymphozyten sitzt, denn Rituximab fungiert als Antikörper und löst so die zelleigene Immunantwort aus. Zusätzlich kann Rituximab die positive Zelle auch abtöten. Da es bei OpenVigil 2.1 keine Einträge zu möglichen Adverse Events bei den beiden Medikamenten mit der Indikation „rheumatoid arthritis“ gibt, wurden die Analysen ohne background correction (Hintergrundkorrektur) durchgeführt.

Zunächst wurden die Ereignisse aus OpenVigil FDA für einen direkten Vergleich mit OpenVigil 2.1 herangezogen. Die Abfrage in OpenVigil FDA (Abb. 28) ergab ein großes Angebot an aufgetretenen Adverse Events, u.a. thrombotische Ereignisse.

3. Ergebnisse

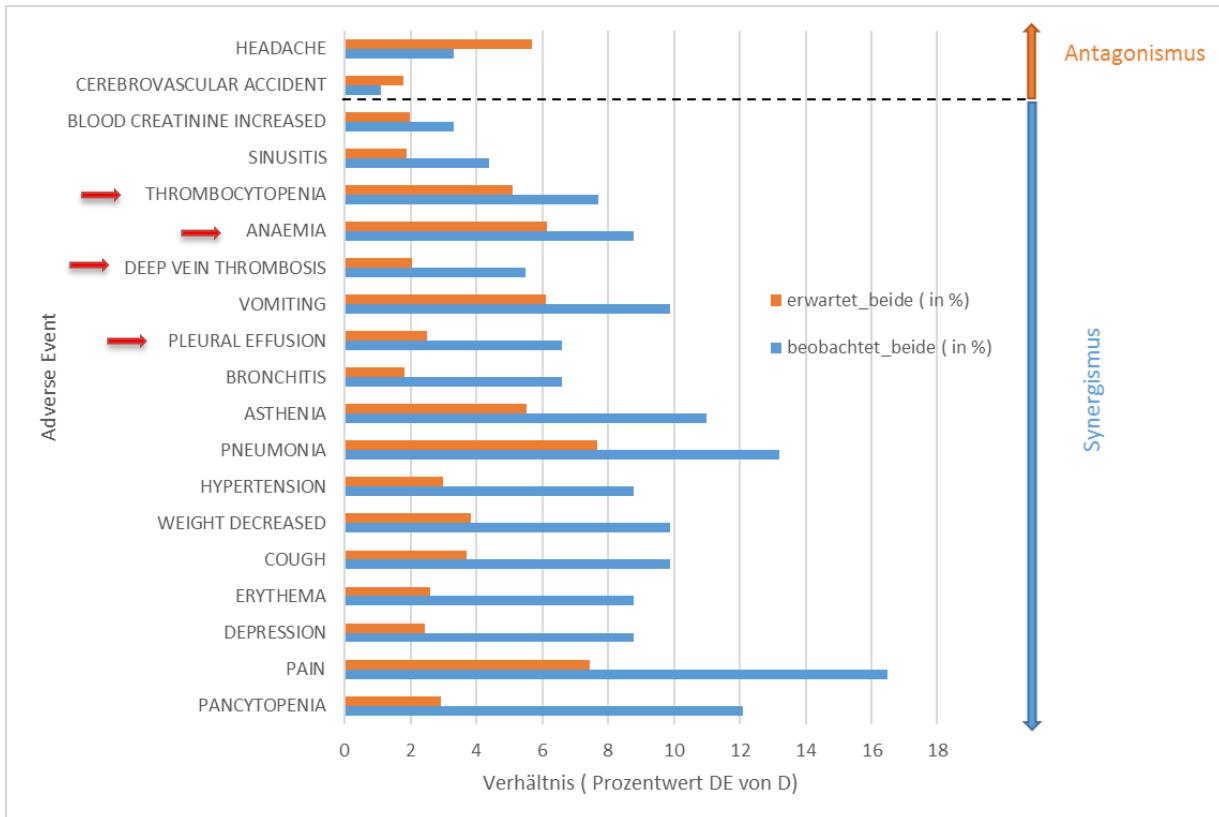


Abbildung 28: Adverse Events in OpenVigil FDA von Zoledronate + Rituximab + No background correction for subpopulation used; Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird

Die Ergebnisse lassen sich nur schwer in Gruppen einteilen, einzig der Einfluss auf verschiedene Blutparameter ist erkennbar. Einen großen Unterschied zwischen den Häufigkeiten zeigt „pancytopenia“. Aber auch „anaemia“, „thrombocytopenia“, „pleural effusion“ und „deep vein thrombosis“ sind Anzeichen dafür, dass in diesem Bereich eine Interaktion vorliegen könnte.

Die Gesamtwerte für n waren alle hoch genug, so dass die Evans Kriterien einen guten Anhaltspunkt dafür bieten, dass hier mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Interaktion vorliegt.

3. Ergebnisse

Im direkten Vergleich mit OpenVigil 2.1 ergaben die Ergebnisse ein weniger ausgeprägtes Bild von Adverse Events (Abb. 29).

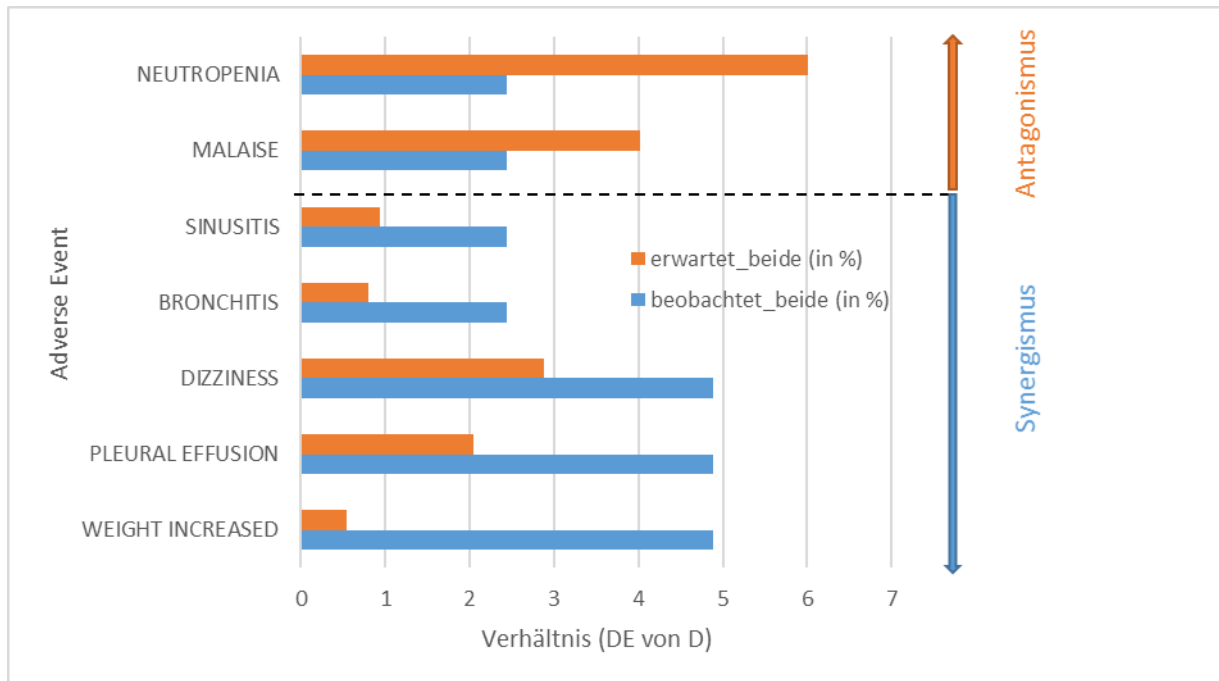


Abbildung 29: Analoge Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Zoledronate + Rituximab + NO Advanced Search

Die Disproportionalitätsanalysen bestätigen keine der aufgezeigten Adverse Events, da die Evans' Kriterien nicht erfüllt werden. Daher können keine möglichen Signale für einen Zusammenhang von Osteonekrosen mit den beiden Medikamenten gefunden werden.

3. Ergebnisse

Eine Abfrage (Abb. 30) in OpenVigil 2.1 mit der Filterung nach „yes_ADR“ ergab folgendes Diagramm:

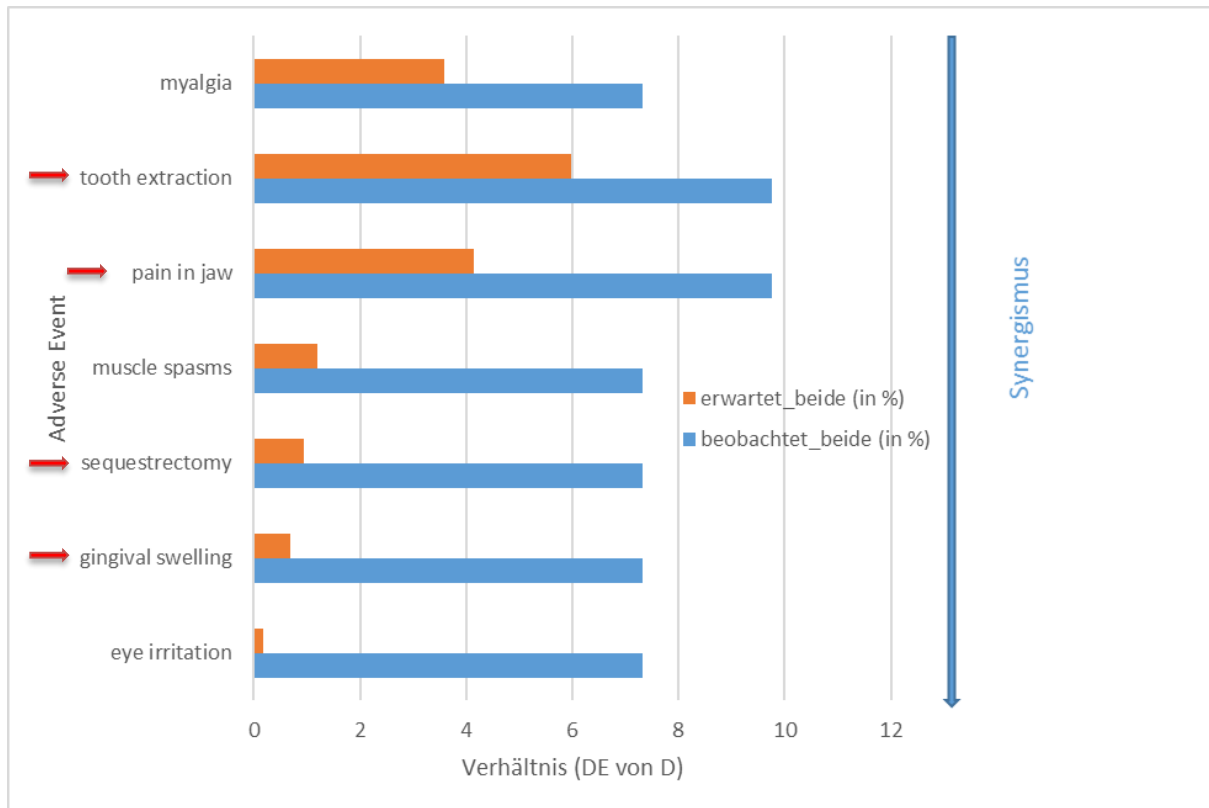


Abbildung 30: Pure Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Zoledronate + Rituximab + no Advanced Search; „yes_ADR“ ; Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird

Es sind keine antagonistischen Signale festzustellen. Im Gegensatz zu den anderen beiden Diagrammen erkennt man Ereignisse, die auf den Kieferbereich Bezug nehmen, weshalb dies ein verdeckter Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen den Medikamenten und „osteonecrosis of jaw“ sein kann. Dieses Adverse Event kann sich auch schon als „sequestrectomy“ darstellen, wobei dies eher eine Folge in Form einer Operation ist. Auch hier (Abb. 30) war weder ein direkter Nachweis von „osteonecrosis“, noch von „jaw“ zu erkennen. Die Adverse Events „gingival swelling“, „tooth extraction“ und „pain in jaw“ sind dagegen viel eindeutiger. Diese Informationen unterstützen den Anfangsverdacht, dass Zoledronate und Rituximab Einfluss auf den Kiefer(knochen) haben könnten.

3. Ergebnisse

Der Vergleich der drei Abfragen ergibt nachfolgende Übersichtstabelle (Tab. 11).

Tabelle 11: Vergleich der Ergebnisse aus den Disproportionalitätsanalysen der 3 Anfragen zu Zoledronate + Rituximab + No background correction for subpopulation used

event	OpenVigilFDA		OpenVigil 2.1 an FDA		OpenVigil PUR	
	Chi²	PRR	n	Chi²	PRR	n
PANCYTOPENIA	3.03042075	16.7174	11	No Data	No Data	No Data
PAIN	1.1816315	5.79074	15	No Data	No Data	No Data
DEPRESSION	2.4979871	3.85665	8	No Data	No Data	No Data
ERYTHEMA	2.304744	10.1391	8	No Data	No Data	No Data
COUGH	1.60627337	8.79401	9	No Data	No Data	No Data
WEIGHT DECREASED	1.52440845	3.67386	9	No Data	No Data	No Data
HYPERTENSION	1.85181352	4.79974	8	No Data	No Data	No Data
PNEUMONIA	0.68973669	7.15685	12	No Data	No Data	No Data
ASTHENIA	0.93923005	7.98439	10	No Data	No Data	No Data
BRONCHITIS	2.47692704	12.5554	6	No Data	No Data	No Data
PLEURAL EFFUSION	1.5402599	16.6039	6	No Data	No Data	No Data
VOMITING	0.57546712	2.14064	9	No Data	No Data	No Data
DEEP VEIN THROMBOSIS	1.55432279	10.1161	5	No Data	No Data	No Data
ANAEMIA	0.39393707	5.07492	8	No Data	No Data	No Data
THROMBOCYTOPENIA	0.46137684	12.3848	7	No Data	No Data	No Data
SINUSITIS	1.20402782	8.90861	4	No Data	No Data	No Data
BLOOD CREATININE INCREASED	0.54196148	12.7551	3	No Data	No Data	No Data
SINUSITIS	3.41031	17.339	1	0.521086	5.3236722	1
CEREBROVASCULAR ACCIDENT	-0.5196791	4.9652	1	No Data	No Data	No Data
HEADACHE	-0.4639178	1.55385	3	No Data	No Data	No Data
MALaise	No Data	No Data	No Data	0.124259	1.2269038	1
NEUTROPENIA	No Data	No Data	No Data	0.481781	5.1399835	1
WEIGHT INCREASED	No Data	No Data	No Data	2.17488	4.148789	2
PLEURAL EFFUSION	No Data	No Data	No Data	13.84175	14.812456	2
DIZZINESS	No Data	No Data	No Data	0.13793	1.796211	2
BRONCHITIS	No Data	No Data	No Data	0.849343	6.797137	1
EYE IRRITATION	No Data	No Data	No Data	No Data	No Data	No Data
GINGIVAL SWELLING	No Data	No Data	No Data	No Data	88.973259	45.031714
SEQUESTRECTOMY	No Data	No Data	No Data	No Data	522.839298	254.140389
MUSCLE SPASMS	No Data	No Data	No Data	No Data	1371.1623	666.362152
PAIN IN JAW	No Data	No Data	No Data	No Data	11.957934	7.905154
TOOTH EXTRACTION	No Data	No Data	No Data	No Data	192.408246	65.053442
MYALGIA	No Data	No Data	No Data	No Data	291.045089	97.336239
	No Data	No Data	No Data	No Data	10.247195	7.064355

Gemeinsamkeiten bei gleicher Anfrage in Open Vigil 2.1, orientiert an den AEs aus Open Vigil FDA
 Ergebnisse aus gleicher Anfrage in Open Vigil 2.1 ohne Orientierung an AEs aus FDA (=unabhängige Anfrage)
 Datenunterschiede zwischen den Anfragen

Es ist nur eine Überschneidung zwischen OpenVigil FDA und OpenVigil 2.1 erkennbar, nämlich bei „sinusitis“ und dort werden die Kriterien nach Evans nicht erfüllt, da die Gesamtzahl n kleiner als 3 ist. Weitere Analysen zeigten, dass die Signale aus der puren Anfrage in OpenVigil 2.1 laut den Berechnungen als Adverse Events der beiden Medikamente angesehen werden können, z.B. „pain in jaw“, da die Kriterien nach Evans knapp erfüllt werden. Die Aussagestärke ist jedoch durch die kleinen Gesamtzahlen nicht sehr groß.

