

Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen

Empfehlungen der Gesellschaft für Phytotherapie (GPHY)

Karin Kraft, Dieter Loew, Bernd Schneider und Fritz H. Kemper

Arbeitsgruppe „Anwendungsbeobachtungen“ der Gesellschaft für Phytotherapie, Köln

Zusammenfassung

Anwendungsbeobachtungen mit pflanzlichen Arzneimitteln sind in der Regel prospektive verordnungsepidemiologische Studien, die Aussagen zu Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ermöglichen sollen. Bisher existieren weder Gesetze noch konkrete normative Regelungen im Sinne der Pharmakovigilanz für die Methodik und die Auswertung von Anwendungsbeobachtungen. Es werden deshalb Leitlinien für Planung, Durchführung und Auswertung vorgestellt, die qualitativ hochwertige Untersuchungen ermöglichen. Insbesondere werden die erforderlichen Bestandteile eines Beobachtungsplans dargestellt und Vorschläge zur Gestaltung von Erhebungsbögen hinsichtlich obligatorischer, fakultativer und spezieller Inhalte gemacht. Ergänzend werden statistische Methoden zur Evaluation der therapeutischen Wirksamkeit mittels Anwendungsbeobachtungen vorgestellt.

Summary

Planning, Realisation and Evaluation of Post-Marketing-Surveillance Studies / Recommendations of the Gesellschaft für Phytotherapie (GPHY)

Post-marketing-surveillance studies with herbal drugs usually are prospective prescription-epidemiological studies, which should allow Statements on quality, efficacy and safety. Until now neither laws nor concrete normative guidelines for the methodology and the evaluation of post-marketing-surveillance studies are existing which could be used for pharmacovigilance. In the present paper guidelines for planning, realisation and evaluation are presented which should allow studies of high quality. The essential components required for the investigational plan are focussed. Also recommendations on the obligatory, optional and special components of the study protocols are made. Additionally statistical methods which allow the evaluation of the therapeutic efficacy are presented.

Key Words Herbal drugs, pharmacovigilance, post-marketing-surveillance studies, statistical evaluation

Arzneim.-Forsch/Drug Res. 47 (II), 990-994 (1997)

1. Einleitung

Anwendungsbeobachtungen (AWB) mit pflanzlichen Arzneimitteln sind, wie auch andere Arzneimittelprüfungen, ein wichtiges Werkzeug, um mit Hilfe der Gegebenheiten der ärztlichen Praxis Feststellungen zur Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln zu treffen.

Pflanzliche Arzneimittel werden vorrangig in der ärztlichen Praxis, insbesondere beim niedergelassenen Arzt, zur Behandlung vorübergehend auftretender Gesundheitsstörungen, von Befindlichkeitsstörungen mit Krankheitswert sowie chronisch verlaufender Erkrankungen eingesetzt. Daher hat eine Arbeitsgruppe der Gesellschaft für Phytotherapie (GPHY) Empfehlungen erarbeitet, die als allgemeine Basis für die organisatorische Planung, Durchführung und Auswertung von AWB dienen sollen. Das erklärte Ziel dieser Empfehlungen ist, die wissenschaftliche Qualität von AWB mit pflanzlichen Arzneimitteln zu verbessern und deren Aussagekraft zu erhöhen, um eine breitere Vertrauensbasis für die Verwendung von pflanzlichen Arzneimitteln zur allgemeinen Nutzung durch den Verbraucher zu schaffen,

die auch die arztbegleitete Selbstmedikation zur Erhaltung und Wiederherstellung der Gesundheit einschließt. Im Prinzip gleiche Grundsätze haben natürlich auch für Arzneimittel insgesamt Gültigkeit.

2. Aufgaben und Ziele von Anwendungsbeobachtungen

Im Rahmen der europäischen Verfahren zur Überwachung und Zulassung von Arzneimitteln sind AWB ein Instrument der systematischen Sammlung von Beobachtungsdaten (Arzneimittelsicherheit bzw. Post-Marketing-Surveillance [PMS]). Die Einrichtung eines Arzneimittelsicherheitssystems zur Erfassung eventueller Nebenwirkungen von Phytopharmaka ist ein zentrales Anliegen des BIOMED-Forschungsprojektes der European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) zur Definition allgemein verbindlicher europäischer Standards im Bereich der Phytotherapie. Gemäß der Bekanntmachung des damaligen Bundesgesundheitsamtes (BGA) vom 2. Mai 1988 [1] sind „spggenannte Beobachtungsstudien“ auch in Deutschland im Rahmen des vorgeschriebenen Zweijahresberichtes nach § 49 Abs. 6 AMG erwünscht.

