

Universitätsspital Zürich
Klinik für Onkologie
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. A. Knuth
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Gerd A. Kullak-Ublick

Arbeit unter Leitung von Dr. med. M. Egbring

**Erfassung, Beurteilung und Bewertung von
unerwünschten Arzneimittelwirkungen
in der Onkologie**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Elmira Far

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. Gerd Kullak-Ublick
Zürich 2009

Inhaltsangabe

1.	Zusammenfassung	4
2.	Einleitung und Ziele	6
2.1.	Einleitung	6
2.2.	Definition der unerwünschten Arzneimittelwirkungen	8
2.3.	Ziele	8
2.3.1.	Primärer Endpunkt	8
2.3.2.	Sekundäre Endpunkte	8
3.	Studiendesign und -durchführung	10
3.1.	Ethische Grundlage	10
3.2.	Zielpopulation	10
3.2.1.	<i>Einschlusskriterien</i>	10
3.2.2.	Ausschlusskriterien	10
3.3.	Erfassung der medizinischen Ereignisse	10
3.3.1.	Monitorisierung auf der Visite	11
3.3.2.	Manuelle Durchsicht der Krankenakten	12
3.3.3.	Laborwerte	12
3.3.4.	Patientenfragebogen	13
3.4.	Kategorisierung	15
3.4.1.	Beurteilung der medizinischen Ereignisse	16
3.4.2.	Schweregradeinteilung der ADE nach CTCAE	17
3.4.3.	Vorhersagbarkeit der ADE	17
3.5.	Statistische Methoden	19
3.5.1.	Datenerfassung	19
3.5.2.	Datenauswertung	19
3.5.3.	Zusammenhang der Medikation für das Auftreten von ADE	21
4.	Ergebnisse	22
4.1.	Patientenpopulation	22
4.1.1.	Patienten	22
4.1.2.	Hospitalisationen	23
4.1.3.	Diagnosen	24
4.1.4.	Medikation	25
4.2.	ADE	26
4.2.1.	Einteilung der ADE nach Organsystem	27
4.2.2.	Einteilung der ADE nach Kausalität und Schweregrad	28
4.2.3.	Vorhersagbarkeit von ADE	28
4.2.4.	Patientenmerkmale im Bezug auf ADE	29
4.2.5.	Medikamentöse Ursache der ADE	30
4.3.	Erfassungsmethoden	31

4.3.1.	Güte der Erfassungsmethoden	31
4.3.2.	Einflüsse der Patientenmerkmale auf die Erfassungsmethoden	33
4.3.3.	ROC	34
5.	Diskussion	36
5.1.	Allgemeine Informationen	36
5.1.1.	ADE	36
5.1.2.	Medikamente	36
5.2.	Erfassungsmethoden	37
5.3.	Güte der Erfassungsmethoden	38
5.4.	Einflussfaktoren auf die Erfassungsmethoden	38
5.4.1.	Patientenakte	39
5.4.2.	Pflegeakte	39
5.4.3.	Labor	39
5.4.4.	Monitoring	39
5.4.5.	Fragebogen	39
5.5.	Schlussfolgerung	40
Literatur		41
6.	Anhang	43
6.1.	Datenschema	43
6.2.	Kataloge	44
6.2.1.	CTCAE	44
6.2.2.	Allgemeinzustand Karnofsky	47
6.2.3.	Einteilung der ADE	47
6.2.4.	ATC-System	48
6.3.	Monitoring	49
6.4.	Patientenmaterial	50
6.4.1.	Information zur Patienteneinverständniserklärung	50
6.4.2.	Patienteneinverständniserklärung	51
6.4.3.	Patientenfragebogen	52

1. Zusammenfassung

Ein umfassendes Sicherheitsprofil von Arzneimitteln ist zum Zeitpunkt ihrer Zulassung aufgrund der limitierten untersuchten Patientenzahl und des begrenzten Untersuchungszeitraumes noch nicht verfügbar. Nach der Zulassung können durch das Spontanmeldesystem bislang unbekannt unerwünschte Arzneimittelreaktionen (Adverse Drug Event: ADE) erfasst werden, eine Aussage zur tatsächlichen Inzidenz von ADE ist damit aber nicht möglich. Weitere Erkenntnisse zur Inzidenz von ADE und in der klinischen Praxis assoziierten relevanten Risikofaktoren müssen daher durch epidemiologische Studien generiert werden.

Epidemiologische Studien zur Arzneimittelsicherheit in der Schweiz wurden z.B. durch die SAS/CHDM¹ durchgeführt. Die Häufigkeit für klinische relevante ADEs in der Inneren Medizin wurde dort auf 11% geschätzt. Bei Patienten unter Chemotherapie lag das Risiko von ADE mit 30.7% (95%CI: 25%, 36%) aufgrund der zytotoxischen Eigenschaften und der engen therapeutischen Breite dieser Medikamente erwartungsgemäss allerdings wesentlich höher. Schätzungen bezüglich der Häufigkeit von ADE hängen dabei stark von der Art der Methode der jeweiligen Studien ab, und detaillierter Untersuchungen in der Onkologie sind dazu bislang kaum vorhanden.

In dieser Studie wurden ADE mittels prospektiver Überwachung erfasst und anhand standardisierter Algorithmen hinsichtlich Kausalität und Schweregrad beurteilt. Information zu medizinischen Ereignissen und verwendeter Medikation aus der Patientenakte, Pflegeakte, Labor, Patientenfragebogen und Begleitung der Chefarztvisiten wurden verwendet und nach ihrer Bedeutung zur Datenerfassung von ADE beurteilt. Der Patientenfragebogen lieferte Zusatzinformationen zu Selbstmedikation mit Phytotherapie, Fruchtsaftgenuss und allgemeine Lebensqualität unter der aktuellen Therapie.

Innerhalb eines 5-monatigen Beobachtungszeitraumes wurden ADE von 129 Patienten mit 252 Hospitalisationen auf 2 Stationen der Klinik für Onkologie der Universität Zürich. 57 Patienten wurden mehrfach hospitalisiert. 3341 medizinische Ereignisse (Adverse Events: AE) wurden registriert. 2220 AE galten als krankheitsbedingt, 1121 konnten als ADE identifiziert werden. 39 Hospitalisationen verliefen ohne ADE und 122 Patienten erlebten mindestens 1 ADE. Die Kategorisierung ergab vorwiegend bekannte ADE, die bei einer Chemotherapie auftreten, obwohl bei 39 Hospitalisationen keine Chemotherapie verabreicht wurde. 25 Hospitalisationen waren durch ADE verursacht. Aufgrund der Polymedikation durch Chemotherapie-Schemata ergaben sich 62% aller ADE mit dem Wahrscheinlichkeitsgrad „möglich“. Nur 32% der ADE konnten als „wahrscheinlich“ oder „sicher“ bewertet werden. Insgesamt verursachten 112 von insgesamt 214 Substanzen ADE.

Keine der Erfassungsmethoden erfassten alle 1121 ADE. Die Patientenakte registrierte 550, die Pflegeakte 569, das Labor 387, das Monitoring der Visite 141 und der Fragebogen 63 ADE. Jede Erfassungsmethode wird durch unterschiedliche Faktoren, wie Patientenmerkmale, Hospitalisationsdauer, Ursache der Hospitalisation, Schweregrad, Kategorie und Kausalität der ADE, Medikamentenanzahl und Vormedikation beeinflusst. Diese Faktoren bezeichnen wir als Kontext des

¹ Schweizer „Stiftung für Arzneimittelsicherheit/comprehensive Hospital Drug Monitoring“

Patienten. Unter den Untersuchungsbedingungen und Einflüssen auf die Erfassung wiesen nur die Pflegeakte und das Labor eine Signifikanz für die Erfassung von wahrscheinlichen bis sicheren ADE auf.

Die Untersuchung wies wie erwartet eine hohe Häufigkeit der ADE unter Chemotherapie auf. Die Güte der Erfassungsmethoden bei der Untersuchung variierte stark abhängig vom Kontext des Patienten. Dies beeinflusst die Ermittlung der Inzidenz von ADE, weshalb die Daten verschiedener Studien, welche den Kontext des Patienten nicht berücksichtigen, nur eingeschränkt miteinander verglichen werden können. Damit ergeben sich zwei Kernaussagen dieser Studie.

- Die Erfassungsmethoden für ADE in weiteren Studien sollten den Kontext der Patienten berücksichtigen und publizieren.
- Für den Kontext des Patienten sollten Überwachungsprofile erstellt und in einem weiteren Schritt validiert werden. Dadurch ist eine deutlich effizientere Erfassung von ADE möglich, weil die Methoden ohne Mehrwert für einen konkreten Kontext nicht berücksichtigt werden müssen. Die Rückführung gewonnener Erkenntnis muss zeitnah erfolgen, aber nur selektiv unter Berücksichtigung des Profils eines Patienten angezeigt werden.

2. Einleitung und Ziele

2.1. Einleitung

Die Zulassung eines Arzneimittels erfolgt vor allem unter Berücksichtigung der in klinischen Studien nachgewiesenen Wirksamkeit. Das in klinischen Studien ermittelte Sicherheitsprofil kann zum Zeitpunkt der Zulassung aufgrund intrinsischer Limitationen (z.B. relativ geringe Anzahl untersuchter Patienten, begrenzter Untersuchungszeitraum, Ausschluss von Polymorbiden und Patienten mit potentiellen Risikofaktoren) nur eingeschränkt beurteilt werden [1]. Durch das Meldesystem werden vor allem bekannte schwerwiegende und unbekannt neue ADE erfasst. Die erfassten Spontanmeldungen erlauben allerdings keine zuverlässige Abschätzung der tatsächlichen Inzidenz von ADE. So wurden etwa in einer prospektiven Studie, bei der die Methode der Monitorisierung von ADE evaluiert wurde, nur 6% der tatsächlich beobachteten ADE gemeldet [2]. Die Gründe für die geringen Melderaten sind unter anderem in den Strukturen des Gesundheitssystems, der Arbeitsbelastung und dem Bekanntheitsgrad des Meldesystems begründet.

Zur Erfassung der tatsächlichen Häufigkeit von ADE in der klinischen Anwendung werden epidemiologische Untersuchungen herangezogen, welche weiterhin auch Kausalität, Vermeidbarkeit und Kosten für das Gesundheitssystem bewerten können. Unterschiedliche Definitionen der ADE, sowie die Heterogenität der Datenerfassung und die Nutzung unterschiedlicher Quellen und Methoden in verschiedenen Studien erschweren die genaue Einschätzung der Inzidenz von ADE [3]. Mehrere Studien orientieren sich zur Vereinheitlichung daher an der Definition nach Bates et al. und der „ADE Prevention Study Group“ nach der ADE als Ereignisse beschrieben sind, welche durch die medikamentöse Therapie ausgelöst werden und im Schaden für den Patienten resultieren [4].

Gegenwärtig wird für alle medizinischen Bereiche das Risiko für ADE auf etwa 3,7-11% geschätzt [5-6]. Ein höheres Risiko für ADE wurden nach elektronischer Überprüfung der Patientendaten mit Hilfe von festgelegten Algorithmen ermittelt [7]. Laut einer viel zitierten Metaanalyse von Lazarou et al. vermutet man ADE an 4.-6. Stelle der Todesursachenstatistik in den USA. In der selben Studie ergab die Schätzung, dass 1994 über 2 Millionen Patienten in den USA an einem schwerwiegenden ADE litten [6].

Ein weiterer Schwerpunkt epidemiologischer Untersuchungen ist die Ermittlung von Risikofaktoren, um Strategien zur Reduzierung vermeidbarer ADE zu entwickeln. Ursachen für das Auftreten von vermeidbaren ADE sind unter anderem fehlerhafte Administration und Nichtbeachten von Risikofaktoren, Interaktionen und Kontraindikationen [8]. In einer britischen Studie des nationalen Gesundheitssystems ergab sich eine Vermeidbarkeit von 72% und in einer australischen Studie von 51% [8-9].

ADE sind somit häufig und resultieren in erheblichen Mehrkosten für das Gesundheitssystem durch Behandlung der Folgen und Verlängerung der Hospitalisationsdauer [10]. Bei einer Inzidenz von 6,5% errechnete eine britische Studie Mehrkosten von 706 Millionen Euros pro Jahr für das nationale Gesundheitssystem. In den USA vermutet man Mehrkosten von 17 bis 29 Milliarden pro Jahr [11].

Studien in der Schweiz wurden durch die SAS/CHDM² durchgeführt. Sie ermittelten ein Risiko von 11% für klinisch relevante ADEs in der Inneren Medizin [12]. Bei der Analyse der medikamentösen Ursache ergab sich, dass Chemotherapeutika bei Tumorerkrankungen am häufigsten mit klinisch relevanten ADE assoziiert waren und dass das Risiko bei 0.30 (95%CI: 0.25, 0.36) lag.

Das Auftreten von ADE bei der Anwendung von Chemotherapeutika ist grösstenteils auf deren zytotoxischen Eigenschaften und enge therapeutische Breite zurückzuführen. Die am häufigsten genannten ADE während der Chemotherapie sind unter anderem die hämatologische Toxizität, opportunistische Infektionen, Kardiotoxizität und Nausea oder Erbrechen. Weitere ADE sind Hautreaktionen, Stomatitiden, Alopezie, Müdigkeit, Obstipation oder Diarrhö [13-14].

ADE in der Onkologie werden gelegentlich als Teilaspekt in grösseren Studien behandelt und geben Hinweise auf eine hohe Häufigkeit für das Auftreten von ADE sowohl bei hospitalisierten als auch bei ambulanten Patienten [9, 12]. ADE unter Chemotherapie sind häufig Ursache für eine Hospitalisationen [15]. In fokussierten Untersuchungen in der Onkologie konnten diese Vermutungen bestätigt werden. Die Abschätzung des Risikos variierte in Abhängigkeit der untersuchten Patienten und Methoden dabei extrem zwischen 5.0 und 74.3% [13-14, 16].

Trotz des hohen Risikos bekannter und unvermeidbarer ADE, zeichnet sich auch ein hohes Risiko vermeidbarer ADE durch Chemotherapie ab, die teilweise mit denselben Faktoren assoziiert sind wie ADE unter anderen Arzneimitteln [13-14]. Neben den unbekanntem und iatrogenen Ursachen können seitens der Patienten Risikofaktoren vorliegen, wie Polymorbidität, Geschlecht, Alter, unbekannte Komedikation und Non-Compliance [17-19]. Ein weiterer Faktor ist die Anwendung der Chemotherapie nach mehreren publizierten Protokollen, die sich in Dosierung, Therapiedauer und Verabreichungszyklen unterscheiden und zum Teil beschränkte oder zweideutige Angaben zur Administration beinhalten und die Reproduzierbarkeit in der klinischen Tätigkeit erschweren [20]. Zusätzlich können fehlende Angaben zur Behandlungsstrategie bei Auftreten von bekannten ADE zur Minderung der Effizienz der Therapie führen und ebenfalls in verlängerter Hospitalisationsdauer und Verkürzung der Überlebenszeit resultieren [21].

Neben den Belastungen für den Patienten durch die Chemotherapie entstehen durch ADE auch deutliche Kostenbelastungen in der Onkologie. Das Auftreten von ADE bewirkt Mehrkosten, die 32 % der gesamten Hospitalisationskosten und durchschnittlich 5000 Euro Behandlungskosten pro ADE betragen können [16]. Diese Zusatzkosten könnten durch intensivere Anwendung der supportiven Therapie und durch intensiviertere Überwachung von ADE sowie neue Monitorierungsstrategien möglicherweise vermindert werden [22].

Detaillierte Untersuchungen in der Onkologie zu diesem Thema wurden bisher kaum publiziert. Der fokussierte Blick auf die Häufigkeit von ADE und deren Kausalität und Schweregrade ermöglicht eine Bewertungsgrundlage für die Entwicklung von Strategien zur frühzeitigen Erkennung und damit zur Vermeidung von ADE.

² Schweizer „Stiftung für Arzneimittelsicherheit/comprehensive Hospital Drug Monitoring“

2.2. Definition der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Die Ursachen unerwünschter Arzneimittelwirkungen können unterschiedlicher Art sein. Um diese verschiedenen Bedingungen und Umstände einheitlich zu definieren, wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen und Organisationen Standards festgelegt. Um eine spätere Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Studie zu gewährleisten werden folgende Definitionen verwendet:

Für die erfassten unerwünschten Arzneimittelwirkungen gilt die Definition des Adverse Drug Events (ADE) im Sinne von Ereignissen, welche durch die medikamentöse Therapie ausgelöst wurden und im Schaden für den Patienten resultieren. Der Begriff ADE vereinigt alle Ereignisse der Adverse Drug Reactions (ADR) und einen Teilbereich der Medikationsfehler (Medication Error: ME). ADR wurde zur Vereinheitlichung durch die WHO definiert und beschreibt eine Reaktion, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, die üblicherweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose und Therapie von Krankheit oder für die Veränderungen physiologischer Funktionen angewendet wird. Als ME gelten allgemein alle Fehler beim Verschreiben, Verteilen und Anwenden von Arzneimitteln, unabhängig davon, ob deshalb unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten oder nicht. Tritt als Folge eines ME ein ADE auf, so werden diese auch als vermeidbare ADE (error-associated ADE: eADE) bezeichnet [23]. Als nicht-vermeidbare ADE gelten unerwünschte medizinische Ereignisse, die aufgrund fehlender therapeutischer Alternativen und mit dem wissentlichen hohen Risiko zur Entwicklung von ADE beim Patienten verursacht werden. Wenn ADE in der Fachliteratur und Fachinformation bekannt sind gelten sie zusätzlich als vorhersagbare ADE. Ein weiterer Begriff, der in dieser Studie gebraucht und in der Terminologie der CTCAE und MedDRA (siehe Kapitel 3.3.3 und 3.4.2) verwendet wird, ist das Adverse Event/Adverse Experience (AE). Die WHO definiert die AE als ein unerwartetes medizinisches Ereignis, das während einer Therapie mit einem pharmazeutischen Produkt auftritt, unabhängig von einem eventuellen kausalen Zusammenhang mit dieser Therapie. Dieser Begriff wird während der prospektiven Datenerfassung genutzt, bei der zunächst alle medizinischen Ereignisse erfasst werden, um sie zu einem späteren Zeitpunkt hinsichtlich deren Ursache analysieren zu können. Dies ermöglicht die Erkennung einer hohen Anzahl von ADE, die zunächst als solche nicht erkannt und fälschlicherweise, unwissentlich oder spontan einer anderen Ursache zugeordnet werden würden.