3.7 „Warfarin and Clindamycin“

In den USA wird im Gegensatz zu Deutschland häufiger Warfarin als Phenprocoumon (Marcumar®) verschrieben. Beides sind Cumarinderivate und somit Vitamin-K-Antagonisten. Sie nehmen Einfluss auf die Blutgerinnung, da sie die Vitamin-K-abhängige Bildung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X in der Leber verhindern. Damit wird der extrinsische Weg der Gerinnungskaskade gestört. Clindamycin ist ein Antibiotikum, das zu den Lincosamiden gehört. Der Wirkungsmechanismus verläuft hier über die Bindung an die 50S-Untereinheit des Bakterienribosoms, so dass die bakterielle Peptidyltransferase nicht dort binden kann und so keine Kettenverlängerung erfolgt. Clindamycin wirkt gut gegen Grampositive Kokken, wie Strepto- und Staphylokokken, sowie gegen einige Anaerobier. Im Klinikalltag wird es oft eingesetzt bei Entzündungen im Knochenbereich, da Clindamycin gut knochengängig ist. Als Beispiel sei die Osteomyelitis im Kiefer benannt, bei der in einer Operation eine Clindamycinkette oder Clindamycinschwämmchen direkt auf den Kieferknochen gesetzt wird. Aber auch Entzündungen in anderen Gelenken, in Hüfte und Becken gehören zu dem Anwendungsspektrum. Da Clindamycin die Mikroflora des Darms zerstört und so ein Milieu geschaffen wird, in dem sich *Clostridium difficile* gut vermehren kann, ist das Risiko einer pseudomembranösen Kolitis hoch.

Um festzustellen, ob es Wechselwirkungen, v.a. starke Blutungen, zwischen diesen beiden Medikamenten gibt, wurde eine Analyse ohne eine Hintergrundkorrektur erstellt und nur die Suche nach „cases“ eingestellt. Die erste Analyse erfolgte wieder in OpenVigil FDA (Abb. 31) und die darauffolgende in OpenVigil 2.1 (Abb.32) - für den direkten Vergleich.

3. Ergebnisse

Für die Abfrage (Abb. 31) in OpenVigil FDA waren zwar ähnliche Adverse Events sichtbar, aber es gab auch Adverse Events, die sich in ihrer Art stark von denen aus dem Bereich der Überschneidungen unterschieden.

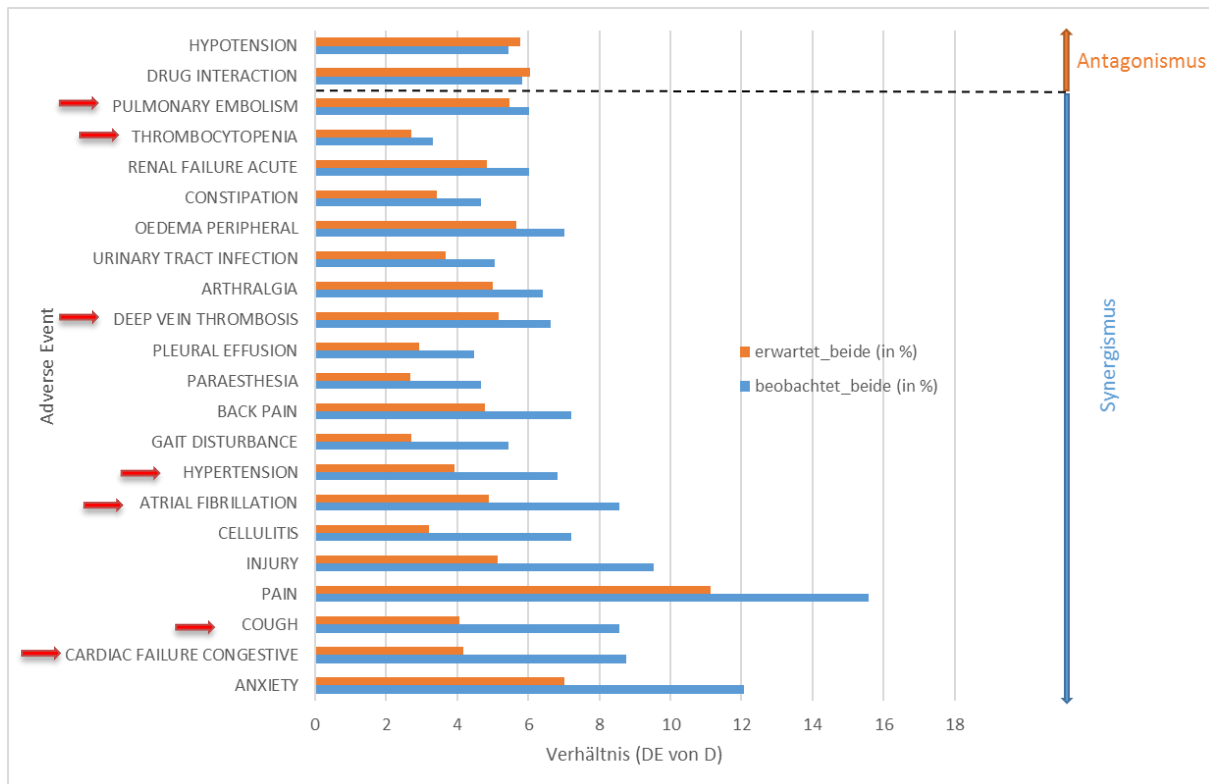


Abbildung 31: Adverse Events in OpenVigil FDA von Warfarin + Clindamycin + No Background Correction; Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird

Besonders hohe Unterschiede zeichneten sich bei „cardiac failure congestive“ und „cough“ ab. Das Auftreten von „thrombocytopenia“ mit „deep vein thrombosis“ und „pulmonary embolism“ erscheint widersprüchlich. Andere deutliche Differenzen waren bei „atrial fibrillation“ und „hypertension“ zu erkennen.

Die Berechnungen zeigen, dass die Kriterien nach Evans erfüllt werden und daher die Adverse Events aus dem synergistischen Bereich als Interaktionssignale gedeutet werden müssen.

3. Ergebnisse

Im Unterschied dazu stehen die Ergebnisse aus OpenVigil 2.1 (Abb. 32), da diese Adverse Events enthielten, die einen Einfluss auf den Blutkreislauf erkennen lassen.

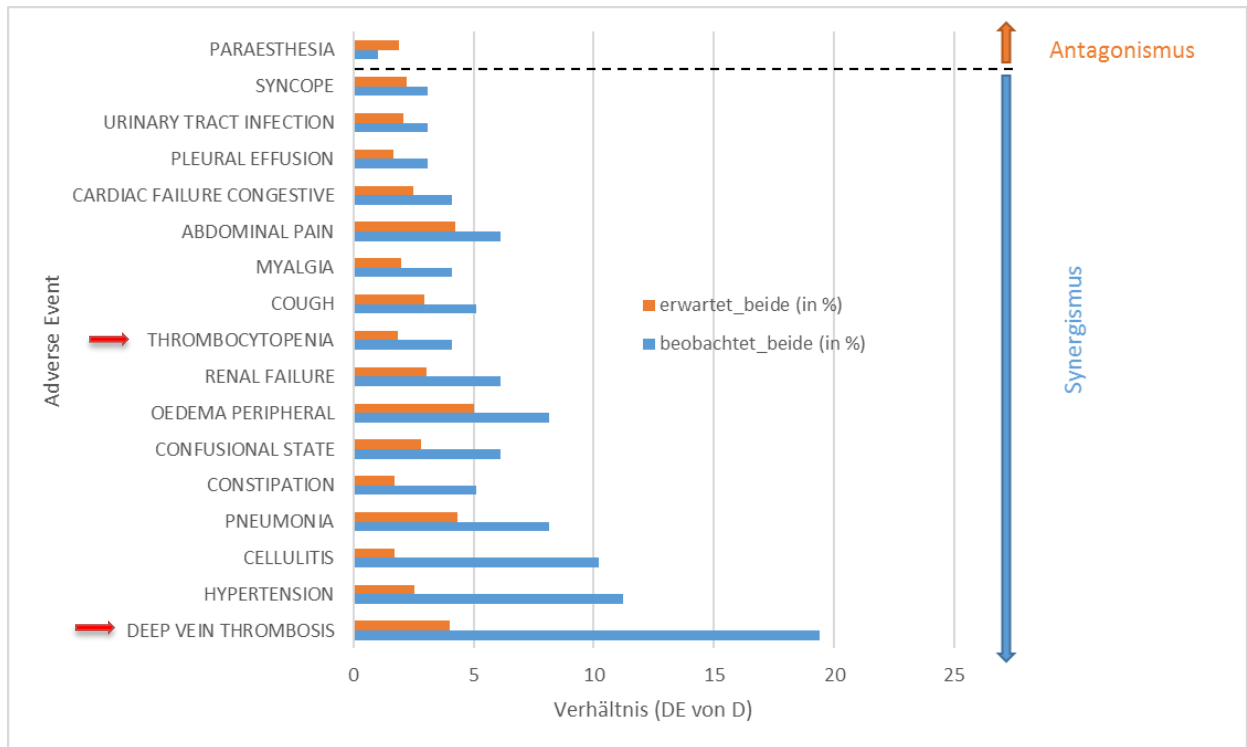


Abbildung 32: Analoge Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Warfarin + Clindamycin + NO Advanced Search; Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird

Die Abfrage (Abb. 32) lieferte eine große Anzahl an Adverse Events, bei denen mehr Ereignisse beobachtet als erwartet worden sind. Diese lassen sich jedoch nicht in deutliche Kategorien unterteilen. Es gab kein Adverse Event, das „Blutungen“ enthielt, aber „thrombocytopenia“ könnte ein Hinweis dafür sein. Im direkten Widerspruch dazu steht „deep vein thrombosis“.

Die Disproportionalitätsanalyse ergab, dass „deep vein thrombosis“ nicht als Interaktion gesehen werden kann, weil die Kriterien nach Evans durch $n < 3$ nicht erfüllt werden. Daher kann im Umkehrschluss vermutet werden, dass „thrombocytopenia“ eine Interaktion ist und diese im Zusammenhang mit Blutungen steht.

3. Ergebnisse

Die Abfrage in OpenVigil 2.1 (Abb. 33), welche nur nach der yes_ADR-Filterung erfolgte, ergab ein anderes Bild der aufgetretenen Adverse Events.

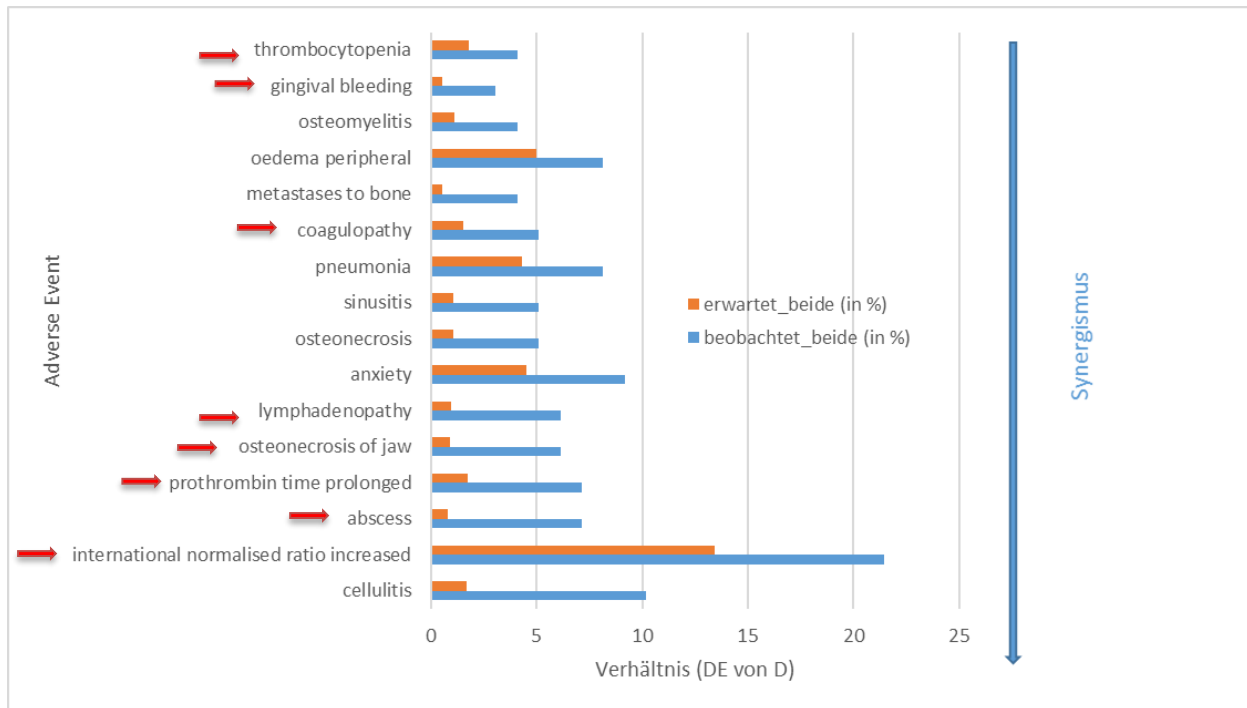


Abbildung 33: Pure Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Warfarin + Clindamycin + NO Advanced Search; „yes_ADR“ ; Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird

Es gab kein Ereignis, das einen Antagonismus darstellte. Große Unterschiede zeigten sich bei „osteonecrosis of jaw“, „lymphadenopathy“ und „abscess“. Die Ursprungsfrage, ob durch die gemeinsame Einnahme vermehrt Blutungen auftreten, konnte nicht eindeutig beantwortet werden. Es gab ein Signal für „gingival bleeding“, „coagulopathy“ und „thrombocytopenia“. Allerdings zeigten die Adverse Events „international normalised ratio increased“ und „prothrombin time prolonged“ deutliche Unterschiede hinsichtlich ihrer Häufigkeiten, welche auch durch die Disproportionalitätsanalysen bestätigt werden. Alle obigen Adverse Events (Abb. 33) zeigten nach den Berechnungen ein Übereinstimmen mit Evans und können als Interaktion gesehen werden. Nicht zu vernachlässigen sind die Ereignisse, die in Bezug auf den Knochen auftraten, denn auch hier werden die Kriterien nach Evans erfüllt.

