



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Pharmakoepidemiologie

Russmann, S

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-69953>

Book Section

Accepted Version

Originally published at:

Russmann, S (2012). Pharmakoepidemiologie. In: Kullak-Ublick, G A; Siepmann, T; Kirch, W. Arzneimitteltherapie: Wirksamkeit - Sicherheit - Praktische Anwendung. Stuttgart: Thieme, 42-48.

1.3.4 Pharmakoepidemiologie

Stefan Russmann

Die Pharmakoepidemiologie untersucht den Gebrauch und die Wirkungen von Arzneimitteln in Populationen unter Alltagsbedingungen. Die in der heutigen Form angewandte Pharmakoepidemiologie hat ihre Existenz eigentlich als Nebeneffekt der zunehmenden elektronischen Erfassung von Patienteninformationen inklusive Arzneimittelverschreibungen zu verdanken. Dadurch konnten sehr große automatisierte Datenbanken aufgebaut werden, in denen demographische, klinische und Verschreibungsdaten einzelner identifizierbarer Patienten in anonymisierter Form miteinander verknüpft werden („Record Linkage“). Werden diese Datenbanken fortlaufend aktualisiert, so können darin pharmakoepidemiologische Studien mit hoher Effizienz und auf Basis aktueller Daten durchgeführt werden. Dass die Daten primär nicht explizit zur Beurteilung der Arzneimittelsicherheit gesammelt wurden, kann Verzerrungen durch vorselektionierte Datenerfassung vermeiden und daher sogar ein Vorteil sein. Die grundlegenden Methoden und Prinzipien der Pharmakoepidemiologie sind auf den ersten Blick einfach verständlich. Dabei darf aber nicht übersehen werden, dass umfangreiche Validierungen und fundierte pharmakoepidemiologische Kenntnisse und Erfahrung unbedingte Voraussetzungen sind, um aussagekräftige robuste Studien mit minimalem Einfluss von Störfaktoren durchzuführen, und diese dann auch entsprechend zu interpretieren. Dies sei insbesondere deshalb erwähnt, weil der Zugang zu großen Datensammlungen zunehmend einfacher wird, und auch der exekutive Teil der Datenanalyse mit der heute verfügbaren statistischen Software kein wesentliches Problem mehr darstellt. Die bedeutendsten Herausforderungen bestehen hingegen vor allem in der Auswahl und Integration von Fragestellung, Studiendesign, Datenquelle und analytischen Methoden, der Validierung von unerwünschten Ereignissen auf der Ebene einzelner Patienten mit Ausschluss anderer möglicher Ursachen, sowie die anschließende Interpretation der Ergebnisse im Kontext zu beantwortender klinisch relevanter Fragen. Zudem sei erwähnt, dass auch pharmakoepidemiologische Studien in der Regel eines von einer zuständigen Ethikkommission genehmigten Studienprotokolls bedürfen. Weitere Informationen hierzu finden sich auf den Webseiten der International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) und des European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP).

Bei Berücksichtigung dieser Punkte können qualitativ hochwertige pharmakoepidemiologische Studien dann aber von einer ganzen Reihe intrinsischer Vorteile profitieren: sehr große Patientenzahlen (über 100'000 sind nicht unüblich) können analysiert und somit auch seltene UAW quantitativ beurteilt werden; Arzneimittelgebrauch und in der Population vorhandene Risikofaktoren reflektieren reale Alltagsbedingungen; und die Durchführung kann im Vergleich zu klinischen Studien innerhalb wesentlich kürzerer Zeit und mit deutlich geringeren Kosten abgeschlossen werden. In Kombination mit Informationen aus klinischen Studien und der Pharmakovigilanz spielen pharmakoepidemiologische Studien daher heute eine nicht mehr wegzudenkende zentrale Rolle für die Beurteilung der Arzneimittelsicherheit.