AWB werden von der deutschen Zulassungsbehörde zur Überprüfung von Arzneimittelwirkungen nach der Markteinführung anerkannt.

Gesetze oder konkrete normative Regelungen für die Methoden und die Auswertung von AWB, wie sie für klinische Prüfungen existieren (AMG, Grundsätze klinischer Prüfungen, GCP), gibt es in Deutschland zur Zeit nicht. In den letzten Jahren sind jedoch mehrere Publikationen zur Methodik von AWB erschienen [2-6]. In Großbritannien wurden bereits 1988 verbindliche Richtlinien für die Durchführung von sog. PMS-Studien veröffentlicht [9]. Nach mehrfacher Überarbeitung sind diese Regeln in der „Draft notice to applicants for marketing authorisation for medicinal products for human use in the European Community; April 1996“ neu gefaßt worden [10]. AWB gehören zu den in Kapitel V. 4. „Company sponsored post authorisation safety studies“ geforderten Studien zur Pharmakovigilanz.

Die wichtigsten Ziele einer AWB im Rahmen der Pharmakovigilanz sind:

1. Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln bei breiter Anwendung unter Alltagsbedingungen in unselektierten Populationen,
2. Abschätzung der Häufigkeit seltener unerwünschter Ereignisse und Erfassung bisher unbekannter Risiken und Risikogruppen.

AWB bieten sich auch an zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Phytopharmaka im Nachzulassungsverfahren. Die gesetzlich vorgegebenen Beurteilungskriterien sind auf pflanzliche Arzneimittel in gleicher Weise anzuwenden wie auf chemisch definierte Arzneimittel, d. h. zum Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln mit bekanntem Wirkstoff werden AWB gemäß § 105 Abs. 4c AMG in Zusammenhang mit den Arzneimittelprüfrichtlinien ([9] Abschnitt V) ausdrücklich als wissenschaftliches Erkenntnismaterial anerkannt: „so weit die erwünschten und unerwünschten Wirkungen des Arzneimittels für den Menschen sich in hinreichendem Maße aus dem Erkenntnismaterial ergeben, können keine neuen Untersuchungen gefordert werden.“ Im wesentlichen sind folgende Studienziele denkbar:

1. Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Indikationen, für die klinische Prüfungen häufig nicht durchführbar sind (z. B. unspezifische Indikationen, seltene Erkrankungen, Befindlichkeitsstörungen mit Krankheitswert).
2. Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Patientengruppen, die in klinischen Prüfungen bisher nicht berücksichtigt wurden (z. B. Kinder, ältere Patienten, multimorbide Patienten, Schwangere, stillende Mütter).
3. Überprüfung der Akzeptanz, der Praktikabilität und des bestimmungsgemäßen Gebrauchs.
4. Ermittlung möglicher neuer Indikationen.

Durch die Anerkennung in europäischen Regelwerken sowie in den deutschen Arzneimittelprüfrichtlinien sind AWB ein wichtiges Instrument zur Gewinnung wissenschaftlichen Erkenntnismaterials im Rahmen der Arzneimittelforschung nach der Zulassung bzw. zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit im Rahmen der Nachzulassung. Ihren Aufgaben und Zielen kann die AWB jedoch nur genügen, wenn Planung, Durchführung und Auswertung hohen Qualitätsmaßstäben entsprechen. In erster Linie zählen dazu die objektive und korrekte Erfassung und Dokumentation der Daten.

3. Formale und rechtliche Anforderungen

Nach § 67 Abs. 6 AMG sind AWB „Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu

sammeln“. Dabei werden alltägliche Abläufe in der ärztlichen Praxis erfaßt, dokumentiert und ausgewertet, d. h. es handelt sich nicht um die experimentelle Überprüfung einer zuvor aufgestellten Hypothese wie bei der Durchführung einer klinischen Prüfung. Somit entfallen die besonderen Bestimmungen der §§40 ff AMG [10], die Grundsätze klinischer Prüfungen [11] und GCP-Empfehlungen der EG [12] bzw. der ICH [13].