3. Ergebnisse

Im Vergleich der Werte aus der Disproportionalitätsmessungen ergibt sich nachfolgende Tabelle aus den drei verschiedenen Abfragen (Tab. 12).

Tabelle 12: Vergleich der Ergebnisse aus den Disproportionalitätsanalysen der 3 Abfragen zu Warfarin + Clindamycin + No Background Correction

event	OpenVigiFDA		OpenVigi 2.1 an FDA		OpenVigi PUR	
	Chi²	n	Chi²	n	Chi²	n
ANXIETY	444.93133	62	No Data	No Data	No Data	No Data
CARDIAC FAILURE CONGESTIVE	471.45939	45	9.607105	4	No Data	No Data
COUGH	302.60177	44	11.947135	5	No Data	No Data
PAIN	406.87937	80	No Data	No Data	No Data	No Data
INJURY	857.92551	49	No Data	No Data	No Data	No Data
CELLULITIS	1047.10076	37	342.033211	10	342.033211	39.92742314
ATRIAL FIBRILLATION	759.36553	44	No Data	No Data	No Data	No Data
HYPERTENSION	177.50654	35	1.716752	3	No Data	No Data
GAIT DISTURBANCE	131.53775	28	No Data	No Data	No Data	No Data
BACK PAIN	194.03932	37	No Data	No Data	No Data	No Data
PARAESTHESIA	98.10077	24	0.195476	1	No Data	No Data
PLEURAL EFFUSION	274.21547	23	14.733987	3	No Data	No Data
DEEP VEIN THROMBOSIS	418.99321	34	1.358283	2	No Data	No Data
ARTHRALGIA	84.54634	33	No Data	No Data	No Data	No Data
URINARY TRACT INFECTION	151.63505	26	5.05801	3	No Data	No Data
OEDEMA PERIPHERAL	219.34313	36	34.822592	8	34.822592	6.862252
CONSTIPATION	96.678	24	17.36895	5	No Data	No Data
RENAL FAILURE ACUTE	254.25141	31	No Data	No Data	No Data	No Data
THROMBOCYTOPENIA	77.11047	17	16.33943	4	16.33943	7.416888
PULMONARY EMBOLISM	242.4126	31	No Data	No Data	No Data	No Data
DRUG INTERACTION	173.88506	30	No Data	No Data	No Data	No Data
HYPOTENSION	117.41711	28	No Data	No Data	No Data	No Data
PNEUMONIA	No Data	No Data	30.207328	8	30.207328	6.189869
CONFUSIONAL STATE	No Data	No Data	23.608671	6	No Data	No Data
RENAL FAILURE	No Data	No Data	3.525438	3	No Data	No Data
MYALGIA	No Data	No Data	0.234013	2	No Data	No Data
ABDOMINAL PAIN	No Data	No Data	1.348354	3	No Data	No Data
SYNCOPE	No Data	No Data	0.012693	1	No Data	No Data
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED	No Data	No Data	No Data	No Data	1478.750782	75.89861591
ABSCESS	No Data	No Data	No Data	No Data	473.424305	80.710013
PROTHROMBIN TIME PROLONGED	No Data	No Data	No Data	No Data	652.10411	110.4968222
OSTEONECROSIS OF JAW	No Data	No Data	No Data	No Data	186.393611	39.110536
LYMPHADENOPATHY	No Data	No Data	No Data	No Data	140.568926	29.993511
OSTEONECROSIS	No Data	No Data	No Data	No Data	47.925357	13.928999
SINUSITIS	No Data	No Data	No Data	No Data	36.717623	11.139224
COAGULOPATHY	No Data	No Data	No Data	No Data	183.611073	47.55291638
METASTASES TO BONE	No Data	No Data	No Data	No Data	203.81174	68.925485
OSTEOMYELITIS	No Data	No Data	No Data	No Data	104.454193	36.35894602
GINGIVAL BLEEDING	No Data	No Data	No Data	No Data	94.74436	47.88841242

Gemeinsamkeiten bei gleicher Anfrage in Open Vigi 2.1, orientiert an den AEs aus Open Vigi FDA
 Ergebnisse aus gleicher Anfrage in Open Vigi 2.1 ohne Orientierung an AEs aus FDA (=unabhängige Anfrage)
 Datenunterschiede zwischen den Anfragen

Die Berechnungen ergaben nur teilweise ausreichend hohe Werte für n . Bei denjenigen Adverse Events, bei denen die Kriterien nach Evans erfüllt werden, kann eindeutig von Interaktionssignalen gesprochen werden. So kann also die anfängliche Vermutung dahingehend bestätigt werden, dass sich Warfarin und Clindamycin bei der gleichzeitigen Einnahme in ihren Wirkungen derart beeinflussen, dass vermehrt Ereignisse des Blutkreislaufes auftreten. Ob sich daraus auch ein erhöhtes Blutungsrisiko ableiten lässt, muss weiter ermittelt werden. Gleiches gilt für die Auswirkungen im Knochenbereich.

4. Diskussion

4.1 Pharmakovigilanz und Spontanberichterfassung

Nach wie vor ist es schwierig, absolute Signale in der Pharmakovigilanz zu erhalten. Es gibt viele unterschiedliche Methoden, um Interaktionen in Datenbanken zu entdecken, jedoch keinen Goldstandard, an dem sich alle Verfahren orientieren. Angefangen bei der Datenerhebung fehlt es an vollständigen Datensätzen und es besteht ein Mangel an Berichterstattung, das sogenannte „underreporting“.[28] Trotz der Gesetzgebung über die Pflicht der Berichterstattung wird diese weit weniger genutzt als angenommen. Vorgefertigte Formulare sollen dies erleichtern, aber dennoch entstehen häufig unvollständige Datensätze, die die Analysen erschweren. Hinzu kommen die unterschiedlichen Einflüsse auf die Berichterstattung, angefangen beim Patienten bis hin zum Meldesystem. Der Patient kann entweder die Nebenwirkung nicht erkennen oder er meldet sich gar nicht erst bei seinem Arzt, um davon zu berichten. Gerade bei älteren komorbiden Patienten wird den Nebenwirkungen evtl. weniger Aufmerksamkeit geschenkt als bei Kindern oder weit jüngeren Patienten. Auch der Berichtersteller, ob Arzt oder Apotheker o.ä. kann Einfluss auf die Genauigkeit des Berichts nehmen. Der subjektive Einfluss ist besonders groß und abhängig von einem guten Ausbildungsgrad und der Fähigkeit, eine Nebenwirkung als solche zu erkennen. Jedoch können

auch wirtschaftliche Überlegungen, die sich z.B. auf eine Einschränkung im Klinikablauf durch einen erhöhten Zeitaufwand beziehen, dazu führen, dass keine Meldung gemacht wird. Das Ereignis selbst und das Medikament haben ebenfalls einen Einfluss auf die Form der Berichterstattung. Wenn es sich um ein Medikament aus der Gruppe der Zytostatika handelt, werden viele Nebenwirkungen in Kauf genommen, ohne dass diese nochmals in Meldungen einfließen, obwohl diese vielleicht nicht bekannt sind. Ähnliches ist der Fall, wenn für ein bestimmtes Medikament schon viele Adverse Events hinterlegt sind. Dann wird nicht ein weiteres Mal von diesen berichtet, sondern diese werden als negative Beigabe akzeptiert, da diese keine neuen Erkenntnisse bringen. Anders sieht es aus, wenn ein Medikament neu auf den Markt kommt, denn darauf folgt meistens eine Welle an Berichten (sog. Weber-Effekt), bis diese wieder in den darauffolgenden Jahren abflacht. Laut einer Studie, die den Weber Effekt bei der FDA untersucht hat, soll es nicht mehr zu diesem Phänomen kommen. Dabei wurden 62 Medikamente mit FDA-Daten in dem Zeitraum von 2006-2010 untersucht und nur bei wenigen konnte man den Weber-Effekt nachweisen. So ist man zu dem Schluss gekommen, dass die heutige Berichterstattung sich von derjenigen aus dem Jahr 1984, als Weber diesen Effekt postulierte, stark unterscheidet und man daher diesen Effekt nicht mehr beobachten kann.[29] Die Instanz der Meldeaufsichten haben schließlich auch einen Einfluss auf die Berichterstattung, indem nicht vollständig ausgefüllte Datensätze akzeptiert werden und es keine Anreize für die Ärzte gibt, diese Meldebögen gewissenhaft auszufüllen. Denn dies bedeutet einen erhöhten zeitlichen Arbeitsaufwand, der nicht bezahlt wird.

4.2 Korrekturen in OpenVigil

Da OpenVigil mit FDA-Daten arbeitet, liegt ein besonderes Augenmerk auf der unterschiedlichen Namensgebung im englisch- und deutschsprachigen Raum. Medikamente können mit ihren Verkaufsnamen, Wirkstoffen, aber teilweise auch nur mit der Milligramm-Angabe in den Rohdaten vorhanden sein. Auch diese Unvollständigkeit der Namen werden in einer Zählung von Reports mit einbezogen und führen dann zu einer höheren Anzahl, obwohl die Datensätze nicht nutzbar

sind. Auch bei einer Suche nach einem Medikament oder Wirkstoff kann es vorkommen, dass der Benutzer unterschiedliche Nennungen wählt. Dieses Problem wurde damit behoben, in dem die Daten von Hand gereinigt und nicht lesbare Namen nicht als Fall in den Datensatz von OpenVigil eingefügt wurden. Bei dieser Bereinigung kann natürlich als Kritikpunkt gesehen werden, dass nun weniger Daten zur Verfügung stehen. Der große Vorteil besteht jedoch in der Reinheit der Daten, die folglich bei den Analysen zu einem sinnvolleren und auch genaueren Ergebnis führen kann. Da die Medikamentennamen oft eingetragene Handelsnamen sind, muss man sich genau erkundigen, unter welchem Namen das Medikament in den USA geführt wird, um eine vernünftige Antwort auf die angefragte Analyse zu erhalten. Als Beispiel sei hier „Aspirin“ genannt. In Deutschland ist dies ein eingetragener Handelsname der Bayer AG, enthält als Wirkstoff ausschließlich Acetylsalicylsäure (kurz ASS) und wird mit einem großen „A“ geschrieben. Dahingegen werden in allen anderen Ländern, in denen „aspirin“ ein eingetragener Name ist, solche Medikamente „aspirin“ genannt, die nur teilweise ASS enthalten (und zusätzlich andere Wirkstoffe), so z.B. in den USA. Allerdings können dort auch Reports auftauchen, die zwar „aspirin“ meinen, aber unter „acetylsalicylic acid“ (also ASS) geführt werden. Daher findet man unter „aspirin“ in OpenVigil nicht nur das „Aspirin“, welches in Deutschland bekannt ist. Wenn man nun ein Medikament, einen Wirkstoff oder den Handelsnamen in OpenVigil eingibt, öffnet sich eine Liste, in der alle vorhandenen Namen zu dem eingegebenen angezeigt werden. Wenn der eingegebene Name nicht in der Liste ist, bedeutet das entweder eine falsche Schreibweise, oder der Name ist nicht in der Datenbank hinterlegt. Meistens ist ersteres der Fall, so dass diese Eigenschaft dem Anwender als gute Hilfe dient.

4.3 PRR- und ROR-Analyse

Die Berechnung der Proportional Reporting Ratio (PRR) und Reporting Odds Ratio (ROR) wurde in der Literatur vielfach verglichen und bewertet. Beide Berechnungen sind Disproportionalitätsmessungen, die aus einer 2×2 -Kontingenztafel errechnet werden. In einer Studie vergleicht van Puijenbroek et al. die verschiedenen Berechnungen und kommt zu dem

Schluss, dass es „nur geringe Unterschiede zwischen der PRR und ROR gibt und nur die Heterogenität der Daten von Spontanberichterfassungen und die Einflüsse wie das Underreporting einen größeren Einfluss auf ein potenzielles Signal haben.“[30] Dennoch haben beide Methoden ihre Vor- und Nachteile. Bei der Berechnung ist die ROR anfälliger für falsche Werte, wenn Daten für dE und De fehlen, also Daten zu dem betrachteten Ereignis und anderen Medikamenten oder Daten zu dem betrachteten Medikament und anderen Ereignissen. Die PRR ist dann anfällig für eine fehlerhafte Berechnung, wenn Daten zu dE fehlen, also nur die anderen Medikamente, die mit dem betrachteten Ereignis zusammen berichtet wurden. Auch bei der Interpretierbarkeit gibt es Unterschiede. So ist die Interpretation eines Quotenverhältnisses wie der ROR schwieriger zu interpretieren als die PRR. Die ROR gibt rückblickend - wie bei einer Fall-Kohortenstudie - an, wie hoch die Chance ist, an etwas zu erkranken oder (wie hier genutzt) die Chance, dass ein Adverse Event auftritt. Ausführlicher beschrieben gibt das Ergebnis x einer ROR an, dass für das Adverse Event des betrachteten Medikaments ein Adverse Event x-mal so häufig beobachtet werden kann, wie die Anzahl des betrachteten Adverse Events zu anderen Adverse Events bei anderen Medikamenten. Dies ist also recht umständlich und wenig handlich. Daher wird ROR in OpenVigil2.1 der Vollständigkeit halber mit aufgeführt, einfacher aber ist die Interpretation der PRR, denn ein PRR-Wert y bedeutet, dass das betrachtete Adverse Event bei den betrachteten Medikamenten y-mal häufiger aufgetreten ist als bei anderen Medikamenten. Evans et al. hat 2001 postuliert, dass ein Signal erst dann als solches gewertet werden kann, wenn es drei Kriterien erfüllt: $\text{Chi}^2 > 4$, $\text{PRR} > 2$ und $n > 3$. [15] Dieses ist sinnvoll, denn gerade eine kleine Gesamtzahl führt in den Berechnungen häufig zu großen Werten, die schnell fehlinterpretiert werden können. Die Berechnung von Chi^2 und PRR ist recht einfach, was für die Anwendung praktisch ist. Dennoch bleiben einige Faktoren, die für die Beurteilung eines Signals wichtig sind, von der Rechnung ausgeschlossen. Daher führte Norén et al. die Überlegung ein, die Berechnungen für ein Interaktionssignal nach dem Modell des additiven Risikos vorzunehmen, bei welchem auch Hintergrundrisiken einbezogen werden. Solche Hintergrundrisiken sind beispielsweise das Auftreten eines Adverse Event aufgrund der zugrundeliegenden Krankheit, die mit den Medikamenten behandelt wird oder aber das nur zeitweise mit der Medikation in Erscheinung

tretende Adverse Event. Nicht zuletzt gibt es auch ein Hintergrundrisiko für das Adverse Event, ohne im Zusammenhang mit einem der beiden untersuchten Risiken zu stehen.[31]