Deskriptive Pharmakoepidemiologie

Deskriptive pharmakoepidemiologische Studien sind nicht hypothesenbasiert, wenngleich natürlich zumindest die wichtigsten Fragestellungen eingangs definiert werden. Unter Verwendung umfangreicher realer Patientendaten können auch diese einfach konzipierten Studien einen wichtigen Beitrag zur Arzneimittelsicherheit leisten. So können Daten zur Häufigkeit der Verschreibung bestimmter Medikamente einschließlich Trends im Zeitverlauf relevante Informationen zur Abschätzung des Risikos einer Population gegenüber einer potentiellen UAW liefern. Erweiterte Analysen können beispielsweise klären, ob Patienten Medikamente trotz bekannter Risikofaktoren, Kontraindikationen oder in Kombinationen mit anderen interagierenden Medikamenten entgegen der Empfehlungen von Fachinformation oder klinischen Richtlinien verschrieben bekommen. Damit können deskriptive Studien auch als ein wertvolles Kontrollinstrument eingesetzt werden, um die Umsetzung von neuen sicherheitsrelevanten Richtlinien und Maßnahmen zu überwachen. So wurde beispielsweise Cisaprid wegen vor allem im Rahmen von Interaktionen auftretender kardialer Arrhythmien vom Markt genommen. Eine hochwertige deskriptive Studie konnte dabei zeigen, dass es trotz mehrfacher Warnungen in der Praxis weiterhin oft in Kombination mit formell kontraindizierten interagierenden Medikamenten verschrieben wurde.

Formelle pharmakoepidemiologische Studien

Formelle pharmakoepidemiologische Studien sind a priori hypothesenbasiert, ergründen einen entsprechenden vermuteten kausalen Zusammenhang durch die Beschreibung von Assoziationen zwischen Arzneimittelexpositionen mit (unerwünschten) Ereignissen, und verwenden Fall-Kontrollen und vergleichende Kohorten als klassische epidemiologische Studiendesigns. Das prinzipielle Merkmal epidemiologischer im Vergleich zu klinischen Studien ist, dass die Zuteilung der Medikamentenexposition zu den Vergleichsgruppen nicht

prospektiv randomisiert durch den Untersucher, sondern durch die angewandte Pharmakotherapie der untersuchten Population im Alltag bestimmt wird. Ihr prinzipieller Studienaufbau ist mit einem hypothetischen Anwendungsbeispiel in **Abbildung 1** dargestellt. Dort ist das Risiko einen Myokardinfarkt unter Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) zu erleiden im Vergleich zu Patienten ohne NSAR-Therapie in etwa um den Faktor 2 erhöht.

Bewertungen der relativen Risiken aus pharmakoepidemiologischen Studien sollten neben dem Nutzen immer auch das absolute Risiko und die Häufigkeit des Medikamentengebrauchs in einer Population berücksichtigen. So kann ein nur 1.5fach erhöhtes Risiko bei einem bereits hohen absoluten Hintergrundrisiko und häufiger Exposition für eine erhebliche absolute Zahl von zusätzlichen Krankheits- und Todesfällen in einer Population verantwortlich sein. Bei einem sehr kleinen absoluten Risiko und seltenem Gebrauch des entsprechenden Medikamentes kann hingegen auch ein 10fach erhöhtes relatives Risiko zumindest aus epidemiologischer Sicht nur von geringer Bedeutung sein.

Kohortenstudien

Kohortenstudien (englisch „Cohort Studies“ oder „Follow-up Studies“) sind konzeptionell eng mit prospektiven klinischen Studien verwandt, auch wenn sie keine randomisierte Zuordnung der Arzneimittelexposition beinhalten. Dessen vergleichbar werden dabei eine Patientengruppe vom Zeitpunkt der ersten Verschreibung des zu untersuchenden Arzneimittels („Exposed Cohort“) und eine Kontrollgruppe („Non-exposed Cohort“) über die Zeit verfolgt und dabei das absolute Risiko des Auftretens von zu untersuchenden (unerwünschten) Ereignissen („Outcomes“) bestimmt. Die davon betroffenen Patienten werden dann als Fälle („Cases“) bezeichnet. Das Risiko kann bei gleicher Nachverfolgungszeit aller Patienten für jede Gruppe als Prozentsatz der Patienten mit Auftreten dieser Ereignisse angegeben werden. Bei unterschiedlicher Nachverfolgungszeit kann alternativ eine Inzidenzrate berechnet werden, was allerdings die Annahme eines in etwa gleichbleibenden Risikos über den Untersuchungszeitraum voraussetzt. Aus dem Verhältnis der Prozentsätze bzw. der Inzidenzraten der beiden Gruppen ergibt sich dann das relative Risiko, und aus deren Differenz die der Medikamentenexposition zuzuordnenden zusätzlich aufgetretenen Ereignisse („Attributable Risk“).