Die AWB beschränkt sich darauf, die vom Arzt frei gewählte Therapie zu dokumentieren. Im Rahmen einer AWB werden ausschließlich Daten gesammelt, die bei der therapeutisch notwendigen Anwendung des Arzneimittels in der routinemäßigen Diagnose und Behandlung von Patienten mit einem zugelassenen oder als zugelassen geltenden Arzneimittel anfallen. Alle diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen werden vom behandelnden Arzt getroffen. AWB sind somit hinsichtlich Patientenauswahl, Diagnostik und Therapiedurchführung nicht-intervenierende, sog. verordnungsepidemiologische Untersuchungen.

In der Regel werden AWB prospektiv durchgeführt, retrospektive Auswertungen sind ebenso möglich. Die Einschaltung einer Ethikkommission hängt von der Art der AWB und den entsprechenden Ländervorschriften ab.

4. Methoden und Dokumentation

Obwohl eine Anwendungsbeobachtung nicht in die ärztlichen Therapiemaßnahmen eingreift, sollte die Datenerhebung anhand eines nach wissenschaftlichen Kriterien vor Beginn der Beobachtung festgelegten Beobachtungs- und Auswertungsverfahrens erfolgen. Nur bei strukturierter Erfassung der Patientengruppe und der zu dokumentierenden Zielgrößen sind die erhobenen Daten interpretierbar und die Datenerhebung damit gerechtfertigt. Diesem Ziel dienen Erfassungsplan und Erhebungsbogen.

4.1. Beobachtungs-/Erfassungsplan

Ähnlich wie bei einer klinischen Prüfung sind im Erfassungsplan Ziele und angewandte Methoden zu charakterisieren sowie die verantwortlichen Personen anzugeben. Der Erfassungsplan muß daher folgende Mindestangaben enthalten:

4.1.1. Einleitung und Rationale

Gründe für die Durchführung einer AWB können wie z. B. der Nachweis der Wirksamkeit und/oder Unbedenklichkeit, die Erfassung von Anwendungsmodalitäten, Praktikabilität oder Akzeptanz einer Therapie sein. Für eine AWB ist eine Begründung der Angemessenheit hinsichtlich des Erfassungsziels zu geben.

4.1.2. Verwendetes Arzneimittel

Das zu prüfende Arzneimittel soll genau bezeichnet werden mit Verweis auf die im Anhang des Erfassungsplans vorhandene Gebrauchs- und/oder Fachinformation; vorzugsweise soll die Deklaration der wirksamen Bestandteile in dem Beobachtungs-/Erfassungsplan aufgeführt werden.

4.1.3. Beteiligte Ärzte und Patienten

Die an der Prüfung teilnehmenden Ärzte sollen hinsichtlich der angestrebten Anzahl und Fachrichtung sowie des Verfahrens ihrer Auswahl (z. B. über den Außendienst oder ein Auftragsinstitut) informiert werden. Die Gesamtzahl und die maximale Zahl der Patienten pro Arzt sollen festgelegt sowie die zu beobachtende Patientengruppe anhand von Einschluß- und Ausschlußkriterien definiert werden. Es können bestimmte Indikationen oder Untergruppen z. B. ältere Patienten, Kinder, Schwangere, bestimmte Risikogruppen ausgewählt werden, ohne daß dadurch der nicht-intervenierende Charakter der AWB verletzt würde.

4.1.4. Wissenschaftlicher Projektleiter

Bei der AWB empfiehlt sich die Einsetzung eines wissenschaftlichen Projektleiters (Koordinator), der für die organisatorische Planung der AWB unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten, die Beachtung der rechtlichen, ethischen und formalen Aspekte, die Erstellung der Unterlagen und die Durchführung der Untersuchung verantwortlich ist. Die Grundlagen der ärztlichen Schweigepflichtung (Arztgeheimnis) sind zu beachten.