2.3. Ziele

2.3.1. Primärer Endpunkt

Ermittlung der Häufigkeit aller ADE über einen Zeitraum von 5 Monaten bei hospitalisierten Patienten der onkologischen Station G West und H-West des Universitätsspitals Zürich. Vergleich der Güte und Bewertung der Erfassungsmethoden und Datenquellen zur Erkennung der ADE unter den Einflussgrößen Patientenmerkmalen, Medikamentenanzahl, Kategorie der ADE, Schweregrad, Kausalität, Diagnosen, Hospitalisationsdauer, Ursache der Hospitalisation und medikamentöser Ursache.

2.3.2. Sekundäre Endpunkte

Beurteilung der ADE hinsichtlich Kausalität und Schweregrad, sowie Vorhersagbarkeit. Bewertung der

ADE nach Patientenmerkmalen (BMI, Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand, Hospitalisationsdauer, Medikamentenanzahl, Hauptdiagnose) und medikamentöser Ursache.

3. Studiendesign und -durchführung

3.1. Ethische Grundlage

Die Durchführung der klinischen Untersuchung erfolgt gemäß den Grundsätzen der Good Clinical Practice (GCP) sowie aller anwendbaren lokalen Gesetze und Regulatorien. Vor Durchführung der Studie wird das positive Votum der zuständigen Ethikkommission eingeholt. Jeder Patient hat die uneingeschränkte Möglichkeit, sich gegen die Teilnahme an der Studie und die Verwendung der persönlichen Daten auszusprechen, sowie sich jederzeit von der Studie ausschliessen zu lassen. Zuvor wird jeder teilnehmende Patient über die geplante Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt (siehe Kapitel 6.4).

3.2. Zielpopulation

3.2.1. Einschlusskriterien

Als Zielpopulation gelten alle deutschsprachigen Patienten ab dem 18. Lebensjahr die während des 5-monatigen Beobachtungszeitraums auf der onkologischen Station G-West und H-West des Universitätsspitals Zürich hospitalisiert werden. Auf der onkologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich werden pro Jahr ungefähr 300 bis 400 Patienten in 1400 Hospitalisationen behandelt. Für die Studie werden im Beobachtungszeitraum ca. 150 Patienten erwartet, die die Einschlusskriterien erfüllen und in die Studie eingeschlossen werden können.

3.2.2. Ausschlusskriterien

Patienten, welche nicht ihr Einverständnis geben konnten oder gegeben haben, sowie alle minderjährigen Patienten.

3.3. Erfassung der medizinischen Ereignisse

Die genaue Ermittlung der Häufigkeit der ADE erfordert die Erfassung und Begutachtung aller medizinischen Ereignisse (AE) während der medikamentösen Therapie. Informationen, die zur Beurteilung der Kausalität notwendig sind, werden aus der medizinischen Dokumentation, Fachliteratur und der Fachinformation der Medikamente entnommen. Weder medizinisches Personal noch Patienten werden gebeten den Verdacht auf ADE zu äussern. Diese Methode ermöglicht eine wertefreie und unabhängige Erfassung und Analyse von ADE. Durch eine gezielte Suche nach bekannten ADE aus der Fachinformation der verwendeten Medikamente könnten unbekannte ADE übersehen werden. Unbekannte Signale werden unter Berücksichtigung des zeitlichen Zusammenhangs, Plausibilität und Ausschluss möglicher alternativer Ursachen entdeckt.

Die Erfassung aller AE hat eine hohe Datenmenge zur Folge. Die gewählten Methoden orientieren sich an der 2-jährige Untersuchung der SAS/CHDM im Universitätsklinikum Zürich und im Kantonsspital St. Gallen. Die SAS/CHDM bewertete das „Event Monitoring“ als eine sinnvolle Methode zur Ermittlung der Häufigkeit und Ursache von ADE bei hospitalisierten Patienten [12]. Zur Übersichtlichkeit und zur Beantwortung der Fragestellung werden daher nur, die erkannten ADE in

den Wahrscheinlichkeitsgraden „möglich, wahrscheinlich und sicher“ der weiteren Analyse zugeführt (siehe Abbildung 3 und Kapitel 3.4.1). AE, die nicht einer medikamentösen Ursache zugeordnet werden konnten, und damit als nur krankheitsbedingt gelten, entfallen.

Zur Sicherstellung der Erfassung einer hohen Anzahl von AE werden verschiedene Datenquellen genutzt:

- Monitorisierung während der klinischen Visiten auf Station
- Manuelle Durchsicht der Krankenakten
- Systematische Kontrolle der Laborwerte
- Befragung der Patienten nach AE sowie Lebensgewohnheiten und Komedikation

Die Datenquellen unterscheiden sich in der Darstellung und Dokumentation der medizinischen Ereignisse im klinischen Alltag und durch verschiedene medizinische Dienste, wie ärztliches Personal, Pflege oder Labor. Die Befragung der Patienten durch einen Fragebogen erzielt die Ergänzung von Informationen über die Selbstmedikation und Ereignisse ausserhalb der Hospitalisationen. Der Vergleich der Erfassungsmethoden ermöglicht eine Empfehlung, welches der Dokumente oder Methoden (persönliche Begleitung der Visiten oder Überprüfung der elektronischen Daten) sich am ehesten eignen für eine zukünftige Überwachung von ADE.

3.3.1. Monitorisierung auf der Visite

Die Erfassung von AE während der Chefarztvisiten ist aufgrund der hohen Informationsdichte als Datenquelle interessant und wurde bereits durch die SAS/CHDM im Universitätsklinikum Zürich und Kantonsspital St. Gallen durchgeführt [12]. Neben dem mündlichen Rapport der AE durch das medizinische Personal, erfolgt die Begutachtung und Anpassung der aktuellen Therapien sowie Befragung der Patienten nach AE. Durch die unabhängige Begleitung aller Chefarztvisiten auf den betreffenden onkologischen Stationen können AE erfasst werden, welche nicht schriftlich dokumentiert wurden. Ursachen der fehlenden Dokumentation können unter anderem aufgrund eines Versäumnisses oder aufgrund nicht erkannter Relevanz bedingt sein. Die Monitorisierung der AE auf der Chefarztvisite erfolgt daher unabhängig vom klinischen Arbeitsablauf. Alle AE werden ohne Herstellung eines Kausalzusammenhangs und unabhängig von spontan vermuteten Ursachen durch das medizinische Personal oder Patienten auf einem vorbereiteten Protokollbogen (siehe Tabelle 20) individuell für jeden Patienten handschriftlich festgehalten. Notiert wird die Art des AE, Häufigkeit, Schweregrad, der zeitliche Verlauf und wer das AE erkannt hat, sowie Massnahmen, welche aufgrund AE initialisiert wurden. Zur vereinfachten Protokollierung werden die AE nach modifizierten Kategorien geordnet, welche Organsysteme darstellen und sich an den Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 (siehe Kapitel 3.4.2 und Tabelle 14) orientieren. Aufgrund der Verknüpfung der CTCAE v.3.0 mit der MedDRA-Terminologie ist die Vereinheitlichung der Begriffe und Vergleichbarkeit mit anderen Studien zur Erfassung von ADE sichergestellt. Die AE werden zu einem späteren Zeitpunkt hinsichtlich ihrer Kausalität beurteilt, wenn alle Informationen zur Abschätzung ob ein ADE vorliegt erhältlich sind.

3.3.2. Manuelle Durchsicht der Krankenakten

Nach Entlassung des Patienten von der onkologischen Station wird die Dokumentation zum Patienten durch Kopien und Ausdrücke der medizinischen Verläufe, Patientenakten, Untersuchungsergebnisse und Pflegedokumentation aus dem Krankenhausinformationssystem der Inneren Medizin (KISIM) und der handschriftlichen Dokumentation gesichert. Die manuelle Durchsicht der Krankenakten ist eine Suche nach Symptomen im Freitext und der Notierung von Messwerten beim Patienten, die vom Idealzustand der Beschwerdefreiheit abweichen. Alle auftretenden Symptome werden in dieser Studie als AE bezeichnet. Nach Definition der WHO gelten AE als unerwartet medizinische Ereignisse, die während einer Therapie mit pharmazeutischen Produkten auftritt, unabhängig von einem eventuellen kausalen Zusammenhang mit der Therapie. Alle medizinischen Dokumente werden sorgfältig gelesen. Im Falle der ärztlichen und pflegerischen Dokumentation werden alle Verlaufseinträge, Anamnese, Beurteilung und Procedere bei Eintritt und der Austrittsbericht nach medizinischen Ereignissen (AE) durchsucht. Gleiches gilt für Untersuchungsergebnisse der verschiedenen medizinischen Disziplinen (z.B. Radiologie, Kardiologie). Laborergebnisse werden gesondert betrachtet (s. Kapitel 3.3.3). Jedes dokumentierte AE und sein zeitlicher Verlauf werden in einer vorbereiteten elektronischen Datenbank (Access) notiert und hinsichtlich ihrer medikamentösen Kausalität beurteilt. Eine spontane Beurteilung der Ursache der Symptomatik soll so verhindert werden, um unbekanntere Signale erfassen zu können, die nicht eindeutig als ADE zu erkennen sind. Die notwendigen Informationen über Begleitmedikation, Chemotherapie und Phytotherapie werden der Pflegedokumentation („Cardex“) entnommen, in dem die Abgabezeit und Dosierung der Medikamente dokumentiert sind. Die Notierung der verwendeten Medikamente erfolgt nach dem Anatomical-Therapeutic-Chemical-Classification-System (ATC oder ATC-Code). Dieses System teilt die Substanzen auf nach Organsystem, sowie chemisch, pharmakologisch und therapeutischen Eigenschaften und ermöglicht bei der späteren Auswertung eine Gruppenbildung. Eine weitere Methode die Datenmenge zu Reduzieren und dennoch die Information über die verwendeten Medikamente zu erhalten ist die Verwendung der „drug utilization 90%“ (DU90) [25]. Die DU90 stellt die am häufigsten und am längsten verwendeten Medikamente in der untersuchten Gruppe dar und kann so einen Einblick auf die Varianz und Qualität der Therapien geben. Zur Abgrenzung von krankheitsbedingten oder zuvor bestehenden AE dienen die Diagnoseliste, Anamnese oder Berichte der zuweisenden Spitäler oder Ärzte, sowie die medizinische Fachliteratur. Eindeutig krankheitsbedingte AE werden nicht näher betrachtet. Die ermittelten ADE werden der weiteren Beurteilung zu geführt, die sich unter anderem an den Kriterien der CTCAE für Adverse Events unter der Therapie von Tumorerkrankungen orientiert (siehe Kapitel 3.4.2).

3.3.3. Laborwerte

Ein besonderes Interesse gilt den veränderten chemischen und hämatologischen Laborwerten während und nach der Chemotherapie, die wie alle Patientendokumente aus dem KISIM gesichert werden. Eine zehnpromtente Abweichung vom Normalwert (Referenzwert des Universitätsklinikum Zürich) wird als AE erfasst und später nach seiner Kausalität überprüft. Pathologische Laborwerte, deren Ursprung eindeutig krankheitsbedingt sind, werden nicht näher betrachtet. Die als ADE gewerteten Laborwertveränderungen werden gesondert auf ihre Relevanz für die alleinige Erkennung von ADE untersucht.

3.3.4. Patientenfragebogen

Bei Hospitalisation auf der onkologischen Station „G-West“ und „H-West“ erhalten alle teilnehmenden Patienten einen Fragebogen (siehe Kapitel 6.4.3) betreffend Komedikation, der Konsumation von Fruchtsäften und des körperlichen Allgemeinzustandes. Der Patientenfragebogen beleuchtet die Zeit zwischen den Hospitalisationen während eines Chemotherapiezyklus. Fragen nach der Komedikation aus dem Bereich der komplementären und alternativen Medizin, die zunehmend durch Patienten neben der Chemotherapie eingenommen werden und über die der behandelnde Arzt evtl. nicht informiert ist, dienen der Abschätzung potentieller Risikofaktoren. Diese Medikamente können Medikamenteninteraktionen bewirken, die den Erfolg der Therapie mindern oder zu ADE führen können. Gleiches gilt für die Einnahme von Fruchtsäften, die ebenfalls unter dem Verdacht stehen Medikamenteninteraktionen zu verursachen. Im Fall bei Einnahme von Grapefruit oder Grapefruitsaft kann ein relevanter Einfluss auf die Pharmakokinetik über das Cytochrom CYP3A4 bewirkt werden. In Zusammenhang mit einer schweren Erkrankung könnte es durch den Patienten zu einer vermehrten Einnahme von vitaminreichen Säften zur Unterstützung der persönlichen Gesundheit kommen. Die Beurteilung des Allgemeinzustands der Patienten erfolgt mit Hilfe des Karnofsky-Index (siehe Kapitel 6.2.2). Er bewertet die Leistungsfähigkeit, Schwere der Behinderung im alltäglichen Leben und die Notwendigkeit von professioneller ärztlicher und pflegerischer Hilfe und setzt die Ergebnisse in Werte für den gesamten Allgemeinzustand von 0-100% um. Der maximale Wert von 100% bezeichnet eine normale Aktivität, ohne Symptome und ohne Einschränkungen für das alltägliche Leben. 0% steht für einen Todesfall. Die Abstufung erfolgt in 10-Punkt-Schritten. Der Karnofsky-Index dient unter anderem der Einschätzung der Prognose und Definition der weiteren Therapieanwendungen und -ziele unter Berücksichtigung des Stadiums der Tumorerkrankung und unter anderem in der Onkologie häufig angewandt.

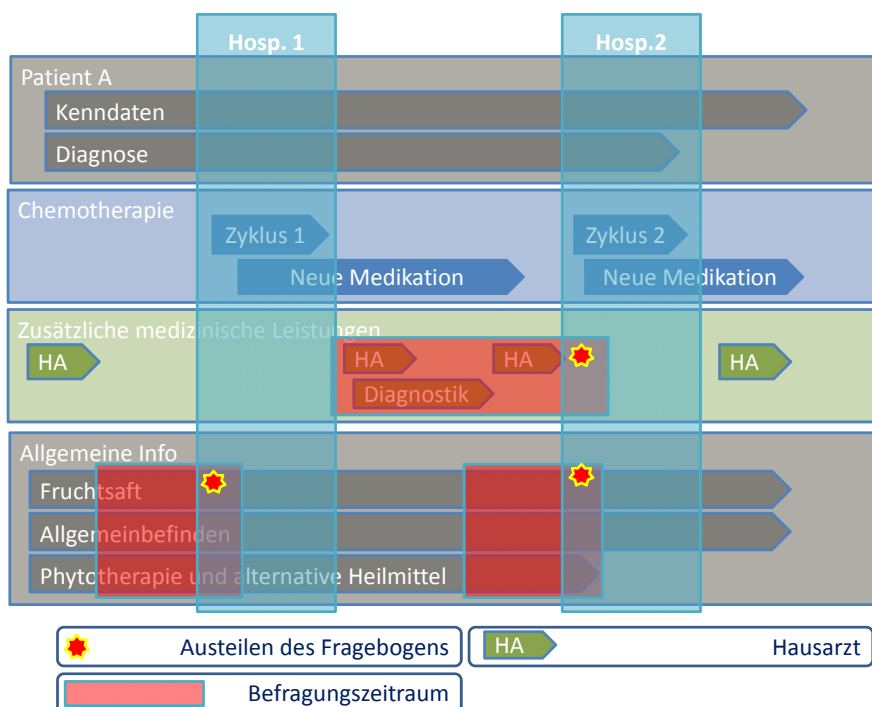


Abbildung 1: Zeitliche Übersicht zum Patientenfragebogen

Wird ein Patient, der bereits in die Studie eingeschlossen wurde, erneut auf den Stationen G-West und H-West des Universitätsspital Zürich hospitalisiert erhält dieser erneut den Fragebogen ergänzend mit Fragen über mögliche ADE nach der letzten Hospitalisation. Dies ermöglicht zusätzlich die Erfassung von körperlichen Beschwerden zwischen den Hospitalisationen. Die Frage, ob der Patient eine medikamentöse Ursache für seine Beschwerden vermutet wird nicht gestellt. Das Auftreten von neuen Symptomen kann seitens des Patienten sowohl der Tumorerkrankung als auch der medikamentösen Therapie zugerechnet werden. Die Erfassung der AE geschieht in der gesamten Studie ohne Kausalitätsbeurteilung. Erst zu einem späteren Zeitpunkt wird nach Erhalt aller Informationen aus den Datenquellen eine Ursachenzuordnung durchgeführt.

3.4. Kategorisierung

Im Anschluss an die Datenerfassung erfolgt die Beurteilung aller AE nach Kausalität und Schweregrad, sowie die Bewertung nach Vorhersagbarkeit nach definierten Kriterien. Der Algorithmus der Beurteilung ist in **Abbildung 2: Kategorisierung der ADE** dargestellt. Die Qualität der Zuordnung der AE wird durch Kontrollen eines erfahrenen Arztes der Klinik für Klinische Pharmakologie sichergestellt. Alle als unwahrscheinlich beurteilten ADE werden als krankheitsbedingte AE nicht mehr weiter beurteilt und entfallen. ADE, unterteilt in den Wahrscheinlichkeitsgraden sicher, wahrscheinlich und möglich, werden hinsichtlich ihres Schweregrades und Vorhersagbarkeit näher betrachtet. Eine Beurteilung der Vermeidbarkeit der ADE nach der Methode von Schumock und Thornton wird in dieser Studie, die auf die Erfassung und Bewertung von ADE zielt, nicht durchgeführt.