4.4 RRR- und MGPS-Analyse

Die meist genutzte Methode für die Signalgenerierung in den Spontaneous Reports der großen Datenbanken der WHO oder der FDA ist der Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) und der Multi-Gamma-Poisson-Shrinker (MGPS), die sich ausgehend von der Relative Reporting Ratio (RRR) bestimmen lassen. Diese Methoden wurden - basierend auf der Bayes'schen Statistik - für die Pharmakovigilanz u.a. von DuMouchel weiterentwickelt, welcher im Jahr 1999 den Gamma-Poisson-Shrinker (GPS) vorstellte. Der darauf aufbauende MGPS bietet im Vergleich zu den vorher dargestellten Disproportionalitätsanalysen vor allem bei kleineren Zahlen ein Ergebnis ohne falsch positive Werte. Die PRR reagiert zwar sensibler, ist aber nicht ganz so spezifisch wie der MGPS.[32] Darüber hinaus zeigt der MGPS vor allem Vorteile bei Anfragen für mehrere Medikamente und den dazugehörigen Adverse Events, so dass, sobald dieser implementiert ist, in Zukunft auch komplexere Anfragen in OpenVigil 2.1 möglich sind. Bei den Ergebnissen fällt auf, dass viele mögliche Interaktionen sehr kleine n-Zahlen besitzen und dementsprechend wenig Aussagewert haben. Der MGPS wäre gerade bei diesen Ergebnissen indiziert, um nachzuprüfen, ob hinsichtlich einer vorhandenen Interaktion dieselbe Aussage getroffen werden kann. Insgesamt ist der MGPS in seiner Rechenweise sehr komplex, so dass hier nicht weiter darauf eingegangen werden soll. Das Grundprinzip allerdings, nämlich die Annahme, dass nicht nur ein spezielles Risiko, sondern alle Hintergrundrisiken in die Rechnung miteinbezogen werden, macht deutlich, dass eine solche Vorgehensweise sinnvoll ist, um Interaktionen zwischen Medikamenten richtig aufzufinden. Es besteht durchaus die Möglichkeit, dass Reports zu einem Medikament A öfter auftreten, wenn man sowohl nach einem Medikament A als auch B sucht. Dementsprechend können auch mehr Reports zum gesuchten Adverse Event gezählt werden. Dies kann dazu führen, dass die Zahl der Reports zu einer untersuchten Interaktion oder einem Adverse Event bei den üblichen Rechnungen der Disproportionalitätsanalysen

verfälscht ist. Dies wird durch eine Bestimmung von unbekanntem Parametern beim MGPS verhindert, wodurch die Ergebnisse als spezifischer eingestuft werden können. Wenn allerdings große n-Zahlen vorhanden sind, ähneln sich die Ergebnisse von MGPS und PRR in ihrem Wert.

4.5 Potenzielle Interaktionen

4.5.1 „Alendronate and Conjugated Estrogens“

Die anfängliche Vermutung, dass Alendronate und Conjugated Estrogens zu einem vermehrten Auftreten von Osteonekrosen im Kieferbereich führen, konnte zunächst nicht bestätigt werden. Auch unterscheiden sich die Anfragen im direkten Vergleich zwischen OpenVigil FDA und OpenVigil 2.1 deutlich voneinander. Als Ursache muss die unterschiedliche Zählung gesehen werden, weil OpenVigil 2.1 nur „cases“ gezählt hat, dies aber bei OpenVigil FDA nicht möglich ist. Daher sind die Zahlen bei OpenVigil FDA deutlich größer, so dass zwar eine Disproportionalitätsanalyse nach Evans einen höheren Aussagewert hat. Dies geht jedoch zu Lasten der Genauigkeit, welche allerdings bei OpenVigil 2.1 durch die Differenzierung in „cases“ und „ISR“ erreicht werden kann. Einen Einfluss auf den Knochenbereich scheint die Kombination der Medikamente nur zu haben, in dem sie sich auf den Vitamin D Stoffwechsel auswirkt. Bei beiden Anfragen gibt es ein Signal für einen erhöhten Vitamin D Mangel. Der Einfluss von Vitamin D auf den Knochen ist schon lange bekannt, weshalb auch eine Vitamin D Supplementation bei der Osteoporose angewendet wird. In mehreren Studien wird beschrieben, dass der anfängliche Vitamin D Spiegel im Blut auf die Wirkung der Bisphosphonate Einfluss nimmt. Eine genauere Erklärung konnten die Studien bisher nicht dazu finden, dort werden jedoch Vitamin D (25(OH) D-) Spiegel von >25 ng/ml[33], >30 ng/ml[34] und 33 ng/ml[35] vorgeschlagen, ab denen eine Bisphosphonattherapie sinnvoll ist. Da die Bisphosphonate nur hemmend auf den Knochenabbau wirken, der Knochenaufbau aber wie gewohnt weiterlaufen soll, macht es Sinn, dass ein genügend hoher Spiegel an Vitamin D vorhanden sein muss, um den Bedarf an Ca^{2+} für die Knochenneubildung zu decken. Daher würde sich eine Interaktion von Alendronate

und Conjugated Estrogens nur dahingehend erklären lassen, dass der Vitamin D Mangel schon vorher da war, sich aber nicht durch diese Medikamentenkombination eingestellt hat. Zu der Kombination von Vitamin D und dem Effekt von konjugierten Östrogenen gibt es nur eine Studie, die lediglich an fünf Cynomolgus Affen durchgeführt wurde. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass es einen tendenziellen Zusammenhang zwischen erhöhten Vitamin D Spiegel und der besseren Wirkung von konjugierten Östrogenen auf die Knochendichte gibt.[36] Betrachtet man nun die weiteren Ergebnisse, die in OpenVigil FDA gefunden wurden, zeigt sich z.B. die gastroösophageale Refluxkrankheit, die sich dadurch erklären lässt, dass die Bisphosphonate stark sauer sind. Genau genommen ist hier nicht die klassische Refluxkrankheit gemeint, sondern das Symptom „Sodbrennen“. Eine zusammengefasste Einteilung von Adverse Events unter einer Überschrift, sogenannte SMQs (Standard MedDRA Queries) würde hier Klarheit verschaffen (siehe Abschnitt 4.6). Wenn man nun Sodbrennen anstatt gastroösophageale Refluxkrankheit untersucht, erscheint dieses Symptom als Adverse Event durchaus sinnvoll. Die Therapie mit Bisphosphonaten zieht bestimmte Anforderungen an die Anwendung nach sich: sie sollten mit genügend Wasser im aufrechten Sitz eingenommen werden, damit der Ösophagus schnell passiert wird, es dort nicht zu Schäden kommt und ein Sodbrennen gar nicht erst auftritt.

Das Adverse Event „hypertension“ lässt sich auf die Eigenschaft des Patientenkollektivs zurückführen, das die obigen Medikamente einnimmt: Frauen in der Postmenopause. Es ist bekannt, dass vornehmlich ältere Menschen an einem höheren Blutdruck leiden und zudem das Risiko, daran zu erkranken, bei Frauen in der Menopause steigt. Daher sollte dies nicht als Signal für eine Interaktion gelten.

Mit den Adverse Events Osteomyelitis und Osteonekrose wird die Anfangsvermutung bestätigt. Es gibt einige Studien dazu, dass sich Bisphosphonate auf den Knochen derart auswirken, dass Wunden nicht heilen, weil „die reduzierte resorptive Aktivität ein Schlüsselfaktor ist hinter der reduzierten Fähigkeit der Läsionen zur Heilung“.[37] So kann vor allem im Kieferbereich bei entzündlichen Prozessen durch Zähne den Bakterien ein direkter Zugang zum Knochen ermöglicht werden, die infolgedessen eine Entzündung des Knochens hervorrufen. Vielfach wurde früher der entzündliche Prozess des Knochens nicht `Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer`

4. Diskussion

(BRONJ) genannt (inzwischen „Medikamenten assoziierte Osteonekrose des Kiefers“), sondern erst Osteomyelitis, sodass hier auch die Überlegung angestellt werden muss, ob die Erstellung des ISRs durch eine Fehleinschätzung des Berichterstatters getätigt wurde. Die Erstbeschreibung der BRONJ erfolgte 2003 durch Marx[38] und der Zeitraum für die Reports in OpenVigil 2.1 begann erst am 29.10.2003, sodass diese Erklärung durchaus realistisch ist. Man kann hier ein Signal dafür erkennen, dass durch die gemeinsame Einnahme von Alendronate und Conjugated Estrogens eine erhöhte Anzahl von Fällen auftritt, bei denen es zu Osteonekrosen und Osteomyelitiden kommt. Auch die nicht weiter erfolgte Qualifizierung der Osteonekrose in den MedDRA-Begriff 'Osteonekrose des Kiefers' kann auf die Unsauberkeit des ISRs zurückgeführt werden. Vergleicht man nun die Zahlen von OpenVigil FDA und bei den gleichen Adverse Events mit OpenVigil 2.1, dann sind diese sehr unterschiedlich. Übereinstimmungen bei den Adverse Events zeigt OpenVigil 2.1 im Kiefer- und Knochenbereich, jedoch erkennt man keine Bestätigung für das Auftreten von Osteonekrosen. Bei der Analyse mit der Zählung der „yes-ADR“ Reports in OpenVigil 2.1 gibt es nur drei Adverse Events, die ein Interaktionssignal darstellen können. Auch hier ist ein großer Unterschied zwischen beobachteten und erwarteten Häufigkeiten bei dem Adverse Event „vitamin d deficiency“ zu sehen. Da dies auch durch die Kriterien nach Evans bestätigt wird und OpenVigil 2.1 durch eine Zählung von cases über eine hohe Genauigkeit verfügt, ist dieses Adverse Event zwar ein Signal, bedeutet aber aufgrund der oben angestellten Überlegungen nicht unbedingt, dass eine Interaktion vorliegt.

Ein weiteres gemeinsames Adverse Event bei OpenVigil 2.1 und OpenVigil FDA ist Bluthochdruck. Damit bestätigt OpenVigil 2.1 zwar durch die erhöhte Sorgfalt der Zählung von cases, dass dieses Adverse Event vermehrt auftritt, die kann jedoch auch dadurch erklärt werden, dass die Patienten meist Frauen mit Osteoporose sind und sich im höheren Alter befinden. Da weder Zahnerkrankungen, noch Osteonekrosen als Adverse Events auftreten, muss hier eindeutig der Vermutung widersprochen werden, dass unter dieser Medikamentenkombination das Auftreten von Osteonekrosen erhöht ist. Dies schließt nicht aus, dass Bisphosphonate alleine mit der Osteonekrose der Kiefer assoziiert werden. Dennoch sollten alle diese Adverse Events mit Sorgfalt behandelt werden, weil die Ergebnisse nur eine Tendenz zeigen können, die sich durch die Kriterien

nach Evans leicht interpretieren lassen, aber eine absolute Aussage nicht ermöglichen, weil die Fallzahlen von n oft zu klein sind.

4.5.2 „Citalopram and Ethinyl Estradiol“

Da viele junge Frauen diese beiden Medikamente zusammen einnehmen, interessierte mich die Frage, ob dabei eine Verstärkung von Embolien bzw. thrombotischen Ereignissen auftritt. Bei dem direkten Vergleich zwischen den Zahlen der Adverse Events bei OpenVigil FDA und OpenVigil 2.1 fällt vor allem das Advers Event „pulmonary embolism“ auf. Das Adverse Event „chest pain“ ist sehr unspezifisch, lässt sich aber zu den Schmerzen einordnen, die man erleidet, wenn es zu einer Lungenembolie kommt. Damit einher geht auch „general physical health deterioration“, da durch eine Lungenembolie auch der Gesundheitszustand stark beeinträchtigt sein kann. Auch das Patientenkollektiv könnte hier eine Rolle spielen, so dass es bei depressiven Menschen durchaus zu einer unqualifizierten Diagnose kommen kann, indem der Zustand der Patienten allgemein als schlecht bezeichnet wird. Die Ergebnisse in OpenVigil FDA hingegen zeigen insgesamt eine deutliche Zunahme von thrombotischen Ereignissen wie z.B. die tiefe Beinvenenthrombose und die Lungenembolie, bei denen auch eindeutig die Kriterien nach Evans erfüllt werden und demnach als Signal für eine Interaktion interpretiert werden sollten. Eine Erhöhung des Thromboserisikos sollte aber nur zurückhaltend in Betracht gezogen werden. Die weiblichen Patienten nehmen ein Antidepressivum, also liegt als Krankheit eine Depression zugrunde, die mit Motivationslosigkeit und demzufolge auch Bewegungsmangel assoziiert ist. Dies bedeutet, dass die Ursache des erhöhten Thromboserisikos auch darauf zurückgeführt werden kann, dass diese jungen Frauen den ganzen Tag liegend oder ohne viel Bewegung verbringen und es durch die dadurch verringerte Strömungsgeschwindigkeit etc. des Blutes (Virchow-Trias) zu einer Thrombusbildung kommen kann. Das Medikament Citalopram allein hat keinen Einfluss auf die Gerinnungsparameter, da dies auf das Ethinyl Estradiol zurückgeht. Dies hat durch verschiedene Mechanismen eine prokoagulatorische Wirkung. Einerseits steigert es die Produktion von den Gerinnungsparametern VII, VIII, X und XII in der Leber und bewirkt gleichzeitig eine verminderte Anzahl von gerinnungshemmenden Proteinen wie Protein C, S und Antithrombin III. Da zudem die Fibrinolyse

4. Diskussion

gefördert wird, weil der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-) I vermindert gebildet wird, stehen beide Eigenschaften in einem ungünstigen Verhältnis. Aus dieser Tatsache sollte abgeleitet werden, dass Gynäkologen bei der Verschreibung der „Pille“ das Risikoprofil ihrer weiblichen Patienten gründlicher untersuchen müssen. Gerade bei denjenigen, die an einer Depression leiden, sollte sinnvoll abgewogen werden, ob die Pille tatsächlich verschrieben werden sollte. Umgekehrt sei es eine Empfehlung an Psychiater, bei der Verschreibung eines Antidepressivums zu prüfen, ob eine Patientin die „Pille“ nimmt. Dabei muss gegebenenfalls darauf aufmerksam gemacht werden, dass es durch eine verminderte Bewegungsaktivität zu einem erhöhten Thromboserisiko kommen kann.

Die SSRIs wie Citalopram werden heute vor allem deshalb eingesetzt, weil sie ein kleines Nebenwirkungsprofil haben. Die Interpretation der Ergebnisse bei einer Anfrage in OpenVigil 2.1 mit der Filterung nach yes_ADR beinhaltet viele thrombotische Ereignisse und bestätigt daher die obige Vermutung. Allerdings sollte das Signal nicht direkt für eine Interaktion zwischen den Medikamenten gedeutet werden, sondern vielmehr einen Hinweis auf eine Interaktion mit dem Patientenkollektiv darstellen. Die Werte für n sind hoch genug, so dass man die Interpretation nach den Evans' Kriterien durchaus als zutreffend einstufen kann.

