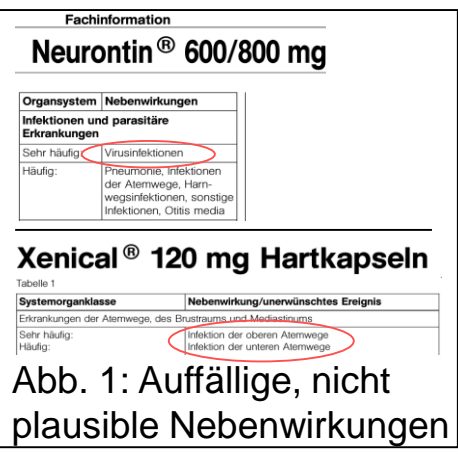


Einleitung

Fachinformationen sind eine standardisierte und juristisch verbindliche Informationsquelle für Arzneimittel. Laien und Fachkreise missinterpretieren die angegebenen „Nebenwirkungen“ als unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) des Medikamentes (Barron 2013, Mühlbauer 2015), und nicht als unerwünschte Ereignisse (UE). Eine UAW impliziert eine statistische Assoziation (Disproportionalität) sowie pharmakologische Plausibilität. Die Angaben der „Nebenwirkungen“ enthalten aber nur Häufigkeiten: In der Regel fehlen Informationen zur Kontrollgruppe und damit zur zusätzlichen medikamentös bedingten Auftrittswahrscheinlichkeit und ihrer statistischen Signifikanz. Somit ist dem Anwender nicht erkennbar, wie häufig die „Nebenwirkungen“ auch ohne Arzneimittelinnahme auftreten. §84 AMG (Gefährdungshaftung) veranlasst pharmazeutische Unternehmer aus versicherungstechnischen Gründen, besser zu viel als zu wenig Gefahren in die Fachinformation aufzunehmen. Im Rahmen der pharmakotherapeutischen Beratung kommt es somit zu Fehleinschätzungen aufgrund der Angaben in den Fachinformationen (Böhm 2009 und Beispiele in Abb. 1). Ziel sollte aber sein, relevante UAW übersichtlich und verständlich dem Betroffenen zu präsentieren, und somit eine informierte Entscheidung für oder gegen eine Medikamenteneinnahme zu unterstützen. Basierend auf Studiendaten wurden dazu bereits entsprechende Berechnungen (Odds Ratios, OR) und Darstellungsmöglichkeiten erarbeitet und vorgestellt (Barron 2013, Mühlbauer 2018). Da innerhalb von Pharmakovigilanzdaten, welche aus Spontanmeldungen generiert werden, Ermittlungen von absoluten Häufigkeiten von UE nicht möglich sind, wird in der Pharmakovigilanz die Häufigkeit von Ereignissen einer exponierten Gruppe mit der einer Kontrollgruppe verglichen und in Form von „Reporting Ratios“ (z.B. Reporting Odds Ratio, ROR; Angaben zur Disproportionalität, d.h. Abweichung der erwarteten zur beobachteten Häufigkeit) wiedergegeben. Umfasst das 95%-Konfidenzintervall nicht die 1 (Hintergrund) ist von einer statistischen Assoziation auszugehen. Lassen sich diese aus Häufigkeitsangaben errechneten Reporting Ratios nutzen, um eine Beurteilung der statistisch ermittelten Assoziation sowie der zusätzlich medikamentös-bedingten Auftrittswahrscheinlichkeit von UAW zu ermöglichen und aussagekräftig darzustellen?



Definitionen: UE: Ein im zeitlichen Zusammenhang aufgetretenes unerwünschtes Ereignis UAW: UE mit kausalem Zusammenhang; das Medikament ist der Auslöser bzw. Verstärker des UE

Ergebnisse

Main results table with columns: Unerwünschtes Ereignis (UE), Einstufung als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)?, Absolute Häufigkeitsangaben aus verschiedenen Quellen, Odds Ratios (≈ Risikoveränderung) aus verschiedenen Quellen, Basale Häufigkeit, Zusätzliche Häufigkeit. Includes data for Rivaroxaban and Tapentadol.

Diskussion

Alle Datenquellen zeigen Unterschiede im Auftreten der exemplarischen Nebenwirkungen. Die Fachinformationen zeigen nur eine grobkörnige Häufigkeitsgraduierung. Die Unterschiede zwischen den deutschen und amerikanischen Pharmakovigilanzdaten spiegeln die nationalen Unterschiede in Bevölkerungsstruktur und Verschreibungsverhalten und die geringe Robustheit der präsentierten statistischen Ergebnisse wider. Die Nutzung von Phase-III-Daten zeigt insbesondere, dass bei Rivaroxaban das Gros der genannten „Nebenwirkungen“ keine UAW sind (Häufigkeitsangaben für nicht assoziierte UE in Grau- statt Blau-Gradient). Die aus der Literatur bekannte UAW „Alopezie“ (Chrétien 2015) ist weder in den Studiendaten, noch in den Pharmakovigilanzdaten erkennbar. Für Tapentadol korrelieren die Signale aus Studien und Pharmakovigilanzdaten für die klassischen, prototypischen Opioid-UAW jedoch gut. Die UAW von Tapentadol treten deutlich häufiger als die (putativen) UAW von Rivaroxaban auf. Die Number Needed to Harm (NNH) ermöglicht eine intuitivere Auffassung der zusätzlichen medikamentös bedingten Auftrittswahrscheinlichkeit als sämtliche andere Häufigkeitsangaben.

Legend table: Feldfarbe (Weiss, Grün, Rot, Blau-Gradient, Grau-Gradient) and Bedeutung (Keine signifikante Veränderung, Diese Ereignisse treten seltener, Diese Ereignisse treten häufiger, etc.).

Methoden

Für die Wirkstoffe Rivaroxaban, Edoxaban und Tapentadol sollten exemplarisch die jeweils führenden gemeldeten unerwünschten Ereignisse aus den deutschen Fachinformationen, den deutschen Pharmakovigilanzdaten (OpenVigil 1, 2005-2015) und den U.S. amerikanischen Pharmakovigilanzdaten (OpenVigil 2.1-MedDRA, 2004-2018) extrahiert werden. Für Edoxaban waren weder vergleichbar auswertbare Phase-III-Studiendaten noch deutsche Pharmakovigilanzdaten (Markteinführung: 2015) verfügbar. Bei Rivaroxaban wurden die zahlreichen MedDRA preferred terms, die sich auf Blutungsereignisse bezogen, nicht berücksichtigt, sondern exemplarisch nur „Blutungsanämie“ verwendet. Außerdem wurde hier zum Vergleich auch die UAW „Alopezie“, welches weder in den Fachinformationen genannt ist, noch via Pharmakovigilanzanalyse detektiert werden konnte, aufgenommen. Für die UEs beider Wirkstoffe wurden die Häufigkeitsangaben sowie die daraus ermittelten (Reporting) Odds Ratios (OR, ROR) samt 95%-Konfidenzintervall berechnet und nebeneinander gestellt und falschfarbkodiert (zur Bedeutung der Farben s. Legende). Basierend auf den U.S. amerikanischen Pharmakovigilanzdaten wurden das basale Risiko eines UE und die mögliche Risikoveränderung als absolute Prozentangabe und als Number Needed to Harm (NNH) berechnet (s. gebogene schwarze Pfeile).