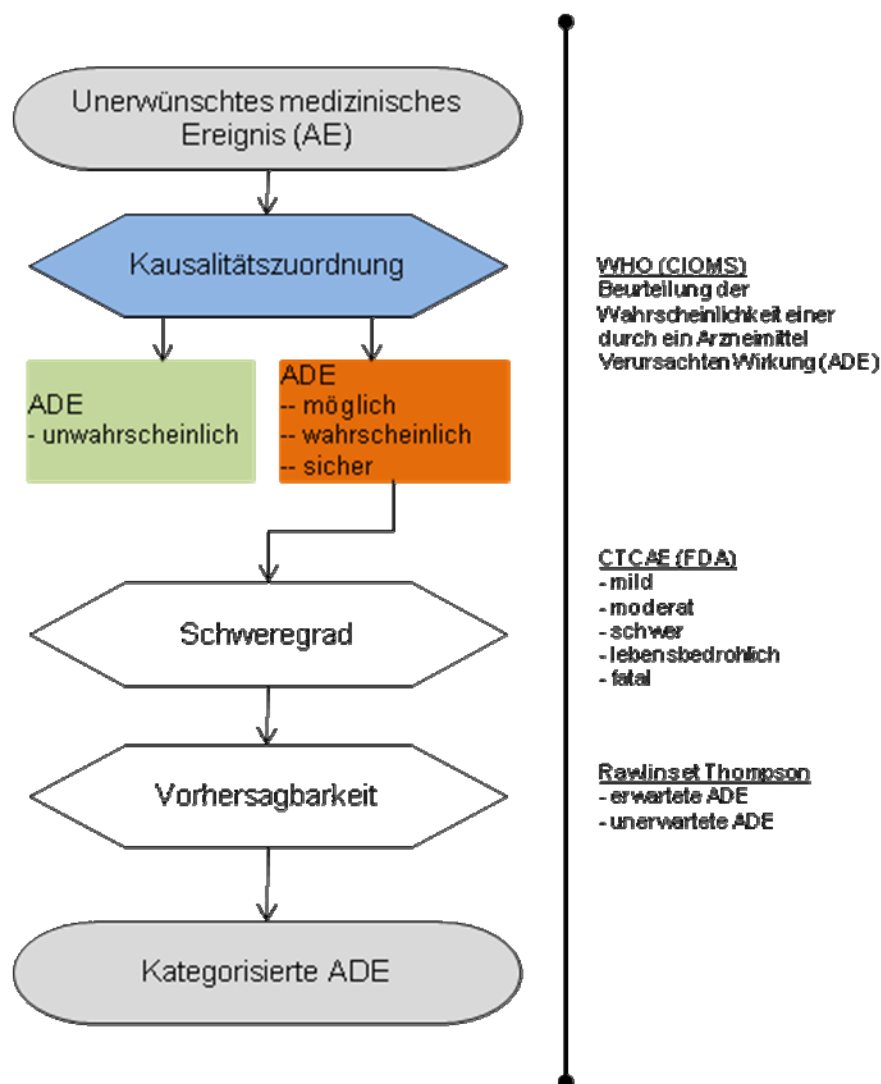


Abbildung 2: Kategorisierung der ADE

3.4.1. Beurteilung der medizinischen Ereignisse

Die Beurteilung, ob das beobachtete medizinische Ereignis (AE) mit der Medikamenteneinnahme kausal verknüpft ist und folglich als ADE gilt, erfolgt nach Wahrscheinlichkeitsgraden und unterliegt festgelegten Kriterien, die sich auf die Plausibilität und den zeitlichen Zusammenhang zwischen Verabreichung des Medikamentes und dem Auftreten der ADE beziehen. Die notwendigen Informationen über unerwünschte Arzneimittelreaktionen und Interaktionen mit gleichzeitig eingenommenen Medikamenten werden der Datenbank DrugDex, Meyler's „Side Effects of Drugs“ 15th Edition und anderen Standardwerken entnommen und mit den aufgetretenen AE beim Patienten verglichen. Für die Zuordnung eines AEs auf eine krankheitsbedingte Ursache werden u.a. die Fachbücher Harrisons „Principals of Internal Medicine“ 16th Edition und „Cancer: Principles and Practice of Oncology“ 7th Edition konsultiert. Die Zuordnung der Kausalität erfolgt nach der Einteilung der WHO: Uppsala Monitoring Centre und wird in den Kategorien sicher, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich, unklassifiziert und nicht beurteilbar, unterteilt. Für diese Studie wird die Kausalität unwahrscheinlich, unklassifiziert und nicht beurteilbar unter dem Begriff unwahrscheinlich zusammengefasst und nicht näher betrachtet.

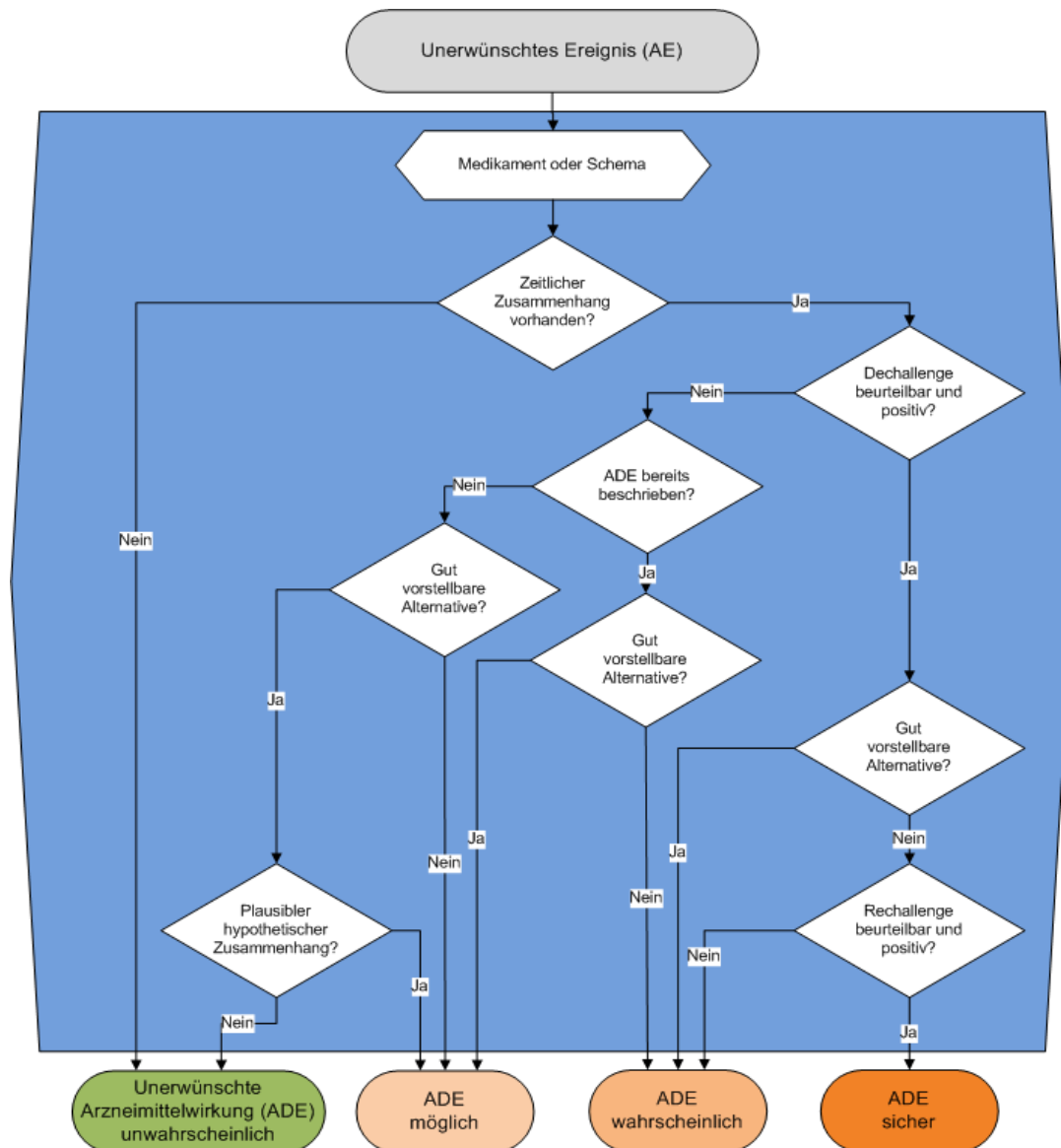


Abbildung 3: Kausalitätszuordnung nach WHO

3.4.2. Schweregradeinteilung der ADE nach CTCAE

Alle ADE werden hinsichtlich ihres Schweregrades bewertet. Die Einteilung der Schweregrade stammen aus der CTCAE v. 3.0 und sind mit Werten von 1-5 kategorisiert (Grad 1: mild, Grad 2: moderat, Grad 3: schwer, Grad 4: lebensbedrohlich und Grad 5: fatal [24]). Die Schweregradeinteilung (siehe Tabelle 15) für schwerwiegende („serious“) ADE in der CTCAE v. 3.0 gilt ab Grade 3 und entspricht der Definition durch die WHO („results in death, requires inpatient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, results in persistent or significant disability/incapacity, life-threatening“; <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22680>).

Bei den „Common Terminology Criteria of Adverse Events 3.0“ handelt es sich eine deskriptive Terminologie von unerwünschten Ereignissen, die durch den Einsatz von Chemotherapie verursacht werden. Nach erstmaliger Veröffentlichung mit dem Namen Common Toxicity criteria 1983 mit 18 Kriterien, wurde sie 1998 auf 260 Kriterien erweitert. Ende 2003 wurde eine Neufassung mit Erweiterung auf 570 Kriterien unter der Bezeichnung Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 (CTCAE v. 3.0) publiziert und 2006 aktualisiert. In der Neufassung werden zusätzlich Nebenwirkungen der Chirurgie und Strahlentherapie stärker berücksichtigt, sowie chronische Nebenwirkungen bzw. Folgeerkrankungen und Folgezustände. Jeder verwendete Terminus der CTCAE ist mit einem Terminus der MedDRA-Terminologie (Medical Dictionary for Regulatory Activities) verbunden, welche die Terminologie der WHO-ART (WHO - Adverse Reactions Terminologie) integriert hat. Die MedDRA wurde durch die ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) initiiert und gilt aktuell als globaler Terminologiestandard bei der Meldung von unerwünschten Ereignissen (AE) bei der europäischen (EMA), amerikanischen (FDA) und japanischen Zulassungsbehörde.

Zur vereinfachten Anwendung während des klinischen Alltags und zur Darstellung der Ergebnisse erfolgte eine Anpassung der mittlerweile 28 übergeordneten Kategorien von Adverse Events (AE) der CTCAE 3.0, ohne Veränderung der Unterkategorien. Die Kategorie Wachstum/Entwicklung entfällt, da sie die körperliche Entwicklung von Kindern betrifft und nicht auf die Patientenpopulation während des Beobachtungszeitraumes zutrifft. Die Kategorie Todesfall („Death“) wird nicht im Protokollbogen aufgeführt. Tritt dieses Ereignis ein, erfolgt eine handschriftliche Notiz auf dem Protokollbogen mit Todeszeitpunkt und vermuteter Todesursache. AE durch operative Massnahmen werden aus der Studie ausgeschlossen, da die Untersuchung nur die medikamentösen Arzneimittel berücksichtigt. Die in den ursprünglichen Kategorien erwähnten Symptome und deren Schweregradeinteilung sind unverändert und dienen der späteren Schweregradbestimmung der identifizierten ADE (siehe Tabelle 16). Die neu geordneten Kategorien sind in einer Tabelle (siehe Tabelle 14) dargestellt und den ursprünglichen Kategorien gegenübergestellt.

3.4.3. Vorhersagbarkeit der ADE

ADE sind vorhersagbar, wenn diese in der Fachliteratur und Fachinformation der einzelnen Medikamente beschrieben sind. Die Einteilung nach Vorhersagbarkeit der ADE erfolgt durch die Klassifizierung nach Rawlins und Thompson in Typ A bis Typ F-Reaktionen und beschreibt den pharmakodynamischen Pathomechanismus des ADE, sowie Möglichkeiten zur Vermeidung oder

Reduzierung des Schweregrads der ADE. Ursprünglich bestand die Einteilung aus der Typ A Reaktion, welche dosisabhängig, und Typ B Reaktion, welche dosisunabhängig ist. Später wurden weitere Klassifizierungen bis zur Typ F Reaktion hinzugefügt und durch Merkwörter, wie „augmented, bizarre, chronic, delayed, end of use und failure“ als Gedächtnisstütze erweitert (siehe Tabelle 19) [24]. Diese Klassifizierung ermöglicht gleichzeitig vorhersehbare Reaktionen, wie bekannte und bereits dokumentierte ADE von nicht-vorhersehbaren und unbekannt Reaktionen abzugrenzen. Als unbekannt gelten alle ADE, wenn sie in der Fach- und Gebrauchsinformation des Medikamentes nicht aufgeführt sind oder nicht im dokumentierten Schweregrad oder Spezifikation übereinstimmen.

3.5. Statistische Methoden

3.5.1. Datenerfassung

Die Quelldaten der Patienten wurde in einer Microsoft Access 2003 – Datenbank erfasst. Elektronisch verfügbare Patientendaten, wie die Laborwerte oder die Verlaufsberichte, wurden bei abnormen Werten in die Datenbank übertragen. Papierbasierende Patientendaten, wie der Fragebogen oder die stationäre Patientenakte und Pflegeakte, wurden zudem kopiert und archiviert. Für die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden alle Hospitalisationen und die, in diesem Zeitraum auftretenden, medizinischen Ereignisse (AE) erfasst. Für die Abbildung der Daten in der Datenbank wurden die Patienten zu den Hospitalisationen und die Hospitalisationen zu den medizinischen Ereignissen (AE) relational über eine „1-n“-Beziehung verknüpft. Damit ergeben sich drei relational verknüpfte Ebenen der Patientendaten.

3.5.2. Datenauswertung

Um Abfragen gegen die Datenbank durchzuführen und die Daten in Excel-Tabellen zu extrahieren, um sie später der SPSS-Auswertung zu führen wurde Talend OpenStudio (Version 3.04) verwendet. Für die deskriptive Statistik, Transformation schiefer Verteilungen und lineare Regressionen wurde SPSS (Version 17.02) und für die Kontrolle der Klumpung auf Ebene der Patienten STATA (Version 10) angewendet. Bei allen Analysen wurde ein p-Wert von kleiner 0.05 als signifikant betrachtet. Hinsichtlich der Fragestellungen (siehe Kapitel 2.3.) wurden die Daten analysiert. Eine isolierte Betrachtung von Zielgrößen auf der Ebene der ADE wurde bisher in der Literatur nicht durchgeführt.

3.5.2.1. Deskriptive Statistik der Patientenpopulation

Die Patientenpopulation wurde deskriptiv hinsichtlich typischer Patientenmerkmalen, der Anzahl der Hospitalisationen, der Liste der Gründe für eine Hospitalisation ohne Chemotherapie ausgewertet, sowie die ADE-bedingte Hospitalisation betrachtet. Zudem wurden die Diagnosen der Patienten nach Organsystemen und die DU90 der Chemotherapie und der Begleitmedikation zusammengefasst.

3.5.2.2. Analyse der ADE

Die deskriptive Beschreibung der ADE erfolgte über die Kategorisierung der ADE nach Organsystemen und Kausalität. In beiden Auswertungen erscheint zudem jeweils die Verteilung des Schweregrads der ADEs. Die Klassifizierung nach der Vorhersagbarkeit von ADE wird tabellarisch als Häufigkeiten gelistet. Die deskriptiven Patientenmerkmale Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Interquartilbereich (IQR), (BMI, Alter, Allgemeinzustand, Hospitalisationsdauer und Medikamentenanzahl) sowie die Neoplasiediagnosen nach Organsystemen wurden in Bezug auf die ADE erneut ausgewertet. Potentiell medikamentöse Ursachen der ADE wurden hinsichtlich Häufigkeiten und Kausalität ermittelt.

3.5.2.3. Analyse der Erfassungsmethoden

In einem ersten Schritt wurden die relevanten Parameter³ für ADE (n=1121) in einer deskriptiven Analyse hinsichtlich Häufigkeiten und Verteilungen (Mittelwerte und Standardabweichungen) betrachtet. Um die Güte der unterschiedlichen Methoden zur Erfassung von ADE zu berechnen, wurden die erfassten ADE und die unterschiedlichen Erfassungsmethoden hinsichtlich der binären Zielvariable 0 = „mögliche ADE erkannt“ und 1 = „wahrscheinlich oder sichere ADE erkannt“ ausgewertet. Die Zielvariable trennt damit die Kausalität, welche die Wahrscheinlichkeit wieder gibt, dass die Substanz ursächlich für das Auftreten einer ADE verantwortlich ist, in zwei Gruppen.

Die Trefferhäufigkeit für das Erfassen einer ADE wurde für die Kategorien Patientenakte, Labor und Pflegeakte in einem Venn-Diagramm veranschaulicht. Für diese Kategorien wurde weiter eine logistische Regression für den Grad der Kausalität und dem dazugehörigen Odds-Ratio (OR) mit dem 95%CI (OR) berechnet. Dabei stellt die Kategorie jeweils die Abszisse und die Ordinate die dichotome Variable Grad der Kausalität dar. Dadurch wird die Güte der Erfassungsmethode hinsichtlich der relevanten Informationen überprüft.

Als nächstes wurde überprüft, ob der Patient also Patientenmerkmalen die Erfassungsmethoden beeinflussen. Der Einfluss der abhängigen binären Variable (Ordinate) Erfassungsmethoden (Patientenakte, Pflegeakte, Labor, Monitoring und Fragebogen) wurde der unabhängigen Variable (Abszisse) der Kovariablen (Populations-Charakteristika wie Geschlecht, Alter, BMI oder der Hospitalisations-Charakteristika wie Chemonaivität, Allgemeinzustand (Karnofsky-Index), Anzahl der Medikamente, Chemotherapie Ja/Nein, Anzahl der ADE pro Hospitalisation, ADE als Grund für die Hospitalisation, Diagnosegruppe der Tumorerkrankung und von der ADE betroffenes Organsystem) gegenüber gestellt. Eine logarithmische Transformation der Hospitalisationsdauer wurde aufgrund einer schiefen Verteilung durchgeführt. Eine univariate logistische Regressionen für alle relevanten Zielvariablen mit allen oben aufgelisteten erklärenden Variablen wurden gerechnet. Auf der Suche nach dem optimalen Modell haben wir Enter-, sowie Forward- und Backward-Verfahren angewandt. Für jede Zielvariable wurde ein anderes optimales Modell (multiple logistische Regression) bestimmt und gerechnet. Die Diskriminanz der multiplen logistischen Regression wurde mit den ROC-Kurven analysiert und mit der AUC (Fläche unter der ROC-Kurve) zum Ausdruck gebracht.