Eine weitere Gruppe mit einer hohen Anzahl an beobachteten Häufigkeiten sind Gallenblasenproblematiken. Über eine gesteigerte Cholesterinausscheidung verändern Estrogene die Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit, was die erhöhte Bildung von Gallenblasensteinen erklären könnte. Für das Ethinyl Estradiol ist der Abbauweg über den enterohepatischen Kreislauf und damit über die Galle bekannt, Citalopram wird gänzlich hepatisch eliminiert. Bei beiden Medikamenten sind Cytochrom-P₄₅₀-Enzyme an der Metabolisierung beteiligt. Zum großen Teil wird Citalopram durch die Enzyme CYP2C19 mithilfe von CYP2D6 und CYP3A4 verstoffwechselt. Einerseits wird Ethinyl Estradiol über CYP3A4 metabolisiert, andererseits kommt eine Studie zu dem Schluss, dass dieses Pharmakon ein Inhibitor des CYP2C19 Weges ist.[39] Dies könnte erklären, dass die Medikamente einen gemeinsamen Abbauweg haben und dadurch zusammen in den enterohepatischen Kreislauf gelangen. So führen sie zu einer veränderten Zusammensetzung, die in einer akuten oder chronischen Gallenblasenentzündung oder auch Kolik endet. Diese Erkenntnis sollte dafür genutzt werden, dass die genauen Abbauwege

beider Medikamente zusammen im Labor getestet werden, da sich keine Erklärung anhand der Gegebenheiten der Patienten finden lässt und die Ergebnisse bzw. die Zahlen deutlich für eine Interaktion zwischen Citalopram und Ethinyl Estradiol sprechen.

4.5.3 „Fluoxetine and Ethinyl Estradiol“

Obwohl Fluoxetine und Citalopram SSRIs sind, unterscheiden sie sich sowohl in ihren Abbauwegen, als auch im Nebenwirkungsprofil. Daher interessierte mich auch hier die Frage danach, ob es vermehrt zu Embolien und thrombotischen Ereignissen kommt, oder aber ob die Signale für Interaktionen ähnlich wie bei Citalopram und Ethinyl Estradiol sind. Fluoxetine wird in der Uniklinik Kiel häufiger eingesetzt als Citalopram, weil man die angeblich geringeren Nebenwirkungen schätzt. Bei Fluoxetine kommt es nicht zu anticholinergen oder kardiovaskulären Effekten, weil die Affinität zu Muscarinrezeptoren und α_1 -Adrenorezeptoren fehlt. Ein direkter Vergleich zwischen den Adverse Events aus OpenVigil FDA und OpenVigil 2.1 lässt im Ergebnis allerdings eine starke Ähnlichkeit zu Citalopram und Ethinyl Estradiol erkennen: Unterbauchschmerzen treten gehäuft auf, was sich mit den typischen Menstruationsbeschwerden der weiblichen Patienten erklären lässt.

Bei den Ergebnissen in OpenVigil FDA hingegen gibt es Signale für die untersuchte Interaktion, die ein vermehrtes Auftreten von Lungenembolien und tiefen Beinvenenthrombosen zeigen. Dies wird durch die Disproportionalitätsanalyse nach Evans bestätigt. Wenn man nun allerdings die Zahl der Berichte bei den einzelnen cases betrachtet, indem man dies bei OpenVigil 2.1 einstellt und nur die Ergebnisse unter yes_ADR betrachtet, gibt es ebenfalls eine Tendenz für thrombotische Ereignisse, aber auch hier fallen die vielen Adverse Events auf, die im Kontext mit der Gallenblase stehen. Eigentlich stehen thrombotische Ereignisse im Widerspruch zu den SSRIs, weil diese den Serotonin-Transporter hemmen und so das Serotonin aus dem Blut nicht in die Thrombozyten aufgenommen werden kann. Es wäre somit eher zu erwarten, dass Blutungen als Nebenwirkungen auftreten. Dies ist hier jedoch nicht der Fall. Als starker Hemmstoff des CYP2D6 ist Fluoxetine für

4. Diskussion

unterschiedliche Interaktionen bekannt, wenn der Patient auch andere Medikamente nimmt. Bei der Metabolisierung dieser SSRIs spielen aber noch andere Cytochrom-P₄₅₀-Enzyme eine Rolle, denn auch CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 werden für den biochemischen Um- und Abbau benötigt, wobei die beiden letzteren sowohl von Fluoxetine als auch von seinem Metaboliten Norfluoxetin gehemmt werden[40]. Gerade dies kann dazu führen, dass andere Stoffe nicht abgebaut werden und länger im Blutkreislauf verbleiben. Dies kann auch für Ethinyl Estradiol gelten, da es Substrat des CYP3A4 und CYP3A5-, sowie des CYP2C9 ist.[41] Bleibt nun das Ethinyl Estradiol länger im Kreislauf, kann es einerseits seine prokoagulatorischen Wirkungen länger entfalten und andererseits dazu führen, dass sich die Gallenflüssigkeit verändert, weil diese zum Abbau benötigt wird. Dies könnte die Erklärung für ein erhöhtes Auftreten von Gallenblasenentzündungen und -koliken sein. Weiter erscheint das Risiko, dass diese Adverse Events bei Fluoxetine und Ethinyl Estradiol auftreten, höher als bei Citalopram und Ethinyl Estradiol, Auch die Literatur unterstützt die Annahme, dass Fluoxetine stärkerer Hemmstoff von verschiedenen Cytochrom-P₄₅₀-Enzymen als Citalopram ist und dieses daher „in vivo ein günstigeres Medikamenteninteraktionsprofil zu haben scheint in Relation zu anderen Antidepressiva der zweiten Generation“[42]. Diese Faktoren zeigen, dass eine Verabreichung von Fluoxetine intensiver abgewogen werden sollte, sowohl bei Patienten mit anderen Medikamenten als auch bei weiblichen Patienten, die orale Kontrazeptiva zu sich nehmen. Die eingangs formulierte Hypothese, ob vermehrt Thrombosen unterschiedlicher Art auftreten, wurde hiermit bestätigt und zugleich ein zweiter Bereich von wichtigen Adverse Events aufgedeckt.

4.5.4 „Zoledronate and Goserelin“

In der Brustkrebstherapie wurde lange Zeit der adjuvante Einsatz von Zoledronate diskutiert und es wurden viele Versuche unternommen, diesen off-label Use für Zoledronate zu erlauben. Grundlage dafür war eine von der Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial-12 (ABCSG Gruppe- trial 12) erstmals 2008 präsentierte Studie, die zeigte, dass Zoledronate einen eindeutigen positiven Einfluss auf den Knochen hat und die Gesamtmortalität senken konnte. Der Pharmakonzern Novartis®, der diese Studie finanzierte, hat sich mehrmals für eine Zulassung von

4. Diskussion

Zoledronate in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms von Frauen in der Prämenopause bei der Arzneimittelbehörde European Medicine Agency (EMA) eingesetzt, was jedoch nicht gelang, weil die Datenbasis Mängel aufwies. Eine ähnliche Fragestellung verfolgte die randomisierte AZURE (does *Adjuvant Zoledronate redUce REcurrence in early breast cancer?*)-Studie die nach einem Zeitraum von fünf Jahren die Beobachtungen zusammenfasste. Hier wurden keine positiven Effekte von Zoledronate als adjuvante Therapie auf das krankheitsfreie Überleben von Frauen ≥ 18 Jahren mit Mammakarzinom im Frühstadium gefunden. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass sich durch Zoledronate die Anzahl an Knochenmetastasen verringerte.[43] Diese Studie steht damit teilweise im Widerspruch der inzwischen als 94,4 Monats-follow-up des ABCSG-trial 12 erschienenen Studie, die das Gegenteil behauptet. Dort erkannte man eine nachweisbare Wirkung des Bisphosphonats sowohl auf das krankheitsfreie Überleben als auch auf Gesamtüberleben.[44] Der Autor der ABCSG-Studie begründete den Unterschied der Ergebnisse vor allem mit den verschiedenen Studiengruppen. An der AZURE-Studie nahmen Frauen in unterschiedlichen Stadien der Menopause teil, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Dort wurden die positiven Effekte des Zoledronate auf die Knochendichte nur bei Frauen, die bereits fünf Jahre postmenopausal waren, gefunden. Es war kein signifikanter Effekt auf die Knochendichte bei Frauen in anderen Stadien der Menopause sichtbar. Bei der ABCSG-Studie wurden nur prämenopausale Frauen untersucht, die keine Chemotherapie erhielten. Beide Studien legen nahe, dass die Effekte von Zoledronate auf den Knochen eine bessere Wirkung haben, wenn die Ovarienaktivität (wie hier durch Goserelin) supprimiert ist. Bei der AZURE-Studie wird Goserelin nicht genannt. Trotz hoher Medikamentendosis konnte man in beiden Studien nur eine geringe Anzahl an Osteonekrosen des Kiefers feststellen. Daher stuft man das Risiko für dieses Adverse Event unter der Zoledronattherapie als gering ein.

Bei meinen Analysen habe ich nur die Medikamente Goserelin und Zoledronate betrachtet. Die Ergebnisse aus OpenVigil FDA mit den gleichen Adverse Events in OpenVigil 2.1 unterscheiden sich deutlich voneinander. Bei OpenVigil 2.1 würde man nur die Signale Hyperplasie des Endometriums und den Uteruspolypen als Interaktion einstufen. Diese Folgeerscheinung ergibt zunächst wenig Sinn, da Goserelin als Gonadotropin-releasing-Hormon (GnRH) -Analogon wirkt,

4. Diskussion

was eigentlich zu einem verminderten Östrogen- und Progesteronspiegel führen sollte. Dieser Abfall hemmt vorübergehend das Endometrium und andere Zellen in ihrem Wachstum, was man sich bei der Bekämpfung des Mammakarzinoms zu Nutzen macht. Da Zoledronate nicht metabolisiert, sondern unverändert renal ausgeschieden wird und daher keine Hemmung über Cytochrom-P₄₅₀-Enzyme stattfindet, kann diese Eigenschaft nicht für eine Interaktion zwischen den Medikamenten herangezogen werden. Daher sollte das Adverse Event eher dahingehend interpretiert werden, dass es nicht vermehrt aufgetreten ist, sondern als Krankheit mit der Indikation für die medikamentöse Therapie vorlag. Eine Tendenz für Adverse Events im Knochenbereich gibt es nicht. OpenVigil FDA ordnet jedoch auch klar Zahnschmerzen und Zahnextraktionen, sowie Osteomyelitis und Kieferschmerzen in den synergistischen Bereich ein. Angesichts der Genauigkeit durch cases, sollte hier den Ergebnissen in OpenVigil 2.1 gefolgt werden, obgleich die Ergebnisse aus OpenVigil FDA eher meine Vermutung bestätigen. Die Ergebnisse aus der Analyse mit OpenVigil 2.1 yes_ADR ergeben insgesamt nur drei Adverse Events. Schon diese kleine Auswahl lässt vermuten, dass aufgrund der kleinen Gesamtzahl nur schwer eine relevante Aussage über Interaktionen bei dieser Medikamentenkombination getroffen werden kann. Diese Adverse Events erfüllen auch nur knapp die Kriterien nach Evans und haben sehr geringe Gesamtzahlen, sodass diese keinen großen Aussagewert besitzen. Es handelt sich um die gleichen Adverse Events wie bei dem Vergleich mit OpenVigil FDA, nämlich „endometrial hyperplasia“, „uterine polyp“ und „uterine leiomyoma“. Auch hier können die obigen Überlegungen zur Nicht-Einstufung als Interaktionssignal gelten. Außerdem muss festgestellt werden, dass sich (zumindest bei OpenVigil 2.1) keine negativen Auswirkungen auf den Knochen finden lassen - wie zu Anfang vermutet. Dies ist nicht deckungsgleich zu den Beobachtungen in den Studien, in denen durchaus Patientenfälle mit Osteonekrosen des Kiefers aufgetreten sind, nämlich 2,1% (26 von 1681 cases) in der intensivierten Zoledronattherapie in der AZURE-Studie[43]. Diese Analysen schließen daher nicht aus, dass es unter intensiver Monotherapie mit Bisphosphonaten nicht zu Osteonekrosen des Kiefers kommt, sie sind aber ein Signal dafür, dass es zumindest nicht vermehrt in der Kombinationstherapie des Mammakarzinoms auftritt.

4.5.6 „Zoledronate and Rituximab“

Diese Medikamentenkombination wird bisher kaum angewandt, obwohl Studien zu dem jeweiligen Einsatz bei unterschiedlichen Krankheiten, wie z.B. der rheumatoiden Arthritis oder auch des Non-Hodgkin-Lymphoms vorhanden sind. Dennoch interessierte es mich, ob es allgemein bei einer gleichzeitigen Anwendung Signale für Nekrosen im Knochenbereich gibt und die Anwendung sorgfältig überwacht werden sollte. Bei OpenVigil 2.1 zeigte sich kein signifikanter Effekt der Medikamentenkombination auf das Auftreten bestimmter Adverse Events; alle waren zu selten aufgetreten und zeigten nicht die erforderliche Mindestzahl, um die Kriterien nach Evans zu erfüllen. Dahingegen gab es bei der Anfrage in OpenVigil FDA viele Adverse Events, die auch eine genügend hohe Gesamtzahl vorweisen konnten. Eine eindeutige Antwort auf die Fragestellung, ob unter den beiden Medikamenten eine erhöhte Anzahl von Osteonekrosen auftritt, kann auch durch eine Anfrage in OpenVigil 2.1 mit Filterung nach „yes_ADR“ nicht gegeben werden. Dennoch erkennt man hier eine Tendenz für Ereignisse im Kieferbereich wie „pain in jaw“, „tooth extraction“ und „gingival swelling“. Das Adverse Event „sequestrectomy“ sollte, wie auch schon oben beschrieben, eher als die therapeutische Folge auf eine Osteonekrose angesehen werden. Dieses Adverse Event wird nicht direkt benannt, was entweder darauf zurückzuführen ist, dass der entsprechende Reporter nicht mit dem Ereignis konform ist oder es aber tatsächlich nicht aufgetreten ist. Da sich auch aus den Disproportionalitätsanalysen sehr kleine Zahlen ergeben, ist letzteres stark anzunehmen, da dies mit den vorgestellten Rechenmethoden nicht zu beweisen ist.

4.5.7 „Warfarin and Clindamycin“

Wie zuvor schon erwähnt, wird im amerikanischen Raum in der Therapie von Gerinnungsstörungen hauptsächlich von Warfarin Gebrauch gemacht. Da es im April 2014 einen Hinweis durch das BfArm gab, dass Clindamycin in der Kombination mit Warfarin ein erhöhtes Blutungsrisiko bzw. einen Anstieg der International Normalised Ratio nach sich ziehen kann[45], testete ich dies in den Daten der FDA mit den verfügbaren Analysen in OpenVigil 2.1. Bei der

4. Diskussion

Anfrage in OpenVigil FDA und auch im analogen Vergleich konnte man einen Anhaltspunkt dafür finden. In OpenVigil 2.1 ist das Adverse Event „international normalised ratio increased“ ein eindeutiges Ergebnis für eine Interaktion und auch die Kriterien nach Evans erfüllen diese Annahme, so dass man dies als wahres Signal werten kann. Mögliche Erklärungen dafür sind, dass unter der Einnahme von Clindamycin die Darmflora so verändert wird, dass die Vitamin K-produzierenden Darmbakterien nicht überleben und infolge dessen ein Vitamin K-Mangel auftritt. Die Wirkung von Warfarin wird durch den Vitamin K-Mangel in ihrem Effekt verstärkt, was eine Verschiebung der Gerinnungsparameter zur Folge hat, die zugunsten starker Blutungen ausfällt.