Pharmakoepidemiologische Kohortenstudien werden heute fast ausschließlich in automatisierten Datenbanken durchgeführt und können dann in Bezug auf die Datenerhebung als retrospektive Kohortenstudien bezeichnet werden. Dieser Begriff ist konzeptionell allerdings insofern irreführend als die Medikamentenexposition den Anfangspunkt darstellt und der Zeitverlauf von da an ja prospektiv weiterverfolgt wird. Daher werden solche Studien alternativ auch als historische Kohortenstudien bezeichnet.

Fall-Kontroll-Studien

In Fall-Kontroll-Studien (englisch „Case-control Studies“) sind in Umkehr der Verhältnisse bei Kohortenstudien nicht die Arzneimittelexposition, sondern die zu untersuchenden Ereignisse bzw. Fälle der Ausgangspunkt. Einer Gruppe von Patienten mit solchen Ereignissen („Cases“) wird eine Kontrollgruppe zugeordnet, meistens mit durch Matching gesicherter gleicher Verteilung bekannter Risikofaktoren für das Ereignis. Anschließend wird für einen definierten Zeitraum vor dem Ereignis, also retrospektiv, die Exposition gegenüber dem zu untersuchenden Arzneimittel festgestellt. Aus dem Verhältnis der Patienten mit und ohne Arzneimittelexposition in jeder Gruppe und vergleichend zwischen den Gruppen wird die Odds Ratio (auch Kreuzproduktverhältnis, englisch „Cross-product Ratio“) als ein bei seltenen Ereignissen sehr exakter Näherungswert an das relative Risiko für die untersuchten Ereignisse in Abhängigkeit der Arzneimittelexposition berechnet.

Fall-Kontroll-Studien erlauben nur die Berechnung des relativen, nicht aber des absoluten Risikos. Im Gegensatz zu Kohortenstudien haben sie zudem den Nachteil, dass nicht mehrere Ereignisse simultan in einer Studie untersucht werden können. Andererseits erlauben sie aber die simultane Untersuchung verschiedener Expositionen. Fall-Kontroll-Studien waren als besonders effiziente Methode insbesondere vor Verwendung automatisierter Datenbanken für pharmakoepidemiologische Studien unabdingbar, und auch heute werden sie weiterhin wegen ihrer Effizienz und damit der Möglichkeit eine geringe Anzahl von Fällen sehr genau zu validieren durchgeführt.

Kontrolle von systematischen Fehlern (Bias) in formellen pharmakoepidemiologischen Studien

Systematische Fehler werden in Abgrenzung von zufallsbedingten Fehlern auch als Bias bezeichnet und nehmen auch mit zunehmender Studiengröße nicht ab. Um aussagekräftig zu sein, müssen pharmakoepidemiologische Studien dem elementaren Prinzip welches auch die Grundlage aller experimentellen Forschung bildet folgen: ein zu untersuchender Faktor muss „isoliert“ werden, damit anschließend dessen Effekt frei vom Einfluss anderer Faktoren und so präzise wie möglich gemessen werden kann. Auch die Verblindung bezüglich der Arzneimittelexposition wird bei der Validierung von Fällen in epidemiologischen Studien zur Kontrolle eines durch den Untersucher bedingten Fehlers verwendet.

Informationsbias beschreibt die Erhebung von nicht korrekten Patienteninformationen. Dieser Fehler kann alle Patienten betreffen (nicht-differentieller Informationsbias) oder mit der Arzneimittelexposition assoziiert sein (differentieller Informationsbias). So kann die Sensitivität eine bestimmte UAW in einer Datenbank zu identifizieren (z.B. Magenschmerzen) weit unter 100% liegen, die Exposition kann unterschätzt werden (z.B.

gegenüber frei verkäuflichen NSAR), oder ein Ereignis wird fälschlicherweise als UAW klassifiziert weil alternative Ursachen im Einzelfall nicht ausgeschlossen wurden. Die Folge eines nicht-differentiellen Informationsbias ist eine durch einen „Verdünnungseffekt“ bedingte systematische Unterschätzung der untersuchten Effekte.