Da die Daten von mehreren Patienten mit verschiedener Anzahl von Hospitalisationen und unterschiedlich vielen ADEs pro Hospitalisationen stammen musste bei der logistischen Regression für die Klumpung korrigiert werden. Die Optimalen für die Klumpung korrigierten Modelle wurde jeweils mittels der Prozedur „logit“ und Option „vce“ (Cluster) in STATA berechnet.

Mit der bivariaten Spearman-Korrelation wurde analysiert, ob die erklärenden Variablen des optimalen Modells untereinander relevant korrelieren.

³ Die verwendete Excel-Tabelle in SPSS sind im Anhang unter Tabelle 6.1 Datenschema aufgeführt.

3.5.3. Zusammenhang der Medikation für das Auftreten von ADE

Der Zusammenhang der Medikation mit dem Auftreten von ADE wurde in einer Kreuztabelle dargestellt. Die Medikamente (Häufigkeiten) wurden dem Grad der Kausalität der ADE gegenüber gestellt. Dabei wurde die erwarteten (berechneten) Werte mit den beobachteten Werten (Häufigkeiten) verglichen. Die Signifikanz wurde mittels Chi-Quadrat berechnet.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenpopulation

Es wurden 129 Patienten in einem Zeitraum von April bis September 2008 monitorisiert. Diese Patienten hatten insgesamt 252 Hospitalisationen.

4.1.1. Patienten

Population	129 Patienten 100%
Geschlecht weiblich	48 (37.2 %)
Alter*	57 (44, 63)
BMI*	23.6 (20.8, 26.6)
Allgemeinzustand (Karnofsky-Index)*	80 (70, 80)
Hospitalisationsdauer (in Tagen) *	5 (3, 8)
Medikamente / Hosp.	10 (8, 14)
- Anzahl Chemotherapie / Hosp. *	2 (2, 3)
- Anzahl supportive Therapie / Hosp.*	3 (3, 4)
- Anzahl Begleitmedikation / Hosp. *	4 (2, 8)

* Median (Q1,Q3)

Tabelle 1: Patientencharakteristika

4.1.2. Hospitalisationen

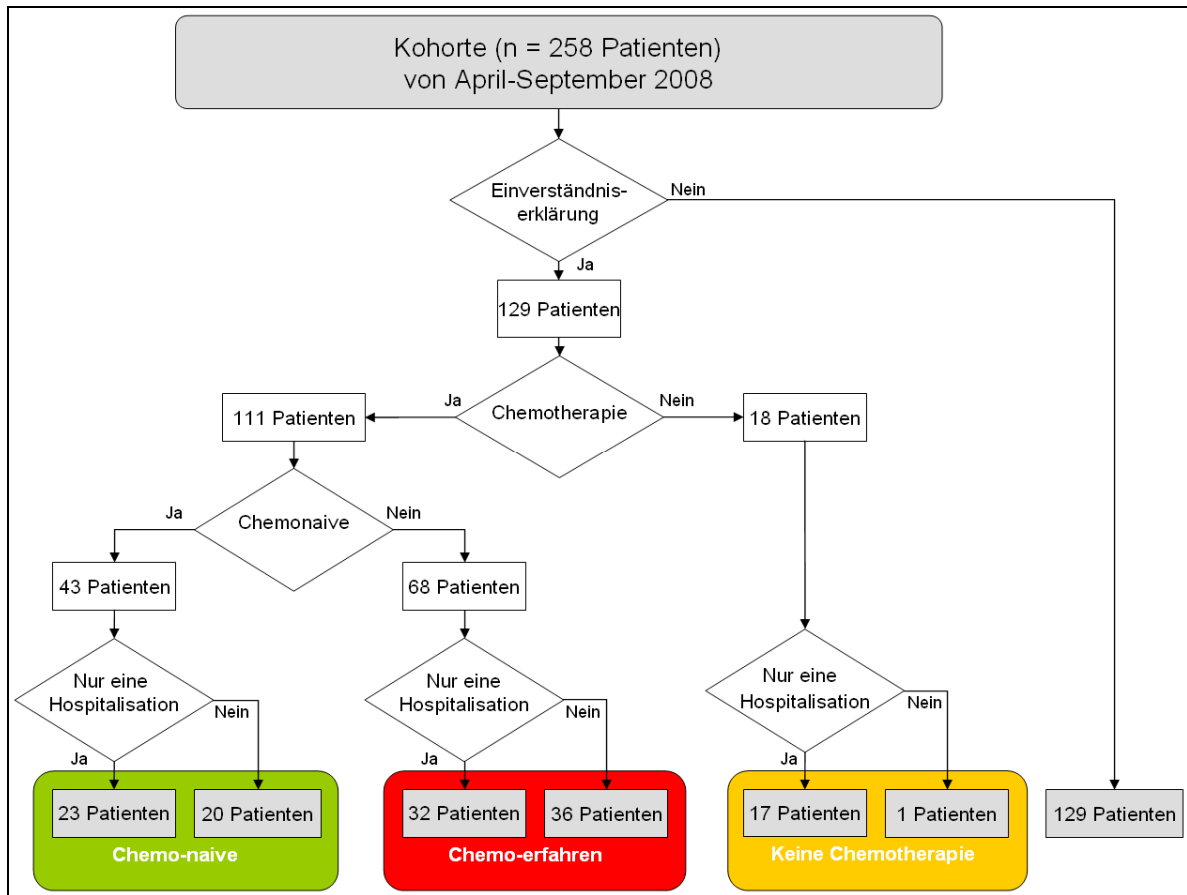


Abbildung 4: Zuteilung der Patientengruppe

Im Beobachtungszeitraum wurden 72 Patienten mit einer Hospitalisation (n=72) und 57 Patienten mit mehrfacher Hospitalisation (n=180) erfasst. In Abbildung 5 und 6 werden chemo-naive Patienten grün, Patienten mit vorgängiger Chemotherapie rot und Patienten ohne Chemotherapie orange markiert. Folgend eine Auflistung der Anzahl an Hospitalisationen, welche pro Patient aufgetreten sind.

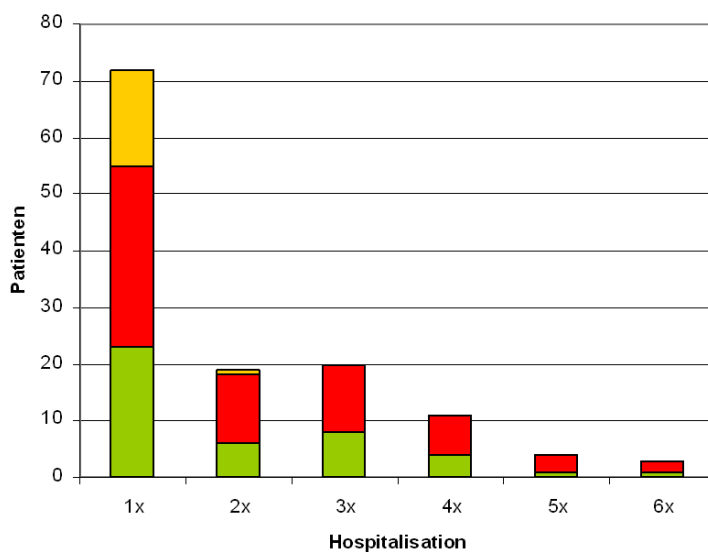


Abbildung 5: Verteilung der Anzahl der Hospitalisationen

Bei 39 Hospitalisationen wurde keine Chemotherapie verabreicht. Aus folgenden Gründen (siehe Abbildung 6: Liste der Gründe) war eine Hospitalisation trotzdem indiziert.

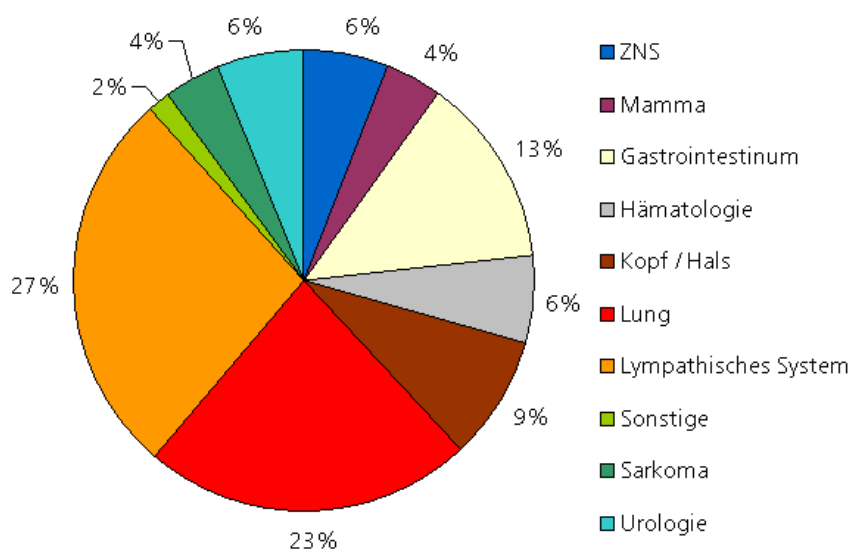
	Chemotherapie-naive (n=43 Patienten)	Chemotherapie-erfahren (n=68 Patienten)	Ohne stationäre Chemotherapie (n=18 Patienten)
Hospitalisationen ohne Chemotherapie (n=39)	5	15	19
Hospitalisationsindikation:			
- ADE	3	5	6
- Stammzellapherese		7	
- Therapieanpassung			5
- Palliative Therapie		1	3
- Diagnostik	1		5
- Andere	1	2	

Abbildung 6: Liste der Gründe

Insgesamt waren 25 Hospitalisationen (9.2% aller Hospitalisationen) durch ADE (meistens durch Chemotherapie) bedingt, wobei in einigen Fällen, aufgrund des gebesserten Allgemeinzustandes des Patienten die geplante Chemotherapie fortgeführt werden konnte. Am häufigsten führten schwere ADE, aber häufig auch Kombinationen mehrerer ADE, zu einer Hospitalisation. Insgesamt waren dies 51 ADEs, wobei die gastrointestinalen oder infektiologische Symptome am häufigsten vertreten waren.

4.1.3. Diagnosen

Die Neoplasie Diagnosen wurden bezogen auf das Organsystem zusammengefasst. Die Verteilung entspricht nicht der Inzidenz in der Bevölkerung, sondern spiegelt die Spezialisierung der onkologischen Abteilung der Universität Zürich wieder.



4.1.4. Medikation

Von der Chemotherapie der Patienten wurden die Therapietage für jede Substanz summiert. Von insgesamt 42 verschiedenen Substanzen erreichten 18 Substanzen mehr als 90% der Therapietage.

ATC	Substance	Days of use	Days of use %	No of Hosp	No of Hosp %
L01CB01	Etoposid	214	18.50	54	9.41
L01XA01	Cisplatin	140	12.10	87	15.16
L01BC01	Cytarabin	135	11.67	37	6.45
L01BC02	Fluorouracil	117	10.11	30	5.23
L01AA01	Cyclophosphamid	69	5.96	39	6.79
L01DB01	Doxorubicin	50	4.32	34	5.92
L01AA06	Ifosfamid	42	3.63	19	3.31
L01CA02	Vincristin	41	3.54	30	5.23
L01BC06	Capecitabin	40	3.46	3	0.52
L01XC02	Rituximab	40	3.46	38	6.62
L01XA02	Carboplatin	27	2.33	25	4.36
L01BC05	Gemcitabin	27	2.33	23	4.01
L01CD02	Docetaxel	25	2.16	23	4.01
L01AA03	Melphalan	22	1.90	18	3.14
L01BA01	Methotrexat	19	1.64	13	2.26
L01DB03	Epirubicin	18	1.56	6	1.05
L01AD01	Carmustin	13	1.12	13	2.26
L01BB05	Fludarabin	12	1.04	4	0.70
	DU90% 1-18	1051	90.84	496	86.41
	19-42	106	9.16	78	13.59
Total		1157	100	574	100

Tabelle 2: DU90 der Chemotherapie

Die DU90 der Begleitmedikation zeigt den hohen Gebrauch von Analgetika und Infusionen. 66 von 93 verwendeten Substanzen erreichten 90% der Therapietage.

ATC	Substanzgruppe nach ATC	Days of use	Days of use %	No of Hosp.	No of Hosp. %
N02	Analgetika	2026	15.04	212	11.57
B05	Infusionen	1442	10.71	234	12.77
A02	PPI	1272	9.44	137	7.47
N05	Neuroleptika	1037	7.70	158	8.62
A12	Vitamine und Mineralien	893	6.63	64	3.49
J01	Antibiotika	794	5.89	83	4.53
A03	Mittel bei funktionellen GI-Störungen	514	3.82	87	4.75
H02	Kortikosteroide	471	3.50	48	2.62
C03	Diuretika	418	3.10	82	4.47
N06	Psychoanaleptika	313	2.32	28	1.53
B01	Antithrombotika	312	2.32	79	4.31
N03	Antiepileptika	296	2.20	19	1.04
J02	Antimykotika	283	2.10	37	2.02
M04	Gichtmittel	273	2.03	24	1.31
P01	Antiprotozoika	206	1.53	14	0.76
A07	Intestinal anti-inflammatorische Substanzen	184	1.37	32	1.75
C07	Betablocker	176	1.31	23	1.25
B02	Antihämorrhagika	167	1.24	14	0.76
J05	Antivirale Substanzen	150	1.11	24	1.31
A04	Antiemetika	140	1.04	29	1.58
	Sonstige	811	6.02	162	8.84
	DU90% 1- 66 Substanzen	12178	90.41	1590	86.74
	67-93 Substanzen	1292	9.59	243	13.26
	Total 158 Substanzen	13470	100	1833	100

Tabelle 3: DU90 der Begleitmedikation

4.2. ADE

Insgesamt wurden 3341 medizinische Ereignisse (AE) erfasst. Nach der Beurteilung der Kausalität, ob ein Medikament dafür ursächlich verantwortlich ist, konnten 1121 ADE zugeordnet werden. 2220 AE sind eindeutig als Krankheits-bedingt identifiziert worden. Im Median wurden 3 [1,5] ADE pro Hospitalisation und 6 [3,13] ADE pro Patient, unabhängig von der Anzahl der Hospitalisationen. 39 Hospitalisationen verliefen ohne ADE. Von 129 Patienten erlebten 122 Patienten mindestens eine ADE.

4.2.1. Einteilung der ADE nach Organsystem

Die Kategorisierung der ADE erfolgte ursprünglich nach der Kategorisierung der CTCAE Version 3.0 und wurde zur Übersicht in Abbildung 11 nach Organsystemen sortiert, dargestellt.

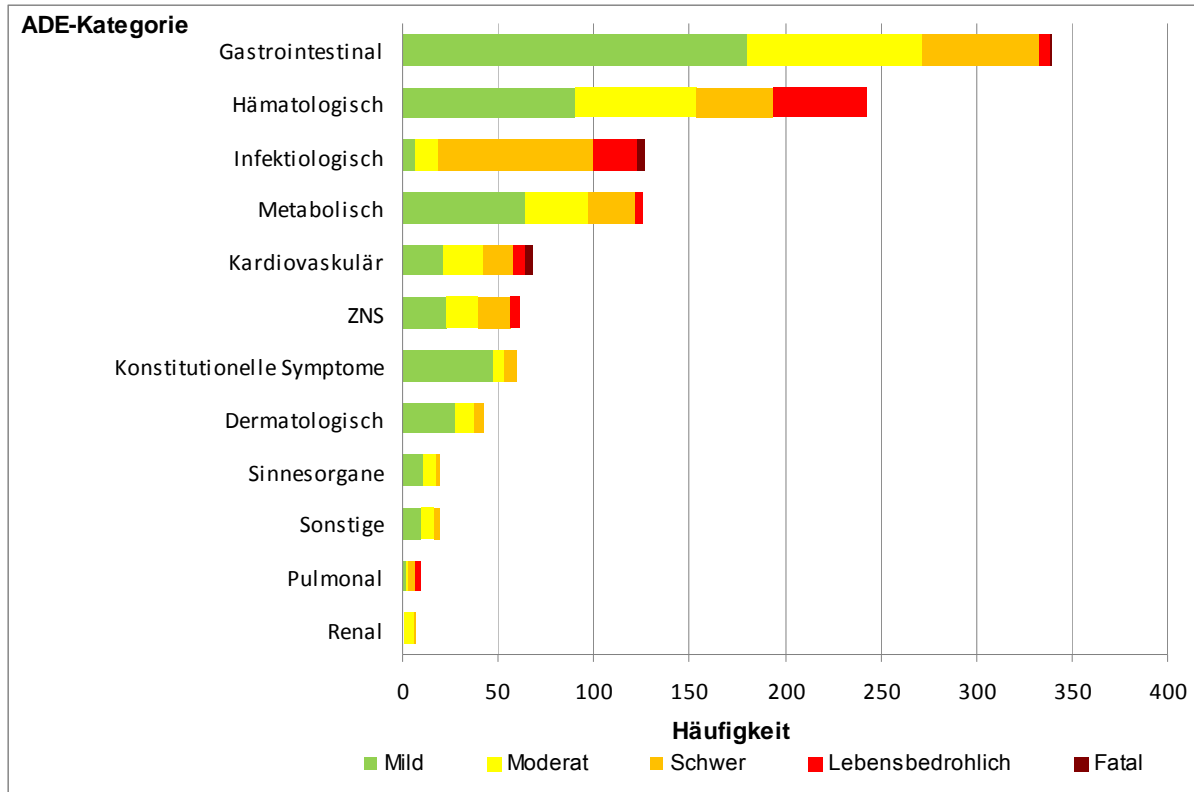


Abbildung 7: Merkmal ADE Kategorie

4.2.2. Einteilung der ADE nach Kausalität und Schweregrad

Der Schweregrad verteilt sich auf überwiegend milde ADEs. Die Differenzierung der Schweregrad mit der Kausalität zeigt sich in Abbildung 11. 68% der ADE entsprachen einer Kausalität von möglich und konnten sowohl mit einer krankheitsbedingten Ursache als auch einer zeitlichen Korrelation mit einer Substanzgabe in Bezug gesetzt werden. Die Kausalität möglich wurde auch dann angenommen, wenn zwar keine krankheitsbedingte Ursache bestand, aber mehr als eine Substanz für das ADE verantwortlich sein könnte. 32% der ADE konnten mit eine Kausalität mit mindestens wahrscheinlich auf eine Substanz zurückgeführt werden. Lediglich 0.4% der ADE wurde als sicher bewertet, wenn für die Substanz ein positiver Re- und De-Challenge vorlag.