Das BfArM hat daher eine zusätzliche Fachinformation zum Einsatz von Clindamycin herausgegeben, welche die verschreibenden Ärzte dazu auffordert, bei solchen Patienten, die Cumarinderivate einnehmen, eine engmaschige Kontrolle der INR-Werte vorzunehmen. Eine weitere Erklärung für die Interaktion könnte in dem gemeinsamen Abbau über die CYP-450-Enzyme in der Leber gefunden werden. Jedoch gibt es dafür noch keine Daten. Es ist bekannt, dass sowohl Clindamycin als auch Warfarin über die Leber abgebaut werden. Warfarin geht dabei den Weg über die CYP-450-Enzyme, nämlich CYP2C9. Ein Grund für die verminderte Anwendung von Warfarin in Deutschland ist, dass es gerade bei diesem Enzym oft genotypische Veränderungen in der Bevölkerung gibt, die vor einer Einnahme von Warfarin getestet werden sollten. Liegt hier eine Allelverschiebung vor, kann es zu unterschiedlichen Auswirkungen durch Warfarin kommen, weil das Medikament entweder zu schnell oder zu langsam abgebaut wird. Bei einem zu schnellen Abbau und falscher Dosierung des Cumarinderivats besteht das Risiko der Thrombenbildung, bei einem zu langsamen Abbau und einer zu hohen Dosierung kann es auch zu lebensgefährlichen Blutungen kommen. Insgesamt beträgt die Halbwertszeit bei Warfarin nur die Hälfte der von Marcumar. Außerdem wird Marcumar über CYP2C9 und CYP3A4 abgebaut.

Auffällig bei den Signalen für Interaktionen sind zudem die Adverse Events „osteonecrosis“ und „osteonecrosis of jaw“, da man diese nicht als Folge der gleichzeitigen Einnahme vermutet hätte. Im Zusammenhang mit Clindamycin liegt es nahe, dass Adverse Events aus dem Kiefer- und Knochenbereich auftreten, weil der Anwendungsbereich des Antibiotikums dieses impliziert. Aber dennoch würde man diese eher als Ursache für den Einsatz des Medikaments sehen und nicht als

Folge durch eine Kombination mit Warfarin. Bei Warfarin hingegen ist bekannt, dass Nekrosen im Bereich der Haut- und Unterhautfettgewebe sehr selten in den ersten Therapietagen auftreten können, die vermutlich Folge von mikrovaskulären Thrombosen sind. Vermutlich sind es Vitamin K abhängige Enzyme, die hier zu einer Störung führen. Durch einen Mangel an Vitamin K können diese nicht richtig funktionieren. Bekannt sind bisher drei genetische Störungen im Vitamin K Zyklus, die als Vitamin K Mangel, Defekte im Knorpelwachstum und bei der Ossifizierung des Knochens auftauchen.[46-49] Ob sich damit auch das Adverse Event „osteonecrosis“ in einen Zusammenhang bringen lässt, ist schwierig. Sicher ist jedoch, dass in dieser Hinsicht weitere Studien und Forschungen nötig sind, um eine definitive Aussage zu treffen.

4.6 Methodenkritik zu OpenVigil

Bei vielen der Ergebnisse fällt auf, dass die Disproportionalitätsanalysen oft sehr kleine Zahlen für n ergeben. Dies kann natürlich als Kritikpunkt gesehen werden, weil es dadurch die untersuchte Hypothese kaum stützt. Dennoch habe ich es bei diesen Ergebnissen belassen und sehe sie für meine untersuchten Interaktionen als Signal, wenn auch als ein kleines. Sowohl bei der Arbeit mit OpenVigil als auch bei der Weiterentwicklung des Programms war es mir wichtig, annähernd wahre Ergebnisse zu präsentieren. Unterstützend wirken dabei die Transparenz der Methodik und der kritische Umgang mit den Werten. Bei der Auswahl der Daten legte ich Wert auf eine Testung mit den Daten aus CASES, da ein CASE ein Patientenfall mit mehreren Reports ist und so zu einer höheren Genauigkeit führt anstelle von einer Untersuchung aus den ISR. Die ISR zu zählen, bedeutet eine Datenmenge zu erhalten, bei der die Zahlen von den aufgetretenen Adverse Events erhöht ist, denn es kann mehrere Reports zu einem Patientenfall (CASE) geben. Dies führt jedoch zu einer Fehlinterpretation der aufgetretenen Adverse Events. Diese sind nur zahlenmäßig erhöht, weil sie pro Patient mehrfach berichtet wurden, jedoch nicht in Wirklichkeit mehrfach an unterschiedlichen Patienten beobachtet worden sind. In der Vergangenheit wurden die ISR häufig für Analysen bei Pharmakovigilanzanalyseprogrammen verwendet, wenn eine Zusammenführung zu CASES technisch zu kompliziert war. Die ISR können bei einer Anfrage zwar eine Tendenz in

4. Diskussion

eine bestimmte Richtung geben, dennoch ist es genauer, wenn man nur die Reports betrachtet, die bei einer Suche nach CASES auftreten. So erreicht das Ergebnis eine höhere Qualität, selbst bei möglicherweise geringerer Quantität. Jede Zählweise (CASES, ISRs oder "co-occurrences" (siehe Abschnitt 4.7) verändert die Signale.

Ein weiterer Aspekt ist die Auswahl der Medikamentenkombinationen, die teilweise etwas spezieller ist, da mich mögliche Interaktionen im zahnmedizinischen Bereich interessierten. In der Auswahl der möglichen Signale hatte ich bei den Berechnungen in Excel365 die Grenze auf eine positive oder negative Abweichung von mehr als 75% gesetzt. Dies folgte der Überlegung, dass die erwartete Häufigkeit eines Adverse Events einer Medikamentenkombination um einen Mittelwert (=50% der Kombination) schwankt. So bildet eine Grenze von größer als +75% oder kleiner als -75% eine sinnvolle Auswahl an Ergebnissen (ähnlich wie ein cut-off), die dann bei nachfolgenden Überlegungen als Signal für eine Interaktion in Betracht gezogen werden können.

Als Kritikpunkt bei der Auswahl der Ergebnisse ist die ausschließliche Nutzung des Ansatzes nach Evans zu sehen, weil dieser sich leicht anwenden lässt. Der MGPS wäre jedoch gerade für die kleinen n-Werte wichtig, um die Ergebnisse zu verifizieren. Dieser ist allerdings noch nicht vollständig in OpenVigil implementiert, weshalb ich ihn nicht angewendet habe. Da diese Berechnung sowohl in der Literatur als auch bald in OpenVigil vorhanden ist, habe ich diese entsprechend beschrieben und auch die Werte für die RRR und den IC in den ursprünglichen Tabellen aufgenommen. Jene lassen sich in den Rohdaten finden. Die zusammengefassten Tabellen in den Ergebnisteilen geben nur die direkten Zahlenvergleiche der Disproportionalitätsanalysen wieder. Die Beschriftung der Spalten mit „No Data“ ist dabei in der Theorie nicht ganz korrekt. Dafür gibt es zwei Gründe. Erstens treten die entsprechenden Adverse Events durch die Filterung gar nicht erst in der Ergebnisliste auf („filtered“). Zweitens gibt es keine Ergebnisse für die Disproportionalitätsanalysen, also keine signifikanten Ergebnisse („nicht signifikant“). Die Beschreibung mit „No Data“ ist dennoch ausreichend zweckmäßig für meine Darstellung der Disproportionalitätsanalysen, da ich lediglich die Zahlen im direkten Vergleich zeige. Durch die zusammenfassende Beschriftung lassen sich die unterschiedlichen Werte für χ^2 , PRR und n bei den verschiedenen OpenVigil Versionen einfacher gegenüberstellen. Es könnten durchaus noch

4. Diskussion

mehr Daten in die Tabellen aufgenommen werden, aber dies würde sowohl die Übersichtlichkeit als auch den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Eine weitere Schwierigkeit zur Optimierung der Tabellen bringt die laufende Erneuerung der Datenmengen bei OpenVigil FDA mit sich, da die Daten dadurch nicht komplett reproduzierbar sind.

Letztlich sollten alle beschriebenen Ergebnisse als Signal für eine Interaktion gelten und nicht als tatsächliche Interaktion, da die Grundlagen für die Ergebnisse nicht durch reine Statistik entstanden und zusätzlich durch viele äußere Faktoren, wie z.B. Underreporting, subjektives Empfinden des Patienten, Fähigkeiten des Behandlers etc., beeinflussbar sind.

Der Nachweis des Blutungsrisikos bei einer Einnahme von Warfarin und Clindamycin zeigt, dass OpenVigil die aktuellen Daten berücksichtigt und die Warnung durch das BfArm nicht grundlos war. Aber es wird auch deutlich, dass es sowohl in der Spontanberichterstattung als auch in OpenVigil an Präzision fehlt. Die allgemein gehaltene Beschreibung „Blutungsrisiko“ kann sehr viele Arten von Blutungen enthalten, so dass man dies nicht direkt auf die Adverse Events, welche sowohl OpenVigil als auch die FDA enthalten, übertragen kann, weshalb weiterhin Vermutungen getätigt werden müssen. Gerade bei neueren Krankheitsbildern führt nicht jeder Report zu einem MedDRA-Terminus. Ein weiterer Schritt der Optimierung in OpenVigil wäre die Zusammenfassung in Gruppen von Adverse Events unter einer Überschrift, sogenannte SMQs (Standard MedDRA Queries). Diese SMQs sind validiert, getestet und von Expertengruppen definiert. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit, breitere Suchanfragen zu stellen. Derzeit werden die SMQs noch nicht von OpenVigil unterstützt. Unter SMQs werden sowohl Adverse Events als auch Indikationen in übergeordneten Gruppen zusammengefasst, so dass weiter gefasste Aussagen zu Wechselwirkungen unterschiedlicher Art getroffen werden können. Dies könnte man auch auf die Berichterstattungsbögen übertragen, so dass es Felder gibt, in denen zwar die genauen Beschreibungen des unerwünschten Ereignisses auftauchen, diese aber in einer Gruppe zusammengefasst werden. Auf diese Art und Weise können Fehler in der Beschreibung einer „Nebenwirkung“, die bei einem Patienten aufgetreten ist, vermieden werden. Die Aufteilung in Adverse Event Gruppen ist für OpenVigil bereits geplant, die Umsetzung wird aber noch Zeit in Anspruch nehmen.

4.7 Methodenkritik zur Pharmakovigilanz

In der Literatur zur Pharmakovigilanz gibt es auf der einen Seite die klassischen mathematisch-analytischen Verfahren, auf der anderen Seite die bayesianischen Methoden. Erste Ansätze für einen Einblick in die bayesianische Methodik finden sich in einer Publikation von Szarfman et al. (2002). Dort wird zugleich der MGPS und der klassische statistische Ansatz beschrieben, welcher darin besteht, dass man erwartete mit tatsächlich beobachteten Ereignissen vergleicht. Um daraus Signale abzuleiten, wird der EBGM mit einem 95%-Konfidenzintervall genutzt, also dem EB05. Als Cut-off zur Bestimmung von paarweise aufgetretenen Ereignissen über den erwarteten wird ein $EB05 > 2$ festgelegt. Im Unterschied zu OpenVigil ist die MGPS Methode dort zwar gut umgesetzt und ergibt auch sehr sensitive Ergebnisse, erfolgt jedoch zu Lasten der Spezifität. Dies wird auch durch die Autoren selbst angemerkt. Einen Grund sehen sie in der „Limitation der Ergebnisse durch das Nutzen des Firmennamens als Goldstandard für die Beschreibung der Adverse Events“[21]. An dieser Stelle setzt OpenVigil an, da sowohl die Medikamentennamen händisch bereinigt wurden, als auch die Events dem MedDRA-Schema entstammen.

Bei Harpaz et al. (2010) wird auch die MedDRA Terminology verwendet, vor allem geht Harpaz auf die Schwierigkeiten der einheitlichen Begriffsfindung ein. Er beschreibt Adverse drug events (ADE) so, dass diese „nicht gezwungenermaßen wahre ADEs sind, sondern Hypothesen darstellen, die weiter untersucht werden müssen, um diese dann als tatsächliche ADEs einzustufen“[18], insofern eine ähnliche Interpretation wie bei OpenVigil. Als Ansatz für das Aufdecken von Adverse Events wird hier das 'Association rule mining' verwendet. Dies ist „eine logische Schlussfolgerung aus dem Ausdruck $A \rightarrow B$, wobei A und B disjunkte Itemsets sind“[18]. Dabei enthält Set A die Medikamente und Set B die Adverse Events. Diese Assoziationsregel wird eingeschränkt durch 'support' und 'confidence'. Dabei bedeutet 'support' die Menge an enthaltenen Records (gleichzusetzen mit Reports) und 'confidence' gibt an, wie viele der Records in B auftauchen, die A enthalten. Hier liegt die Beschränkung in der Anwendbarkeit der Methode, da das Aufstellen von Assoziationsregeln eine so große Anzahl ergibt, die auf die großen Datenbanken der FDA u.a. nicht anwendbar ist.

4. Diskussion

Daher haben Harpaz et al. den Apriori Algorithmus hinzugezogen. Grundsätzlich arbeitet der Apriori Algorithmus in zwei Phasen: in der ersten Phase wird nach häufigen Mustern des Apriori Algorithmus gesucht und in der zweiten Phase werden aus diesen Mustern dann Regeln gebildet. Bei Harpaz et al. wird im ersten Schritt eine Einschränkung vorgenommen, indem nur die Itemsets als potenzielle Assoziationsregel betrachtet werden, die sowohl Medikamente enthalten, als auch die daraus entstandenen Adverse Events. Im zweiten Schritt wurde dann eine Art Zerkleinerungssystem implementiert, das die Anzahl der Reports reduziert, die für jede Assoziationsregel geprüft werden müssen. Um nun aus diesen Reports eine Assoziation zu bestimmen, wird die Relative Reporting Ratio (hier bei Harpaz: RR) angewendet. Die Relative Reporting Ratio setzt sich hier zusammen aus dem Zähler = Gesamtzahl Reports* Beobachtete Frequenz einer Assoziationsregel, geteilt durch den Nenner= die erwartete Frequenz des Auftretens von Reports zu Medikamenten und Reports zu Adverse Events unter der Annahme der Unabhängigkeit - also wieder das Prinzip des Vergleichs zwischen beobachteten und erwarteten Häufigkeiten. In der Annäherungsformel fällt die Gesamtzahl dann weg und es werden Richtwerte für die Größe von RR vorgegeben, um dann zu bestimmen, ob das Medikament und das Adverse Event in einem Zusammenhang stehen oder nicht.