4.1.5. Unterrichtung der Ärzte

Obwohl im Erfassungsplan über die Besonderheiten einer Anwendungsbeobachtung und die grundlegenden Ziele der Studie informiert wird, ist es vor allem bei umfangreichen oder methodisch aufwendigen Studien sinnvoll, die teilnehmenden Ärzte zur Dokumentation der Befunde anzuleiten und sie über eingesetzte Verfahren zur Qualitätssicherung zu unterrichten.

4.1.6. Beobachtungs-/Erfassungsablauf

Der Beginn und das vorgesehene Ende der AWB sowie die Beobachtungsdauer für den einzelnen Probanden/Patienten sind anzugeben. Mit dieser Festlegung der Beobachtungsdauer wird dem Arzt keine bestimmte Therapiedauer vorgegeben.

Die zeitliche Abfolge und Anzahl der einzelnen Untersuchungstermine wird grundsätzlich für jeden Teilnehmer an der AWB individuell durch den Arzt festgelegt. Dies schließt jedoch nicht aus, daß bestimmte Untersuchungsabstände vorgegeben und eingehalten werden, um eine bessere interindividuelle Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erreichen.

4.1.7. Untersuchungstermine und Beobachtungsvariablen

Die Dokumentation der ärztlichen Befunde soll zu folgenden Terminen erfolgen:

- Aufnahmeuntersuchung mit Basisdokumentation
- Folgeuntersuchungen in vorgegebenen Abständen
- Reguläre Abschlußuntersuchung bzw. Dokumentation eines vorzeitigen Therapieendes

Die vom Arzt bei diesen Terminen jeweils zu dokumentierenden Variablen sind aufzulisten (siehe 4.2.). Wegen des nicht-intervenierenden Charakters können in einer AWB grundsätzlich nur diejenigen Variablen erfaßt und dokumentiert werden, die im Rahmen der routinemäßigen ärztlichen Diagnostik und Therapie ohnehin anfallen. Allenfalls können zusätzlich diagnostische Maßnahmen veranlaßt werden, die den Patienten in keiner Weise belasten oder gefährden (wie z. B. Bestimmung von Elektrolyten im Blut, wenn ohnehin Blut zur Messung von Enzymaktivitäten entnommen wird). Die Kosten derartiger Zusatzuntersuchungen dürfen jedoch nicht über die Krankenkassen abgerechnet werden. Die ärztlichen Befunde sollen möglichst lückenlos erfaßt werden. Insbesondere die Dokumentation von demographischen Daten, anamnestischen und diagnostischen Befunden, Dosierungsangaben und zeitlichen Verläufen sowie die Erfassung und Bewertung von unerwünschten Ereignissen sollen vollständig sein.

4.1.8. Dokumentation unerwünschter Ereignisse

Die Dokumentation der Unbedenklichkeit eines Arzneimittels bei der routinemäßigen Behandlung von Patienten bzw. die Risikoerfassung ist eine der zentralen Aufgaben einer Anwendungsbeobachtung. Dies setzt voraus, daß alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse - nicht nur die Nebenwirkungen - von den beteiligten Ärzten fortlaufend erfaßt und bewertet werden.

4.1.9. Durchführung der Untersuchung

Zur Durchführung einer AWB gehört die Auswahl von Ärzten, die Zustellung und Rücknahme der Beobach-

tungsbögen und die laufende Betreuung der Ärzte bis zum Abschluß der Untersuchungen. Es gibt mehrere Methoden der Durchführung, entsprechend der jeweiligen konkreten Aufgabenstellung. Sie können vom pharmazeutischen Unternehmer, von Ärzten, von Auftragsforschungsinstituten oder von Fachgesellschaften durchgeführt werden. Die gewählte Methode soll im Beobachtungs-/Erfassungsplan genau beschrieben werden.