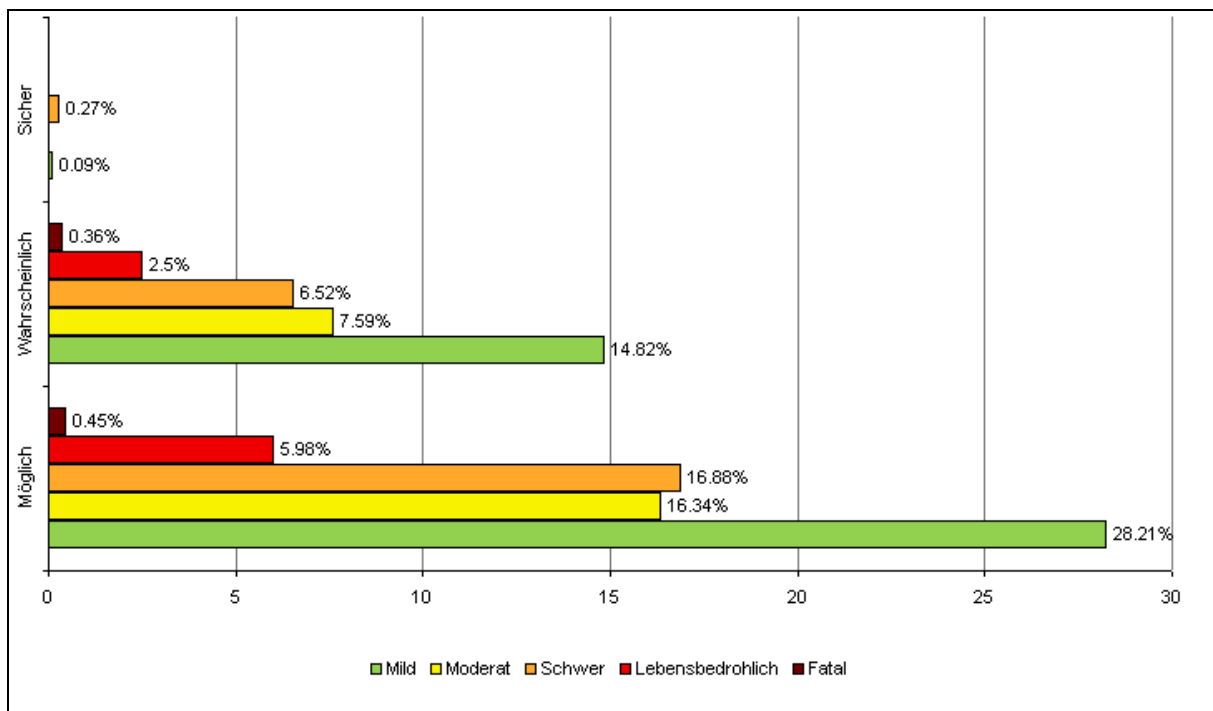


Abbildung 8: Merkmal Schweregrad und Kausalität der ADE

4.2.3. Vorhersagbarkeit von ADE

Die ADE waren hauptsächlich vorhersagbare und bekannte ADE der verwendeten und gut bekannten Substanzen. Ein Morphinentzugssyndrom, sowie in zwei Fällen allergische Reaktionen, welche mild bis moderat ausgeprägt waren, traten auf.

Typ	A	B	C	D	E	F
Anzahl ADE	1118	2	-	-	1	-

Tabelle 4: Klassifizierung nach Typen von Rawlins und Thompson

4.2.4. Patientenmerkmale im Bezug auf ADE

Auf Ebene der ADE (n=1121) werden folgend die Häufigkeiten und Verteilungen der relevanten Patientenmerkmal aufgelistet. Dabei werden die Merkmale je nach Ausprägung als Tabelle oder Grafik dargestellt. Das Merkmal „Geschlecht weiblich“ trat in 37,5% und Chemo-naivität in 13,7% der ADE auf.

Merkmal	Median	IQR	Mittelwert	SD	Missing
BMI	23.4	4.9	24	4.3	4
Alter	59	13	53.8	14.2	0
Allgemeinzustand	70	10	75.1	14.4	92
Hospitalisationsdauer	13.0	20	18.4	19.0	0
Alle Medikamente	15.0	13	17.0	9.0	0

Tabelle 5: Merkmale der ADE

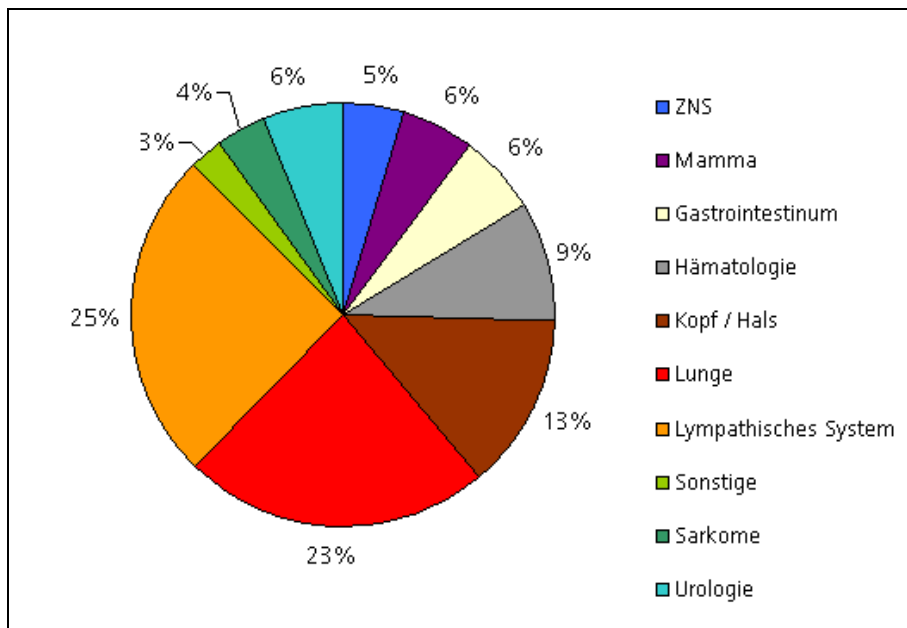


Abbildung 9: Neoplasiediagnosen im Bezug auf ADE

4.2.5. Medikamentöse Ursache der ADE

Ein ADE kann durch mehrere Substanzen verursacht sein, wenn sie gleichzeitig gegeben wurden. 2207 Medikamente (112 Substanzen) sind als Ursache für 1121 ADE identifiziert worden. Von diesen Substanzen waren 1830 aus der Gruppe der Chemotherapeutika (42 Substanzen), 146 aus der Gruppe der supportiven Therapie der Chemotherapie (9 Substanzen) und 231 aus der Gruppe der Begleitmedikation (60 Substanzen). 80 Substanzen verursachten nur 9.38% der ADE. 32 Substanzen verursachten die restlichen 90.62%.

Substanz	Anzahl ADE	Möglich	Wahrscheinlich & Sicher
Cisplatin	247	210	37
Etoposid	193	183	10
Melphalan	154	108	46
Fluorouracil	138	126	12
Cytarabin	125	116	9
Docetaxel	123	109	14
Carmustin	97	90	7
Doxorubicin	87	67	20
Dexamethason	86	60	26
Cyclophosphamid	79	78	1
Carboplatin	78	64	14
Gemcitabin	69	57	12
Morphin	67	32	35
Vincristin	67	64	3
Rituximab	55	40	15
Ifosfamid	48	46	2
Pemetrexed	37	29	8
Paclitaxel	33	28	5

Tabelle 6: Substanzen, welche für 80% der ADE verantwortlich sind

Insgesamt wurden 214 verschiedene Substanzen in der Beobachtungsperiode verwendet. Davon stammten 42 aus der Gruppe der Chemotherapeutika, 14 aus der Gruppe supportive Therapeutika und 158 aus der Gruppe der Begleitmedikation.

4.3. Erfassungsmethoden

Die Erfassungsmethoden wurden hinsichtlich ihrer Erfassung von ADE verglichen. 34 ADE wurden ausschliesslich von denen in Abbildung 6 nicht dargestellten Methoden Monitoring und Fragebogen erfasst. 23 wurden alleine von Fragebogen und 10 von Monitoring erfasst. Eine einzige ADE von Beiden. Im Bezug auf die drei relevanten Methoden erfasste Monitoring 141 ADE und der Fragebogen 63 ADE in Kombination mit den anderen Methoden. Es wurde keine ADE gleichzeitig von allen Methoden erfasst. In Abbildung 9 werden die Teilmengen der drei relevanten Methoden dargestellt.

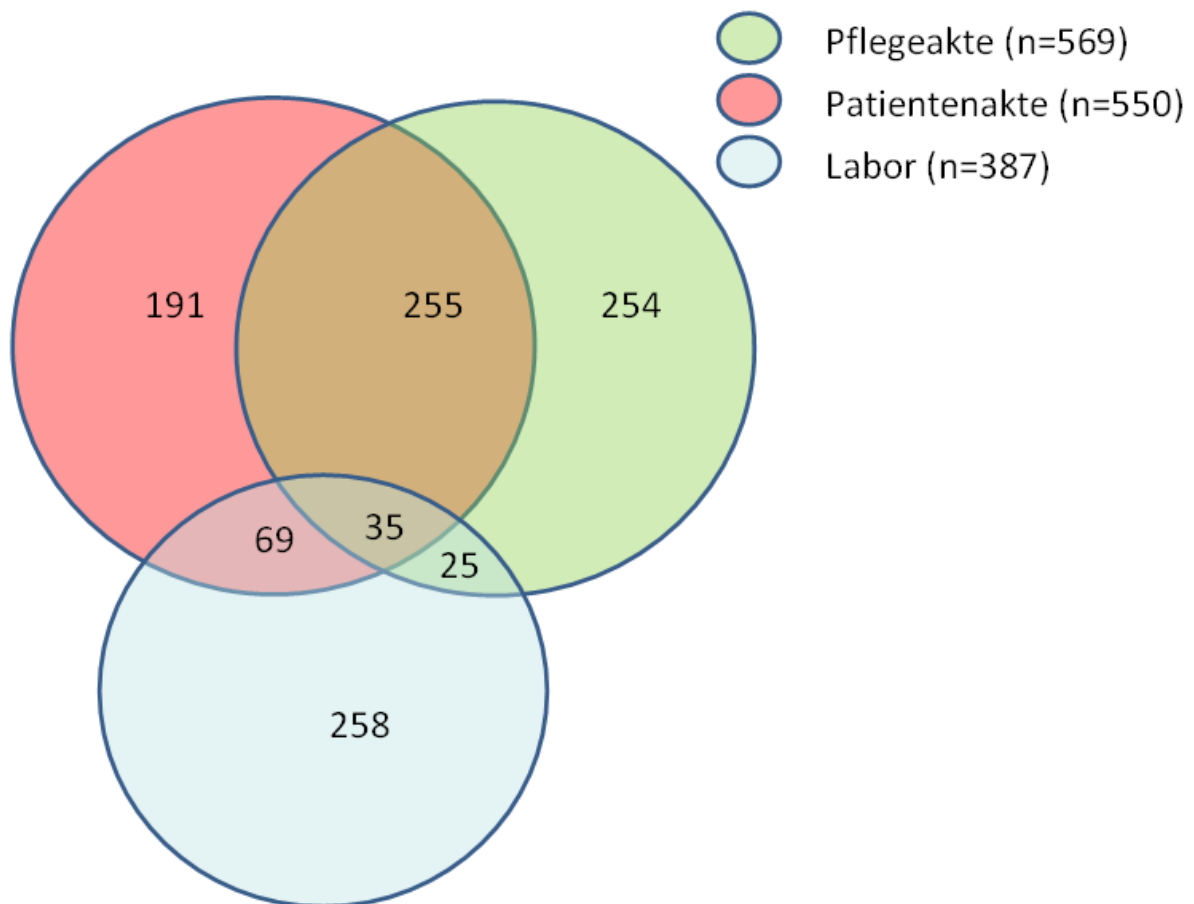


Abbildung 10: Erfassungsmethoden

4.3.1. Güte der Erfassungsmethoden

Die Güte der Erfassungsmethoden wurde mittels einer Kreuztabelle und einer logistischen Regression überprüft. Die Güte drückt sich durch die Trefferquote für eine mindestens wahrscheinliche Kausalität der ADE. Die Abbildung 10 zeigt den Anteil der relevanten Information pro Erfassungsmethode im Überblick. Von 1121 ADE wurden 353 (31.5%) der ADE mit Kausalität mindestens wahrscheinlich von allen Erfassungsmethoden gesehen. Davon erfasste die Pflegeakte alleine 30.9%. Unter Annahme der Unabhängigkeit der Erfassungsmethoden ist dies deutlich mehr als rechnerisch erwartet wurde.

Die erwarteten Anzahlen unter der Annahme der Unabhängigkeit der Erfassungsmethoden und der erfassten ADE ergeben sich aus der prozentualen Verteilung der Trefferhäufigkeit der Erfassungsmethoden auf die mindestens wahrscheinlichen ADE. Erwartet wurden für die Pflegeakte 80 ADE und beobachtet wurden 109 ADE. Die Erfassungsmethode Labor sah weniger relevante ADE als unter der Annahme der Unabhängigkeit erwartet wurden (Erwartet: 81, Beobachtet: 41). Die Patientenakte entsprach am ehesten den erwarteten Werten (Erwartet: 60, Beobachtet: 65), sowie das Monitoring und der Fragebogen mit Erwartet: 10 und Beobachtet: 10.

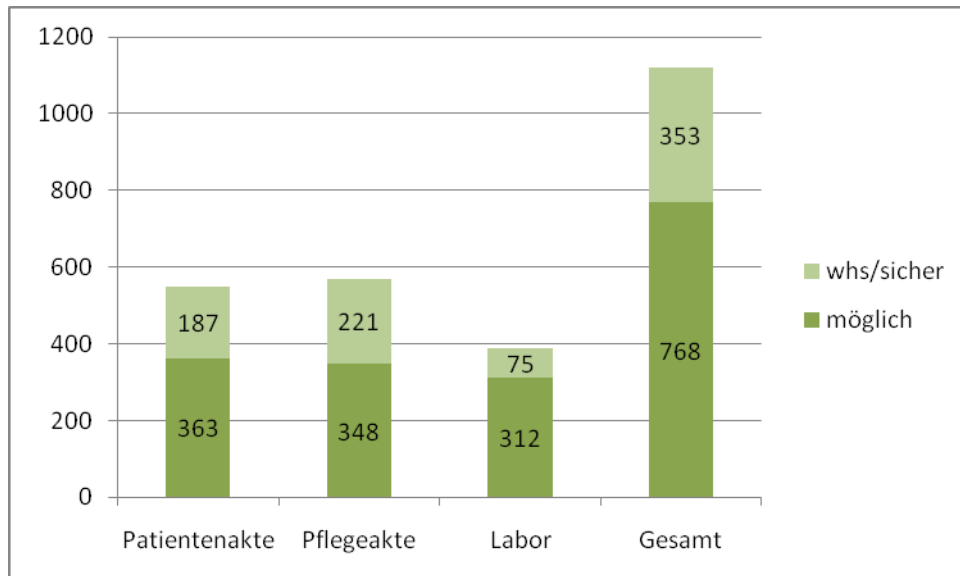


Abbildung 11: Kausalität der ADE hinsichtlich Erfassungsmethoden

Betrachtet man die Güte der Erfassungsmethoden mittels logistischer Regression so zeigt sich ein negativer Einfluss der Erfassungsmethode Labor von Beta -0.9, OR= 0.394, mit einem p-Wert von kleiner 0.001 auf die Erfassung von einem wahrscheinlichen ADE. Ein positiver Einfluss auf der Güte der Erfassung zeigt sich bei der Pflegeakte mit Beta 0.703, OR= 2.021. Die Pflegeakte erhöht die Wahrscheinlichkeit ein mindestens wahrscheinliches ADE zu erfassen, um den Faktor 2. Die übrigen Erfassungsmethoden wiesen keine Signifikanz in der Güte der Erfassung relevanter Information auf.

Erfassungsmethode	Beta	P-Wert	Odds Ratio (OR)	95% CI (OR)
Patientenakte	0.229	0.076	1.257	(0.976 , 1.618)
Pflegeakte	0.703	<0.001	2.021	(1.561 , 2.616)
Labor	-0.931	<0.001	0.394	(0.294 , 0.528)
Monitoring	-0.128	0.504	0.880	(0.604 , 1.281)
Fragebogen	0.110	0.643	1.116	(0.701 , 1.779)

Tabelle 7: Multiple logistische Regression der Güte der Erfassungsmethoden

4.3.2. Einflüsse der Patientenmerkmale auf die Erfassungsmethoden

Die abhängigen Variablen (Erfassungsmethoden: Pflegeakte, Patientenakte, Labor, Monitoring und Fragebogen) wurden in der univariaten logistischen Regression den unabhängigen Variablen (Geschlecht, BMI, Chemo-naivität, Allgemeinzustand, log(Hospitalisationsdauer), Anzahl Medikamente, Chemotherapie Ja/Nein, Anzahl ADE, Schweregrad, Kausalität, ADE bedingte Hospitalisation, Neoplasiegruppe und ADE Kategorie) gegenübergestellt. Das optimale Modell für die univariate logistische Regression wurde entwickelt und hinsichtlich Klumpung mit STATA korrigiert und erneut kontrolliert. Es ergaben sich keine neuen Erkenntnisse, worauf die Aussagekraft als gleich bewertet wurde. Für die Untergruppen der Neoplasie und Kategorie ADE wurde jeweils die häufigste Untergruppe als Baseline gesetzt. Für die Neoplasie das Lymphom und für die Kategorie ADE die Untergruppe Gastrointestinal. Die signifikanten Merkmale wurden in den Tabellen markiert.