Diese Idee ähnelt auch den Prinzipien in OpenVigil, jedoch ist das Konzept bei Harpaz nicht ausgereift. Es werden nur Reports von Adverse Events in Betracht gezogen, die ein „serious outcome“ haben und dementsprechend eine reduzierte Anzahl an Reports als Grundlage bilden. Dadurch unterscheiden sich die Zahlen der Reports bei OpenVigil und Harpaz für das Jahr 2008: Harpaz gibt 441.009 Reports an, bei OpenVigil sind es 441.292 Reports. Diese zahlenmäßige Differenz erscheint auf den ersten Blick marginal, doch gibt es einige Fälle, wo es dadurch einen dramatischen Unterschied gibt. Beim Nachrechnen in OpenVigil fällt vor allem ein Aspekt auf: Für eine Assoziation zwischen den Medikamenten 'Darvocet' und 'Varenicline' mit den Adverse Events Abnormal Dreams, Fatigue, Insomnia, Memory Impairment und Nausea werden bei Harpaz 52 Reports im Jahr 2008 berichtet. In OpenVigil 1 werden hier ebenfalls 52 Reports gefunden, in OpenVigil 2 allerdings nur 12 Reports. Beim genaueren Hinsehen fällt auf, dass diese 52 Reports jedoch nur von 2 Cases stammen und sich somit gar keine Aussage über ein erhöhtes Auftreten

dieser Adverse Events bei der Medikamentengabe treffen lassen.[50] Dies deutet auf die Unzulänglichkeit der Methode nach Harpaz hin, da diese scheinbar keine Korrekturfunktion für Duplikate besitzt. Bei OpenVigil hingegen wird deutlich zwischen ISRs und Cases unterschieden und Duplikate wurden vorher bereinigt, so dass die Gesamtzahl an Reports sinkt. Dies ist also ein deutlicher Unterschied, der auf den ersten Blick klein erscheint. Zudem können bei der Methode nach Harpaz nur Assoziationsregeln mit in die Beurteilung einfließen, für die die Anzahl an Reports größer als 50 ist, obwohl auch mit einer kleineren Anzahl von Reports eine Aussage getroffen werden kann - vorausgesetzt die Urteils Grenzen sind klar definiert.

In einem weiteren Überblicksartikel fasst Sakaeda et al. (2013) die aktuellen Methoden in der Pharmakovigilanz zusammen.[51] Darin sind die Problematiken der Analysen dargestellt und auch der große Einfluss der Datenauswahl wird deutlich beschrieben. Sie untersuchten hier die Bedeutung der unterschiedlichen Methoden für die Assoziation zwischen den Medikamenten Aspirin, Warfarin und Clopidogrel mit Hämatemesis. Dafür war der EBGM die strengste (konservativste) Methode. Für die analytischen Methoden gilt, dass die Kombination aus ROR mit PRR und dem Bayesianischen IC eine sichere Methode ist, um Zusammenhänge zwischen Medikament und Adverse Event aufzudecken. Doch auch hier ist nicht nachvollziehbar, wie die Autoren auf die Gesamtzahlen für die Reports kommen. Es wird eingangs erwähnt, dass sie sich am CzeekV-System bedienen, um Duplikate zu finden und auch die Reports, die zu wenig Daten enthalten, richtig einzuordnen oder gegebenenfalls nicht zu nutzen. Wie dieses aber genau funktioniert, wird weder auf unsere Nachfragen weiter erläutert, noch bietet die Internetrecherche eine Lösung, da die asiatische Seite CzeekV nicht für den öffentlichen Gebrauch bestimmt ist. Wenn man die Zahlen von Sakaeda in OpenVigil nachrechnet, wird auch wieder deutlich, dass es einen Unterschied zu den Zahlen gibt, die OpenVigil liefert. Bei beiden gibt es 268 Reports zu Warfarin und Hämatemesis, aber die PRR-Berechnungen unterscheiden sich deutlich: PRR (Sakaeda)=1.991 und PRR (OpenVigil)=3.505, so dass die Aussagen zu den Ergebnissen differieren und OpenVigil im Gegensatz zur Analyse von Sakaeda ein signifikantes Signal zeigt (<http://openvigil.sourceforge.net/doc/OpenVigil1-Tutorial.pdf>; ab S.16). Bei Sakaeda wird nicht nur anders gerechnet, sondern vermutlich auch anders gezählt als bei OpenVigil, da sie die Co-

Occurrence, also das gemeinsame Auftreten der Medikamente in einem Report anders definieren. Bei OpenVigil wird immer ein Report als ein Report gezählt, egal wie oft das Medikament darin enthalten ist- bei Sakaeda wird daraus ein Kreuzprodukt gebildet. Wenn ein Report bei Sakaeda zwei Mal das Medikament, z.B. Warfarin und zwei Mal das Adverse Event z.B. Hämatemesis enthält, zählt der Report vier Kombinationsmöglichkeiten und damit vier Mal und nicht wie bei OpenVigil ein Mal. So werden die Zahlen sehr viel größer, was sich insbesondere auf die Größe von „DE“ und „de“ auswirkt. Da Sakaeda keine Erklärung für den Unterschied bietet, bleibt nur die Vermutung, dass dadurch Ungenauigkeiten bei der Auswahl der Reports entstanden sind und bestätigt im Umkehrschluss die Präzision von OpenVigil.

Klassische analytische Ansätze zur Pharmakovigilanz finden sich bei Norén.[31] Für das Auffinden von Interaktionen nutzt er das Modell des Additiven Risikos und vergleicht auch hier die tatsächlich aufgetretenen Ereignisse mit den erwarteten. Allerdings gibt es im Hintergrund Restrisiken, die auf das Ergebnis einwirken und daher mit in die Rechnung einbezogen werden. Norén vergleicht die Disproportionalitätsanalyse mit einer Fall-Kontroll-Studie; ein interessanter Ansatz, der aus der klassischen Statistik kommt. Als Kontrolle werden die Reports mit anderen Medikamenten den Reports mit dem untersuchten Medikament zugrunde gelegt. Dennoch werden auch hier die Bayesianischen Ideen genutzt und als Schrumpfungsmaß wird die Poissonverteilung verwendet. Diese Methodik wird vor allem von der WHO genutzt und Norén bereinigte dort auch die Duplikate.

Ich bin mir sicher, dass es in Zukunft immer leichter sein wird, durch die globale Vernetzung schnell an Informationen zu Medikamenten zu kommen und es durch das Phänomen der künstlichen Intelligenz früher oder später noch sehr viel komplexere Signalgenerierungsprogramme geben wird. Dennoch wird es auch dann schwierig sein, absolute Aussagen zu den Adverse Events zu treffen, die durch ein Signal entstanden sind. Dies kann die Pharmakovigilanz nicht leisten, da die vielen beschriebenen Einflüsse auf die Signalgenerierung durch Spontanberichtserfassungssysteme immer noch abhängig vom Mensch sein werden und dementsprechend fehlerbehaftet sein können.

4. Diskussion

Auch der neue Gesetzesentwurf des „Gesetz für sichere digitale Kommunikation und Anwendungen im Gesundheitswesen (E-Health-Gesetz)“ zeigt, dass hier ein Fortschritt stattfindet und auch seitens der Politik auf die Problematiken eingegangen wird. Ein wichtiger Teil des Gesetzes ist der Anspruch auf den Medikationsplan für Patienten, die mehr als 3 Medikamente zu sich nehmen.[52] Dieser Plan sollte ab Oktober 2016 auf der Gesundheitskarte gespeichert werden, so dass diese einlesbar sind und Wechselwirkungen durch Falschgabe von Medikamenten vermieden werden können. Durch das Überangebot von Medikamenten wird eine Therapieentscheidung immer schwieriger und der Überblick über die bereits eingenommenen Medikamente fehlt. Dadurch steigt das Risiko für Arzneimittelinteraktionen - insbesondere bei Patienten, die von mehreren Ärzten gleichzeitig behandelt werden.

5. Zusammenfassung

Die Auseinandersetzung mit dem OpenVigil-Projekt zeigt, wie allumfassend das Thema Pharmakovigilanz ist und welche Schwierigkeiten es mit sich bringt, Aussagen zu Medikamenten zu treffen, die durch Signalgenerierung entstanden sind. Denn alle diese gesammelten Signale sind auch nur als solche zu behandeln und bedürfen vielfach der intensiveren Untersuchung, ob und inwiefern dieser Annahme auch eine naturwissenschaftliche Ursache zugrunde liegt. Die Befassung mit dem Programm zeigt aber auch, wie sehr man die Aussagen, die durch andere Signalgenerierungsprogramme entstanden sind, hinterfragen muss. Ein Aspekt ist das erläuterte Problem der unterschiedlichen Definitionen, die sich auch bei den Rechenmethoden unterscheiden. Ein weiterer Aspekt ist die Art und Weise, wie mit den Daten aus einem Spontanberichterstattungssystem umgegangen wird.

In meiner Arbeit konnte ich die einfache Bedienung von OpenVigil zeigen und veranschaulichen, welche Pharmakovigilanzanalysen damit möglich sind. Bei der Testung verschiedener Medikamentenpaare traten tatsächlich Adverse Events auf, die bis dato unbekannte Signale darstellten, wie z.B. Adverse Events im Zusammenhang mit der Gallenblase bei der gemeinsamen Gabe von SSRIs und Ethinyl Estradiol. Andererseits konnte ich mittels OpenVigil bekannte Signale bestätigen, wie die vom BfArM herausgegebene Warnung zur Blutungsneigung bei gleichzeitiger Gabe von Warfarin und Clindamycin.

Der Umgang mit OpenVigil ist einfach erlernbar, fordert aber, wie bei allen Diagnose-Algorithmen, aufgrund der oben dargestellten Cave-ats, eine sorgfältige Kontrolle der Ergebnisse durch einen Heilberufler. Daher überprüfte ich die aufgetretenen Signale sorgfältig auf ihre Glaubhaftigkeit.

Die dargestellten Adverse Events bei der gemeinsamen Einnahme von Antidepressiva wie Fluoxetine und Citalopram mit Conjugated Estrogens scheinen kausal gut nachvollziehbar und durch die Zahlen aus den Disproportionalitätsanalysen (im Vergleich hohe Gesamtzahlen) auch sehr glaubhaft zu sein. Dennoch ist es zu radikal, daraus abzuleiten, dass beide Medikamente nicht

5. Zusammenfassung

mehr zusammen verschrieben werden sollten. Mit anderen methodischen Ansätzen (Doppelblindstudie, Laboruntersuchungen etc.) muss dieses nachgeprüft werden, bevor eine endgültige Verschreibungsempfehlung gegeben werden kann. Die Erkenntnisse stellen lediglich ein Signal dar und keine Handlungsanweisung.

Weniger glaubhaft erscheinen Ergebnisse bei Zoledronate und Goserelin, da dort die Zahlen in der Disproportionalitätsanalyse sehr gering sind. Ein Adverse Event wie Osteonekrose des Knochens kann daher nicht bestätigt werden. Dies erscheint jedoch erstaunlich, da die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers (BRONJ) eine bekannte Nebenwirkung in der Bisphosphonattherapie ist.

Zukünftig hat OpenVigil durchaus das Potenzial, ein nützliches Anwendungstool für den Kliniker zu werden. Gerade der unkomplizierte Umgang mit einem Programm wie OpenVigil ermöglicht es jedem Heilberufler, sich besser und genauer mit der Verschreibung und den Nebenwirkungen von Medikamenten auseinanderzusetzen und somit einen Beitrag für eine bessere Therapie von Patienten zu leisten. Das schnelle „Nachschlagen“ von Arzneimittelinteraktionen kann durch OpenVigil deutlich vereinfacht werden. Als Ergebnis einer Testung in OpenVigil erhält der Anwender dann eine Tendenz für das Auftreten bestimmter Adverse Events und kann so beispielsweise über das Absetzen bestimmter Medikamente nachdenken.

6. Anhang

6.1. Literaturverzeichnis

1. WHO, W.H.O., *International Drug Monitoring. The role of the hospital. Report of a WHO meeting.* 1969.
2. Bundesgesetzblatt, *Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften**), Bundestag, Editor. 2012, Bundesanzeiger Verlag: Bonn.
3. BfArM. *Unerwünschte Arzneimittelwirkung.* 2013; Available from: <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Glossareintraege/DE/U/UAW.html>.
4. ICH, *ICH harmonised tripartite Guideline; Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A*, i.e.w. group, Editor. 1994.
5. WHO, W.H.O., *Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety.* 2009. p. 1-153.
6. FDA. *What is a serious Adverse Event?* 2016; Available from: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/howtoreport/ucm053087.htm>.
7. Harpaz, R., et al., *Biclustering of adverse drug events in the FDA's spontaneous reporting system.* Clin Pharmacol Ther, 2011. **89**(2): p. 243-50.
8. Müller-Oerlinghausen, B.M., K.-H., *Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Qualitätssicherung in der Arzneitherapie.* Dt. Ärztebl, 1997. **Heft 40**(94): p. 2558-2563.
9. BfArM. *Organisation und Aufgaben des BfArM.* Available from: http://www.bfarm.de/DE/BfArM/Org/_node.html.
10. WHO, W.H.O. *Pharmacovigilance.* 2016; Available from: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/.
11. Hohm, K.-H., *Arzneimittelsicherheit und Nachmarktkontrolle : eine arzneimittel-, verfassungs- und europarechtliche Untersuchung* 1ed. 1990, Baden-Baden: Nomos-Verl.-Ges. 350.
12. Willstät, *Streit um Anti-Baby-Pille erstmals vor deutschem Gericht.*, in *Deutsche Apotheker Zeitung.* 2015.
13. Wikipedia. *Chi-Quadrat-Test.* [Definition]; Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Chi-Quadrat-Test>.

14. Freiburg, U., *Epidemiologische Maßzahlen, Kurzfassung*. 2010, imbi Uni Freiburg: Freiburg.
15. Evans, S.J., P.C. Waller, and S. Davis, *Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001. **10**(6): p. 483-6.
16. Rothman, K.J., S. Lanes, and S.T. Sacks, *The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004. **13**(8): p. 519-23.
17. Waller, P., et al., *The reporting odds ratio versus the proportional reporting ratio: 'deuce'*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004. **13**(8): p. 525-6; discussion 527-8.
18. Harpaz, R., H.S. Chase, and C. Friedman, *Mining multi-item drug adverse effect associations in spontaneous reporting systems*. *BMC Bioinformatics*, 2010. **11 Suppl 9**: p. S7.
19. Suling, M., *Automatisierte Verfahren in der Arzneimittelsicherheitsforschung*, in *Mathematik und Informatik*. 2012, Universität Bremen: Bremen. p. 166.
20. Kühl, A., *Anwendung des MGPS-Algorithmus (Multi-Item-Poisson-Shrinker) für die Analyse von Pharmakovigilanzdaten*, in *Institut für Informatik 2015*, Christian-Albrechts-Universität Kiel: Kiel. p. 71.
21. Szarfman, A., S.G. Machado, and R.T. O'Neill, *Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database*. *Drug Saf*, 2002. **25**(6): p. 381-92.
22. UMC. *The UMC Measures of Disproportionate Reporting- a brief guide to their interpretation;* Definition]. Available from: <http://www.who-umc.org/graphics/26382.pdf>.
23. DuMouchel, W.P., D, *Empirical bayes screening for multi-item associations*. San Diego (CA): ACM Press, 2001(Proceedings of the conference on knowledge discovery and data): p. 67-76.
24. Bohm, R., et al., *OpenVigil FDA - Inspection of U.S. American Adverse Drug Events Pharmacovigilance Data and Novel Clinical Applications*. *PLoS One*, 2016. **11**(6): p. e0157753.
25. Vorderholzer, U. *Was ist eine Depression?* ; Available from: <http://www.neurologen-und-psychiater-im-netz.org/psychiatrie-psychosomatik-psychotherapie/erkrankungen/depressionen/was-ist-eine-depression/>.
26. Techniker Krankenkasse; Dr. Thomas G. Grobe, S.S., *Depressionsatlas – Auswertungen zu Arbeitsunfähigkeit und Arzneiverordnungen*. 2015, Techniker Krankenkasse: Hamburg. p. 40.
27. Jarrett, S.J., et al., *Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2006. **54**(5): p. 1410-4.