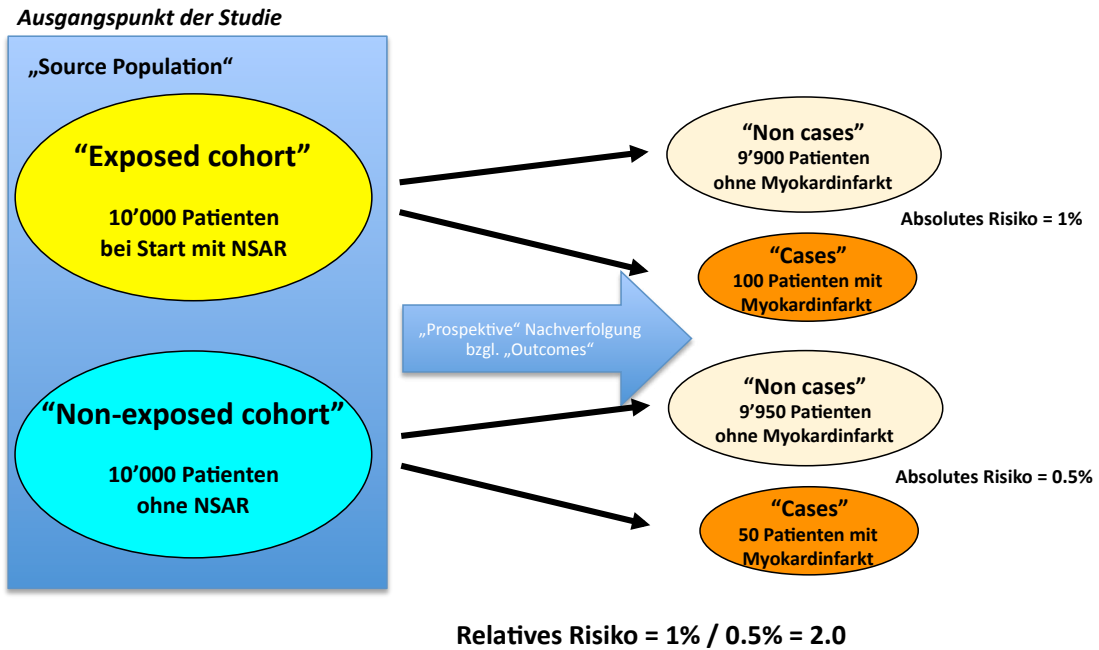
Confounding (von lateinisch confundere = verwirren, vermischen) beschreibt die Vermischung des Einflusses der zu untersuchenden Exposition auf den Outcome mit dem Einfluss anderer Faktoren, welche sowohl mit dem Outcome als auch der Exposition assoziiert sind, ohne dabei aber ein Effekt der Exposition zu sein. Confounding ist aufgrund der mangelnden prospektiven Randomisierung die wichtigste Herausforderung für das Design und die Datenanalyse epidemiologischer Studien. Ein Beispiel dazu ist in **Abbildung 2** dargestellt. Will man demzufolge untersuchen, ob der Gebrauch von COX2-selektiven NSAR mit einem erhöhten Risiko von Magengeschwüren assoziiert ist, so muss berücksichtigt werden, dass gerade COX2-selektive NSAR im klinischen Alltag erwartungsgemäß eher Patienten mit bereits vorbestehenden Magenbeschwerden verschrieben werden. Da diese nicht nur mit der Gabe von COX2-selektiven NSAR (der Exposition) sondern auch unabhängig von der NSAR-Therapie mit einem erhöhten Risiko von Magengeschwüren (dem Outcome in unserem Beispiel) assoziiert sind wirken sie als ein Confounder. Hier würde dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse im Sinne eines zu hoch geschätzten Risikos zu Ungunsten von COX2-selektiven NSAR führen.