Patientenakte (n = 1025)	Beta	p-Wert	Odds Ratio	95%CI (OR)
Log(Hospitalisationsdauer)	0.215	0.014	1.239	(1.044 , 1472)
Schweregrad	0.490	< 0.001	1.632	(1.329 , 2.005)
Hospitalisationsgrund	1.829	0.004	1.803	(1.802 , 21.536)
Neoplasiegruppe	0.767	0.06	2.154	(0.967 , 4.796)
-> Gastrointestinal	-0.275	0.634	0.759	(0.244 , 2.358)
-> Kopf / Hals	0.841	0.085	2.320	(0.890 , 6.043)
-> Lunge	0.169	0.691	1.185	(0.514 , 2.728)
Kategorie ADE	-0.859	0.017	0.423	(0.220 , 0.856)
-> Dermatologie	0.279	0.572	1.321	(0.503 , 3.469)
-> Hämatologie	-2.248	< 0.001	0.106	(0.049 , 0.225)
-> Metabolisch	-2.054	< 0.001	0.128	(0.054 , 0.303)
-> Sinnesorgane	0.706	0.341	2.026	(0.474 , 8.654)

Tabelle 8: Optimales Modell Patientenakte

Pflegeakte (n = 1121)	Beta	p-Wert	Odds Ratio	95%CI (OR)
Log(Hospitalisationsdauer)	0.513	0.001	1.670	(1.251 , 2.230)
Anzahl Medikamente	0.047	0.018	1.048	(1.008 , 1.089)
Anzahl ADE	-0.048	0.006	0.953	(0.922 , 0.986)
Kausalität	0.565	< 0.001	1.760	(1.322 , 2.343)
Kategorie ADE	0.455	0.119	1.576	(0.889 , 2.795)
-> Dermatologie	-0.517	0.229	0.596	(0.257 , 1.385)
-> Hämatologie	-2.044	< 0.001	0.130	(0.063 , 0.264)
-> Infektion	-1.286	< 0.001	0.276	(0.145 , 0.528)
-> Metabolisch	-3.204	< 0.001	0.041	(0.018 , 0.090)
-> ZNS	-0.277	0.492	0.758	(0.345 , 1.669)
-> Renal	-3.058	0.002	0.047	(0.007 , 0.328)
-> Sinnesorgane	-1.877	0.005	0.153	(0.041 , 0.574)

Tabelle 9: Optimales Modell Pflegeakte

Labor (n = 1121)	Beta	p-Wert	Odds Ratio	95%CI (OR)
Anzahl Medikamente	-0.051	< 0.001	0.950	(0.925 , 0.976)
Schweregrad	0.435	0.002	1.545	(1.167 , 2.045)
Kausalität	-0.865	0.022	0.421	(0.201 , 0.880)
Neoplasiegruppe	-0.786	0.161	0.456	(0.152 , 1.369)
-> Mamma	0.956	0.107	2.601	(0.813 , 8.322)
Kategorie	-0.789	0.595	0.454	(0.025 , 8.308)
-> Infektion	-0.085	0.855	0.918	(0.367 , 2.298)
-> Metabolisch	1.080	0.055	2.944	(0.979 , 8.855)

Tabelle 10: Optimales Modell Labor

Monitoring (n = 1121)	Beta	p-Wert	Odds Ratio	95%CI (OR)
Alter	0.020	0.025	1.020	(1.002 , 1.038)
Chemonaivität	-0.847	0.037	0.428	(0.193 , 0.951)
Log(Hospitalisationsdauer)	0.685	< 0.001	1.983	(1.597 , 2.463)
Chemotherapie Ja/Nein	-0.515	0.104	0.597	(0.321 , 1.113)
Hospitalisationsgrund	1.302	0.001	3.676	(1.758 , 7.686)
Neoplasiegruppe	0.749	0.263	2.115	(0.570 , 7.848)
-> Lunge	-0.817	0.235	0.442	(0.115 , 1.703)

Tabelle 11: Optimales Modell Monitoring

Fragebogen (n = 1121)	Beta	p-Wert	Odds Ratio	95%CI (OR)
Chemonaivität	-1.903	0.018	0.149	(0.031 , 0.724)
Log(Hospitalisationsdauer)	-1.006	0.001	0.366	(0.199 , 0.670)
Anzahl Medikamente	-0.061	0.140	0.941	(0.867 , 1.020)
Chemotherapie Ja / Nein	2.013	< 0.001	7.489	(2.420 , 23.179)
Schweregrad	0.505	0.028	1.657	(1.057 , 2.599)
Hospitalisationsgrund	2.704	< 0.001	14.945	(4.978 , 44.866)
Kategorie	1.660	0.007	5.261	(1.574 , 17.587)
-> Hämatologie	-1.177	0.133	0.308	(0.066 , 1.434)

Tabelle 12: Optimales Modell Fragebogen

4.3.3. ROC

In den ROC-Kurven wird dargestellt, wie gut die Erfassungsmethoden ein wahrscheinliches oder sicheres ADE erkennen können. Je grösser die AUC (Area under the curve; Fläche unter der Kurve, desto grösser ist die Wahrscheinlichkeit mit der gegebenen Erfassungsmethode ein mindestens wahrscheinliches ADE zu erkennen).

Die Gerade des Zufalls hat die Steigung 1, was einer AUC von 0.5 entspricht und ist grün farblich codiert. Eine gute Erfassungsmethode liegt auf einer konvex gewölbten Kurve, was für die

Erfassungsmethode Labor mit AUC = 0.98, 95%CI (0.974, 0.987) und Pflegeakte mit AUC = 0.835; 95%CI (0.811, 0.858) zu traf.

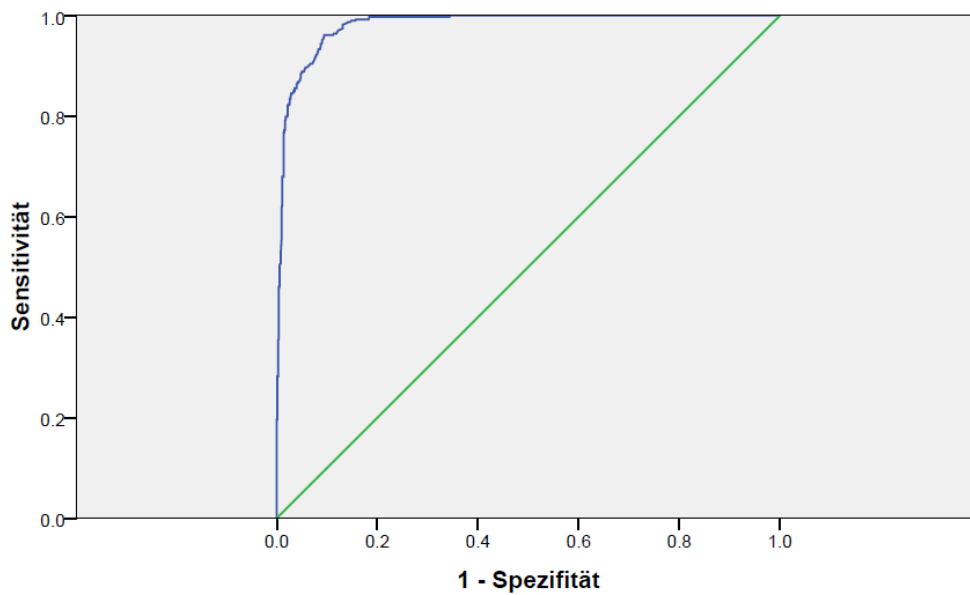


Abbildung 12: ROC-Kurve für Erfassungsmethode Labor

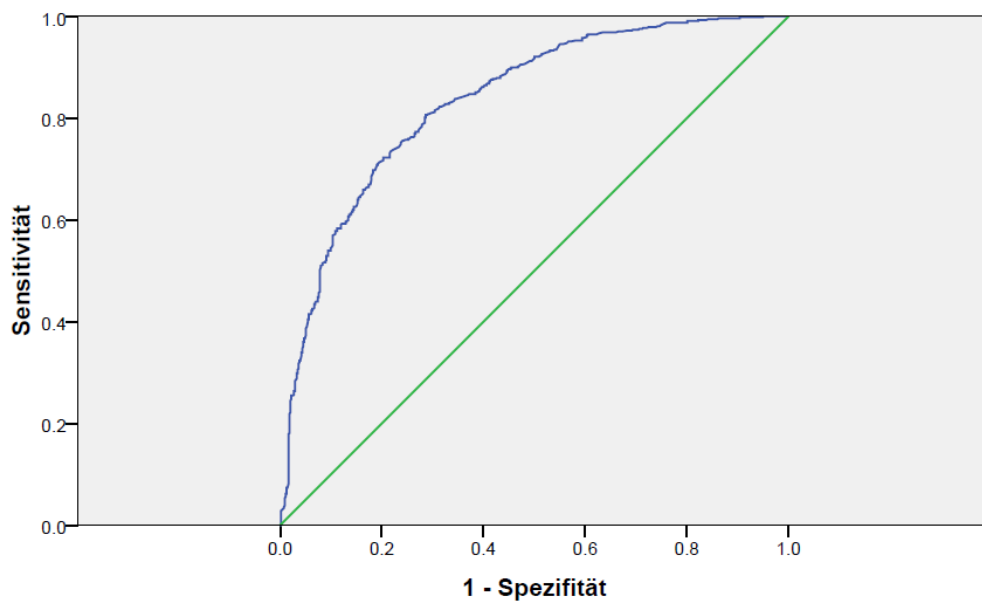


Abbildung 13: ROC-Kurve der Erfassungsmethode Pflegeakte

Ob die ROC-Kurven so korrekt sind, müsste durch eine neue klinische Studie mit einem ähnlichen Patientenkollektiv und den ausgewählten Variablen für das optimale Modell der jeweiligen Erfassungsmethode bestätigt werden.

5. Diskussion

5.1. Allgemeine Informationen

Diese Studie fokussierte nicht auf die Auswertung und Analyse der ADE oder Medikamente. Diese Information wird nur der Vollständigkeit halber, hier nochmals zusammengefasst. Schwerpunkt dieser Studie liegt in der Erfassungsmethodik und Bewertung von ADE ab Kapitel 5.2.

5.1.1. ADE

Von 3341 AE konnten 1121 ADE ermittelt werden. 32.96% der ADE gelten als relevant schwerwiegend. 67% der ADE wurden als mild bis moderat bewertet. 39 Hospitalisationen verliefen ohne ein Auftreten von ADE, jedoch treten ADE bei Chemotherapeutika verzögert ein, womit ADE bei nur kurz Hospitalisierten Patienten nicht bemerkt werden. Der Patientenfragebogen versuchte diese Lücke zu schliessen. Wie zu erwarten war berichteten die Patienten von Beschwerden wie Übelkeit, Kreislaufbeschwerden und Minderung der Lebensqualität. Relevante ADE führten zu einer Hospitalisation, was 25mal auftrat. Nur 7 Patienten erlebten nie eine ADE, jedoch handelte es sich um Patienten, die aufgrund einer einmaligen Hospitalisation und anschliessender ambulanter Behandlung nicht über den zweiten Fragebogen erfasst werden konnte. Mögliche ADE wären nach Hospitalisation unter anderem Myelosuppression, Infektion, Nausea und Diarrhoe.

Die Entdeckung von neuen unbekanntem ADE wird durch die gleichzeitige Verabreichung von Substanzen mit ähnlichen toxischen Eigenschaften behindert. Chemotherapeutika verursachen ähnliche ADE. Daher konnten überwiegend nur ADE mit dem Wahrscheinlichkeitsgrad „möglich“ ermittelt werden. Relevante Informationen mit dem Wahrscheinlichkeitsgrad „Wahrscheinlich/sicher“ betragen nur 30%. Eine klare klinische Aussage erhält man bei ADEs mit der Wahrscheinlichkeit sicher, welcher aber nur in 0.4% der ADE auftrat.

Eine weitere Besonderheit der Studie ist das geringe Auftreten von Alopezie als ADE. Erfasst wurden die Informationen aus vorgegebenen Datenquellen, die diese ADE nur selten erwähnte. Diese ADE trat sichtbar häufiger auf, dennoch bewahrte der Untersucher eine objektive Sichtweise und bewertete nur die zur Verfügung gestellte Informationen.

5.1.2. Medikamente

Die Gesamtmenge der Medikamente pro Hospitalisation betragen 10 (8,14), die Gesamtmenge der Chemotherapeutika pro Hospitalisation betrug 2 (2,3). Die DU90 ermöglicht die Darstellung der am häufigsten und längsten verschrieben Medikamenten und ermöglicht eine Vergleichbarkeit der Qualität der verschriebenen Medikamente. Chemotherapeutika verursachen, wie es zu erwarten war die meisten ADE. Besonders deutlich ist der Vergleich, wenn man unter Kapitel 4.2.5 die medikamentöse Ursache der ADE betrachtet

In einer Studie der Inneren Medizin des Unispital Zürichs und St. Gallen wurden ca. 30 % der ermittelten ADE durch Chemotherapeutika verursacht wurden [12]. Von den 2207 Medikamenten, die mit einem der 1121 ADE verknüpft werden konnten, waren 82.92% (n=1830) Chemotherapeutika. Die

Begleitmedikation verursachte nur 10.46% (n= 231). Die supportive Therapie betrug 6.62%. Bei 889 ADE der 1121 waren Chemotherapeutika involviert, womit 79.30% der ADE durch Chemotherapeutika verursacht wurden. Bei 223 ADE der 1121 waren 20% Begleitmedikation beteiligt und bei 95 ADE der 1121 waren 8% durch die supportive Therapie bedingt.

Cisplatin verursachte am meisten ADE und gehört zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten. Dexamethason als supportive Therapie verursachte die meisten ADE eines Nicht-Chemotherapeutikums. In der Gruppe der Begleitmedikation verursachte Morphin am häufigsten ADE und wurde auch am häufigsten eingesetzt.

5.2. Erfassungsmethoden

Die Heterogenität der Datenerfassung und die Nutzung unterschiedlicher Quellen und Methoden erschweren die genaue Einschätzung der Inzidenz von ADE [3]. Gegenwärtig wird für alle medizinischen Bereiche das Risiko für ADE auf etwa 3,7-11% geschätzt [5-6]. Die Abschätzung des Risikos in der Onkologie variierte in Abhängigkeit der untersuchten Patienten und Methoden dabei extrem zwischen 5.0 und 74.3 % [13-14, 16]. In dieser Studie auf der onkologischen Station des Universitätsspitals Zürich lag die Inzidenz bei 34%. Davon waren 33% schwerwiegende ADE nach Definition der WHO.

Die Inzidenz der ADE wird stark durch die Erfassungsmethode und den Kontext des Patienten beeinflusst. Dadurch können bestehende Studie nur eingeschränkt miteinander verglichen und die grosse Schwankungsbreite erklärt werden. Wir haben in dieser Studie sowohl die Güte der Erfassungsmethoden als auch deren Einflussfaktoren hinsichtlich der Ermittlung von ADE erstmalig analysiert.

In unserer Studie hat keine der Erfassungsmethoden alle 1121 ADE ermittelt. Die besten Erfassungsmethoden waren mit knapp 50% die Pflegeakte und Patientenakte. Geht man von allen ADE aus so erreicht die Pflegeakte genau 50.76%, die Patientenakte 49.06%, das Labor 34.52%, das Monitoring 12.58% und der Fragebogen lediglich 5.62% der ADE. Es wurde keine ADE gleichzeitig von allen Erfassungsmethoden ermittelt.

Patientenakte, Pflegeakte und Labor erfassten zusammen 1087 ADE und damit im Abstand die meisten Informationen. Die Patientenakte erfasste 191 ADE und die Pflegeakte 254 ADE alleine und gemeinsam 290 ADE. Das Labor dagegen lieferte alleine 258 ADE und gemeinsam mit Patienten- und Pflegeakte nur 129 ADE. Auffallend war bei der Information der Pflegeakte ein hohes detailliertes Textvolumen und bei der Patientenakte eine sehr prägnante Zusammenfassung der Information. Das Labor wies wenig klinisch relevante Information auf, da unter der Chemotherapie viele Laborwerte für die allgemein gültigen Grenzwerte ausserhalb der Norm liegen. Zudem haben viele ADE unter Chemotherapie kein Korrelat in den Laborwerten.

Die Aussagekraft des Patientenfragebogens ist in dieser Studie limitiert, da der Fragebogen nur am der Hospitalisation vergeben wurde. Dadurch können nur ADE zwischen den Hospitalisationen erfasst

werden. Unser Fokus lag darauf neue ADE ausserhalb des Spitals zu erfassen, was aber keine wesentliche neue Information generierte. Zukünftig wäre sicher ein Fragebogen besser, welcher täglich die Symptome des Patienten strukturiert protokolliert. Viele Studien zur Qualitätssicherung gehen in diese Richtung [26-27]. Bei onkologischen Patienten können Fragebogen aufgrund des hohen Leidensdruckes und der zum Teil fatalen Erkrankung nur limitiert eingesetzt werden.

Die prospektive Erfassung durch die Begleitung der Chefarztvisiten lieferte naturgemäss relativ wenig neue Information, da diese Bewertungsmethode sehr abhängig von der Patientenakte ist. Bei der Chefarztvisite erfolgt vorwiegend ein Abgleich der Informationen zu den medizinischen Ereignissen unter den verschiedenen medizinischen Diensten. In relativ kurzer Zeit erfolgt ein Informationsaustausch der Krankheitsgeschichte des Patienten, den wichtigsten Untersuchungsergebnissen und der geplanten Therapie. Eine Analyse, ob ein medizinisches Ereignis durch ein Medikament verursacht wurde findet nur in sehr seltenen und schweren Fällen statt. In der Onkologie treten viele erwartete milde bis moderate ADE auf, welche nicht speziell erwähnt werden.

5.3. Güte der Erfassungsmethoden

Als Güte der Erfassungsmethoden wurde die Kausalitätsgrenze definiert eine zumindest wahrscheinlich ADE zu entdecken. Diese Kausalität ist vor allem für die Bewertung der Arzneimittelsicherheit wesentlich. Eine mögliche Kausalität berücksichtigt auch andere Ursachen neben dem Arzneimittel hervorgerufenen ADE und dient meist zur Signalgenerierung. Die Pflegeakte und das Labor wiesen eine statistische Signifikanz für die Erfassung von wahrscheinlichen bis sicheren ADE auf. Die Pflegeakte erhöht die Wahrscheinlichkeit ein mindestens wahrscheinliches ADE zu erfassen um den Faktor 2. Das Labor reduziert die Wahrscheinlichkeit um den Faktor 0.4. Die übrigen Erfassungsmethoden wiesen keine statistische Signifikanz hinsichtlich der Güte der Erfassung auf.