28. Gahr, M., et al., *Subjective Reasons for Non-Reporting of Adverse Drug Reactions in a Sample of Physicians in Outpatient Care*. Pharmacopsychiatry, 2016. **49**(2): p. 57-61.
29. Hoffman, K.B., et al., *The Weber effect and the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS): analysis of sixty-two drugs approved from 2006 to 2010*. Drug Saf, 2014. **37**(4): p. 283-94.
30. van Puijenbroek, E.P., et al., *A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2002. **11**(1): p. 3-10.
31. Noren, G.N., et al., *A statistical methodology for drug-drug interaction surveillance*. Stat Med, 2008. **27**(16): p. 3057-70.
32. Almenoff, J.S., et al., *Comparative performance of two quantitative safety signalling methods: implications for use in a pharmacovigilance department*. Drug Saf, 2006. **29**(10): p. 875-87.
33. Ishijima, M., et al., *Minimum required vitamin D level for optimal increase in bone mineral density with alendronate treatment in osteoporotic women*. Calcif Tissue Int, 2009. **85**(5): p. 398-404.
34. Peris, P., et al., *25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis*. Bone, 2012. **51**(1): p. 54-8.
35. Roux, C., et al., *Vitamin D status and bone mineral density changes during alendronate treatment in postmenopausal osteoporosis*. Calcif Tissue Int, 2014. **94**(2): p. 153-7.
36. Schnatz, P.F., et al., *Response to an adequate dietary intake of vitamin D3 modulates the effect of estrogen therapy on bone density*. J Womens Health (Larchmt), 2012. **21**(8): p. 858-64.
37. Tardast, A., et al., *Bisphosphonate associated osteomyelitis of the jaw in patients with bony exposure: prevention, a new way of thinking*. J Appl Oral Sci, 2015. **23**(3): p. 310-4.
38. Marx, R., *Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic*. J Oral Maxillofac Surg, 2003. **61**(9): p. 1115-1117.
39. Mwinyi, J., et al., *Regulation of CYP2C19 expression by estrogen receptor alpha: implications for estrogen-dependent inhibition of drug metabolism*. Mol Pharmacol, 2010. **78**(5): p. 886-94.
40. Lutz, J.D., et al., *Stereoselective inhibition of CYP2C19 and CYP3A4 by fluoxetine and its metabolite: implications for risk assessment of multiple time-dependent inhibitor systems*. Drug Metab Dispos, 2013. **41**(12): p. 2056-65.
41. Zhang, H., et al., *Pharmacokinetic drug interactions involving 17alpha-ethinylestradiol: a new look at an old drug*. Clin Pharmacokinet, 2007. **46**(2): p. 133-57.

42. Spina, E., V. Santoro, and C. D'Arrigo, *Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update*. Clin Ther, 2008. **30**(7): p. 1206-27.
43. Coleman, R., et al., *Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2014. **15**(9): p. 997-1006.
44. Gnant, M., et al., *Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12*. Ann Oncol, 2015. **26**(2): p. 313-20.
45. BfArM, *Clindamycin: Arzneimittelwechselwirkungen-Anstieg der INR (International Normalised Ratio)*. 2014. p. 1.
46. Nguyen, N., et al., *Genetic and clinical determinants influencing warfarin dosing in children with heart disease*. Pediatr Cardiol, 2013. **34**(4): p. 984-90.
47. Li, T., et al., *Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase*. Nature, 2004. **427**(6974): p. 541-4.
48. Iwuchukwu, O.F., et al., *Genetic determinants of variability in warfarin response after the dose-titration phase*. Pharmacogenet Genomics, 2016. **26**(11): p. 510-516.
49. Wu, W.J., M.S. Kim, and B.Y. Ahn, *The inhibitory effect of vitamin K on RANKL-induced osteoclast differentiation and bone resorption*. Food Funct, 2015. **6**(10): p. 3351-8.
50. von Hehn, L.Z., S.; Freitag-Wolf, S.; Boehm, R. ; Klein,H.; Herdegen, T., *Clinical applications of the OpenVigil 2 pharmacovigilance analysis tool: Reverse disproportionality analyses and detection of drug-drug interactions*. 2015, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology: Kiel.
51. Sakaeda, T., et al., *Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System*. Int J Med Sci, 2013. **10**(7): p. 796-803.
52. Gesundheit, B.f., *Gesetz für sichere Kommunikation und Anwendungen im Gesundheitswesen (E-Health-Gesetz)*. 2015: Bundesgesetzblatt, Bonn.

6.2 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Home-Seite von OpenVigil 2.1 mit den unterschiedlichen Kategorien „Search“, „Show Report“, „SQL“, „Browse“, „Administration“; für die Analysen ist nur die Suche („Search“) relevant (http://www.is.informatik.uni-kiel.de/pvt/OpenVigil/search/)</i>	11
<i>Abbildung 2: Die OpenVigil 2.1 Suchmaske mit der Auswahl „Drug“ und „Adverse Event“ (http://www.is.informatik.uni-kiel.de/pvt/OpenVigil/search/)</i>	12
<i>Abbildung 3: Die erweiterte Suche (Advanced Search) in OpenVigil 2.1 mit den Optionen:</i>	13
<i>Abbildung 4: Home-Seite von OpenVigil FDA mit Step1 (http://openvigil.pharmacology.uni-kiel.de/openvigilfda.php)</i>	14
<i>Abbildung 5: Step1b mit der Hintergrundkorrektur in OpenVigil FDA (http://openvigil.pharmacology.uni-kiel.de/openvigilfda.php)</i>	15
<i>Abbildung 6: Die Suchmaske in OpenVigil FDA für den Medikamentennamen (Drugame) und das Adverse Event (http://openvigil.pharmacology.uni-kiel.de/openvigilfda.php)</i>	16
<i>Abbildung 7: Die komplexe Anfrage in OpenVigil FDA (http://openvigil.pharmacology.uni-kiel.de/openvigilfda.php)</i>	16
<i>Abbildung 8: Die Auswahl für die Disproportionalitätsanalyse in OpenVigil FDA (http://openvigil.pharmacology.uni-kiel.de/openvigilfda.php)</i>	17
<i>Abbildung 9: Die Suche nach einem Adverse Event in einer Medikamentenliste (z.B. eines Patienten) in OpenVigil FDA (http://openvigil.pharmacology.uni-kiel.de/openvigilfda.php)</i>	18
<i>Abbildung 10: Der Vergleich zweier Medikamente bezüglich ihres Nebenwirkungsprofils in OpenVigil FDA (http://openvigil.pharmacology.uni-kiel.de/openvigilfda.php)</i>	18
<i>Abbildung 11: Die Schnittstelle API in OpenVigil FDA (http://openvigil.pharmacology.uni-kiel.de/openvigilfda.php)</i>	19
<i>Abbildung 12: Die Suche nach bestimmten Berichten (Reports) in OpenVigil FDA (http://openvigil.pharmacology.uni-kiel.de/openvigilfda.php)</i>	19
<i>Abbildung 13: Das weltweite Problem der Pharmakovigilanz</i>	32
<i>Abbildung 14: Adverse Events in OpenVigil FDA von Alendronate + Conjugated Estrogens + Background correction for subpopulation: (patient.patientsex:2+AND+patient.drug.drugindication.exact:(%22OSTEOPOROSIS%22)); Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird</i>	42
<i>Abbildung 15: Analoge Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Alendronate + Conjugated Estrogens + Advanced search report.gndr_cod = 'F' AND public.used.indi_pt = 'osteoporosis'; Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird</i>	43
<i>Abbildung 16: Pure Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Alendronate + Conjugated Estrogens + Advanced search report.gndr_cod = 'F' AND public.used.indi_pt = 'osteoporosis'; „yes_ADR“</i>	44

6. Anhang

<i>Abbildung 17: Adverse Events in OpenVigil FDA von Citalopram + Ethinyl Estradiol + Background correction for subpopulation: (patient.patientsex:2) ; Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird</i>	48
<i>Abbildung 18: Analoge Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Citalopram+ Ethinyl Estradiol + Advanced search report.gndr_cod = 'F'; Roter Pfeil markiert das Adverse Event, auf das später detailliert eingegangen wird</i>	49
<i>Abbildung 19: Pure Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Citalopram+ Ethinyl Estradiol + Advanced search report.gndr_cod = 'F'; „yes_ADR“; Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird</i>	50
<i>Abbildung 20: Verordnung von Antidepressiva von Erwerbspersonen versichert bei der Techniker Krankenkasse nach Geschlecht und Alter erhoben 2013, aus: Depressionsatlas „Arbeitsunfähigkeit und Arzneimittelverordnungen“ [26]</i>	52
<i>Abbildung 21: Auszug aus den Verordnungszahlen von Antidepressiva und weiteren Arzneimitteln 2013 von Erwerbspersonen versichert bei der Techniker Krankenkasse, aus: Depressionsatlas „Arbeitsunfähigkeit und Arzneimittelverordnungen“ [26]; DDD=die Zahl der durchschnittlich je Erwerbsperson jährlich verordneten „Defined Daily Doses“ (DDD), Betr=Raten der von den genannten Arzneiverordnungen innerhalb eines Jahres betroffenen Erwerbspersonen (in Prozent), DDD pro Betr.= die durchschnittliche Anzahl der verordneten Tagesdosen bezogen ausschließlich auf die betroffenen Personen; roter und blauer Pfeil markieren für den schnellen Überblick Fluoxetine (rot) und Citalopram (blau)</i>	53
<i>Abbildung 22: Adverse Events in OpenVigil FDA von Fluoxetine + Ethinyl Estradiol + background correction for subpopulation (patient.patientsex:2) ; Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird</i>	54
<i>Abbildung 23: Analoge Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Fluoxetine + Ethinyl Estradiol +Advanced search report.gndr_cod = 'F'</i>	55
<i>Abbildung 24: Pure Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Fluoxetine + Ethinyl Estradiol + Advanced search report.gndr_cod = 'F'; „yes_ADR“; Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird</i>	56
<i>Abbildung 25: Adverse Events in OpenVigil FDA von Zoledronate + Goserelin + background correction for subpopulation:(patient.patientsex:2 + AND+patient.drug.drugindication.exact:(%22BREAST CANCER%22)); Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird</i>	59
<i>Abbildung 26: Analoge Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Zoledronate + Goserelin + Advanced search report.gndr_cod = 'F' AND public.used.indi_pt = 'breast cancer; Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird '</i>	60

6. Anhang

<i>Abbildung 27: Pure Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Zoledronate + Goserelin + Advanced search report.gndr_cod = 'F' AND public.used.indi_pt = 'breast cancer'; „yes_ADR“</i>	61
<i>Abbildung 28: Adverse Events in OpenVigil FDA von Zoledronate + Rituximab + No background correction for subpopulation used; Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird</i>	64
<i>Abbildung 29: Analoge Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Zoledronate + Rituximab + NO Advanced Search</i>	65
<i>Abbildung 30: Pure Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Zoledronate + Rituximab + no Advanced Search; „yes_ADR“ ; Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird</i>	66
<i>Abbildung 31: Adverse Events in OpenVigil FDA von Warfarin + Clindamycin + No Background Correction; Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird</i>	69
<i>Abbildung 32: Analoge Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Warfarin + Clindamycin + NO Advanced Search; Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird</i>	70
<i>Abbildung 33: Pure Adverse Events in OpenVigil 2.1 von Warfarin + Clindamycin + NO Advanced Search; „yes_ADR“ ; Rote Pfeile markieren die Adverse Events, auf die später detailliert eingegangen wird</i>	71

6.3 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Vierfeldertafel OpenVigil 2.1 u OpenVigil FDA</i>	21
<i>Tabelle 2: Fehler 1. und 2. Art (PHARMAKOVIGILANZ)</i>	22
<i>Tabelle 3: Berechnung der ROR</i>	26
<i>Tabelle 4: Beispiel Tabelle blanko (aus OpenVigil)</i>	33
<i>Tabelle 5: Blanko Datenverarbeitung Excel365 (aus OpenVigil FDA) mit eigenen Rechnungen</i>	34
<i>Tabelle 6: Tabelle aus gefilterten diff_obs_exp_average -Werten</i>	38
<i>Tabelle 7: Vergleich der Ergebnisse aus den Disproportionalitätsanalysen der 3 Abfragen zu Alendronate + Conjugated Estrogens + Background correction for subpopulation: (patient.patientsex:2+AND+patient.drug.drugindication.exact:(%22OSTEOPOROSIS%22))</i>	45
<i>Tabelle 8: Vergleich der Ergebnisse aus den Disproportionalitätsanalysen der 3 Abfragen zu Citalopram + Ethinyl Estradiol + Background correction for subpopulation: (patient.patientsex:2)</i>	51
<i>Tabelle 9: Vergleich der Ergebnisse aus den Disproportionalitätsanalysen der 3 Abfragen zu Fluoxetine + Ethinyl Estradiol + background correction for subpopulation (patient.patientsex:2)</i>	57
<i>Tabelle 10: Vergleich der Ergebnisse aus den Disproportionalitätsanalysen der 3 Abfragen zu Zoledronate + Goserelin + background correction for subpopulation:(patient.patientsex:2 + AND+patient.drug.drugindication.exact:(%22BREAST CANCER%22))</i>	62
<i>Tabelle 11: Vergleich der Ergebnisse aus den Disproportionalitätsanalysen der 3 Anfragen zu Zoledronate + Rituximab + No background correction for subpopulation used</i>	67
<i>Tabelle 12: Vergleich der Ergebnisse aus den Disproportionalitätsanalysen der 3 Abfragen zu Warfarin + Clindamycin + No Background Correction</i>	72

7. Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

8. Publikationen

1. von Hehn, L.Z., S.; Freitag-Wolf, S.; Boehm, R. ; Klein,H.; Herdegen, T., *Clinical applications of the OpenVigil 2 pharmacovigilance analysis tool: Reverse disproportionality analyses and detection of drug-drug interactions*. 2015, Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology: Kiel.
2. Bohm, R.; von Hehn; L., Herdegen, T; Klein, H. J.; Bruhn, O.; Petri, H.; Hocker, J. *OpenVigil FDA -Inspection of U.S. American Adverse Drug Events Pharmacovigilance Data and Novel Clinical Applications*. PLoS One, 2016. **11**(6): p. e0157753.

9. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. T. Herdegen für die Bereitstellung dieses interessanten Themas und die Möglichkeit der Promotion an dem Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie der Christian-Albrechts-Universität Kiel.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. Ruwen Böhm für die gute Unterstützung und Betreuung durch alle Abschnitte meiner Arbeiten an der Promotion. Die vielen Gespräche und konstruktiven Lösungsvorschläge bei Fragen und Problemen haben sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.