4.1.10. Biometrische Planung und Auswertung

Die biometrische Planung und Auswertung einer Anwendungsbeobachtung soll durch eine(n) qualifizierte(n) Biometriker(in) erfolgen. Die Auswertungsverfahren müssen den Fragestellungen und den besonderen Gegebenheiten der AWB angemessen sein. Es sollen insbesondere die Besonderheiten bei der Auswahl der Behandlungseinrichtungen, Patienten sowie zusätzliche Kenntnisse über die beteiligten Behandlungseinrichtungen, Patientenpopulationen, Verschreibungsgewohnheiten u. ä., die nicht unmittelbar in den erfaßten Daten zum Ausdruck kommen, bei der Auswertung berücksichtigt werden. Wichtig ist, daß die vorgesehenen Auswertungsverfahren bzw. -Strategien vor Beginn der AWB im Erfassungsplan festgelegt und begründet werden (konfirmatorisches Prinzip). Auf biometrische Verfahren zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels mit AWB wird im Abschnitt 5 gesondert eingegangen.

4.1.11. Qualitätssicherung

Große Bedeutung kommt den Maßnahmen zur Qualitätssicherung von AWB zu. Die Überprüfung von Originalaufzeichnungen durch einen Monitor zum Zwecke der Qualitätssicherung einer Anwendungsbeobachtung ist angebracht und datenschutzrechtlich unbedenklich, wenn diese Datenkontrolle in Form der sog. Interviewtechnik erfolgt und der Monitor keinen direkten Einblick in die Patientenkarte erhält. Im Erfassungsplan sollen entsprechende Überprüfungen ausdrücklich vorgesehen werden.

4.1.12. Anzeigepflicht

Gemäß §67 Abs. 6 AMG sind AWB den kassenärztlichen Bundesvereinigungen (KBV bzw. KZBV) sowie den zuständigen Bundesoberbehörden (BfArM bzw. PEI) anzuzeigen.

4.1.13. Honorierungsmodus und Kostenerstattung

Zwischen den teilnehmenden Ärzten und dem Auftraggeber der AWB soll eine schriftliche Honorarvereinbarung mit Beschreibung der zu erbringenden ärztlichen Leistungen getroffen werden. Es wird vom Auftraggeber nur der Aufwand für die Dokumentation der Befunde und gegebenenfalls der Zusatzuntersuchungen vergütet, da die Kosten für alle indizierten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen von den Kassen getragen werden. Die verwendeten Arzneimittel werden ärztlich rezeptiert und durch die Apotheke abgegeben. Es dürfen keine Arzneimittel mit der Kennzeichnung „Zur Klinischen Prüfung bestimmt“ eingesetzt werden.

4.1.14. Publikation der Ergebnisse

Nach Abschluß der Anwendungsbeobachtung soll auf der Basis des biometrischen Berichts ein integrierter klinisch-biometrischer Abschlußbericht erstellt werden. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse hat in gegenseitigem Einvernehmen der Beteiligten zu erfolgen.

4.1.15. Literatur

Der Erfassungsplan soll Quellenangaben und im Anhang die Gebrauchs- und/oder Fachinformation des zu untersuchenden Arzneimittels enthalten.

4.1.16. Unterschriften der Verantwortlichen

An der AWB verantwortlich Beteiligte sollen bestätigen, daß der Erfassungsplan, der Erhebungsbogen und die dazugehörigen Anlagen die zur Durchführung der Anwendungsbeobachtungen notwendigen Informationen und Bestimmungen enthalten, die Datenerhebung nach diesem Erfassungsplan durchgeführt und dokumentiert wird und die gesetzlichen Bestimmungen und getroffenen Vereinbarungen eingehalten werden.

4.2. Erhebungsbogen

Der Auftraggeber einer AWB soll den beteiligten Ärzten für jeden Patienten einen nummerierten und nach Möglichkeit paginierten Erhebungsbogen zur Verfügung stellen, damit eine strukturierte und einheitliche Dokumentation der zu erhebenden Daten erfolgt. Die Qualität des Erhebungsbogens ist für die Aussagekraft der Studienergebnisse ausschlaggebend. Alle im Erfassungsplan vorgegebenen Variablen müssen daher auch im Erhebungsbogen aufgeführt sein. Es sollte geprüft werden, welche Parameter zur Zielerreichung tatsächlich notwendig und sinnvoll sind.