5.4. Einflussfaktoren auf die Erfassungsmethoden

Jede Erfassungsmethode zeigte ein unterschiedliches Spektrum von relevanten Einflussfaktoren. Als Einfluss wurden Faktoren berücksichtigt die für jeden Patienten individuell sind. Berücksichtigte Faktoren waren Patientenmerkmale, Hospitalisationsdauer, Ursache der Hospitalisation, Medikamentenanzahl, Vormedikation und Anzahl, Schweregrad, Kategorie und Kausalität der ADE und andere. Möglich sind weitere Einflussfaktoren die eventuell in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden. Wir hatten keinen Anspruch alle denkbaren Einflussfaktoren in dieser Studie zu berücksichtigen.

Für diese Studie und Population lassen sich für jede Erfassungsmethode unterschiedliche relevante Einflussgrössen identifizieren.

5.4.1. Patientenakte

Die Patientenakte erfasst ADE besser je länger der Patient im Spital blieb und je schwerer ein ADE war; zudem wenn die Ursache der Hospitalisation ein ADE war. Der Arzt sieht vor allem klinisch relevantes ADE, welche medizinische Massnahmen zur Folge haben. Patienten, welche bereits mit einer ADE hospitalisiert wurden oder länger im Spital bleiben, werden intensiver beobachtet. Schlechter erfasst wurden ADE aus der Kategorie Hämatologie und Metabolisch. Dies ist zu erwarten, da diese Veränderungen als ADE unter Chemotherapie erwartet werden.

5.4.2. Pflegeakte

Für die Pflegeakte konnten mehr Einflussfaktoren als bei der Patientenakte ermittelt werden. Die Faktoren Hospitalisationsdauer, Medikamentenanzahl und wahrscheinliche ADE erhöhten die Erfassung durch die Pflege. Ein Patient mit langer Liegedauer, vielen Medikamenten und einem eindeutig auf ein Medikament zurückzuführendes Ereignis wird anscheinend durch die Pflege enger betreut und protokolliert.

Negativ wirkte sich ein hohe Anzahl der ADE und ADE aus der Kategorie Hämatologie, Infektiologie, Metabolisch, Renal und Sinnesorgane aus. Klinisch relevante ADE werden anscheinend durch die Pflege nicht verfolgt.

5.4.3. Labor

Der Faktor hoher Schweregrad einer ADE erhöht die Erfassung im Labor. Sobald ADE ohne primäres Korrelat im Labor schwerwiegend ausgeprägt sind, finden sie sich auch in den Laborwerten wieder. Vorstellbar wäre zum Beispiel eine Nausea und Erbrechen, welche nach mehreren Tagen zu einer Elektrolytentgleisung führt.

Mehrere Medikamente und wahrscheinliche ADE führten dazu, dass weniger ADE erkannt wurde. Diesen Zusammenhang können wir nicht erklären.

5.4.4. Monitoring

Trotz der geringen Daten für das Monitoring erhöhten die Faktoren Alter, längere Hospitalisationsdauer und ADE als Hospitalisationsgrund die Erfassung von ADE. Im Wesentlichen die gleichen Faktoren wie in der Patientenakte, da sie vom Arzt abhängen. Je höher das Alter des Patienten desto mehr Information scheint der Arzt mitzuteilen.

In Patienten, welche noch nie eine Chemotherapie erhielten, wurden ADE schlechter erkannt. Das Monitoring ist abhängig vom Arzt und der Arzt auf einer onkologischen Station scheint auch bekannte relevante ADE ausserhalb der Chemotherapie nicht zu erwähnen.

5.4.5. Fragebogen

Für den Fragebogen, welcher die Zeit zwischen den Hospitalisationen betrachtete, wurde ADE durch die Faktoren Verabreichung von Chemotherapie in der vorangehenden Hospitalisation, der Schwere der ADE und Ursache der Hospitalisation besser erfasst. Sobald bei dem Patienten eine ADE aufgetreten ist, scheint er diese sehr gut wahrzunehmen. Was im Prinzip die oben genannte These unterstützt, dass man regelmässig strukturierte Patientenfragebögen ausgeben sollte.

Einen negativen Zusammenhang zeigten die Faktoren Chemonaivität und Hospitalisationsdauer. Der Patient scheint vor Chemotherapie weniger sensitiv für ein ADE zu sein und da der Fragebogen nur am Anfang ausgeteilt wurde, verwascht sich mit den Tagen die Erfassungsmethode.

5.5. Schlussfolgerung

Je mehr Erfassungsmethoden angewendet werden, umso grösser ist die Anzahl entdeckter ADEs in einem Patienten. Aufgrund dieser Informationen zu Erfassungsmethoden müssten auch in Zukunft möglichst alle Erfassungsmethoden [28] und auch sehr aufwendige Methoden wie das Event Monitoring (SASCHDM) [12] angewendet werden.

Das reine Sammeln von Informationen schafft es aber nicht folgende Problemfelder zu adressieren.

- Viele Erfassungsmethoden bieten nur einen marginalen Informationsgewinn
- Zusätzliche Erfassungsmethoden sind mit Ressourcen und Kosten verbunden
- Klinisch relevante Information wird entdeckt (wahrscheinliche ADE)
- Gewonnener Erkenntnisgewinn muss zeitnah in die Klinik zurückgeführt werden
- Nur die frühzeitige Identifikation von Risikopatienten ermöglicht auch eine Abmilderung oder Verhinderung von ADEs in einem Patienten
- Kennzahlen zur Inzidenz von ADE müssen vergleichbar sein

Wir haben in dieser Studie erstmalig die Erfassungsmethoden hinsichtlich Güte und Einflussfaktoren differenziert und ermöglichen eine effizientere Anwendung der Erfassungsmethoden und können die genannten Problemfelder adressieren. Die Patientenakte und Pflegeakte beinhalten die wichtigsten Informationen zu ADE. Mit der zunehmenden Verfügbarkeit elektronischer System gilt es diese Information strukturiert und auf Regeln basiert hinsichtlich des Kontexts eines Patienten zu erfassen. Das Regelwerk basiert auf den Einflussfaktoren der Güte von Erfassungsmethoden in Abhängigkeit des Kontexts des Patienten. Dadurch werden Risikopatienten frühzeitig effizient identifiziert und klinische Massnahmen können ergriffen werden. In einem nächsten Schritt gilt es dieses Vorgehen gegenüber den etablierten Erfassungsmethoden zu validieren.

Aktuell stellen somit Visiten eines spezialisierten Pharmakovigilanz-Teams, welche die medikamentöse Therapie hinsichtlich Informationen aus der Patienten- und Pflegeakte überprüft, die effizienteste Erfassungsmethode dar. Langfristig muss aber durch die Verfügbarkeit von strukturierten Patientendaten durch elektronische Systeme einerseits die Vollständigkeit der Erfassung von ADE durch Arzt und Pflege gefördert werden. Andererseits müssen diese ADE ausgewertet und Risikopatienten hinsichtlich klinisch pharmakologischer Probleme durch ein Pharmakovigilanz-Team bereits proaktiv begleitet werden. Durch Kontext sensitive Filter der strukturierten Patientendaten müssen die gewonnenen Erkenntnisse bzw. Regeln dabei nicht für den Einzelfall, sondern für die relevanten Patienten im gesamten Kollektiv selektiv für alle den Patienten betreuende Personen hinterlegt werden.

Literatur

1. Ahmad, S.R., *Adverse drug event monitoring at the Food and Drug Administration*. J Gen Intern Med, 2003. **18**(1): p. 57-60.
2. Cullen, D.J., et al., *The incident reporting system does not detect adverse drug events: a problem for quality improvement*. Jt Comm J Qual Improv, 1995. **21**(10): p. 541-8.
3. Kvasz, M., et al., *Adverse drug reactions in hospitalized patients: A critique of a meta-analysis*. MedGenMed, 2000. **2**(2): p. E3.
4. Bates, D.W., et al., *Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group*. Jama, 1995. **274**(1): p. 29-34.
5. Brennan, T.A., et al., *Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study I. 1991*. Qual Saf Health Care, 2004. **13**(2): p. 145-51; discussion 151-2.
6. Lazarou, J., B.H. Pomeranz, and P.N. Corey, *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies*. JAMA, 1998. **279**(15): p. 1200-5.
7. Rozich, J.D., C.R. Haraden, and R.K. Resar, *Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm*. Qual Saf Health Care, 2003. **12**(3): p. 194-200.
8. Pirmohamed, M., et al., *Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients*. BMJ, 2004. **329**(7456): p. 15-9.
9. Wilson, R.M., et al., *The Quality in Australian Health Care Study*. Med J Aust, 1995. **163**(9): p. 458-71.
10. Classen, D.C., et al., *Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality*. JAMA, 1997. **277**(4): p. 301-6.
11. Thomas, E.J., et al., *Costs of medical injuries in Utah and Colorado*. Inquiry, 1999. **36**(3): p. 255-64.
12. Fattinger, K., et al., *Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine*. Br J Clin Pharmacol, 2000. **49**(2): p. 158-67.
13. Lau, P.M., K. Stewart, and M. Dooley, *The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you?* Support Care Cancer, 2004. **12**(9): p. 626-33.
14. Poole SG, D.M., *Establishing a baseline Incidence of adverse drug reactions in hospitalised oncology patients*. J oncol Pharm Pratic 2000. **6**(2): p. 55-59.
15. Einarson, T.R., *Drug-related hospital admissions*. Ann Pharmacother, 1993. **27**(7-8): p. 832-40.
16. Lapeyre-Mestre, M., et al., *Incidence and cost of adverse drug reactions in a French cancer institute*. Eur J Clin Pharmacol, 1997. **53**(1): p. 19-22.
17. Evans, R.S., et al., *Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis*. Ann Pharmacother, 2005. **39**(7-8): p. 1161-8.
18. Rieger, K., et al., *High prevalence of unknown co-medication in hospitalised patients*. Eur J Clin Pharmacol, 2004. **60**(5): p. 363-8.

19. Meijerman, I., J.H. Beijnen, and J.H. Schellens, *Herb-drug interactions in oncology: focus on mechanisms of induction*. *Oncologist*, 2006. **11**(7): p. 742-52.
20. Dooley, M., Vernon J., *Reproducibility of treatment methodologies detailed in contemporary clinical trial reports*. *J Oncol Pharm Practice*, 2000. **6**(2): p. 50-54.
21. Lyman, G.H., Chemotherapy dose intensity and quality cancer care. *Oncology (Williston Park)*, 2006. **20**(14 Suppl 9): p. 16-25.
22. White, T.J., A. Arakelian, and J.P. Rho, Counting the costs of drug-related adverse events. *Pharmacoeconomics*, 1999. **15**(5): p. 445-58.
23. Nebeker, J.R., P. Barach, and M.H. Samore, Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med*, 2004. **140**(10): p. 795-801.
24. Trotti, A., et al., CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*, 2003. **13**(3): p. 176-81.
25. Bergman, U., et al., Drug utilization 90% - a simple method for assessing the quality of drug prescribing. *Eur J Clin Pharmacol* (1998) **54**:113-118
26. Weingart, SN, et al., What can hospitalized patients tell us about adverse events? Learning from patient-reported incidents. *J Gen Intern Med*. 2005 Sep; **20**(9):830-6
27. Basch, E, et al., Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol*. 2006 Nov; **7**(11):903-9
28. Olsen, S, et al., Hospital staff should use more than one method to detect adverse events and potential adverse events: incident reporting, pharmacist surveillance and local real-time record review may all have a place. *Qual Saf Health Care*. 2007 Feb; **16**(1):40-4

6. Anhang

6.1. Datenschema

Spaltenname	Spezifikation
Hospitalisations_ID	festgelegte Codierung zu Hospitalisationen der Patienten
NeoplasieDiag	Freitext der Hauptdiagnose
Neoplasie_Gruppe	Kategorisierte Gruppen der Neoplasieerkrankungen
Patienten_ID	festgelegte Codierung für individuelle Patienten
Name, Vorname	Patientenname (nur zur Kontrolle und leichteren Erkennung von Fehlern in der Tabelle)
Geschlecht	Kategorie in „0“ (männlich) und „1“ (weiblich)
Alter	Alter des Patienten, stetige Messdaten
BMI	errechnet aus Körpergrösse und Gewicht pro Hospitalisation, stetige Messdaten
Chemonaive	Patient hatte noch nie Kontakt mit Chemotherapie, Einteilung in Kategorie „0“ (Chemotherapie bereits erhalten) und „1“ (Chemonaivität),
Karnofsky	Kategorisierung des Allgemeinzustands des Patienten nach Arbeitsfähigkeit, Pflegebedürftigkeit und Bettlägerigkeit nach festgelegtem Schema. In 10er Schritten 100% steht für gesund ohne Beschwerden, 0% für Tod
Hosp_Dauer	Dauer der Hospitalisation in Tagen
ADE_ID	Zähler aus Access (eigentlich ID der Adverse effects, AE) keine Funktion, diente nur zur Kontrolle in Access wenn etwas unklar war in Exceltabelle.
AE	Bezeichnung der Adverse effects, nur zum Nachlesen und zur Kontrolle, keine Funktion
Hospitalisationsgrund	Ade als Hospitalisationsgrund = 1, ansonsten =0
ADEcounter	Anzahl der gesamten ADE pro Hospitalisation
BM_Anzahl	Anzahl der Medikamente der Gruppe Begleitmedikation pro Hospitalisation (Exklusiv Supporting Therapie, die extra aufgeführt ist)
ChemoANZAHL	Anzahl der Chemotherapiemedikamente pro Hospitalisation
ChemoSUPP	Anzahl der Begeleitmedikation der Chemotherapie (Supporting Therapy nach vorgeschriebenen Schema.
Alle Med	Anzahl aller Medikamente pro Hospitalisation (inklusive Chemo, BM und Supp)
Labor	Erfassungsmethode Labor, 1= erfasst, 0=nicht erfasst
Patientenakte	Erfassungsmethode Patientenakte (Ärztebericht), 1= erfasst, 0=nicht erfasst
Pflegeakte	Erfassungsmethode Pflegeakte (inkl. Cardex), 1= erfasst, 0=nicht erfasst
Monitoring	Erfassungsmethode Monitoring (Begleitung der Chefarztviste), 1= erfasst, 0=nicht erfasst
Fragebogen	Erfassungsmethode Fragebogen (Patienten bei Eintritt betreffs ADE vor Hospitalisation), 1= erfasst, 0=nicht erfasst
Schweregrad_CTCAE	kategorielle Einteilung der Schweregrade 1-5 (1=leicht, 5=tot)
Type_of_Reaction	kategoriell in A, B, C, D, E, F; die meisten ADE waren bekannt (TypeA)
Kausalität	Kausalität der ADE Einteilung in möglich, wahrscheinlich und sicher
GradKausalität	Reduktion der Information Kausalität in möglich = 0 und

	wahrscheinlich/sicher= 1
CTCAE	ADE-Kategorie nach CTCAE
NeueKategorie	Reduktion der Kategorien der CTCAE zu besserer Übersicht (siehe Tabelle 14: Neue Gruppeneinteilung der CTCAE)
LnHospdauer	Ln-Transformierte Dauer der Hospitalisation in Tagen, da eine schiefe Verteilung bestand
Chemo01	Kategorie "0" (keine Chemotherapie während Hospitalisation) und "1" (Chemotherapie während Hospitalisation)
VennGruppe	nur in rangliste2b.xls Codierung zur Erstellung eines Venn-Diagramms für die Erfassungsmethoden (s. unten Venn-Diagramm)

Tabelle 13: Definition der Daten mit Spaltenbezeichnung

6.2. Kataloge

6.2.1. CTCAE

Zur vereinfachten Anwendung der CTCAE wurde eine neue Zusammenfassung der Kategorien durchgeführt und als Spaltenname „NeueKategorie“ bezeichnet.