Um Confounder zu kontrollieren, stehen vier prinzipielle Methoden zu Verfügung: Restriktion, Stratifizierung, Matching und logistische Regressionsmodelle. Bei der Restriktion werden Patienten mit Confoundern a priori ausgeschlossen. Bei der Stratifizierung werden Patienten mit und ohne Confoundern erst getrennt analysiert und dann gegebenenfalls ein gewichteter Mittelwert der berechneten Risiken, meistens mittels Mantel-Haenszel Statistik, berechnet. Durch Matching werden Confounder bereits bei der Bildung der Studiengruppen gleichmäßig zwischen diesen verteilt. Multivariate Regressionmodelle quantifizieren den Einfluss von Confoundern und versuchen diesen nachträglich „herauszurechnen“. Man beachte, dass Restriktion, Stratifizierung und Matching eine konzeptionell einfache und daher sehr transparente und robuste Kontrolle des Confounding erlauben. Sie sollten daher generell immer in Ergänzung und vor dem Einsatz von Regressionsmodellen exploriert werden. Sofern der Einfluss von Störfaktoren nur minimiert, ihr Beitrag als Risikofaktoren aber nicht quantitativ untersucht werden soll, hat sich in den letzten Jahren bei allen Methoden auch der Einsatz von sogenannten Propensity scores als effizientes und robustes Mittel eingesetzt. Diese fassen im ersten Schritt den Einfluss mehrerer Faktoren auf die „natürliche“ Zuteilung zu der exponierten Gruppe oder der Vergleichsgruppe in einer mittels multivariater Regression berechneten Variable zusammen. Im zweiten Schritt kann diese

Variable dann bei allen vier Methoden zur Kontrolle des Confounding als Selektionskriterium bzw. in einem Regressionsmodell als Kovariable verwendet werden.

Abbildung 1: Design von Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien mit hypothetischem Beispiel

Kohortenstudie



Fall-Kontroll-Studie

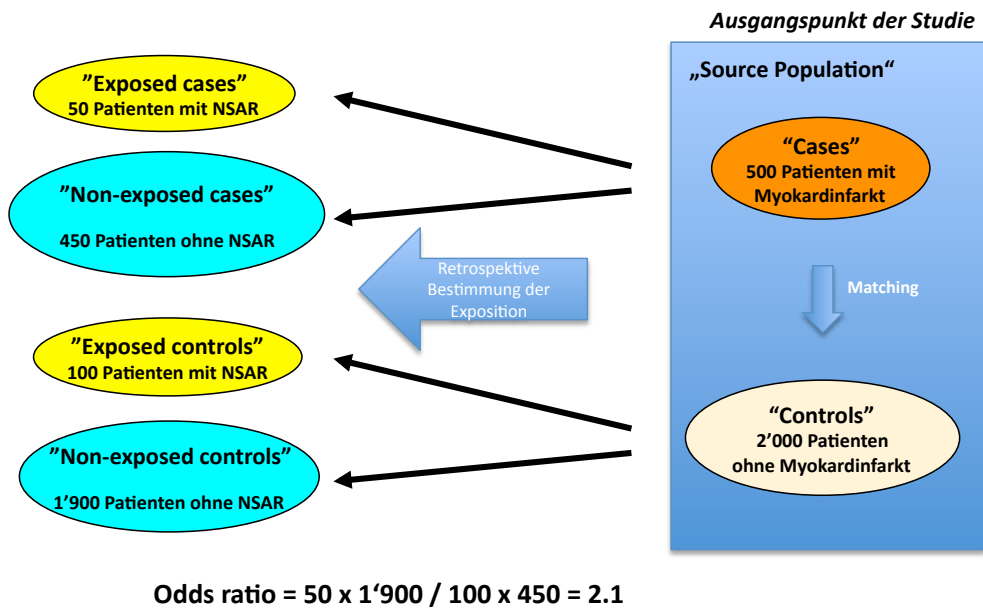


Abbildung 2: Konzept und Beispiel zum Problem von Störfaktoren (Confounding) in pharmakoepidemiologischen Studien.

Ein Confounder ist definitionsgemäss sowohl mit der Exposition als auch mit dem Outcome assoziiert. Hier soll die Frage geklärt werden, ob auch COX2-selektive NSAR zu einem erhöhten Risiko von Magenulcera führen. Man würde aber erwarten, dass Magenbeschwerden im Alltag ein Grund sind, speziell ein COX2-selektives NSAR zu verschreiben, denn sie werden als die in dieser Situation besser verträgliche Alternative vermarktet („Indication bias“). Gleichzeitig können Magenbeschwerden aber bereits ein frühes Zeichen eines sich entwickelnden Magenulkus sein. Somit sind Magenbeschwerden sowohl mit der Auswahl eines COX2-selektiven NSAR (der „Exposure“) als auch mit Magenulcera (dem „Outcome“) assoziiert und wirken somit als Confounder, welcher hier die Assoziation zwischen COX2-selektiven NSAR und Magenulcera im Sinne einer Verstärkung verfälschen würde.