Auch die formale Gestaltung des Erhebungsbogens ist von großer Bedeutung für die Datenqualität. Der Aufbau des Erhebungsbogens und die optische Gestaltung sollen dem Routineablauf in der Arztpraxis angepaßt sein. Die zu erhebenden Informationen lassen sich in zwei Gruppen einteilen:

1. obligatorische Inhalte, die bei allen Patienten/Probanden zu dokumentieren sind,
2. fakultative (ergänzende) und spezielle Inhalte, die entweder nur für bestimmte Untersuchungsgruppen relevant sind oder sich auf zusätzliche Fragestellungen beziehen.

4.2.1. Obligatorische Inhalte

4.2.1.1. Aufnahmeuntersuchung mit Basisdokumentation

- Datum,
- Demographische Informationen, (Initialen, Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, ethnische Zugehörigkeit),
- Anamnestiche Informationen (Art der Gesundheitsstörung/Symptome, bisherige Erkrankungsdauer bzw. Dauer der Symptome, Vorerkrankungen mit Vortherapie [abgesetzt?]),
- Diagnose mit Schweregrad der Erkrankung (Symptome),
- Begleitdiagnosen/Begleiterkrankungen (ursächlich verantwortlich, fördernd, unabhängig) mit Begleittherapie,
- Bisherige Behandlungsdauer,
- Befund,
- Therapie der verordnungsrelevanten Erkrankung mit Angabe der Initialdosis.

4.2.1.2. Folgeuntersuchungen

- Datum,
- Befund,
- Schweregrad der Erkrankung (Symptome),
- Begleiterkrankungen,
- Fortsetzung bzw. Veränderung von Vor-Therapien, Begleit-Therapien und Zusatzbehandlungen,
- Folgedosierung des AWB-Präparates zur Behandlung der verordnungsrelevanten Erkrankung,
- Weitere Therapiemaßnahmen,
- Stationäre Überweisung im Beobachtungszeitraum,
- Unerwünschte Ereignisse.

4.2.1.3. Ende der Beobachtung

- Datum,
- Information, ob reguläres Ende oder vorzeitiger Therapieabbruch,

- Falls Therapieabbruch: Abbruchgründe,
- Evtl. Fortsetzung der Therapie,
- Befund,
- Status der relevanten Erkrankung (noch bestehende Symptome),
- Gesamturteil zur Wirksamkeit,
- Gesamturteil zur Verträglichkeit und Akzeptanz,
- Unerwünschte Ereignisse.

4.2.2. Fakultative/spezielle Inhalte

4.2.2.1. Aufnahmeuntersuchung mit Basisdokumentation

- Demographische Informationen (z. B. Familienstand, Schulabschluß, Beruf, ggf. spezielle Angaben zur Schwangerschaft oder Stillzeit),
- Anamnestiche Informationen (je nach Fragestellung z. B.: Remission, Rezidive, Allergien, Stoffwechseldefekte, Nikotin, Alkohol, Arzneimittel-/Drogenabusus, spezifische Diät),
- Laborparameter,
- Ggf. Zusatztherapie als Adjuvans zur hier relevanten Therapie,

Bei erforderlicher Mitarbeit des Patienten: Aufklärung und Einwilligung; Information über Art und Umfang der Mitarbeit (z. B. Führen eines Tagebuchs, Angaben zur Befindlichkeit, Ausfüllen eines Fragebogens usw.),

- sonstige spezifische Informationen.

4.2.2.2. Folgeuntersuchungen

- Krankschreibung im Beobachtungszeitraum,
- Laborparameter,
- Ggf. Zusatztherapie als Adjuvans zur hier relevanten Therapie,
- ggf. weitere Mitarbeit des Patienten.

4.2.2.3. Ende der Beobachtung

- Bei erforderlicher Mitarbeit des Patienten: Gesamtbeurteilung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit; ggf. Einsammeln eines Tagebuchs bzw. Fragebogens usw.,
- Laborparameter,
- ggf. weitere Mitarbeit des Patienten.

5. Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit mit AWB

Der Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit eines Medikaments erfordert einen unverzerrten Vergleich der therapeutischen Ergebnisse (Heilungen, Besserungen), die mit dem Medikament in einer repräsentativen und indizierten Patientenpopulation zu erzielen sind, mit den Resultaten, die ohne das Medikament (oder mit einem anderen Medikament) bei einer „statistisch strukturgleichen“ Population zu erwarten sind (d. h. daß die Patienten der Prüf- und Kontrollgruppe als unabhängig und zufällig aus derselben Population herausgegriffen angesehen werden können). Bei kontrollierten klinischen Studien wird ein solcher Vergleich durch die Einbeziehung einer Kontrollgruppe und die randomisierte (und gegebenenfalls doppelblinde) Zuteilung der Prüfbehandlung und Kontrollbehandlung (z. B. Placebo) zu den in die Studie (nach vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien) aufgenommenen Patienten ermöglicht. Bei der AWB wird die Strukturgleichheit zwischen Prüf- und Kontrollgruppe nicht von vornherein durch das Auswahlverfahren der Randomisation gewährleistet. Die zum Vergleich erforderlichen Kontrollbefunde müssen von Patientenpopulationen genommen werden, die sich von der mit dem Prüfmedikament behandelten Population in wesentlichen Strukturmerkmalen unterscheiden können. Um eine Vergleichbarkeit der Therapieergebnisse zu erreichen, müssen geeignete biometrische Verfahren angewandt werden. Diese Verfahren setzen die Kenntnis rele-

vanter Strukturmerkmale für beide Behandlungsgruppen und Modellannahmen über den Einfluß dieser Merkmale auf den Krankheitsverlauf voraus. Auf der Basis dieser Daten und Modelle ist u. U. ein Ausgleich (adjustment) der Strukturunterschiede bei der Bewertung der Therapieunterschiede möglich. Dies kann durch Bildung strukturhomogener Subgruppen (matching) und Therapievergleich innerhalb dieser Subgruppen oder durch einen rechnerischen Ausgleich der Strukturunterschiede (z. B. Kovarianzanalysen) geschehen. Die Validität dieser Ausgleichverfahren ist zu überprüfen und nachzuweisen.

Die geeigneten Ausgleichverfahren hängen von der Fragestellung und der Art der AWB ab. Bei AWB, in denen nur die Daten von Patienten, die mit dem Prüfmedikament behandelt wurden, erfaßt werden, sind als Vergleichsdaten oft nur die von „historischen Kontrollen“ verfügbar. Bei diesen Kontrolldaten kann es sich um Therapieergebnisse von Patienten handeln, die in derselben oder in anderen Behandlungseinrichtungen (i. a. zu einem früheren Zeitpunkt) wegen der gleichen Erkrankung ohne das Prüfmedikament behandelt wurden; es kann sich aber auch um bereits veröffentlichte Daten früherer AWB handeln. Selbst wenn für diese historischen Befunde relevante Strukturdaten (prognostische Variablen) zur Verfügung stehen, ist bei der Analyse der Vergleichbarkeit zu prüfen, ob Art und Qualität der Datenaufzeichnung (auch der therapeutischen Ergebnisse) mit der AWB vergleichbar sind. Bei dem Therapievergleich sind die Strukturunterschiede zu berücksichtigen und geeignet auszugleichen (matched-pairs-Technik, Subgruppenanalyse, Kovarianzanalysen). Eine interessante Möglichkeit zur statistischen Analyse historischer Vergleiche, bei denen Strukturunterschiede und Unterschiede in den Erfolgsverteilungen berücksichtigt werden, bieten die Konzepte der Bayesianischen Statistik (vgl. 16).