CTCAE	NeueKategorie
Lymphatics	Cardiovascular (Kardiovaskulär)
Cardiac arrhythmia	
Cardiac general	
Vascular	
Blood/Bone marrow	Haematological (Hämatologisch)
Hemorrhage/Bleeding	
Coagulation	
Gastrointestinal	Gastrointestinal (Gastrointestinal)
Dermatology/Skin	Dermatology/Skin (Dermatologisch)
Auditory/Ear	Special senses (Sinnesorgane)
Ocular/Visual	
Pain	Nervous system (ZNS)
Neurology	
Metabolic/Laboratory	Metabolic/Laboratory (Metabolisch)
Renal/Genitourinary	Renal/Genitourinary (Renal)
Musculoskeletal/Soft tissue	Constitutional symptoms (Konstitutionelle Symptome)
Constitutional symptoms	
Syndromes	
Infection	Infection (Infektiologisch)
Pulmonary/Upper Respiratory	Pulmonary/Upper Respiratory (Pulmonal)
Endocrine	Miscellaneous (Sonstige)
Hepatobiliary/Pancreas	
Allergy/Immunology	

Tabelle 14: Neue Gruppeneinteilung der CTCAE

Grade	Term	Description
1	Mild AE	Effects are minimal and usually asymptomatic and do not interfere with functional endpoints. Interventions or medications are generally not indicated for these minor effects.
2	Moderate AE	Effects are considered moderate, are usually symptomatic, and interventions such as local treatment or medications may be indicated. They may or may not interfere with specific functions but not enough to impair activities of daily living.
3	Severe AE	Effects are considered severe and very undesirable. There are usually multiple, disruptive symptoms. More serious interventions, including surgery or hospitalization, may be indicated.
4	Life-threatening or disabling AE	Effects are potentially life threatening, catastrophic, disabling, or result in loss of organ, organ function, or limb.
5	Death related to AE	

Tabelle 15: Die Schweregradeinteilung der Adverse Events (AE) der CTCAE v.3.0

Category	Adverse Event	Grade	Description
GASTROINTESTINAL	Diarrhea	2	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; IV fluids indicated <24hrs; moderate increase in ostomy output compared to baseline; not interfering with ADL
GASTROINTESTINAL	Diarrhea	3	Increase of >=7 stools per day over baseline; incontinence; IV fluids >=24 hrs; hospitalization; severe increase in ostomy output compared to baseline; interfering with ADL
GASTROINTESTINAL	Diarrhea	4	Life-threatening consequences (e.g., hemodynamic collapse)
GASTROINTESTINAL	Diarrhea	5	Death
GASTROINTESTINAL	Distension/bloating, abdominal	1	Asymptomatic
GASTROINTESTINAL	Distension/bloating, abdominal	2	Symptomatic, but not interfering with GI function
GASTROINTESTINAL	Distension/bloating, abdominal	3	Symptomatic, interfering with GI function
GASTROINTESTINAL	Dry mouth/salivary gland (xerostomia)	1	Symptomatic (dry or thick saliva) without significant dietary alteration; unstimulated saliva flow >0.2 ml/min
GASTROINTESTINAL	Dry mouth/salivary gland (xerostomia)	2	Symptomatic and significant oral intake alteration (e.g., copious water, other lubricants, diet limited to purees and/or soft, moist foods); unstimulated saliva 0.1 to 0.2 ml/min
GASTROINTESTINAL	Dry mouth/salivary gland (xerostomia)	3	Symptoms leading to inability to adequately aliment orally; IV fluids, tube feedings, or TPN indicated; unstimulated saliva <0.1 ml/min
GASTROINTESTINAL	Dysphagia (difficulty swallowing)	1	Symptomatic, able to eat regular diet
GASTROINTESTINAL	Dysphagia (difficulty swallowing)	2	Symptomatic and altered eating/swallowing (e.g., altered dietary habits, oral supplements); IV fluids indicated <24 hrs
GASTROINTESTINAL	Dysphagia (difficulty swallowing)	3	Symptomatic and severely altered eating/swallowing (e.g., inadequate oral caloric or fluid intake); IV fluids, tube feedings, or TPN indicated >=24 hrs
GASTROINTESTINAL	Dysphagia (difficulty swallowing)	4	Life-threatening consequences (e.g., obstruction, perforation)
GASTROINTESTINAL	Dysphagia (difficulty swallowing)	5	Death
GASTROINTESTINAL	Enteritis (inflammation of the small bowel)	1	Asymptomatic, pathologic or radiographic findings only
GASTROINTESTINAL	Enteritis (inflammation of the small bowel)	2	Abdominal pain; mucus or blood in stool
GASTROINTESTINAL	Enteritis (inflammation of the small bowel)	3	Abdominal pain, fever, change in bowel habits with ileus; peritoneal signs
GASTROINTESTINAL	Enteritis (inflammation of the small bowel)	4	Life-threatening consequences (e.g., perforation, bleeding, ischemia, necrosis)
GASTROINTESTINAL	Enteritis (inflammation of the small bowel)	5	Death
GASTROINTESTINAL	Esophagitis	1	Asymptomatic pathologic, radiographic, or endoscopic findings only
GASTROINTESTINAL	Esophagitis	2	Symptomatic; altered eating/swallowing (e.g., altered dietary habits, oral supplements); IV fluids indicated <24 hrs
GASTROINTESTINAL	Esophagitis	3	Symptomatic and severely altered eating/swallowing (e.g., inadequate oral caloric or fluid intake); IV fluids, tube feedings, or TPN indicated >=24 hrs

Tabelle 16: Auszug aus der Tabelle der CTCAE-Kriterien

6.2.2. Allgemeinzustand Karnofsky

Aktivitätsstatus	Punkte	Beschreibung
Normale Aktivität	100	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
	90	normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
	80	normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome
Selbstversorgung	70	eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen
	60	eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht gelegentlich fremde Hilfe
	50	eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenschwägerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig
Behinderung	40	Patient ist bettlägerig, braucht spezielle Pflege
	30	Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege notwendig
	20	Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege und supportive Massnahmen erforderlich
	10	Patient ist moribund, Krankheit schreitet rasch fort
	0	Patient ist tot.

Tabelle 17: Beurteilung des Allgemeinzustandes nach dem Karnofsky-Index

6.2.3. Einteilung der ADE

Sicher	Ein klinisches Ereignis, einschließlich auffälliger Laborwerte, das in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels auftritt und nicht durch andere Umstände, wie Begleiterkrankungen oder Komedikation erklärt werden kann. Die Reaktion auf das Absetzen oder Reexposition müssen plausibel sein. Das Ereignis muss pharmakologisch oder phänomenologisch bestimmt sein, falls notwendig durch ein befriedigendes Reexpositionsverfahren.
Wahrscheinlich	Ein klinisches Ereignis, einschließlich eines auffälligen Laborwertes, das in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe des Arzneimittels auftritt, und wahrscheinlich nicht durch andere Umstände, wie Begleiterkrankungen oder Komedikation erklärt werden kann. Die Reaktion auf das Absetzen muss plausibel sein. Informationen über Reexposition sind nicht notwendig.
Möglich	Ein klinisches Ereignis, einschließlich eines auffälligen Laborwertes, das in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe des Arzneimittels auftritt, aber das auch durch Begleiterkrankungen oder Komedikation erklärt werden kann. Informationen über die Reaktion beim Absetzen können fehlen oder unklar sein.
Unwahrscheinlich	Ein klinisches Ereignis, einschließlich eines auffälligen Laborwertes, bei dem der Zeitpunkt seines Auftretens einen Zusammenhang mit der Gabe des Arzneimittels unwahrscheinlich macht und das durch andere Umstände, wie Begleiterkrankung oder Komedikation erklärt werden kann.
Unklassifiziert	Ein klinisches Ereignis, einschließlich eines auffälligen Laborwertes, mit einem zeitlichen Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels, das als UAW berichtet wird, bei dem für die Kausalitätsbeurteilung mehr Informationen notwendig sind, bzw. diese gerade beurteilt werden.
Nicht beurteilbar	Ein Bericht über eine mögliche UAW, der nicht beurteilt werden kann, weil Informationen fehlen oder widersprüchlich sind und nicht vervollständigt oder verifiziert wird.

Tabelle 18: Kausalitätsbeurteilung von Adverse Events

Type of reaction	Mnemonic	Features	Examples	Management
A: Dose-related	Augmented	<ul style="list-style-type: none"> - Common - Related to a pharmacological action of the drug - Predictable - Low mortality 	<ul style="list-style-type: none"> - Toxic effects: Digoxin toxicity; serotonin syndrome with SSRIs - Side effects: Anticholinergic effects of tricyclic antidepressants 	Reduce dose or withhold Consider effects of concomitant therapy
B: Non-dose-related	Bizarre	<ul style="list-style-type: none"> - Uncommon - Not related to a pharmacological action of the drug - Unpredictable - High mortality 	<ul style="list-style-type: none"> - Immunological reactions: Penicillin hypersensitivity - Idiosyncratic reactions: Acute porphyria Malignant hyperthermia Pseudoallergy (eg, ampicillin rash) 	Withhold and avoid in future
C: Dose-related and time-related	Chronic	<ul style="list-style-type: none"> - Uncommon - Related to the cumulative dose 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression by corticosteroids 	Reduce dose or withhold; withdrawal may have to be prolonged
D: Time-related	Delayed	<ul style="list-style-type: none"> - Uncommon - Usually dose-related - Occurs or becomes apparent some time after the use of the drug 	<ul style="list-style-type: none"> - Teratogenesis (eg, vaginal adenocarcinoma with diethylstilbestrol) - Carcinogenesis - Tardive dyskinesia 	Often intractable
E: Withdrawal	End of use	<ul style="list-style-type: none"> - Uncommon - Occurs soon after withdrawal of the drug 	<ul style="list-style-type: none"> - Opiate withdrawal syndrome - Myocardial ischaemia (β-blocker withdrawal) 	Reintroduce and withdraw slowly
F: Unexpected failure of therapy	Failure	<ul style="list-style-type: none"> - Common - Dose-related - Often caused by drug interactions 	<ul style="list-style-type: none"> - Inadequate dosage of an oral contraceptive particularly when used with specific enzyme inducers 	Increase dosage Consider effects of concomitant therapy

Tabelle 19: Klassifizierung der ADE nach Rawlins und Thomson

6.2.4. ATC-System

Die Kodierung der Arzneimittel erfolgt nach dem seit 1996 international anerkannten Anatomical - Therapeutic - Chemical - Classification - System (ATC) und wird jährlich aktualisiert. Die Wirkstoffe wurden entsprechend dem Organ oder Organsystem auf das sie einwirken und nach ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen eingeteilt. Das ATC - System besteht aus fünf hierarchischen Ebenen von Buchstaben und Zahlen, die eine Einordnung aller Medikamente ermöglichen. Die Einteilung erfolgt in insgesamt 5 Ebenen (Level).

Level 1: Buchstabe für die anatomische Gruppe.

Level 2: Therapeutische Hauptgruppe (2 Ziffern)

Level 3: Therapeutische/pharmakologische Untergruppe (ein Buchstabe)

Level 4: chemisch/therapeutisch/pharmakologische Untergruppe (ein Buchstabe)

Level 5: Untergruppe der chemischen Substanz (2 Ziffern)

6.3. Monitoring

Name des Patienten:		Geburtsdatum:		
Hospitalisation vom		bis		
Kategorie	Adverse Event	Erwähnt von ⁴	Dauer von–bis	Massnahmen
Allergie/Immunologie				
Dermatologisch				
Endokrinologie				
Gastrointestinal				
Hämorrhagie/Blutung				
Hepatobilär/Pankreas				
Infektiologie				
Kardiovaskulär				
Labor				
Lymphatisches System				
Muskuloskeletal und weiches Gewebe				
Neurologie (+Schmerzen)				
Renal/Urogenital				
Respirationstrakt				
Sinnesorgane (Auge/Ohr)				
Ohne Zuordnung				

Tabelle 20: Protokollbogen zum Eventmonitoring

⁴ Abk für die Spalte „Erwähnt von“.: CA: Chefarzt, OA: Oberarzt, AA: Assistenzarzt, Pfl.: Pflege, An.: Andere

6.4. Patientenmaterial

6.4.1. Information zur Patienteneinverständniserklärung

Studientitel: Erfassung, Beurteilung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelreaktionen in der Onkologie

Sehr geehrte Patientin / geehrter Patient

Bei der Verwendung von Arzneimitteln besteht die Möglichkeit des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Wir möchten im Rahmen einer Studie zur Verbesserung der Arzneimitteltherapie und –sicherheit die Häufigkeit und Ursache der unerwünschten Arzneimittelwirkungen ermitteln, um zukünftig eine verbesserte Strategie zu deren Minderung zu entwickeln. Hierzu werden wir in einem Zeitraum von sechs Monaten Einsicht in die Krankengeschichte und Labordaten jedes einzelnen Patienten vornehmen, der an der Studie teilnehmen möchte und auf der Onkologie des Universitätsspitals Zürich hospitalisiert wurden. Zusätzlich begleiten wir das medizinische Personal bei ausgewählten Visiten auf der Station. Die Studie beginnt im Januar 2008 und endet voraussichtlich im Juli 2008 und wir erhoffen uns eine Teilnahme von ca. 150 Patienten.

Es handelt sich um eine beobachtende Untersuchung, die keinen Einfluss auf die Therapie während der Betreuung durch das Universitätsspital Zürich hat. Es entstehen Ihnen keine Nachteile oder Vorteile und es werden keine Medikamentenversuche oder Therapieveränderungen unternommen.

Zur Durchführung der Studie benötigen wir Ihre schriftliche Erlaubnis zur Einsicht in Ihre medizinischen Daten (Krankengeschichte, Labordaten, etc.) während und nach Ihrem Spitalaufenthalt, sowie deren Verwendung in anonymisierter Form in unserer Untersuchung. Die Daten sind vertraulich und sind nur Fachleuten zur wissenschaftlichen Auswertung zugänglich. Im Rahmen von Inspektionen und Kontrollen zur Sicherheit Ihrer Daten können zuständige Behörden und die Ethikkommissionen Einsicht in Ihre Krankenakte bekommen. Während der Studie und bei den erwähnten Kontrollen wird die Vertraulichkeit strikt gewahrt.

Die Teilnahme ist freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihre Zustimmung zur Teilnahme und die Erlaubnis zur Einsicht in Ihre medizinischen Daten widerrufen, ohne dass Ihnen deswegen Nachteile bei der weiteren medizinischen Betreuung entstehen. Da wir Ihre Daten zum Beginn der Hospitalisation verfolgen werden, bitten wir Sie lediglich eine Bedenkfrist für die Erteilung der Erlaubnis zur Dateneinsicht von drei Tagen nicht zu überschreiten.

Neben der Erlaubnis zur Verwendung Ihrer Daten, möchten wir Sie bitten an einer schriftlichen Befragung teilzunehmen. Die Beantwortung der Fragen ist freiwillig und behandelt Themen, wie die Einnahme von Medikamenten aus der alternativen oder komplementären Medizin, sowie Genuss von bevorzugten Fruchtsaftgetränken und Ihrem aktuellem Befinden. Der Fragebogen wird Ihnen zusammen mit diesen Unterlagen ausgehändigt. Falls Sie erneut Hospitalisiert werden, z.B. zur Fortführung Ihrer Chemotherapie oder aus gesundheitlichen Gründen, oder wenn Sie durch die Ambulanz der Onkologie weiter betreut werden, erhalten Sie erneut den Fragebogen mit weiteren Fragen zur Konsultierung von Ärzten ausserhalb des Universitätsspitals.

6.4.2. Patienteneinverständniserklärung

Schriftliche Einverständniserklärung der Patienten zur Einsicht in die medizinischen Daten und Teilnahme an einer schriftlichen Patientenbefragung.

- Bitte lesen Sie dieses Formular sorgfältig durch.
- Bitte fragen Sie, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wissen möchten.

Angaben zur Studie

Titel: „ Erfassung, Beurteilung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Onkologie „

Ort: Onkologische Station G-West des Universitätspitals Zürich

Doktorandin: E. Far

Patient: Name und Vorname:

Geburtsdatum:

Geschlecht:

Erklärung

- Ich wurde von der unterzeichnenden Doktorandin mündlich und schriftlich über die Ziele und den Ablauf der Studie informiert.
- Meine Fragen im Zusammenhang mit der Teilnahme an die Studie sind mir zufrieden stellend beantwortet worden. Ich erhalte eine Kopie meiner schriftlichen Einverständniserklärung.
- Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zu treffen.
- Ich bin einverstanden, dass die zuständigen Prüfärzte dieser Studie zu Prüf- und Kontrollzwecken Einsicht in meine medizinischen Daten nehmen dürfen. Dabei wird die Vertraulichkeit dieser Daten strikt gewahrt.
- Ich nehme an der Patientenbefragung freiwillig teil. Ich kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Zustimmung zur Teilnahme und die Erlaubnis zur Einsicht in meine medizinischen Daten widerrufen, ohne dass mir deswegen Nachteile bei der weiteren medizinischen Betreuung entstehen.

Ort, Datum	Unterschrift des Patienten	
Ort, Datum	Name der Doktorandin	Unterschrift des Doktorandin

6.4.3. Patientenfragebogen

Patientenfragebogen zur Untersuchung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Onkologie

Name des Patienten:

Geburtsdatum:

Datum:

Folgende Fragen behandeln die Einnahme von pflanzlichen oder alternativen Medikamenten und Ihren Fruchtsaftgenuss.

1. Haben Sie während der letzten Woche vor der aktuellen Hospitalisation pflanzliche Medikamente oder alternative Heilmittel eingenommen? Welche?

Beispiele:

homöopathische Medikamente, Johanniskraut, Gingseng, Kava-Kava, Weissdorn-Präparate, Medikamente aus der traditionellen chinesischen Medizin, Vitamin-Präparate, Mineralien usw.

2. Haben Sie während der letzten Woche regelmässig Früchte oder Fruchtsäfte konsumiert? Falls Ihr Saft nicht auf der Tabelle notiert ist, fügen Sie ihn bitte unter „Andere“ hinzu.

Saft/Frucht:	Tage pro Woche:			
	1-2	3-4	5-6	7
Grapefruit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kiwi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Orangen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ananas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Preisselbeer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apfel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Banane	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Multivitamin/Multifrukt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere:	-	-	-	-
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kein Fruchtsaft	<input type="checkbox"/>			

Patientenfragebogen zur Untersuchung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Onkologie

Folgende Fragen beziehen sich auf Ihr allgemeines Wohlbefinden. Kreuzen Sie bitte nur eine Antwortmöglichkeit an.

3. Wie beurteilen Sie Ihre Leistungsfähigkeit?

- Ich bin normal leistungsfähig ohne Einschränkung
- Ich bin normal leistungsfähig muss mich aber mehr anstrengen
- Ich bin eingeschränkt leistungsfähig und arbeitsunfähig

4. Wie beurteilen Sie Ihre Fähigkeit zur Selbstversorgung?

- Ich kann mich vollständig selbst versorgen
- Ich bin grösstenteils selbst versorgend, benötige aber gelegentlich fremde Hilfe
- Ich benötige regelmässig pflegerische Hilfe und lebe zu Hause
- Ich bin auf die Versorgung eines Spitals angewiesen

5. Sind Sie bettlägerig?

- Ich bin nicht bettlägerig
- Ich bin gelegentlich bettlägerig
- Ich bin dauernd bettlägerig

Wenn Sie diesen Fragebogen zum ersten Mal beantworten, beenden Sie bitte hier die Befragung. Beantworten Sie die folgenden Fragen nur, wenn Sie bereits bei einer früheren Hospitalisation den Fragebogen schon ein Mal ausgefüllt haben.

6. Mussten Sie aufgrund körperlicher Beschwerden nach Austritt aus dem Spital ausserplanmässig einen Arzt aufsuchen? Welchen?

- Nein, ich musste keinen Arzt zusätzlich aufsuchen
- Hausarzt,
- anderer Arzt
- onkologische Ambulanz
- Notfallstation (Spitalarzt)
- Spital
- Intensivstation

Patientenfragebogen zur Untersuchung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Onkologie

Falls Sie zusätzlich einen Arzt aufsuchen mussten, beantworten Sie bitte folgende Fragen.

7. Wie oft mussten Sie zusätzliche ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen?

- 1 - 2 Mal
- 3 - 4 Mal
- 4 - 5 Mal
- > 6 Mal

8. Wann und welche Art von Beschwerden führten Sie zum Arzt? Falls möglich, geben sie bitte das Datum an.

Datum: Beschwerden:

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

9. Welche Massnahmen wurden dabei durchgeführt oder beschlossen?

(Beispiele: Neue Medikamente, neue Untersuchungen, Blutuntersuchungen, Röntgenaufnahmen/CT/MRT, Veränderung der Therapie, Hospitalisation, usw.)