Eine bessere Möglichkeit für Kontrollbefunde bieten therapeutische Kohortenstudien. Bei diesen Studien werden prospektiv in einer oder mehreren Behandlungseinrichtungen alle Patienten erfaßt, die wegen der interessierenden Erkrankungen behandelt werden. Der Arzt ist frei in seiner Therapieentscheidung. Es sollen aber entweder in derselben oder in anderen, an der AWB beteiligten Einrichtungen neben dem Prüfmedikament auch andere Therapien zur Anwendung kommen. Die 'Kohorte' der erfaßten Patienten soll also in dem Sinne 'umfassend' (comprehensive) sein, daß in ihr nicht nur das Prüfmedikament, sondern auch andere Therapieverfahren, die zur Kontrolle dienen können, angewandt werden. Es werden die angewandten Therapien (auch Therapiewechsel) und die dabei zu beobachtenden Befundverläufe nach festgelegten Kriterien erfaßt und dokumentiert. Der Vorteil dieser Studien besteht darin, daß alle relevanten Daten in vorgegebener Qualität (u. U. mit Beteiligung von Monitoren) aufgezeichnet und dokumentiert werden. Eine Analyse der Strukturunterschiede und gegebenenfalls ein Ausgleich dieser Unterschiede beim Therapievergleich ist daher nicht durch Unterschiede in der Datenqualität beeinträchtigt. Analog zu den epidemiologischen Kohortenstudien sind in den therapeutischen Kohortenstudien die angewandten therapeutischen Maßnahmen (Interventionen) als willkürliche Ereignisse aufzufassen. Mit der biometrischen Analyse ist festzustellen, welchen therapeutischen 'Gewinn' oder 'Verlust' ein Patient mit gegebenen individuellen Strukturmerkmalen zu erwarten hat, wenn er statt der Kontrollbehandlung das Prüfmedikament bzw. statt des Prüfmedikaments die Kontrollbehandlung erhalten würde. Methodische Ansätze für diese Analyse finden sich z. B. bei Rubin [14] oder Berry et al. [15]. Zur globalen Bewertung sind diese individuell zu erwartenden Unterschiede in geeigneter Form (unter Berücksichtigung

der Strukturunterschiede und der willkürlichen Zuordnung der Behandlungen) zusammenzufassen und in eine Entscheidungsregel über die Wirksamkeit des Medikaments einzubringen. Darüber hinaus können aber auch Patientengruppen (mit speziellen Strukturmerkmalen) identifiziert werden, bei denen das Prüfmedikament besonders indiziert, und solche, bei denen es weniger indiziert ist. In analoger Weise können auch die beobachteten Risiken der Therapien vergleichend bewertet und so eine valide Nutzen/Risiko-Abschätzung vorgenommen werden.

Weiterführende Ausführungen zur statistischen Auswertung sind in der Publikation „Empfehlungen der Gesellschaft für Phytotherapie (GPHY) zur Planung, Durchführung und Auswertung von AWB“ [16] enthalten.

Korrespondenz: Gesellschaft für Phytotherapie e.V., Siebengirgsallee 24, D-50939 Köln

6. Literatur

- [1] Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln vom 02. 05. 1988, Prüfung von Arzneimitteln: BAnz. Nr. 94 vom 20. 05. 1988 - [2] Linden, M., Baier, D., Beiting, H. et al., Leitlinien zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen (AWB) in der Psychopharmakotherapie. Nervenarzt **65**, 638 (1994) - [3] Sickmüller, B., Kleist, H., Pharm. Ind. 53, 529 (1991) - [4] Victor, N., Schäfer, H., Nowak, H., in: Medizinische Informatik und Statistik, K., Überla, O. Rienhoff, N. Victor (Hrsg.), pp. 42, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg etc. (1991) - [5] Kiep, G., Bethge, H., Deutsches Ärzteblatt **93**, A-3008 (1996) - [6] Herbold, M., Deutsches Ärzteblatt **93**, A-3010 (1996) - [7] Guidelines on Post Marketing Surveillance. Br. Med. J. 297, 142 (1998) - [8] Commission of the European Communities (III/5371/1996): Draft Notice to Applicants for marketing authorisations for medicinal products for human use in the European Community; April 1996 - [9] 5. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 17. August 1994 - [10] Bekanntmachung von Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln: 5.1 und 5.2. BAnz. Nr. 243 vom 30. Dez. 1987 - [11] Bekanntmachung der Neufassung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien. BAnz. Nr. 96a vom 20. 05. 1995 - [12] Note for Guidance: Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community vom 11. Juli 1990 (GCP-Richtlinien) - [13] ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice vom 1. Mai 1996 (ICH EWG E6) - [14] Berry, D. A., Stangl, D. K. (eds.), Bayesian Biostatistics, Marcel Dekker Inc., New York-Basel etc. (1996) - [15] Rubin, D. B., Biometrics 47, 1213 (1991) - [16] Empfehlungen der Gesellschaft für Phytotherapie (GPHY) zur Planung, Durchführung und Auswertung von AWB. Klin. Pharmakol. Akt. 7, 76 (1996)

Eine Publikation dieses Artikels erfolgt auch in „die pharmazeutische industrie“.